

**“FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA Y  
PROGRESIÓN AL TRATAMIENTO  
INTRAVÍTREO EN LA DEGENERACIÓN  
MACULAR ASOCIADA A LA EDAD DE LARGA  
EVOLUCIÓN REFRACTARIA AL TRATAMIENTO  
CON RANIBIZUMAB”**



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

**Alumno:** Fco. Javier Valentín Bravo  
Universidad de Valladolid (UVa)

**Tutor:** Dra. María Isabel López Gálvez

**Servicio:** Oftalmología  
Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV)

Valladolid a 15 de julio de 2019



---

**Universidad de Valladolid**



## AGRADECIMIENTOS

Quiero dar las gracias a:

A mi tutora del trabajo de fin de máster, la Dra. López Gálvez, por su gran apoyo, acertados consejos, disponibilidad y dedicación en este trabajo y durante mi residencia.

Al Profesor Pastor Jimeno, por su interés en la formación completa de los residentes en Oftalmología integrando la investigación, la clínica y docencia durante muchos años a través de la creación de condiciones óptimas para ello.

A los miembros del IOBA por su hospitalidad, entrega y ayuda cada vez que he acudido al máster o a realizar labores de investigación al centro.

A todos los compañeros del departamento de Oftalmología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV).

## **TABLA DE CONTENIDOS**

<b>ABREVIATURAS</b>	Página 4
<b>RESUMEN/ABSTRACT</b>	Página 5
<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	Página 7
<b>2. JUSTIFICACIÓN</b>	Página 20
<b>3. HIPÓTESIS</b>	Página 21
<b>4. OBJETIVOS</b>	Página 21
<b>5. MATERIALES Y MÉTODOS</b>	Página 22
<b>6. RESULTADOS</b>	Página 26
<b>7. DISCUSIÓN</b>	Página 37
<b>8. CONCLUSIONES</b>	Página 42
<b>9. BIBLIOGRAFÍA</b>	Página 43
<b>10. ANEXOS</b>	Página 46

## ABREVIATURAS

**ACV:** Accidente cerebro vascular.

**AV:** Agudeza visual.

**AF:** Autofluorescencia.

**AGF:** Angiografía con fluoresceína.

**AVI:** Angiografía con verde indocianina.

**CEIC:** Comité Ético de Investigación Clínica.

**CST:** Espesor macular central.

**DE:** Desviación estándar.

**DEP:** Desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina.

**DMAE:** Degeneración macular asociada a la edad.

**EMC:** Espesor macular central.

**EPR:** Epitelio pigmentario de la retina.

**ETDRS:** Early treatment Diabetic Retinopathy Study

**FIR:** Fluido intrarretiniano.

**FSR o SRF:** Fluido subretiniano.

**IAM:** Infarto agudo de miocardio.

**MAVC:** Mejor agudeza visual corregida.

**MNV:** Membrana neovascular.

**NVC:** Neovascularización coroidea.

**OCT:** Tomografía de coherencia óptica.

**OCT-A:** Angiografía de tomografía de coherencia óptica.

**PRN:** régimen de tratamiento o protocolo “pro re nata” (según sea necesario).

**SD-OCT:** Spectral domain OCT

**SS-OCT:** Swept source OCT.

**STVM:** Síndrome de tracción vitreomacular.

**UV:** Ultravioleta.

**VEGF:** Factor de crecimiento vascular endotelial (vascular endothelial growth factor).



## RESUMEN

Las nuevas terapias de administración intravítrea de inhibición del factor de crecimiento vascular endotelial- VEGF -han revolucionado la práctica clínica asistencial en el campo de la retina médica y muy particularmente en el del manejo de la DMAE al permitir la recuperación funcional en un porcentaje realmente significativo de pacientes evitando su progresión hacia la ceguera, si bien es cierto que la respuesta es variable y que no en todos los pacientes se alcanza este objetivo. Tratar de averiguar el por qué de esta variabilidad viene siendo objeto de numerosos estudios desde hace ya más de una década sin que por el momento se haya podido alcanzar este objetivo para ninguno de los fármacos actualmente utilizados, tanto si disponen de la indicación como si no. Dentro de los fármacos que disponen de la aprobación de la indicación, el ranibizumab es el más utilizado y son numerosos los intentos que se han hecho para mejorar el curso clínico de los no respondedores. El cambio a aflibercept es probablemente la medida que goza de mayor popularidad. Sin embargo, los resultados obtenidos varían mucho dependiendo de las series analizadas y se ha tratado de establecer qué cambios de la tomografía de coherencia óptica (OCT) o dentro de los factores de riesgo pueden condicionar la respuesta. Con este estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico se ha querido llevar a cabo un análisis detallado de las características basales y de los cambios cualitativos en la tomografía de coherencia óptica (OCT) tras el cambio a aflibercept en pacientes con DMAE de larga evolución no respondedores a ranibizumab y determinar si estos están en relación con las respuestas anatómica y funcional o con ambas.

## ABSTRACT

New intravitreal administration therapies for inhibition of endothelial vascular growth factor- VEGF -have revolutionized clinical care practice in the medical retinal field and particularly in the management of AMD by enabling recovery in a really significant percentage of patients avoiding their progression towards blindness, although it is true that the response is variable and not at all patients that goal is achieved. Trying to figure out why this variability has been the subject of numerous studies from more than a deal without the without the achievement of this target for any of the drugs currently up-to-date for the time being, whether they have an indication or not. Among the drugs that have the approval of the indication, ranibizumab is the most widely used and there are numerous attempts that have been made to improve the clinical course of non-responders. The switch to aflibercept is probably the most popular measure. However, the results vary greatly depending on the series analyzed and there has been an establish in what changes in the optical coherence tomography or within the risk factors can condition the response. With this observational, retrospective and unicentric study, a detailed analysis of baseline characteristics and qualitative changes in OCT following the switch to aflibercept in patients with long-evolving AMD non-responders to ranibizumab and determine whether these are in relation to anatomical and functional responses or both.

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. Definición y epidemiología

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es la principal causa de ceguera y discapacidad visual severa en personas mayores de 50 años en el mundo occidental<sup>1</sup>. Actualmente la prevalencia de la DMAE en España se sitúa en torno al 3,4%, llegando a alcanzar el 8,5% en mayores de 80 años<sup>2</sup>. Esto proyectado a nivel mundial, se traduce en unos números globales de 30 a 50 millones de personas afectadas por DMAE<sup>3,4</sup> y se espera que esta cifra aumente por el progresivo envejecimiento de la sociedad actual, sobre todo en países desarrollados<sup>5</sup>. En uno de los últimos estudios de prevalencia de DMAE en Europa se concluye que esta tendencia se mantendrá estable a lo largo del tiempo, pudiéndose esperar un aumento de 15 millones en 2013 a 21.5 millones para la DMAE temprana para 2040. El número de personas con DMAE tardía casi se duplicará durante este período, desde 2.7 millones en 2013 a 4.8 millones en 2040.

Tratando de utilizar un escenario más realista, Colijn J et al usaron datos históricos y una pendiente de desaceleración, encontraron que la prevalencia de la DMAE precoz disminuirá primero para después aumentar ligeramente entre 2013 y 2040<sup>6</sup>.

Obviamente son estimaciones, pero el envejecimiento de la población europea es una realidad y las patologías asociadas al mismo, como la DMAE, sin duda aumentarán en los próximos años.

La degeneración macular asociada a la edad es una patología que se caracteriza por la aparición de alteraciones degenerativas progresivas en la mácula como son la formación de drusas, alteraciones del epitelio pigmentario de la retina (EPR) ya sean de hiper o hipopigmentación; el desarrollo de una atrofia geográfica de EPR y/o la alteración coriocapilar o formación de neovasos. Estos cambios ocurren en ausencia de otras enfermedades.

Es importante destacar que los pacientes con DMAE avanzada en un ojo o pérdida moderada de visión por DMAE no avanzada en un ojo, tienen una probabilidad del 50% aproximadamente de sufrir DMAE avanzada en el contralateral antes de 5 años, por lo que el seguimiento exhaustivo de estos es imprescindible.

La DMAE en estadio tardío se caracteriza por atrofia geográfica y/o neovascularización coroidea (NVC).

Actualmente, casi todos los pacientes que presentan la forma exudativa o neovascular de la enfermedad son sometidos a tratamiento con fármacos antiangiogénicos, dirigidos contra el factor de crecimiento vascular endotelial (vascular endothelial growth factor, VEGF), ya que estos fármacos han demostrado disponer de evidencia científica suficiente para enlentecer la progresión e, incluso, mejorar la visión de pacientes con dicha patología<sup>7,8</sup>. Su mecanismo de actuación radica en la inhibición del crecimiento de la NVC y la fuga de fluido.

Sin embargo, el tratamiento presenta una serie de inconvenientes como son la existencia de una vida media corta con la necesidad de inyecciones intravítreas frecuentes y el desarrollo de complicaciones asociadas. Por otro lado, merece la pena destacar la gran variabilidad existente en la respuesta a la terapia antiangiogénica con un grupo importante de pacientes que no responden o lo hacen solo parcialmente. Hay que añadir que es posible una mejoría de la función visual a corto plazo, disminuyendo gradualmente ese beneficio obtenido de forma transitoria. En un estudio publicado recientemente por Brinkow y colaboradores hay un 8% de pacientes que pierden  $\geq 3$  líneas de agudeza visual al realizar la primera visita. El porcentaje aumenta al 34% a los 10 años.

Para muchos autores, la identificación precoz de estos pacientes permitiría establecer una pauta individualizada e incrementar el éxito del tratamiento,

## 1.2. Etiopatogenia

La DMAE se considera un proceso de origen multifactorial y complejo, desconociéndose la etiopatogenia exacta de la misma si bien en su desarrollo intervienen diversos factores nutricionales, ambientales y genéticos. De todos los factores de riesgo, los más importantes son la edad y el tabaco. El riesgo comienza a los 50 años y aumenta de manera exponencial con la edad.<sup>9</sup>

Una de las grandes complicaciones que existen para establecer el comienzo real de la DMAE es diferenciar las características patológicas de aquellas que ocurren con el envejecimiento fisiológico. Es un hecho ampliamente conocido que aquellos tejidos con células que no se renuevan con división mitótica, entre los que se encuentra la retina, tienen una posibilidad más elevada de mostrar cambios asociados a la edad.

En la práctica clínica diaria se produce una pérdida del reflejo foveal en pacientes de edad avanzada. Esto puede ser debido a una desaparición de las células de las capas internas retinianas, reducción de la fovea y ampliación de la zona avascular foveal. La irregularidad de la pigmentación del EPR demuestra en el fondo de ojo un aspecto

atigrado. Este fondo senil es más evidente en pacientes con avanzada edad y es compatible con una visión normal.

Otros signos asociados al envejecimiento son el halo peripapilar de atrofia del EPR y la disminución del número de arteriolas-vénulas perifoveales.

También se ha detectado un número menor de arteriolas y vénulas perifoveales<sup>9</sup>.

Desde el punto de vista histopatológico en la DMAE se afecta la capa de fotorreceptores, la monocapa del epitelio pigmentario de la retina (EPR), la membrana de Bruch y la coroides.

Muchos estudios sostienen que la patogenia de la DMAE comienza en el EPR<sup>10</sup>, debido a que las células que lo integran desempeñan funciones cruciales en el mantenimiento de la homeostasis retiniana <sup>11</sup>.

El daño ocasionado al EPR por estrés oxidativo procedente de radicales libres de oxígeno es uno de los factores más estudiados actualmente.

### **1.3. Factores de riesgo**

La DMAE es una enfermedad multifactorial. La investigación realizada hasta el momento actual ha permitido un mayor conocimiento de la patogenia de la misma sobretodo de la forma húmeda así como el establecimiento de medidas preventivas y de algunos tratamientos efectivos para la forma exudativa de la enfermedad. También existen estudios actualmente en curso que tratan de encontrar posibles terapias para la DMAE seca, por lo que hay que identificar con exactitud los factores de riesgo que favorezcan la progresión de la enfermedad.

