



Universidad de Valladolid



ioba

Instituto Universitario de
Oftalmobiología Aplicada

TRABAJO FINAL DE MÁSTER

“Análisis de los efectos de anti-factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) sobre el desprendimiento del epitelio pigmentario asociado a DMAE exudativa”

Alumna: Nataliia Karandiuk

Tutor del TFM: Dra. María Isabel López Gálvez

Master: Retina

Universidad de Valladolid

2015-2016

AGRADECIMIENTOS

Quiero dar las gracias a mi tutora del trabajo fin de máster a la Dra. María Isabel López Gálvez por su tiempo, esfuerzo, apoyo y paciencia. Este trabajo no podría haberse realizado sin su dedicación y capacidad de compartir y difundir conocimiento. Le agradezco también su tolerancia en lo que se refiere a mis varios errores gramaticales y de expresión en español, porque le di más trabajo que cualquier otro estudiante.

Gracias al Profesor José Carlos Pastor por su exigencia y su profesionalidad gracias a los cuales creció mi interés por la Retina.

No podía dejar de mencionar al Profesor Agustín Mayor Iscar por su valiosa ayuda en el análisis estadístico.

Quiero agradecer especialmente a muchas personas que también han aportado su apoyo, paciencia y motivación para que este trabajo llegue a su fin, a la Dra. Lucía Manzananas Leal, al Dr. José Ignacio Alonso de la Fuente.

Gracias a mis amigos y compañeros al Dr. Félix Manco, a la Dra. Rosalba Ramoay a la Dra. Sonia Cecilia Labrador por la confianza, amistad y el afecto, a la Dra. Sara C. Toledo por escucharme y animarme.

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)

D./Dña. María Isabel López Gálvez

en calidad de Tutora de la alumna

D. /Dña. Natalia Karandiuk

del Máster en: Retina

Curso académico: 2015-2016

CERTIFICA haber leído la memoria del Trabajo de Fin de Máster titulado **“Análisis de los efectos de anti-factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) sobre el desprendimiento del epitelio pigmentario “**

y estar de acuerdo con su exposición pública en la convocatoria de Septiembre

(indicar julio o septiembre)

En Valladolid a 27 de Agosto de 2016

Vº Bº



Fdo.: María Isabel López Gálvez

El/La Tutor/a



**DOCUMENTO APROBACION
DEFINITIVA CINV**

Código:	FO-P07-12
Edición:	01
Unidad:	IHCUV
Fecha:	13/02/2015
Pág.:	1 de 1



D. DAVID ANDALUZ OJEDA, Presidente de la Comisión de Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, una vez revisado el proyecto:

Título: "Análisis de los efectos de la terapia antiangiogenica (anti-VEGF) sobre el desprendimiento del epitelio pigmentario asociado a DMAE exudativa".

Investigador Principal: D^a NATALIA KARANDIUK

Equipo Investigador: D^a María Isabel López Gálvez, D^a Lucia Manzanos Leal, D. José Ignacio Alonso.

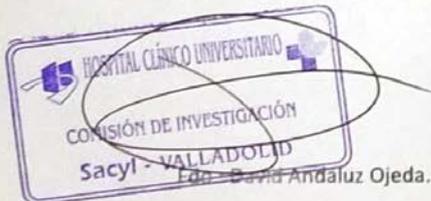
Servicios Implicados: Servicio de Oftalmología.

Informa que la **Comisión de Investigación ha decidido:**

La **APROBACIÓN DEFINITIVA** del Proyecto.

En Valladolid a, 21 de Enero de 2016

El Presidente de la Comisión de Investigación



Por el Director Gerente del Hospital Clínico Universitario de Valladolid La Directora Médico



CINV 16-06

Observaciones

- Se aconseja almacenar la información clínica en el Sistema de Gestión de Datos para Investigación (SGDI)

ABREVIATURAS

- AF - autofluorescencia
- AFG - Angiografía con fluoresceína
- AG – atrofiageográfica
- ANCHOR – Anti-VEGF Antibody for the Treatment of the predominantly classic CNV in AMD
- anti-VEGF - anti-factor de crecimiento endotelial vascular
- AV – agudeza visual
- AVI – Angiografía con verde indocianina
- BM – membrana de Bruch o Bruch's Membrane
- CATT – Comparison of AMD Treatments Trials
- CMT – espesor macular central o Central Macular Thickness
- CRSC – coriorretinopatía serosa central
- DEP – desprendimiento del epitelio pigmentario
- DEPD - desprendimiento del epitelio pigmentario drusenoidal
- DEPF - desprendimiento del epitelio pigmentario fibrovascular
- DEPH - desprendimiento del epitelio pigmentario hemorrágico
- DEPS - desprendimiento del epitelio pigmentario seroso
- DMAE – degeneración macular asociada a la edad
- EPR – epitelio pigmentario retiniano
- ETDRS – Early Treatment Diabetic Retinopathy Study group
- FIS – fluido intrarretiniano
- FSR – fluido subretiniano
- HARBOR -A Study of Ranibizumab Administered Monthly or on an As-needed Basis in Patients With Subfoveal Neovascular Age-related Macular Degeneration
- IVM – interfase vítreo-macular
- logMar – logaritmo del mínimo ángulo de resolución
- MARINA – Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD
- MER – membrana epirretiniana
- MPS – Macular Photocoagulation Study
- NVC – neovascularización coroidea
- OCT – tomografía de coherencia óptica u Optical Coherence Tomography
- PCV – vasculopatía coroidea polipoidea o Plipoidal Coroidea Vasculopathy
- PDT – terapia fotodinámica o Photodynamic Therapy
- PHR – puntos hiperreflectivos
- PrONTO – Prospective Optical Coherence Tomography (OCT) Imaging of Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration (AMD) Treated with intraOcular Ranibizumab
- PTAMD – tratamiento profiláctico de la degeneración asociada a la edad o Prophylactic Treatment of AMD
- rAAV – células de la retina con vectores adeno-asociados recombinantes
- RAP - proliferación angiomasiosa retiniana o Retinal Angiomasious Proliferation
- SD-OCT - tomografía de coherencia óptica del dominio espectral o Spectral Domain Optical Coherence Tomography
- SERV – Sociedad Española de Retina y Vítreo
- TAP – Treatment of Age related macular degeneration with Photodynamic therapy
- TD-OCT - tomografía de coherencia óptica del dominio temporal o Time Domain Optical Coherence Tomography
- T&E – Tratar y Extender (Treat and Extend)
- tPA – activador de plasminogeno de tejido subretiniano o tissue Plasminogen Activator
- VIP – verteporfina en la terapia fotodinámica o Verteporfin in the Photodynamic therapy
- VRC – volumen retiniano central

RESUMEN

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) representa, en la actualidad, un importante problema de salud pública en todos los países desarrollados. Está considerada como la principal causa de ceguera legal por encima de los 50 años y una de las primeras causas de mala visión.

La implicación del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) en su patogenia y la llegada de la terapia antiangiogénica han cambiado su pronóstico funcional, si bien es cierto que la eficacia de la misma depende de la pauta de tratamiento y de algunos factores de riesgo bien definidos como la edad, el tabaco, la agudeza visual inicial, las características tomográficas y dentro de estas ha despertado particular interés en los últimos años el **desprendimiento del epitelio pigmentario (DEP)**. La presencia del DEP se considera como un predictor importante de pérdida de visión en pacientes con degeneración macular asociada a la edad (DMAE).

Objetivos: El objetivo principal de este trabajo ha sido valorar la influencia del DEP en el resultado anatómico y funcional de la terapia anti-VEGF en los pacientes del área Este de Valladolid con DMAE exudativa.

Métodos: Estudio retrospectivo, transversal y descriptivo de los pacientes de área Este de Valladolid diagnosticados de DMAE exudativa con DEP asociado y tratados con terapia anti-VEGF de forma prolongada durante el periodo 2011-2016. Las variables principales fueron la respuesta anatómica y funcional al tratamiento con inyecciones intravítreas de anti-VEGF. Las variables secundarias fueron las variables clínicas, tomográficas cualitativas y cuantitativas y la seguridad.

Resultados: Se incluyeron en el análisis 44 pacientes (46 ojos) con DMAE exudativa y DEP asociado que fueron tratados con terapia anti-VEGF durante el periodo de estudio, siendo ranibizumab el fármaco más utilizado (65,2%). El 32,6% ganaron más de 1 línea de agudeza visual. La agudeza visual media inicial se situó en $0,4 \pm 0,42$ LogMar y la final en $0,4 \pm 0,3$ LogMar ($P > 0,05$). El número medio de inyecciones fue de 9 y el tiempo medio de seguimiento de 18 meses. Solo desapareció el DEP en un paciente y la respuesta del mismo fue independiente de que se llevase o no la fase de carga. Las variables que más influyeron a la respuesta funcional fueron la agudeza visual inicial y el tipo de neovascularización coroidea, los que fueron estadísticamente significativos mientras que las variables cuantitativas que se correlacionaron con la respuesta anatómica de la enfermedad fueron el espesor macular central (CMT) y volumen retiniano central (VRC). La respuesta anatómica del DEP se correlacionó con la extensión y el volumen del DEP. El porcentaje de las roturas del epitelio pigmentario retiniano hallado fue 2,2%.

Conclusión: La presencia de los DEPs condiciona la respuesta a la terapia antiangiogénica en la práctica clínica en los regímenes PRN en los pacientes con DMAE y deben de considerarse en la individualización de los tratamientos aunque se necesitan más estudios que ayuden a comprobar estos datos.

ABREVIATURAS	6
RESUMEN	7
ÍNDICE	8
1.INTRODUCCIÓN	9
1.1.Degeneración macular asociada a la edad	9
1.1.2 Clasificación de la DMAE	10
1.1.3 Neovascularización coroidea	11
1.1.3.1 Clasificación de neovascularización coroidea	11
1.1.4 Desprendimiento del epitelio pigmentario	12
1.1.4.1 Características clínicas y las de imagen del DEP drusenoso	12
1.1.4.2 Características clínicas y las de imagen del DEP seroso	13
1.1.4.3 Características clínicas y las de imagen del DEP fibrovascular	14
1.1.4.4 Características clínicas y las de imagen del DEP hemorrágico	14
1.1.5 Tratamiento de los DEPs	15
1.1.6 Complicaciones	16
1.2. El papel de tomografía de la coherencia óptica (OCT) en el control de la DMAE	17
1.3.JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO	20
2.HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	21
2.1. HIPÓTESIS DE TRABAJO	21
2.2.OBJETIVO PRINCIPAL	21
2.3.OBJETIVOS SECUNDARIOS	21
3.MATERIAL Y MÉTODOS	22
3.1.POBLACIÓN DE ESTUDIO	22
Criterios de inclusión	22
Criterios de exclusión	22
3.2.METODOLOGÍA	22
Agudeza visual	23
TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT)	23
Protocolo de recogida de las variables tomográficas en el estudio	23
Respuesta al tratamiento anti-VEGF	26
3.3 ANÁLISIS ESTADÍSTICO	27
4.RESULTADOS	28
4.1.DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA	28
4.2.RESPUESTA A LA TERAPIA ANTI-VEGF	32
4.3. ANÁLISIS DE FACTORES DE RESPUESTA	33
4.4. ANÁLISIS DE LA IMPLICACIÓN FUNCIONAL DE LAS VARIABLES TOMOGRÁFICAS	34
4.5. ANÁLISIS DE SEGURIDAD	34
4.5. ANÁLISIS DE CONCORDANCIA ENTRE INVESTIGADORES	34
5.DISCUSIÓN	35
6.CONCLUSIONES	38
7.BIBLIOGRAFIA	39

1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una de las principales causas de ceguera irreversible y discapacidad visual en todo el mundo por encima de 50 años y uno de los problemas oftalmológicos de mayor trascendencia socio sanitaria.

De acuerdo con los datos facilitados por la Organización Mundial de la Salud (OMS), la DMAE es la cuarta causa de ceguera en la población general (7%), después de las cataratas (39%), los errores refractivos no corregidos (18%) y el glaucoma (10%)¹.

En España su prevalencia se sitúa en torno al 1,5% en la población general aunque estas cifras varían dependiendo de la edad de la población analizada al ser un proceso relacionado con el envejecimiento. Por ejemplo, si se considera la población española mayor de 55 años (población con mayor probabilidad de padecer DMAE) la prevalencia aumenta hasta el 5,3% y hasta el 35% en los mayores de 75 años y dado que se estima que para 2050 la población mayor de 65 años representará el 33% de la población española, el número de casos de DMAE también se incrementará de forma significativa agravando aún más la situación¹.

La DMAE es una enfermedad de etiopatogenia multifactorial y compleja causada por una combinación de factores genéticos, ambientales y del estilo de vida, siendo la edad el factor de riesgo más importante. La investigación genética y epidemiológica ha establecido el papel innegable de la genética en su patogenia. De acuerdo con los datos publicados en 2005 por Seddon JM et al el peso del componente hereditario se sitúa entre el 45% y el 70%². Desde entonces, el protagonismo de los factores genéticos ha ido aumentando, ya que no solo influyen en la aparición (el riesgo de padecer una DMAE cuando hay antecedentes familiares es 3 veces mayor) sino también en la progresión y en la respuesta al tratamiento.

La variación en el gen de factor H del complemento (CFH), se asoció a la DMAE por primera vez en 2005, y desde entonces se han relacionado distintos locus tanto con la enfermedad como con el subtipo de DMAE. Se han identificado más de 25 genes y 34 locus implicados en su desarrollo si bien los de mayor peso hasta ahora son el CH, el C2/CFB y el ARMS2.

(https://nei.nih.gov/news/pressrelease/new_genetic_clues_amd, 2015)

Desde el punto de vista clínico es una enfermedad de curso progresivo y en la que se describen dos variantes en su estadio avanzado: la forma húmeda caracterizada por el desarrollo de membranas neovasculares coroideas (CNV) y la atrofia geográfica caracterizada por la atrofia y desaparición del epitelio pigmentario de la retina en el área macular. Los alelos de riesgo CFH se asocian preferentemente con el desarrollo de atrofia geográfica mientras que los alelos de riesgo ARMS2 están relacionados preferentemente con riesgo de CNV³.

La definición de la Degeneración macular asociada a la edad y su clasificación ha ido cambiando progresivamente conforme se ha ido avanzando en el conocimiento de la patogenia de esta enfermedad. El compromiso ocular es generalmente bilateral, aunque su manifestación puede no ser simultánea y de la misma severidad.

