

**Trabajo Fin de Máster**  
**Máster en Retina curso 2012-2013**  
**IOBA. Universidad de Valladolid**



**ESTUDIO DE LA REPERCUSION DE LA SOBRECARGA  
ASISTENCIAL SOBRE EL RESULTADO FUNCIONAL Y  
LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES CON  
DEGENERACION MACULAR ASOCIADA A LA EDAD**

**Autor: Giovanni Yáñez Castro**  
**Director de TFM: María Isabel López Gálvez**

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

Dña. María Isabel López Gálvez en calidad de Tutor/a del alumno/a

D. Giovanni Yáñez Castro

Del Máster en: RETINA

Curso académico: 2012-2013

CERTIFICA haber leído la memoria del Trabajo de Fin de Máster titulado:

**“ESTUDIO DE LA REPERCUSION DE LA SOBRECARGA ASISTENCIAL SOBRE EL RESULTADO FUNCIONAL Y LA CALIDAD DE VIDA DE LOS PACIENTES CON DEGENERACION MACULAR ASOCIADA A LA EDAD”**

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

En Valladolid, a 6 de Septiembre de 2013

## INDICE

1. <b>Justificación</b> .....	5
2. <b>Introducción</b> .....	8
3. <b>Hipótesis</b> .....	15
4. <b>Objetivos</b> .....	15
5. <b>Material y Métodos</b> .....	16
6. <b>Resultados</b> .....	21
7. <b>Discusión</b> .....	32
8. <b>Conclusiones</b> .....	40
9. <b>Bibliografía</b> .....	41

## **LISTADO DE ABREVIATURAS**

<b>MAVC:</b>	Mejor Agudeza visual corregida
<b>DMAE:</b>	Degeneración macular asociada a la edad
<b>EMA:</b>	Agencia Europea del Medicamento
<b>EPR:</b>	Epitelio pigmentario de la retina
<b>FDA:</b>	Food and Drug Administration
<b>MNV:</b>	Membrana neovascular
<b>NEI:</b>	National Eye Institute
<b>NVC:</b>	Neovascularización Coroidea
<b>OCT:</b>	Tomografía de coherencia óptica
<b>PRN:</b>	Pro re nata
<b>TFD:</b>	Terapia fotodinámica
<b>VEGF:</b>	Factor de crecimiento del endotelio vascular
<b>VFQ:</b>	Visual function questionnaire

## 1. JUSTIFICACION

La Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) está considerada en la actualidad como la causa más frecuente de ceguera por encima de los 50 años en el mundo occidental y representa uno de los problemas oftalmológicos de mayor trascendencia socio-sanitaria. Acontece a una edad donde las distintas facultades van disminuyendo y la limitación o la pérdida de la visión central hacen que la dependencia de terceras personas sea inexcusable.

De hecho, es uno de los procesos con mayor impacto sobre la calidad de vida, es decir, sobre el estado de bienestar físico, mental y social de quienes sufren esta enfermedad. Para muchos pacientes con DMAE avanzada su calidad de vida podría considerarse equivalente a la de algunas enfermedades crónicas como la enfermedad coronaria, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el SIDA o el trasplante de médula ósea (1). Ello es debido a que la pérdida de agudeza visual que ocasiona la DMAE limita de forma importante la capacidad para conducir, leer o cocinar. Además, se asocia a una mayor frecuencia de caídas y fracturas de cadera (1,2,3) e incluso se ha visto que aumenta el riesgo de depresión (4,5) y la mortalidad (2).

No obstante, la llegada de nuevas terapias capaces de modificar el pronóstico funcional ha supuesto un gran avance y ha modificado de forma importante el abordaje de esta enfermedad. Se ha pasado de no disponer de ninguna opción terapéutica para las membranas subfoveales a frenar el proceso y estabilizar la agudeza visual con la terapia fotodinámica (TFD) y en la última década a mejorarla gracias a la terapia anti angiogénica, siempre que esta se administre de la forma adecuada. La Terapia

antiangiogénica no solo mejora la agudeza visual sino también la percepción del paciente, su bienestar físico y mental y se reduce el grado de dependencia.

De acuerdo con los resultados de los estudios pivotaes ANCHOR (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic CHORoidal Neovascularization in AMD) Y MARINA (Minimally classic/occult trial of the Anti-VEGF antibody ranibizumab In the treatment of Neovascular AMD) (6, 7) más de un 30% de los pacientes tratados con Ranibizumab conseguían mejorías de 3 o más líneas en su agudeza visual independientemente del tipo de membrana que padeciesen tras la administración mensual de este fármaco. Estudios posteriores han demostrado que existen otros fármacos como Bevacizumab y Aflibercept capaces de conseguir resultados similares a los de Ranibizumab si bien aún no han conseguido superarlos.

La influencia del régimen terapéutico ha sido también analizada. Los mejores resultados son los que se obtienen con los regímenes fijos proactivos de administración mensual. Sin embargo, estos resultan inviables desde el punto de vista asistencial ya que generan una gran sobrecarga e imposibilitan que el seguimiento se haga de la forma adecuada. Los regímenes individualizados resultan más fáciles de cumplir y dado que el régimen de fase de carga seguido de administración según necesidad (PRN) consigue resultados aceptables tanto en agudeza visual como en los test de calidad de vida ha sido el incluido en los muchos de los protocolos clínicos de tratamiento incluido el de la Sociedad Española de Retina y Vítreo (8).

Sin embargo, en la práctica clínica las condiciones y las características de los pacientes se alejan de las de los ensayos clínicos y el éxito del tratamiento se ve condicionado por diferentes factores como son el momento en el que se detecta la enfermedad, la pauta de administración elegida, el perfil del paciente y la sobrecarga asistencial.

Existen varios estudios de práctica real en esta enfermedad como son el LUMIERE (Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice) o el LUMINUS (9,10) que ponen de manifiesto que el grado de cumplimiento del tratamiento en la práctica se aleja bastante del pautado por protocolo. No se cumple la fase de carga en muchas ocasiones y no se sigue un PRN estricto por lo que los resultados no son comparables y el beneficio inicial del tratamiento en estas condiciones se pierde a largo plazo.

La situación puede ser aún mucho más desfavorable si además se produce una demora importante en el inicio del tratamiento y las visitas de seguimiento por la sobrecarga asistencial generada al tratarse de una enfermedad crónica de prevalencia elevada y que va aumentando con el envejecimiento.

Además se desconoce la repercusión real que la enfermedad y los distintos tratamientos tal y como se aplican tienen sobre la calidad de vida ya que, aunque cada vez se está dando una mayor importancia al hecho de percibir los cambios que experimenta el paciente que sufre esta patología, los test de calidad de vida como el VFQ-25, que es el considerado como Gold standard, no forman parte de la rutina asistencial.

**Este trabajo de investigación pretende analizar la situación real en la que se encuentran los pacientes con DMAE húmeda del área Este de Valladolid, establecer el grado de adherencia a los protocolos de tratamiento de la Sociedad Española de retina y vítreo y valorar el impacto generado por la enfermedad en la calidad de vida de los pacientes que necesitan inyecciones repetidas a lo largo del tiempo.**

## 2. INTRODUCCION

La DMAE fue definida como entidad clínica en 1885 por Otto Haab quien describió por primera vez, los cambios atróficos y pigmentarios en la región macular que causaban un deterioro progresivo de la visión central en pacientes mayores de 50 años. Pero fue Gass quien estableció que las drusas, la degeneración macular senil atrófica y la degeneración macular senil disciforme representaban una única enfermedad (11).

Es en realidad una enfermedad crónica y progresiva asociada al envejecimiento que está considerada como la causa más frecuente de ceguera en la actualidad por encima de los 50 años (12).