Los factores de riesgo hasta ahora implicados en los estudios clínicos y de laboratorio realizados en pacientes con DMAE son: drusas, deficiencia de micronutrientes, tabaquismo, antecedentes familiares (predisposición genética) y factores de riesgo cardiovascular (incluyendo hipertensión sistémica). Estudios epidemiológicos recientes han encontrado una asociación con el uso de aspirina y la DMAE neovascular.<sup>12</sup>

Se pueden subdividir en factores de riesgo modificables y no modificables.

### 1.3.1. No modificables

- Edad: Está claramente demostrado que la prevalencia y la incidencia de las diferentes DMAE aumentan con la edad.
- Género: Varios estudios no han demostrado una diferencia entre hombres y mujeres. Sin embargo, otras publicaciones como el estudio NHANES III, sugieren que los varones tenían una prevalencia menor que las mujeres. Se debe clarificar con investigaciones adicionales si es un factor de confusión residual por edad en el grupo de mayores de 75 años, ya que hay más mujeres en ese grupo de edad.
- Estatus socioeconómico: Los niveles de educación e ingresos más bajos se han relacionado con el aumento de la morbi-mortalidad en muchas patologías. Hay controversia en la DMAE, aunque es posible que la educación sea un marcador de estilo de vida y comportamientos relacionados con la enfermedad.
- Antecedentes familiares/genéticos: Es una enfermedad poligénica compleja. El riesgo de desarrollar la enfermedad es tres veces mayor en personas con familiar de primer grado afectado. Hay variantes como la R1210C del gen CFH que asocian mayor riesgo y un inicio más temprano. La investigación en este campo es muy importante porque los pacientes pueden beneficiarse de un seguimiento más cercano y nuevas dianas terapéuticas.
- Hipertensión arterial: La evidencia actual sugiere una asociación leve-moderada.
- Colesterol: Los niveles de colesterol séricos pueden relacionarse con la DMAE exudativa pero su efecto requiere una mayor investigación.
- Factores hormonales: Evidencia baja de efecto protector posible del estrógeno.
- Factores inflamatorios: Investigaciones aluden que la inflamación desempeña un papel importante en la patogénesis de las drusas y DMAE.
- Raza/etnia: Mayor prevalencia en caucásicos. Se sugiere que la raza y la etnicidad son determinantes importantes de la DMAE.

### 1.3.2. Modificables

- Tabaquismo: Existe una fuerte asociación entre la DMAE y los pacientes fumadores. Se ha establecido una relación dosis-respuesta entre la DMAE y los años de consumo de tabaco, riesgo que se mantenía elevado durante años a pesar

de dejar el hábito. Es un factor de riesgo importante e independiente para el desarrollo, ya que aumenta el estrés oxidativo.

- Dieta: El consumo de verduras (carotenoides, luteína y zeaxantina) y frutas ricas en antioxidantes se relaciona con un menor riesgo de DMAE. La ingesta de grasas, sobre todo de origen animal, se asocian a un mayor riesgo.
- Alcohol: Los estudios no proporcionan una consistencia entre el consumo de alcohol y la progresión de DMAE.
- Obesidad y actividad física: Existe una asociación entre la progresión a estadios avanzados de la DMAE y la obesidad general, la adiposidad abdominal y la DMAE de mayor relación cintura-cadera<sup>13</sup>.
- Exposición a luz ultravioleta: Lo descrito actualmente en la literatura es controvertido.

#### 1.4. Clasificación

Los clínicos deben estandarizar las definiciones de la DMAE y sus subtipos.

Actualmente existen diferentes clasificaciones de la enfermedad: El sistema Wisconsin, la clasificación internacional y la clasificación AREDS (Ager-Related Eye Disease Study) son un buen ejemplo de ello.

Las tres se asemejan en diferenciar estadios iniciales (Maculopatía Asociada a la Edad “MAE”) y los avanzados (DMAE).

Sin embargo, en la práctica asistencial se utiliza actualmente el consenso al que se llegó y se dio a conocer en la publicación de Ferris et al.

En el año 2013, Ferris et al. Propusieron esta clasificación clínica de la DMAE que ha servido para unificar terminología, definición, escala de gravedad y tipos de patología de DMAE utilizados anteriormente. El sistema de clasificación está basado en las lesiones observadas en el fondo de ojo en personas mayores de 55 años.

Como conclusión principal, establece la nomenclatura única de DMAE para definir la enfermedad y diferencia situaciones patológicas de aquellas que no determinan enfermedad. La tabla 1 muestra esta clasificación de Ferris<sup>14</sup>.

Clasificación		Definición
<b>Sin patología</b>	Sin cambios aparentes propios del envejecimiento	Ausencia de drusas y ausencia de alteraciones pigmentarias
	Cambios normales propios del envejecimiento	Drupas (pequeñas drusas, 63 $\mu$ ) y ausencia de alteraciones pigmentarias relacionadas con DMAE
<b>DMAE</b>	<b>DMAE precoz</b>	Drusas medianas, >63 y $\leq$ 125 micras. Ausencia de alteraciones pigmentarias relacionadas con DMAE
	<b>DMAE intermedia</b>	Drusas grandes, >125 $\mu$ y/o cualquier alteración pigmentaria relacionada con DMAE
	<b>DMAE avanzada</b>	DMAE neovascular o cualquier atrofia geográfica

**Tabla 1.** Clasificación clínica de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE).

### 1.5. Diagnóstico

En todos los tipos de DMAE la sintomatología que producen los cambios anteriormente descritos son las metamorfopsias y la pérdida de la visión central indolora traducida como escotoma central. En ocasiones también se altera la percepción de colores (discromatopsia) o del tamaño de objetos (micropsia/macropsia), la sensibilidad al deslumbramiento y/o la dificultad en la adaptación a la oscuridad. Por lo tanto, la clínica



hace que se pueda pensar en esta patología para enfocar las posteriores pruebas diagnósticas.

Aunque actualmente se dispone de muchas pruebas para diagnosticar la DMAE, el primer paso es realizar una buena exploración de la agudeza visual (AV), recoger información con la rejilla de Amsler y no olvidar un minucioso examen del fondo de ojo.

Otras pruebas que pueden/deben realizarse según el caso son:

- **Tomografía de coherencia óptica (OCT)**
- **Angiografía de tomografía de coherencia óptica (A-OCT)**
- **Angiografía con fluoresceína (AGF)**
- **Angiografía con verde indocianina (AVI O ICT)**
- **Autofluorescencia**
- **Microperimetría**

De todas ellas el eje central está representado por la OCT<sup>15</sup>. Las imágenes que esta técnica proporciona son medibles y aunque muchos de los hallazgos son todavía desconocidos, su estudio puede posibilitar un mayor conocimiento de la patología y su desarrollo.

Además la OCT permite delimitar las zonas de atrofia en la DMAE seca avanzada y la afectación de los fotorreceptores. También posibilita la detección de drusas, alteraciones en el EPR o desprendimientos del mismo (DEP), hallazgos característicos de la enfermedad. En la DMAE húmeda detecta la presencia de fluidos intrarretiniano o subretiniano, lo que sugiere neovascularización activa y permite clasificar las membranas neovasculares y determinar el pronóstico. En ocasiones es la principal prueba para la monitorización de la respuesta al tratamiento, teniendo mucha importancia el reconocimiento de signos clínicos que indiquen cronicidad, progresión o posible ausencia de respuesta al tratamiento.

Las inyecciones intravítreas de fármacos antiangiogénicos (anti factor endotelial de crecimiento vascular - VEGF) y las inyecciones subtenonianas o intravítreas de corticoides no hubieran podido tener un impacto tan grande sin esta prueba en la DMAE húmeda. A pesar de que estos tratamientos han supuesto una mejoría sustancial en el pronóstico a largo plazo de la DMAE neovascular no consiguen eliminarla por lo que la

progresión continua y aparecen nuevos cambios como la cicatrización y la atrofia retiniana incluso en pacientes tratados con estas terapias.

Un análisis sistemático que incluya nuevos biomarcadores de OCT para poder predecir una mala respuesta al tratamiento y su relación con la atrofia/cicatriz macular puede aclarar la fisiopatología de estos eventos a lo largo del tiempo<sup>16</sup>.

Es importante destacar que la OCT angiografía (OCT-A) es una técnica novedosa no invasiva que detecta flujo sanguíneo sin administración de contraste, evitando los posibles efectos secundarios de la angiografía tradicional. Esta técnica permite la obtención de imágenes de alta resolución de los plexos vasculares retinianos y coroideos. En la tabla 2 se describen las principales diferencias entre la angiografía fluoresceínica tradicional y la angio-OCT.

Característica	Angiografía fluoresceínica	Angiografía por OCT
<b>Método</b>	Invasiva	No invasiva
<b>Tiempo de adquisición</b>	10 a 15 min	6 segundos
<b>Imagen</b>	Bidimensional	Tridimensional
<b>Medio de contraste</b>	Fluoresceína	No
<b>Evaluación de capas</b>	Solo muestra las tres principales redes capilares (retina superficial, retina profunda y coriocapilar)	Segmentación de varias capas de la retina en plexos
<b>Contraindicaciones</b>	Insuf. Renal, embarazadas, alergia a contraste	No tiene

**Tabla 2.** Diferencias entre angiografía fluoresceínica tradicional y angiografía por OCT de Vallejo E. en el artículo Optical coherence tomography angiography: a new diagnostic tool. Sociedad Colombiana de Oftalmología.

La OCTA y su utilidad en el diagnóstico y seguimiento de patología como las membranas en pacientes con DMAE neovascular está siendo objeto de numerosos estudios. Diferentes expertos en retina defienden que la OCT-A es una herramienta muy útil para establecer el timing óptimo en el tratamiento intravítreo y conocer más acerca de factores predictivos de la enfermedad. En un reciente artículo de Sayanagi K. et col<sup>17</sup> se concluye que la SS-OCTA es útil para controlar la morfología de la neovascularización

tras tratamiento láser o con antiangiogénicos, indicando que la remodelación de la vasculatura coroidea se profuce gradualmente después de los tratamientos comentados. El epitelio pigmentario de la retina (EPR) juega un papel importante en la fisiopatología de la DMAE como ya se ha explicado previamente. Existen pruebas como la autofluorescencia (AF) que proporcionan un mapa de la distribución de un fluoróforo como es la lipofucsina, presente en el EPR y así que es posible detectar aumento/disminución de señal consecuenta a la formación de membranas neovasculares, hemorragias, fluido subretiniano u otras lesiones. Cambios en esa distribución o concentración de la sustancia pueden ser detectados para obtener información acerca de la enfermedad, como la disminución de la misma que es indicativo de muerte celular de EPR o hiperfluorescencia por acumulación de fluoresceína que podría ser un marcador inicial de degeneración retiniana. El conocimiento de los patrones de autofluorescencia en pacientes con DMAE puede ser relevantes para observar respuesta o no a tratamiento con anti-VEGF y actuar en consecuencia.

## 1.6. Tratamiento

A pesar de la prevalencia y el alto coste de la atención médica, las opciones terapéuticas disponibles para la DMAE son limitadas. Esto se debe probablemente a la complejidad de la enfermedad y al conocimiento incompleto de los mecanismos subyacentes a su patogenia.

Como se ha comentado con anterioridad, la clasificación correcta de la DMAE es fundamental para establecer un tratamiento individualizado.

→ En la **DMAE atrófica** actualmente no existe un tratamiento que haya demostrado eficacia clínica para mejorar o detener la progresión hasta el momento actual. Se puede hacer una prevención con el uso de vitaminas y antioxidantes; modificando el estilo de vida como dejar de fumar, reducir la obesidad o con el uso de filtros de radiación UV.

