



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

Evaluación de la Calidad de Vida en Pacientes con
DMAE Neovascular en Tratamiento con
Antiangiogénicos Intravítreos según
Práctica Clínica Habitual

D. Ignacio Lozano García

2021



UNIVERSIDAD DE MURCIA

Departamento de Oftalmología, Optometría, Otorrinolaringología y Anatomía Patológica

Facultad de Medicina

Programa de postgrado en Ciencias de la visión

“Evaluación de la calidad de vida en pacientes con DMAE neovascular en tratamiento con antiangiogénicos intravítreos según práctica clínica habitual”

Presentada por:

Ignacio Lozano García

para optar al grado de Doctor por la Universidad de Murcia

Dirigida por:

Ana María Gómez Ramírez y María Paz Villegas Pérez

2021

MEMORIA PARA OPTAR AL TÍTULO DE DOCTOR EN
CIENCIAS DE LA VISIÓN



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D^a. Ana María Gómez Ramírez, Profesora Titular de Universidad del Área de Oftalmología en el Departamento de Oftalmología, Optometría, Otorrinolaringología y Anatomía Patológica, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Evaluación de la calidad de vida en pacientes con DMAE neovascular en tratamiento con antiangiogénicos intravítreos según práctica clínica habitual", realizada por D. Ignacio Lozano García, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 24 de septiembre de 2021

Firmado por GOMEZ
RAMIREZ ANA MARIA -
29037896M el día
23/09/2021 con un
certificado emitido
por AC FNMT Usuarios

Mod:T-20



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D^a. Maria Paz Villegas Pérez, Catedrática de Universidad del Área de Oftalmología en el Departamento de Oftalmología, Optometría, Otomolaringología y Anatomía Patológica, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "Evaluación de la calidad de vida en pacientes con DMAE neovascular en tratamiento con antiangiogénicos intravítreos según práctica clínica habitual", realizada por D. Ignacio Lozano García, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 24 de septiembre de 2021

VILLEGAS
PEREZ MARIA
PAZ -
05627163Y

Firmado digitalmente
por VILLEGAS PEREZ
MARIA PAZ -
05627163Y
Fecha: 2021.09.21
13:44:23 +02'00'

Mod:T-20

Agradecimientos

En primer lugar, quiero agradecer a todos los pacientes que han participado en este proyecto y a todas las personas del Servicio de Oftalmología del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia que han hecho posible que esta Tesis haya salido adelante, residentes, oftalmólogos, equipo de enfermería, auxiliares, administrativos y demás compañeros, porque cada uno de ellos ha formado parte de este estudio y ha contribuido con su grano de arena formando un gran equipo de trabajo.

A mis directoras, Ana y María Paz, referentes de profesionalidad, inspiración y ejemplo a seguir desde mis comienzos en el camino de la Oftalmología, gracias sobre todo por el tiempo que habéis invertido de forma desinteresada y abrirme las puertas para realizar este proyecto. A Ana, por inculcarme el respeto y el buen trato al paciente, la organización y la meticulosidad, el valor de la constancia, y especialmente por su disponibilidad y cercanía, como adjunta y como compañera. A María Paz por transmitir su sabiduría y paciencia, su fortaleza, y contagiar su incansable estímulo para la investigación.

A mis amigos, por su apoyo constante, por los consejos y por ayudarme a crecer como persona y como profesional, por estar siempre ahí en los mejores y en los peores momentos, sin pedir nada a cambio.

A mis padres, a mi hermana y al resto de mi Familia, que desde que tengo recuerdos han caminado junto a mí y me han apoyado constantemente para ser lo que soy, crecer y llegar a donde estoy, con buen ánimo, motivación e ilusión. Todo esto no habría sido posible sin ellos, y por supuesto, sin Leonor, fuente de impulso y fortaleza, la pieza fundamental que equilibra mi mundo, en el que no hay montaña que se nos resista. Gracias por creer en mí, por tu facilidad para sacar sonrisas, por tu comprensión, atención, apoyo y paciencia, especialmente en estos últimos meses.

ÍNDICE

Publicaciones y comunicaciones presentadas a congresos	v
Resumen.....	ixx
<i>Abstract</i>	xii
Glosario de abreviaturas y acrónimos	xiii
Lista de figuras	xv
Lista de tablas.....	xix

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN 3

1. Degeneración macular asociada a la edad.....	3
1.1. La retina.....	3
1.2. Concepto de degeneración macular asociada a la edad.....	5
1.3. Evolución natural de la enfermedad.....	5
1.4. Formas clínicas.....	6
1.4.1. Clasificación actual.....	6
1.4.2. DMAE atrófica.....	8
1.4.3. DMAE neovascular.....	9
1.5. Epidemiología.....	10
1.6. Factores de riesgo.....	13
1.6.1. Edad.....	14
1.6.2. Historia familiar y susceptibilidad genética.....	15
1.6.3. Tabaquismo.....	16
1.6.4. Raza.....	16
1.6.5. Dieta.....	17
1.6.6. Factores de riesgo cardiovascular.....	17
1.6.7. Cirugía de catarata.....	18
1.6.8. Otros factores.....	19
1.7. Etiopatogenia.....	19
1.8. Diagnóstico.....	22
1.8.1. Diagnóstico clínico.....	22
1.8.2. Pruebas complementarias.....	23
1.8.2.1. Angiografía con fluoresceína.....	23
1.8.2.2. Angiografía con verde de indocianina.....	23
1.8.2.3. Tomografía de coherencia óptica.....	24
1.8.2.4. Angiografía por tomografía de coherencia óptica.....	24
1.8.2.5. Autofluorescencia.....	25
1.8.2.6. Otras técnicas.....	25
1.8.3. Tomografía de coherencia óptica.....	26
1.9. Clasificación tomográfica de la DMAE neovascular.....	28
1.9.1. Neovascularización tipo 1.....	29
1.9.2. Neovascularización tipo 2.....	30
1.9.3. Neovascularización tipo 3.....	31
1.9.4. Neovascularización mixta.....	32
1.10. Tratamiento.....	33
1.10.1. Tratamiento da la DMAE atrófica.....	33
1.10.2. Tratamiento de la DMAE neovascular.....	33