Se estima que en el Reino Unido representa cerca del 50% de los casos de ceguera legal; en Estados Unidos más de 8 millones de personas tiene algún grado de DMAE y la incidencia sigue creciendo a causa del envejecimiento. En la actualidad, la forma avanzada de la enfermedad afecta a 1,75 millones de individuos y dado que se prevé que la población mayor de 85 años se incremente en un 107% en el año 2020 la prevalencia de esta enfermedad va a continuar aumentando de manera significativa.

La patogenia de la DMAE es aún desconocida si bien se han identificado distintos factores de riesgo que asociados al envejecimiento pueden favorecer su aparición.

Dentro de los factores modificables adquiere especial protagonismo el tabaquismo. La obesidad, la exposición a la luz solar y una dieta pobre en antioxidantes pueden también afectar su incidencia y progresión. Dentro de los factores de riesgo no modificables destacan por su importancia, la edad y la existencia de antecedentes familiares de la



enfermedad. Aunque se ha progresado mucho en la última década, descifrar su patogenia sigue constituyendo un reto (8)

Existen dos formas clínicas, la forma seca (90%), de evolución lenta y progresiva y la forma húmeda (10%), de aparición brusca y rápida evolución hacia la ceguera.

En la forma seca solo el 10% de los pacientes sufre una pérdida visual severa (13) que se produce por los cambios atróficos del epitelio pigmentario de la retina (**EPR**) a nivel macular y la degeneración de los fotorreceptores (14).

La forma húmeda, asociada a un deterioro rápido de la visión, se caracteriza por la aparición de vasos sanguíneos anormales que crecen desde la coroides y se ubican en o debajo de la retina, proceso conocido como neovascularización coroidea (**NVC**), y de acuerdo a su apariencia en la angiografía con fluoresceína se divide en clásica, oculta o mixta (0,67%) Además, y en función de su proximidad a la fóvea se subdividen en subfoveales, yuxta y extrafoveales (8,15)

La clasificación de la DMAE ha sido objeto de un amplio debate y ha variado en función de los hallazgos clínicos, angiográficos y tomográficos. La clasificación más actual es la de Ferris (2013) y colaboradores basada en las lesiones que aparecen en el fondo de ojo en un área de 2 diámetros papilares desde el centro de la fóvea en personas de más de 55 años. En ella se distinguen 5 estadios diferentes con un riesgo de progresión creciente hacia la ceguera (16):

**\*Sin cambios**

**\*Cambios asociados al envejecimiento:** Drusas pequeñas (<63  $\mu\text{m}$ ), también denominadas drupas

**\*DMAE precoz:** Drusas de tamaño medio ( $\geq 63$ -<125  $\mu\text{m}$ ), sin cambios pigmentarios,

**\*DMAE intermedia:** Drusas grandes o cambios pigmentarios asociados a drusas medias

**\*DMAE avanzada:** DMAE neovascular o atrofia geográfica

Evitar la progresión hacia la ceguera ha sido y continúa siendo el objetivo de los distintos tratamientos que se han ido desarrollando, si bien el hecho de que se desconozca la patogenia de la enfermedad limita de forma importante el resultado.

En el caso de las formas húmedas los avances recientes en la comprensión de los mecanismos moleculares de la vía de la angiogénesis relacionada con esta patología ha permitido la exploración de nuevas alternativas terapéuticas.

La fotocoagulación laser fue el primer tratamiento propuesto y aun sigue considerándose una opción terapéutica pero solo para aquellos casos en los que se demuestra que la membrana neovascular (**MNV**) se encuentra alejada de la fovea, es decir para las membranas yuxta y extrafoveales. Sin embargo, los resultados no son buenos, las recurrencias tras el tratamiento son frecuentes y a menudo se asocian con pérdida de visión más severa (17) ya que tienden a reactivarse con frecuencia.

La llegada de la terapia fotodinámica (**TFD**) a nuestro medio tras la aprobación por la Agencia Europea del medicamento (**EMA**) en el año 2000, supuso un avance importante al permitir disponer de un tratamiento para las membranas subfoveales y conseguir estabilizar el proceso, pero solo en el caso de membranas clásicas o predominantemente clásicas de menos de 5 diámetros de Disco. La limitación de uso, la frecuencia de las recidivas y la progresión de la atrofia pronto motivó la búsqueda de otras alternativas de tratamiento basadas en el mejor conocimiento de la patogenia de esta enfermedad y en la implicación del factor de crecimiento vascular endotelial (**VEGF**) en su desarrollo.

El VEGF-A es una proteína secretada que induce la angiogénesis, la permeabilidad vascular y la inflamación. Se cree que todos estos procesos contribuyen a la progresión de la forma neovascular de la DMAE (18).

El desarrollo de fármacos capaces de bloquear a este factor una vez administrados por vía intravítrea, ha marcado un antes y un después en el tratamiento de la DMAE.

En la actualidad se dispone de varios fármacos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) y EMA para este fin como son el pegabtanib, el ranibizumab y el aflibercept que permiten tratar cualquier tipo de lesión neovascular originada por DMAE. Todos estos tratamientos de administración intravítrea tienen una vida media corta, son muy costosos y requieren inyecciones repetidas. Además y fuera de indicación también se está utilizando otro fármaco antiangiogénico para este fin: el bevacizumab.

El pegabtanib sódico (MACUGEN<sup>®</sup>) es un aptámero que bloquea de manera selectiva a la isoforma 165 del VEGF-A. Fue el primer fármaco aprobado para tratar la DMAE húmeda pero debido a que generalmente estabiliza el proceso y solo produce mejoría de la agudeza visual en un 6% de los casos (8,19) está considerado como segunda línea de tratamiento (8).

Los mejores resultados son sin duda los obtenidos con los inhibidores no selectivos del (VEGF) ranibizumab, bevacizumab y aflibercept.

La inyección intravítrea de ranibizumab (Lucentis) a la dosis de 0,5 mg permite obtener mejoras significativas de la agudeza visual en lesiones subfoveales y juxtafoveales según los datos obtenidos de estudios con máximo nivel de evidencia (6,7). Los mejores resultados son los que se obtienen tras la administración mensual del fármaco tal y como demostraron los estudios pivotaes ANCHOR Y MARINA que evaluaron la seguridad y eficacia de este fármaco a dos años en pacientes con DMAE, incluso en el

caso de membranas ocultas (6,7). A los 12 meses, aproximadamente el 95% de los pacientes tratados ranibizumab perdían menos de 15 letras ETDRS (3 líneas ETDRS), y alrededor del 34% de los pacientes ganaban 15 letras o más de agudeza visual. Estas mejorías se mantuvieron a los 2 años y propiciaron por parte de las agencias reguladoras la aprobación de la indicación de tratamiento para este fármaco actualmente considerado como fármaco de primera línea en el tratamiento de la DMAE.

Sin embargo y dado que se esta frente a una enfermedad crónica y de alta prevalencia la pauta de administración mensual es inabordable en la práctica clínica y ha sido necesario buscar pautas alternativas.

La evidencia científica ha demostrado que la administración de una fase de carga de tres inyecciones consecutivas cada 4 semanas proporciona el mejor resultado en términos de mejoría de la agudeza visual, aplanándose la curva de evolución de la misma a partir del tercer mes, por lo que un mantenimiento según necesidad se puede conseguir un buen resultado (20) y ello ha motivado que esta sea la recomendación aceptada e incluida en los diferentes protocolos de tratamiento en la actualidad (8).

Un dato muy importante a tener en cuenta en los resultados y en la implantación de una pauta terapéutica es la repercusión que tanto la enfermedad como el tratamiento, tienen sobre la calidad de vida entendiendo como tal un estado de bienestar físico, mental y social, y no solamente la ausencia de afecciones o enfermedades.

Se ha establecido que la DMAE causa un deterioro en la calidad de vida comparable al de algunas enfermedades sistémicas como la cardiopatía isquémica, los accidentes cerebrovasculares o incluso el cáncer. Dicho deterioro se refleja en una mayor dificultad del día a día, dependencia social, aumento del riesgo de caídas, tasas más altas de depresión clínica, entrada prematura a hogares de ancianos, y hasta de suicidio (3).