Últimamente se están intentando desarrollar fármacos para la DMAE atrófica siendo las líneas más relevantes de acuerdo con la publicación de Marcella Nebbioso et al<sup>19</sup>:

- Agentes neuroprotectores para prevenir apoptosis de células ganglionares: Brimonidina (agonista  $\alpha 2A$ ), Factor neurotrófico ciliar (CNTF) que es un miembro de IL-6.

- Agentes moduladores inmunes o antiinflamatorios: Lampalizumab (anti factor de complemento D), Zimura (oligonucleótido que inhibe C5 del complemento), POT-4 y APL-2 (inhibición C3 del complemento), CLG561 (inhibidor de properdina), LFG316 o Tesidolumab (factor C5 dirigido a IgG1 que inhibe activación de sistema de complemento).
- Supresores de la inflamación: Iluvien (fluocinolona acetona en liberación sostenida).
- Estrés antioxidativo: Risuteganib o Luminata (anti-integrina que regula estrés oxidativo).
- Terapia génica: AAVCAGsCD59 o RO7171009.

De todos ellos el que inicialmente resultaba más prometedor era el Lampalizumab. (Roche). Sin embargo, los pobres resultados obtenidos en el ensayo clínico de fase III han hecho que de momento se haya abandonado esta línea de investigación.

La neuroprotección y la terapia génica representan las principales líneas de investigación y son las que se encuentran en estos momentos en fase de ensayo clínico.

#### → **DMAE neovascular**

Hasta el momento actual se han utilizado diversas opciones de tratamiento en este proceso siendo la terapia antiangiogénica la que ha conseguido mejores resultados funcionales y la que ha cambiado de manera radical el pronóstico de esta enfermedad:

- Fotocoagulación láser
- Terapia fotodinámica
- Fármacos antiangiogénicos (anti-VEGF)
- Terapias combinadas
- Cirugía

La fotocoagulación láser ha quedado relegada a membranas extrafoveales y es excepcional, la TFD se usa básicamente en combinación en algunas formas refractarias y la cirugía es realmente excepcional y la última opción cuando han fracasado el resto de las opciones.

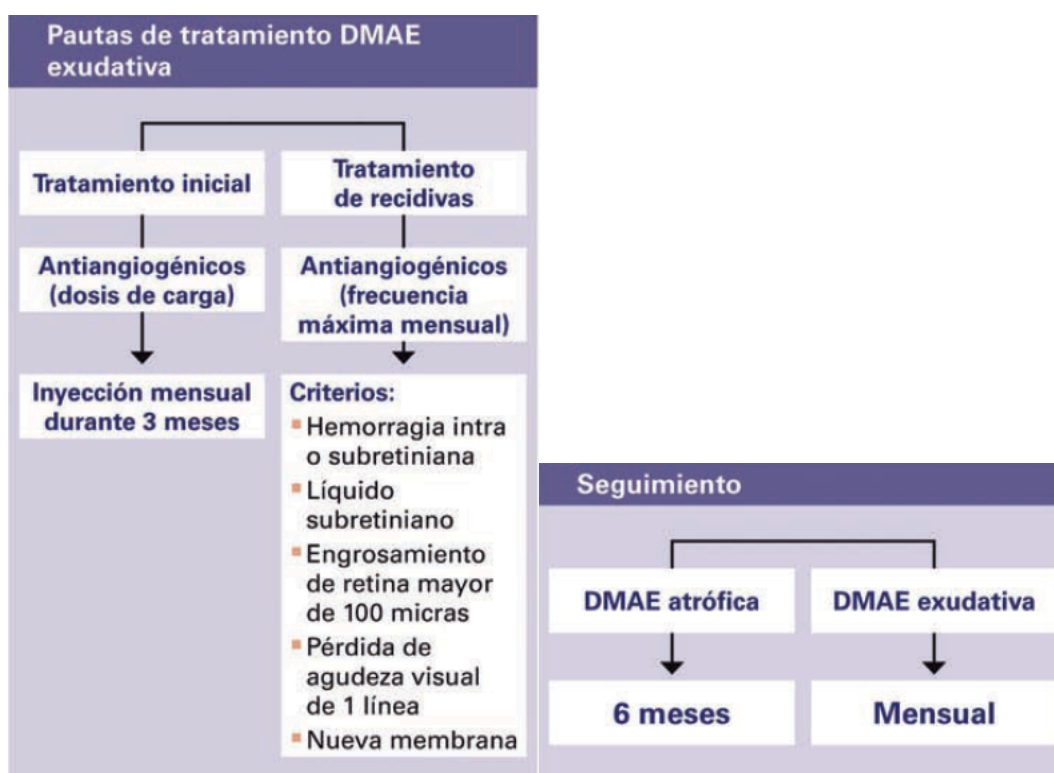
Las características de la terapia antiVEGF, como son la vida media corta, la necesidad de inyecciones repetidas, la importancia de la precocidad del tratamiento y de las características de la propia enfermedad, elevada prevalencia, agresividad y rapidez de

progresión explican porque ante la llegada de estos fármacos se han tenido que remodelar los servicios de retina.

Hasta el momento actual se utilizan 3 fármacos antiangiogénicos en la práctica clínica. Dos de ellos ranibizumab y aflibercept que disponen de la aprobación de la indicación y bevacizumab que se usa fuera de indicación.

Son muy numerosos los estudios y ensayos clínicos que han generado evidencia científica de primer nivel y han contribuido a establecer las bases de manejo de esta enfermedad.

El enfoque actual de la DMAE neovascular se resume en la figura 1, que corresponde al algoritmo de tratamiento de la DMAE según la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV).<sup>18</sup>



**Fig. 1.** Algoritmo terapéutico de DMAE exudativa y seguimiento (Guía de la SERV Enero 2014).

De acuerdo con lo actualmente establecido es muy importante realizar una angiografía con fluoresceína sódica en el momento del diagnóstico de los pacientes con DMAE Húmeda. Una vez iniciado el tratamiento los parámetros por los que se rige el seguimiento son la mejor agudeza visual corregida y la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral.

En la práctica clínica el tratamiento comienza con la aplicación de una fase de carga de 3 inyecciones mensuales seguida de la pauta de mantenimiento una vez que ha conseguido

estabilizar la enfermedad ya que mientras esta siga activa la administración de los fármacos seguirá siendo mensual.

Se usan 3 fármacos en la práctica clínica, como ya se ha mencionado, 2 de ellos disponen de la aprobación de la indicación, ranibizumab y aflibercept, mientras que el tercero, bevacizumab, se usa fuera de indicación.<sup>19</sup>

El estudio de las características de la DMAE y su progresión, así como aquellos factores predictivos de éxito/fracaso del tratamiento intravítreo con anti-VEGF permitiría seleccionar de manera adecuada a los individuos susceptibles de esta terapia, para así evitar yatrogenia, sobretratamiento y disminuir el número de complicaciones asociadas.

Es importante hacer una mención especial a los pacientes que no responden al tratamiento de la DMAE. El hecho de que se trate de una enfermedad crónica de etiopatogenia multifactorial de alguna manera justifica por qué y a pesar de la importancia de inhibir al factor de crecimiento vascular endotelial haya pacientes en los que esto no sea suficiente.

En todos los ensayos clínicos, independientemente del fármaco utilizado y a pesar de la aplicación de pautas estrictas de tratamiento hay una gran variabilidad de la respuesta. Hay un 30-49% de pacientes en los que se produce una clara mejoría funcional. Un grupo muy importante en los que se frena la evolución y otro grupo menos numeroso en el que la función visual va empeorando progresivamente a pesar del tratamiento. Por ejemplo, en el estudio MARINA y a pesar de inyecciones mensuales de ranibizumab en el seguimiento a 2 años, un 9% de los pacientes y un 10% de los pacientes en el estudio ANCHOR tuvieron una pérdida de más de 15 letras de agudeza visual (AV).<sup>20,21</sup>

No existe una definición aceptada de no respondedores. De hecho son numerosos los intentos que se han hecho hasta el momento actual para clasificar a los pacientes en función de la respuesta obtenida frente a la terapia intravítrea, teniendo en cuenta no solo las características funcionales, sino también anatómicas e incluso genéticas.

Por otro lado, y antes de clasificar a un paciente como respondedor o no respondedor es necesario analizar si el tratamiento se ha aplicado o no siguiendo las guías y protocolos de tratamiento establecidos. Es un hecho de sobra conocido que la eficacia del tratamiento depende de la precocidad o rapidez con la que este se aplique, del tamaño y tipo de membrana neovascular y de la rigurosidad de la pauta de tratamiento durante la

fase de mantenimiento. Solamente en los casos en los que esto se haya hecho correctamente y no se haya producido la respuesta no deseada podremos hablar de no respondedores.

De acuerdo con el trabajo de Amoaku y colaboradores<sup>22</sup> los pacientes con DMAE Húmeda sometidos a terapia antiangiogénica se pueden clasificar en 4 grupos diferentes teniendo en cuenta la respuesta obtenida tanto anatómica como funcional tras la aplicación de la fase de carga.

En función de la respuesta funcional:

- a. Respondedores óptimos Son aquellos pacientes en los que se produce una mejoría de más de 5 letras ETDRS tras la aplicación de la fase de carga.
- b. Respondedores subóptimos que son aquellos en los que la agudeza visual mejor entre 0 y 5 letras desde la basal.
- c. Pobres respondedores en los que no se observa mejoría en la agudeza visual
- d. No respondedores que son aquellos en los que se produce un claro empeoramiento de la agudeza visual con una pérdida de mas de 5 letras tras la aplicación de la fase de carga.

En función de la respuesta anatómica:

- a. Respondedores óptimos: Son aquellos pacientes en los que no se detecta actividad de la enfermedad tras la aplicación de la fase de carga.
- b. Respondedores subóptimos que son aquellos en los que aun persisten signos de actividad de la enfermedad como la presencia de fluido intra o subretiniano en la OCT o el crecimiento del tamaño de la lesión en la AGF.
- c. Fallos primarios: respuesta inicial pero deterioro tras la aplicación de la fase de carga.

Algunos autores hablan de DMAE recalcitrante cuando hay persistencia de fluido tras 6 inyecciones consecutivas de antiVEGF.

Es importante también tener en cuenta que la respuesta es diferente dependiendo del tipo de membrana.

A los pacientes que son capaces de ganar visión en los 3 meses iniciales, pero no la mantienen, se les debe considerar “respondedores” aunque la respuesta no sea la esperada. Algunos estudios sugieren que los pacientes tratados con inyecciones

intravítreas repetidas pueden desarrollar taquifilaxia. Se estima que aparece en un 2% de los pacientes.

Se ha sugerido que una posible solución ante la respuesta desfavorable a la terapia antiVEGF podría ser un cambio de fármaco antiangiogénico. Son muchos los trabajos publicados a este respecto sin que se haya podido establecer cuando y en función de que parámetros debe de realizarse.

La finalidad planteada al poner en marcha este estudio ha sido ver y analizar que es lo que sucede cuando la DMAE está ya muy evolucionada y se ha administrado ya un número muy elevado de inyecciones intravítreas.

## 2. JUSTIFICACIÓN

La llegada de la terapia intravítrea ha revolucionado el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad mejorando el pronóstico funcional de los pacientes que sufren la forma húmeda de la enfermedad y su calidad de vida. Así mismo, ha modificado el funcionamiento de las unidades de retina debido a la elevada prevalencia de esta enfermedad y la frecuencia de aplicación de los retratamientos, ya que se trata de un proceso crónico y de una enfermedad de etiopatogenia multifactorial muy compleja. A esto se le añade el hecho de que no todos los pacientes responden de manera favorable y que hay un grupo no despreciable de pacientes que son malos respondedores.

La razón exacta de esta falta de respuesta es desconocida pero se ha visto que en muchos de los pacientes que no responden a un fármaco antiangiogénico determinado si que lo hacen cuando se cambia de antiangiogénico.

