



---

**Universidad de Valladolid**

## **Máster en Investigación en Ciencias de la Visión**

2017-2018

Universidad de Valladolid

Trabajo de Fin de Máster

**COMPARACIÓN ENTRE LA AUTOFLUORESCENCIA DEL FONDO DE OJO Y LA TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA PARA LA DETERMINACIÓN DE LA ATROFIA INCIPIENTE EN PACIENTES CON DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD.**

Anabel Rodríguez López  
Tutor: RM Coco Martín

### **Agradecimientos:**

-Al Dr. Jordi Monés por proponer el tema y guiarme en el diseño del estudio, la evaluación de los hallazgos clínicos y su interpretación.

-Al Dr. Marc Biarnés por la realización de la estadística y guiarme en su interpretación.

-A la Dra. Anna Salas por ser el segundo observador en casos dudosos.

- A la Dra. RM Coco por guiarme en el trabajo con su labor como tutora.

## AUTORIZACIÓN DEL TUTOR PARA LA EXPOSICIÓN PÚBLICA DEL TRABAJO FIN DE MASTER

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

D./Dña. Rosa M. Coco Martín

en calidad de Tutor/a del alumno/a

D. /Dña. Anabel Rodríguez López

del Máster en Investigación en ciencias de la Visión

Curso académico: 2017 – 2018

Certifica haber leído la memoria de trabajo y autoriza a la presentación y defensa del trabajo fin de máster.

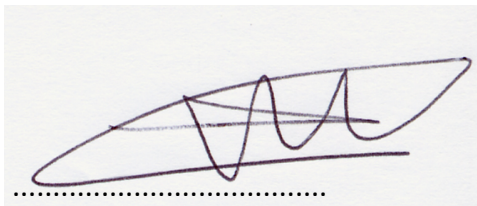
**“ COMPARACIÓN ENTRE LA AUTOFLUORESCENCIA DEL FONDO DE OJO Y LA TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA PARA LA DETERMINACIÓN DE LA ATROFIA INCIPIENTE EN PACIENTES CON DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD.”**

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

En Valladolid, a 07 de Junio de 2018

Vº Bº

Fdo.: .....



El/La Tutor/a: Rosa Mª Coco Martín

## **INDICE**

|                                |    |
|--------------------------------|----|
| <b>GLOSARIO Y ABREVIATURAS</b> | 4  |
| <b>SINOPSIS</b>                | 5  |
| <b>INTRODUCCIÓN</b>            | 6  |
| Antecedentes                   | 6  |
| Justificación del estudio      | 9  |
| Hipótesis                      | 9  |
| Objetivos                      | 10 |
| <b>MATERIAL Y MÉTODOS</b>      | 11 |
| Diseño                         | 11 |
| Población                      | 11 |
| Criterios de inclusión         | 11 |
| Criterios de exclusión         | 11 |
| Metodología                    | 12 |
| Variables                      | 14 |
| Análisis estadísticos          | 14 |
| Cumplimiento ético             | 16 |
| <b>RESULTADOS</b>              | 17 |
| <b>DISCUSIÓN</b>               | 26 |
| Limitaciones                   | 30 |
| <b>CONCLUSIONES</b>            | 31 |
| <b>BIBLIOGRAFÍA</b>            | 32 |
| <b>ANEXOS</b>                  | 34 |
| Anexo 1: Aprobación CEIm       | 35 |
| Anexo 2: CI / LOPD             | 36 |

## **GLOSARIO Y ABREVIATURAS**

|               |  |
|---------------|--|
| <b>AG</b>     | Atrofia geográfica secundaria a degeneración macular |
| <b>BMF</b>    | Barcelona Macula Foundation: Research for Vision     |
| <b>CEIm</b>   | Comité Ético de la Investigación con medicamentos    |
| <b>DMAE</b>   | Degeneración macular asociada a la edad              |
| <b>EPR</b>    | Epitelio pigmentario de la retina                    |
| <b>ETDRS</b>  | Early Treatment Diabetic Retinopathy Study           |
| <b>FAF</b>    | Autofluorescencia del fondo de ojo                   |
| <b>INL</b>    | Capa nuclear Interna                                 |
| <b>MB</b>     | Membrana de Bruch                                    |
| <b>nGA</b>    | Nascent geographic Atrophy                           |
| <b>OPL</b>    | Capa plexiforme externa                              |
| <b>SD-OCT</b> | Spectral Domain Optical Coherence Tomography         |

## **SINOPSIS**

**Propósito:** El propósito de este estudio es comparar dos técnicas de imagen, la autofluorescencia del fondo de ojo y la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral, para analizar si alguna de las dos puede predecir antes muerte del epitelio pigmentario de la retina, en pacientes con degeneración macular asociada a la edad en estadio intermedio.

**Diseño:** Estudio descriptivo transversal retrospectivo observacional

**Población:** Sujetos mayores de 50 años con DMAE Intermedia, con un tiempo mínimo de seguimiento de 18 meses tras el diagnóstico. Se descartaron pacientes con neovascularización o áreas de atrofia mayores de 0.5 discos de área en el ojo de estudio.

**Métodos:** Los pacientes fueron evaluados oftalmoscópicamente por un retinólogo para evaluar los criterios de inclusión y exclusión. Después se analizó la tomografía de coherencia óptica y una imagen de autofluorescencia tomada con Heidelberg Spectralis, y una retinografía con cámara de fondo de ojo TRC-50DX. También se recogió información relativa a sexo, edad y AV. Se consideró como unidad de análisis a cada una de las drusas observadas, aunque se seleccionaron para el estudio solo aquellas drusas que mostraban por SD-OCT alguna de estas 2 características: Hipertransmisibilidad o *Nascent geographic atrophy* (nGA). Una vez localizadas, se observaron tanto en SD-OCT como en FAF para determinar si las 2 pruebas mostraban a la vez atrofia del EPR o si una de las dos lo mostraba antes que la otra.

**Resultados:** Fueron incluidas un total de 133 drusas de 22 ojos de 22 pacientes, en las que se detectó atrofia incipiente del EPR por SD-OCT. De ellas 112 (84,2%) mostraron hipertransmisibilidad de la señal en la coroides y las 21 (15,8%) restantes mostraron nGA. Cuando se excluyeron las 8 drusas donde la FAF no podía detectar atrofia por la presencia del pigmento xantófilo macular, se observó atrofia incipiente del EPR simultáneamente en ambas pruebas en 52 drusas(39,1%), antes con FAF en 51 (38,40%) y antes con SD-OCT en 30 (22,6%). Cuando se consideraron todos los casos (141 drusas), la detección continuo siendo ligeramente superior con FAF respecto a la SD-OCT. La mediana respecto al tiempo entre la detección mediante FAF hasta la detección con SD-OCT fue de 6.6 meses, independientemente del tipo de lesión (nGA o Hipertransmisibilidad). La mediana respecto al tiempo entre la detección mediante SD-OCT hasta la detección con FAF fue de 12.6 meses. No se observaron diferencias significativas en la hipoautofluorescencia por tipo de lesión detectado en SD-OCT (p.valor=0.36). Si que se demostró una asociación entre la presencia de drusas calcificadas y la presencia de hipoautofluorescencia (p.valor=0.01). El estudio sugiere que las distintas drusas de un mismo paciente tienden a comportarse de forma homogénea.

**Conclusiones:** Según los resultados obtenidos, en casos de disparidad en la detección de la atrofia entre las dos pruebas, la FAF es más sensible que la SD-OCT. Por ello, si tuviéramos que decidir entre una de las dos pruebas en el seguimiento de la aparición de la atrofia incipiente del EPR, escogeríamos la autofluorescencia del fondo de ojo.

## INTRODUCCIÓN:

### **Antecedentes**

La Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) es la causa más común de ceguera legal en personas mayores de 50 años en países desarrollados, con una prevalencia en España del 3.4% (1).

El diagnóstico de la DMAE se realiza mediante examen clínico oftalmológico. Hay varias clasificaciones de DMAE disponibles (2,3), pero todas coinciden en una evolución que progresa desde estadios iniciales, a intermedios y a tardíos de la enfermedad. La pérdida de visión es más severa en las formas tardías de la DMAE, que a su vez se subdividen en formas húmedas y formas atróficas. La prevención de su progresión es crucial para minimizar su profundo impacto en la calidad de vida de los pacientes. (4,5)

Un signo clave que encontramos en estadios iniciales e intermedios de la enfermedad es la presencia de drusas. Las drusas son depósitos de material extracelular que se encuentran localizados entre la membrana basal del epitelio pigmentario de la retina (EPR) y la capa de colágeno interna de la membrana de Bruch (MB). Las podemos observar en la práctica oftalmológica como lesiones pálidas y amarillentas (**Imagen 1**). En estadios iniciales las drusas pueden producir metamorfopsia leve, disminución de la sensibilidad en la microperimetría o en la adaptación a la oscuridad y visión borrosa, entre otros.

A medida que las drusas aumentan en número o tamaño, la enfermedad progresa de estadio inicial a intermedio, donde la visión suele estar algo más alterada. En las últimas etapas la enfermedad se observa el mayor deterioro visual al evolucionar hacia una DMAE neovascular o hacia la Atrofia geográfica (AG). (6)

Algunos estudios sugieren que la presencia de drusas calcificadas (**Imagen 1**), un tipo de drusas que se caracterizan por una apariencia reluciente o brillante en la retinografía y por una hiperreflectividad laminar intensa a nivel de la Membrana de Bruch en la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral, puede representar un biomarcador en el desarrollo hacia la AG.(7)