Con el fin de medir como percibe el paciente dicha calidad de vida se usan instrumentos específicos en forma de test, tales como el NEI VFQ-25, que ha demostrado una buena correlación de esta con el grado de afectación del paciente, así como con la repercusión del tratamiento. Consta de 25 ítems y varias subescalas algunas de las cuales adquieren especial valor en los pacientes con DMAE húmeda, como las de salud general, actividades cercanas (ítems 5-7), actividades a distancia (ítems 8, 9 y 14) o la de dependencia (ítems 3, 21, 22 y 25) (21).

En realidad el VFQ 25 proporciona información muy valiosa sobre la capacidad funcional psicológica, la capacidad de realizar actividades y el bienestar de los pacientes, información que de alguna manera complementa la que obtiene el oftalmólogo en la consulta con la medición de la Agudeza Visual (**AV**) que no deja de ser un parámetro más en el marco de una patología.

En el caso concreto de la DMAE húmeda, los estudios pivotaes ANCHOR y MARINA han demostrado que el tratamiento mes a mes con Ranibizumab produce un aumento de la calidad de vida en estos pacientes muy superior a la obtenida con la terapia fotodinámica (TFD) (6,7).

Sin embargo, y a pesar de la evidencia científica en la práctica clínica el tratamiento se aleja bastante de los protocolos recomendados. Los estudios LUMIERE y LUMINOUS (9,10) ponen de manifiesto que el número de inyecciones está bastante por debajo del recomendado, que la fase de carga muchas veces no se cumple y que hay una cierta irregularidad en cuanto al seguimiento y por lo tanto un empeoramiento de los resultados.

Esto es aún peor en centros con gran demanda asistencial, como el servicio de oftalmología del HCU de Valladolid donde los pacientes no pueden ser tratados y seguidos puntualmente conforme al protocolo aprobado por la Comisión de Farmacia.

No cabe duda de que el hecho de que se trate de una enfermedad crónica que requiere de inyecciones y visitas repetidas precisa unos recursos y una organización difícil de sobrellevar en el contexto del sistema público de salud donde los recursos, no solo económicos, sino también humanos son limitados.

Además, en muchos centros y por problemas logísticos es inviable, al administrarse en quirófano, comenzar con el tratamiento en el momento del diagnóstico, demorándose este durante días y en algunos casos semanas.

Por ello lo que se necesitan son estudios que analicen la situación y la repercusión del abordaje que se hace en la práctica clínica.

### **3. HIPOTESIS**

El incumplimiento de los protocolos de tratamiento de la Degeneración macular asociada a la edad con fármacos antiangiogénicos y la aplicación de una pauta según necesidad no cumpliendo la fase de carga y con un número reducido de visitas no solo limita la mejoría de la agudeza visual sino también los resultados del tratamiento sobre la calidad de vida y la manera de afrontar la enfermedad cuando esta se hace persistente.

### **4. OBJETIVOS**

Para lograr esta hipótesis se plantearon los siguientes objetivos:

1. Evaluar de manera retrospectiva los pacientes tratados con terapia antiangiogénica durante el año 2011 en el área Este de Valladolid.
2. Analizar la pauta de tratamiento y de seguimiento utilizada en todos los pacientes mal respondedores que habían iniciado tratamiento los años anteriores y que continuaban en el año 2011
3. Analizar la pauta de tratamiento y de seguimiento utilizado en los pacientes naive que son diagnosticado e inician su tratamiento en el año 2011
4. Analizar el tiempo de espera para inicio de tratamiento en los pacientes con DMAE de naive así como el intervalo de visitas y de inyecciones
5. Analizar en un grupo de pacientes con DMAE húmeda persistente y que continúan en tratamiento en el año 2013 los resultados del test NEI-VFQ 25 y compararlos con los obtenidos en pacientes en los que ya se había abandonado el tratamiento.

## **5. MATERIAL Y MÉTODOS**

El trabajo consta de tres fases perfectamente diferenciadas. Una primera fase encaminada a la consecución de los objetivos 1,2, una segunda fase que permitirá alcanzar los objetivos 3,4 y una tercera fase encaminada a alcanzar el objetivo 5.

Todo el estudio se llevó a cabo teniendo en cuenta la declaración de Helsinki, las normas de buena práctica clínica y tras haber conseguido la aprobación del Comité de Investigación del Centro.

### **5.1 Población de estudio y selección de la muestra:**

Pacientes del área Este de Valladolid con diagnóstico de DMAE húmeda que recibieron tratamiento antiangiogénico en el periodo comprendido entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2011, en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

La selección de la muestra se hizo en base al registro de quirófano del año 2011, considerando inicialmente a todos los pacientes en los que constaba como diagnóstico DMAE húmeda y de estos se incluyeron en el estudio los que cumplían los criterios de inclusión y exclusión:

### **5.2 Criterios de inclusión:**

Pacientes con DMAE exudativa tratados con anti-VEGF durante el año 2011

Pacientes con Historia Clínica Oftalmológica completa

Pacientes seguidos regularmente en oftalmología durante el año 2011

### **5.3 Criterios de exclusión:**



Pacientes con otra patología asociada que pudiera producir disminución de la agudeza visual e interferir con la evaluación de los resultados funcionales.

Una vez seleccionada la muestra se dió comienzo al trabajo y a cada una de las fases del mismo.

#### **5.4 Primera Fase:**

Estudio descriptivo, retrospectivo de una serie de casos de pacientes con DMAE húmeda diagnosticados entre los años 2007 y 2010 y que continuaban en tratamiento con terapia antiangiogénica el año 2011 debido a la persistencia de la enfermedad.

Esta fase pretendía valorar el número de visitas/año en pacientes crónicos, el número de inyecciones, el tiempo de espera para recibir el tratamiento y la respuesta funcional obtenida en casos persistentes así como el grado de adherencia a los protocolos establecidos.

Se analizaron las historias clínicas de estos pacientes anotando las siguientes variables:

-Datos demográficos

-Año de comienzo del tratamiento con terapia antiangiogénica.

-Mejor agudeza visual inicial corregida en el año 2011 en general y en concreto para ranibizumab

-Número de visitas en el año 2011

-Número de inyecciones recibidas en el 2011

-Tiempo de espera desde el diagnóstico de actividad o persistencia de actividad hasta la inyección

- Mejor agudeza visual final corregida en el año 2011 en general y en concreto para ranibizumab

## **5.5 Segunda Fase:**

Estudio descriptivo, retrospectivo de una serie de casos de pacientes con DMAE húmeda diagnosticados en el año 2011, sin tratamiento previo y que inician tratamiento con terapia antiangiogénica durante ese año

Esta fase pretendía valorar el tiempo de demora de inicio del tratamiento, si se cumple la fase de carga, el número de vistas, el número de inyecciones y la respuesta funcional obtenida así como la repercusión de la lista de espera en el grado de adherencia a los protocolos establecidos.

Se analizaron las historias clínicas de estos pacientes anotando las siguientes variables:

- Datos demográficos
- Mejor agudeza visual inicial corregida en el momento del diagnóstico en general y concretamente para los pacientes tratados con ranibizumab
- Tipo de membrana y localización angiográfica (angiografo Topcon TRC 50IX)
- Espesor de partida en la OCT (OCT Topcon 3D-1000)
- Número de visitas en el año 2011
- Número de inyecciones recibidas en el 2011
- Tiempo de espera desde el diagnóstico de actividad o persistencia de actividad hasta la inyección
- Mejor agudeza visual final corregida en el momento del diagnóstico en general y concretamente para los pacientes tratados con ranibizumab

## **5.6 Tercera Fase:**

Valoración de la repercusión de la enfermedad y del tratamiento con pauta según necesidad en casos de DMAE avanzada persistente mediante el test NEI-VFQ 25 validado para este fin (22).

