



Universidad de Valladolid



# **DISEÑO DE UN PROYECTO DE INVESTIGACIÓN:**

## **Valor de la agudeza visual en la decisión terapéutica con inyecciones intravítreas de anti-VEGF en maculopatías**

Autora: Marta Torres Baños

Tutor: Dr. Salvador Pastor Idoate

Trabajo Fin de Máster

Máster Universitario de Enfermería Oftalmológica

Julio 2020

## RESUMEN

En la actualidad, las inyecciones intravítreas de medicamentos contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) constituyen la primera línea de tratamiento de diversas maculopatías crónicas como la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), oclusiones venosas retinianas (OVR) o el edema macular asociado a retinopatía diabética (EMD). El tratamiento a menudo comienza con una dosis de carga inicial de 3 inyecciones mensuales. Posteriormente, la frecuencia de las inyecciones de anti-VEGF requeridas para maximizar los resultados visuales en los pacientes varía considerablemente, dependiendo de la enfermedad del paciente y del criterio del oftalmólogo tratante.

En la mayoría de los ensayos clínicos con anti-VEGF, el análisis de la eficacia de los regímenes de tratamiento (Pro-re nata-PRN o Tratar y extender-T&E) se basa en los resultados de diferentes pruebas seriadas en cada visita como pueden ser la determinación de la agudeza visual (AV), el estudio de tomografía de coherencia óptica (OCT), examen del fondo de ojo, retinografías, autofluorescencia o la angiografía con fluoresceína. Sin embargo, fuera de este ámbito, sigue sin haber un consenso de cuál es el mejor método de seguimiento y tratamiento en pacientes dependientes de anti-VEGF a largo plazo, lo que resulta en una gran variedad de regímenes en la práctica clínica diaria.

La realización de todas estas pruebas en cada visita consume tiempo y recursos, por lo que cada vez aparecen más estudios en los que las decisiones terapéuticas de retratamiento se basan principalmente en los hallazgos encontrados en la OCT y AV, siendo esta última poco decisiva en muchas ocasiones.

Por lo tanto, en este estudio se pretende valorar si la determinación de la AV mediante la escala Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) mensualmente tiene algún impacto real en la toma de decisiones terapéuticas en pacientes con regímenes de tratamientos Anti-VEGF programados.

**Objetivo:** Evaluar el valor de la AV-ETDRS en la decisión terapéutica con anti-VEGF en diversas maculopatías crónicas en pacientes con regímenes de tratamiento programados (PRN o T&E).

**Método:** Estudio retrospectivo observacional transversal donde se estudiará la influencia de la AV-ETDRS en la decisión de retratamiento con Anti-VEGF. Para el conjunto de pacientes estudiados, se conocerá, por historia clínica, la decisión terapéutica que se aplicó basada en las pruebas OCT y AV-ETDRS por parte de sus retinólogos. Se les volverá a presentar a estos retinólogos únicamente las imágenes de OCT de estos pacientes, y se les pedirá la nueva decisión terapéutica que hubiesen aplicado si hubieran tenido únicamente esta información. Este procedimiento se hará de manera anonimizada, aleatorizada y enmascarada. Se valorará y se comparará la respuesta terapéutica de cada oftalmólogo en diferentes pacientes y diferentes visitas. Los participantes serán pacientes mayores de edad, afectos de distintas maculopatías que hayan completado la fase de carga y hayan sido tratados posteriormente de manera programada, PRN o T&E, en el Hospital Universitario de Bellvitge durante un año, 2018-2019. Nuestra variable principal será número de casos (%) en los que el valor de la AV-ETDRS no ha tenido ninguna influencia en la decisión terapéutica. Como variables secundarias se analizarán: 1) tipo de maculopatías en los que la AV-ETDRS tuvo un papel relevante y 2) medidas de concordancia entre los distintos observadores (índice kappa) en cada caso clínico.

**Conclusiones:** A pesar de las posibles limitaciones metodológicas, el estudio propuesto podría contribuir a entender el valor real de esta prueba en el seguimiento y decisión terapéutica de pacientes con un alto volumen de visitas programadas en la práctica clínica diaria. Por tanto, el conocimiento específico del valor de la AV-ETDRS en este contexto oftalmológico podría tener implicaciones de gestión dirigidas a aliviar la carga asistencial, siempre y cuando se garantizara la correcta vigilancia de la actividad de las patologías y la óptima atención al paciente en todo momento.

**Palabras clave:** Maculopatías, DMAE, OVR, EMD, AV, Anti-VEGF, OCT.

## ÍNDICE

1. Introducción.....	2
2. Justificación.....	5
3. Hipótesis.....	6
4. Picot.....	7
5. Objetivos.....	8
5.1 Objetivo principal.....	8
5.2 Objetivos específicos.....	8
6. Material y métodos.....	9
6.1. Localización.....	9
6.2. Diseño del estudio.....	9
6.3.1. Criterios de inclusión.....	10
6.3.2. Criterios de exclusión.....	11
6.4. Estrategia de reclutamiento.....	11
6.5. Duración de la intervención del programa.....	12
6.6. Plan de trabajo - cronograma.....	13
6.7. Intervenciones.....	14
6.8. Variables.....	14
6.9. Manejo de datos.....	14
6.10. Población, muestra y tamaño muestral.....	14
6.11. Análisis estadístico.....	15
6.12. Consideraciones ético – legales.....	16
6.13. Consentimiento informado.....	16

6.14. Identificación del paciente.....	16
6.15. Almacenamiento de la documentación clínica.....	17
6.16. Recursos que se utilizarán.....	17
6.17 Presupuesto.....	17
7. Resultados a esperar.....	18
7.1. Limitaciones.....	18
7.2. Fortalezas.....	19
7.3. Aplicabilidad a la práctica clínica.....	19
7.4. Futura línea de investigación.....	19
8. Conclusión.....	20
9. Bibliografía.....	21
10. Anexos.....	25
10.1. Anexo 1:Guías de la SERV.....	25
10.2. Anexo 2: Cuaderno de recogida de datos.....	26
10.2. Anexo 3: Escala ETDRS para la clasificación de la Retinopatía Diabética.....	27

## ABREVIATURAS

AGF: Angiografía Fluoresceínica.

*Anti-VEGF: Anti-vascular endothelial growth factor.*

A-OCT: Angiografía de retina por tomografía de coherencia óptica

AV: Agudeza visual.

CDR: Cuaderno de recogida de datos.