Durante mucho tiempo el fármaco inicial de tratamiento ha sido ranibizumab La pauta utilizada clásicamente ha sido la de fase de carga seguida de PRN y más actualmente se está imponiendo la pauta de tratar y extender, dependiendo la eficacia de la misma del inicio precoz del tratamiento y de un seguimiento y mantenimiento estricto. Sin embargo, independientemente de esto, no todos los pacientes responden de la misma manera, existiendo un grupo de pacientes en los que la respuesta es desfavorable y en los que se produce un deterioro progresivo de la función visual a pesar del tratamiento.

Es en el último grupo de pacientes donde el cambio de fármaco antiangiogénico puede ser una solución al problema. De hecho, son numerosos los trabajos publicados en los que se analizan los resultados del cambio de ranibizumab a aflibercept en pacientes no



respondedores al primero, no habiéndose llegado a ningún resultado concluyente hasta el momento actual.

Por otro lado, durante la última década se ha producido un gran avance tecnológico en las técnicas de imagen, lo que ha permitido mejorar el diagnóstico y la detección precoz de la enfermedad. Esto se refleja en la literatura ya que son numerosas las publicaciones que se centran en la valoración de los cambios cualitativos basales que aparecen en la Tomografía de coherencia óptica (OCT) y su valor como factores pronósticos de respuesta a la terapia antiVEGF. Son minoritarios por el contrario los trabajos que analizan estos cambios y su repercusión en función del tiempo de inicio del tratamiento y del momento en el que en los casos de mala respuesta al tratamiento se realiza el cambio. Por este motivo, y con este trabajo de investigación se ha pretendido evaluar tanto las características de los pacientes con DMAEs de larga evolución del área Este de Valladolid no respondedores a ranibizumab como la eficacia y seguridad del cambio de tratamiento de ranibizumab a aflibercept en pacientes no respondedores con DMAEs de larga evolución.

### **3. HIPÓTESIS**

Un análisis detallado de las características basales y de los cambios cualitativos en la OCT permitiría predecir la respuesta al cambio a aflibercept en pacientes con DMAE de larga evolución no respondedores a ranibizumab y ayudaría a individualizar la terapia y mejorar el pronóstico funcional.

### **4. OBJETIVOS**

#### ***4.1. Objetivo principal***

Analizar la eficacia y seguridad a corto plazo (6 meses) del cambio de ranibizumab a aflibercept en pacientes con DMAE húmeda de larga evolución refractaria al tratamiento con ranibizumab.

#### ***4.2. Objetivos secundarios***

- 4.2.1.** Estudiar y definir las características clínicas y estructurales basales de los pacientes con DMAE húmeda de larga evolución refractaria al tratamiento con ranibizumab del área este de Valladolid.

- 4.2.2. Analizar la respuesta funcional (en términos de eficacia) al cambio con aflibercept en pacientes con DMAE húmeda refractaria de larga evolución a los 6 meses del cambio.
- 4.2.3. Analizar la respuesta anatómica (disminución del espesor macular central, presencia de fluido) al cambio con aflibercept en pacientes con DMAE húmeda refractaria de larga evolución a los 6 meses del cambio.
- 4.2.4. Analizar los cambios cualitativos en la tomografía de coherencia de alta resolución y el cambio experimentado tras el switch a aflibercept.
- 4.2.5. Analizar la relación de los cambios cualitativos y su modificación tras el switch a aflibercept con la respuesta funcional obtenida a los 6 meses.
- 4.2.6. Evaluar la seguridad de aflibercept en pacientes con DMAEs de larga evolución previamente tratados con ranibizumab.

## **5. MATERIALES Y MÉTODOS**

### ***5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO***

Este proyecto de investigación se presenta como un estudio observacional retrospectivo y unicéntrico de base hospitalaria llevado a cabo en el servicio de Oftalmología del área este de Valladolid

La población de estudio han sido los pacientes con DMAE húmeda de larga evolución tratados en el área este de Valladolid, que iniciaron tratamiento con ranibizumab y en los que se realizó un cambio a aflibercept por falta de respuesta durante año 2017 y que cuentan con un período mínimo de seguimiento de 6 meses.

El estudio fue aprobado por el comité ético perteneciente al Instituto Universitario de Oftalmobiología Aplicada (IOBA) y la Universidad de Valladolid (Anexo II).

También fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Área de Salud Este de Valladolid (Anexo III).

Se elaboró una hoja de recogida de los datos, un documento de información por escrito al paciente de las características del estudio y el consentimiento informado, cumpliendo en todo momento el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con

medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

La selección de la muestra de pacientes se hizo de acuerdo a los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

#### 5.1.1. Criterios de inclusión:

- 1- Pacientes con DMAE activa de larga evolución, refractarios al tratamiento con ranibizumab, tratados con al menos 3 inyecciones consecutivas de aflibercept y seguidos durante un mínimo de 6 meses.
- 2- Pacientes cumplidores y que acuden regularmente a las citas en la UMAR tanto de seguimiento como de tratamiento.
- 3- Pacientes que disponen de una historia clínica completa en cuanto a la recogida de datos tanto en la visita basal como en las visitas de seguimiento
- 4- Pacientes en los que se dispone de las pruebas de imagen durante el seguimiento
- 5- Paciente que han firmado el consentimiento para la evaluación de los datos de respuesta tras el cambio.

#### 5.1.2. Criterios de exclusión:

1. Pacientes tratados con bevacizumab
2. Pacientes tratados con ranibizumab pero con PRN exclusivo sin fase de carga y con una pauta relajada sin un claro esquema de seguimiento.
3. Pacientes con opacidades de medios que impiden disponer de OCTs de alta calidad y por lo tanto sus análisis o interpretación.
4. Pacientes con menos de 6 meses de seguimiento tras el cambio.
5. Pacientes en tratamiento con corticoides sistémicos y/o antiangiogénicos.
6. Pacientes con patología ocular macular que impida la recuperación funcional.

Los criterios utilizados en este estudio para considerar una falta de respuesta fueron :

1. Ausencia de mejoría anatómica en la OCT con persistencia de fluido sub o intraretiniano.
2. Ausencia de mejoría de al menos una línea en la mejor agudeza visual corregida.
3. Los dos criterios anteriormente recogidos.

### 5.1.3. Recogida de datos

Se elaboró una base de datos en la que se incluyeron datos de todas las visitas considerando como visita basal aquella en la que se realiza el cambio de tratamiento. En la visita basal se recogieron todos los datos epidemiológicos, demográficos, clínicos y de la exploración oftalmológica completa y en las visitas de seguimiento:

- Mejor agudeza visual corregida (MAVC)
- OCT SD:
  - Fluido subretiniano
  - Fluido intrarretiniano
  - Quistes intrarretinianos
  - Presencia de DEP
  - Espesor macular central (EMC)
- BPP:
  - Presencia de hemorragias
  - Drusas
  - Alteraciones del EPR
  - DEPs

También se recogieron datos relativos a cambios en el tratamiento y efectos adversos tanto locales como sistémicos.

El fármaco utilizado para el switch fue Aflibercept en dosis de 2 mg/0,05 cc en una pauta establecida de fase de carga + PRN.

Las imágenes de OCT fueron obtenidas con el OCT de dominio espectral TOPCON 1000 siempre por el mismo individuo y bajo midriasis farmacológica con Tropicamida al 1%.

La agudeza visual se recogió mediante optotipo de Snellen y fue reconvertida a logaritmo de ángulo mínimo de resolución (logMAR) para poder ser utilizado en el análisis estadístico y su comparación con los datos publicados..

El tratamiento con las inyecciones intravítreas cargadas de Aflibercept se realizó en una sala limpia destinada para tal fin en el área quirúrgica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Previamente a la administración se utilizó anestésico tópico (Lidocaína al

0,5 %) y povidona yodada (5%). El lugar anatómico donde se introdujo la aguja de 30 G fue a 3,5 mm del limbo en aquellos pacientes pseudofáquicos y a 4 mm en los que todavía conservaban el cristalino.

#### 5.1.4. Variables del estudio

##### 5.1.4.1. Variable principal

- La mejor agudeza visual corregida (MAVC) a los 6 meses del cambio.

##### 5.1.4.2. Variables secundarias

- Cambio en el espesor macular central a los 6 meses.
- Cambios estructurales en la retina como quiste o fluido a los 6 meses.
- Efectos secundarios tanto locales como sistémicos.

#### 5.1.5. Estudio estadístico

Se elaboró una base de datos con el programa estadístico IBM SPSS Statistics 24 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) a partir de los siguientes datos:

- Datos epidemiológicos: Número de historia clínica, sexo, edad, fecha de nacimiento y año de diagnóstico de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE).

- Datos clínicos: Grado de severidad de la DMAE, factores de riesgo sistémico (Radiación UV, dislipemia y alteraciones dietéticas, tabaquismo...), tiempo de evolución de la DMAE, tipo DMAE, uso de terapia intravítrea y principio activo, número de inyecciones tras el cambio a aflibercept.

- Exploración oftalmológica: Agudeza visual inicial y final en escala decimal y biomicroscopía de polo anterior de la última visita a la consulta de oftalmología.

- Caracterización de la OCT en las distintas visitas: Datos cuantitativos (espesor y volumen) y cualitativos (análisis por capas de la retina, estudio de la retina externa, presencia de quistes,

Posteriormente se realizaron análisis de estadística inferencial con el mismo programa en función del tipo de variable obtenida.

Los resultados de los estadísticos descriptivos se expresan como media $\pm$  desviación estándar (DE). La distribución normal de las variables se analizó con el test de Kolmogorov Smirnov. Las variables no paramétricas se evaluaron con el test de Wilcoxon. Aquellas cualitativas fueron analizadas con el test de Chi al cuadrado y el test exacto de Fisher cuando resultó ser necesario.

Valores p menores de 0.05 fueron aceptados como estadísticamente significativos.

## 6. RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 43 pacientes (51 ojos) con DMAE húmeda activa del Área de Salud Valladolid Este que acudieron a las consultas del Hospital Clínico Universitario de Valladolid en la UMAR y que reunían todas las características de inclusión y ninguna de las de exclusión comentadas anteriormente.

La distribución por el sexo de los individuos fue muy similar, con un predominio ligeramente superior en varones (51%). Se estudiaron sus características basales, al mes y a los 6 meses tras tratamiento antiangiogénico.

Las características demográficas y de interés acerca de la patología al inicio del estudio se muestran en la tabla 3.

CARACTERÍSTICAS	MEDIA $\pm$ DE
<b>Edad (años)</b>	77,75 $\pm$ 8,75
<b>Tiempo evolución nDMAE (meses)</b>	39,29 $\pm$ 26,3
<b>Inyecciones previas</b>	10,94 $\pm$ 6,95
<b>Mejor agudeza visual corregida (MAVC logmar)</b>	0,46 $\pm$ 0,28
<b>Espesor macular central (CST) en micras</b>	298,72 $\pm$ 91,87

**Tabla 3.** Resumen de características basales a destacar de pacientes en el estudio.

Las inyecciones intravítreas de ranibizumab a las que habían sido sometidos los pacientes previamente al estudio fueron 10,94  $\pm$  6,95, siendo el máximo número de

inyecciones en un paciente de 33. De los 43 pacientes (51 ojos), 24 ojos habían sido intervenidos de cataratas previamente, conservando el cristalino 27 ojos. Únicamente 2 pacientes se encontraban bajo tratamiento antiglaucomatoso.

Se pudo observar que espesor macular central (CST) fue de  $298,72 \pm 91,9$  con mínimo de 179 y máximo de 560 micras.

En cuanto a la distribución del ojo afecto por la DMAE, el 52,9 % fue el OD (n=27), 31,4 % fue el OI (n=16) y en un 15,7% de los casos se afectaron AO (n=8).

El porcentaje de membranas de tipo 1 y tipo 2 encontrado fue muy similar, en un número de 24 y 27 respectivamente.

El 72,5% de los ojos de pacientes (n=37) presentaban desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (DEP) en el ojo estudiado al comienzo del estudio.