La selección de estos casos se realizó de manera aleatoria del siguiente modo:

De todos los pacientes del registro de quirófano del 2011 que cumplían criterios se seleccionó una muestra representativa (30%), escogiendo a 1 de cada 3 pacientes según el orden numérico del listado de quirófano anteriormente mencionado.

A todos ellos se les informo telefónicamente de la existencia del estudio y se les pidió colaboración para la realización del cuestionario. En caso de rechazo se pasaba al siguiente con la misma metodología hasta llegar a la cifra estimada.

Una vez seleccionada la muestra se dividió a los pacientes en dos grupos en función de que siguieran (Grupo A) o no (Grupo B) recibiendo inyecciones en el año 2013 y se procedió a citarlos en consulta.

Antes de la realización del NEI VFQ 25 se obtuvo el consentimiento informado por escrito y se procedió a realizar una exploración oftalmológica completa con el fin de recabar el estado real de su enfermedad tanto anatómica como funcional.

El test fue realizado siempre por la misma persona (autor de este trabajo y alumno del master de retina) siguiendo las recomendaciones de los autores del mismo (22).

Durante toda la entrevista se prestó especial interés en lograr la comprensión de cada una de las instrucciones y preguntas que se formularon, así como en establecer un ambiente cómodo para el confort y tranquilidad del paciente buscando favorecer su motivación, evitando cualquier factor que le pudiera ocasionar ansiedad y de esta manera alterar la fiabilidad de sus respuestas. De la misma forma y en la medida que se pudo se procuro

estar a solas con el paciente para evitar que sus respuestas no se vieran influenciadas por otras personas.

### **5.7 Análisis de Datos**

Los datos se codificaron y almacenaron en una base de datos SPSS Versión 18.0 con clave de seguridad, de tal forma que la identidad del paciente nunca estará disponible a personas ajenas al estudio.

Para todo lo previsto en este estudio, se aplicara la legislación vigente sobre protección de Datos de carácter personal (Ley Orgánica 15/1999), de 13 de diciembre) y cualquier otra que resultara aplicable.

## 6. RESULTADOS

Durante el año 2011, 182 pacientes fueron incluidos en las listas de espera para tratamiento con terapia antiangiogénica con el diagnóstico de DMAE Húmeda en el servicio de oftalmología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Sin embargo tras revisar de las Historias Clínicas 41 tuvieron que ser desechados por no disponer de una historia completa, padecer otras patologías que pudieran alterar la respuesta o tratarse neovascularizaciones coroideas de otra etiología.

Los 141 pacientes restantes fueron considerados como válidos y divididos en dos grupos en función de que se tratase de pacientes *crónicos* entendiendo como tal aquellos pacientes que habían sido diagnosticados de DMAE húmeda entre los años 2007 y 2010 y que continuaban en tratamiento (Grupo 1) o de que se tratase de pacientes *naive*, es decir que hubiesen sido diagnosticados y tratados de DMAE húmeda en el año 2011 (Grupo 2).

### 6.1 Resultados de la primera fase (grupo 1):

En el grupo 1 se incluyeron 98 de los 141 pacientes iniciales.

De ellos, 55 eran mujeres y 43 hombres con una media de edad de  $79,58 \pm 7,704$  (rango 52-95) años, correspondiendo la media de edad de las mujeres a  $81,2 \pm 7,327$  (rango 52-91) y el de los hombres a  $77,51 \pm 7,762$  (rango 60-95).

La situación de partida con respecto a la **MAVC** en enero de 2011 era de 0.73 unidades logMAR (DS 0.50). El **número medio de inyecciones** recibidas durante el periodo de estudio fue de **2,32**  $\pm 1,223$  (rango 1-7) y el **tiempo medio de espera** desde la indicación de tratamiento hasta su realización de **71.4** (DS 23.7) días

Con respecto al número de visitas **a las consultas de oftalmología** la media fue de **4,95**  $\pm$  **2,05** (rango 2-12), siendo esta cifra de visitas/año similar durante el periodo 2007-2010 (tabla 1).

Tabla1. *Promedio de visitas año en los pacientes con DMAE húmeda activa persistente*

<b>Año Inicio tratamiento</b>	<b>Visitas de seguimiento 2011</b>	<b>Visitas teóricas protocolo HCU</b>
2007	4,58 $\pm$ 1,165 (rango 3-7)	12
2008	4,83 $\pm$ 1,946 (rango 3-9)	12
2009	5,04 $\pm$ 2,295 (rango 2-12)	12
2010	4,91 $\pm$ 2,076 (rango 2-10)	12

Los resultados de la evolución de la MAVC media en este grupo de pacientes a fecha diciembre de 2011 se expresan en la tabla 2. Se evaluó además el porcentaje inicial y final de pacientes con agudeza visual con valores inferiores a 0.05 ( $>1.3$  logMAR)).

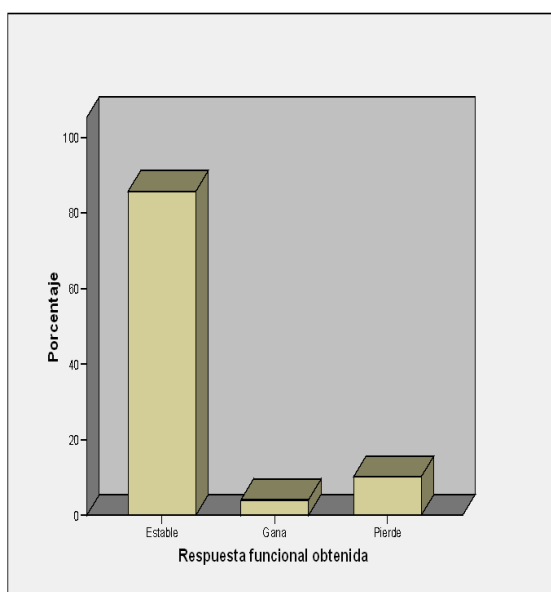
Tabla 2. *Evolución de la MAVC en el Grupo de pacientes crónicos (Grupo 1)*

<b>Grupo 1 (n=98)</b>	<b>Valor medio (DS) logMAR</b>	<b><math>&gt;1.3</math> logMAR</b>
Inicio 2011	0.73 (DS 0.50)	7 (7.1%)
Final 2011	0,85 (DS 0,60)	15 (15.3%)

**P < 0.0001**

El porcentaje inicial de pacientes que tenían visiones por debajo de 0.05 ó 1.3 logMAR se incrementó de forma importante y pasó a ser del 7% al 14,2%. Perdieron más de tres líneas de agudeza visual 10 pacientes (10.2 %), 84 (85.7%) permanecieron estables (+/- 3 líneas) y ganaron agudeza visual (> 3 líneas) tan solo 4 pacientes (4.1%) ( Figura 1)

Figura 1. Cambio MAVC año 2011 (%) en el Grupo 1.



Al realizar el subanálisis teniendo en cuenta los pacientes tratados con ranibizumab (n=73) se encontró lo siguiente:

La situación de partida con respecto a la **MAVC** en enero de 2011 era de 0.78 unidades logMAR (DS 0.50). La MAVC en la última visita 2011 fue de 0.889 DS 0.597. El porcentaje de pacientes que perdieron tres o más líneas fue de 20.6% y ganaron 1 o más líneas 16.4% permaneciendo el resto sin cambios. El **número medio de inyecciones** recibidas durante el periodo de estudio fue de **2,30 ± 1,21** (rango 1-7).

## 6.2 Resultados de la segunda fase (grupo 2):

De los 141 pacientes que recibieron tratamiento con terapia antiangiogénica durante el 2011, 43 habían sido diagnosticados durante ese año y no habían recibido tratamiento previo (Grupo 2). Sin embargo, para el análisis de datos 5 de los 43 fueron excluidos por haber sido incluidos en la lista de espera con posterioridad al 1 de octubre de 2011 y por lo tanto, no ser susceptibles de recibir la fase de carga durante el periodo de tiempo del estudio.