Afecta al complejo epitelio pigmentario de la retina (EPR), membrana de Bruch y coriocapilar del área macular. Las drusas, que representan el depósito de un material degenerativo a nivel del EPR, representan el primer signo clínico en la oftalmoscopia. Las drusas se pueden clasificar en drusas pequeñas y duras; drusas blandas granulares, semisólidas; drusas blandas líquidas y desprendimientos drusenoides del epitelio pigmentario; drusas blandas (membranosas); drusas reticulares (pseudodrusas reticulares); drusas en regresión.

La relación funcional entre las drusas y la DMAE ha sido y continúa siendo motivo de controversia, por considerarse, por un lado, que la formación de las drusas es un proceso normal en el envejecimiento,

mientras que por el otro se establece que constituyen una etapa temprana de la degeneración macular atrófica o exudativa. En líneas generales se piensa que las drusas acaban alterando la interfaz coroides-retina afectando la irrigación de los fotorreceptores y, en muchos casos, dependiendo del tipo, confluencia, tamaño y localización de las drusas respecto a la fovea, pueden degenerar o evolucionar hacia una neovascularización coroidea (DMAE neovascular) o placa de atrofia (DMAE atrófica).

1.1.2 CLASIFICACIÓN DE LA DMAE

Dentro de las distintas propuestas de clasificación de esta enfermedad, los dos sistemas de clasificación más utilizados son:

1. Sistema Wisconsin
2. Clasificación internacional

Sistema Wisconsin⁴:

MAE: drusas poco definidas o reticulares en ausencia de signos de DMAE.

DMAE atrófica: área de atrofia mayor de 175 micras con aparente ausencia de EPR, visualizándose los vasos coroideos.

DMAE neovascular: desprendimiento del EPR asociado a otros signos de DMAE o CNV (cicatriz, tejido glial, hemorragia, etc.). Descartar otras patologías que puedan justificarlos.

Sistema de clasificación internacional⁵

En el año 2013 un comité de expertos utilizó una metodología Delphi para elaborar un consenso sobre la clasificación y terminología en los distintos grados de la DMAE. Para la terminología anglosajona se recomiendan emplear el acrónimo AMD (Age macular degeneration) en vez de ARMD (age related macular degeneration).

Esta clasificación teniendo en cuenta las lesiones del fondo de ojo dentro de dos diámetros de disco desde la fovea (un diámetro de disco se considera actualmente igual a unas 1800 micras), en personas mayores de 55 años distingue las siguientes situaciones:

1. Sin signos aparentes de envejecimiento retiniano: Ausencia de drusas y sin alteraciones del epitelio pigmentado de la retina (EPR). Se consideran alteraciones del EPR asociadas a la DMAE todas aquellas áreas de hipo- o hiperpigmentación en presencia de drusas de tamaño medio o grande y que no estén relacionadas con otras enfermedades retinianas conocidas. Los cambios del EPR en ausencia de al menos drusas de tamaño medio, es poco probable que reflejen cambios de DMAE y su riesgo de progresión a los siguientes estadios es muy bajo.

2. Cambios normales de envejecimiento retiniano: Solo se observan drusas de pequeño tamaño (iguales o inferiores a 63 micras). Estos casos no tienen un aumento relevante del riesgo de desarrollar formas tardías de DMAE. Para evitar la confusión de denominar igual a las drusas de mayor tamaño que son signos de DMAE, de estas más pequeñas se recomienda denominar a estas últimas como drupas (drusas de 63 micras o menos que reflejan cambios normales del envejecimiento retiniano). El nombre proviene del reino vegetal, donde las drupas son las unidades que constituyen algunas frutas como moras o frambuesas.

3. DMAE precoz: los pacientes presentan drusas de un tamaño medio (comprendido entre 63 y 125 micras), pero sin alteraciones asociadas del EPR.

4. DMAE intermedia: los pacientes presentan drusas de un tamaño grande (mayor de 125 micras) o bien tienen drusas de tamaño medio pero con alteraciones asociadas del EPR.

5. DMAE tardía: Incluye la DMAE neovascular (anteriormente denominada DMAE húmeda) y/o la atrofia geográfica. Se admite que es difícil eliminar en este momento los términos DMAE húmeda y seca ya que están muy extendidos. No obstante, el término DMAE seca conduce a confusión al incluir clásicamente tanto pacientes con drusas como aquellos con atrofia geográfica. La recomendación sería limitar el término “seca” a la atrofia geográfica. Pese a ello, sería más recomendable utilizar exclusivamente los términos DMAE neovascular y Atrofia geográfica.

Los cambios relacionados con la edad que predisponen a la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) se producen en la retina externa, más específicamente en la capa de los fotorreceptores, en el epitelio pigmentario de la retina (EPR), en la membrana de Bruch y coriocapilar.

1.1.3 LA DMAE NEOVASCULAR

La DMAE neovascular se caracteriza por la presencia de la neovascularización coroidea (CNV) y a menudo se asocia con un desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (PED), las roturas del epitelio pigmentario de la retina (EPR), la aparición de cicatrices disciformes y/o hemorragias. Cuando la neovascularización aparece predominantemente dentro de la retina se llama la proliferación angiomasosa retiniana (RAP).

1.1.3.1 Clasificación de la neovascularización coroidea

La neovascularización coroidea (CNV) se describe en función de su ubicación con respecto a la fóvea, y con respecto a su ubicación en relación con el epitelio pigmentario de la retina, y a los resultados de la angiografía con fluoresceína.

Clasificación con respecto a la fóvea:

- Subfoveal (por debajo de la fóvea)
- Yuxtafoveales (1-199 micras de la fóvea)
- Extrafoveales (detrás de 200 micras de la fóvea)

Clasificación con respecto al epitelio pigmentario de la retina:

1. La neovascularización **tipo 1** se caracteriza por la proliferación de vasos debajo del EPR. Con angiografía fluoresceínica se identifica como CNV oculta o mal definida. Con angiografía con indocianina verde se presenta como una hiperfluorescencia de baja intensidad. En la tomografía de coherencia óptica (OCT) se presenta como un DEP seroso o fibrovascular. La neovascularización tipo 1 generalmente presenta un tejido neovascular bastante maduro que puede responder de forma incompleta a la terapia anti-VEGF. La vasculopatía coroidea polipoidal se incluye en esta clasificación como una variante de la neovascularización de tipo 1.

2. La neovascularización **tipo 2** se caracteriza por la proliferación del tejido neovascular por encima del EPR, en el espacio subretiniano. Con la angiografía fluoresceínica se identifica como CNV clásica. Es más difícil de identificar este tipo de CNV en la angiografía con indocianina verde debido a la hiperfluorescencia de la circulación coroidal. En SD-OCT se ven los neovasos entre el EPR y los segmentos externos de fotorreceptores. Con frecuencia se observa la interrupción de la unión externa / interna segmento de los fotorreceptores y espacios quísticos intrarretinianos. La NVC tipo 2 puede presentar una respuesta completa a la terapia anti-VEGF.

3. La neovascularización **tipo 3**, comúnmente conocida como la proliferación angiomasosa retina (RAP), se caracteriza por la neovascularización intrarretiniana y tiene una presentación distinta en las imágenes de OCT, se caracteriza por CNV debajo del EPR con el cambio angiomasoso intrarretiniano junto con

neovascularización subretiniana y los quistes intrarretinianos. Estos cambios se correlacionan con los hallazgos clínicos y angiográficos y según la hipótesis son causados por la anastomosis aberrante de la retina-coroides. La neovascularización tipo 3 parece ser sensible a la terapia anti-VEGF en los estadios precoces de su evolución.

1.1.4 El desprendimiento del epitelio pigmentario

Un signo a menudo indicador de la presencia de DMAE es el **desprendimiento del epitelio pigmentario**. El desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (DEP) se caracteriza por la separación del epitelio pigmentario de la retina (RPE) de la membrana de Bruch debido a la presencia de fluido que se acumula por debajo del EPR, sangre, tejido fibrovascular, o material drusenoide. Muchos autores ha asociado la presencia del DEP con una importante pérdida de visión en pacientes con degeneración macular asociada a la edad (DMAE). De acuerdo con Pauleikhoff alrededor de la mitad de los pacientes con un diagnóstico reciente de DEP experimenta una pérdida visual media de > 3 líneas al cabo de un año de seguimiento. Dato que es especialmente relevante si se tiene en cuenta que los DEPs están presentes hasta en un 62% de las DMAES de reciente diagnóstico⁶.

Existen cuatro tipos principales de los DEPs asociados a la degeneración macular asociada a edad: drusenoide, seroso, fibrovascular, y hemorrágico. Cada tipo tiene características distintas basadas en el examen oftalmoscópico, angiográfico y de tomografía de coherencia óptica (OCT).

Las diferentes formas de los DEPs han sido caracterizadas con el fin de comprender mejor la patogenia subyacente y para identificar los subtipos que muestran una respuesta más beneficiosa al tratamiento. El advenimiento de la terapia con factor vascular de anti-crecimiento endotelial (VEGF) ha mejorado notablemente el pronóstico visual para muchas formas de DMAE. Sin embargo, los pacientes con DEP siguen teniendo la enfermedad que a menudo es resistente a la mayoría de las opciones terapéuticas.

1.1.4.1 Características clínicas y las de imagen DEP drusenoide

El DEP drusenoide (DEPD) aparece como una elevación circunferencial del EPR bastante bien definida originada por una o más drusas grandes o por la confluencia de varias drusas blandas. Oftalmoscópicamente, estas elevaciones son de color blanco-amarillento, a menudo con algo de hiperpigmentación y puede ser indistinguible de una drusa grande aislada en ojos con drusas confluentes y abundantes. Los bordes también pueden ser irregulares y festoneados.

En la AFG, el DEP muestra una hiperfluorescencia débil en la primera fase que aumenta progresivamente a través del tránsito sin fugas en tiempos tardíos. Con la ICG, el área del DEP bloquea la red vascular coroidea subyacente y por lo general no hay evidencia de neovascularización coroidea (NVC)⁷.

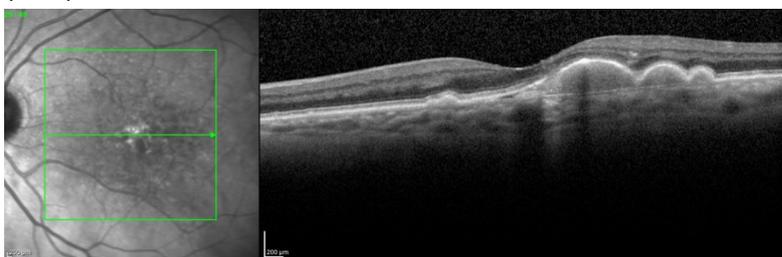


Figura 1. DEP drusenoide con el cambio de pigmentación suprayacente. Se nota ausencia de FSR o FIR. La membrana de Bruch es visible.

En la OCT, los DEPds se identifican bien, el EPR aparece como una banda ondulada hiper-reflectante sobre una masa moderadamente hiperreflectiva correspondiente al complejo de drusas confluentes. Los

estudios de imágenes de dominio espectral de OCT (SD-OCT) muestran la coexistencia de un adelgazamiento de la capa de fotorreceptores en estas áreas.

Los DEPDs habitualmente no asocian el acumulo de líquido subretiniano o intraretiniano, salvo cuando coexiste una membrana neovascular. En la auto fluorescencia, (AF) suele aparecen una hiperautofluorescencia en la región del DEP junto con áreas de hipoautofluorescencia que se corresponden con los depósitos del pigmento visibles en la oftalmoscopia⁷.

Tipicamente los DEPDs se han considerado una característica de la degeneración macular intermedia. A corto plazo conllevan un pronóstico visual más favorable que otros subtipos de DEPs, que están más directamente relacionados con DMAE neovascular. Se han publicado varios estudios retrospectivos que describen la historia natural de los DEPDs, que incluyen además de la evolución natural, el riesgo de crecimiento (22-67%), el riesgo de progresión a formas más avanzadas de DMAE, incluyendo la atrofia geográfica (AG) (49-65%) o la DMAE neovascular (9-13%) así como también el riesgo de pérdida de la visión a 20/100 o peor (40-65%)⁸.

1.1.4.2 Características clínicas y las de imagen DEPseroso

Los desprendimientos serosos del epitelio pigmentario (DEPSs) están bien delimitados y son elevaciones lisas, en forma de cúpula del EPR. Los DEPSs son una manifestación de DMAE neovascular pero también se pueden ver en otras enfermedades, como la vasculopatía coroidea polipoidea (PCV), y la Coriorretinopatía serosa central (CRSC).

La etiología de los DEPSs sigue estando rodeada de gran controversia. Una de las teorías propuestas sugiere que la exudación de la neovascularización coroidea desplaza el EPR suprayacente. Sin embargo, no todos los DEPSs se asocian con una CNV identificable. Otra teoría sugiere que el acumulo de depósitos de lipoproteínas en la membrana de Bruch forma una barrera hidrofóbica que bloquea el transporte de fluido fisiológico entre el EPR y la coroides. Esta teoría considera que la CNV puede resultar como una complicación del DEPS en lugar de como la causa subyacente del DEPS. Estas dos teorías no son mutuamente excluyentes, y es posible que ambos mecanismos contribuyan a la patogénesis de la enfermedad.

Desde el punto de vista oftalmoscópico, los DEPSs aparecen como lesiones lisas y elevadas del EPR que pueden transluminar con un haz de hendidura tangencial, y pueden estar asociadas con fluido circundante subretiniano. En la AFG, aparece una hiperfluorescencia temprana con unos bordes bien definidos que aumentan gradualmente a lo largo del estudio.

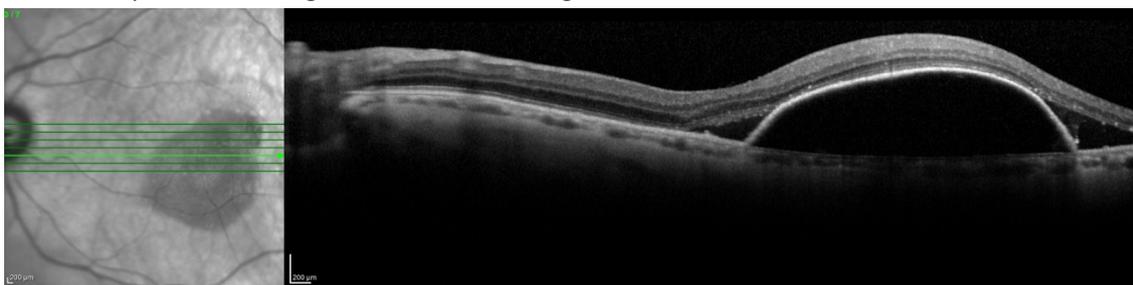


Figura 2. DEP seroso con bordes bien definidos. (A la derecha) SD-OCT revela un aspecto en forma de cúpula de la capa del EPR hiperreflectivo con FSR. Membrana de Bruch se oscurece debido a la altura del DEP.