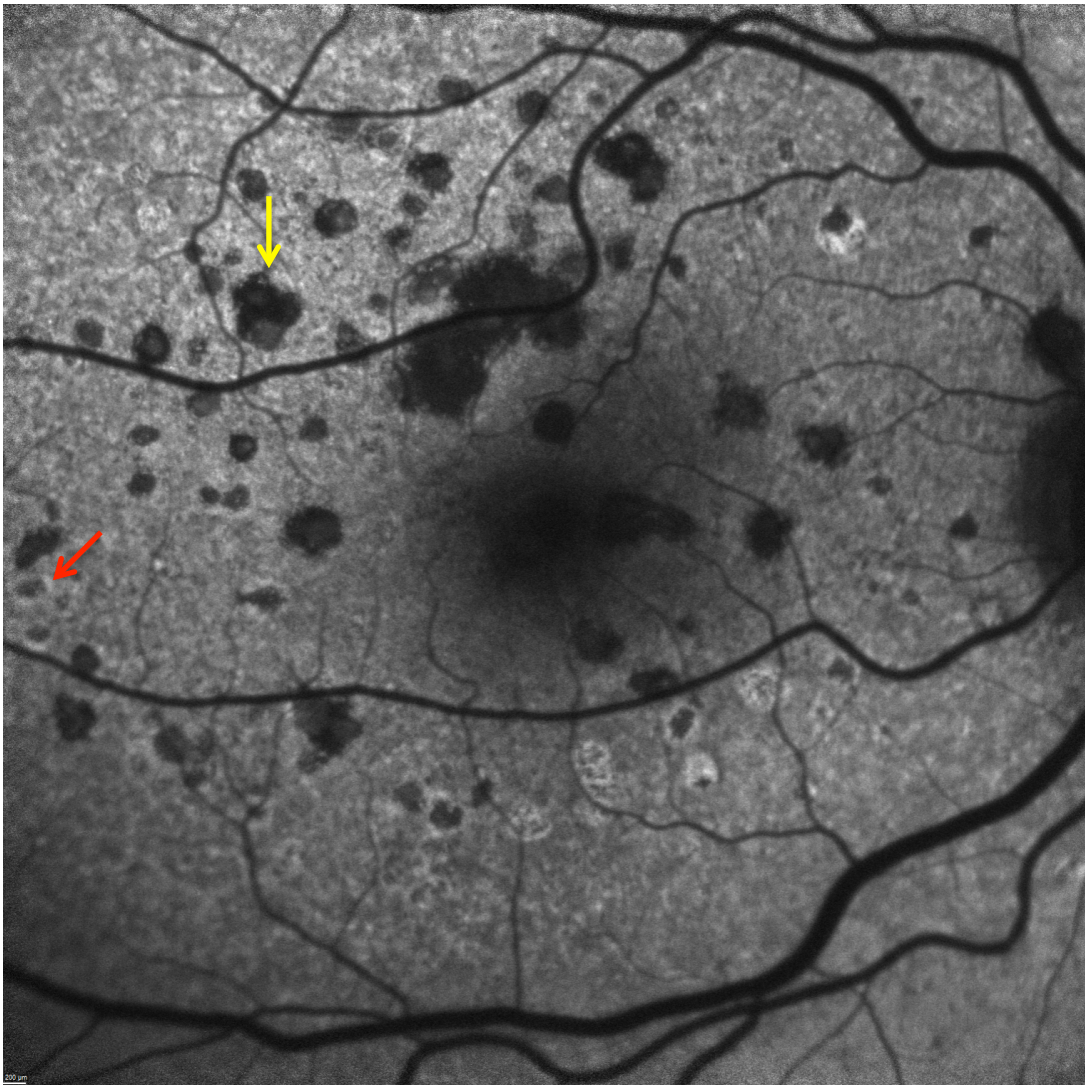
**Imagen 1.** Retinografía de un paciente con DMAE Intermedia, donde observamos (Flecha amarilla) drusa calcificadas, con una apariencia reluciente o brillante y (Flecha roja) drusa blanda, como una lesión pálida y amarillenta.

En las últimas décadas se han incorporado nuevas técnicas de imagen para estudiar mejor la patología macular, entre ellas encontramos la autofluorescencia del fondo de ojo (FAF) (**Imagen 2**), con la que, de una forma no invasiva, podemos obtener información detallada sobre el epitelio pigmentario de la retina (EPR), lo que la hace una prueba muy válida para estudiar la DMAE. En diferentes estudios se ha observado que, en estadios iniciales o intermedios, la imagen de FAF tiene la capacidad de mostrar alteraciones del EPR en áreas que parecen normales en la oftalmoscopia. En la FAF, la AG aparece como una región bien delimitada de marcada hipofluorescencia por ausencia del EPR (que en condiciones normales contiene el fluoróforo de lipofuscina responsable de la FAF). La AG suele aparecer en la zona central macular o parafoveal y puede extenderse a zonas peripapilares. Las nuevas zonas de atrofia pueden mostrar una intensidad



relativamente más baja de hipoautofluorescencia, que se parece más al gris que al negro. Algunos estudios concluyen que la imagen de FAF es especialmente valiosa para casos clínicos de atrofia geográfica bajo vigilancia ya que detecta mejor las áreas de AG más discretas o pequeñas en comparación con otras modalidades. Además, la FAF se considera una prueba muy valiosa en la detección, evaluación y seguimiento de la atrofia geográfica.

(8)

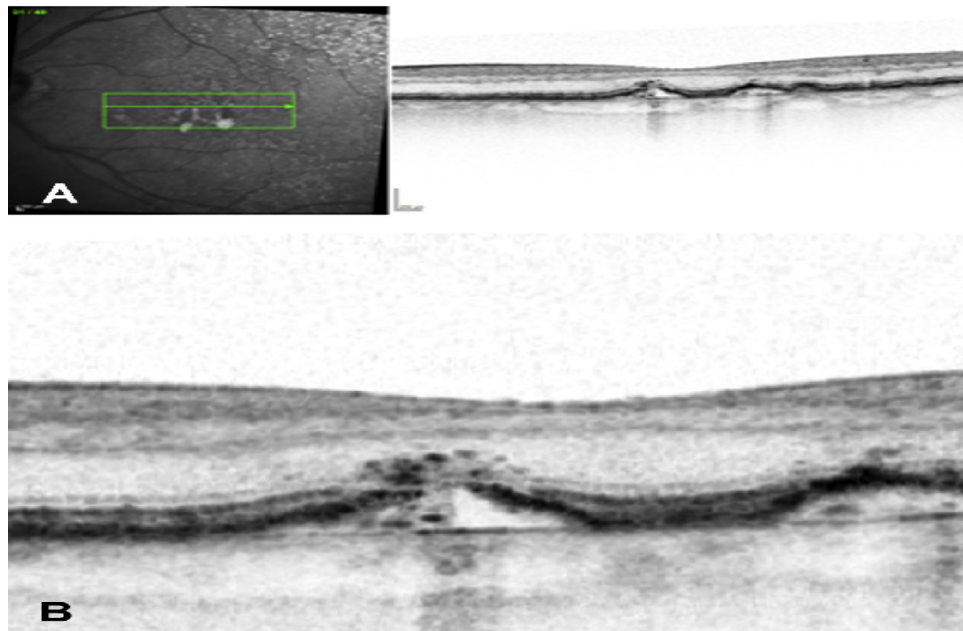


**Imagen 2.** Autofluorescencia del fondo de ojo (FAF) de un paciente con DMAE Intermedia, donde observamos atrofia geográfica que aparece como una región de marcada hipoautofluorescencia (Flecha amarilla) y (Flecha roja) nuevas zonas de AG con una hipoautofluorescencia más débil.

Otra de las técnicas utilizadas clínicamente para el diagnóstico y seguimiento de la DMAE, es la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT). Esta técnica facilita la evaluación in vivo de la retina con una muy buena

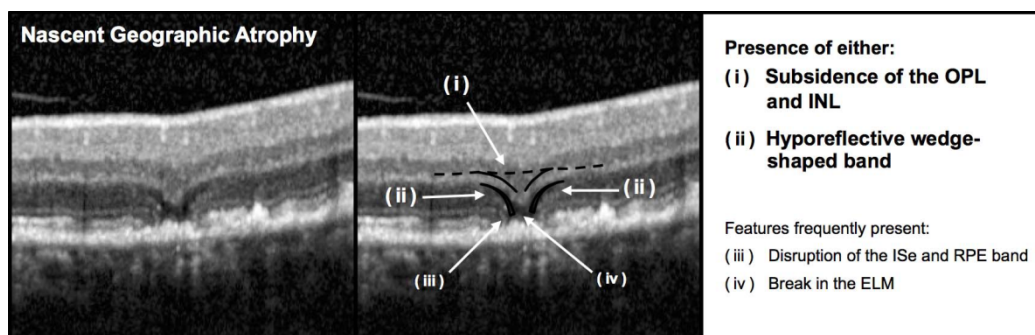
resolución. Con esta técnica de imagen se han observado hallazgos relacionados con el desarrollo de la AG, y se han descrito particularmente las alteraciones dentro del área atrófica y en sus bordes (9,10). Para este estudio se han seleccionado:

1. Drusas que muestran hipertransmisibilidad por SD-OCT a la coroides respecto a las estructuras adyacentes, indicando así una pérdida del EPR.



<sup>1</sup>Monés, J, et al. "Drusen Ooze: A Novel Hypothesis in Geographic Atrophy." *Ophthalmology Retina* (2017).

2. *Nascent Geographic Atrophy* (nGA), definido por la presencia de una o ambas de las siguientes características: el "hundimiento" de la capa plexiforme externa (OPL) y la capa nuclear interna (INL), y/o una cuña hiporreflexiva dentro de los límites de la OPL. (10,11)



<sup>2</sup> Guymer, R H., et al. "Fundus Autofluorescence Characteristics of Nascent Geographic Atrophy in Age-Related Macular Degeneration." *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 56.7 (2015): 2825-2825.

Un estudio previo que investigó la FAF en áreas de nGA y áreas de drusas asociadas a atrofia, concluyó que las áreas de nGA están relacionadas tanto con cambios de hiper como de hipoautofluorescencia, mientras que, en las drusas asociadas a atrofia, aparece hipoautofluorescencia mucho más frecuentemente. (11)

Actualmente la DMAE atrófica no tiene tratamiento, por lo que comprender mejor la patogenia o la evolución de la enfermedad y diagnosticar precozmente la evolución de la DMAE intermedia a la DMAE avanzada en su forma atrófica puede ser clave para avances futuros.

### **Justificación del estudio**

Por todo ello, poder identificar los signos de muerte del EPR con la FAF y con los hallazgos en el SD-OCT, así como la secuencia de acontecimientos observados con ambos aparatos y su correlación entre ellos, podría ayudar a comprender mejor la patogenia, la evolución de la enfermedad y a diagnosticar precozmente la evolución de DMAE intermedia a DMAE avanzada en su forma atrófica. La falta de estudios sobre este tema, hace importante investigar más en este ámbito.

### **Hipótesis**

La FAF es capaz de predecir muerte del EPR antes que SD-OCT, dado que esperamos que determinadas drusas que estén evolucionando hacia la atrofia geográfica presenten puntos de hipoautofluorescencia en FAF, lo que indicaría pérdida del EPR, antes de observarse cambios estructurales a este nivel en el SD-OCT.

### **Objetivos**

El objetivo principal del estudio será medir el número de drusas por paciente y el número de pacientes, en las que se aprecia atrofia del EPR antes por FAF que por SD-OCT vs en las que se aprecia atrofia del EPR antes por SD-OCT que por FAF vs en las que se aprecia a la vez atrofia del EPR por SD-OCT que por FAF.

Como objetivos secundarios evaluaremos:

- Describir en qué orden se presentan las alteraciones en SD-OCT respecto a las observadas en FAF y medir el tiempo que las separa.
- Si existe diferencia en la variable principal de resultado entre los dos grupos observados (nGA vs Hipertransmisibilidad).
- Si las alteraciones de OCT y/o de FAF, se corresponden fundoscópicamente con drusas calcificadas.

## **MATERIAL Y MÉTODOS:**

### **Diseño**

Se trata de un estudio descriptivo trasversal retrospectivo observacional. Todos los datos e imágenes fueron obtenidos de pacientes previamente vistos en el Institut de la Màcula (Hospital Quirón Teknon, Barcelona).