DM: Diabetes Mellitus

DMAE: Degeneración Macular Asociada a la Edad.

EMD: Edema Macular Diabético.

ETDRS: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.*

FIR: Fluido IntraRetiniano.

FIS: Fluido SubRetiniano.

IIV: Inyección intravítrea.

OCT: Tomografía de Coherencia Óptica

OVR: Oclusión de la vena de la retina.

PFGR: Panfotocoagulación retiniana.

PFCL: Panfotocoagulación láser.

PIO: Presión intraocular.

PRN: *Pro Re Nata.*

RD: Retinopatía Diabética

SERV: Sociedad Española de Retina y Vítreo.

T&E: *Treat And Extend.*

## 1. INTRODUCCIÓN

Las maculopatías son afectaciones de la parte central de la retina (mácula). Muchas enfermedades, no sólo oftalmológicas, pueden afectar la mácula, desde la Diabetes Mellitus (DM) que provoca el edema macular diabético (EMD) [1], oclusiones vasculares retinianas (OVR) [2], enfermedades inflamatorias, degenerativas como la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) [3], o distrofias maculares [4]. Todas ellas son enfermedades muy frecuentes en la sociedad actual, con una gran incidencia en adultos [5-7] que suponen un problema de salud grave dado que sus síntomas (fundamentalmente pérdida de visión central) pueden afectar notablemente a la calidad de vida de los pacientes [8-12].

Para el diagnóstico y seguimiento de las maculopatías se pueden emplear varias pruebas oftalmológicas. Las dos pruebas más utilizadas conjuntamente en la práctica clínica diaria por rapidez y eficacia son la tomografía de coherencia óptica (OCT) [13-14] - la cual también proporciona una retinografía - y la medida de la agudeza visual (AV) con el optotipo estandarizado ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*), el cual es el más adecuado para medir los cambios de visión en rangos de AV medias-bajas, muy usualmente presente en estos pacientes [15-16].

La OCT es una prueba objetiva de la cual se obtienen cortes de la retina por interferometría, en especial de su área macular [13-14], permitiendo analizar parámetros como el grosor retiniano central o la presencia de edema macular o fluido intra y/o subretiniano. Por el contrario, la AV (evaluación funcional de la capacidad visual del ojo) es una medida subjetiva y, por tanto, puede verse influenciada por múltiples factores individuales, como por ejemplo el estado de ánimo del paciente. Además, una de las principales limitaciones que nos encontramos en la práctica clínica diaria, es que la mayoría de los pacientes atendidos en las unidades de retina son pacientes de edad avanzada, los cuales además de poder presentar comorbilidades tales como la DM o alteraciones cognitivas asociadas a la edad, muchos de ellos presentan opacidades de medios como las cataratas.

Estos escenarios ofrecen una dudosa validez de la prueba de la AV, fácilmente modificable por los factores anteriormente mencionados, en estos pacientes, mientras que podría reafirmar la hipótesis del estudio, en la que la decisión terapéutica de tratamiento con anti-VEGF viene principalmente tomada por los resultados obtenidos mediante el estudio de OCT [17].

Dado el envejecimiento poblacional y el incremento en la incidencia de patologías crónicas como la DMAE o la retinopatía diabética, [18], este tipo de patologías representa una gran carga asistencial, a la que los servicios de oftalmología tienen que hacer frente dedicando muchos de sus recursos disponibles, con lo que el ahorro de tiempo y personal que supondría no tener que tomar la AV a todos los pacientes y en todas las visitas, permitiría un alivio a la presión asistencial, también agradecido por el paciente, el cual podría beneficiarse de una visita más ágil.

Las inyecciones intravítreas (IIV) recurrentes con *Anti-vascular endothelial growth factor* (anti-VEGF) como el Aflibercept (Eylea®), el Ranimizumab (Lucentis®) o el Bevacizumab (Avastin®) han demostrado ser el tratamiento con mayor éxito terapéutico en las últimas décadas [19-23], a falta de la existencia de un tratamiento definitivo y único [24-26]. La decisión de pautar este tratamiento en la práctica clínica diaria se basa fundamentalmente en los resultados de la OCT (que a su vez proporciona imágenes retinográficas) y la AV-ETDRS. En algunos centros se utiliza también para el diagnóstico inicial de estas maculopatías la prueba reciente de la AngioTomografía (A-OCT) [27], incorporada en las OCT de última generación, relegando a un tercer plano la prueba invasiva de la Angiografía Fluoresceínica (AGF) [28]. El tratamiento de elección en cada caso depende del protocolo seguido en cada centro, no habiendo un criterio exclusivo, habiéndose demostrado una efectividad similar entre los tres anti-VEGF, sobre todo para las DMAE y EMD [29-30], no así para las OVR [31]. Éstas son las tres maculopatías en las que basaremos nuestro análisis, por ser las más frecuentes en la población y que requieren de tratamiento intravítreo.

Existen multitud de estudios clínicos que evalúan la eficacia y la tolerabilidad de los distintos anti-VEGF [32-35]. En ellos se mide la AV y se realiza la OCT en cada visita [36]. Después de la fase de carga obligada y protocolizada de tres

inyecciones los tres primeros meses, se continua con la fase de Pro Re Nata (PRN) o Tratar y Extender (T&E), tratando con anti-VEGF en las visitas marcadas por el protocolo, y dejando el valor de la AV solo como dato para el análisis final del estudio (o para los distintos end points intermedios), con el fin de poder valorar la eficacia del tratamiento aplicado.

En la práctica clínica diaria, la realización de todas estas pruebas en cada visita consume tiempo y recursos, por lo que cada vez aparecen más estudios en los que las decisiones terapéuticas de retratamiento se basan principalmente en los hallazgos encontrados en el OCT [36-37].

El objetivo principal de este trabajo será evaluar la importancia del valor de la AV-ETDRS en la decisión terapéutica del tratamiento con anti-VEGF en maculopatías, por parte de 5 profesionales retinólogos del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Bellvitge, con el fin de estudiar y poder establecer unos protocolos de toma de AV que libere carga asistencial y mejore la calidad de la visita para el paciente.