De los 38 pacientes finalmente analizados 21 (55.3%) eran mujeres y 17 (44,7%) varones, con una media de edad de  $79,16 \pm 6,9$  (rango 62 – 90) años.

Todos fueron incluidos en la lista de espera para tratamiento y el **tiempo medio de demora** para la primera inyección fue de  **$40,26 \pm 24,517$**  (rango 0-96) días. De  $82,38 \pm 29,879$  (rango 28 – 175) días para la segunda y de  $86,68 \pm 33,036$  (rango 28 – 189) días para la tercera.

Con respecto al cumplimiento de la fase de carga, solo un 13.1% (6 / 38) la cumplieron

La **media de visitas/año a las consultas de oftalmología** en este grupo fue  **$4,29 \pm 1,626$**  (rango 2 – 8) y durante el periodo estudiado los pacientes recibieron un **promedio de inyecciones** de  **$2,66 \pm 0,994$**  (rango 1 – 6).

Los resultados de la evolución de la MAVC media en este grupo de pacientes a fecha diciembre de 2011 se expresan en la tabla 3.

La agudeza visual media en el momento de inicio del tratamiento era de 0.83 (DS 0.63) log MAR y 7 pacientes tenían visiones  $>1.3$  logMAR.

Se evaluó además el porcentaje inicial y final de pacientes con agudeza visual no cuantificable ( $<0.05$ , 1.3 logMAR), que no se modificó en este grupo y la agudeza



visual media en el último de sus controles del año 2011 que resultó ser de  $0,88 \pm 0,63$  logMAR

Tabla 3. Evolución de la MAVC en el grupo 2.

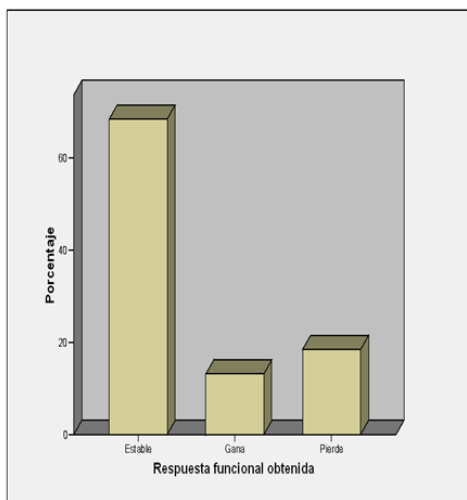
<b>Grupo 2 n=38</b>	<b>Valor medio (DS) logMAR</b>	<b>&gt;1.3 logMAR</b>
Inicio tto 2011	0.83 (DS 0.63)	7(18.42%)
Final 2011	0,88 (DS 0,63)	7(18.42%)

Los valores medios de agudeza visual se mantuvieron estables a lo largo del tratamiento (tabla 4). Perdieron más tres líneas de agudeza visual 7 pacientes (18.4 %), 26 (68.4%) permanecieron estables (+/- 3 líneas) y ganaron agudeza visual tan solo 5 pacientes (13.2%), que son el 81% de los pacientes en los que se había cumplido aunque no de forma estricta la fase de carga (figura 2).

Tabla 4. Evolución de la MAVC en el año 2011 en el grupo 2

MAVC logMAR	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos	Estable	26	68,4	68,4
	Gana	5	13,2	81,6
	Pierde	7	18,4	100,0
	Total	38	100,0	100,0

Figura 2. Cambio MAVC año 2011 Grupo 2



Al realizarse el subanálisis de pacientes tratados con ranibizumab se encontró lo siguiente:

De los 38 pacientes naive 34 fueron tratados con ranibizumab y de estos solo 25 tenían visiones por encima de 0.05 ( $\geq 1.3$  logMAR).

La MAVC media previa al tratamiento era de 0.525 logMAR (DS 0.2752). La MAVC media en la última visita del 2011 de 0.550 logMAR (DS 0.2846) y el número medio de visitas en el año de estudio fue de 4.24 (DS 1.535).

Tabla 5. Cambio en líneas de la MAVC en los pacientes tratados con ranibizumab.

Cambio MAVC en líneas ( ranibizumab )		Frecuencia	Porcentaje
Pierde	-5	2	8,0
Pierde	-4	2	8,0
Pierde	-3	1	4,0
Pierde	-1	5	20,0
Estable	0	6	24,0
Gana	1	3	12,0
Gana	2	3	12,0
Gana	3	2	8,0
Gana	4	1	4,0
Total		25	100,0

Un 36% de los pacientes ganan más de una línea de visión aunque sólo el 12% gana más de 3 líneas. (tabla 5)

Con respecto al diagnóstico en el grupo de pacientes naive (n=38) sólo se realizó angiografía previa al tratamiento en 28/38 (73.68%) pacientes, encontrándose que el porcentaje de membranas ocultas era de 60.71%, el de clásicas o predominantemente clásicas de 28.57% y un 10.71% eran formas atípicas (polipoideas) (tabla 6 y figura 3).

Tabla 6 - Tipo de membrana en función de los hallazgos angiográficos

Tipo membrana neovascular	Frecuencia	Porcentaje
Clásica	7	18,4
Oculto	17	44,7
No evaluable	10	26,3
Polipoidea	3	7,9
Predominantemente clásica	1	2,6
Total	38	100,0

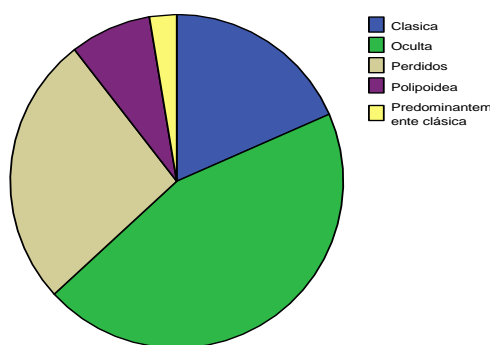


Figura 3 tipo de MNVC

### **Espesor de partida en la OCT**

La tomografía de coherencia óptica se realizó en todos los pacientes y tal y como estaba relegado en la historia clínica existía actividad en el 100% de los casos en el momento en el que se realizaba la indicación.

Sin embargo, y problemas técnicos durante el 2011 no se disponía de los datos de espesor de todos los pacientes al no haber quedado almacenadas las OCTs y no haberse recogido ese dato en las historias clínicas.

En los casos en los que si se pudo recoger ese dato el espesor macular subfoveolar medio de partida del 57,89% de pacientes medido por OCT fue de  $336 \pm 75,41 \mu\text{m}$  y al final fue de  $277 \pm 99,6 \mu\text{m}$ .

### **6.3 Resultados de la tercera fase (grupo 3):**

44 de los 141 pacientes incluidos inicialmente para el estudio fueron seleccionados al azar para llevar a cabo el test NEI VFQ 25. De los 44 sólo 24 continuaban con tratamiento en el momento de llevar a cabo este estudio (año 2013) y en 20 se había interrumpido al menos un año antes bien por falta de respuesta, bien por decisión del propio paciente. Los resultados de ambos grupos de pacientes se analizaron por separado y se compararon entre sí.

La tabla 7 muestra las características generales de cada uno de estos grupos.

Tabla 7. Características de la población a la que se realizó el VFQ 25

Características	Crónicos en tto Grupo A n=24	Crónicos sin tto Grupo B n=20
Pacientes varones	10 (41.7%)	13 (65%)
Pacientes mujeres	10 (58.3%)	7 (35%)
Edad media	82.2 (8.6)	82.3 (5.5)
Tiempo de evolución de la enfermedad	3.96 (0.2)	3.00 (0.1)
AV logMAR ojo afectado ( 2013)	1.07 (0.75)	1.055 (0.78)
AV logMAR del ojo contralateral (2013)	1.41(1.14)	1.074 (0.95)

Las tablas 8 y 9 reflejan los resultados del Test NEI VFQ 25 en ambos grupos de pacientes, con la puntuación detallada de cada una de las subescalas.