En la angiografía con fluoresceína sódica la presencia de punteado hiperfluorescente junto con una muesca ligeramente hipo-fluorescente en el borde del DEPS sugiere la presencia de una CNV asociada. La ICG permite visualizar mejor la NVC bajo un DEPS. En la ICG, los DEPSs generalmente aparecen como un área bien definida hiperfluorescente. Si el DEPS se asocia con una NVC oculta, los vasos anormales aparecerán como un área de hiperfluorescencia temprana con tinción tardía.

Por OCT, un DEPS se identifica como una elevación del EPR en forma de cúpula sobre un espacio ópticamente vacío unido a nivel inferior por la membrana de un Bruch. La presencia de líquido subretiniano que refuerza el DEPS es un hallazgo característico cuando se asocia una membrana neovascular.

Por AF, la zona del desprendimiento del epitelio pigmentario aparece hiperautofluorescente. También se puede encontrar un anillo de hipoautofluorescencia que rodea el DEP. Los cambios pueden ocurrir en el patrón AF de un DEP con algunas fuentes de información que con el tiempo el DEP disminuye en el AF. No se han establecido criterios para distinguir AF DEPSs de DEPFs.

1.1.4.3 Características clínicas y las de imagen DEP fibrovascular

El DEP fibrovascular (DEPF) puede distinguirse en el fondo de ojo de un DEPS por el contorno irregular de su superficie. El DEPF a menudo va asociado a áreas de hiperpigmentación del EPR, hemorragia subretiniana, exudación lipídica, y la acumulación del fluido intra- o subretiniano.

La elevación es a menudo baja, y los bordes pueden estar mal definidos. El ensayo sobre la Fotocoagulación Macular en la DMAE (MPS) identificaba a los DEPFs como una de las dos formas de NVC "ocultas" ⁸.

En la AFG el DEPF se define como un área irregular de hiperfluorescencia punteada detectada 1-2 minutos después de la inyección de fluoresceína con área de fuga en tiempos tardíos ⁸.

La imagen de OCT de DEPFs mostrará elevación de la EPR en un área no homogénea, de leve a moderada hiper-reflectividad correspondiente a la región de la proliferación fibrovascular.

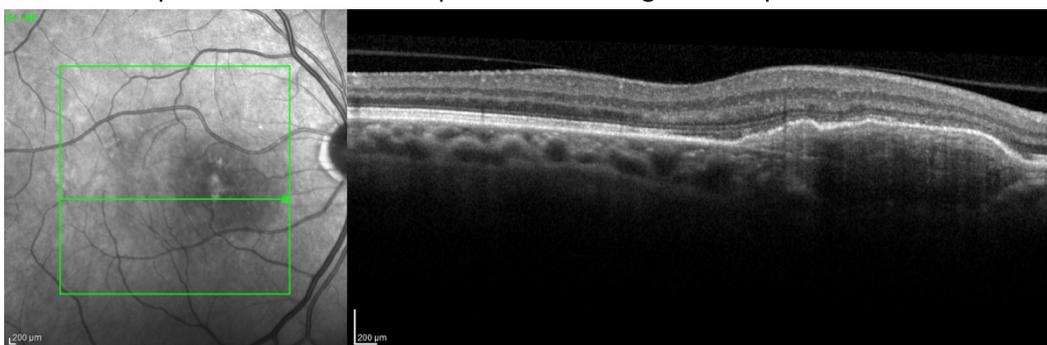


Figura 3. DEP fibrovascular con bordes mal definidos y los cambios que recubren EPR. Por) SD-OCT una elevación irregular de la capa del EPR hiperreflectiva.

1.1.4.4 DEP HEMORRAGICO

Los DEPs hemorrágicos (DEPHs) se producen cuando una membrana NVC sangra en el espacio sub-EPR, o como resultado de un desgarro del EPR. La hemorragia también puede invadir el espacio subretiniano. Los DEPHs también pueden ser vistos en el contexto de una vasculopatía polipoidea ⁷.

Los DEPHs tienen unas características oftalmoscópicas similares a los desprendimientos serosos, con una elevación en forma de cúpula y bien delimitada del EPR, pero con un color gris oscuro o negro que indica la presencia de sangre.

La AFG se caracteriza por el bloqueo de la fluorescencia en todas las fases. Si la NVC asociada se encuentra completamente por debajo de la sangre, no puede ser visualizada por AFG debido al bloqueo. La OCT demuestra una lesión en cúpula hiperreflectante sub-EPR que difiere de otro DEP en que la sangre atenúa fuertemente la señal desde estructuras más profundas que los detalles de la coroides no son visibles. Los DEPHs pueden ser muy grandes, y extenderse incluso por fuera de los límites de la CNV inicial, a veces incluso más allá de las arcadas vasculares. Este tipo de DEP conlleva un pronóstico visual

pobre en comparación con otros sub tipos, en parte debido a los efectos perjudiciales de la disección de la sangre entre el EPR y los fotorreceptores, y la progresión a una cicatriz disciforme.

En general, el pronóstico de la hemorragia submacular es pobre y se relaciona con la extensión y el grosor de la hemorragia submacular, la presencia de una NVC subyacente, rotura del EPR, y la conversión de las lesiones crónicas en cicatrices disciformes⁷.

1.1.5 TRATAMIENTO de los DEPs

En la actualidad, no existe un tratamiento aprobado para los DEPs. Se tratan los DEPs asociados a DMAE exudativa y se sigue la pauta indicada para la misma.

El tratamiento más eficaz y el de primera indicación en este momento, es el tratamiento farmacológico con preparados anti-factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), que es uno de los factores más importantes involucrados en el estímulo angiogénico. Habitualmente se usan 3 fármacos antiangiogénicos por vía intravítrea en la práctica clínica:

- Ranibizumab (LucentisR). Fracción variable del anticuerpo anti-VEGF.
- Bevacizumab (Avastin R). Anticuerpo completo anti-VEGF
- Aflibercept (EyleaR). VEGF Trap-Eye es una proteína de fusión soluble.

Solo Ranibizumab y Aflibercept disponen de la aprobación de la indicación para el tratamiento de la DMAE húmeda. Bevacizumab se usa fuera de indicación.

1.1.5.1 DEP DRUSENOIDE

El estudio de evaluación del tratamiento profiláctico de la degeneración macular asociada a la edad (PTAMD)⁹ fue un gran ensayo multicéntrico aleatorizado diseñado para probar la eficacia de esta terapia (1,278 ojos de 639 pacientes con drusas y DEPs drusenoides que fueron tratados con láser de diodo, con el tiempo de seguimiento 24 meses) y cuyos resultados fueron bastante desalentadores para pacientes con este tipo de desprendimientos ya que la tasa de NVC no se redujo en los ojos tratados en comparación con el otro ojo no tratado. Más aún, se vió que el tratamiento del otro ojo de un paciente con NVC preexistente aumenta la tasa de desarrollo de la NVC (15,8% frente al 1,4%)⁹.

Actualmente, DEPs se observan y solo se tratan si progresan a grados más avanzados de DMAE, con la excepción de suplementos de vitamina AREDS cuando esté indicado, no se recomienda la intervención terapéutica específica.

1.1.5.2 DEPs SEROSOS Y FIBROVASCULARES

Varias terapias de láser, incluyendo el láser térmico y la terapia fotodinámica PDT, se han utilizado para tratar de resolver la exudación y aplanar los DEPs, sin embargo su utilidad sigue siendo objeto de un amplio debate. Los ensayos clínicos prospectivos aleatorizados más grandes que utilizan la terapia con láser o la TFD para tratar la DMAE neovascular excluyen los ojos con DEPs puros, por lo tanto, la eficacia de la terapia con láser sólo ha sido evaluada por estudios no aleatorizados más pequeños. Se han utilizados diversas técnicas como la fotocoagulación con láser térmico del DEP, la fotocoagulación selectiva de una NVC asociada con el DEP, la PDT, y photothrombosis selectiva de los vasos nutricios de la NVC identificados por ICG. Sin embargo, los resultados han sido realmente decepcionantes al no conseguir mejorar el pronóstico funcional y conllevar el riesgo de aparición de efectos colaterales como la aparición de hemorragias subretinianas y roturas del EPR¹⁰.

Los pacientes con DEPs o DEPF que aparecen en el contexto de la DMAE neovascular se tratan con fármacos inhibidores de VEGF y con las pautas habitualmente propuestas para esta patología.

1.1.5.3 DEPs HEMORRAGICOS

El reto en el tratamiento de los DEPs hemorrágicos es que la lesión NVC no puede ser visualizada directamente debido a la presencia de hemorragia suprayacente. La sangre también puede estar situada tanto en el espacio subretiniano como sub-EPR.

En estos casos algunos autores proponen la observación, si bien a menudo esto conduce hacia la cicatrización disciforme y ensombrece el pronóstico funcional. En la actualidad si la sangre está claramente aislada, puede haber menos riesgo de daño tóxico o mecánico para fotorreceptores y la observación es factible pero en los casos de hemorragias subretinianas o sub-PRE masivas, se considera ya el tratamiento médico o quirúrgico¹¹.

La vitrectomía pars plana con la inyección de activador de plasminógeno de tejido subretinal (tPA) y el desplazamiento neumático de la hemorragia es una de las opciones más valoradas. Algunos autores asocian también terapia anti-VEGF en estos pacientes. La cirugía de translocación macular también se ha utilizado en estos casos, si bien es una técnica más arriesgada por el riesgo de complicaciones que conlleva^{12,13}.

1.1.6 COMPLICACIONES

LAS ROTURAS DEL EPR

Una complicación asociada al DEP es el desgarro del EPR, una complicación potencialmente devastadora para la visión que puede ocurrir espontáneamente o después del tratamiento con láser, PDT, y/o la terapia anti-VEGF¹⁴. A menudo los pacientes que sufren esta complicación acuden de urgencia por una pérdida brusca e indolora de la visión.

En la oftalmoscopia, el desgarro del EPR aparece como un área de coroides descubierta bien delimitada, con un área adyacente de hiperpigmentación por el EPR plegado. En la AFG, la coroides descubierta aparece como un defecto ventana hiperfluorescente mientras que el EPR retraído muestra el bloqueo de la fluorescencia. Cuando existen áreas de EPR plegadas pero no completamente retraídas aparecen bandas de hiper- e hipofluorescencia que sugieren una morfología plisada o plegada alterna¹⁴.

Los hallazgos característicos por OCT son la interrupción focal de la señal del EPR, la hiperreflectividad del EPR retraído y laminado, y el aumento de la reflectividad de la coroides descubierta como resultado del aumento de la penetración de la señal en ausencia del EPR suprayacente¹⁵.

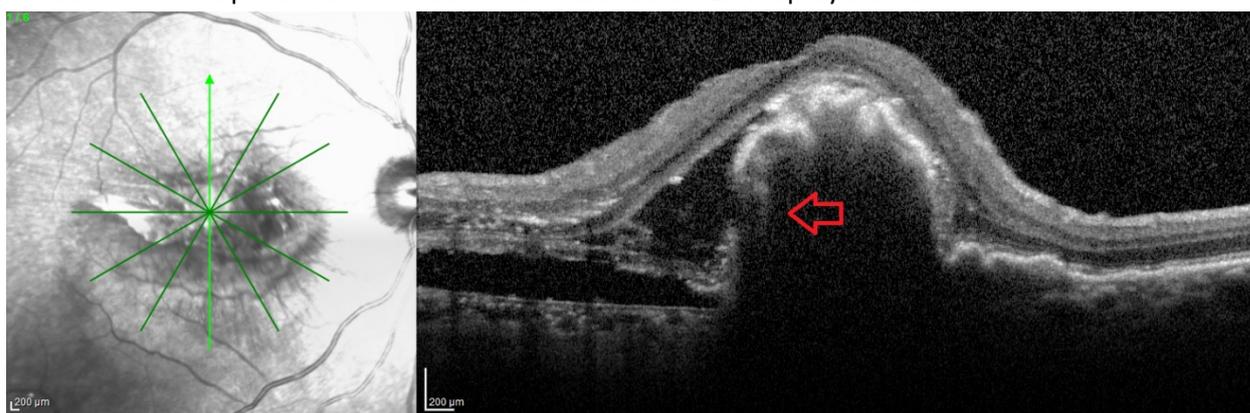


Figura4. Imagen del desgarro del EPR (la flecha roja) en un DEP mixto - seroso y fibrovascular. SD-OCT muestrea el borde del desgarro del EPR, cresta de EPR retractado y FSR asociado.

La patogénesis de las roturas del EPR no se conoce con exactitud; generalmente, la rotura se produce más comúnmente en el borde del DEP y la unión EPR no elevada.

Uno de los mecanismos propuestos sugiere la contracción de la NVC que genera una fuerza mecánica suficiente para crear una separación del EPR en la zona inferior del DEP. Otras teorías sugieren que la

presión hidrostática de la expansión del fluido sub-EPR induce una tensión mecánica en el EPR que es el mayor en su base predisponiendo así a la rotura local.

Algunos autores han asociado las roturas del EPR al tratamiento intravitreo con anti-VEGF, tanto con bevacizumab como con pegaptanib y ranibizumab. La asociación de la aparición del desgarro a la terapia anti-VEGF es objeto de una gran controversia. La mayoría de las roturas asociadas con la terapia anti-VEGF se producen a las pocas semanas de la primera o de la segunda inyección. La prevalencia es variable. En una de las series de casos retrospectivos de 1280 ojos tratados con bevacizumab que incluyó un grupo de 125 ojos con DEP vasculares desarrollaron las roturas en 21 (16,8%) ojos¹⁶. También se han descrito desgarros de repetición en pacientes que continúe la terapia anti-VEGF después de la rotura inicial¹⁵.