## 2. JUSTIFICACIÓN

Dada la gran incidencia de pacientes mayores afectados de maculopatía que suponen una sobrecarga asistencial es necesario optimizar los protocolos de pruebas oftalmológicas necesarias, con lo cual, se hace necesario conocer el valor específico de cada una de las pruebas más usadas en la práctica clínica. La medida de la AV es una prueba ampliamente usada en la práctica clínica diaria para el estudio y manejo de maculopatías, pero que en muchas ocasiones podría no ser decisiva en la decisión terapéutica de la administración de anti-VEGF. La demostración con datos de que la mayoría de las decisiones terapéuticas del tratamiento de estas maculopatías se pudiera hacer independientemente del valor de la AV y sólo con los datos morfológicos de la mácula obtenidos con la OCT, podría suponer un cambio en la protocolización de las pruebas en cada visita, pudiendo obviar en muchas de ellas la toma de la medida de la AV, mejorando tiempos y recursos en las consultas. Esta información sería sin duda valiosa para la gestión de los servicios de oftalmología.

Este diseño pretende estudiar el peso específico de la AV con el optotipo ETDRS en este contexto oftalmológico.

### 3. HIPÓTESIS

- Los resultados de AV-ETDRS no modifican la decisión terapéutica para la aplicación de inyecciones intravítreas en un gran porcentaje de pacientes en cualquiera de las tres maculopatías en estudio, en tratamiento con anti-VEGF.
- En los pacientes con EMD clínicamente significativo es donde probablemente sea más necesaria la prueba de la AV-ETDRS para tomar una decisión terapéutica, mientras que en los demás casos de maculopatía por DMAE u OVR sea más anodina.

#### 4. PICOT

Los componentes PICOT de este estudio son:

P: Pacientes mayores de 18 años afectados de DMAE avanzada en fase neovascular, EMD o OVR, central o de rama, con edema macular secundario, en tratamiento con anti-VEGF durante un período mínimo de 12 meses, a los que se le haya aplicado una fase de carga uniforme con una cadencia de una IIV en los tres primeros meses de tratamiento.

I: Estudiar retrospectivamente durante el primer año de tratamiento, la necesidad de la prueba AV-ETDRS en la toma de decisión terapéuticas de administración de anti-VEGF.

C: Toma de decisión terapéutica de administración de anti-VEGF únicamente a partir de la prueba OCT.

O: La variable principal a analizar será el porcentaje de decisiones terapéuticas en los que el valor de la AV-ETDRS no ha tenido ninguna influencia. Como variable secundaria será determinar en qué maculopatías es más necesaria la toma de AV.

T: Al tratarse de pacientes ya visitados y disponer de sus datos de AV-ETDRS y OCT se trata de recopilarlos, evaluarlos y analizarlos en un tiempo estimado de seis meses.

## 5. OBJETIVOS

### 5.1 Objetivo principal:

- Determinar el porcentaje de pacientes con maculopatías frecuentes, visitados en el hospital de tercer nivel Hospital Universitario de Bellvitge (Barcelona), en los que el resultado del test de AV-ETDRS no fue un criterio fundamental para la indicación de tratamiento con anti-VEGF, después de la fase de carga.

### 5.2 Objetivos específicos:

- 1. Estudiar los casos en los que fue fundamental la toma de AV-ETDRS según el tipo de maculopatía que presenten: DMAE (en su forma activa, exudativa), EMD o OVR, y si los porcentajes son significativamente distintos entre éstas.
- 2. Establecer y difundir un protocolo de toma de AV- ETDRS para las distintas maculopatías mencionadas, con el fin de optimizar recursos en la consulta y hacerla más ágil también para el paciente.
- 3. Analizar las medidas de concordancia entre los distintos observadores (índice kappa) en cada caso clínico.

## 6. MATERIAL Y MÉTODOS

### 6.1. Localización:

El lugar de realización de este estudio son las Consultas Externas del Hospital Universitario de Bellvitge, hospital de tercer nivel situado en Barcelona. El servicio de oftalmología de este hospital atiende aproximadamente 20.000 pacientes al año, procedentes del área de la Gerencia Territorial Metropolitana Sur del Instituto Catalán de la Salud.

### 6.2. Diseño del estudio:

Estudio retrospectivo observacional transversal, donde se estudiará la necesidad de la prueba AV-ETDRS para la administración de inyecciones intravítreas en pacientes afectos de distintas maculopatías tratados en el Hospital Universitario de Bellvitge durante un año, 2018-2019, que hayan completado la fase de carga (una inyección al mes durante los tres primeros meses). Los controles posteriores a partir del 4º mes han sido Treat And Extend (T&E) en el caso de las DMAE, según las guías terapéuticas de la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV) sobre el “Tratamiento de la Degeneración Macular Asociada a la Edad exudativa” (segunda revisión Enero 2014), y Pro Re Nata (PRN) en el caso de los EMD y OVR, según la “Guía para el manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. Retinopatía Diabética (RD) y Edema Macular” (segunda revisión Marzo 2015) y la “Guía clínica para el manejo de las oclusiones venosas de la Retina” (segunda revisión Marzo 2015). **(Anexo 1)**

Para este estudio se presentará a retinólogos del Hospital de Bellvitge, de manera enmascarada, una serie de casos de pacientes visitados que han precisado de tratamiento IIV. Se les facilitan los datos de la primera visita (anamnesis, exploración oftalmológica completa, antecedentes sistémicos y oftalmológicos, control de glicemias en el caso de RD, y tipo de DMAE), junto con la OCT y la AV. Igualmente, de la visita del mes 4, tras la fase de carga.

Se les pedirá que indiquen si en ese contexto clínico indicarían tratamiento con anti-VEGF para las siguientes visitas, sólo con la información que aporta esta

prueba (**Anexo 2**). Como se sabrá por la historia clínica de los pacientes si efectivamente se les pautó el tratamiento o no, se podrá inferir el valor de la prueba complementaria AV-ETDRS en este escenario. Para ello, previamente, se habrán anonimizado las pruebas (OCT y AV-ETDRS) de los pacientes en cumplimiento con la protección de datos, así como también como método de despistaje para el facultativo que haya podido seguir a ese paciente en concreto.