1.10.2.1. Evolución del tratamiento de la DMAE neovascular.....	34
1.10.2.2. Tratamiento con antiangiogénicos	36
1.10.2.3. Protocolos de tratamiento.....	38
1.10.2.4. Tratamiento antiangiogénico en la práctica clínica habitual	40
2. Medidas de la función visual.....	43
2.1. Evaluación de la agudeza visual	43
2.1.1. Agudeza visual de cerca	46
2.1.2. Agudeza visual y discapacidad visual	47
2.2. Evaluación de la metamorfopsia.....	48
2.2.1. Test de la rejilla de Amsler	48
2.2.2. Test de metamorfopsia M-CHARTS.....	49
2.3. Evaluación de la función de sensibilidad al contraste.....	50
2.3.1. Tests de medida de sensibilidad al contraste	53
2.3.2. Test de sensibilidad al contraste CSV-1000 E.....	53
3. Medida de la calidad de vida.....	54
3.1. Calidad de vida	54
3.1.1. Concepto de calidad de vida	54
3.1.2. Concepto de instrumento PRO y calidad de vida relacionada con la salud	55
3.1.3. Métodos para la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud	58
3.2. Calidad de vida relacionada con la visión.....	59
3.2.1. Concepto de calidad de vida relacionada con la visión.....	59
3.2.2. Métodos para evaluar la calidad de vida relacionada con la visión.....	60
3.3. Calidad de vida y degeneración macular asociada a la edad	61
3.3.1. Cuestionario NEI VFQ-25.....	61
4. Importancia e impacto del tratamiento con antiangiogénicos intravítreos en la calidad de vida.....	63
CAPÍTULO II. OBJETIVOS.....	67
CAPÍTULO III. MATERIAL Y MÉTODOS	71
1. Diseño del estudio.....	71
2. Características de la muestra	71
2.1. Selección de los pacientes.....	72
2.2. Criterios de inclusión.....	73
2.2.1. Criterios de inclusión en el grupo estudio	73
2.2.2. Criterios de inclusión en el grupo control.....	73
2.3. Criterios de exclusión	73
3. Protocolo de evaluación clínica y oftalmológica.....	74
3.1. Características demográficas y clínicas	74
3.2. Exploración oftalmológica.....	74
3.2.1. Medida de la función visual	75
3.2.1.1. Mejor agudeza visual corregida	75
3.2.1.2. Medida de la metamorfopsia con el test M-CHARTS.....	76

3.2.1.3. Medida de la sensibilidad al contraste con el test CSV-1000E	79
3.2.2. Tomografía de coherencia óptica.	81
3.2.2.1. Determinación del espesor macular central	81
3.2.2.2. Determinación del espesor de la capa de fibras nerviosas peripapilar	82
3.3. Medida de la calidad de vida relacionada con la visión con el NEI VFQ-25	83
3.4. Variables específicas de los ojos del grupo estudio	86
3.4.1. Variables relacionadas con la agudeza visual	86
3.4.1.1. Better-seeing eye, worse-seeing eye y ojo único con visión funcional.....	86
3.4.1.2. Evolución de la mejor agudeza visual corregida monocular de lejos	87
3.4.2. Clasificación tomográfica de la neovascularización macular	88
3.4.3. Clasificación de los ojos en función de la presencia de neovascularización uni o bilateral y del tratamiento recibido	89
3.4.4. Tratamiento previo con antiangiogénicos intravítreos.....	90
3.4.4.1. Fármacos utilizados y protocolo de la inyección intravítrea.....	90
3.4.4.2. Duración del tratamiento anti-VEGF.....	91
3.4.4.3. Efectos adversos.....	91
3.4.4.4. Actividad de la neovascularización	91
4. Análisis estadístico	92
CAPÍTULO IV. RESULTADOS	95
1. Descripción de la muestra y grupos de estudio	95
2. Variables comunes a ambos grupos.....	95
2.1. Características demográficas y clínicas	95
2.2. Características oculares.....	97
2.2.1. Lateralidad del ojo seleccionado.....	97
2.2.2. Estado del cristalino	97
2.2.3. Distribución en función de la clasificación clínica de la DMAE	98
2.3. Exploración oftalmológica.....	99
2.3.1. Mejor agudeza visual corregida monocular de lejos actual.....	99
2.3.2. Mejor agudeza visual corregida monocular de lejos inicial de los ojos del grupo estudio	99
2.3.3. Mejor agudeza visual corregida binocular de lejos.....	99
2.3.4. Mejor agudeza visual corregida binocular de cerca.....	100
2.3.5. Metamorfopsia.....	101
2.3.6. Sensibilidad al contraste	102
2.3.7. Espesor macular central.....	102
2.3.8. Espesor de la capa de fibras nerviosas peripapilar	102
2.6. Calidad de vida relacionada con la visión.....	103
3. Características específicas de los ojos del grupo de estudio	105
3.1. Clasificación de los ojos del grupo estudio según la MAVC monocular.....	105
3.2. Clasificación tomográfica de la neovascularización macular	106
3.3. Clasificación de los ojos en función de la presencia de neovascularización uni o bilateral y del tratamiento recibido	106
3.4. Variables relacionadas con el tratamiento intravítreo recibido	107
3.4.1. Fármaco administrado	107