Dada la trascendencia de esta complicación se ha propuesto un sistema de clasificación para las roturas que se desarrollan después de la terapia anti-VEGF¹⁷:

Grado 1: se definen por un diámetro lineal menor de 200 micras.

Grado 2: un diámetro lineal entre 200 y 1200 micras.

Grado 3: superior a 1200 micras pero sin afectación foveal (> de 1 diámetro de disco)

Grado 4: grado 3 con implicación de la fovea.

Los grados inferiores tienen mejor pronóstico y respuesta al tratamiento continuado con anti-VEGF, mientras los grados más altos tienen un mal pronóstico a pesar del tratamiento¹⁷.

Los ojos de más alto riesgo de desarrollar una rotura del EPR son los que tienen grandes DEPs fibrovasculares.

Chan et al. encontraron que la altura promedio de 21 DEPs que desarrollaron roturas fue de $648,9 \pm 245,0$ micras en comparación con $338,1 \pm 201,6$ micras de 78 DEPs que no la desarrollaron¹⁶.

También se ha relacionado el índice de volumen (altura del DEP multiplicada por la superficie del mismo) y la cantidad de FSR con el riesgo de roturas.

1.2 EL PAPEL DE LA TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT) EN EL CONTROL DE LA DMAE

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una técnica de imagen de la sección transversal de alta resolución que permite la evaluación detallada del espesor de la retina y la evaluación morfológica de las capas de la retina. Esta tecnología se ha desarrollado rápidamente en las últimas dos décadas.

Esta técnica ha complementado a la AFG en muchos casos, especialmente en el diagnóstico y tratamiento de trastornos de la retina, particularmente la degeneración macular asociada a la edad.

Con la OCT se puede visualizar la localización exacta de las lesiones y se pueden cuantificar los cambios lo que la convierte en una importante herramienta clínica y de investigación para el diagnóstico, seguimiento, tratamiento de las enfermedades que afectan el polo posterior del ojo.

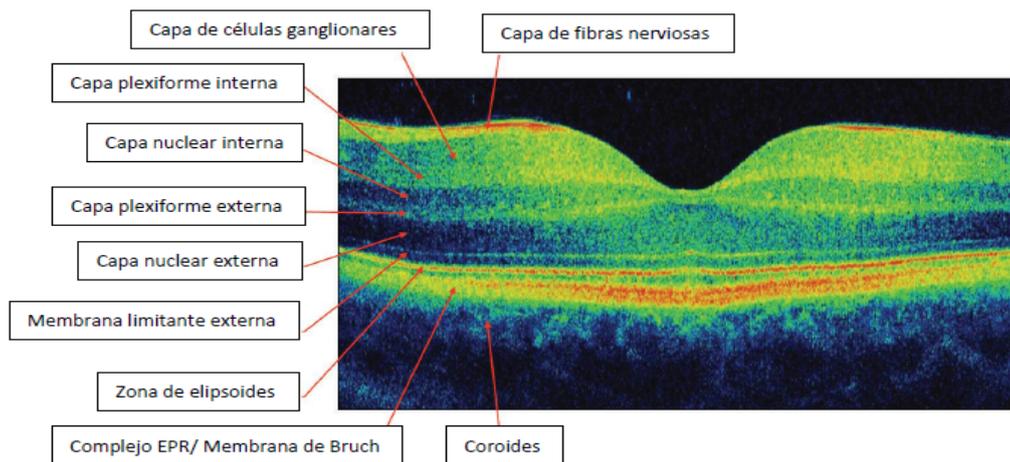


Figura 5. Nomenclatura normalizada del Consenso Internacional para la nomenclatura de OCT. Tomado de Staurengi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF; Panel., International Nomenclature for Optical Coherence Tomography (IN•OCT). Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: the IN•OCT consensus. *Ophthalmology.*, 2014; 121(8): 1572-8.

En la actualidad esta técnica sigue evolucionando, y ha pasado de una resolución de imagen de 5 a 10 micras, utilizando las técnicas de dominio de tiempo (DT-OCT), a menos de 5 micras, utilizando la técnica de dominio espectral (SD-OCT). La SD-OCT es capaz de demostrar el componente exudativo relacionado con la permeabilidad anormal de CNV. Con la SD-OCT también se puede analizar el impacto de la CNV en las capas externas de la retina y evaluar alteraciones de los fotorreceptores, los segmentos interiores y exteriores.

Esta tecnología permite además caracterizar las alteraciones asociadas a la DMAE como las drusas, la atrofia geográfica, la CNV, los desprendimientos de retina neurosensorial, y del epitelio pigmentario y los puntos hiperreflectivos o las tubulaciones por lo que se ha convertido en una parte esencial de la exploración en el seguimiento de rutina para DMAE, para guiar la práctica clínica y para analizar la respuesta al tratamiento.

La importancia de la OCT en la evaluación de los DEPS y de la respuesta de la DMAE al tratamiento

No cabe duda de que la llegada de la terapia antiangiogénica ha cambiado el pronóstico funcional de los pacientes con DMAE.

Su capacidad para frenar la progresión de la enfermedad e incluso recuperar al menos en parte la función visual perdida en estos pacientes ha hecho que se considere hoy en día como la terapia de primera elección.

Habitualmente se utilizan en la práctica clínica habitual 3 farmacosantiangiogénicos: 2 que disponen de la aprobación de la indicación Ranibizumab (Novartis) y Aflibercept (Bayer) y otro que no la tiene y se usa "of label" que es Bevacizumab (Roche).

La eficacia de estos fármacos, depende de varios factores, algunos de los cuales se han ido identificando gracias a los subanálisis de los ensayos clínicos pivotaes y a los estudios de práctica clínica que han puesto de manifiesto la disparidad de resultados con respecto a los ensayos clínicos cuando esta terapia no se administra de la forma correcta (referencia luminous, lumiere, pracyl).

En la actualidad los protocolos elaborados en base a la evidencia científica recomiendan para ranibizumab y/o bevacizumab la administración de una fase de carga de 3 inyecciones mensuales fijas seguidas de un régimen pro-re-nata (PRN) estricto o de tratar y extender (T&E). Se han establecido además unos criterios claros de retratamiento en el régimen PRN o para acortar los intervalos de tratamiento en el régimen T&E:

- Pérdida de más de 5 letras ETDRS de AV por DMAE

- Fluido intrarretiniano quístico
- fluido subretiniano
- la expansión del DEP seroso
- una nueva hemorragia sub- o intrarretiniana

El papel de los DEPS en la respuesta al tratamiento ha sido objeto de un amplio debate. Es un hecho conocido que la respuesta a la terapia antiangiogénica está fuertemente determinada por los cambios morfológicos que aparecen en la OCT.

Son muchos los trabajos que abordan este problema. Actualmente se piensa que existencia de un DEP seroso o fibrovascular al inicio es un indicador de mala respuesta al tratamiento con ranibizumab en términos de agudeza visual. Dirani et al.¹⁸ definieron los factores que condicionan la respuesta al tratamiento en ojos con DEP y DMAE observando que el tipo del DEP (mejor respuesta en los serosos), la altura del DEP (más reducción cuanto mayor es el DEP inicial) y el fármaco utilizado (mejor respuesta con Aflibercept) son los más importantes.

Para Schmidt-Erfurth U et al.¹⁹ los ojos con DEPs responden mal independientemente del tipo de régimen del tratamiento ya sea, fijo o flexible. Más aun los DEPs son un claro signo de persistencia de la actividad de la enfermedad.

El propósito de este trabajo es analizar el comportamiento de los ojos con DEPs y DMAE tratados con terapia anti-VEGF en la Unidad de Macula de Alta Resolución del área este de Valladolid.

1.3 JUSTIFICACION

La Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) es en la actualidad uno de los principales caballos de batalla de los Servicios de Oftalmología. Representa la principal causa de ceguera por encima de los 50 años y es una enfermedad muy limitante ya que quienes la padecen, aunque conservan la visión periférica, tienen muy mermada la capacidad para desempeñar las actividades cotidianas.

Es además una enfermedad cuyo protagonismo va aumentando de día en día al ser la edad un factor de riesgo determinante y el envejecimiento progresivo de la población un hecho indiscutible.

La implicación del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) en su patogenia supuso una auténtica revolución al permitir el desarrollo de fármacos antiangiogénicos (anti-VEGF) que administrados por vía intravítrea han conseguido mejorar el pronóstico funcional de estos pacientes. De acuerdo con los resultados de los ensayos clínicos pivótales, los fármacos anti-VEGF producen una mejoría significativa de la agudeza visual (AV) de más de 15 letras en un 35-40% de los pacientes y reducen el porcentaje de pacientes que pierden visión al 10-15%, cifras anteriormente nunca alcanzadas ni con el láser ni con la terapia fotodinámica.

Sin embargo, el éxito de esta terapia está condicionado por el cumplimiento riguroso de unas pautas de tratamiento muchas veces imposible de conseguir en la práctica clínica dada la gran sobrecarga asistencial que ello conlleva. Además, y conforme se ha ido adquiriendo experiencia en su manejo y se han ido publicando los resultados a largo plazo del tratamiento, se ha visto que existe una serie de factores que condicionan la respuesta como son el inicio precoz del tratamiento, la aplicación de una fase de carga inicial, el cumplimiento estricto de los criterios de retratamiento y también los cambios anatómicos inducidos por la enfermedad y visibles en la tomografía de coherencia óptica (OCT).

Debido a que la OCT es la principal herramienta diagnóstica y de monitorización del tratamiento en la DMAE, el análisis en profundidad de las imágenes y la identificación de las variables cualitativas predictoras de la respuesta constituyen en el momento actual algunos de los principales temas de investigación. Hasta la fecha, se han estudiado sobre todas las variables tomográficas cuantitativas para la obtención de marcadores pronósticos. Está bien documentado que el grosor retiniano central se correlaciona bastante bien con la AV, pero se han observado casos en los que esta ha disminuido a pesar de la reducción del grosor. Para explicar este hecho muchos autores han recurrido al estudio de las variables cualitativas. A día de hoy, la persistencia de fluido intrarretiniano o de desprendimientos del epitelio pigmentario junto con la aparición o la progresión de la atrofia son los principales puntos de interés.

Identificar el papel de estos cambios es fundamental para detectar por qué algunos pacientes no alcanzan el resultado esperado en términos de AV o incluso empeoran tras el tratamiento con fármacos antiangiogénicos. Ello haría posible no sólo un ahorro en términos de gasto sanitario, sino también la racionalización de una terapia no exenta de efectos secundarios como es la terapia-VEGF.

2.HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS DE TRABAJO

La presencia y el tamaño del DEP condicionan la respuesta en la DMAE a la terapia antiangiogénica a largo plazo en la práctica clínica y contribuyen a justificar la no concordancia de los resultados con los que han sido aportados por la evidencia científica.

OBJETIVO PRINCIPAL

Valorar la influencia del DEP en el resultado funcional de la terapia anti-VEGF en los pacientes con DMAE exudativa en la práctica clínica.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Valorar la pauta utilizada en la práctica clínica en estos pacientes
2. Valorar la influencia de la fase de carga en los pacientes con DEP tratados con Anti-VEGF
3. Valorar los cambios cualitativos en la OCT inducidos por la terapia anti-VEGF en los pacientes con DEP tanto tras la fase de carga como al final del tratamiento.
4. Valorar la seguridad del uso de los anti-VEGF en los pacientes con DEP asociado a DMAE
5. Definir la eficacia del tratamiento con antiangiogénicos en los pacientes con DEP asociado a DMAE exudativa y comparar los resultados obtenidos en la población española con los publicados en otras poblaciones.
6. Determinar el porcentaje de los pacientes con las roturas del EPR.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, transversal y descriptivo de los pacientes con DEP asociado a DMAE neovascular tratados con anti-VEGF en el servicio de oftalmología del Área Este de Valladolid.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Área de Salud Valladolid - toda la labor investigadora en él se adhiere a los principios bioéticos de la Declaración de Helsinki y se ha llevado a cabo teniendo en cuenta las buenas prácticas clínicas y con adherencia a los principios bioéticos de la Declaración de Helsinki.

POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Pacientes con DMAE neovascular y DEP asociado confirmados por OCT en el momento de inicio del tratamiento con fármacos anti-VEGF.

Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 50 años con diagnóstico de DMAE húmeda y DEP asociado al inicio
- Pacientes sometidos a tratamiento anti-VEGF
- Pacientes que dispongan de una historia clínica que incluya al menos una exploración oftalmológica completa antes del inicio del tratamiento
- Pacientes que hayan sido sometidos a OCTs de forma periódica y que estas permitan la evaluación de los resultados
- Pacientes que hayan acudido regularmente a las revisiones establecidas.

Criterios de exclusión:

- Pacientes con DEP debido a otras patologías diferentes a la DMAE
- Pacientes con DMAE neovascular no tratados con terapia anti-VEGF
- Pacientes con DMAE neovascular con pérdida de seguimiento de más de 3 meses o ausencia durante dos visitas consecutivas
- Pacientes con DMAE neovascular que no dispongan de datos en las historias clínicas
- Pacientes con mala calidad de las imágenes de la OCT o con opacidad de medios que impida su correcta interpretación.

MÉTODOS

Las variables del estudio fueron recogidas en el momento de la indicación de terapia antiangiogénica (Visita 0), tras la fase de carga (visita 1) y un mes tras la última inyección intravítrea (Visita 2).

Las variables notomográficas se obtuvieron de los registros en la historia clínica de cada paciente y las tomográficas de las bases de datos de equipo, en función de las observaciones realizadas por un único observador (las medidas del DEP fueron realizadas por dos observadores). La tabla 1 muestra las variables del estudio.