#### 6.3.1. Criterios de inclusión:

1. Pacientes mayores de 18 años.
2. Que hayan presentado debut de maculopatía en las formas de DMAE avanzada en fase neovascular, EMD o OVR, central o de rama, con edema macular secundario en tratamiento con anti-VEGF durante los años 2018-2019, requiriendo tratamiento IIV con anti-VEGF (Eylea® o Lucentis® indistintamente) y que hayan sido visitado durante este periodo en el Hospital Universitario de Bellvitge.
3. Que hayan completado desde la visita de inicio (visita del primer diagnóstico) la fase de carga correspondiente a una inyección cada mes durante los tres primeros meses y hayan seguido bien los protocolos durante mínimo un año de las guías terapéuticas de la SERV para cada tipo de maculopatía (aplicándose el T&E o PRN en función del caso), con lo que el tratamiento mínimo aplicado es de tres IIV, durante un período de 12 meses.
4. De los cuales se dispongan de datos de AV-ETDRS y OCT para cada visita realizada y si el tratamiento anti-VEGF si ha sido necesario.
5. En el caso de que, durante el periodo de estudio, el paciente haya debutado de maculopatía de los dos ojos se podrán recoger los datos de ambos ojos.
6. En el caso de un *switch* decidido por el médico tratante, el paciente podrá continuar en el estudio, siempre y cuando continúe con anti-VEGF y siga los protocolos de las guías terapéuticas de la SERV.

### 6.3.2. Criterios de exclusión:

1. Pacientes en los que la calidad de la OCT esté comprometida por opacidad de medios (cataratas, cicatrices corneales...) por debajo de 5.
2. Pacientes que tengan un glaucoma en tratamiento o que presenten una PIO >21 mmHg en la visita de inicio.
3. Pacientes a los que se haya tenido que tratar durante el periodo de IIV con antihipertensivos oculares.
4. Pacientes que hayan recibido panfotocoagulación láser (PFCL) o cirugía ocular en los 3 meses previos al primer tratamiento.
5. Pacientes con retinopatía diabética proliferativa que requiera PFCL en el ojo de estudio. (valores en la escala para la RD  $61 \leq \text{ETDRS} \leq 80$ ) (**Anexo 3**).
6. Pacientes que, por decisión facultativa, hayan cambiado los anti-VEGF a IIV con corticoides.

### 6.4. Estrategia de reclutamiento:

- Se recogerán de la base de datos de la OCT las pruebas realizadas en 220 pacientes de más de 18 años, realizadas a lo largo de un año (entre los 2018-2019) en el Hospital Universitario de Bellvitge. El tomógrafo usado para ello es el Topcon DRI-OCT-Triton Plus y la estrategia realizada es el macular cube 512x128, la cual proporciona también la retinografía.

- Se recogerán de la historia clínica hospitalaria informatizada (programa SAP V2.0) las AV-ETDRS pertenecientes a estos pacientes en las mismas visitas que las OCT recogidas. Estas AV han sido tomadas por personal formado, siguiendo el protocolo de medida de AV, con la Chart 1 (para la evaluación del ojo derecho) y la Chart 2 (para la del ojo izquierdo) del test ETDRS Precision Vision.

- Los pacientes en cada visita tienen que tener historizada una exploración oftalmológica completa con lámpara de hendidura (exploración de los segmentos anterior y posterior, con especial atención a cámara vítrea, mácula y papila) y presión intraocular (PIO), medida con tonometría de aplanación Goldmann.

- Los pacientes vendrán clasificados en tres subgrupos en función de su maculopatía, con ratio 10:9:3 (DMAE, EMD, OVR, respectivamente, según la incidencia de las maculopatías que arrojan las estadísticas del Hospital Universitario de Bellvitge de los últimos 2 años), toda tributaria de tratamiento IIV en el momento de su diagnóstico.

#### 6.5. Duración de la intervención del programa:

En junio de 2020 se pretende iniciar el estudio, que tendrá una duración aproximada de 6 meses. Durante este período, se recogerán, evaluarán y analizarán los datos y se agruparán, de manera de poder realizar un protocolo.

## 6.6. PLAN DE TRABAJO-CRONOGRAMA

(Referente a las visitas ya realizadas, para la recogida de datos)

Fase del estudio	Selección	Fase de tratamiento mínimo		
Número de visita		V1	V2-V9	V10
Día/mes del Estudio		Día 0 (diagnóstico)	Mes 4-11 (tras fase de carga) (±7 días)	Mes 12 (±21 días)
<b>Procedimiento</b>				
Comprobación de datos	X			
AV-ETDRS		X	X	X
OCT		X	X	X
Criterios de inclusión y exclusión	X			

#### 6.7. Intervenciones:

En este estudio observacional no se aplican intervenciones fuera de la práctica clínica habitual: después de una primera visita de un paciente en la sección de retina (con toma de AV-ETDRS y OCT), si su patología viene catalogada en uno de los tres tipos de maculopatía en los que se basa este trabajo, se inicia el tratamiento con anti-VEGF. En cualquiera de los tres casos, el paciente se cita otras dos visitas más, con una cadencia mensual, para completar la fase de carga de las tres primeras inyecciones intravítreas. Pasado el mes después de la tercera aplicación del tratamiento, de nuevo se toman AV y OCT y con ellas se determina el estado de la mácula y la necesidad de retratamiento. Se continúan visitas durante un año, según protocolos de la SERV, por patología.

#### 6.8. Variables:

Se definen diferentes variables en este proyecto. La variable principal es el porcentaje de casos donde la decisión terapéutica tomada sólo en base a la OCT fue diferente a la decisión terapéutica con información de OCT y AV. Esta variable se obtendrá de manera global y estratificada según tipo de maculopatía. Por otro lado, como variable secundaria de interés, se calculará la similitud/discrepancia (índice Kappa) entre las decisiones de 5 retinólogos diferentes en este contexto oftalmológico.

#### 6.9. Manejo de datos:

Solo tendrán acceso a las historias clínicas para obtener los datos del estudio necesarios para alcanzar los objetivos del proyecto, las personas designadas por el investigador y su equipo de colaboradores.

#### 6.10. Población, muestra y tamaño muestral:

La población es el área de referencia del hospital Universitario de Bellvitge. La muestra será de un subconjunto de pacientes visitados en dicho hospital durante mínimo un año, entre los años 2018-2019, a los que se les trató con IIV de anti-VEGF, presentando cualquier maculopatía en las formas de DMAE avanzada en fase neovascular, EMD o OVR, central o de rama, con edema macular secundario.