Tabla 8. Puntuación media de los distintos ítems del VFQ 25 en el grupo de pacientes crónicos que continuaba en tratamiento en el año 2013 (Grupo A)

Ítems NEI VFQ 25	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Salud General	24	,00	75,00	37,5000	18,05788
Visión General	24	20,00	80,00	47,5000	15,39339
Actividades Cerca	24	,00	100,00	33,4958	30,36101
Actividades a Distancia	24	,00	100,00	39,9333	32,39167
Dolor Ocular	24	37,5	100,0	77,083	17,1576
Funcionamiento Social	24	0	100	45,31	34,146
Salud Mental	24	,0	81,3	35,442	21,3939
Dificultad en Roles	24	,0	100,0	39,063	29,7892
Dependencia	24	0	75	38,89	24,038
Conducción	1	50	50	50,00	.
Visión Cromática	21	0	100	65,48	38,305
Visión Periférica	24	0	100	50,00	30,396
Escala compuesta de Visión	24	14,3	92,3	<b>43,479</b>	21,4406

Tabla 9. Puntuación media de los distintos ítems del VFQ 25 en el grupo de pacientes crónicos que continuaba en tratamiento en el año 2013 (Grupo B)

Ítems NEI VFQ 25	N	Mínimo	Máximo	Media	Desv. típ.
Salud General	20	25,00	75,00	36,2500	15,12013
Visión General	20	20,00	60,00	45,0000	14,32701
Actividades Cerca	20	8,33	100,00	44,3750	34,04597
Actividades a Distancia	20	8,33	100,00	54,5833	29,42865
Dolor Ocular	20	37,5	100,0	88,125	16,4612
Funcionamiento Social	20	0	100	65,63	36,472
Salud Mental	20	6,3	81,3	41,875	20,7883
Dificultad en Roles	20	,0	100,0	46,875	32,9161
Dependencia	20	8	75	51,67	22,556
Conducción	2	75	83	79,17	5,893
Visión Cromática	20	0	100	77,50	34,317
Visión Periférica	18	25	100	58,33	29,704
Escala compuesta de Visión	20	21,3	85,0	<b>53,366</b>	20,1509

Y los valores de las principales escalas evaluadas en los distintos ensayos clínicos están reflejados en las tablas 10 y 11. No existen diferencias estadísticamente significativas y tanto los valores de salud como de visión general son semejantes para ambos grupos.

Los valores de las subescalas de actividad cercana y actividades a distancia son mayores en el grupo de pacientes en los que se había decidido interrumpir el tratamiento

Tabla 10. Resultados NEI VFQ 25 en pacientes refractarios aun en tratamiento

	N	Media	Desv. típ.
Salud General	24	37,5000	18,05788
Visión General	24	47,5000	15,39339
Actividades Cerca	24	33,4958	30,36101
Actividades a Distancia	24	39,9333	32,39167
N válido (según lista)	24		

a Grupo = A

Tabla 11. Resultados NEI VFQ 25 en pacientes refractarios sin tratamiento actual

	N	Media	Desv. típ.
Salud General	20	36,2500	15,12013
Visión General	20	45,0000	14,32701
Actividades Cerca	20	44,3750	34,04597
Actividades a Distancia	20	54,5833	29,42865
N válido (según lista)	20		

a Grupo = B

## 7. DISCUSION

La DMAE húmeda está considerada en la actualidad como la principal causa de ceguera legal en pacientes de más de 50 años en el mundo occidental y un problema de enorme trascendencia socio-sanitaria debido tanto a su elevada prevalencia como a los costes directos e indirectos que genera. Sin embargo, su pronóstico funcional ha cambiado radicalmente en la última década gracias a la llegada de los fármacos antiangiogénicos de administración intravítrea y a la posibilidad de recuperar con ellos al menos en parte la función visual perdida.

La eficacia y seguridad de estos fármacos ha sido ya demostrada en numerosos ensayos clínicos (6,7,20,23,24), fundamentalmente para ranibizumab que es el fármaco actualmente considerado como *gold standard*, si bien es cierto que los resultados varían mucho dependiendo de la pauta de administración utilizada.

Los mejores resultados son, sin duda, los aportados por los estudios pivotaes ANCHOR y MARINA (6,7) en los que se conseguían mejorías de 3 o más líneas en el 40% y 33% de los pacientes utilizando una pauta de administración mensual durante 24 meses. Sin embargo, esta pauta es inviable en la práctica clínica debido a la gran sobrecarga asistencial que genera y al coste que tiene por lo que la búsqueda de pautas alternativas ha sido el objetivo de posteriores ensayos.

Los estudios PIER (Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study (25), SUSTAIN (Study of Ranibizumab in Patients with Subfoveal CNV Secondary to AMD) (26) y PrONTO (Prospective Optical Coherence Tomography (OCT) Imaging of Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration (AMD) Treated with intraOcular Ranibizumab) (20) aportaron los cimientos para el establecimiento de la pauta



actualmente recomendada y que forma parte de la mayoría de los protocolos de tratamiento incluido el del Servicio de Oftalmología del Hospital Clínico de Valladolid, consistente en la aplicación de una fase de carga de 3 inyecciones mensuales seguidas de la administración según necesidad (PRN) pero con revisión mensual.

El estudio PIER demostró que el beneficio que se obtenía tras la fase de carga se perdía si durante la fase de mantenimiento las inyecciones se administraban trimestralmente.

Sólo un número escaso de pacientes conseguía ganar más de 15 letras (25).

El estudio PrONTO, que fue el primero en utilizar un régimen de administración variable, según necesidad en base a la OCT tras la fase de carga, puso de manifiesto la posibilidad de reducir la carga y los costes de esta enfermedad utilizando este régimen pues se conseguían resultados semejantes a los de los estudios pivotaes con una media de 5.6 inyecciones en 12 meses (20).

En la actualidad y en base tanto a la evidencia científica como a los datos de estudios basados en modelos de fármaco y enfermedad se considera que el número medio de inyecciones requerido durante el primer año es de 8 (27) y Gillies y colaboradores con un estudio de práctica clínica realizado en Australia (28) ha demostrado que la administración de la fase de carga inicial y una media de 7 inyecciones de ranibizumab durante el primer año permite obtener buenos resultados funcionales.

En nuestro caso, los resultados muestran que el grado de adherencia a la pauta de tratamiento recomendada es escaso. No se realiza la fase de carga como tal. De los 38 pacientes diagnosticados durante el año 2011, año de estudio, solo 6 (13%) pacientes reciben tres inyecciones consecutivas con un intervalo entre 6 y 8 semanas. (39 días, rango 28 a 56 días). El resto de los pacientes son tratados desde el inicio con una pauta según necesidad.

En este contexto los beneficios obtenidos son limitados ya que la agudeza visual media de estos 38 pacientes, apenas varía. No se consigue el beneficio inicial de los estudios donde la fase de carga se aplica de manera rigurosa como las 5.8 letras a los 3 meses del estudio SUSTAIN. Para Bloch y colaboradores el factor predictivo más importante es la agudeza visual o la ganancia que en este parámetro se obtiene tras la aplicación de la fase de carga (29).

Además existen otros factores que han podido ensombrecer el pronóstico funcional como el retraso en el inicio del tratamiento o la agudeza visual de partida.

En el Hospital Clínico las inyecciones intravítreas se ponen en quirófano y los pacientes una vez son diagnosticados se incluyen en una lista a la espera de recibir tratamiento. El tiempo medio de demora para la primera inyección fue de  $40,26 \pm 24,517$  (rango 0 – 96) días, muy superior a lo ya publicado incluso fuera del contexto de los ensayos clínicos (9), hecho que ha permitido que la enfermedad haya continuado progresando y que la agudeza visual haya ido empeorando. De acuerdo con las estimaciones publicadas la membrana neovascular crece un promedio de  $10 \mu\text{m}/\text{día}$  (8).