Tabla 1. Variables del estudio

Variables demográficas	Variables clínicas
Edad	Agudeza visual (AV) inicial y final
Sexo	Ojo afectado
	Número de anti-VEGF empleados en el tratamiento
	Tiempo de seguimiento
	Fase de carga (sí o no)

Variablestomográficas	
Cuantitativas	Cualitativas
Espesor central macular inicial (CMT inicial)	Drusas asociadas (tipo de drusas)
Espesor central macular final (CMT final)	Tipo del DEP
Volumen total del cubo inicial (VRC inicial)	Tipo de NVC
Volumen total del cubo final(VRC final)	FSR (sí o no) inicial y final
Alturadel DEP inicial	FIR (sí o no) inicial y final
Alturadel DEP final	Localización del DEP (subfoveal, yuxtafoveal o extrafoveal)
Extensióndel DEP inicial	Presencia de puntos hiperreflectivos(HRS) (inicial y final).
Extensióndel DEP final	Anomalía en interfase vítreo-macular (sí/no) inicial y final
Volumendel DEP inicial	Presencia y localización de la interrupción del EPR
Volumendel DEP final	Atrofia o fibrosis inicial
Número de drusas asociadas (inicial y final)	Atrofia o fibrosis final

AGUDEZA VISUAL

Las agudezas visuales registradas en las historias en escala decimal fueron traducidas a escala LogMAR(logaritmodelmínimoánguloderesolución) paraunificarelformatodela variableenlamuestraysuposterioranálisisestadístico. Se siguió para ello la fórmula de Khoshnood B et al (*OphthalmicPhysiolOpt J BrCollOphthalmicOptOptom.* 2010;30(6):816-823).

TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT)

Las OCTs incluidas en este estudio fueron realizadas con el modelo de OCT de dominio espectral 3D OCT-1000 de TOPCON que permite la medición de un área de 6 x 6 mm centrada en la fóvea.

Para el estudio de **las variables cuantitativas** de espesor y volumen se utilizó por un lado la cuadrícula del ETDRS , centrada en la fóvea , que muestra el grosor promedio total en nueve sectores siendo el valor del círculo central que tiene un radio de 500 micras (diámetro de 1 mm) lo que se identifica como espesor macular central (CMT) mientras que el volumenretiniano central (VCR) tanto inicial comofinal,seobtuvodel informegenerado decada OCT (figura 6).

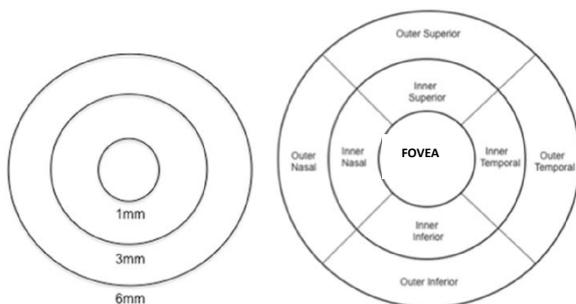


Figura 6 :Cuadrícula del ETDRS. Tomado de: Adhi M, Aziz S, Muhammad K, Adhi MI. Macular Thickness by Age and Gender in HealthyEyesUsingSpectralDomainOpticalCoherenceTomography.*PLoS ONE.* 2012;7(5):e37638.

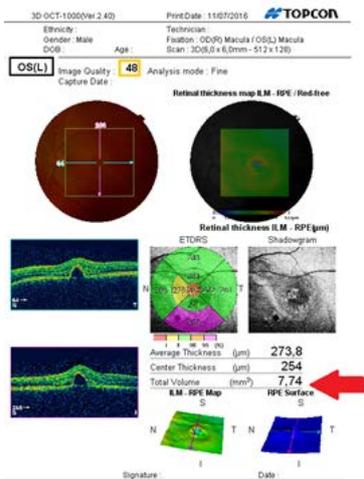


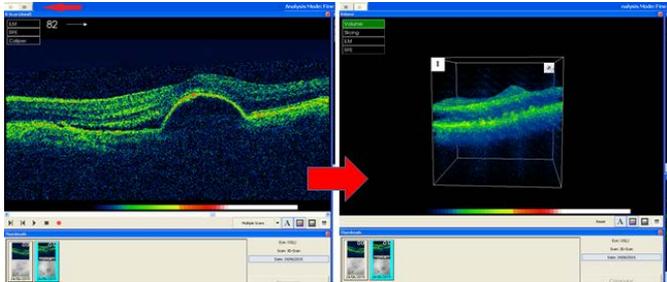
Figura 7: Informe generado por la OCT y que muestra el valor del volumen macular total.

El número de drusas se obtuvieron del informe “Drusen analysis” generado de cada OCT.

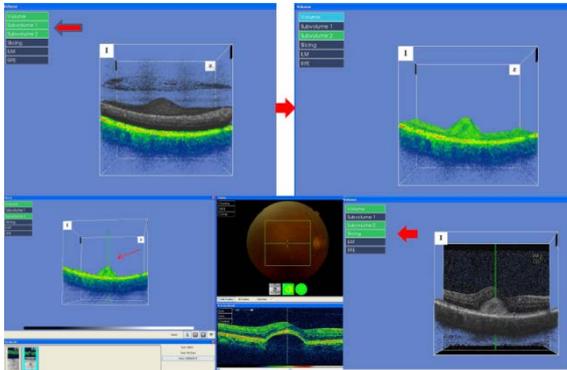
Dado que la SD OCT 3D OCT-1000 (TOPCON) no permite la medición automática del volumen de los DEP se ha utilizado para ello un método simplificado incluyendo: número de B-scans que incluyen la característica (el DEP), el número de A-scans que incluyen la característica (el DEP), y la altura máxima del DEP, tal y como está descrito en la literatura^{16, 20}.

Por otro lado y debido a que el topcon 1000 no permite visualizar los A-scans en régimen “en face” como secciones transversales y no se dispone del software de 3D-OCTOR para poder medir el volumen de los DEPs con más precisión, se ha desarrollado la siguiente técnica:

Se entra en “3D image viewing”:

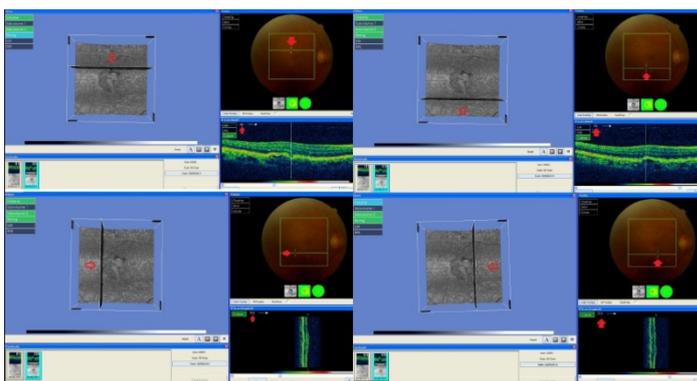


Se elimina el volumen de las capas internas de la retina, se coloca un eje-marcador en el punto más alto del DEP y con opción “Slicing” se añade un plano vertical que coincide con el eje.

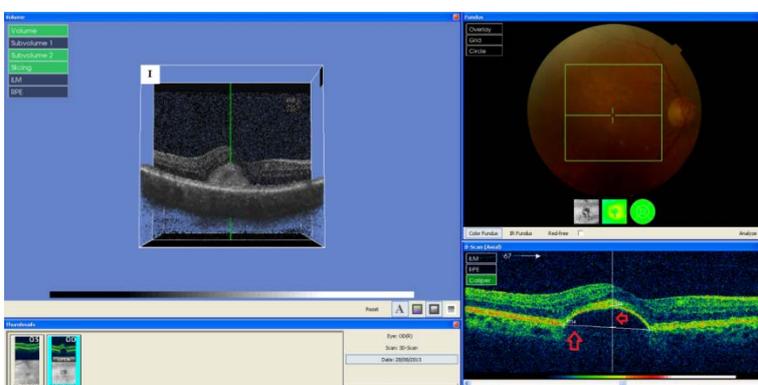


Posteriormente el eje con el plano se coloca en el límite superior del DEP y se identifica el respectivo número B-scans (cortes axiales). Entonces, progresando a través del DEP, se observa también el número (media luna horizontal roja) de los B-scans que representa el límite inferior de la lesión. De la

misma manera, se identifican los escaneos A (cortes sagitales) representativas de los límites izquierdo y derecho del DEP y sus respectivos números (flecha roja).



En el corte del eje colocado en el punto más alto del DEP, se miden la altura y extensión del mismo con la herramienta de medición caliper, ampliando la imagen al máximo (para conseguir mayor exactitud).



La fórmula con que se obtuvo el volumen del DEP:

$V_{DEP} = \text{la diferencia entre número de A-escaneos} \times \text{la diferencia entre número de B-escaneos} \times \text{altura máxima del DEP}$

Todas las mediciones se llevan a cabo de forma independiente por dos investigadores para tratar de evitar sesgos.

Se establecieron los siguientes criterios para medir la extensión y altura del DEP:

- Opción "Caliper" para medir la altura y extensión del DEP manualmente
- El corte de OCT del mayor tamaño del DEP
- Para medir la altura - altura máxima del DEP desde el punto más alto

La evaluación de **las variables cualitativas** se ha llevado a cabo a lo largo de todo el cubo macular y se han definido del siguiente modo:

***Desprendimiento del epitelio pigmentario (DEP)**: área que se encuentra entre la superficie exterior del EPR y la superficie interna de la coroides.

Los DEPs se han clasificado como fibrovasculares o serosos acuerdo con los hallazgos de OCT:

DEP seroso: espacio sub-EPR homogéneamente hiporreflectante (ópticamente vacío).

DEP fibrovascular: elevación del EPR irregular sobre una masa moderadamente reflectante.

DEP drusenoid: se clasifica como fibrovascular o seroso según los hallazgos de OCT, como se mencionó anteriormente.

Se ha considerado que un DEP estaba resuelto cuando después del tratamiento se definió que no había espacio vacío entre el EPR y la membrana de Bruch, en la OCT.

Los DEPs fueron clasificados por el tamaño: pequeños (de 35 a 164 μm), medios (de 164,5 a 233 μm), grandes (de 233,25 a 351 μm) o muy grandes (de 352 a 1,395.5 μm) y por la localización: subfoveales (en la zona foveal central avascular), yuxtafoveales (área hasta 199 μm desde zona central avascular), extrafoveales (área hasta 200 μm y 2500 μm desde zona central avascular).

***Fluido subretiniano**: área hiporreflectante por debajo de la superficie exterior de los fotorreceptores y la superficie interior del EPR.

***Fluido intrarretiniano**: espacios intrarretinianos ópticamente vacíos, bien delimitados entre sí.

***Puntos hiperreflectivos**: pequeñas lesiones, puntiformes hiperreflectivas intrarretinianas

***Alteración de la interfase vítreo-retiniana**: banda hiperreflectiva que causa pliegues en la superficie de la retina interna o modificación del perfil foveal (membrana epirretiniana, MER).

***Roturas del EPR**: lesiones que incluyen interrupción focal de la señal del EPR, hiperreflectividad del EPR retraído y laminado, y el aumento de la reflectividad de la coroides descubierta como resultado del aumento de la penetración de la señal en ausencia del EPR suprayacente.

***Atrofia macular** (medida por OCT) – disminución del grosor macular, confirmado por el mapa de colores o mapa de espesores y el aumento de la reflectividad de la coroides.

***Fibrosis** (medida por OCT) – engrosamiento de la banda hiperreflectiva del EPR.

VALORACIÓN DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO ANTI-VEGF

Para determinar la respuesta o no al tratamiento antiangiogénico, se han definido las siguientes variables de éxito:

- **Respuesta anatómica de la enfermedad**: Reducción de al menos un 25% del espesor macular central (CMT), del volumen central retiniano (VRC), disminución o desaparición del FSR y FIR.

- **Respuesta anatómica del DEP**: Reducción de al menos 10% de la altura, extensión y volumen del DEP inicial.

- **Respuesta funcional**: Mejoría de al menos una línea de agudeza visual en escala decimal o 5 letras en escala ETDRS.

- **Respuesta total**: Cuando coinciden respuesta anatómica y funcional.

ANALISIS ESTADISTICO

Los datos recogidos han sido introducidos, codificados y analizados con el programa estadístico SPSS versión 21.0 y SAS versión 9.2. Para las variables numéricas se calculó la media, la desviación típica, la mediana y los valores máximo y mínimo. En el caso de variables cualitativas se calcularon frecuencias absolutas y porcentajes para cada categoría.

Se consideraron estadísticamente significativos p valores <0.05

La concordancia entre observadores fue calculada con el test de coeficiente de correlación intraclass.

La hipótesis de normalidad en las variables cuantitativas fue contrastada mediante el test de Komogorov---Smirnov

Con fines estadísticos, se definieron también, las siguientes variables cuantitativas:

*Porcentaje de reducción del CMT:

$$*Reducción\ del\ CMT = \frac{CMT\ inicial - CMT\ final}{CMT\ inicial} \times 100$$

$$*Reducción\ del\ VCR = \frac{Volumen\ inicial - Volumen\ final}{Volumen\ inicial} \times 100$$

$$*Reducción\ de\ la\ altura\ del\ DEP = \frac{Altura\ inicial - Altura\ final}{Altura\ inicial} \times 100$$

$$*Reducción\ de\ extensión\ del\ DEP = \frac{Extensión\ inicial - Extensión\ final}{Extensión\ inicial} \times 100$$

$$*Reducción\ de\ volumen\ del\ DEP = \frac{Volumen\ DEP\ inicial - Volumen\ DEP\ final}{Volumen\ DEP\ inicial} \times 100$$

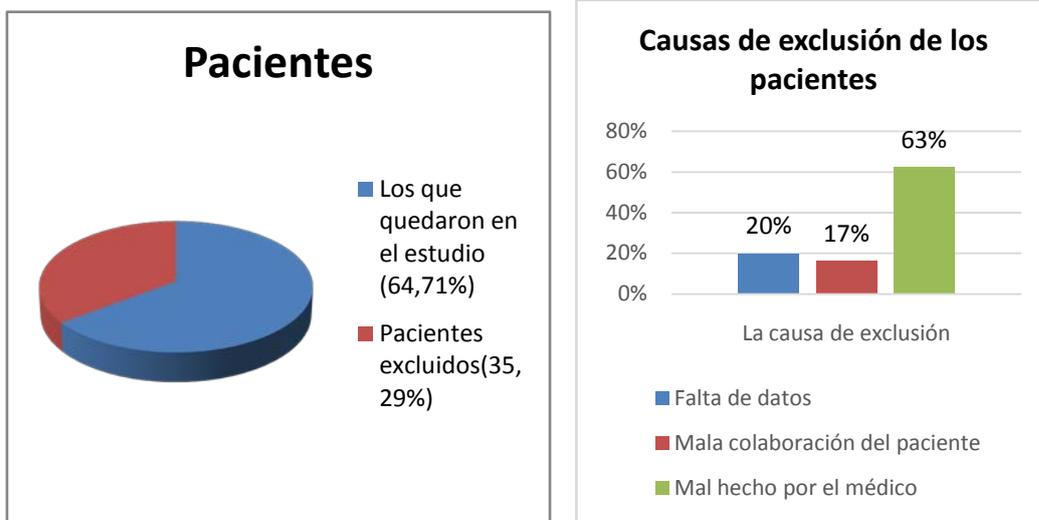
*Ganancia de AV= AV inicial - AV final

Todo el estudio estadístico se llevó a cabo con el apoyo del Profesor Agustín Mayor Iscar.