### **Población**

Se incluyeron pacientes visitados en el Institut de la Màcula entre Enero de 2010 y Octubre de 2014. La fecha fin de seguimiento fue Julio de 2017. Los pacientes reclutados cumplían los siguientes criterios:

#### **□ Criterios de Inclusión**

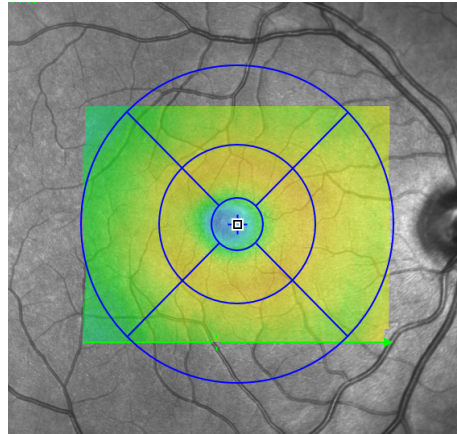
- Hombres o mujeres mayores de 50 años
- Diagnóstico de DMAE intermedia en estadio AREDS 2 y 3 [drusas grandes ( $>125\ \mu\text{m}$ ) o drusas intermedias ( $63\text{-}125\ \mu\text{m}$ ) y/o hiper/hipo pigmentación asociada]
- Pacientes que tengan un tiempo mínimo de 18 meses de seguimiento tras este diagnóstico

#### **□ Criterios de Exclusión**

- Pacientes con DMAE neovascular en el ojo de estudio en la visita basal
- Pacientes con áreas de atrofia  $> 0.5$  discos de área ( $1.27\text{mm}^2$ ).
- Pacientes con otras patologías retinianas (membrana epirretiniana, edema macular, distrofias retinianas, etc.)
- Pacientes con equivalente esférico mayor de  $\pm 6'00\text{D}$
- Pacientes con antecedentes de tratamiento intraocular farmacológico (por ejemplo, inyecciones intravítreas) o quirúrgico (aparte de facoemulsificación con implante de lente intraocular)
- Pacientes en tratamiento con medicaciones que puedan tener efectos tóxicos sobre la retina (Cloroquina, Hidroxicloroquina, Tamoxifeno, etc.)

- Imágenes de OCT de mala calidad, *Quality* < 20, que dificulten la determinación de las medidas, como pacientes con opacidades de medios intraoculares.

Se consideró la unidad de análisis a cada una de las drusas, y se seleccionaron las drusas situadas en los 20° verticales y 30° horizontales de la rejilla ETDRS que explora el SD-OCT espectralis. **(Imagen 3)**



**Imagen 3.** Ejemplo de la rejilla de exploración del SD-OCT espectralis de 20° verticales y 30° horizontales en un paciente sano.

## Metodología

A todos los pacientes del estudio se les realizó un examen oftalmológico completo por un retinólogo experimentado (JMiC), para diagnosticarlos. Este examen incluyó: un examen de oftalmoscopia indirecta, una imagen de FAF y una de SD-OCT, donde el protocolo de SD-OCT elegido fue el volumen de 19 ó 37 cortes, ambos realizados con Heidelberg Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany). Además, se realizó una retinografía con cámara de fondo de ojo TRC-50DX (Topcon Medical Systems, Tokyo, Japan).

Utilizando la base de datos del Heidelberg Spectralis del Institut de la mácula, un observador experimentado, seleccionó y clasificó los pacientes atendiendo a los criterios de inclusión y exclusión establecidos explicados anteriormente.

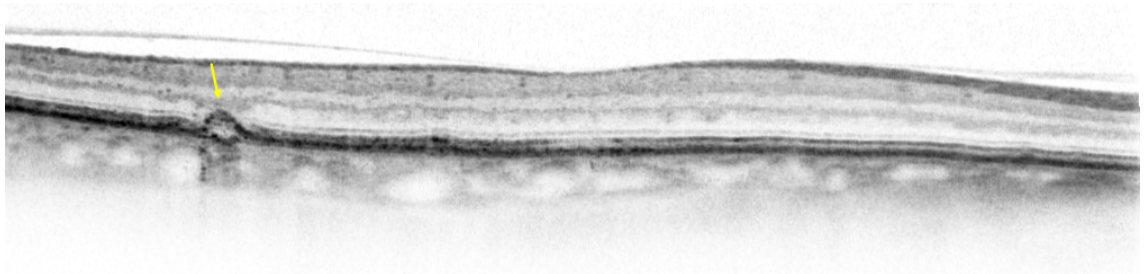
También se recogió para cada paciente la información relativa a:

- Sexo
- Edad

· AV: La AV de Snellen fue transformada en el logaritmo del ángulo mínimo de resolución (logMar), utilizando un procedimiento validado.(12)

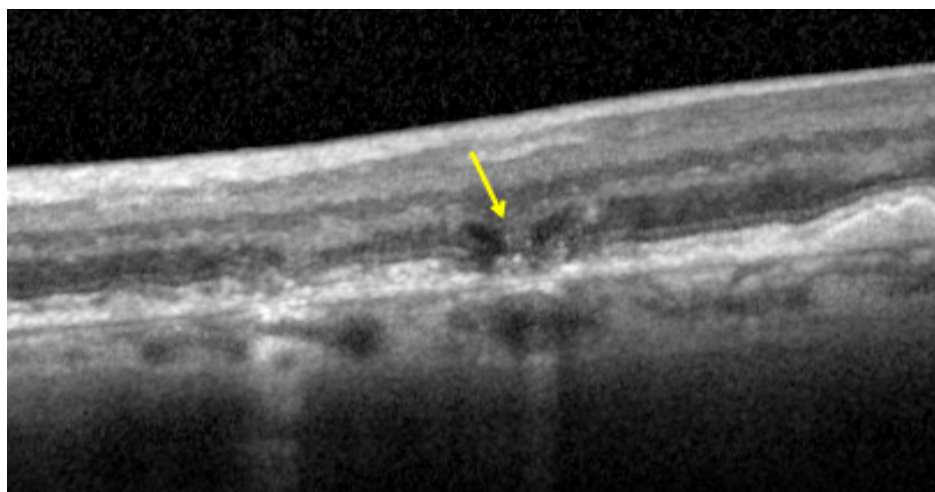
Un único observador, analizó las imágenes SD-OCT de los pacientes previamente seleccionados en los 20° verticales y 30° horizontales de la rejilla ETDRS (**Imagen 3**), para clasificar los hallazgos según estas dos características:

1. Drusas que muestran Hipertransmisibilidad por SD-OCT: Definiremos estas drusas como drusas que muestran mayor hipertransmisibilidad de la luz de la SD-OCT a la coroides que las estructuras adyacentes, lo que indica una pérdida del EPR.(**Imagen 4**)



**Imagen 4.** Corte de SD-OCT Heidelberg donde observamos (Flecha amarilla) drusa que muestra hipertransmisibilidad.

2. Nascent geographic Atrophy (nGA) por SD-OCT: Definido por la presencia de una o ambas de las siguientes características; el hundimiento de la capa plexiforme externa (OPL) y la capa nuclear interna (INL), y/o una cuña hiporreflectiva dentro de los límites de la OPL.(**Imagen 5**)



**Imagen 5.** Corte de SD-OCT Heidelberg donde observamos (Flecha amarilla) nGA.

Fueron excluidos los DEPs drusenoides, definidos en los estudios AREDS como una lesión grande bien definida, amarilla pálida o blanca, que consta de muchas drusas o drusas confluentes y que tiene al menos 350 micras en el diámetro más estrecho y aparece elevado en fotografías estereoscópicas del fondo de ojo.(13)

Una vez localizada una lesión con alguna de esas dos características, las observaremos tanto en SD-OCT como en FAF hasta llegar al tiempo 0, el cual definiremos como la primera vez que observamos hipoautofluorescencia en FAF.

Podremos encontrar 3 situaciones:

- Si el tiempo 0 coincide con la primera vez que vemos atrofia del EPR por SD-OCT las dos técnicas estarán igualadas
- Si el tiempo 0 no coincide con la primera vez que vemos atrofia del EPR por SD-OCT, sino que es anterior, la FAF determina antes atrofia que SD-OCT
- Si hay atrofia del EPR por SD-OCT, pero no encontramos hipoautofluorescencia por FAF, significará que SD-OCT determina la atrofia antes que FAF

En caso de duda, un segundo observador experimentado (ASP), reevaluó el caso y se tomó el criterio del segundo evaluador como el dato para el análisis.

## **Variables**

La variable principal de resultados es el número de drusas en las que se aprecia atrofia del EPR antes por FAF que por SD-OCT vs el número de drusas en las que se aprecia atrofia del EPR antes por SD-OCT que por FAF vs el número de drusas en las que se aprecia a la vez atrofia del EPR por SD-OCT que por FAF.

Las variables secundarias serían: 1) el tiempo que pasa entre la observación de la anomalía en la FAF y en el SD-OCT en caso de discrepancia entre las fechas; 2) el número de drusas que presentan nGA e hipertransmisibilidad en el SD-OCT por paciente y en el total de pacientes; y 3) la correspondencia entre las drusas calcificadas en el fondo de ojo y las alteraciones observadas en la FAF y la OCT.



## Análisis estadísticos

Para la descripción de las características basales demográficas y clínicas de la muestra se utilizó la media y la desviación estándar (DE) para variables cuantitativas; y los porcentajes para las variables categóricas. Se consideró la drusa como unidad de análisis.

### *Análisis de la variable primaria*

Se estimó el porcentaje de drusas en las que se detectó atrofia del EPR por primera vez mediante FAF, SD-OCT o ambas simultáneamente, con un intervalo de confianza -IC- del 95%. Este análisis se realizó tanto para los casos en los que la localización de la atrofia incipiente se encontraba más allá de la zona con pigmento macular en la FAF (donde la hipoautofluorescencia de la lesión era detectable con FAF), como para todos los casos, independientemente de la localización de la atrofia (considerando zonas donde la presencia de pigmento macular enmascaraba la detección de atrofia con FAF).

### *Análisis de las variables secundarias*

En casos de disparidad (detección de atrofia del EPR con FAF antes que con SD-OCT o viceversa), se determinó la mediana del tiempo que transcurrió desde la detección de la atrofia mediante FAF (tiempo 0) hasta la detección mediante SD-OCT (y viceversa) mediante gráficos de Kaplan-Meier. Después, en los casos donde se detectó atrofia con FAF antes que con SD-OCT, se calculó la mediana del tiempo transcurrido hasta la detección con SD-OCT por nGA o hipertransmisibilidad, y los resultados se compararon mediante el test de logrank.

También se determinó el porcentaje de casos en los que la atrofia inicial se detectó mediante hipertransmisibilidad en la coroides o mediante la identificación de nGA, y se reportó el valor de su odds ratio (OR).

Asimismo, se determinó el porcentaje de pacientes que mostró hipoautofluorescencia en la FAF y se analizó si este hallazgo fue más o menos frecuente en el grupo en que el diagnóstico de atrofia incipiente por SD-OCT se hizo por la identificación de hipertransmisibilidad o en el que la atrofia se diagnosticó por la presencia de nGA.