3.4.2. Intervalo entre inyecciones de anti-VEGF.....	108
3.4.3. Número de inyecciones de anti-VEGF recibidas	108
3.4.4. Duración del tratamiento anti-VEGF.....	109
3.4.5. Efectos adversos.....	109
3.5. Actividad de la neovascularización	110
3.6. Comparaciones y correlaciones entre las variables específicas del grupo estudio, tests de función visual y calidad de vida relacionada con la visión	110
3.6.1. Relación del número de inyecciones intravítreas con la evolución de la MAVC monocular de lejos y el tipo de neovascularización inicial	110
3.6.2. Relación de la metamorfopsia con el tratamiento anti-VEGF intravítreo, la actividad de la neovascularización, la evolución de la MAVC monocular de lejos y la CVRV	111
3.6.3. Relación de la sensibilidad al contraste con el tratamiento anti-VEGF intravítreo, la actividad de la neovascularización, la evolución de la MAVC monocular de lejos y la CVRV	115
3.6.4. Relación de la calidad de vida relacionada con la visión con la edad y otras variables clínicas de la respuesta al tratamiento intravítreo.....	117
4. Análisis con regresión lineal multivariante	121
CAPÍTULO V. DISCUSIÓN	127
1. Descripción de la muestra estudiada	128
1.1. Perfil sociodemográfico y características oculares	128
1.2. Exploración oftalmológica.....	130
1.2.1. Agudeza visual binocular de lejos y de cerca	130
1.2.2. Metamorfopsia.....	131
1.2.3. Sensibilidad al contraste	132
1.2.4. Espesor macular central.....	134
1.2.5. Espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar	135
1.3. Calidad de vida relacionada con la visión.....	136
2. DMAE neovascular y tratamiento intravítreo	143
2.1. Agudeza visual y variables relacionadas	143
2.2. Clasificación tomográfica de DMAE neovascular	147
2.3. Presencia de neovascularización uni o bilateral y tratamiento recibido	148
2.4. Régimen terapéutico, fármaco anti-VEGF administrado, intervalo entre inyecciones de anti-VEGF, número de inyecciones recibidas y duración del tratamiento.....	149
2.5. Actividad de la neovascularización macular	153
3. DMAE neovascular y metamorfopsia.....	153
4. DMAE neovascular y sensibilidad al contraste.....	154
5. DMAE neovascular y calidad de vida relacionada con la visión	155
6. Limitaciones del estudio.....	159
CAPÍTULO VI. CONCLUSIONES	165
CAPÍTULO VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	169
CAPÍTULO VIII. ANEXOS.....	169

Publicaciones y comunicaciones presentadas a congresos

Publicaciones

Lozano-García I, Gómez-Ramírez AM, Villegas-Pérez MP. Evaluation of the Vision-Related Quality of Life in patients with wet Age-Related Macular Degeneration Treated with intravitreal injections in a routine clinical setting. *Ophthalmic Res* 2021;64:1–120 (DOI:10.1159/000517823)

Comunicaciones en congresos nacionales e internacionales

- VI Jornadas Doctorales 2021

Autores: Ignacio Lozano García, Leonor Hernández Alonso, Ana María Gómez Ramírez, María Paz Villegas Pérez.

Título: Impacto de la degeneración macular asociada a la edad neovascular en la sensibilidad al contraste y la metamorfopsia.

Tipo de participación: comunicación oral

Congreso: VI Jornadas Doctorales 2021 - Universidad de Murcia (EIDUM), Universidad Politécnica de Cartagena (EINDOC), Campus Mare Nostrum (CMN).

Lugar de celebración: online

Fecha de celebración: 21-24 de junio de 2021

- VII *International Congress of Research in Retina and Vision* (SIREV 2021)

Autores: Ignacio Lozano García, Ana María Gómez Ramírez, María Paz Villegas Pérez.

Título: *Evaluation of the Vision-Related Quality of Life in patients with wet Age-Related Macular Degeneration Treated with intravitreal injections in a routine clinical setting.*

Tipo de participación: comunicación oral

Congreso: *VII International Congress of Research in Retina and Vision. SIREV 2021*

Lugar de celebración: Hemiciclo Facultad de Letras. Campus de la Merced. Universidad de Murcia. 30001 Murcia (Spain).

Fecha de celebración: 24-26 de junio de 2021

- 97 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología

Autores: Ignacio Lozano García, Ana María Gómez Ramírez.

Título: Influencia del tratamiento intravítreo para DMAE neovascular en la metamorfopsia cuantificada mediante el test M-CHARTS

Tipo de participación: comunicación en panel científico

Congreso: 97 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología

Lugar de celebración: online

Fecha de celebración: 29 de septiembre al 2 de octubre de 2021

Premios

- Primer Premio a la mejor Comunicación Oral Clínica del VII *International Congress of Research in Retina and Vision* (SIREV 2021)

Autores: Ignacio Lozano García, Ana María Gómez Ramírez, María Paz Villegas Pérez.

Título: *Evaluation of the Vision-Related Quality of Life in patients with wet Age-Related Macular Degeneration Treated with intravitreal injections in a routine clinical setting.*

Lugar de celebración: Hemiciclo Facultad de Letras. Campus de la Merced. Universidad de Murcia. Murcia (Spain).

Fecha de celebración: 24-26 de junio de 2021

Resumen

Introducción. La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es la primera causa de ceguera irreversible en los países desarrollados, y su prevalencia va en aumento debido al incremento de las expectativas de vida. La DMAE neovascular (DMAEn) se produce en aproximadamente el 15 % de los pacientes y es la forma más agresiva de la enfermedad ya que genera un rápido deterioro de la visión central y, por ello, una disminución de la calidad de vida relacionada con la visión (CVRV). Las inyecciones intravítreas de fármacos anti-factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) son el tratamiento de elección de la DMAEn en la actualidad, y deben administrarse de forma crónica para mantener la función visual.

Objetivos. Evaluar en pacientes con DMAEn en tratamiento crónico con inyecciones intravítreas de anti-VEGF la CVRV y sus diferentes dominios. Analizar la influencia de la metamorfopsia, la sensibilidad al contraste y de distintas variables relacionadas con el tratamiento anti-VEGF en la CVRV de estos pacientes.