4. RESULTADOS

4.1. DESCRIPCIÓN DE LA MUESTRA

74 ojos de 68 pacientes habían sido diagnosticados de DMAE exudativa durante el periodo 2011-2015 y sometidos a terapia anti-VEGF en el servicio de oftalmología del HCUV, sin embargo, solo 44 pacientes (46 ojos) cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. 5 pacientes tuvieron que ser excluidos por la falta de los datos en las historias clínicas y 19 pacientes por la OCT no valorable debido a mala calidad (figuras 8, 9).

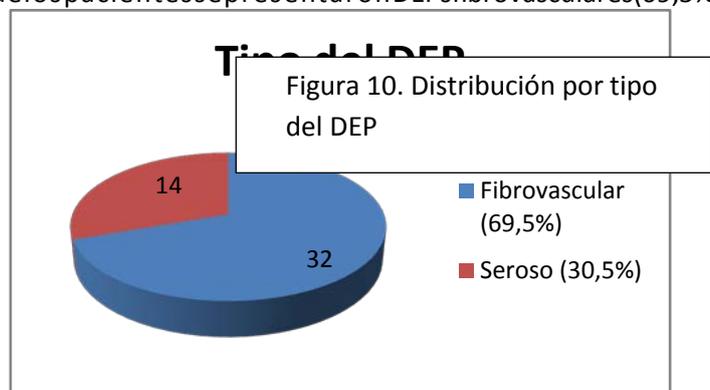


Figuras 8, 9. Porcentajes de pacientes excluidos y causas de exclusión de los pacientes.

La edad media de los pacientes fue $74,7 \pm 8,4$, siendo el 43,19% hombres y el 56,81% mujeres. Se incluyeron un 52,2% de ojos derechos y un 47,8% de ojos izquierdos.

La mayoría de los pacientes tuvieron NVC tipo 1 (95,7%) y solo 4,3% - NVC tipo 3.

Con respecto al tipo de DEP la mayoría de los pacientes se presentaron como DEP fibrovasculares (69,5%).



UN 43,50% de ellos de pequeño tamaño.

Con respecto al tamaño, se clasificaron en 4 grupos: pequeños (de 35 a 164 μm), medios (de 164,5 a 233 μm), grandes (de 233,25 a 351 μm) o muy grandes (de 352 a 1,395.5 μm).

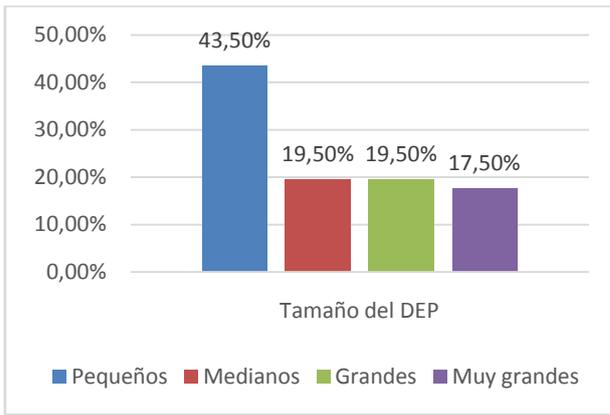


Figura 11. Distribución de los DEPs por el tamaño

Con respecto a la localización la mayoría de los DEPs fueron subfoveales (89,1%).

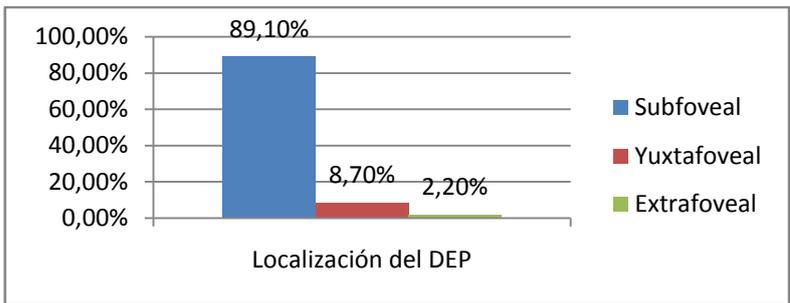


Figura 12. Distribución por localización

La resolución del tomógrafo no permitió analizar el tipo de las drusas en 21,7% de los ojos. Entre las OCTs que se pudieron analizar la mayoría de las drusas asociadas fueron blandas (38,9%).

El tiempo medio de seguimiento fue de 18,78±12,5 meses.

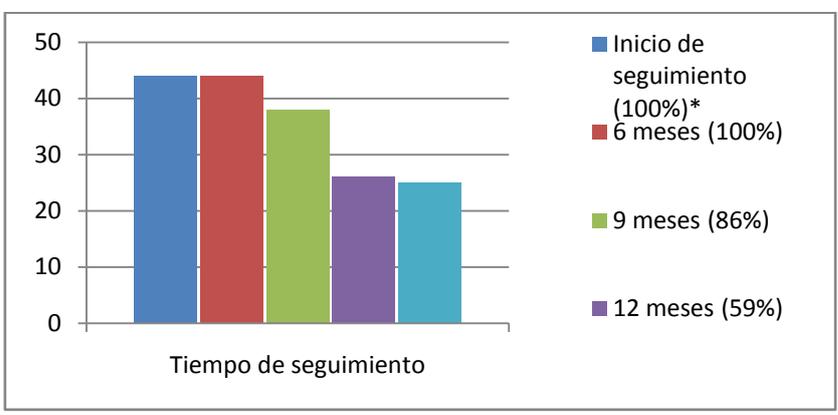


Figura 13. Distribución de los pacientes por el tiempo de seguimiento
*-incluye la visita inicial y la visita a los 4 meses tras de la fase de carga

Figura 14. Distribución de los pacientes por el tiempo de seguimiento

En relación con los antecedentes oftalmológicos, todos los pacientes eran naive para la DMAE.

Todos los pacientes fueron tratados con antiangiogénicos en monoterapia. Los fármacos usados en la terapia eran: Ranibizumab (65,2%), Aflibercept (2,2%), Bevacizumab (2,2%), Ranibizumab cambiado a Aflibercept (26%), Ranibizumab cambiado a Bevacizumab (4,4%).

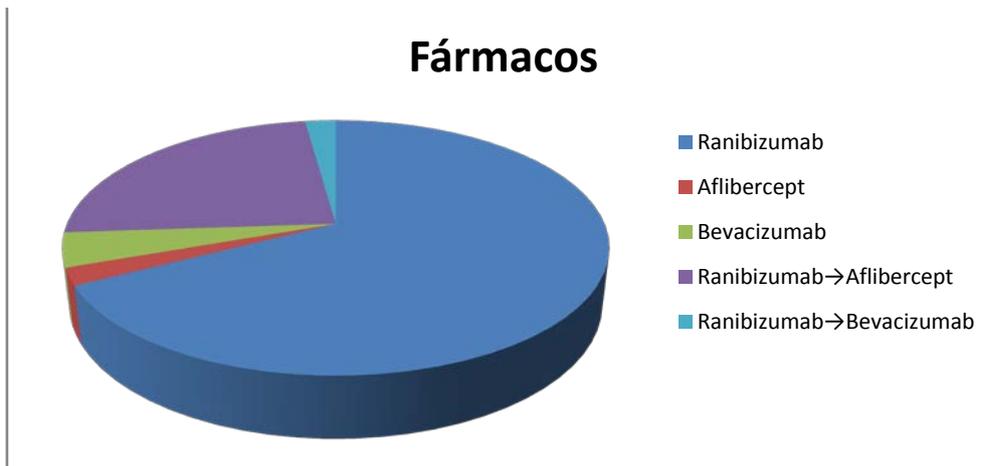


Figura 14. Porcentajes de pacientes según el fármaco utilizado.

Con respecto a la pauta de tratamiento utilizada en un 74% de los casos fue de fase de carga seguida en función de necesidad (PRN) y en un 26% desde el inicio PRN.

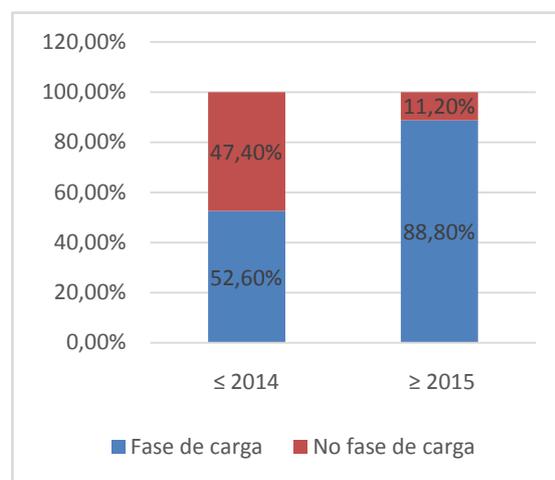
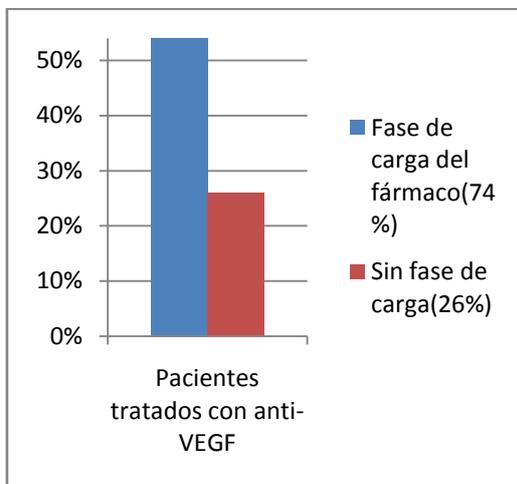


Figura 15, 16. Distribución de las estrategias del tratamiento en general y a partir de la puesta en marcha de la unidad de mácula (enero 2015).

Número medio de las inyecciones aplicadas de anti-VEGF fue $9,19 \pm 4,6$.

Al final del seguimiento 14 ojos (30,4%) desarrollaron atrofia y 11 ojos (21,7%) desarrollaron fibrosis retiniana.

La evolución (media) de las variables clínicas durante el estudio se describe en la siguiente tabla (tabla 2).

VARIABLES CLINICAS	Media	Mínima	Máxima
AV inicial	0,4	2,0	0,0
AV final	0,4	1,3	0,0
Ganancia AV	0	-0,7	0,5
Número anti-VEGF	9,1	3	22
Duración del seguimiento, meses	18,7	6	61

Tabla 2. Resumen de variables clínicas (AV media en escala LogMAR)

Los pacientes presentaron una AV inicial media de $0,4 \pm 0,42$ y una AV final de $0,4 \pm 0,34$ en escala logMAR.

De los 46 ojos, 16 (34,8%) ganaron 1 línea logMAR (5 letras ETDRS) o más, 15 (32,6%) ojos perdieron 1 línea logMAR (5 letras ETDRS) o más y 15 (32,6%) ojos mantuvieron la AV en el mismo nivel.

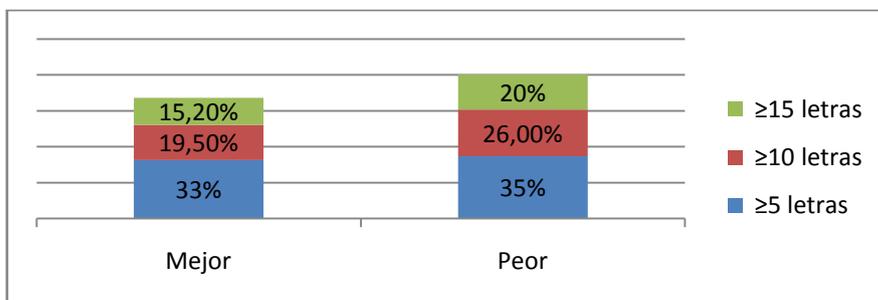


Figura 17. Los porcentajes de ganancia y de pérdida de agudeza visual.

Las variables obtenidas de la OCT están descritas en las siguientes tablas (tablas 3 y 4).

VARIABLES CUALITATIVAS	Inicial	Final
Localización del DEP subfoveal	41 (89,1%)	40 (86,95%)
Patrón del DEP, FSR	45 (98%)	29 (63%)
FIR	11 (24%)	14 (30,4%)
Alteración de IVM	16 (34,8%)	33 (71,7%)
Incidencia de la rotura del EPR	0	1(2,2%)
PHR	9(19,6%)	21 (45,6%)
Drusas asociadas blandas	14(38,9%)	14(38,9%)
Drusas asociadas reticulares	13(36,1%)	13(36,1%)
Drusas asociadas blandas+reticulares	9(25%)	9(25%)
Desarrollo de la atrofia retiniana	4 (8,6%)	14 (30,4%)
Desarrollo de la fibrosis	0	11 (21,7%)

Tabla 3 Variables tomográficas cualitativas

V. CUANTITATIVAS	Media	Mínimo	Máximo
CMT inicial	296,8	155	419
CMT final	268,35	136	398
Altura del DEP inicial	248,87	90	840
Altura del DEP final	214,04	0	967
Extensión del DEP inicial	1723,26	420	4050
Extensión del DEP final	2125,37	0	5361
Volumen del DEP inicial	3125649	64296	27046677
Volumen del DEP final	3595182	0	49983263
VRC inicial	7,7	6,37	10,38
VRC final	7,31	6,23	9,22
Número de drusas inicial	8,63	1	32
Número de drusas final	8,57	1	25
Porcentaje reducción CMT	6,7	-88,94	60,04
Porcentaje de reducción Altura del DEP	3,4	-221,27	100
Porcentaje de reducción Extensión del DEP	-33,38	-250,84	100
Porcentaje de reducción del volumen del DEP	-288,41	-7511,78	100
Porcentaje de reducción del volumen total del cubo	4,47	-16,7	31,98
Porcentaje de reducción del número de drusas	-23,10	-800	83,33

Tabla 4. Distribución de las variables tomográficas cuantitativas

4.2. RESPUESTA A LA TERAPIA ANTI-VEGF

De los 46 ojos de la muestra, 5 de ellos (10,8%) tuvieron una respuesta anatómica de enfermedad positiva al tratamiento antiangiogénico en la última visita, es decir, presentaron una reducción de al menos un 25% del CMT inicial y reducción de al menos un 10% del VCR, disminución de FSR y FIR al final del tratamiento. En 3 de estos ojos (6,5%) la respuesta anatómica del DEP fue positiva (reducción de la altura, extensión y el volumen del DEP) tal y como puede observarse en la figura 19.