De los 51 ojos de individuos del estudio, presentaban quistes 30 (58,8%), clasificándose en:

- 13 aparecían en la capa externa de la retina (25,5%).
- 2 en la capa interna de la retina (3,9%).
- 15 afectaban al espesor completo de la retina (29,4%)

El porcentaje de ojos a estudio que padecían signos de tracción vitreomacular de manera basal era de un 41,2 %. El mismo fue aumentando a lo largo del tiempo, presentándose en un 47,2% de los ojos estudiados al mes y a los tres meses. A los 6 meses ese porcentaje se incrementó hasta el 52,9 % de los mismos.

Presentaban fluido subretiniano (SRF) en de 45 de los 51 ojos (88,2%). Un amplio 72,5 % de los ojos no tenían datos de fibrosis central y un 82,4% tampoco padecían atrofia central retiniana.

La pauta de tratamiento seguida fue de PRN en todos los pacientes.

Es preciso destacar que no se disponía de angiografía fluoresceínica (AGF) de forma sistemática en la visita basal del estudio. Posteriormente se realizó la prueba en una ocasión al mes y otras dos veces a los 6 meses de la primera visita.

La Tabla 4 muestra las características de OCT basales, al mes, a los 3 meses y a los 6 meses del tratamiento con aflibercept.

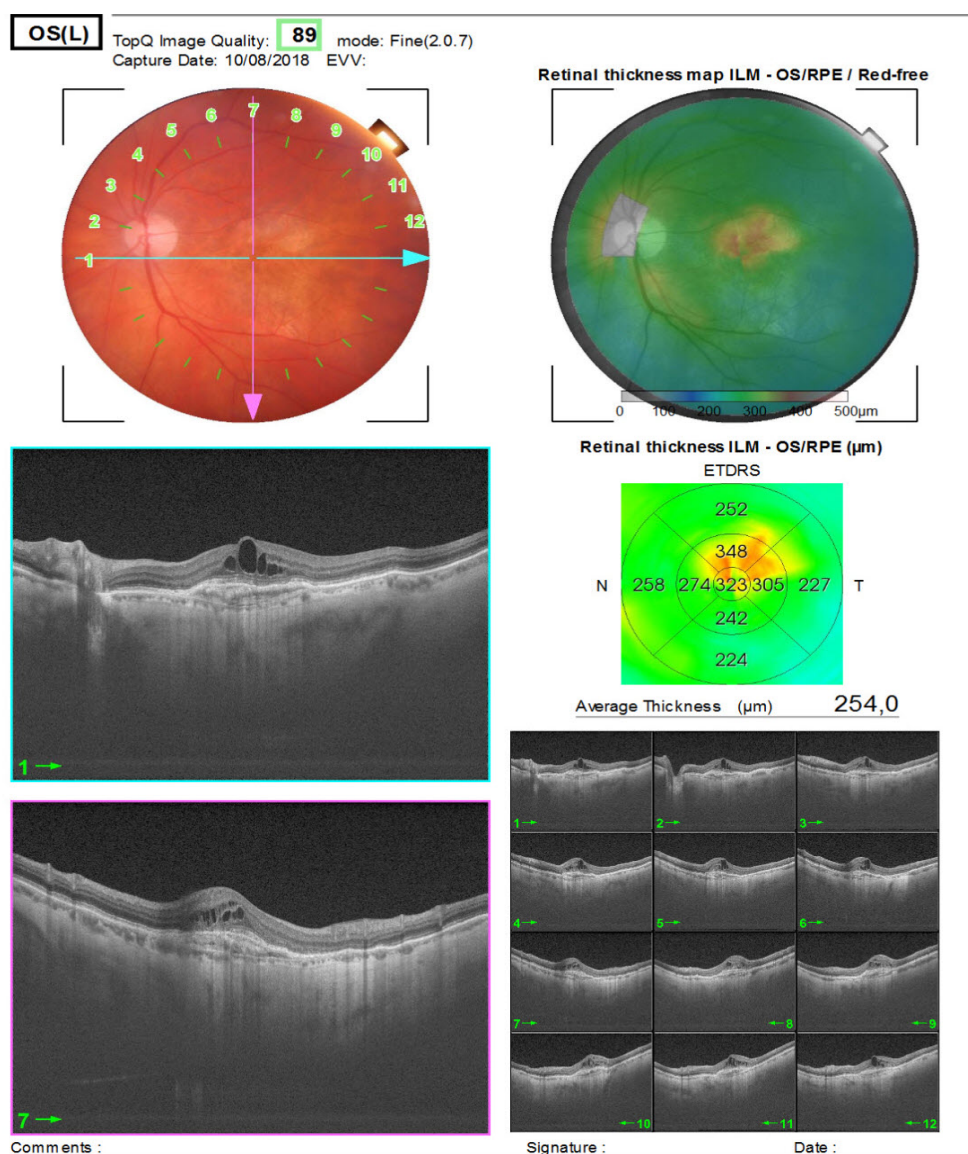
CARACTERÍSTICAS	BASAL	1 m	3 m	6 m
<b>OCT</b>				
<b>QUISTES</b>				
Sin datos	1	10	4	4
1. Capa externa	13	5	6	1
2. Capa interna	2	3	6	5
3. Espesor completo	15	9	8	12
<b>PUNTOS</b>	36	31	33	39
<b>HIPERREFLECTANTES</b>				
<b>FLUIDO</b>	26	13	19	13
<b>INTRARRETINIANO</b>				
<b>STVM</b>	21	24	24	27
<b>FSR</b>	45	26	33	33
<b>DEP</b>	37	31	35	30
<b>FIBROSIS CENTRAL</b>	13	17	20	22
<b>ATROFIA CENTRAL</b>	8	9	9	12

**Tabla 4.** Comparación de características de OCT de los pacientes en función del tiempo basal, al mes, tres meses y seis meses.



Se ejemplifican los resultados a lo largo del tiempo de uno de los pacientes del estudio en las figuras 2, 3 y 4.

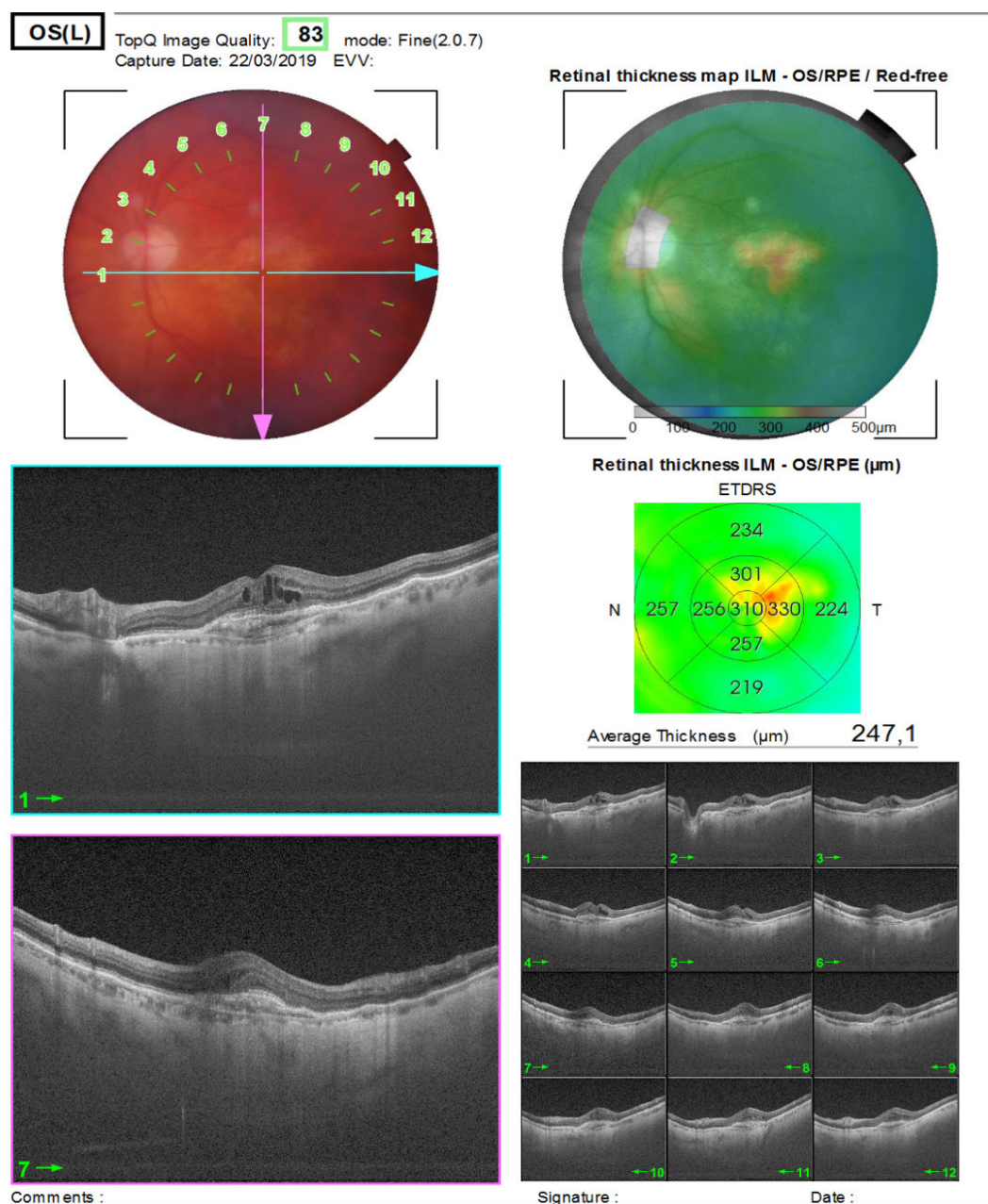
En la figura 2 se muestra el OCT realizado previamente al cambio de ranibizumab a aflibercept. La presencia de quistes de espesor completo y fluido intrarretiniano es evidente. Existe un componente de fibrosis en el área macular. Estudiando el espesor del área macular se muestran datos unas 348  $\mu$  como valor máximo. En la zona foveal el espesor objetivo fue de 323  $\mu$ .



**Fig. 2.** OCT basal en uno de los pacientes del estudio.

En la figura 3 se presentan los resultados analizados del OCT a los 3 meses del paciente anterior. Es posible observar como han disminuido los quistes y el fluido intrarretiniano