Material y Métodos. Estudio observacional transversal que incluye 88 ojos de 88 pacientes caucásicos con DMAEn en tratamiento con anti-VEGF durante más de un año siguiendo el régimen *treat and extend* (T&E) en la práctica clínica habitual (grupo estudio), y 78 ojos de 78 pacientes con características demográficas similares a las del grupo estudio y sin alteraciones maculares o con DMAE precoz o intermedia (grupo control). En el momento de su inclusión en el estudio se determinaron: la mejor agudeza visual corregida (MAVC) binocular de lejos (escala ETDRS) y de cerca (escala de Jaeger), la MAVC de lejos monocular (MAVC actual), la metamorfopsia (test M-CHARTS™), la sensibilidad al contraste (test CSV-1000E), el espesor macular central (EMC), el espesor global de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar (CFNRp) y la CVRV (cuestionario NEI VFQ-25). Además, para los ojos del grupo estudio se obtuvieron de la historia clínica: la MAVC monocular (MAVC inicial) y subtipo de neovascularización macular (NVM) previas al inicio del tratamiento, el/los fármacos administrados, el número de inyecciones intravítreas en el primer año, el número total de inyecciones administrado, la duración del tratamiento y la existencia o no de actividad de la NVM en el momento de la inclusión (SD-OCT).

Resultados. La MAVC monocular y binocular de lejos de los ojos del grupo estudio fueron significativamente inferiores a las de los ojos del grupo control. Los valores de metamorfopsia (horizontal, vertical y total) fueron significativamente superiores en el grupo estudio y los valores de las cuatro frecuencias espaciales de sensibilidad al contraste,

significativamente inferiores en el grupo estudio. No encontramos diferencias del EMC y del espesor de la CFNRp entre los dos grupos. La CVRV fue significativamente inferior en los pacientes del grupo estudio, tanto la total como la de todas las subescalas del cuestionario, excepto las de salud general y el dolor ocular.

En el grupo estudio, encontramos que la MAVC binocular de lejos y el número de inyecciones intravítreas recibidas durante el primer año se correlacionaron directamente con la CVRV, mientras que la edad, el número de inyecciones recibidas en total y la duración del tratamiento se correlacionaron inversamente con la CVRV. Los pacientes con tratamiento intravítreo en su mejor ojo mostraron una CVRV significativamente inferior a la de los pacientes con tratamiento en su peor ojo o con MAVC similar en ambos ojos. Los pacientes que estaban siendo tratados en su único ojo con visión funcional tuvieron una CVRV significativamente inferior al resto de pacientes. Los pacientes con DMAEn unilateral o bilateral que estaban recibiendo tratamiento en uno o los dos ojos, respectivamente, tenían mayor CVRV que los pacientes con DMAEn bilateral que recibían tratamiento sólo en un ojo.

En el grupo estudio no encontramos relación entre la metamorfopsia y la duración del tratamiento, el número de inyecciones intravítreas recibidas, la presencia de actividad de la NVM, los cambios en la MAVC monocular de lejos y la CVRV. Tampoco encontramos una relación entre la sensibilidad al contraste y la duración del tratamiento, el número total de inyecciones intravítreas, los cambios en la MAVC monocular de lejos y la CVRV, pero sí encontramos que la sensibilidad al contraste era significativamente menor en los pacientes que presentaban signos de actividad en la NVM.

Conclusiones. Los pacientes con DMAEn en tratamiento intravítreo crónico con anti-VEGF tienen menor CVRV, más metamorfopsia y peor sensibilidad al contraste, a pesar de que tienen un EMC y espesor de la CFNRp similares al de los pacientes del grupo control. La CVRV de los pacientes con DMAEn se relaciona directamente con la MAVC binocular lejana y con el número de inyecciones intravítreas recibidas durante el primer año de tratamiento, e inversamente con la edad, el número total de inyecciones recibidas y la duración del tratamiento. Las subescalas de la CVRV que más se afectan son la visión general, la visión cercana, la conducción, las limitaciones de rol y la visión lejana. La CVRV de los pacientes con DMAEn no se relaciona con otros aspectos de la función visual como la metamorfopsia y la sensibilidad al contraste.

Abstract

Background. Age-Related Macular Degeneration (AMD) is the leading cause of irreversible blindness in developed countries and its prevalence is increasing due to rising life expectancy. Neovascular AMD (nAMD) occurs in approximately 15 % of patients and it's the most aggressive form of the disease, since it produces a rapid deterioration of central vision and therefore, a decrease in vision-related quality of life (VR-QoL). The current treatment of nAMD relies on intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs that must be administered chronically to maintain visual function.

Purpose. To evaluate VR-QoL and its different domains in patients with nAMD with chronic treatment with intravitreal injections of anti-VEGF. To analyze the influence of metamorphopsia, contrast sensitivity and other variables related to the anti-VEGF treatment in the VR-QoL of these patients.

Methods. This is an observational and cross-sectional study that includes 88 eyes of 88 Caucasian patients with nAMD receiving anti-VEGF treatment for more than one year following a treat-and-extend (T&E) regimen in real-world settings (study group), and 78 eyes of 78 patients with similar demographic characteristics and without macular alterations or with early or intermediate AMD (control group). At inclusion we determined: distance (ETDRS scale) and near (Jaeger charts) binocular best-corrected visual acuity (BCVA), monocular far BCVA, metamorphopsia (M-CHARTS™), contrast sensitivity (CSV-1000E test), central subfield thickness (CST), global thickness of the peripapillary retinal nerve fiber layer (pRNFL) and VR-QoL (NEI VFQ-25 questionnaire). In addition, the following data were obtained from the electronic health record for the study group eyes: monocular BCVA (baseline BCVA) and subtype of macular neovascularization (MNV) before initiation of the anti-VEGF treatment, drug(s) administered, number of intravitreal injections received during the first year of treatment, total number of intravitreal injections received, duration of treatment and activity or not of the MNV at the time of inclusion (SD-OCT).