Después, se comparó el porcentaje de casos en los que la presencia de atrofia incipiente en FAF u SD-OCT coincidió con la presencia de drusas calcificadas identificadas mediante la retinografía, y los resultados se mostraron en términos de la OR.

También se evaluó si el desarrollo de atrofia incipiente del EPR detectada antes por FAF, SD-OCT o ambas simultáneamente en cada drusa se correlacionó a nivel de ojo y paciente utilizando modelos mixtos y mediante el estadístico rho (medida de la correlación del outcome de la drusa dentro de cada ojo de cada paciente, análogo al coeficiente de correlación intraclass). Finalmente, se cuantificó en acuerdo intra-observador en la determinación de la aparición de atrofia incipiente mediante FAF (sí/no) en el momento de la detección, por primera vez, de la atrofia mediante SD-OCT. Para la medida se utilizó el índice kappa ( $\kappa$ ) en una muestra de 35 drusas elegidas aleatoriamente.

Los análisis se realizaron mediante el software estadístico Stata, versión 15.1 (StataCorp, Texas, USA). Se consideraron como estadísticamente significativos valores de  $p < 0.05$  a dos colas.

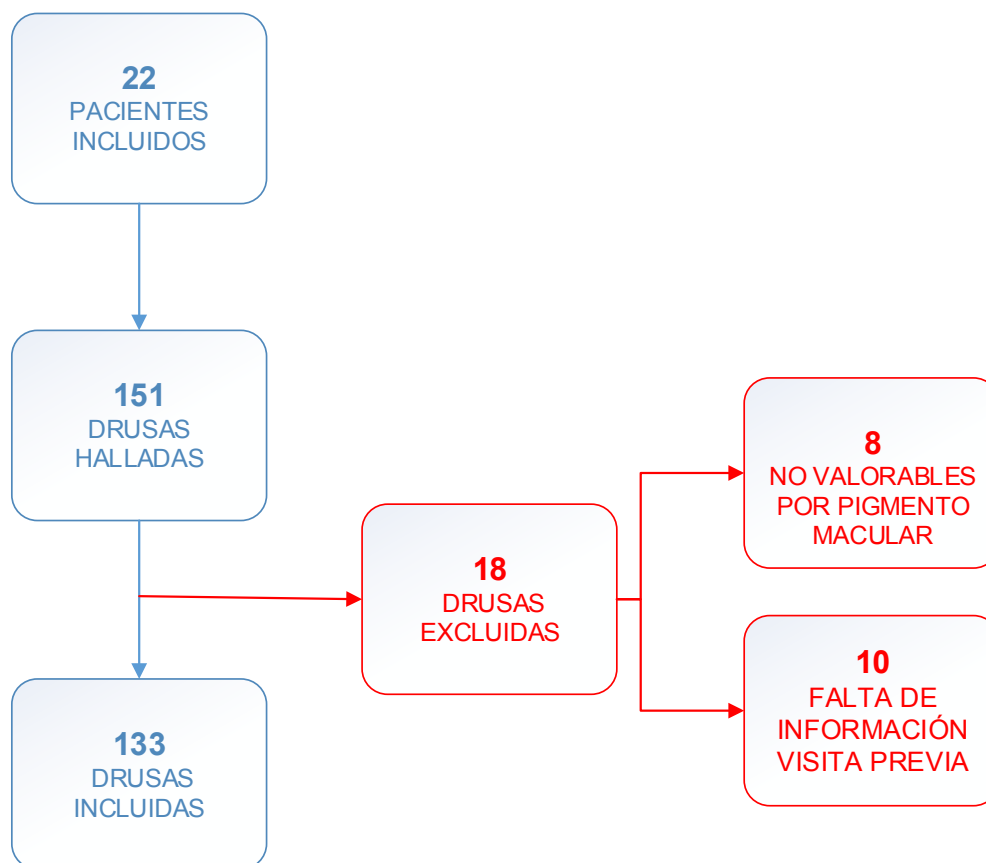
## Cumplimiento ético

Este estudio descriptivo transversal retrospectivo observacional, obtuvo el día 30 de Octubre de 2017, la aceptación por parte del Comité Ético de la Investigación del Grupo Hospitalario Quirón en Barcelona, que tiene como presidente al Dr. José Luis Simón Riazuelo. Dicho estudio se realizó de acuerdo a los principios marcados en la Declaración de Helsinki y con la LOPD. Todos los pacientes firmaron la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal y la Ley 21/2000 sobre los derechos de información concernientes a la salud y la autonomía del paciente. Este consentimiento informado se entrega a todos los pacientes el primer día que se visitan en el centro.

Se adjunta aprobación del CEIm como **Anexo 1** y consentimiento informado como **Anexo 2**.

## **RESULTADOS:**

La muestra completa constó de 151 drusas de 22 pacientes, de las que 18 de 7 pacientes fueron excluidas, 8 no valorables por pigmento macular y 10 por falta de información de visita previa (ver el diagrama de flujo en la **Figura 1**). Por tanto, se incluyeron en el análisis 133 drusas de 22 pacientes.



**Figura 1.** Diagrama de flujo con los pacientes incluidos y drusas incluidas y excluidas.

La muestra incluyó un 93.3% de mujeres (14/15). La edad media de la muestra fue de 71.1 (+6.9) años. Todos los pacientes fueron de raza caucásica; un 54.6% (12/22) de los ojos fueron derechos. El número de drusas incluidas por ojo osciló entre 1 y 27, con una media de 13.9 (+8.8). La agudeza visual basal media fue de 0.11 (+0.13) logMAR, equivalente aproximadamente a 20/25 en notación Snellen.

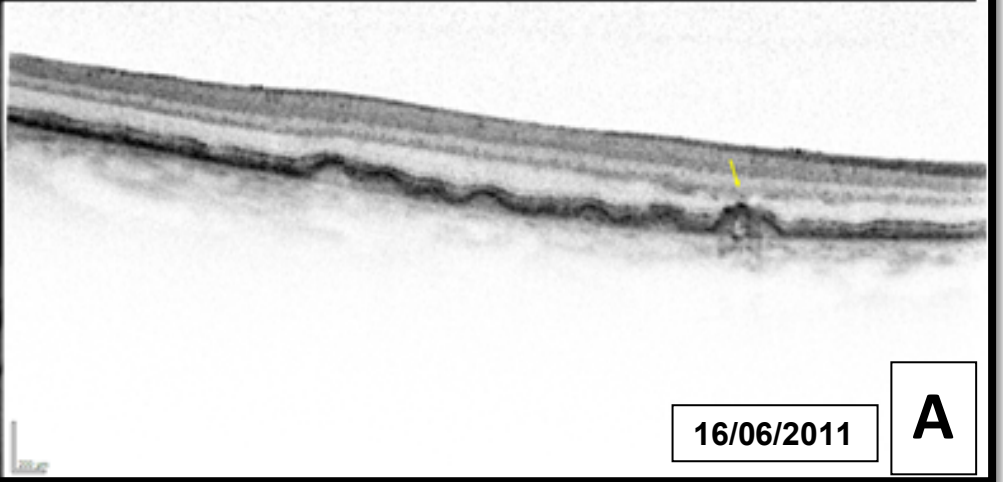
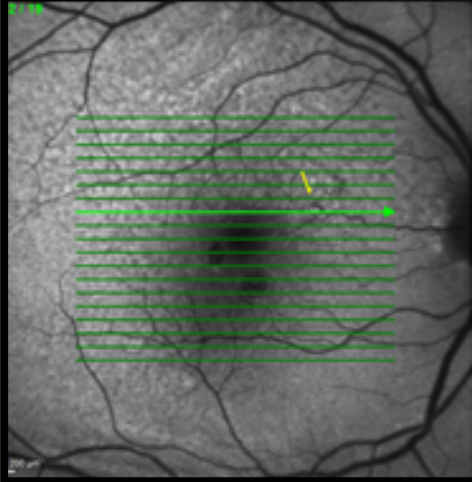
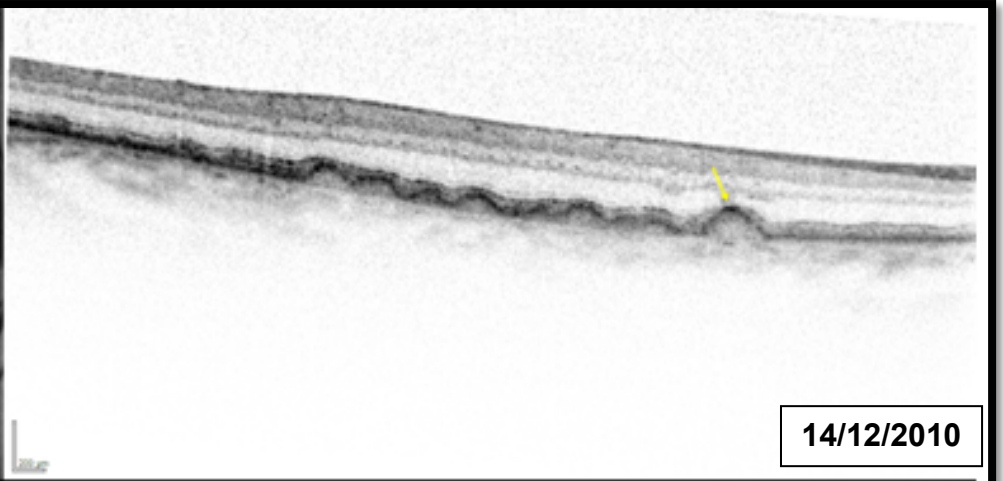
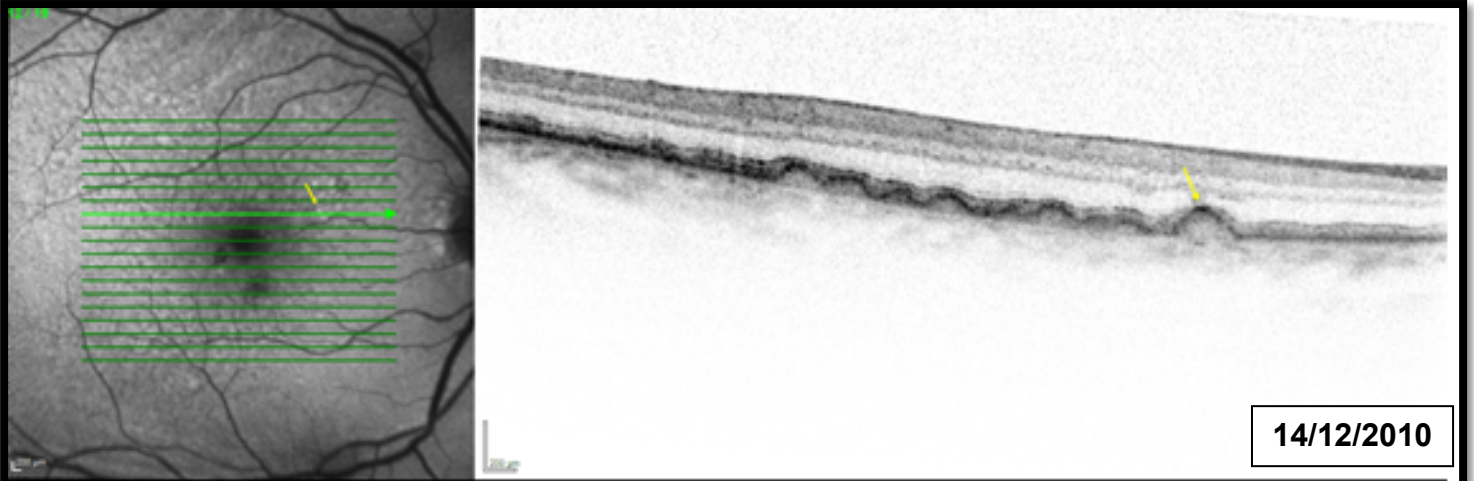
### **Resultados de la variable primaria**

Excluyendo los casos de atrofia incipiente del EPR en la región con presencia de pigmento macular (no detectables mediante FAF), el porcentaje de casos en los que se detectó la atrofia con cada técnica de imagen se muestra en la **Tabla 1**.