Con respecto a la agudeza visual media de partida es importante señalar que esta era muy baja ( $0,83$  (SD  $0,63$ ) logMAR), lo que traduce una mala situación inicial, a lo que hay que añadir que 7 de los 38 pacientes tenían agudezas visuales por debajo de 1.3 logMAR (0.05 decimal), donde la eficacia del tratamiento es discutida pues este tipo de pacientes fueron sistemáticamente excluidos de los ensayos clínicos.

El tipo de membrana también ha podido condicionar la respuesta al tratamiento. En la actualidad y dado que la terapia antiangiogénica es aplicable a todo tipo de membranas algunos autores no consideran que la angi fluoresceinografía sea una prueba imprescindible. En la mayoría de los protocolos de tratamiento sin embargo, si se

aconseja su realización en el momento del diagnóstico. En este estudio sólo se realizó en el 73,68% de los pacientes siendo el porcentaje de membranas ocultas mayor (60,71%) que el de las clásicas (28,57%) o de las formas atípicas (10,71%).

Un dato importante a tener en cuenta es que no es solo que no se cumpla la fase de carga sino que además el número medio de inyecciones recibido durante el primer año, es también escaso, de  $2,66 \pm 0,994$ , así como el número de revisiones que no llega a 5 frente a las 12 establecidas por protocolo. Estas cifras están muy por debajo no solo de los ensayos clínicos sino también de las aportados por los estudios de práctica clínica como el estudio LUMIERE, que relata la situación de la práctica clínica en Francia durante los años 2006 a 2009, en la que menos del 40% de los pacientes recibía la fase de carga y el número medio de inyecciones en 12 meses era de 5.1 (9).

Como ya se ha mencionado anteriormente las razones que explican tanto el retraso del tratamiento como el reducido número de inyecciones o los grandes intervalos entre ellas, está en el modo de funcionamiento del Hospital. Los pacientes de la lista de espera van siendo tratados por riguroso orden de entrada en la misma independientemente de los criterios de la enfermedad lo que repercute negativamente en el resultado funcional como se traduce de los resultados obtenidos donde el 68,4% de los pacientes mantienen agudeza visual, solo un 13,2% de los pacientes ganaban 0,3 logMAR o más y el 18,4% de los pacientes perdieron 0.3 logMAR o más.

En este sentido es importante señalar que la lista de espera tampoco priorizaba los pacientes según fuesen o no de reciente diagnóstico o se tratase de DMAEs húmedas persistentes, de ahí la razón del análisis de los pacientes que ya habían sido diagnosticados durante el periodo 2007-2010 y que continuaban en tratamiento en el

momento de inicio del estudio, con una media de 3,3 años de evolución de la enfermedad.

Las agudezas visuales de partida en estos pacientes fueron de 0,73 (SD 0,5) logMAR. 7 pacientes tenían agudezas visuales iniciales por encima de 1.3 logMAR (<0.05) pese a lo cual siguieron tratándose. El objetivo no era ver como estaba su situación frente al momento de inicio de tratamiento, hecho que ya había sido estudiado en anteriores trabajos (30), sino si trascurrido el segundo año estos pacientes y con la pauta utilizada, mantenían o continuaban perdiendo agudeza visual.

El número medio de inyecciones durante los 12 meses del estudio fue de  $2,32 \pm 1,223$  y el número medio de visitas de  $4,95 \pm 2,058$  (rango 2 – 12) que al igual que lo que sucedía en los pacientes *naive* ( $4,29 \pm 1,626$  (rango 2 – 8) ) está muy por debajo de las recomendaciones establecidas en los protocolos y que se justifica en base al esquema de funcionamiento establecido en nuestro centro sobre todo si se tiene en cuenta que el número de visitas se mantiene estable a lo largo del tiempo (años 2007-2010) mientras persiste la actividad de la enfermedad.

Los resultados de agudeza visual y con todos los sesgos mencionados por la pauta de actuación seguida, muestran como la enfermedad sigue progresando con un porcentaje de pacientes que pierden más de 0.3 logMAR del 23,5% Solo un 4.1% experimenta mejoría en la agudeza visual y el resto permanece estable. Además se duplica el número de pacientes que pasa de visión mensurable a visión 1.3 logMAR o superior y que por lo tanto entran en una situación de no respuesta al tratamiento.

Son numerosos los trabajos en los que se hace referencia a una pérdida de eficacia del tratamiento con el tiempo. En un trabajo publicado recientemente por Krüger Falk M (31) se pone de manifiesto como la agudeza visual transcurridos los 2 primeros años de

tratamiento tiende a disminuir aunque existen distintos tipos de respondedores. Para algunos autores esto puede ser debido a la progresión de la atrofia (32). Las limitaciones propias de nuestro estudio, con un seguimiento irregular y un número escaso de inyecciones impide extraer conclusiones al respecto pues al estar infratratada la enfermedad esta sigue progresando y es un hecho conocido que la atrofia forma parte de la propia evolución de la misma en muchos pacientes.

Uno de los aspectos más controvertidos en estos pacientes con DMAEs húmedas avanzadas persistentes es si realmente el tratamiento prolongado durante años mejora o no su calidad de vida. La DMAE es en sí misma una enfermedad que altera mucho la calidad de vida aunque el impacto es variable dependiendo de la severidad de la enfermedad. Es mínimo en pacientes con agudezas visuales superiores a 20/40 (0.5, o cuando es un solo ojo y el contralateral tiene buena visión pero es importante cuando están afectados los dos ojos y la AV se sitúa entre 20/50 y 20/200 y muy importante cuando la agudeza visual está por debajo de 20/200 (3).

Existen diversas formas de valorar tanto el impacto de la enfermedad como la repercusión de los tratamientos siendo el NEI VFQ 25 el test psicométrico más utilizado para este fin. Consta de 25 ítems y varias de sus subescalas han sido utilizadas en los ensayos clínicos para valorar el impacto de la terapia antiangiogénica en la DMAE: sobre todo las de salud general, visión cercana, visión lejana y dependencia (3,22,33). Orr y colaboradores demostraron que existe una correlación positiva entre los valores de las subescalas de visión cercana y la puntuación total (“composite”) con la agudeza visual de los pacientes (21) sobretodo la del mejor ojo.

En este sentido merece la pena destacar que en los pacientes evaluados la agudeza visual eran significativamente mejor en el ojo contralateral en los pacientes en los que

se había decidido interrumpir el tratamiento y también la puntuación total del test compuesto.

Los pacientes del grupo en los que continuaban el tratamiento tenían una agudeza visual en el ojo contralateral de 1.41logMAR, siendo el ojo tratado el ojo de mejor visión a pesar de tratarse de visiones muy malas de 1.07, probablemente para tratar de reducir el tamaño del escotoma y mantener algo de funcionalidad.

Por otro lado, los resultados de los estudios ANCHOR y MARINA demostraron que un cambio de 4 a 6 puntos en las escala de salud general o en cualquiera de las subescalas de visión cercana, actividades lejanas o dependencia implicaba una clara mejoría en la calidad de vida (6,7) y estos hallazgos se han ido corroborando en estudios posteriores.

Sin embargo, si realmente en casos persistentes con mala agudeza visual y en los que a pesar de ello se mantiene el tratamiento se produce algún beneficio en la calidad de vida es algo poco estudiado.

En este estudio se trató de ver utilizando el NEI VFQ 25 si realmente en casos de DMAE avanzada, que continuaba activa a pesar de un tiempo prolongado de tratamiento y con muy malas agudeza visuales el impacto del tratamiento era mayor que en aquellos pacientes en los que o bien ellos habían abandonado o bien se había interrumpido por falta de respuesta al menos un año antes de la realización del test.

Los valores de salud general y visión general fueron similares en ambos grupos. Sin embargo, llama la atención que las puntuaciones de las subescalas de actividades de cerca y de actividades a distancia son significativamente mayores en el grupo de pacientes en los que se decidió interrumpir el tratamiento. Con una diferencia de 9 puntos para las actividades de cerca y casi 10 para las actividades a distancia. Estas diferencias se explican por la diferencia de visión del ojo contralateral, que aunque también es muy baja es significativamente superior en el grupo B y ponen de

manifiesto la necesidad de realizar este tipo de test en la práctica clínica para tratar de delimitar en que pacientes merece la pena continuar con el tratamiento cuando la actividad de la enfermedad persiste y la agudeza visual se va deteriorando.