Results. Monocular and binocular distance BCVA were significantly lower in the study group than in the control group. Metamorphopsia values (horizontal, vertical and total) were significantly higher in the study group. Four spatial frequencies values of contrast sensitivity were significantly lower in the study group. We did not find differences in CST and pRNFL thickness between the groups. The VR-QoL was significantly lower in study

group. All the NEI VFQ-25 subscales of the VR-QoL questionnaire were significantly lower in the study group, except those of general health and ocular pain.

In the study group, we found that distance binocular BCVA and the number of intravitreal injections received during the first year were directly correlated with the VR-QoL, while age, the total number of intravitreal injections received and the duration of treatment were inversely correlated with the VR-QoL. Patients with intravitreal treatment in their better-seeing eye showed a significantly lower VR-QoL than the patients with treatment in their worst-seeing eye or the patients with similar BCVA in both eyes. The patients who were being treated in their only functional eye had a significantly lower VR-QoL than the rest of the patients. Patients with unilateral or bilateral nAMD and treatment in one or both eyes, respectively, had higher VR-QoL than patients with bilateral nAMD receiving treatment in only one eye.

In the study group, we did not find a relationship between metamorphopsia and: the duration of treatment, the number of injections received, the activity of the MNV, the changes in the monocular distance BCVA or the VR-QoL. We also did not find a relationship in the study group between contrast sensitivity and: duration of treatment, total number of injections, changes in monocular distance BCVA or VR-QoL, but we found that contrast sensitivity was significantly lower in eyes with active neovascular lesions.

Conclusions. Patients with nAMD receiving chronic intravitreal anti-VEGF treatment have lower VR-QoL, more metamorphopsia, and poorer contrast sensitivity, despite the fact that they have CST and pRNFL thickness similar to that of control patients. The VR-QoL of patients with nAMD is directly related to the binocular distance BCVA and to the number of intravitreal injections received during the first year of treatment, and inversely to age, total number of intravitreal injections received and duration of treatment. The VR-QoL subscales most affected in nAMD patients are general vision, near vision, driving, role limitations, and distance vision. The VR-QoL of patients with nAMD is not related to other aspects of visual function such as metamorphopsia and contrast sensitivity.

Glosario de abreviaturas y acrónimos

µm	Micras
AAO	Academia Americana de Oftalmología
AFG	Angiografía con fluoresceína
AG	Atrofia geográfica
AREDS	<i>Age-Related Eye Disease Study</i>
AV	Agudeza visual
AVI	Angiografía con verde indocianina
CCG	Capa de células ganglionares
CFNR	Capa de fibras nerviosa retiniana
CNE	Capa nuclear externa
CNI	Capa nuclear interna
CPE	Capa plexiforme externa
CPI	Capa plexiforme interna
cpd	Ciclos por grado
CV	Campo visual
CVRS	Calidad de vida relacionada con la salud
CVRV	Calidad de vida relacionada con la visión
DE	Desviación estándar
DEP	Desprendimiento del Epitelio Pigmentario
DLP	Dislipemias
DM	Diabetes <i>Mellitus</i>
DMAE	Degeneración Macular Asociada a la Edad
DMAEn	Degeneración Macular Asociada a la Edad neovascular
EPR	Epitelio Pigmentario de la Retina
ETDRS	<i>Early Treatment Diabetic Retinopathy Study</i>
FDA	Agencia de medicamentos y alimentos
FR	Fotorreceptores
FIR	Fluido intrarretiniano
FRCV	Factor de riesgo cardiovascular
FSR	Fluido subretiniano
HGURS	Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia
HTA	Hipertensión Arterial
iv	Intravítreo
IP	Investigador principal
kDa	kiloDalton
MAR	Ángulo mínimo de resolución
MAVC	Mejor agudeza visual corregida

MB	Membrana de Bruch
mm	Milímetros
mmHg	Milímetros de Mercurio
MNV	Membrana neovascular
n	Tamaño de la población muestral
NEI VFQ	<i>National Eye Institute Visual Function Questionnaire</i>
nm	Nanómetro
NVM	Neovascularización macular
NV	Neovascularización
OCT	Tomografía de coherencia óptica
OCT-A	Angiografía por tomografía de coherencia óptica
OMS	Organización Mundial de la Salud
p	Nivel de significación estadística
PRN	<i>Pro re nata</i>
PROMs	<i>Patient Reported Outcomes Measures</i> , resultados comunicados
RAP	Proliferación angiomasosa retiniana
SD-OCT	OCT de dominio espectral
SEE	<i>Spanish Eyes Epidemiological Study</i>
SEO	Sociedad Española de Oftalmología
SERV	Sociedad Española de Retina y Vítreo
SNP	<i>Single nucleotide polymorphisms</i> , polimorfismos de nucleótido
T&E	<i>Treat and extend</i>
TFD	Terapia fotodinámica
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular

Lista de figuras

Figura 1 - Esquema de la anatomía topográfica de la mácula (a= foveola; b= fóvea; c= parafóvea; d= perifóvea).....	4
Figura 2 – Clasificación clínica de la DMAE (Ferris y cols., 2013).....	7
Figura 3 - Retinografía de las distintas formas clínicas de la DMAE. (a= normal, b= DMAE precoz, c= DMAE intermedia, d= DMAE neovascular, e= DMAE atrófica avanzada, f= cicatriz disciforme). Imagen tomada de Cheung y cols., 2014.	7
Figura 4 – Tabla comparativa de prevalencias de DMAE en distintos estudios poblacionales. Tomada y modificada de Casaroli-Marano y cols., (2011).....	10
Figura 5 - Pirámide de población en España por sexos en el año 2000 y 2050. (Fuente: www.populationpyramid.net , datos consultados en enero de 2021).....	12
Figura 6 - Porcentajes de individuos en los grupos de edad mayores de 65 años en la población española en el año en curso y proyecciones hasta 2050. (Fuente: Indicadores de crecimiento y estructura de la población, Instituto Nacional de Estadística. Datos consultados en enero de 2021).....	12
Figura 7 - Factores de riesgo de DMAE. (Tomada y adaptada de: Velilla y cols., 2013).	14
Figura 8 - Cambios en la mácula secundarios al envejecimiento vs degeneración macular asociada a la edad (tomado y adaptado de Zarbin y cols., 2004). (EPR: epitelio pigmentario de la retina, AG: atrofia geográfica, NVM: neovascularización macular).	22
Figura 9 - Correlación tomográfica en OCT de mácula (superior) con imagen histológica por inmunohistoquímica (inferior) de las diferentes capas de la retina. Imagen tomada de Cuenca y cols., 2020.....	27
Figura 10 - Clasificación de la DMAE neovascular según la imagen en OCT estructural (Spaide y cols., 2020).....	28
Figura 11 - Neovascularización tipo 1 (NV tipo 1): el crecimiento de los neovasos procede de la coriocapilar, quedando por debajo del epitelio pigmentario (EPR) (Imagen tomada de Spaide y cols., 2020).....	29
Figura 12 - Neovascularización tipo 2 (NV tipo 2): el crecimiento de los neovasos se produce desde la coriocapilar invadiendo y atravesando el epitelio pigmentario (EPR), quedando el complejo neovascular entre el EPR y el espacio subretiniano (Imagen tomada de Spaide y cols., 2020).....	31

Figura 13 - Neovascularización tipo 3 (NV tipo 3): el crecimiento inicial de los neovasos se produce desde el plexo capilar profundo, invadiendo la retina interna y alcanzando el epitelio pigmentario (EPR) en fases tardías (Imagen tomada de Spaide y cols., 2020).....	32
Figura 14 - Evolución del tratamiento médico de la DMAE neovascular. (*: actualmente en desuso; **: fuera de ficha técnica).	35
Figura 15 - Representación esquemática de distintos fármacos antiangiogénicos. A la izquierda: ranibizumab, en el centro: bevacizumab, y a la derecha: aflibercept. Imagen tomada de: Lode y cols., 2019.	37
Figura 16 - Medida del ángulo alfa (α) en la evaluación de la agudeza visual. (d=distancia del sujeto al optotipo; h= altura del optotipo) (Imagen tomada de Martín Herranz y cols., 2011).....	44
Figura 17 - Notación de las fracciones de Snellen. Imagen tomada de Brodie y cols.. (2019) ⁽¹⁰⁸⁾	45
Figura 18 - Optotipo estándar tipo ETDRS.	45
Figura 19 - Categorías de deficiencia visual y ceguera (CIE-10, 1992). (MAVC= mejor agudeza visual corregida; cat= categoría).....	47
Figura 20 - Test de la rejilla de Amsler sobre fondo negro.	49
Figura 21 - Diagramas del test M-CHARTS™.	50
Figura 22 - Frecuencia espacial: número de ciclos subtendidos en el ojo por grado. Un ciclo por grado (izquierda), dos ciclos por grado (derecha) (imagen tomada de Kallonatis y cols., 1995).	51
Figura 23 - Rejilla de patrón de onda cuadrado (izquierda) y patrón sinusoidal (derecha). 52	
Figura 24 - Test de sensibilidad al contraste de Mars.....	53
Figura 25 . Ejemplo de dos diagramas del test M-CHARTS™ tipo I.....	77
Figura 26 - Ejemplo de diagramas del test M-CHARTS™ tipo II.	78
Figura 27 - Ejemplo de diagramas del test M-CHARTS™ para baja visión.	78
Figura 28 - Test CSV-1000E. (Imagen tomada de: https://www.vectorvision.com/csv1000-contrast-sensitivity).....	80
Figura 29 - Hoja de resultados del protocolo cubo macular de uno de los ojos con DMAE neovascular incluidos en el estudio mostrando la rejilla ETDRS y los valores de espesor y volumen de la mácula.	82
Figura 30 – Hoja de resultados del protocolo círculo de papila de uno de los pacientes con DMAE neovascular incluidos en este estudio que muestra el espesor de la CFNRp global (G).	83

Figura 31 - Neovascularización macular tipo 1 de uno de los ojos del grupo estudio.....	88
Figura 32 - Neovascularización macular tipo 2 de uno de los ojos del grupo estudio.....	88
Figura 33 - Neovascularización macular tipo 3 de uno de los ojos del grupo estudio.....	89
Figura 34 - Número de ojos con esclerosis de cristalino, catarata o pseudofaquia en los dos grupos de estudio y comparación entre los grupos (comparación de Bonferroni). * = diferencias significativas entre los grupos.	98
Figura 35 – Tipo inicial de neovascularización macular en los ojos del grupo estudio. (n= número de ojos; %= porcentaje sobre el total).	106
Figura 36 – Número y porcentaje de pacientes con neovascularización uni o bilateral y tratamiento intravítreo. (iv= intravítreo; n= número de ojos; %= porcentaje sobre el total).....	107
Figura 37 – Número (n) y porcentaje de ojos (%) en función del fármaco anti-VEGF que habían recibido.....	107
Figura 38 – Número (n) y porcentaje de ojos (%) según el intervalo entre las inyecciones intravítreas en el momento de su inclusión en el estudio.....	108