El tamaño de la muestra necesaria viene calculado asumiendo que se realizan aproximadamente 160 inyecciones anti-VEGF a la semana, que suponen unas 5600 al año, pero que como en muchos casos estas inyecciones son periódicas (promedio de cada 2 meses) para cada paciente, corresponderían aproximadamente y redondeando, al tratamiento de 1000 pacientes al año con IIV anti-VEGF. Por tanto, con una población de referencia de 1000, un nivel de confianza del 95%, una proporción de pacientes donde la prueba AV no fue decisiva para la decisión terapéutica del 50% y una precisión del estimador para el nivel de confianza seleccionado del 5%, el tamaño de la muestra calculado por el programa GranMo:

(<https://www.imim.cat/ofertadeserveis/software-public/granmo/>) nos da:

*“Una muestra aleatoria de **278** individuos es suficiente para estimar, con una confianza del 95% y una precisión de +/- 5 unidades porcentuales, un porcentaje poblacional que previsiblemente será de alrededor del 50%.”*

#### 6.11. Análisis estadístico:

Una vez calculada la concordancia entre las decisiones terapéuticas de cada uno de los retinólogos en la muestra obtenida mediante el coeficiente Kappa de Cohen, se establecerá una decisión consenso por mayoría (dado que hay 5 retinólogos aquella decisión efectuada por 3 o más retinólogos será considerada como la decisión consenso).

Para el cálculo de la proporción de IIV pautadas (por consenso) donde la prueba de AV-EDTRS no fue decisiva (objetivo primario), se calculará en primer lugar dicho porcentaje en la muestra de este estudio (p), y luego se inferirá el intervalo para la proporción poblacional con la siguiente fórmula (para un nivel de confianza del 95%):

$$p \pm 1.96 \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$$

Donde n es el tamaño de la muestra final conseguida. Para comparar la proporción de casos entre diferentes patologías (DMAE-EMD-OVR), se utilizará la prueba de Chi Cuadrado ( $\chi^2$ ) o la prueba exacta de Fisher (si los valores

esperados en cualquiera de las celdas de la tabla de contingencia están por debajo de 5). Como se partirá de una base de datos ya existente, no se requiere análisis de pérdida de casos/adherencia/datos perdidos.

#### 6.12. Consideraciones ético-legales

El estudio observará en todo momento los Principios de la Declaración de Helsinki de 1964 y sus posteriores modificaciones (Tokio 75, Venecia 83, Hong Kong 89, Somerset Oeste 96, Escocia 00 y Seúl 08).

Se garantizará la confidencialidad de los datos de los sujetos y se velará por que se cumpla en todo momento con lo establecido en la ley 15/1999, de protección de datos de carácter personal y el Real Decreto 1720/2007.4

Dado que se pretende estudiar de manera retrospectiva una serie de pacientes seguidos y tratados según las guías publicadas por la SERV, sin interacción directa con el tratamiento, el riesgo de pautas de los tratamientos es inexistente.

#### 6.13. Consentimiento informado:

Dado que el estudio observacional y retrospectivo, no es necesario la firma de ningún consentimiento informado (CI) por parte del paciente. Sólo será necesaria la autorización del Comité Ético del Hospital Universitario de Bellvitge, que asegurará los procedimientos ético-legales para el uso de los datos anonimizados de los pacientes.

#### 6.14. Identificación del paciente:

Con el fin de garantizar la confidencialidad de los datos, se identificará a los pacientes del estudio con un número, de forma correlativa según el orden de inclusión. Los cuadernos de recogida de datos (CRD), informes y comunicaciones del estudio irán identificados con dicho número. Solo tendrán acceso al material identificado necesario para alcanzar los objetivos del estudio el investigador y su equipo de colaboradores y el Comité de Ética de la Investigación que tutela el estudio.

El contenido de los CRD así como los documentos generados durante el estudio serán custodiados de usos no permitidos por personas ajenas al estudio, y por

tanto, considerados estrictamente confidenciales y no serán revelados a terceros excepto los especificados en el párrafo anterior.

Los investigadores del estudio deberán garantizar la confidencialidad de los datos de los sujetos y velar porque se cumpla en todo momento con lo establecido en la ley 15/1999, de protección de datos de carácter personal y el Real Decreto 1720/2007.

#### 6.15. Almacenamiento de la documentación clínica:

Es responsabilidad del investigador que recoge los datos guardarlos juntamente con el análisis final del estudio.

#### 6.16. Recursos que se utilizarán

La estrategia de reclutamiento en este estudio retrospectivo se fundamenta en consultar la base de datos del servicio siguiendo los criterios especificados en apartados anteriores. Desde el año 2004, el servicio de oftalmología de Bellvitge visita en agendas especiales pacientes afectados de las distintas maculopatías, llegando a formar una unidad de tratamientos maculares en el 2012 que cuenta en la actualidad con nueve retinólogos, que visitan un promedio de 270 pacientes con afectaciones maculares a la semana. Es de estas actividades reflejadas en las historias clínicas, donde recogerán los resultados que podrían adecuarse al objetivo de este estudio, precisado solo revisar y anonimizar los datos para ser analizados.

#### 6.17. Presupuesto

Debido a que es una recogida de datos de exámenes ya realizados, solo será necesaria la financiación para la evaluación posterior de los datos por parte de los estadísticos (en caso de que éstos tengan que ser personal ajeno al hospital). Por otra parte, el coste del material de ofimática y papelería necesarias para la ejecución del estudio vendrá financiado por el mismo servicio de oftalmología del Hospital Universitario de Bellvitge.

## 7. RESULTADOS A ESPERAR

Se prevé que los resultados obtenidos mostrarán que la prueba de AV tiene una utilidad limitada en la decisión terapéutica de tratamiento con anti-VEGF en las maculopatías más comunes, influenciando esta decisión en un pequeño porcentaje de casos.

### 7.1. Limitaciones

- Al incluir pacientes con distintos tipos de patologías (DMAE, EMD, OVR) con distintas pautas de seguimiento, los resultados globales pueden tener limitaciones interpretativas. Por ello también analizaremos la influencia de la AV en cada patología concreta (análisis estratificado).
- El diseño del estudio propuesto permite registrar eventos y observaciones en un momento determinado, en una población determinada. Se trata de un diseño muy útil para estudios exploratorios iniciales o para rastrear o clasificar aspectos de una determinada enfermedad. Sin embargo, posee una serie de limitaciones, entre las cuales destacan: la relación causa efecto no siempre es verificable, son susceptibles de sesgos de selección y sesgos por casos prevalente, y pueden presentar causalidad débil.
- El hecho de no comparar datos con un grupo control con pacientes sanos, también sesga los resultados de un modo importante en cualquier estudio clínico.
- Con los datos que se presentan al retinólogo para evaluar el estadio de la maculopatía del paciente, se obvia información que puede ser relevante para otros procesos en evolución que en muchos casos están presentes en estos pacientes (opacidades de medios,...), aunque el mismo estudio prevé establecer un protocolo de tomas regulares de la AV que ayudarían al seguimiento.