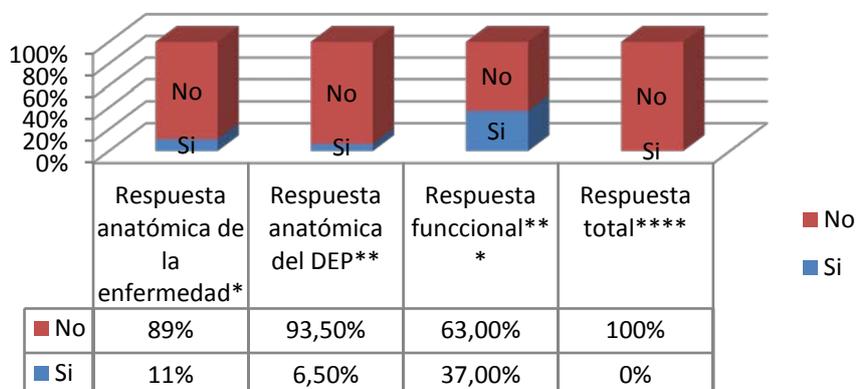


Figura 18. Respuesta al tratamiento en la última visita. *- Reducción de al menos un 25% del espesor macular central (CMT), del VRC, disminución o desaparición del FSR y FIR. **- Reducción de al menos 10% de la altura, extensión y volumen del DEP inicial. ***- Mejoría de al menos una línea de agudeza visual en escala decimal o 5 letras en escala ETDRS. ****- Cuando coinciden respuesta anatómica de la enfermedad, la del DEP y funcional.

La evolución del DEP, se muestra en la figura 17.

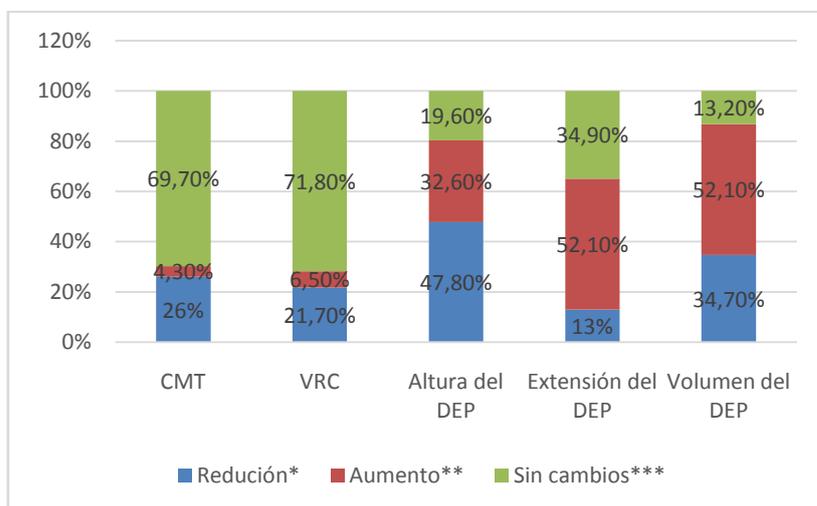


Figura 19. Evolución del DEP en la totalidad de la muestra
*-reducción de la variable al menos un 10% (25% para CMT)
**- aumento de la variable al menos un 10%,
***- cambio de la variable que no supera un 10%.

En cuanto a las variables cuantitativas de respuesta, el porcentaje de reducción del CMT medio fue $6,7\% \pm 26,8\%$, el porcentaje medio de reducción del VRC fue $4,47 \pm 9,53\%$, el porcentaje medio de reducción de la altura del DEP fue $3,4 \pm 56,2\%$, el porcentaje medio de reducción de la extensión del DEP fue $-33,38\% \pm 66,64\%$, el porcentaje medio de reducción del volumen del DEP fue $-288,41 \pm 906,42\%$, el porcentaje medio de reducción de drusas fue $-23,10 \pm 78,46\%$ y la ganancia de AV fue $0,00 \pm 0,31$.

4.3. ANÁLISIS DE FACTORES DE RESPUESTA

Dentro de las variables demográficas incluidas en el estudio ni la edad, ni el sexo demostraron relación con la respuesta al tratamiento en nuestra muestra (tabla 5). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre respondedores y no respondedores de acuerdo a las variables clínicas (ojo afectado, número de anti-VEGF administrados, tiempo de seguimiento, fase de carga). La AV inicial sí que influyó a la respuesta funcional (p valor=0,00109). (tabla 6).

Entre las variables tomográficas cuantitativas CMT y VRC iniciales se relacionaron con la respuesta anatómica de la enfermedad (p valor=0,040783 y 0,034996 respectivamente). La extensión y volumen del DEP demostraron estar relacionadas con la respuesta anatómica del DEP (p valor=0,043972 y 0,001596). Sin embargo ninguna de las variables se asoció con la respuesta funcional (tabla 7).

Las variables tomográficas cualitativas de la DMAE en relación con los DEP tales como tipo del DEP, localización del DEP, presencia de los puntos hiperreflectivos, fluido subretiniano, fluido intrarretiniano, presencia de la membrana epirretiniana se correlacionaron con la respuesta. El tipo 3 de NVC se influyó en la respuesta funcional (p valor: 0,020444). (Tabla 8)

	Edad	Sexo	Ojo	Nº de Anti-VEGF	Duración de tto	Agudeza visual inicial	Fase de carga
Respuesta anatómica	0,2701	0,867218	0,465341	0,198893	0,511357	0,720916	0,864762
Respuesta del DEP	0,317784	0,397109	0,802696	0,582439	0,99966	0,731557	0,767093
Respuesta funcional	0,09755	0,364043	0,250766	0,656678	0,681755	0,00109	0,77332

Tabla 5. Relación de p valores entre las variables del estudio (demográficas y clínicas) y las respuestas anatómica, funcional y total.

	CMT inicial	Altura del DEP inicial	Extensión del DEP inicial	Volumen del DEP inicial	VRC inicial	Numero de drusas inicial	Tamaño del DEP
Respuesta anatómica de la enfermedad	0,040783	0,571064	0,457244	0,263719	0,034996	0,836959	0,111027
Respuesta anatómica del DEP	0,846203	0,068602	0,043972	0,001596	0,900224	0,715004	0,813473
Respuesta funcional	0,324857	0,403564	0,37615	0,943623	0,66979	0,252436	0,251998

Tabla 6. Relación de p valores entre las variables del estudio (tomográficas cuantitativas) y las respuestas anatómica, funcional y total.

	Tipo del DEP	Localización del DEP	Tipo de NVC	FSR inicial	FIR inicial	PHR inicial	Alt. de la IVM
Respuesta anatómica de la enfermedad	0,82191	0,543194	0,344273	0,56674	0,677148	0,982977	0,153863
Respuesta anatómica del DEP	0,269195	0,650524	0,462291	0,559593	0,988499	0,683045	0,234056
Respuesta funcional	0,89738	0,258585	0,020444	0,482552	0,556737	0,416933	0,139865

Tabla 7. Relación de p valores entre las variables del estudio (tomográficas cualitativas) y las respuestas anatómica, funcional y total.

Dentro de las variables demográficas solamente la edad se relacionó con el desarrollo de la atrofia al final del seguimiento (p valor: 0,03). Sin embargo la fibrosis sí se correlacionó con edad (p valor: 0,008), número de inyecciones (p valor: 0,01) y con el tiempo de tratamiento (p valor: 0,008). No se estableció la relación entre la fibrosis final y otras variables del estudio. La atrofia se relacionó con CMT inicial y final (p valores: 0,04 y 0,008 respectivamente).

	Edad	Sexo	Ojo	Nº de Anti-VEGF	Duración de tto	Agudeza visual inicial	Tamaño del DEP
Atrofia	0,032309	0,560062	0,729287	0,316089	0,179899	0,107858	0,790688
Fibrosis	0,008458	0,131964	0,133795	0,019466	0,008543	0,20148	0,070764

Tabla 8. Relación de p valores entre las variables del estudio (demográficas y clínicas), atrofia y fibrosis final

4.4. ANÁLISIS DE LA IMPLICACIÓN FUNCIONAL DE LAS VARIABLES TOMOGRÁFICAS.

Se observó correlación entre la AV final y la extensión de DEP final (p valor: 0,005869), también entre AV final y el volumen central retiniano (p valor: 0,044051).

4.5. ANÁLISIS DE SEGURIDAD

No se registraron en las historias clínicas revisadas acontecimientos adversos relacionados con la terapia anti-VEGF ni locales ni sistémicos en estos pacientes.

Solo se encontró un paciente (2,2%) con rotura del EPR, que no fue seguida de interrupción de la terapia.

4.5. ANÁLISIS DE CONCORDANCIA ENTRE INVESTIGADORES

En la tabla 10 se muestra muy buena (casi perfecta) fuerza de concordancia entre dos investigadores.

	CCI	IC95%	IC95%
EXT_X_INI	0,99998	0,99997	0,99999
EXT_Y_INI	0,99871	0,99793	0,99949
ALT_INI	0,99999	0,99999	1
EXT_X_3M	0,99998	0,99997	0,99999
EXT_Y_3M	1	0,99999	1
ALT_3M	0,99992	0,99987	0,99997
EXT_X_F	0,95202	0,92317	0,98087
EXT_Y_F	0,98856	0,98146	0,99565
ALT_F	0,99999	0,99999	1

Tabla 9. Valores de concordancia entre dos investigadores.

5. DISCUSION

La publicación en el año 2005 de los resultados de los estudios ANCHOR (ClinicalTrials.gov Identifier NCT00090623) y MARINA (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT00056836) y la aprobación en el año 2006 de ranibizumab marcó un antes y un después en el tratamiento de la DMAE exudativa. Estos estudios demostraron que las inyecciones mensuales de ranibizumab prevenían la pérdida de agudeza visual de 15 letras en un 94% y que proporcionaban una ganancia de 15 letras en 40% de los pacientes. Según el estudio PrONTO (ClinicalTrials.gov NCT00344227), ese resultado se podía mantener con la administración de una fase de carga de ranibizumab seguida de una pauta pro-re-nata o en función de necesidad (PRN) y el estudio TRENDS (ClinicalTrials.gov NCT01948830), que esto también era posible con la pauta de tratar y extender (T&E). De la misma manera los estudios VIEW 1 y 2 (ClinicalTrials.gov NCT00509795 y NCT00637377), mostraron la no inferioridad de la pauta de fase de carga seguida de administración bimestral para aflibercept.

Tanto las pautas PRN como la T&E son las más utilizadas al generar una menor sobrecarga asistencial que la pauta fija de administración mensual. Sin embargo, los resultados de práctica clínica publicados hasta el momento actual resultan bastante desalentadores. La fase de carga no se cumple en todos los pacientes, el número de inyecciones es muy reducido y falla la adherencia a los criterios de retratamiento. Además, gracias a los subanálisis de los grandes estudios clínicos se sabe que la respuesta está condicionada por diferentes factores.

Los pacientes incluidos en este estudio, todos ellos con DMAE naive, han sido tratados de forma diferente según el momento de inicio del tratamiento. Hasta el año 2014 con una pauta PRN, dejando la administración de la fase de carga a criterio del oftalmólogo y a partir del enero 2015 con la puesta en marcha de la Unidad de Mácula de Alta Resolución (UMAR) con una pauta de fase de carga +PRN. Esto explica porque hasta diciembre del 2014 solo 52,6% de los pacientes iniciaron el tratamiento con la fase de carga, mientras que a partir de enero de 2015 el porcentaje aumentó hasta 88,8%.

Sin embargo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en estos pacientes en cuanto al resultado anatómico y funcional, por lo que parece que la pauta de tratamiento no es un gran condicionante en la respuesta en los pacientes con DMAE exudativa y DEP asociado. Esto está en concordancia con los resultados publicados por otros autores¹⁹ aunque si que se ha visto en los ensayos que el paso de un régimen fijo proactivo a un régimen flexible reactivo en los pacientes con DEPs empeora el pronóstico.

Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la AV final entre los que recibieron o no la fase de carga (74% frente al 26%). Mucho se ha dicho sobre la importancia de la fase de carga en el resultado funcional en la DMAE exudativa, y en este sentido es importante destacar que si bien esto es cierto en líneas generales, es motivo de controversia en los pacientes que presentan un DEP asociado.

En estos momentos se considera que la presencia de los DEPs asociados a DMAE neovascular se correlaciona con una mala respuesta al tratamiento, peor agudeza visual ($p < 0.005$) y peor ganancia de AV tras el tratamiento ($p < 0.02$)¹⁹ que la que se obtiene en los pacientes que no presentan esta característica anatómica. Para Schmidt-Erfurth U. et al¹⁹ la presencia del DEP al inicio del tratamiento y de fluido intrarretiniano son los dos factores que más condicionan la respuesta funcional a la terapia anti-VEGF en la DMAE.

Los resultados funcionales en la serie analizada también están muy por debajo para lo esperado en general para la DMAE pues solo un 32,6% ganaron más de 1 línea (5 letras ETDRS de agudeza visual), el 19,5% ganaron 10 letras ETDRS o más y el 15,2% ganaron 15 letras ETDRS o más. El 34,7% de los pacientes perdieron 5 letras o más, el 26,0% perdieron 10 letras ETDRS o más y el 19,5% de los

pacientes perdieron 15 letras ETDRS o más situando la AVinicial media de $0,4 \pm 0,42$ en la escala LogMaryunaAVfinalde $0,4 \pm 0,34$ en la escala LogMar.

El tipo, el tamaño y la localización del DEP también parecen jugar un papel importante. Existe la creencia de que los DEPs serosos tienen mejor evolución y presentan leves mejorías tras el tratamiento, mientras que los DEPs fibrovasculares solo mejoran discretamente a los 3 meses pero empeoran a los 6 y 12 meses y los hemorrágicos no mejoran.