Lista de tablas

Tabla 1 - Equivalencias de agudeza visual. Tomada de Gregori, 2010.	76
Tabla 2 - Valores logarítmicos de sensibilidad al contraste según la frecuencia espacial (A-D).....	81
Tabla 3 - Distribución de los ítems del test NEI VFQ-25 en función de cada subescala	84
Tabla 4 - Puntuación de las diferentes respuestas a cada pregunta o ítem del cuestionario NEI FQ-25.	85
Tabla 5 – Clasificación de los ojos en función de la MAVC con respecto al ojo contralateral (adaptación de Bressler y cols., 2010).	87
Tabla 6 - Clasificación en subgrupos de evolución de la mejor agudeza visual corregida....	87
Tabla 7 - Variables demográficas y clínicas y comparación entre grupos	96
Tabla 8 – Variables oculares y comparación entre grupos.	97
Tabla 9 - Variables de la exploración oftalmológica de la MAVC en los dos grupos y comparación entre grupos.....	100
Tabla 10 - Variables del test M-CHARTS y su comparación entre los dos grupos.	101
Tabla 11 - Variables del test CSV-1000E en los dos grupos y su comparación entre grupos.	102
Tabla 12 - Variables medidas mediante SD-OCT en los dos grupos y comparación entre grupos	103
Tabla 13 – Puntuaciones de calidad de vida relacionada con la visión (cuestionario NEI VFQ-25) y comparación entre los dos grupos.....	104
Tabla 14 - Variables relacionadas con la MAVC monocular de los ojos incluidos en el grupo estudio.....	105
Tabla 15 - Variables relacionadas con el tratamiento anti-VEGF intravítreo de los ojos del grupo estudio.	109
Tabla 16 - Evolución de la agudeza visual y tipo inicial de neovascularización macular y su relación con el número de inyecciones intravítreas en el primer año de tratamiento.	111
Tabla 17 – Metamorfopsia total y duración del tratamiento intravítreo y su relación con el número total de inyecciones.....	112
Tabla 18 - Metamorfopsia y actividad de la neovascularización.	113
Tabla 19 - Variables de la metamorfopsia en los diferentes subgrupos según la evolución de la agudeza visual	114

Tabla 20 – Relación entre metamorfopsia horizontal, vertical y total con la puntuación total del cuestionario NEI VFQ-25.	114
Tabla 21 - M-CHARTS y puntuación total del cuestionario NEI VFQ-25.	114
Tabla 22 - Correlación entre la sensibilidad al contraste del test CSV-1000E (frecuencias A-D) y la duración tratamiento y el número total de inyecciones.	115
Tabla 23 – Sensibilidad al contraste del test CSV-1000E (frecuencias A-D) y actividad de la neovascularización.....	116
Tabla 24 – Sensibilidad al contraste del test CSV-1000E y evolución de la agudeza visual	116
Tabla 25 - Correlación entre la sensibilidad al contraste del test CSV-1000E (frecuencias A-D) y la puntuación total del cuestionario NEI VFQ-25.	117
Tabla 26 - Puntuación total del cuestionario NEI VFQ-25 y su relación con la edad, variables de la exploración oftalmológica y variables relacionadas con el tratamiento anti-VEGF...	119
Tabla 27 - Puntuación total del cuestionario NEI VFQ-25 y su relación con la MAVC binocular de lejos en el ojo incluido y el contralateral y otras variables relacionadas con el tipo de neovascularización y el tratamiento anti-VEGF.....	120
Tabla 28 – Resultados del modelo de regresión lineal multivariante para estudiar la influencia de las diferentes variables analizadas sobre las puntuaciones del cuestionario NEI VFQ-25 en todos los pacientes incluidos en el estudio	122
Tabla 29 - Resultados del modelo de regresión lineal multivariante para estudiar la influencia de las diferentes variables analizadas sobre las puntuaciones del cuestionario NEI VFQ-25 en los pacientes del grupo de estudio.....	124

CAPÍTULO I.

Introducción

1. Degeneración macular asociada a la edad

La DMAE es, actualmente, la principal causa de baja visión y ceguera en los países desarrollados en personas mayores de 55 años. Esta enfermedad ocular es progresiva y altamente invalidante ya que afecta a la mácula, zona de la retina responsable de la visión discriminativa, produciendo una pérdida de la visión central que influye negativamente en la calidad de vida de la mayoría de las personas afectadas. En esta Tesis Doctoral hemos investigado la calidad de vida relacionada con la visión (CVRV) de pacientes con DMAE que están siendo tratados con inyecciones intravítreas de fármacos antiangiogénicos. A continuación, realizamos una revisión de la anatomía de la retina, de la DMAE y en especial de su forma neovascular, del estado actual de su tratamiento y las opciones de terapia antiangiogénica. Además, analizamos las formas de evaluación de la función visual y de la CVRV en los pacientes que padecen esta enfermedad.

1.1. La retina

La retina es el tejido que recubre la superficie interna del globo ocular y tiene como función la recepción y proceso inicial del estímulo luminoso que convierte en impulsos eléctricos que se transmiten a través de la vía óptica hasta el sistema nervioso central. La retina está formada por diez capas, que, desde la más interna a la más externa son: membrana limitante interna (MLI), capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR), capa de células ganglionares (CCG), capa plexiforme interna (CPI), capa nuclear interna (CNI), capa plexiforme externa (CPE), capa nuclear externa (CNE), membrana limitante externa (MLE), capa de los fotorreceptores (FR) y epitelio pigmentario de la retina (EPR). Externamente a esta última capa se encuentran la membrana de Bruch (MB) y la coroides.

La mácula es la región de la retina que se encuentra entre las arcadas vasculares temporales-ocupando el centro del polo posterior del ojo y mide alrededor de 5,5 mm de diámetro. La mácula es la zona de la retina más especializada y es la responsable de la visión precisa y la estereopsis. Topográficamente, la mácula se puede dividir en varias regiones en forma de anillos concéntricos que se denominan, desde periferia hacia la zona más central, la perifóvea, la parafóvea, la fóvea, la foveola y el umbo, que constituye la depresión en el centro de la foveola (1) (**Figura 1**). El área macular tiene un color amarillento debido a la alta concentración de pigmentos xantófilos que contiene,

fundamentalmente luteína y zeaxantina, que tienen la capacidad de absorber la luz de longitud de onda azul y proteger la mácula frente al estrés oxidativo.