Finalmente, aunque creemos que el trabajo puede resultar muy interesante y con un alto grado de aplicación para una mejor gestión de las consultas de tratamientos maculares con anti-VEGF, no está exento de requerir financiación que, al no revertir en un beneficio directo para las empresas extra-hospitalarias, puede ser complejo de conseguir.

## 7.2. Fortalezas

El punto fuerte de este proyecto de estudio es su carácter pragmático con implicaciones de gestión directa. Además, pretende contestar a una pregunta que, a pesar de tener mucho interés desde un punto de vista de enfermería, no hay literatura específica al respecto. Finalmente, en este estudio también se abordarán maculopatías más allá de la DMAE (de la que existe una vasta bibliografía), que no tienen mucha literatura, pero en cambio sí mucha demanda asistencial.

## 7.3. Aplicabilidad a la práctica clínica

Los recursos humanos, técnicos y de tiempo que se emplean en la actualidad en cualquier servicio de retina de cualquier hospital dedicado a las maculopatías se ven desbordados, sobre todo, por el creciente número de DMAE y EMD secundarios a Diabetes Mellitus. No hay que olvidar que la RD es la primera causa de ceguera mundial. El caso de las OVR es un poco más residual, pero es la tercera causa de tratamientos intravítreos en la actualidad.

Por lo tanto, cualquier procedimiento que agilice la atención a estos enfermos, se traducirá en una menor presión asistencial, en unas menores esperas para el paciente y en una optimización de los recursos hospitalarios, pudiendo verse mejorada la calidad asistencial, hasta el punto de poder incrementar el número de visitas.

## 7.4. Futura línea de investigación

Partiendo de la bibliografía y el diseño presentado en este trabajo, se intentará la puesta en marcha del estudio prospectivo. Con los resultados que se obtengan, se podrá realizar el estudio de variables que determinará el valor diagnóstico de la AV en el tratamiento intravítreo de maculopatías con anti-VEGF.

## 8. CONCLUSIÓN

Se ha realizado un diseño de estudio para evaluar el valor de la prueba de AV en la toma de decisión terapéutica con anti-VEGF en las maculopatías más comunes. Se ha propuesto un estudio pragmático retrospectivo, basado en analizar el porcentaje de casos donde la información de la prueba de AV fue decisiva para decidir tratar con anti-VEGF. Se prevé demostrar que la prueba de AV tiene una utilidad limitada en la decisión terapéutica de re-tratamiento con anti-VEGF en las maculopatías más prevalentes. Estos resultados tendrían consecuencias prácticas importantes en la gestión de los servicios de oftalmología, permitiendo optimizar recursos sanitarios.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Ding, Jie, and Tien Yin Wong. "Current epidemiology of diabetic retinopathy and diabetic macular edema." *Current diabetes reports* 12.4 (2012): 346-354.
2. Campochiaro, Peter A., et al. "Vascular endothelial growth factor promotes progressive retinal nonperfusion in patients with retinal vein occlusion." *Ophthalmology* 120.4 (2013): 795-802.
3. Ferris, Frederick L., Stuart L. Fine, and Leslie Hyman. "Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy." *Archives of ophthalmology* 102.11 (1984): 1640-1642.
4. White, Karen, Andreas Marquardt, and Bernhard HF Weber. "VMD2 mutations in vitelliform macular dystrophy (Best disease) and other maculopathies." *Human mutation* 15.4 (2000): 301-308.
5. Klein, Ronald, et al. "Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam eye study." *Ophthalmology* 109.10 (2002): 1767-1779.
6. Klein, Ronald, et al. "The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy XV: the long-term incidence of macular edema." *Ophthalmology* 102.1 (1995): 7-16.
7. Rogers, Sophie, et al. "The prevalence of retinal vein occlusion: pooled data from population studies from the United States, Europe, Asia, and Australia." *Ophthalmology* 117.2 (2010): 313-319.
8. Owen, Christopher G., et al. "Is the NEI-VFQ-25 a useful tool in identifying visual impairment in an elderly population?." *BMC ophthalmology* 6.1 (2006): 24.
9. Lloyd, Andrew J., et al. "Psychometric validation of the visual function questionnaire-25 in patients with diabetic macular edema." *Health and quality of life outcomes* 11.1 (2013): 10.
10. Stelmack, Joan A., Thomas R. Stelmack, and Robert W. Massof. "Measuring low-vision rehabilitation outcomes with the NEI VFQ-25." *Investigative Ophthalmology & Visual Science* 43.9 (2002): 2859-2868.

11. Suner, Ivan J., et al. "Responsiveness of NEI VFQ-25 to changes in visual acuity in neovascular AMD: validation studies from two phase 3 clinical trials." *Investigative ophthalmology & visual science* 50.8 (2009): 3629-3635.
12. Varma, Rohit, et al. "Improved vision-related function after ranibizumab for macular edema after retinal vein occlusion: results from the BRAVO and CRUISE trials." *Ophthalmology* 119.10 (2012): 2108-2118.
13. Hee, Michael R., et al. "Optical coherence tomography of the human retina." *Archives of ophthalmology* 113.3 (1995): 325-332.
14. Puliafito, Carmen A., et al. "Imaging of macular diseases with optical coherence tomography." *Ophthalmology* 102.2 (1995): 217-229.
15. Bailey, Ian L., and Jan E. Lovie-Kitchin. "Visual acuity testing. From the laboratory to the clinic." *Vision Research* 90 (2013): 2-9.
16. Kaiser, Peter K. "Prospective evaluation of visual acuity assessment: a comparison of snellen versus ETDRS charts in clinical practice (An AOS Thesis)." *Transactions of the American Ophthalmological Society* vol. 107 (2009): 311-24.
17. Chakravarthy, Usha et al. "Association between visual acuity, lesion activity markers and retreatment decisions in neovascular age-related macular degeneration." *Eye* (2020): 1 - 8.
18. Shaw, Jonathan E., Richard A. Sicree, and Paul Z. Zimmet. "Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030." *Diabetes research and clinical practice* 87.1 (2010): 4-14.
19. Ba, Jun, et al. "Intravitreal anti-VEGF injections for treating wet age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis." *Drug design, development and therapy* 9 (2015): 5397.
20. Pieramici, D. J., and M. D. Rabena. "Anti-VEGF therapy: comparison of current and future agents." *Eye* 22.10 (2008): 1330-1336.
21. Ollendorf, Daniel A., Jennifer A. Colby, and Steven D. Pearson. "Comparative effectiveness of anti-VEGF agents for diabetic macular

edema." *International journal of technology assessment in health care* 29.4 (2013): 392-401.