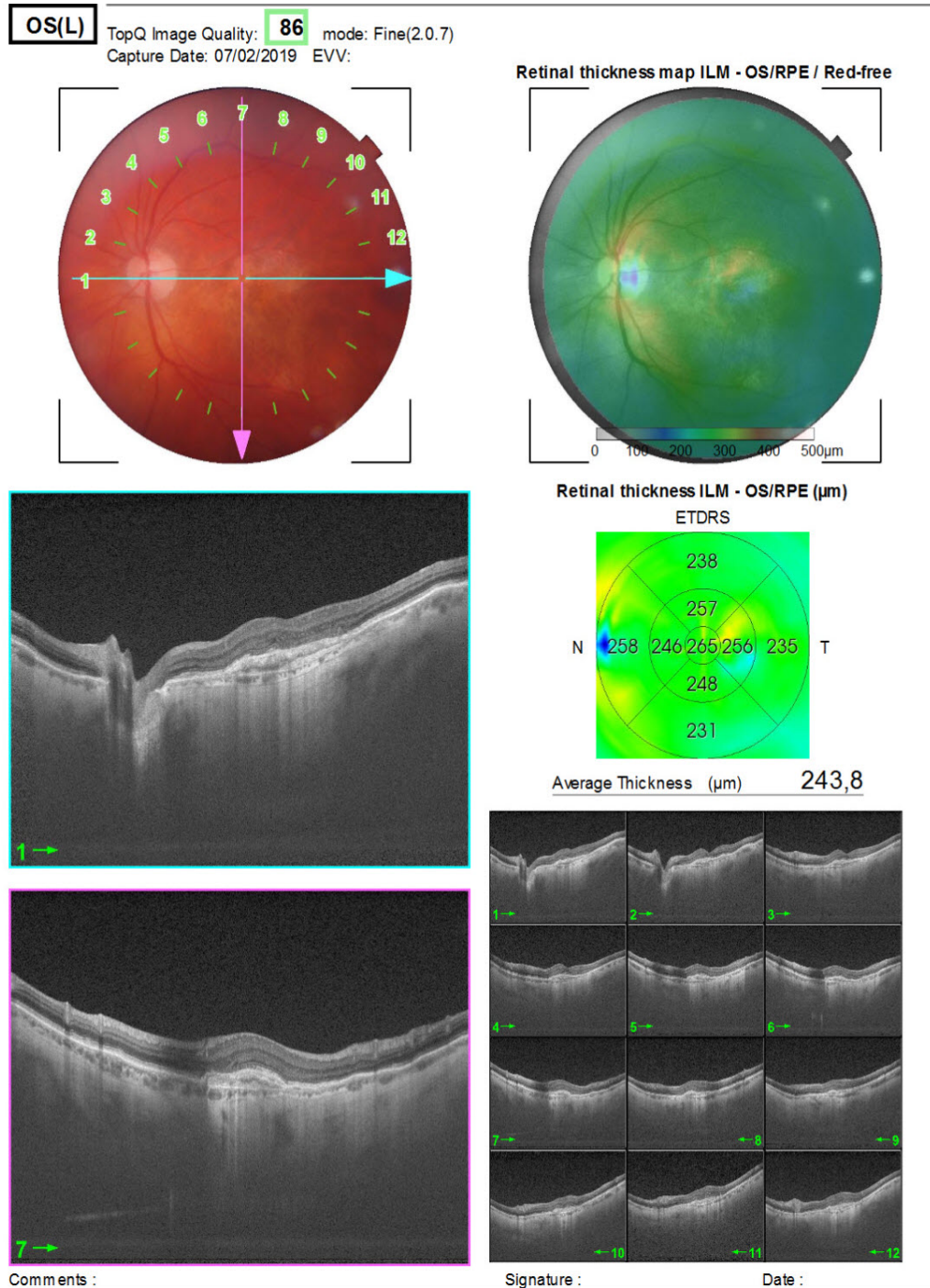
respecto la imagen previa en estado basal. Característicamente, la fibrosis ha ido incrementándose a lo largo del tiempo. Tanto el espesor máximo encontrado en el área macular (330  $\mu$ ) como el del área foveal (310  $\mu$ ) habían disminuido respecto los valores previos.



**Fig. 3.** OCT a los 3 meses en un paciente del estudio.

En la figura 4 se muestran los datos de OCT relativos a los 6 meses en el paciente. Los quistes y el fluido intrarretiniano había sido eliminado pero es posible que la presencia de fibrosis se incrementó gradualmente. El espesor macular máximo en ese momento

fue de 265 micras, correspondiendo con el área foveolar. Esto muestra una gran reducción del mismo respecto el estado basal.



**Fig. 4.** OCT a los 6 meses en un paciente del estudio.

En el estudio de los cambios tras el switch a aflibercept en la mejor agudeza visual corregida (MAVC), se observó que el valor basal fue de  $0,46 \pm 0,28$  en logMAR. Al mes del tratamiento con aflibercept, la misma mejoró a  $0,43 \pm 0,27$ . A los tres meses de



evolución, la MAVC fue de  $0,45 \pm 0,29$ , empeorando ligeramente respecto al valor previo. En el sexto mes de seguimiento de los pacientes, la MAVC que se obtuvo fue de  $0,49 \pm 0,3$ , siendo probablemente fruto del progreso de la enfermedad.

No se encontró significación estadística acerca de los resultados sobre la MAVC.

Tampoco se encontró asociación entre la progresión de la MAVC a lo largo del tiempo y el número de inyecciones.

El espesor macular central final fue de  $273 \pm 69$  con un mínimo de 157 y máximo de 448 micras al mes del tratamiento. Esto mostraba un CST inferior que el basal, cuyos valores eran de  $298,72 \pm 91,9$ .

El valor de CST a los 3 meses se encontraba en  $262 \pm 78$  de media, objetivamente menor que en las dos medidas anteriores. Tanto el número de intravítreas como el de visitas acumuladas obviamente eran superiores.

El CST medio se había incrementado a  $276 \pm 90$  al final del estudio, tras 6 meses de tratamiento.

Por ello, el CST medio disminuye en los primeros 3 meses del tratamiento con aflibercept pero a los 6 meses se produce un engrosamiento del mismo, siendo los valores medios y su desviación estándar inferiores a los basales. Esto muestra que durante la fase de carga se produce el mayor descenso de grosor retiniano.

Con respecto a la seguridad es importante destacar que únicamente un paciente tuvo un accidente cerebro vascular (ACV) y ninguno de los incluidos había padecido infarto de miocardio (IAM) previamente al estudio.

Si se analizan los resultados de manera global y no teniendo en cuenta el fármaco en si se observa lo siguiente.

En la tabla 5 se muestran los cambios en la agudeza visual de los pacientes en función del número de inyecciones de antiangiogénicos subdividido de 0-6 o mayor de 6 anti-VEGF.

<b>MAVC</b>	<b>0 a 6</b>	<b>Más de 6</b>	<b>Total</b>
	<b>Inyecciones de antiangiogénicos</b>	<b>inyecciones de antiangiogénicos</b>	
<b>Sin cambios</b>	3	13	16
<b>Mejoría</b>	2	14	16
<b>Empeoramiento</b>	7	9	16

**Tabla 5.** Comparación de mejor agudeza visual corregida en función del número de inyecciones intravítreas recibidas en total.

Se observa que un tercio permanece sin cambios, un tercio mejora y un tercio empeora. Esto se evaluó con el test de Chi al cuadrado con 2 gl y su p-valor fue de 0,097, no siendo estadísticamente significativo.

La tabla 6 muestra la distribución de los pacientes en función de los criterios de retratamiento utilizados en este estudio.

<b>CRITERIOS DE RETRATAMIENTO</b>	<b>BASAL</b>	<b>1 m</b>	<b>3 m</b>	<b>6 m</b>
<b>OCT</b>	24	24	23	26
<b>AV</b>	0	0	0	1
<b>OCT + AV</b>	27	8	18	12

**Tabla 6.** Criterios de retratamiento de los pacientes en función del tiempo basal, al mes, tres meses y seis meses.

El principal criterio de retratamiento fue el hallazgo de alteraciones retinianas en la imagen de OCT. En una sola ocasión la agudeza visual supuso criterio suficiente para administrar de nuevo anti-VEGF.

Fibrosis central	0 a 6 Inyecciones de anti-VEGF	Más de 6 inyecciones de anti-VEGF	TOTAL
<b>SI</b>	5	17	22
<b>NO</b>	7	18	25

**Tabla 7.** Comparación de fibrosis central y número de inyecciones aplicadas de antiangiogénico a cada paciente.

Con respecto al análisis del número total de inyecciones intravítreas de Anti-VEGF y el grado de fibrosis, se observó que no había significación estadística ( $p = 0,679$ ).

Si que se muestra un aumento de la fibrosis conforme aumenta el número de inyecciones, es decir, hay una correlación de continuidad significativa de dependencia entre las mismas ( $p = 0,006$ ).

Acerca del espesor macular, es cierto que se consiguió disminuir el mismo en mayor número de pacientes con las intravítreas, pero esto no resultó ser significativo, pudiendo ser debido al bajo número muestral o por el avanzado estado de las DMAE.

El p-valor que se obtuvo con el test de Chi cuadrado fue de 0,272.

Se analizó posteriormente el CST comparándolo con el tipo de membrana neovascular, obteniendo una reducción del espesor macular en 27 ojos y un aumento de este en 16, sin haber diferencias entre los tipos de membrana. La reducción del CST fue de 13 para la MNV tipo 1 y 14 para la MNV 2. El aumento del mismo sucedió en 9 y 7 pacientes respectivamente. El p-valor descrito fue de 0,264, sin significación estadística.

A partir del análisis de los cambios cualitativos en la OCT a los 6 meses del switch se observó que de los 47 ojos de pacientes con datos de quistes retinianos, la mayoría fueron tratados con más de 6 inyecciones de AntiVEGF. Esto es así, ya que uno de los criterios de retratamiento es la presencia de alteraciones en pruebas como el OCT (quistes, fluido, etc.).

A medida que aumenta el número de inyecciones, los quistes se van eliminando, pero se mantienen los de espesor completo, que puede estar asociado a mayor progresión y peor pronóstico de la enfermedad. El p-valor obtenido tras el test de Chi cuadrado fue de 0,017, resultando estadísticamente significativo.

No se encontró asociación ni significación estadística entre la presencia de fluido subretiniano y número de inyecciones tras el período estudiado.

SRF 6 meses	Reducción espesor macular	Aumento espesor macular	Total
<b>No</b>	12	2	14
<b>Si</b>	17	16	33
<b>Total</b>	29	18	47

**Tabla 8.** Comparación entre la presencia de SRF a los 6 meses en OCT y espesor macular central.

Se relacionó la presencia/ausencia de fluido subretiniano con el espesor macular central obteniendo una significación estadística cuyo p-valor = 0,027 en la prueba de Chi cuadrado. La presencia de fluido subretiniano en la OCT no está correlacionado con un aumento del espesor central macular central. En contraposición, la ausencia de SRF está asociada a una reducción de espesor macular central a los 6 meses de tratamiento con un valor de  $p < 0.05$ .

Se comparó con una prueba de suma de rangos con signo de Wilcoxon la mejor agudeza visual corregida (MAVC) basal y a los 6 meses del cambio de tratamiento.

De los datos de 48 ojos de pacientes disponibles, 16 mejoraron la agudeza visual, 16 continuaban igual y 16 empeoraron (p-valor = 0,697). No significativo.

<b>CST 6m – CST basal</b>	<b>N</b>	<b>Rango promedio</b>	<b>Suma de rangos</b>
<b>CST 6 m &lt; CST basal</b>	29	25,91	751,50
<b>CST 6 m &gt; CST basal</b>	18	20,92	376,50
<b>CST 6m = CST basal</b>	0		

**Tabla 9.** Comparación por test de Wilcoxon de la diferencia entre el espesor macular central a los 6 meses y el basal.

Se comparó la diferencia entre el espesor macular central a los 6 meses y el basal mediante el test de Wilcoxon de los rangos con signo.

El total de ojos de pacientes con datos para esta variable fue de 47. Aproximadamente el 61,7 % de los mismos (n=29) tenían un espesor macular central menor a los 6 meses que al comenzar el estudio.

En el resto el CST era superior a los 6 meses. El p-valor fue de 0,047.

Con la prueba de McNemar se compararon las proporciones entre el fluido intrarretiniano (IRF). De los 21 ojos de pacientes que no presentaban IRF al comienzo del estudio, únicamente se encontró este hallazgo en 2 de ellos. Un total de 26 presentaban el fluido intrarretiniano en el inicio y en 15 ojos no se encontró la alteración a los 6 meses.

Estos hallazgos poseen significación estadística con un p-valor de 0,02.

Usando el mismo procedimiento estadístico se comparó la fibrosis central a los 6 meses con la fibrosis central en estado basal. Los resultados siguientes adquirieron significación estadística con p-valor = 0,006.



La inmensa mayoría de los pacientes que presentaban fibrosis central en el momento previo, continuaban manteniéndola a los 6 meses. Sin embargo, 35 ojos de pacientes no presentaban fibrosis central al inicio y un porcentaje no desdeñable correspondiente a 11 acabaron el estudio con fibrosis central.

## 7. DISCUSIÓN

La terapia intravítrea de anti-VEGF representa el tratamiento de primera elección de la DMAE neovascular en el momento actual.