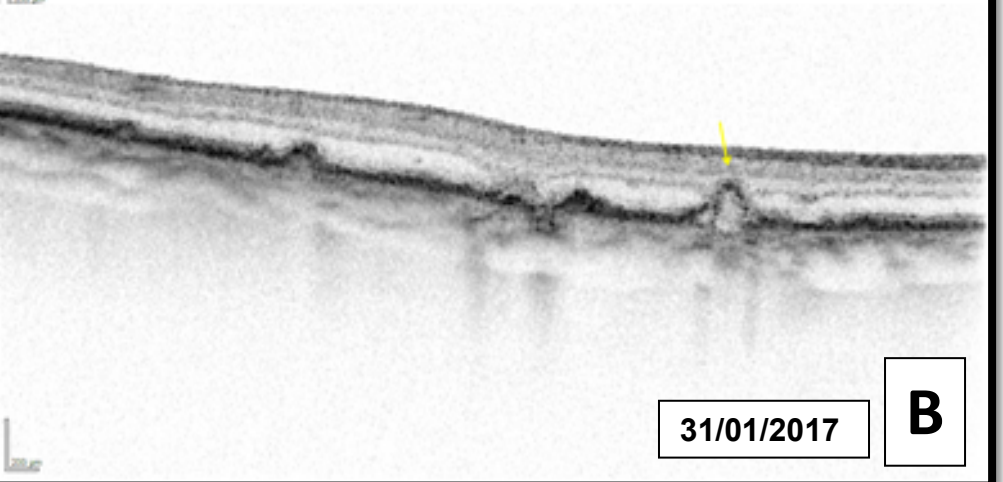
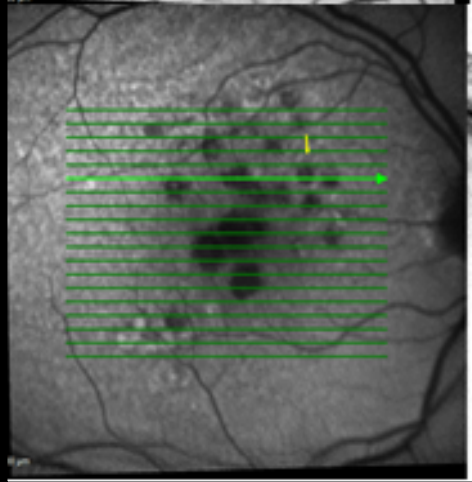
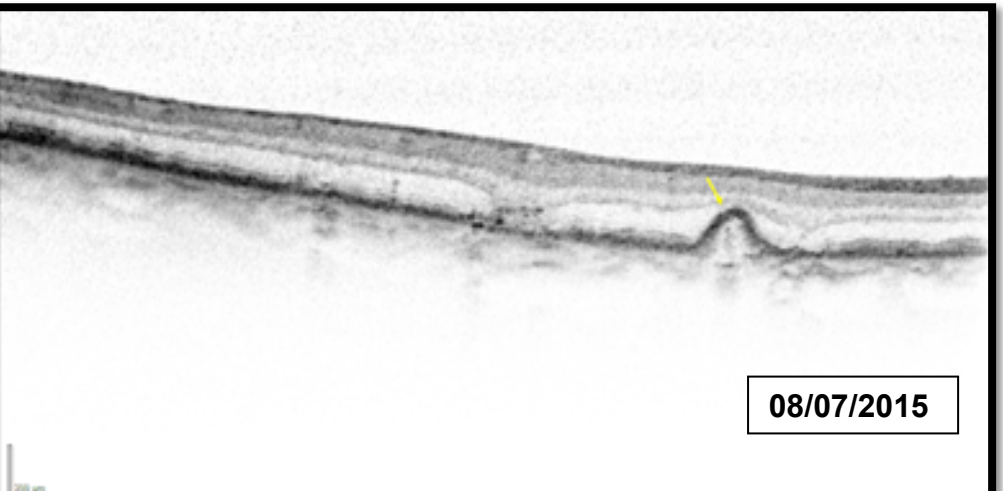
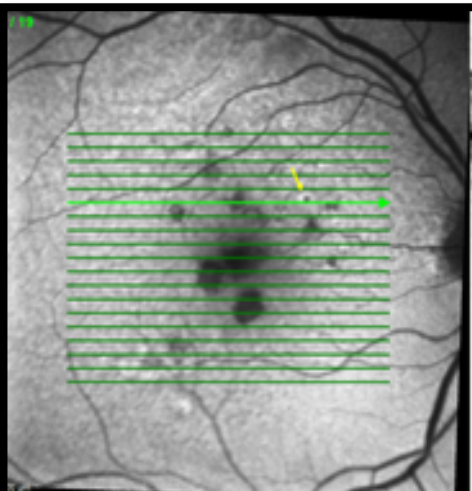
| <b>Técnica de imagen</b>     | <b>n</b> | <b>Porcentaje (IC 95%)</b> |
|------------------------------|----------|----------------------------|
| <i>FAF</i>                   | 51       | 38.4 (30.1 a 47.2)         |
| <i>SD-OCT</i>                | 30       | 22.6 (15.8 a 30.6)         |
| <i>Ambas simultáneamente</i> | 52       | 39.1 (30.8 a 47.9)         |
| <i>Total</i>                 | 133      | 100                        |

**Tabla 1.** Porcentaje de casos de detección de la atrofia incipiente del EPR con cada técnica de imagen. Los porcentajes no suman 100% por redondeo. EPR: epitelio pigmentario de la retina; IC: intervalo de confianza; SD-OCT: tomografía de coherencia óptica de dominio espectral; FAF: autofluorescencia del fondo de ojo.

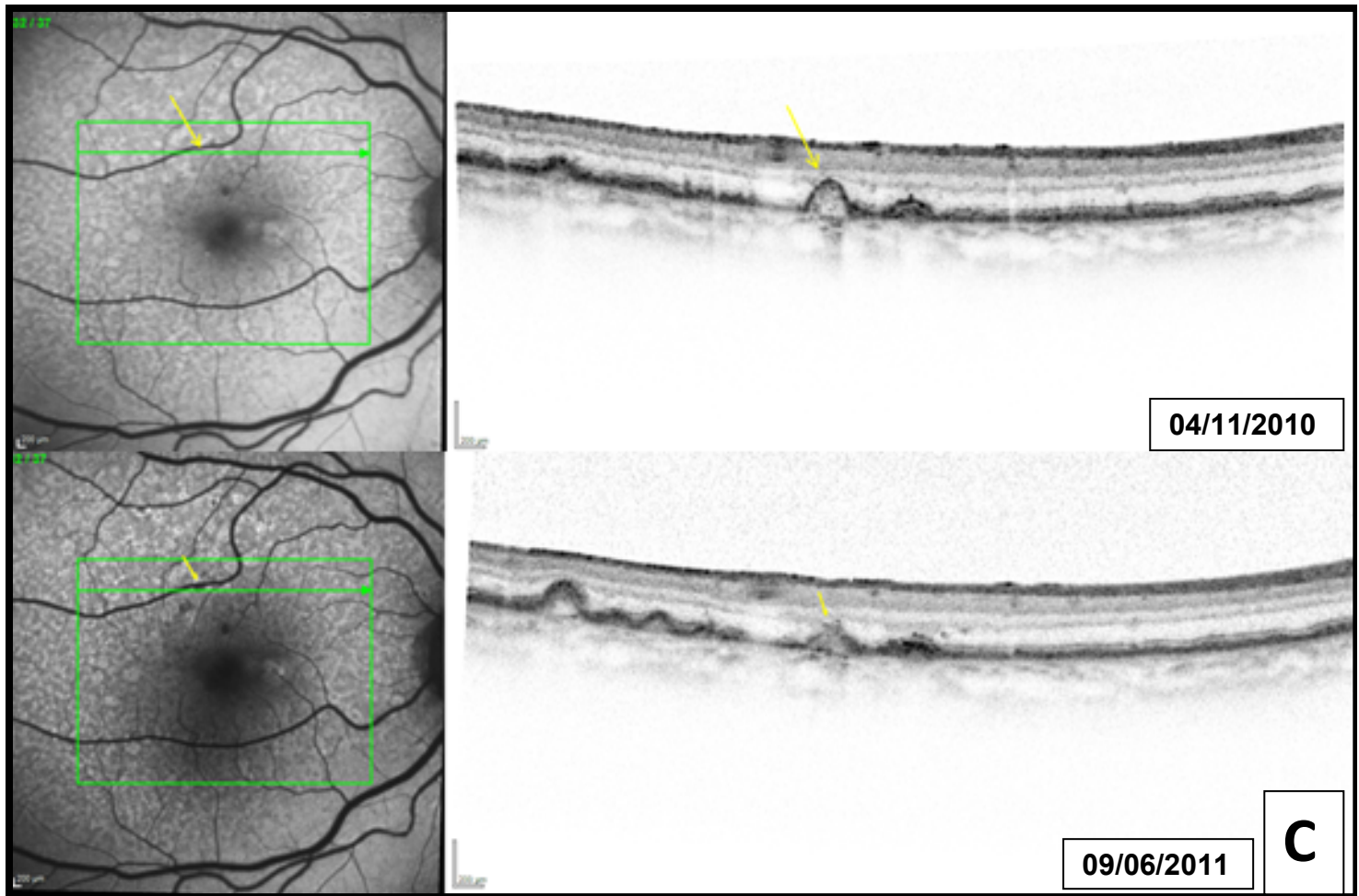
En la siguiente imagen (**Imagen 6**) se pueden observar los ejemplos de estas situaciones.