No cabe duda de que las limitaciones de este estudio son importantes y que la forma de evaluar correctamente la repercusión del tratamiento implica la realización del test NEI VFQ 25 también antes de iniciar el mismo así como evaluar no solo la agudeza visual sino también el estado de la retina externa en la OCT y otras variables como la sensibilidad al contraste y del grado de cumplimiento del tratamiento por lo que se necesitan estudios prospectivos bien diseñados que permitan conocer estos datos.

Sin embargo, sí que permite afirmar la necesidad de reconsiderar el esquema de tratamiento seguido, la necesidad de acortar la demora en el inicio y de priorizar en función del pronóstico a los pacientes si se quieren rentabilizar los recursos en un sistema sobrecargado como es el sistema público de salud.

## **8. CONCLUSIONES**

- 1- El manejo del tratamiento de los pacientes con DMAE húmeda a través de una lista de espera con prolongados tiempos de demora impide el cumplimiento de los protocolos de tratamiento establecidos.
- 2- El retraso en el inicio del tratamiento y la falta de cumplimiento de la fase de carga no permite obtener de la mejoría funcional inicial descrita en los ensayos clínicos y en los estudios de práctica clínica publicados
- 3- Una pauta con grandes intervalos entre inyecciones no impide que el deterioro de la agudeza visual continúe progresando
- 4- El tratamiento en estas condiciones de pacientes con enfermedad avanzada no aporta ningún beneficio a largo plazo
- 5- La aplicación del VFQ 25 traduce la percepción de estos pacientes y su realización en la práctica ayudaría a establecer mejor los límites del tratamiento.



## 9. BIBLIOGRAFIA

1. Slakter JS, Stur M. Quality of life in patients with age-related macular degeneration: impact of the condition and benefits of treatment. *Surv Ophthalmol* 2005 May-Jun;50(3):263-273.
2. Mitchell J, Bradley C. Quality of life in age-related macular degeneration: a review of the literature. *Health Qual Life Outcomes* 2006 Dec 21;4:97
3. Yuzawa M, Fujita K, Tanaka E, Wang EC. Assessing quality of life in the treatment of patients with age-related macular degeneration: clinical research findings and recommendations for clinical practice. *Clin Ophthalmol* 2013;7:1325-1332.
4. Revicki DA, Rentz AM, Harnam N, Thomas VS, Lanzetta P. Reliability and validity of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 in patients with age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010 Feb;51(2):712-717.
5. Casten RJ, Rovner BW, Tasman W. Age-related macular degeneration and depression: a review of recent research. *Curr Opin Ophthalmol* 2004 Jun;15(3):181-183.
6. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009 Jan;116(1):57-65.
7. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006 Oct 5;355(14):1419-1431.

8. Ruiz-Moreno JM, Arias-Barquet L, Armada-Maresca F, Boixadera-Espax A, Garcia-Layana A, Gomez-Ulla-de-Irazazabal F, et al. Guidelines of clinical practice of the SERV: treatment of exudative age-related macular degeneration (AMD). *Arch Soc Esp Oftalmol* 2009 Jul;84(7):333-344.
9. Cohen SY, Mimoun G, Oubraham H, Zourdani A, Malbrel C, Quere S, et al. Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice: the LUMIERE study. *Retina* 2013 Mar;33(3):474-481.
10. Holz FG, Bandello F, Gillies M, Mitchell P, Osborne A, Sheidow T, et al. Safety of ranibizumab in routine clinical practice: 1-year retrospective pooled analysis of four European neovascular AMD registries within the LUMINOUS programme. *Br J Ophthalmol* 2013 Sep;97(9):1161-1167.
11. Sarks SH. Ageing and degeneration in the macular region: a clinico-pathological study. *Br J Ophthalmol* 1976 May;60(5):324-341.
12. Pascolini D, Mariotti SP (2011) Global estimates of visual impairment: 2010. *Br J Ophthalmol* 96: 614–618
13. Iu LP, Kwok AK. An update of treatment options for neovascular age-related macular degeneration. *Hong Kong Med J* 2007 Dec;13(6):460-470.
14. Tezel TH, Bora NS, Kaplan HJ. Pathogenesis of age-related macular degeneration. *Trends Mol Med* 2004 Sep;10(9):417-420.
15. Olsen TW, Feng X, Kasper TJ, Rath PP, Steuer ER. Fluorescein angiographic lesion type frequency in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2004 Feb;111(2):250-255.

16. Ferris FL,3rd, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013 Apr;120(4):844-851.
17. Recurrent choroidal neovascularization after argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1986 Apr;104(4):503-512.
18. Kaiser PK, Do DV. Ranibizumab for the treatment of neovascular AMD. *Int J Clin Pract* 2007 Mar;61(3):501-509.
19. Colquitt JL, Jones J, Tan SC, Takeda A, Clegg AJ, Price A. Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2008 May;12(16):iii-iv, ix-201.
20. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol* 2009 Jul;148(1):43-58.e1.
21. Orr P, Rentz AM, Margolis MK, Revicki DA, Dolan CM, Colman S, et al. Validation of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire-25 (NEI VFQ-25) in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011 May 18;52(6):3354-3359
22. Mangione CM, Lee PP, Gutierrez PR, Spritzer K, Berry S, Hays RD. Development of the 25-item national eye institute visual function questionnaire. *Arch Ophthalmol* 2001;119(7):1050.
23. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG, Fine SL, Ying GS, Jaffe GJ, et al.

- Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2012 Jul;119(7):1388-1398.
24. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Culliford LA, et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet* 2013 Jul 18.
25. Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *Am J Ophthalmol* 2010 Sep;150(3):315-324.e1.
26. Holz FG, Amoaku W, Donate J, Guymer RH, Kellner U, Schlingemann RO, et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology* 2011 Apr;118(4):663-671.
27. Holz FG, Korobelnik JF, Lanzetta P, Mitchell P, Schmidt-Erfurth U, Wolf S, et al. The effects of a flexible visual acuity-driven ranibizumab treatment regimen in age-related macular degeneration: outcomes of a drug and disease model. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010 Jan;51(1):405-412.
28. Gillies MC, Walton R, Simpson JM, Arnold JJ, Guymer RH, McAllister IL, et al. Prospective audit of exudative age-related macular degeneration: 12-month outcomes in treatment-naive eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013 Aug 27;54(8):5754-5760.
29. Bloch SB, la Cour M, Sander B, Hansen LK, Fuchs J, Lund-Andersen H, et al. Predictors of 1-year visual outcome in neovascular age-related macular

- degeneration following intravitreal ranibizumab treatment. *Acta Ophthalmol* 2013 Feb;91(1):42-47.
30. Pastor S, Mayo A, López I, de la Rúa E, Manzanás L, Giraldo A, et al. Vitreomacular traction and anti-angiogenic treatment response in wet age-related macular degeneration. 8th International Symposium on Ocular Pharmacology and Therapeutics ISOPT 2009 December 03:115.
31. Kruger Falk M, Kemp H, Sorensen TL. Four-year treatment results of neovascular age-related macular degeneration with ranibizumab and causes for discontinuation of treatment. *Am J Ophthalmol* 2013 Jan;155(1):89-95.e3.
32. Cohen SY, Oubraham H, Uzzan J, Dubois L, Tadayoni R. Causes of unsuccessful ranibizumab treatment in exudative age-related macular degeneration in clinical settings. *Retina* 2012 Sep;32(8):1480-1485.
33. Siaudvytyte L, Mitkute D, Balciuniene J. Quality of life in patients with age-related macular degeneration. *Medicina (Kaunas)* 2012;48(2):109-111.