En nuestra serie los pacientes fueron tratados con una pauta PRN relajada siendo los intervalos de tratamiento irregulares entre 1 y 2 meses y solo el 30% de los DEPs incluidos eran serosos. Además el 89% eran de localización subfoveal., todo lo cual ha podido contribuir al resultado.

Tampoco se observó relación con el número de inyecciones ni el tiempo de seguimiento. No se trataba con en el caso de otros trabajos publicados de que se fuese perdiendo el efecto sino que este fue malo independientemente del tiempo de seguimiento tanto para la respuesta anatómica (p-valor: $0,675624024$) como para la funcional (p-valor: $0,736169615$).

Un aspecto en el que sí que parece existir consenso es que la respuesta anatómica no está vinculada a la respuesta funcional en los pacientes con DEPs.

En los pacientes analizados en nuestro trabajo se observó una reducción media del espesor retiniano pobre, de menos del 25% en la mayoría de los pacientes, aunque si que fue variando con el tiempo de evolución de la enfermedad. La respuesta fue mayor cuanto menor era el tiempo de evolución de la enfermedad aunque sin diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$).

Todo esto apoya la idea de que en esta enfermedad existen ciertas características anatómicas, como el DEP que pueden ayudar a predecir la respuesta y que la búsqueda de marcadores en las pruebas de imagen es esencial para poder sacar el máximo partido a esta terapia.

En este sentido la SD-OCT permite analizar con detalle la respuesta anatómica tras la administración de la terapia antiangiogénica: localización de la lesión, cambios morfológicos de la retina, tipo de DEP y cambios en el mismo.

El estudio PrONTO (Clinical Trials.gov NCT00344227) fue el primero en confiar en esta prueba de imagen para el seguimiento de los pacientes con DMAE exudativa teniendo en cuenta el espesor macular central como criterio de retratamiento. Posteriormente, este criterio ha pasado a formar parte de los distintos ensayos clínicos y a día de hoy la OCT es una prueba imprescindible en el manejo de esta enfermedad. En el presente trabajo de investigación solo existe correlación entre la agudeza visual y el espesor macular central al inicio del tratamiento y no al final del mismo, hecho que puede estar en relación con la persistencia del DEP como ya han señalado otros autores¹⁹.

La mayoría de los estudios en los que se ha analizado la respuesta de los DEPs a la terapia anti-VEGF, las características que se evaluaron fueron el tipo del DEP y la altura del mismo^{16, 19}. Para poder hacer una evaluación más precisa de la evolución del DEP bajo la terapia, en nuestro estudio se decidió aplicar más características: el tipo del DEP, tipo de la NVC, altura, extensión y el volumen del DEP, CMT y el VRC.

Debido a que la SD OCT utilizada en este caso es la OCT-1000 de Topcon, no es posible visualizar los A-scans con las secciones transversales, lo que era esencial para medir el volumen del DEP con el método de simple estimación (Método simplificado). Por esa razón se usó el "3D imageviewing" (no descrito en la literatura) para poder llegar a los datos volumétricos del DEP y para ello se tomó como referencia el método descrito para el modelo de OCT cirrus de Zeiss (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA. www.Zeiss.com).

En un intento de minimizar los sesgos se realizó doble lectura por dos oftalmólogos independientes hallándose un buen grado de correlación entre los mismos ($r > 0,95$), utilizando el método del estudio del coeficiente de correlación intraclass, lo que aporta un mayor grado de fiabilidad a los datos.

Según los datos recientemente publicados por el grupo del estudio HARBOR (Clinical Trial. Gov NCT00891735) cerca de 50% de sus pacientes presentaron resolución completa del DEP al 24 mes, el 5% desarrollaron el desgarro del epitelio pigmentario. El 61% presentaron atrofia macular final (el 17% de los pacientes con la persistencia del DEP y 44% con la resolución completa del DEP).

En nuestro caso la evolución fue peor, había solo un caso de resolución completa del DEP (2,2%) y un caso del desgarro del epitelio pigmentario (2,2%) lo cual puede deberse al pequeño tamaño muestral. El 30,4% de los pacientes al final del seguimiento desarrollaron atrofia retiniana, que solo se correlacionó con la edad del paciente, CMT inicial y CMT final (p valores: 0,03; 0,04; 0,008 respectivamente) y el 21,7% desarrollaron fibrosis, que se correlacionó con edad, número de inyecciones y el tiempo de seguimiento (p valores: 0,008; 0,01; 0,008 respectivamente).

Schmidt-Erfurth U. y colaboradores¹⁹ han asociado la persistencia del DEP con la actividad de la enfermedad y de hecho consideran que en los pacientes con DEP el régimen PRN funciona peor que los regímenes fijos de administración mensual. En este caso ha sido además un PRN relajado con 9 inyecciones de media en 18 meses en el que no se ha tenido en cuenta la persistencia del DEP o los cambios morfológicos que en ellos se han producido como criterios de retratamiento lo que puede explicar al menos en parte el resultado obtenido.

Un dato que llama la atención es el elevado porcentaje de pacientes en los que a diferencia del mencionado estudio progresó la atrofia que fue del 30,4% a pesar de la persistencia del DEP. Más aún si se tiene en cuenta que los estudios que relacionan esto con la terapia anti-VEGF como el CATT (Clinical Trial. GovNCT00593450) señala que la progresión a la atrofia es mayor en los pacientes en los que se usa una pauta de administración mensual fija.

Muy probablemente esta progresión pueda estar sobrevalorada por la técnica utilizada para su determinación ya que el procedimiento utilizado para ello ha sido la SD-OCT y no la autofluorescencia.

Por otro lado es posible que a ello hayan podido contribuir también los cambios morfológicos que se han ido produciendo en los DEPs durante la evolución.

Chan C.K. analizó el cambio de la altura y el volumen del DEP en un estudio en el que el 54% de la muestra tenía DEPs y todos ellos fibrovasculares encontró que tras la terapia anti-VEGF se producía una reducción de la altura del 11.6%, del 32.9% del volumen del DEP, y de un 1,8% del volumen retiniano central¹⁶. En nuestro trabajo el 69,5% de los pacientes presentaron DEPs fibrovasculares y un 30,5% DEPs serosos, la reducción del VRC fue 4,47%, el cambio de la altura del DEP fue 3,4%. El cambio de la extensión y el volumen del DEP fueron -33,38% y -288,41% respectivamente. Con estos datos vimos que cuanto más disminuía la altura del DEP, más aumentaba la extensión y el volumen.

Además al final de seguimiento la agudeza visual se correlacionó con la extensión del DEP y el VRC (p valor: 0,005 y 0,04 respectivamente). Ósea cuanto más aumentó la extensión del DEP, peor AV tuvieron los pacientes. Aunque no está clara la razón de la pérdida de la visión en estos casos, se puede suponer que se debe al aumento del área de afectación retiniana y a la afectación de la retina externa.

En el análisis global de los pacientes aquí incluidos los parámetros más relacionados con la ganancia de la agudeza son la mejor agudeza visual al inicio del tratamiento (p valor: 0,001) y el tipo de la NVC (p valor: 0,02), más relacionados con la respuesta del DEP son la extensión del DEP (p valor: 0,04) y el

volumen del DEP (p valor: 0,001), con la respuesta anatómica de la enfermedad son CMT (p valor:0,04) y VRC (p valor:0,03).

En la actualidad, el DEP se considera ya parte de los criterios de retratamiento en la DMAE muy especialmente en los ensayos clínicos. No cabe duda de que es un factor importante y aunque las limitaciones de este estudio son grandes los resultados del mismo así lo corroboran.

Es muy posible que la llegada de las nuevas OCTs de alta resolución y con el "en face" los parámetros cualitativos de la tomografía de coherencia óptica vayan adquiriendo progresivamente mayor peso y contribuyan a individualizar la terapia anti-VEGF haciéndola más coste eficaz.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

1. Diseño retrospectivo del estudio
2. Ausencia del grupo del control
3. Pequeña muestra de los pacientes
4. Medición de la agudeza visual en escala decimal (no ETDRS)
5. Las características del tomógrafo Topcon 3D OCT 1000 (velocidad de escaneo de 20.000 a-scans por segundo con una resolución axial de 6 micras) lo cual no nos permitió evaluar las variables cualitativas con mayor precisión
6. Ausencia de tecnología "en face" en el visor de datos del tomógrafo para evaluar los A-scans como secciones transversales, necesaria para medir el volumen del DEP
7. La medición manual de las variables cuantitativas
8. Determinación del tipo del DEP, de la NVC y de la atrofia basada solo en la OCT
9. La imposibilidad de evaluar la influencia del tipo de fármaco sobre el DEP por la pequeña muestra y el cambio del fármaco en el 30,4% de los casos
10. Exclusión de los 19 pacientes por mala calidad de OCT

CONCLUSIONES

1. La presencia del DEP en los pacientes con DMAE tratados con terapia anti-VEGF condiciona una mala respuesta anatómica y funcional y se asocia a una persistencia de la actividad de la enfermedad.
2. La puesta en marcha de la Unidad de Mácula del HCUV ha permitido conseguir una mayor adherencia a los protocolos de tratamiento y al cumplimiento de la fase de carga.
3. La fase de carga no se correlacionó con la ganancia de la AV en los pacientes con DEP
4. En los pacientes con DMAE y DEP asociado no se encontró relación entre la persistencia de fluido subretiniano, puntos hiperreflectivos o alteración de la IVM, con la AV final.
5. Los fármacos anti-factor de crecimiento endotelial vascular son eficaces para mantener la agudeza visual en los pacientes con DEPs asociados a DMAE neovascular pero no para mejorarla de manera semejante a lo publicado por otros autores para series de mayor tamaño.
6. El porcentaje de las roturas del epitelio pigmentario en nuestro estudio fue 2,2%
7. La terapia anti-VEGF no mostró diferencias en el perfil de seguridad en estos pacientes

BIBLIOGRAFIA

1. *Informe sobre la ceguera en España*. España: Ernst & Young, 2012
2. Seddon JM, Cote J, Page WF, Aggen SH, Neale MC. The US twin study of age-related macular degeneration: relative roles of genetic and environmental influences. *ArchOphthalmol*. 2005 Mar;123(3):321-7
3. Fisher SA, Abecasis GR, Yashar BM, Zarepari S, Swaroop A, Iyengar SK, Klein BE, Klein R, Lee KE, Majewski J, Schultz DW, Klein ML, Seddon JM, Santangelo SL, Weeks DE, Conley YP, Mah TS, Schmidt S, Haines JL, Pericak-Vance MA, Gorin MB, Schulz HL, Pardi F. Meta-analysis of genome scans of age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet.*, 2005; 14(15): 2257-64.
4. Klein R, Davis MD, Magli YL, Segal P, Klein BE, Hubbard L. The Wisconsin age-related maculopathy grading system. *Ophthalmology*, 1991; 98(7): 1128-34.
5. Ferris FL 3rd, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, Sadda SR; Committee., Beckman Initiative for Macular Research Classification. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2013; 120(4): 844-51.
6. Pauleikhoff D, Löffert D, Spital G, Radermacher M, Dohrmann J, Lommatzsch A, Bird AC. Pigment epithelial detachment in the elderly. Clinical differentiation, natural course and pathogenetic implications. *Graefes Arch ClinExpOphthalmol*. 2002 Jul;240(7):533-8. Epub 2002 Jun 25.
7. Pepple K, Mruthyunjaya P. Retinal pigment epithelial detachments in age-related macular degeneration: classification and therapeutic options. *Semin Ophthalmol.*, 2011; 26(3): 198-208.
8. MacularPhotocoagulationStudyGroup. Laserphotocoagulation of subfovealrecurrentneovascularlesions in age-relatedmaculardegeneration. Resultsof a randomizedclinicaltrial. *ArchOphthalmol*. 1991 Sep;109(9):1232-41.
9. Friberg TR, Brennen PM, Freeman WR, Musch DC; PTAMDStudyGroup. Prophylactic treatment of age-related macular degeneration report number 2: 810-nanometer laser to eyes with drusen: bilaterally eligible patients. *OphthalmicSurgLasersImaging*. 2009 Nov-Dec;40(6):530-8
10. Pece A, Isola V, Vadalà M, Calori G. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization associated with retinal pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *Retina*. 2007 Mar;27(3):342-8.
11. Steel DH, Sandhu SS. Submacular haemorrhages associated with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2011 Aug;95(8):1051-7
12. Hauptert CL, McCuen BW 2nd, Jaffe GJ, Steuer ER, Cox TA, Toth CA, Fekrat S, Postel EA. Pars plana vitrectomy, subretinal injection of tissue plasminogen activator, and fluid-gas exchange for displacement of thick submacular hemorrhage in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2001 Feb;131(2):208-15.
13. Fine HF, Iranmanesh R, Del Priore LV, Barile GR, Chang LK, Chang S, Schiff WM. Surgical outcomes after massive subretinal hemorrhage secondary to age-related macular degeneration. *Retina*. 2010 Nov-Dec;30(10):1588-94.
14. Chang LK, Sarraf D. Tears of the retinal pigment epithelium: an old problem in a new era. *Retina*, 2007; 27(5): 523-34.
15. Chalam KV, Murthy RK, Gupta SK, Brar VS. Spectral domain optical coherence tomography features of multiple subfoveal retinal pigment epithelial tears after intravitreal bevacizumab. *Indian J Ophthalmol*. 2011 Jan-Feb;59(1):47-8.
16. Chan CK, Abraham P, Meyer CH, Kokame GT, Kaiser PK, Rauser ME, Gross JG, Nuthi AS, Lin SG, Daher NS. Optical coherence tomography-measured pigment epithelial detachment height as a predictor for retinal pigment epithelial tears associated with intravitreal bevacizumab injections. *Retina*. 2010 Feb;30(2):203-11
17. Sarraf D, Reddy S, Chiang A, Yu F, Jain A. A new grading system for retinal pigment epithelial tears. *Retina*, 2010; 30(7): 1039-45.
18. Dirani A, Ambresin A, Marchionno L, Decugis D, Mantel I. Factors Influencing the Treatment Response of Pigment Epithelium Detachment in Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2015 Oct;160(4):732-8
19. Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM, Deak GG, Kundi M, Simader C. Pigment epithelial detachment followed by retinal cystoid degeneration leads to vision loss in treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 2015; 122(4): 822-32.
20. Heussen FM, Ouyang Y, Sadda SR, Walsh AC. Simple estimation of clinically relevant lesion volumes using spectral domain-optical coherence tomography in neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.*, 2011; 52(10): 7792-8.