22. Stewart, Michael W. "Anti-VEGF therapy for diabetic macular edema." *Current diabetes reports* 14.8 (2014): 510.

23. Pielen, Amelie, et al. "Efficacy and safety of intravitreal therapy in macular edema due to branch and central retinal vein occlusion: a systematic review." *PLoS One* 8.10 (2013).

24. Mitchell, Paul, et al. "Cost effectiveness of treatments for wet age-related macular degeneration." *Pharmacoeconomics* 29.2 (2011): 107-131.

25. Zhang, Xinyuan, et al. "Diabetic macular edema: new concepts in pathophysiology and treatment." *Cell & bioscience* 4.1 (2014): 27.

26. Ho, Mary, et al. "Retinal vein occlusions, from basics to the latest treatment." *Retina* 36.3 (2016): 432-448.

27. Chalam, K. V., and Kumar Sambhav. "Optical coherence tomography angiography in retinal diseases." *Journal of ophthalmic & vision research* 11.1 (2016): 84.

28. Spaide, Richard F., James M. Klancnik, and Michael J. Cooney. "Retinal vascular layers imaged by fluorescein angiography and optical coherence tomography angiography." *JAMA ophthalmology* 133.1 (2015): 45-50.

29. van Asten, Freekje, et al. "The cost-effectiveness of bevacizumab, ranibizumab and aflibercept for the treatment of age-related macular degeneration—A cost-effectiveness analysis from a societal perspective." *PloS one* 13.5 (2018).

30. Wells, John A., et al. "Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema." *The New England journal of medicine* 372.13 (2015): 1193-1203.

31. Hykin, Philip, et al. "Clinical effectiveness of intravitreal therapy with ranibizumab vs aflibercept vs bevacizumab for macular edema secondary to central retinal vein occlusion: a randomized clinical trial." *JAMA ophthalmology* 137.11 (2019): 1256-1264.

32. Brown, David M., and Carl D. Regillo. "Anti-VEGF agents in the treatment of neovascular age-related macular degeneration: applying clinical trial results to the treatment of everyday patients." *American journal of ophthalmology* 144.4 (2007): 627-637.
33. Wells, John A., et al. "Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial." *Ophthalmology* 123.6 (2016): 1351-1359.
34. Campochiaro, Peter A., et al. "Long-term outcomes in patients with retinal vein occlusion treated with ranibizumab: the RETAIN study." *Ophthalmology* 121.1 (2014): 209-219.
35. Wolf-Schnurrbusch, Ute EK, et al. "Predictors of short-term visual outcome after anti-VEGF therapy of macular edema due to central retinal vein occlusion." *Investigative ophthalmology & visual science* 52.6 (2011): 3334-3337.
36. Hrvoje Bogunović, Sebastian M. Waldstein, Thomas Schlegl, Georg Langs, Amir Sadeghipour, Xuhui Liu, Bianca S. Gerendas, Aaron Osborne, Ursula Schmidt-Erfurth; Prediction of Anti-VEGF Treatment Requirements in Neovascular AMD Using a Machine Learning Approach. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2017;58(7):3240-3248
37. Patel, Yogin, et al. "Are Dilated Fundus Exams Needed for Optical Coherence Tomography–Guided Re-treatment of Exudative Age-Related Macular Degeneration?" *Ophthalmology Retina*.

## 10. ANEXOS

### 10.1. ANEXO 1: Guías de la SERV

- Ruiz Moreno JM, et col. "Tratamiento de la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) Exudativa y Atrófica". Segunda revisión. 2014. *GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LA SERV.*
- Pareja Ríos A, López Gálvez M, et col. "Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. Retinopatía Diabética y Edema Macular". Segunda revisión. 2015. *GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LA SERV.*
- Gómez-Ulla F, Abrales M et col."Manejo de las oclusiones venosas de la retina". Segunda revisión marzo de 2015. *GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA DE LA SERV.*

10.2. ANEXO 2: Cuaderno de recogida de datos

EVALUADOR N°:

PACIENTE /OJO	VISITA BASAL	V4 (TRAS FASE DE CARGA)	V5	V6	V7	V8	V9	V10	V11	V12
	FECHA:	FECHA:	FECHA:	FECHA:	FECHA:	FECHA:	FECHA:	FECHA:	FECHA:	FECHA:
	AV OCT Anti- VEGF:	AV OCT IIV SI NO	OCT IIV SI NO							
	FECHA:	FECHA:	FECHA:	FECHA:	FECHA:	FECHA:	FECHA:	FECHA:	FECHA:	FECHA:
	AV OCT Anti- VEGF:	AV OCT IIV SI NO	OCT IIV SI NO	OCT IIV SI NO	OCT IIV SI NO	OCT IIV SI NO				
	FECHA:	FECHA:	FECHA:	FECHA:	FECHA:	FECHA:	FECHA:	FECHA:	FECHA:	FECHA:
	AV OCT Anti- VEGF:	AV OCT IIV SI NO	OCT IIV SI NO							
	FECHA:	FECHA:	FECHA:	FECHA:	FECHA:	FECHA:	FECHA:	FECHA:	FECHA:	FECHA:
	AV OCT Anti- VEGF:	AV OCT IIV SI NO	OCT IIV SI NO	OCT IIV SI NO	OCT IIV SI NO	OCT IIV SI NO				

## INSTRUCCIONES PARA COMPLETAR EL CRD

- Cada retinólogo estará codificado con un número, de manera enmascarada.
- Cada paciente irá también codificado.
- Se detallará el ojo que se estudie de ese paciente.
- Se detallará el tipo de Anti-VEGF aplicado (si hubiera un *switch*, también se deberá indicar)
- Se proporcionará los datos de AV en V1 y V4, y los resultados de todas las OCT de las visitas V1, V4 y todas las posteriores (las que haya, cumpliendo los parámetros de las visitas de seguimiento), hasta la V12, correspondiente al Mes 12.
- Al lado de "IIV" se redondeará si se cree que se debe tratar, o no, en función de la imagen de la OCT.