**A**



**B**



**Imagen 6.** Ejemplo de las tres situaciones que comparábamos en nuestro estudio en el caso de una drusa que muestra hipertransmisibilidad en la coroides. En la **imagen A**, podemos observar el caso de igualdad, donde la atrofia incipiente del EPR se presenta a la vez en FAF que en SD-OCT. En la imagen superior observamos que en la drusa seleccionada (flecha amarilla) no hay hipoautofluorescencia en el caso de la FAF, ni hipertransmisibilidad en el caso de la SD-OCT. En cambio, en la visita posterior (imagen inferior) ya podemos observar atrofia incipiente del EPR por ambas técnicas de imagen. En la **imagen B** observamos el caso donde la FAF va por delante de la SD-OCT en la detección de la atrofia. En la imagen superior podemos ver (flechas amarillas) como mientras en la FAF aparece una zona marcada de hipoautofluorescencia, en la imagen de SD-OCT aún no encontramos signos de atrofia en esa drusa. En la imagen inferior, transcurridos 1 año y 6 meses, ya podemos observar atrofia en SD-OCT y como el área de atrofia por FAF también se ha incrementado. Por otro lado, en la **imagen C**, encontramos el caso contrario, donde SD-OCT va por delante de la FAF. En la imagen superior vemos como mientras en SD-OCT hay hipertransmisibilidad a la coroides en la drusa seleccionada (flecha amarilla), característica que hemos definido como atrofia incipiente del PR por SD-OCT, en la FAF no ha aparecido ninguna zona de hipoautofluorescencia, tardando en aparecer 7 meses (imagen inferior).

Cuando se consideraron todos los pacientes, independientemente de la región donde se dio la atrofia (pacientes con atrofia dentro y fuera de la zona con pigmento macular), la n ascendió de 133 a 141. Los resultados fueron los siguientes (**Tabla 2**):

| <b>Técnica de imagen</b>     | <b>n</b> | <b>Porcentaje (IC 95%)</b> |
|------------------------------|----------|----------------------------|
| <i>FAF</i>                   | 51       | 36.2 (28.3 a 44.7)         |
| <i>SD-OCT</i>                | 38       | 27.0 (19.8 a 35.1)         |
| <i>Ambas simultáneamente</i> | 52       | 36.9 (28.9 a 45.4)         |
| <i>Total</i>                 | 141      | 100                        |

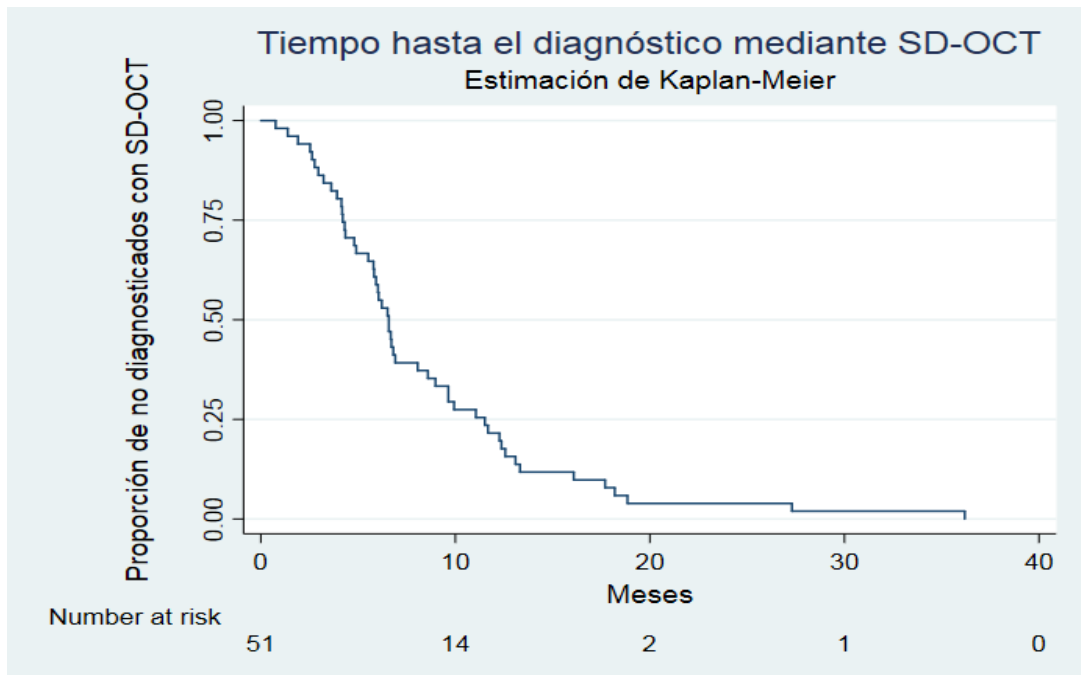
**Tabla 2.** Porcentaje de casos de detección de la atrofia incipiente del EPR con cada técnica de imagen incluyendo todos los casos. Los porcentajes no suman 100% por redondeo. EPR: epitelio pigmentario de la retina; IC: intervalo de confianza; SD-OCT: tomografía de coherencia óptica de dominio espectral; FAF: autofluorescencia del fondo de ojo.

Los porcentajes de detección fueron peores para la FAF en el segundo escenario, ya que se incluyeron los casos en los que ésta no pudo detectar la presencia de atrofia por la hipoautofluorescencia fisiológica causada por el pigmento xantófilo en la mácula. A pesar de ello, la detección de la atrofia incipiente del EPR fue ligeramente superior en la FAF respecto a la SD-OCT.

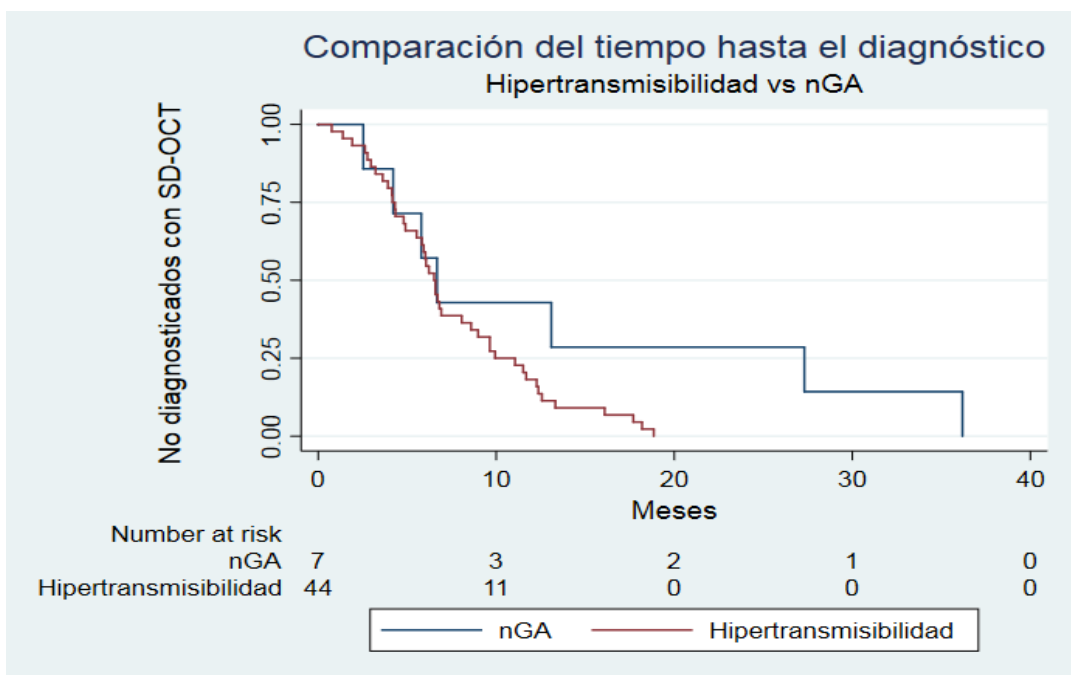
### **Resultados de las variables secundarias**

#### 1. Tiempo desde la detección con una técnica a la otra

La mediana del tiempo transcurrido desde la detección de la atrofia incipiente con la FAF hasta la detección mediante SD-OCT con cualquier tipo de lesión, nAG o hipertransmisibilidad, fue de 6.6 meses (IC 95%, 5.5 a 8.6); el gráfico de Kaplan-Meier se muestra en la **Figura 2**. La **Figura 3**, muestra la comparación entre la mediana del tiempo al diagnóstico con uno u otro criterio: 6.7 meses (IC 95%, 2.5 a 27.3) para nGA y 6.5 meses (IC 95%, 4.9 a 8.6) para la hipertransmisibilidad, no siendo estas diferencias estadísticamente significativas (p=0.09).



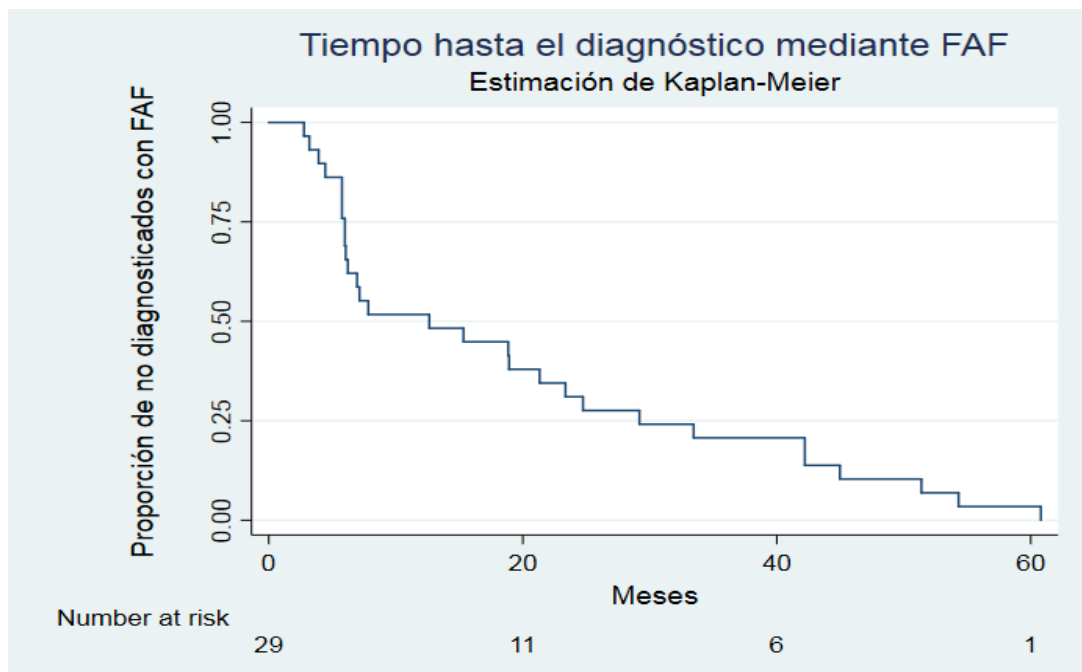
**Figura 2.** Gráfico de Kaplan-Meier para el tiempo transcurrido desde la identificación de la atrofia incipiente mediante autofluorescencia hasta la detección con SD-OCT.



**Figura 3.** Comparación del tiempo transcurrido desde la detección de la atrofia incipiente con FAF hasta la detección mediante SD-OCT, según el tipo de lesión: hipertransmisibilidad(rojo) o nGA(azul) | el tipo de lesión en la SD-OCT: hipertransmisibilidad o nGA. SD-OCT: tomografía de coherencia óptica de dominio espectral; nGA: *Nascent geographic Atrophy*.