Habitualmente se requiere la administración prolongada y repetida de estos fármacos para mantener el efecto deseado. En algunos pacientes esta reiteración favorece el desarrollo de taquifilaxia, tolerancia e incluso efectos secundarios graves como fibrosis o atrofia geográfica.

Por otro lado no siempre se obtiene una respuesta deseable. La respuesta incompleta o ausencia de la misma a la terapia antiangiogénica es uno de los mayores retos que presenta el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad de larga evolución con la terapia antiangiogénica.

A día de hoy se estima que esta respuesta incompleta afecta al 20-30% de los pacientes, pudiendo ocurrir con cualquiera de los tres fármacos administrados habitualmente en la práctica clínica. Es cierto que en muchas de las publicaciones se hace referencia al tratamiento con ranibizumab, por ser el fármaco más ampliamente utilizado y el switch a aflibercept en caso de falta de respuesta es el más común.

Algunos estudios como el de Gasperini et al.<sup>23</sup> sugieren que en pacientes no respondedores a ranibizumab o bevacizumab se puede hacer un cambio de fármaco que implique otras dianas terapéuticas para evitar la progresión de la patología, ya que para muchos autores la razón del cambio radica en las diferencias existentes entre la estructura y función de las moléculas.

El aflibercept es un agente que tiene alta afinidad frente las isoformas de VEGF-A y VEGF-B, a diferencia de otros fármacos como ranibizumab y bevacizumab, que no inhiben el VEGF-B. También actúa frente factores de crecimiento placentario. Esto le confiere teóricamente mayor potencia funcional.

Sin embargo, de acuerdo con los resultados de este trabajo y lo observado en la práctica clínica diaria, actualmente solo se observan beneficios anatómicos sin una clara mejoría funcional, lo que implica un alto grado de insatisfacción en los pacientes.

A día de hoy la razón de ser de esta discordancia entre anatomía y función es desconocida. Con la puesta en marcha de este estudio se ha pretendido valorar la eficacia del tratamiento con aflibercept como segunda opción terapéutica apoyándose en las principales variables funcionales (AV y ganancia de letras) y variables anatómicas (FSR, FIR, DEP, Grosor macular central...).

Al igual que sucede en muchos de los artículos publicados, se reduce tras el tratamiento el espesor macular central basal. Se partía de un valor medio de  $298,72 \pm 91,9$  y finalmente se obtuvieron valores de  $273 \pm 69$  micras. Una reducción significativa desde el punto de vista estadístico pero poco relevante desde el punto de vista clínico.

Durante los tres primeros meses se consiguió el mayor descenso del espesor macular. Aunque la reducción fue más importante al principio, a los seis meses el 61,7% de los pacientes presentaban una mejoría significativa ( $p = 0,047$ ) en esta característica anatómica, corroborando estudios previos.

De los 30 ojos que en el momento basal presentaban quistes retinianos solo se mantuvieron 18, lo que supone una reducción del 60%. Siendo este un dato muy importante porque implica una mayor eficacia de este fármaco a la hora de controlar la actividad de la enfermedad que por otro lado presenta el inconveniente de que no se traduce en una mejoría de la MAVC.

En nuestro estudio no se observan cambios significativos en la MAVC a los 6 meses pero sí una estabilización de la misma al igual que sucede en gran parte de las series publicadas. En series como la de Ho et al<sup>24</sup>, la OCT se utiliza para valorar donde se producen los cambios y para poder de alguna manera explicar los pobres resultados funcionales en las terapias de rescate. No solo disminuye el espesor macular central (EMC), sino también el fluido intraretiniano, los quistes y el FSR que pasa del 90% a menos del 20%. La persistencia de IRF en el 39% de los casos puede considerarse un factor clave en la progresión de la fibrosis central y en el deterioro de la agudeza visual. Por este motivo para la mayoría de los autores es importante ser agresivo e intolerante ante la persistencia de fluido aplicando regímenes estrictos de tratamiento.

En la serie analizada en el presente trabajo también se produce una disminución de IRF a los 6 meses respecto los datos basales (26 a 13 ojos de pacientes), lo que supone un 50%, porcentaje algo menor que en los estudios de Ho et al<sup>24</sup>.

La ausencia de fluido subretiniano en el momento basal está asociada significativamente con la reducción del espesor macular central a los 6 meses de tratamiento. Se puede intuir entonces que la ausencia de FSR es un factor predictivo de buena respuesta anatómica al tratamiento y menor grado de progresión de la DMAE, si bien se necesitan estudios mas amplios y a mas largo plazo que permitan corroborar este hecho.

El criterio de retratamiento fundamental fue cualitativo como la aparición o persistencia de actividad en OCT. Las veces que no se efectuó tratamiento fue por inactividad de la lesión objetivada en OCT. Esto concuerda con los estudios PrONTO y de Rothenbuehler, siendo la motivación principal para repetir la administración de intravítreas, pero estos autores sugieren la necesidad de evaluar otros factores de actividad. Puede que esto sea insuficiente a la hora de valorar la reintroducción de terapia<sup>25</sup>.

La realización de AFG o A-OCT podría dar información útil para conocer la necesidad o no de retratamiento con criterios más firmes que expliquen la actividad de la patología. Sin embargo, no se pudieron realizar las OCT-A que hubieran sido necesarias en nuestros pacientes al no disponer de la técnica en ese momento. Tampoco se realizaron controles angiográficos sistemáticos al tratarse de una prueba invasiva y depender su realización del criterio del profesional que atiende al paciente en ese momento. Revisando la literatura actual, es una prueba muy discutida para su utilización en el diagnóstico de la DMAE, por sus potenciales efectos secundarios al ser una prueba invasiva y por disponer de otras pruebas de imagen como la OCT o Angio-OCT que proporcionan una gran resolución.

Los regímenes en función de necesidad como el seguido en el presente estudio van generalmente por detrás de la enfermedad, lo que implica un infratratamiento de esta patología en la mayoría de las ocasiones.

El uso de un regimen proactivo como el de la pauta treat and extend podría haber obtenido un resultado anatómico y funcional mejor.

Una retina muy deteriorada impide la recuperación funcional al margen del fármaco utilizado para este fin. El cambio debe de hacerse antes de que el daño sea irreparable y de que ocurra una fibrosis que afecte a más del 50% del área central, para intentar conseguir resultados desde el punto de vista funcional.

En nuestro caso el cambio se hizo teniendo en cuenta la presencia de fluido pero no el grado de atrofia, la fibrosis u otros hallazgos. A pesar de ello, el criterio de retratamiento

utilizado coincide de manera exacta con lo publicado hasta ahora, correspondiendo a criterios de imagen mediante OCT<sup>26</sup>.

La fibrosis central encontrada en este estudio fue significativamente mayor a los 6 meses que en el estado basal, pasándose de un 25,5 % a un 51% de ojos con fibrosis a los 6 meses. Es posible que tenga que ser considerado un factor de mal pronóstico que indique presencia de una enfermedad ya avanzada que podría ser utilizado para monitorización y evitar el uso de sobretratamiento o bien realizar un tratamiento precoz en aquellos que la presenten. A pesar de los datos, en nuestro estudio no se obtuvo significación estadística comparando la fibrosis con el número de inyecciones administradas.

El porcentaje de pacientes que padecían signos de tracción vitreomacular era de un 41,2 %. El mismo fue aumentando a lo largo del tiempo, presentándose el síndrome de tracción vitreomacular (STVM) en un 47,2% de los ojos estudiados al mes y a los tres meses. A los 6 meses ese porcentaje se incrementó hasta el 52,9 % de los mismos.

Los datos más recientemente publicados muestran que aquellos pacientes que padecen STVM requieren un tratamiento más intensivo y aumento de la frecuencia de la administración de los antiangiogénicos. El alto porcentaje de pacientes con esta característica encontrados en la serie analizada indica que la DMAE estaba ya muy avanzada y sería importante establecer una estrategia de tratamiento en estos casos.

Los factores limitantes más importantes de nuestro estudio son el diseño retrospectivo y el bajo tamaño muestral incluido en él, asemejándose estos problemas a los publicados en la literatura reciente.

No cabe duda de que los estudios retrospectivos encierran en si mismos una serie de limitaciones, entre las que se encuentran las ya mencionadas que hacen que los resultados de los mismos deban de ser interpretados con cautela siendo en muchas ocasiones el punto de partida para la puesta en marcha de estudios prospectivos randomizados y controlados que de alguna manera corroboren los datos observados.

Por ello, sería bueno realizar estudios multicéntricos que pudieran aumentar el tamaño muestral y clarifiquen los factores predictivos de la enfermedad.

Es aconsejable un seguimiento mayor para observar los cambios anatómicos y funcionales que provoca el tratamiento a largo plazo, además de sus potenciales efectos secundarios.

Analizando la bibliografía existente, una de las variables que no fueron estudiadas es la presión intraocular, pero no se ha observado alteraciones importantes hasta la actualidad con el tratamiento de aflibercept.

Pueden existir sesgos en las mediciones de la agudeza visual, así como en la interpretación de las imágenes de OCT, a pesar de contar con una especialista en retina médica y disponer de un protocolo de lectura. La doble lectura se hace necesaria al tratarse muchas veces de datos cualitativos sujetos a la interpretación del observador.

Otras de las limitaciones importantes es la toma de la agudeza visual. En investigación clínica la toma de la agudeza visual se hace de manera estandarizada siguiendo el protocolo ETDRS y se usa la mejor agudeza visual corregida para valorar los cambios. Sin embargo, en muchos de los servicios de oftalmología, incluido el del área Este de Valladolid en la práctica asistencial la toma de la agudeza visual se hace con los optotipos convencionales y con la escala decimal lo que puede representar un sesgo importante ya que para poder comparar la información con los trabajos publicados y con fines estadísticos se pasa de los valores de la escala decimal al número de letras ETDRS o a la escala LogMar mediante el empleo de unas tablas de conversión lo cual resulta impreciso.

Por todo lo anteriormente expuesto no cabe duda de que la línea de investigación de este estudio puede resultar de gran utilidad práctica si se ponen en marcha estudios prospectivos más rigurosos y controlados que consideren además la inclusión de imágenes de A-OCT para valoración de los plexos vasculares en pacientes con DMAE en tratamiento con anti-VEGF como el aflibercept así como también el análisis de factores inflamatorios como el TGF- $\beta$ 1, MCP-1 e IL-6 en la patología estudiada, así como su variación con el tratamiento antiangiogénico.

## 8. CONCLUSIONES

- 1- El cambio a aflibercept en los pacientes con DMAE húmedas de larga evolución refractarias al tratamiento con ranibizumab no consigue mejorar los resultados funcionales a los 6 meses.
- 2- El cambio a aflibercept en los pacientes refractarios a ranibizumab con DMAEs de larga evolución mejora los resultados anatómicos con una reducción significativa del espesor central y del fluido intra y subretiniano. No se observaron cambios en cuanto a los puntos hiperreflectivos ni la localización de los quistes.
- 3- La presencia de un componente macular traccional contribuye a la persistencia de la actividad estando presente hasta en un 42% de los pacientes refractarios.
- 4- La persistencia de actividad se asoció a una mayor progresión de la fibrosis macular central y de la atrofia.
- 5- No se encontraron datos relevantes relativos a la seguridad de la terapia antiangiogénica, ni de ranibizumab ni de aflibercept.
- 6- Son necesarios estudios que incluyan tiempos menos avanzados y menores daños estructurales para encontrar el momento idóneo del cambio.