### 10.2. ANEXO 3: Escala ETDRS para la clasificación de la Retinopatía Diabética

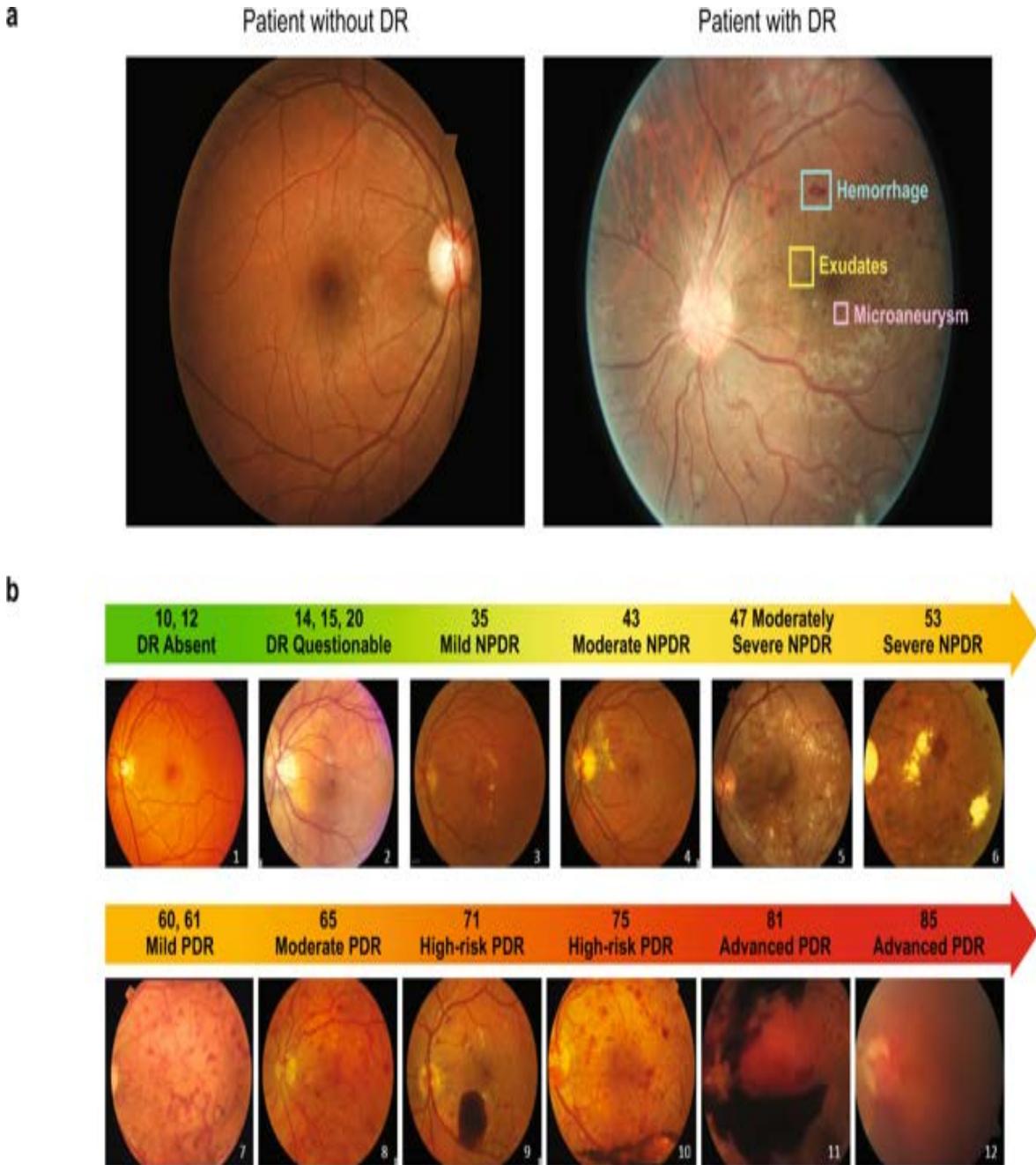
<i>Level</i>	<i>Severity</i>	<i>Definition</i>
10	No retinopathy	Diabetic retinopathy absent
20	Very mild NPDR	Microaneurysms only
35*	Mild NPDR	Hard exudates, cotton-wool spots, and/or mild retinal hemorrhages
43	Moderate NPDR	43A Retinal hemorrhages moderate (>photograph 1†) in four quadrants or severe (≥photograph 2A) in one quadrant 43B Mild IRMA (<photograph 8A) in one to three quadrants
47	Moderate NPDR	47A Both level 43 characteristics 47B Mild IRMA in four quadrants 47C Severe retinal hemorrhages in two to three quadrants 47D Venous beading in one quadrant
53A-D	Severe NPDR	53A ≥2 level 47 characteristics 53B Severe retinal hemorrhages in four quadrants 53C Moderate to severe IRMA (≥photograph 8A) in at least one quadrant 53D Venous beading in at least two quadrants
53E	Very severe NPDR	≥2 level 53A-D characteristics
61	Mild PDR	NVE < 0.5 disc area in one or more quadrants
65	Moderate PDR	65A NVE ≥ 0.5 disc area in one or more quadrants 65B NVD <photograph 10A (<0.25-0.33 disc area)
71, 75	High-risk PDR	NVD ≥photograph 10A, or NVD <photograph 10A or NVE ≥ 0.5 disc area plus VH or PRH, or VH or PRH obscuring ≥ 1 disc area
81, 85	Advanced PDR	Fundus partially obscured by VH and either new vessels ungradable or retina detached at the center of the macula

NPDR, nonproliferative diabetic retinopathy; PDR, proliferative diabetic retinopathy; IRMA, intraretinal microvascular abnormalities; NVE, new vessels elsewhere; NVD, new vessels on or within 1-disc diameter of the optic disc; PRH, preretinal hemorrhage; VH, vitreous hemorrhage. The definition for each level assumes that the definition for any higher level is not met.

\*NPDR levels 35 and above, all require presence of microaneurysms.<sup>6</sup>

†See reference 7 for standard photographs.

Abbreviated Summary of the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Scale of Diabetic Retinopathy Severity for Individual Eyes. Ronald Gangnon, 2010



Retinal imaging features analyzed to assess diabetic retinopathy (DR) severity and a schematic of the study design. Filippo Arcadu et col, 2019