La mediana del tiempo transcurrido desde la detección de la atrofia incipiente con SD-OCT hasta la detección mediante FAF fue de 12.6 meses (IC 95%, 6.0 a 23.4 meses); y el gráfico de Kaplan-Meier se muestra en la **Figura 4**.



**Figura 4.** Gráfico de Kaplan-Meier para el tiempo transcurrido desde la identificación de la atrofia incipiente mediante tomografía de coherencia óptica hasta la detección con FAF. FAF: autofluorescencia del fondo de ojo.

## 2. Tipo de lesión asociada con la detección de la atrofia incipiente del EPR mediante SD-OCT

En 112 de 133 (84,2%) drusas se detectó la atrofia incipiente del EPR por SD-OCT, (IC 95%, 76.9% a 90.0%) por hipertransmisibilidad de la señal en la coroides, y en los restantes 21 de 133 (15.8%) (IC 95%, 10.0% a 23.1%) por nGA.

Por tanto, la OR de identificar la atrofia incipiente mediante hipertransmisibilidad en la coroides en comparación con la nGA fue de 5.33 (IC 95% 3.16 a 9.01, p-value<0.0001).

## 3. Presencia de hipoautofluorescencia según el tipo de diagnóstico por SD-OCT

La **Tabla 3** muestra la comparación entre los porcentajes de drusas que mostraron hipoautofluorescencia en el momento de diagnóstico por SD-OCT según el tipo de lesión tomográfica (hipertransmisibilidad vs nGA). Se observa que no hubo diferencias significativas en la hipoautofluorescencia por tipo de lesión en SD-OCT (p-valor=0.36).

|  | <b>Tipo de lesión en SD-OCT</b> |              |              |
|--|---------------------------------|--------------|--------------|
| <b>Hipoautofluorescencia en la FAF</b> | <b>Hipertransmisibilidad</b>    | <b>nGA</b>   | Total        |
| <b>No</b>                              | 23<br>(33.8)                    | 7<br>(50%)   | 30<br>(36.6) |
| <b>Sí</b>                              | 45<br>(66.2)                    | 7<br>(50%)   | 52<br>(63.4) |
| Total                                  | 68<br>(100)                     | 14<br>(100%) | 82<br>(100)  |

**Tabla 3.** Porcentaje de drusas con hipoautofluorescencia según el tipo de diagnóstico por OCT. SD-OCT: tomografía de coherencia óptica de dominio espectral; FAF: autofluorescencia del fondo de ojo; nGA: *Nascent geographic Atrophy*.

#### 4. Relación con las drusas calcificadas

La **Tabla 4** muestra la relación entre la presencia de drusas calcificadas según retinografía y la hipoautofluorescencia en la FAF en la misma localización topográfica. La OR de tener hipoautofluorescencia vs no tenerla en caso de haber una drusa calcificada es de 3.15 (IC 95% 1.20 a 8.90, p-value=0.01). por tanto, la presencia de drusas calcificadas se asocia marcadamente a la presencia de hipoautofluorescencia.

|  | <b>Drusas calcificadas</b> |              |               |
|--|----------------------------|--------------|---------------|
| <b>Hipoautofluorescencia en la FAF</b> | <b>No</b>                  | <b>Sí</b>    | Total         |
| <b>No</b>                              | 22<br>(31.4%)              | 8<br>(12.7%) | 30<br>(22.6%) |

|           |               |               |                |
|-----------|---------------|---------------|----------------|
| <b>Sí</b> | 48<br>(68.6%) | 55<br>(87.3%) | 103<br>(77.4%) |
| Total     | 70<br>(100%)  | 63<br>(100%)  | 133<br>(100%)  |

**Tabla 4.** Relación entre las drusas calcificadas y la hipoautofluorescencia. FAF: autofluorescencia del fondo de ojo.

La **Tabla 5** muestra la relación entre la presencia de drusas calcificadas según la retinografía y el tipo de lesión presente en la SD-OCT (hipertransmisibilidad o nGA) en la misma localización topográfica. La OR de tener hipertransmisibilidad vs nGA en caso de haber una drusa calcificada es de 0.99 (IC 95% 0.35 a 2.83, p-value=0.98). Por tanto, las drusas calcificadas no se asocian a ninguno de estos dos tipos de lesiones en particular en el SD-OCT.

|                              | <b>Drusas calcificadas</b> |               |                |
|------------------------------|----------------------------|---------------|----------------|
| <b>Lesión en SD-OCT</b>      | <b>No</b>                  | <b>Sí</b>     | Total          |
| <b>nGA</b>                   | 11<br>(15.7%)              | 10<br>(15.9%) | 21<br>(15.8%)  |
| <b>Hipertransmisibilidad</b> | 59<br>(84.3%)              | 53<br>(84.1%) | 112<br>(84.2%) |
| Total                        | 70<br>(100%)               | 63<br>(100%)  | 133<br>(100%)  |

**Tabla 5.** Relación entre las drusas calcificadas y el tipo de lesión en OCT. SD-OCT: tomografía de coherencia óptica de dominio espectral; nGA: *Nascent geographic Atrophy*.

##### 5. Correlación del resultado a nivel de drusa en cada ojo de cada paciente

Para determinar si el resultado en una drusa de un ojo de un paciente estaba relacionado con el resultado en el resto de drusas del mismo ojo en ese paciente se analizaron tres posibles resultados (detección de la atrofia mediante FAF primero, mediante SD-OCT primero o ambas simultáneamente) con tres niveles (varias drusas,

en un mismo ojo, en un mismo paciente). No se obtuvo convergencia de los modelos debido a un tamaño muestral insuficiente en los distintos estratos, de modo que se redujeron. El único resultado se obtuvo al analizar dos posibles resultados (detección de la atrofia primero mediante FAF o mediante SD-OCT) a dos niveles (drusas de un mismo paciente), con un valor de  $\rho=0.43$  (IC 95% 0.11 a 0.82; p-valor=0.005), sugiriendo la existencia de una correlación en el resultado de las drusas en un mismo paciente, pero con poca precisión.

#### 6. Acuerdo intra-observador

Finalmente, el acuerdo intra-observador en la determinación de la atrofia incipiente con FAF mostró coincidencia en el 100% de los casos (35/35), para un  $\kappa=1.00$  (IC 95%, 1.00 a 1.00), lo que sugiere una elevada consistencia en la determinación de la atrofia incipiente del EPR cuando se utiliza esta técnica de imagen por fuera de la zona de absorción por el pigmento macular.

## **DISCUSIÓN:**

Este estudio buscó comparar la FAF y la SD-OCT, en la detección de AG incipiente del epitelio pigmentario de la retina en pacientes con DMAE en estadio intermedio. Se escogió comparar la FAF y la SD-OCT, ya que hoy en día son las dos pruebas diagnósticas utilizadas para la detección, evaluación y seguimiento de la atrofia geográfica.

Definimos la atrofia incipiente del EPR en SD-OCT como: **nGA**, caracterizada por el hundimiento de la INL y OPL, y/o la presencia de una cuña hiporreflectiva dentro de los límites de la OPL; y **drusas que muestran hipertransmisibilidad** a la coroides, caracterizada por una pérdida del EPR y fotorreceptores, igual que lo definieron WU et al.(11). En FAF quedó definida como una zona de hipoautofluorescencia, debido a la ausencia del EPR que contiene el fluoróforo de lipofuscina como es previamente conocido.(8)

Los resultados de este análisis muestran que ambas técnicas detectaron simultáneamente atrofia incipiente del EPR en un alto porcentaje de la muestra (**Imagen 6A**). Sin embargo, si comparamos los casos en los que hubo disparidad de detección entre las dos técnicas (**Imagen 6B y 6C**), vemos que, aunque no hay diferencia estadísticamente significativa sí que hay una diferencia importante de casos en los que se detectó primero atrofia por FAF que por SD-OCT (FAF n=51; SD-OCT n=30). Este mayor número de casos drusas en que se observa este comportamiento, podría indicar una tendencia que, con una muestra mayor, podría llegar a mostrar diferencias significativas entre ambas técnicas. Este escenario se igualó un poco más cuando se incluyeron los casos en los que la FAF no pudo detectar la presencia de atrofia por la hipoautofluorescencia fisiológica causada por el pigmento macular, aun así, la detección mediante FAF continuó siendo ligeramente superior respecto a la SD-OCT. Estos resultados indicarían que, si tuviéramos que escoger una de las dos técnicas para detectar atrofia incipiente del EPR en pacientes con DMAE incipiente, elegiríamos la autofluorescencia del fondo de ojo.

Con el análisis del tiempo transcurrido desde la detección de la atrofia incipiente del EPR entre ambas técnicas se muestra que en los casos donde la detección se observe primero por FAF, podríamos detectar atrofia incipiente con SD-OCT en un tiempo aproximado de 6.6 meses, independientemente de un criterio u otro de selección (nGA o Hipertransmisibilidad) ya que no se observaron diferencias significativas entre ellos. En el caso que la primera detección la observemos con SD-OCT, el tiempo transcurrido hasta la detección con FAF es mucho mayor que en el

escenario anterior, siendo esperable que este sea de unos 12.6 meses. Una de las limitaciones de nuestro estudio fue que los pacientes se visitaron a intervalos irregulares (cada 3, 6 meses, 1 año, etc), de modo que las estimaciones del tiempo diagnóstico se pueden ver sobre-estimadas por este factor, pues puede que los hallazgos detectados estuvieran antes de observarse en la exploración pautada.

Otro hallazgo interesante es la observación de diferencias significativas ( $p$ -valor $<0.0001$ ) entre la detección de la atrofia incipiente del EPR por SD-OCT entre los dos criterios de selección, detectando un porcentaje mucho más elevado por hipertransmisibilidad que por nGA, de lo que se podría deducir que, según este análisis, el tipo de lesión que más se asocia con la detección de la atrofia incipiente del EPR mediante SD-OCT de los dos criterios de selección es la hipertransmisibilidad hacia la coroides.

En este estudio no se ha demostrado una relación entre el tipo de lesión, hipertransmisibilidad o nGA, con la presencia o no de hipoautofluorescencia en el momento de diagnóstico por SD-OCT, por lo que no podemos asociar el tipo de lesión a que en el momento de detección de atrofia incipiente por SD-OCT, también vaya a haber o no detección de atrofia por FAF. Por lo cual, no podemos corroborar los resultados obtenidos por WU et al.(11) que observaron que las áreas de nGA se caracterizaron en FAF por la presencia de ambos cambios hiperautofluorescencia e hipoautofluorescencia y además las drusas asociadas a atrofia aparecieron con mayor frecuencia como áreas de hipoautofluorescencia. Como limitación respecto a la comparación con el estudio de WU et al.(11) hay que destacar que en nuestro estudio no se valoró una autofluorescencia mixta, es decir, áreas con hipo e hiperautofluorescencia, sino solamente si había o no hipoautofluorescencia.