## 9. BIBLIOGRAFÍA

1. Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global health* 2014;2:e106-16.
2. Casaroli-Marano R, Piñero A, Adán A, Castro J, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in Spain. Spanish Eyes Epidemiological (SEE). Study group. *Br J Ophthalmol* 2011; 95: 931-6.
3. Ozaki E, Campbell M, Kiang AS, et al. Inflammation in age-related macular degeneration. *Adv Exp Med Biol.* 2014;801: 229-235.
4. Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health.* 2014;2(2):e106-e116.
5. Bourne RR, Jonas JB, Flaxman SR, et al. Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and in Eastern and Central Europe: 1990-2010. *Br J Ophthalmol.* 2014;98(5): 629-638.
6. Johanna M. Colijn, MD, MSc, Gabriëlle H.S. Buitendijk, MD, MSc, Elena Prokofyeva, MD, MPH, PhD, Dalila Alves, MSc, Maria L. Cachulo, MD, Anthony P. Khawaja, PhD, Audrey Cougnard-Gregoire, PhD, Bénédicte M.J. Merle, PhD, Christina Korb, MD, PhD, Maja G. Erke, MD, PhD, Alain Bron, MD, PhD, Eleftherios Anastasopoulos, MD, Magda A. Meester-Smoor, PhD, Tatiana Segato, MD, PhD, Stefano Piermarocchi, MD, PhD, Paulus T.V.M. de Jong, MD, PhD, Johannes R. Vingerling, MD, PhD, EYE-RISK consortium, Fotis Topouzis, MD, PhD, Catherine Creuzot-Garcher, MD, PhD, Geir Bertelsen, MD, PhD, Norbert Pfeiffer, MD, PhD, Astrid E. Fletcher, PhD, Paul J. Foster, MD, PhD, Rufino Silva, MD, PhD, Jean-François Korobelnik, MD, PhD, Cécile Delcourt, PhD, Caroline C.W. Klaver, MD, PhD, for the European Eye Epidemiology (E3) consortium. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Europe The Past and the Future. *AAO* 2017.
7. Hanout M, Ferraz D, Ansari M, et al. Therapies for neovascular age-related macular degeneration: current approaches and pharmacologic agents in development. *BioMed research international* 2013;2013:830837.

8. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *The New England journal of medicine* 2006;355:1419-31.
9. Katie L. Pennington and Margaret M. DeAngelis. Epidemiology of age-related macular degeneration (AMD): association with cardiovascular disease phenotypes and lipid factors. *Eye vis (Lond)*. 2016.
10. Ibrahim YW, Bots ML, Murder PG, et al : Number of perifoveal vessels in aging hypertension, and atherosclerosis: The Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: pp. 1049-1053.
11. Datta, S.; Cano, M.; Ebrahimi, K.; Wang, L.; Handa, J.T. The impact of oxidative stress and inflammation on RPE degeneration in non-neovascular AMD. *Prog. Retin. Eye* 2017, 60, 201–218.
12. Fuhrmann, S.; Zou, C.; Levine, E.M. Retinal pigment epithelium development, plasticity, and tissue homeostasis. *Exp. Eye* 2014, 123, 141–150.
13. Liew G, Mitchell P, Wong TY, Rochtchina E y Wang JJ: The association of aspirin use with age-related macular degeneration. *JAMA Intern Med* 2013; 173: pp. 258-264
14. Seddon JM, Cote J, Davis N, et al: Progression of age-related macular degeneration: association with body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: pp. 785-792.
15. Ferris FL 3rd, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120:844-51
16. García-Layana A, Cabrera-López F, García-Arumí J, Arias-Barquet L, Ruiz-Moreno JM. Early and intermediate age-related macular degeneration: update and clinical review. *Clin Interv Aging*. 2017 Oct 3;12:1579-1587. doi: 10.2147/CIA.S142685. eCollection 2017.
17. Effect of intravitreal injection of aflibercept or ranibizumab on chorioretinal atrophy in myopic choroidal neovascularization. Sayanagi K, Uematsu S, Hara C, Wakabayashi T, Fukushima Y, Sato S, Ikuno Y, Nishida K. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019 Apr;257(4):749-757.



18. Tratamiento de la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) Exudativa y Atrófica. Segunda revisión Enero 2014. Guías de práctica clínica de la SERV. Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV).
19. J. G. Fujimoto, M. E. Brezinski, G. J. Tearney et al., “Optical biopsy and imaging using optical coherence tomography,” *Nature Medicine*, vol. 1, no. 9, pp. 970–972, 1995.
20. Philip J. Rosenfel, M.D., Ph. D., David M. Brown, M.D., Jeffrey S. Heier, M.D., David S. Boyer, M.D. et al for the MARINA study group. Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *NEJM* 2006.
21. Schmidt-Erfurth U. Clinical safety of ranibizumab in age related macular degeneration. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9:149 – 6
22. Amoaku WM et cols. Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD. *Eye (Lond)*. 2015 Jun; 29 (6): 721-31. Apr 17.
23. Gasperini JL, Fawzi AA, Khondkaryan A, Lam L, Chong LP, Elliott D, et al. Bevacizumab and ranibizumab tachyphylaxis in the treatment of choroidal neovascularisation. *Br J Ophthalmol*. 2012;96 (1):14–20.
24. Ho AC, Saroj N, Baker K, Vitti R, Berliner AJ, Thompson D, Roth DB. Impact of Baseline Characteristics on Treatment Response to Intravitreal Aflibercept Injection for Wet Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol. Retina* Jul 2018.
25. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration: the PRONTO Study. *Am J Ophthalmol* 2007 Apr; 143(4): 566-83.
26. Giuseppe Casalino, MD, FEBO, Michael R. Stevenson, MSc, Francesco Bandello, MD, FEBO, Usha Chakravarthy, MD, PhD. Tomographic Biomarkers Predicting Progression to Fibrosis in Treated Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Multimodal Imaging Study AAO 2019.

**ANEXO I:** Aprobación comité ético del IOBA y Universidad de Valladolid



**IOBA - Proyectos Investigación**

Conformidad del Director del IOBA / Comisión de Investigación



D//D<sup>a</sup>

como Director del IOBA, o

D/D<sup>a</sup> **María Paz García García** como Secretaria de la Comisión de Investigación del IOBA, por delegación del Director

Hace constar:

Que conoce la documentación relativa al estudio que lleva por título "**Factores predictivos de respuesta y progresión en el tratamiento intravitreo de la degeneración macular asociada a la edad neovascular**" y que la misma ha sido evaluada previa realización por la Comisión de Investigación del IOBA".

El investigador principal del proyecto será:

D//D<sup>a</sup> María Isabel López Gálvez

**Declaro tener conocimiento y apruebo la realización del estudio en el IOBA**

En Valladolid a 19 de Abril de 2019

Fdo.: .....

Director / Secretario de la Comisión de Investigación



IOBA – Campus Miguel Delibes – Paseo de Belén 17 – 47011 – Valladolid  
Tel. 983 42 35 59 | Fax 983 18 37 23 | ioba@ioba.med.uva.es | www.ioba.es

UEC-CEIM-02  
1 de 1  
V1 – 20180622

**ANEXO II:** Aprobación comité ético Hospital Clínico Universitario de Valladolid



Avda. Ramón y Cajal, 3  
Telf. 983 42 00 00  
47003 - VALLADOLID



**CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO**

**Don Francisco Javier Vadillo Olmo,**  
Director Gerente del  
Hospital Clínico Universitario de Valladolid,

CODIGO HOSPITAL	TITULO	INVESTIGADOR PRINCIPAL SERVICIO PROMOTOR
PI 19-1406 TFM	FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA Y PROGRESIÓN EN EL TRATAMIENTO INTRA VÍTREO DE LA DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD NEOVASCULAR	I.P.: M <sup>a</sup> ISABEL LÓPEZ EQUIPO: F. JAVIER VALENTÍN OFTALMOLOGÍA

En relación con el citado Proyecto de Investigación, de acuerdo a la evaluación favorable a su realización en este Hospital por parte del CEIm Área de Salud Valladolid Este en su sesión del 23-05-2019.

Se Informa favorablemente la realización del dicho estudio en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid,

Lo que firma en Valladolid, a 23 de mayo de 2019

EL DIRECTOR GERENTE

D. Francisco Javier Vadillo Olmo



Avda. Ramón y Cajal, 3 - 47003 Valladolid  
Tel.: 983 42 00 00 - Fax: 983 25 75 11  
genereb.hcu@saludcastillayleon.es



### COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS ÁREA DE SALUD VALLADOLID

Valladolid a 23 de mayo de 2019

En la reunión del CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE del 23 de mayo de 2019, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

PI 19-1406 TFM	FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA Y PROGRESIÓN EN EL TRATAMIENTO INTRA VÍTREO DE LA DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD NEOVASCULAR.	I.P.: M <sup>a</sup> ISABEL LÓPEZ EQUIPO: F. JAVIER VALENTÍN OPTALMOLOGÍA
-------------------	--	---

A continuación, les señalo los acuerdos tomados por el CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

Considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el **informe favorable** y la **aceptación** del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos Área de Salud Valladolid Este para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación.

Un cordial saludo.

F. Javier Álvarez

Dr. F. Javier Álvarez.  
CEIm Área de Salud Valladolid Este  
Hospital Clínico Universitario de Valladolid  
Farmacología,  
Facultad de Medicina,  
Universidad de Valladolid,  
c/ Ramón y Cajal 7,47005 Valladolid  
alvarez@med.uva.es,  
jalvarezgo@saludcastillayleon.es  
tel.: 983 423077



### ANEXO III: CURRICULUM VITAE

Apellidos y nombre: Valentín Bravo, Francisco Javier

Sexo: V

DNI 71520132-E

Lugar de nacimiento: Valladolid

Fecha de nacimiento: 09-03-1990

Domicilio: Calle Lagar de cano Nº31

Código Postal: 47008

Ciudad: Valladolid

Teléfono: 983 278818 Móvil: (+34) 695 975575

E-mail: [franciscojavier.valentin@gmail.com](mailto:franciscojavier.valentin@gmail.com)

#### **Formación general:**

-Estudios en Licenciatura de Derecho 2008-2009.

-Grado superior en Nutrición y Dietética 2009-2011 con calificación de 9.6.

-Graduado en Medicina 2011-2017

-2 Matrículas de Honor

-9 Sobresalientes

-35 Notables

-18 Aprobados

#### **Cursos y congresos:**

- Curso de Cirugía Menor (Colegio Mayor Peñafiel). Octubre 2012
- Alumno Interno Interino de Urgencias. Junio-Octubre 2016
- Curso de Ecocardiografía (Academia Alumnos Internos de la Facultad de Medicina de Valladolid). Noviembre 2016
- Curso de Electrocardiografía (Academia Alumnos Internos de la Facultad de Medicina de Valladolid). Diciembre 2016
- Asistencia a la XIV Reunión Anual de la Sección de Insuficiencia Cardíaca de la SEC. 1-3 de Junio de 2017
- Póster congreso sociedad castellanoleonesa de Endocrinología (Mayo 2017)
- Curso "Medicina Preventiva, Bioestadística y Metodología aplicada a la asistencia médica". Septiembre-diciembre 2017
- Curso "Actualización en patología Onco-Hematológica". Junio-Diciembre 2017
- Curso "Actualización en patología clínica general". Junio-Diciembre 2017
- Curso "Atención materno-infantil". Julio 2017-Enero 2018
- Curso de contactología de la SOFTCALE 18 Octubre 2018
- Congreso de refracción para residentes de Oftalmología (Gregorio Marañón) 19-20 octubre 2018
- Ponencia en curso de actualización de anatomía patológica ocular (Octubre 2018)
- Póster congreso ARVO 2019 en Vancouver, Canadá (Abril 2019)

- Comunicación oral internacional PAAO 2019 en Vancouver, Canadá (Abril 2019)
- Curso de simulación en cirugía de cataratas EyeSi 5 horas. Universidad de Navarra. (Mayo 2019)
- Curso de Formación Continuada en Oftalmología (01/09/2018 al 31/07/2019)
- Comunicación caso clínico Sociedad Española de Oftalmología (Septiembre 2019)

**Idiomas**

- Preliminary English Test, Council of Europe: level B1 (University of Cambridge, ESOL examinations. Junio 2003
- Course at Universal Language Services Norwich (Accredited by The British Council). 2-29 de Julio de 2002.