También se ha encontrado una relación significativa entre la presencia de drusas calcificadas según retinografía y la hipoautofluorescencia en la FAF ( $p$ -valor=0.01), por tanto, podemos decir que en este estudio la presencia de drusas calcificadas se asoció marcadamente a la presencia de atrofia del EPR detectada con FAF. Esto refuerza los resultados de estudios anteriores como el de Oishi Akio et al (7), que sugerían que la presencia de drusas calcificadas puede representar un biomarcador en el pronóstico de desarrollar DMAE tardía y particularmente AG central, y confirmaban la asociación de estas drusas con el desarrollo de AG. Y con los estudios de M.Suzuki, C.Curcio et al.(14) que observaron que la imagen de autofluorescencia mostraba una pérdida de señal atribuible a la pérdida del EPR. Incluso definieron que las imágenes de FAF parecían ser un indicador más sensible de la pérdida del EPR en este tipo de drusas

que las imágenes de fondo de ojo. Sin embargo, no se ha podido demostrar una relación entre el tipo de lesión detectado en SD-OCT, nGA o Hipertransmisibilidad, y las drusas calcificadas.

Por último, los resultados encontrados sugieren la existencia de una correlación en los hallazgos observados entre las drusas en un mismo paciente, aunque con poca precisión probablemente debido a un tamaño muestral insuficiente.

## **Limitaciones**

- Algunos análisis podrían haber sido más precisos con un tamaño muestral mayor.
- El tiempo irregular de seguimiento de los pacientes también ha sido otra limitación. Para apoyar los anteriores resultados, sería conveniente realizar un estudio prospectivo de seguimiento en el tiempo.

## **CONCLUSIONES:**

1. En un gran porcentaje de la muestra hubo igualdad a la hora de la detección. En los casos de disparidad entre ambas pruebas, aunque la diferencia no fue significativa, sí había una diferencia importante de casos donde la FAF fue por delante de la SD-OCT, con lo que podremos decir que, si tuviéramos que escoger una de las dos técnicas para detectar atrofia incipiente del EPR en pacientes con DMAE incipiente, elegiríamos la autofluorescencia del fondo de ojo.
2. La mediana del tiempo entre la detección de la atrofia incipiente del EPR por FAF hasta la detección es de 6.6 meses, y en los casos donde se detecta primero por SD-OCT hasta la detección por FAF transcurren 12,6 meses. Los intervalos irregulares de visita de nuestros pacientes, hace que estos valores puedan estar sobre-estimados.
3. No se ha podido encontrar una relación significativa entre el tipo de lesión observado por SD-OCT, nGA o Hipertransmisibilidad, y la detección simultánea o dispar entre las dos técnicas.
4. Las drusas calcificadas no se han podido asociar a una lesión concreta de las 2 seleccionadas, nGA o hipertransmisibilidad. Aunque si hemos demostrado que hay una fuerte relación entre la presencia de drusas calcificadas y la aparición de hipoautofluorescencia en la FAF. Por ello en los casos donde fundoscópicamente observemos una drusa calcificada, seguramente la técnica a elegir para el seguimiento sería la autofluorescencia del fondo de ojo, ya que observaremos atrofia del EPR antes que por SD-OCT o simultáneamente que con SD-OCT.



## **BIBLIOGRAFIA:**

1. Casaroli-Marano R, Piñero A, Adan A, Castro J, Armada F, Cervera E, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in Spain. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(7):931–6.
2. Klein R, Klein BEK, Knudtson MD, Meuer SM, Swift M, Gangnon RE. Fifteen-Year Cumulative Incidence of Age-Related Macular Degeneration. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 2007;114(2):253–62.
3. van Leeuwen R, Klaver CCW, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PTVM. The risk and natural course of age-related maculopathy: follow-up at 6 1/2 years in the Rotterdam study. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:519–26.
4. Covert D, Berdeaux G, Mitchell J, Bradley C, Barnes R. Quality of Life and Health Economic Assessments of Age-Related Macular Degeneration. *Surv Ophthalmol*. 2007;52(1 SUPPL.):1–6.
5. Brown GC, Brown MM, Sharma S, Stein JD, Roth Z, Campanella J, et al. The burden of age-related macular degeneration: a value-based medicine analysis. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2005;103:173-184-186.
6. Coleman HR, Chan C-C, Ferris FL, Chew EY. Age-related macular degeneration. *Lancet (London, England)*. 2008;372(9652):1835–45.
7. Oishi A, Thiele S, Nadal J, Oishi M, Fleckenstein M, Schmid M, et al. Prevalence, natural course, and prognostic role of refractile drusen in age-related macular degeneration. *Investig Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(4):2198–206.
8. Ly A, Nivison-Smith L, Assaad N, Kalloniatis M. Fundus Autofluorescence in Age-related Macular Degeneration. *Optom Vis Sci*. 2017;94(2):246–59.
9. Balaratnasingam C, Messinger JD, Sloan KR, Yannuzzi LA, Freund KB, Curcio CA. Histologic and Optical Coherence Tomographic Correlates in Drusenoid Pigment Epithelium Detachment in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2017;124(5):644–56.
10. Monés J, Garcia M, Biarnés M, Lakkaraju A, Ferraro L. Drusen Ooze: A Novel Hypothesis in Geographic Atrophy. *Ophthalmol Retin*. 2017;1–13.
11. Wu Z, Luu CD, Ayton LN, Goh JK, Lucci LM, Hubbard WC, et al. Fundus autofluorescence characteristics of nascent geographic atrophy in age-related macular

degeneration. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2015;56(3):1546–52.

12. Gregori NZ, Feuer W, Rosenfeld PJ. Novel method for analyzing snellen visual acuity measurements. *Retina.* 2010;30(7):1046–50.

13. Cukras C, Agrón E, Klein ML, Ferris FL, Chew EY, Gensler G, et al. Natural History of Drusenoid Pigment Epithelial Detachment in Age-Related Macular Degeneration: Age-Related Eye Disease Study Report No. 28. *Ophthalmology.* 2010;117(3):489–99.

14. Suzuki M, Curcio CA, Mullins RF, Spaide RF. Refractile drusen: Clinical imaging and candidate histology. *Retina.* 2015;35(5):859–65.

## **ANEXOS**

- **Anexo 1: Aprobación CEIm**
- **Anexo 2: CI / LOPD**

- **Anexo 1: Aprobación CEIm**



**APROBACIÓN DEL COMITÉ ÉTICO DE LA INVESTIGACIÓN**

Dr. José Luis Simón Riazuelo, Presidente del Comité Ético de la Investigación del Grupo Hospitalario Quirón en Barcelona,

**CERTIFICA**

Que este Comité ha evaluado la propuesta realizada por el promotor: **Institut de la Màcula i la Retina y Barcelona Macula Foundation** Titulado: "Comparación entre la autofluorescencia del fondo de ojo y la tomografía de coherencia óptica para la determinación de la atrofia incipiente en pacientes con degeneración macular asociada a la edad". Protocolo versión V.1 de 16 octubre 2017 Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado y considera que:

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

La capacidad del investigador y los medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.

Son adecuados los procedimientos previstos para obtener el Consentimiento Informado.

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

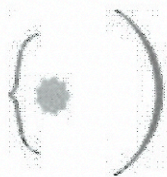
Y que este Comité acepta que dicho estudio sea realizado por los Dres.: **Dr. Jordi Monés i Carilla, Dra. Rosa Coco Martín, Anabel Rodríguez López (DOO). Sub-Investigadores: Dr. Marc Biarnés Pérez, Anna Sala Puigdollers (MD) en Centro Médico Teknon – Grupo Quirónsalud.**

En Barcelona, a 30 de octubre de 2017.

Fdo.: **Dr. José Luis Simón Riazuelo**



## • Anexo 2: CI / LOPD



INSTITUT  
DE LA MÀCULA  
I DE LA RETINA



De acuerdo con lo establecido en la Ley de Protección de Datos de Carácter Personal y su normativa de desarrollo, le informamos que los datos personales proporcionados forman parte de un fichero titularidad del INSTITUT DE LA MÀCULA I DE LA RETINA SL con el fin de cumplimentar su historia clínica y garantizar de esta manera una asistencia sanitaria adecuada.

Así mismo, también se emplearán para las tareas habituales de administración y facturación derivadas de la prestación asistencial, así como el uso del número móvil para el recordatorio de las citas por sms.

Los datos personales y de salud que nos facilita son confidenciales y sometidos al secreto profesional. Únicamente serán cedidos, en los casos legalmente previstos, a las compañías responsables de su cobertura médica y, en su caso, los centros o profesionales sanitarios responsables del paciente o necesarias para la prestación de servicios solicitados.

Los datos de su historia clínica serán tratados con fines epidemiológicos, de salud pública, investigación o docencia de forma dissociada (anónima), en tanto en cuanto la ley no contemple lo contrario o usted no nos dé su consentimiento expreso.

Mediante el presente escrito de conformidad con la Ley Orgánica 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal y la Ley 21/2000 sobre los derechos de información concernientes a la salud y la autonomía del paciente, y la documentación clínica, el / la firmante de este documento autoriza expresamente el uso de sus datos clínicos para otros usos con fines científicos, formativos y divulgativos que realice INSTITUT DE LA MÀCULA I DE LA RETINA SL.

Los datos del paciente objeto de estudio serán tratados con absoluta confidencialidad y cumpliendo con una de las exigencias derivadas de las leyes arriba referenciadas, se utilizarán exclusivamente dentro de las finalidades indicadas y bajo ningún concepto el INSTITUT DE LA MÀCULA I DE LA RETINA SL dará a conocer públicamente los datos identificativos de los pacientes objeto de estudio.

Así mismo solicitamos su consentimiento para el siguiente uso marcando la casilla a continuación:

Autorizo el envío de resultados médicos por parte del INSTITUT DE LA MÀCULA I DE LA RETINA SL por correo electrónico o postal.

Autorizo el envío de comunicaciones informativas de todos aquellos servicios ofrecidos por el INSTITUT DE LA MÀCULA I DE LA RETINA SL por correo electrónico o postal.

Autorizo el envío de de comunicaciones electrónicas / postales informativas por parte de la BARCELONA MACULA FOUNDATION Reseach for vision, entidad dedicada a la realización, apoyo e investigación de las enfermedades de la retina que causan ceguera y no tienen tratamiento eficaz.

En cualquier caso podrá ejercer los derechos de acceso, rectificación o cancelación y oposición previstos por la Ley mediante escrito dirigido a INSTITUT DE LA MÀCULA I DE LA RETINA S.L (CENTRO MEDICO TEKNON – Consultoris Vilana, Àrea despatx 90), C/Vilana, 12, 08022

Barcelona, o a través de correo electrónico a la dirección [lopd@institutmacularetina.com](mailto:lopd@institutmacularetina.com) adjuntando su identificación a través del DNI.

Nom del Pacient: [Nombre Pac.] [Apellidos Pac.]

*Dr. Jordi Monés, M.D., Ph.D*