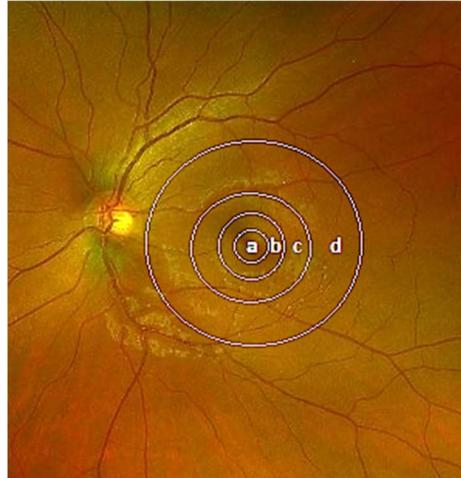


Figura 1 - Esquema de la anatomía topográfica de la mácula (a= foveola; b= fovea; c= parafovea; d= perifovea).

La retina recibe su nutrición por un sistema dual. Las capas más externas de la retina (CPE, CNE, FR, y EPR) reciben sus nutrientes de la coriocapilar, que es la capa más interna de la red vascular coroidea. Por ello, las capas externas de la retina no contienen vasos, ya que su aporte metabólico depende de la vascularización coroidea. Las capas medias e internas de la retina tienen una red vascular que procede de la arteria central de la retina, que se subdivide en dos plexos capilares: profundo, que irriga las capas medias de la retina (CNI y CPI), y superficial que nutre las capas más internas de la retina (CFNR y CCG) (2). La porción central de la fovea es avascular y se nutre exclusivamente de la coriocapilar.

1.2. Concepto de degeneración macular asociada a la edad

La DMAE es una enfermedad crónica degenerativa de la mácula cuyo principal factor de riesgo es la edad. La afectación de la mácula provoca una disminución de la agudeza visual (AV) central mermando por ello, entre otras, la capacidad de leer, conducir y reconocer rostros, lo que repercute de manera decisiva en la calidad de vida de las personas que la padecen. La fisiopatogenia de la DMAE es muy compleja y todavía no está del todo dilucidada, ya que, además de su asociación al envejecimiento, se ha demostrado en ella la contribución de factores predisponentes múltiples como los genéticos, ambientales o nutricionales (3,4).

La DMAE produce alteraciones típicas degenerativas y progresivas en la retina externa y la coriocapilar que provocan la atrofia de los FR y del EPR. Los cambios morfológicos más característicos y precoces de esta enfermedad son la aparición de drusas y alteraciones pigmentarias. Estas lesiones gradualmente aumentan en número y tamaño. En fases avanzadas de la enfermedad, suele observarse una progresión a la atrofia y/o a la aparición de lesiones neovasculares en la mácula.

La DMAE es una patología progresiva que puede llegar a causar ceguera irreversible, con la consecuente limitación de la autonomía y calidad de vida del paciente. La importancia del conocimiento y manejo de esta enfermedad radica en que parte de esta ceguera es considerada evitable cuando el diagnóstico es temprano y se instaura el tratamiento adecuado de forma precoz.

1.3. Evolución natural de la enfermedad

La forma inicial de la DMAE se caracteriza por la presencia de drusas y cambios de pigmentación en la mácula. Las drusas son depósitos de material extracelular que se localizan entre la membrana basal de las células del EPR y la MB. Existen distintos tipos de drusas que van variando en número, tamaño y localización con la progresión natural de la enfermedad. Entre estos tipos se encuentran las drusas duras, las drusas blandas, los depósitos drusenoides subretinianos (drusas reticulares), las drusas cuticulares y las paquidrusas. Cada uno de estos tipos tiene unas características propias y un comportamiento, que condicionan la evolución y el pronóstico de la enfermedad. Estas lesiones pueden reabsorberse, coalescer y fusionarse, dar lugar a desprendimientos del epitelio pigmentario de la retina (DEP), calcificarse o progresar a la atrofia completa o

incompleta del EPR y de la retina externa (atrofia geográfica). Cuando esta atrofia geográfica es extensa, hablamos de forma atrófica o seca de la enfermedad, que es la más frecuente.

Con la evolución de la enfermedad, además, puede producirse el crecimiento de una formación neovascular que parte generalmente de la coroides y tiene la capacidad de atravesar la MB y el EPR e introducirse en la retina neurosensorial, producir sangrados y extravasación del contenido celular (DMAEn, húmeda o exudativa). Estas neovascularizaciones alteran la morfología y funcionalidad de la retina de forma aguda, y sin el tratamiento adecuado suelen desarrollar de forma irreversible una cicatriz disciforme sobreelevada en la región macular (**Figura 3**) (5).

1.4. Formas clínicas

1.4.1. Clasificación actual

En 2013, tras la reunión de un consenso de expertos liderados por Ferris, se introdujo una nueva clasificación clínica de la DMAE obtenida mediante el método Delphi que permitió unificar la terminología (6). Esta clasificación se basa en los hallazgos funduscópicos observados en un área de dos diámetros de disco alrededor del centro de la fóvea, en personas mayores de 55 años, y distingue entre envejecimiento fisiológico y DMAE de la siguiente manera:

- Se considera envejecimiento normal de la mácula la presencia de drusas pequeñas, definidas como lesiones menores de 63 μm de diámetro, en ausencia de cambios pigmentarios.
- Las formas precoces de DMAE son aquellas caracterizadas por la presencia de drusas de tamaño intermedio (entre 63 y 125 μm de diámetro) y sin cambios pigmentarios maculares asociados (donde se incluyen lesiones hipopigmentadas y/o hiperpigmentadas).
- Se consideran formas de DMAE intermedia aquellas en las que existen una o ambas de las siguientes condiciones: presencia de drusas grandes (mayores de 125 μm de diámetro) y/o cambios pigmentarios maculares con drusas intermedias.
- Finalmente, las formas avanzadas de DMAE son aquellas en las que hay evidencia de AG o una de las distintas formas de NVM.

Esta clasificación es la más aceptada en la actualidad, ya que, además de distinguir entre hallazgos fisiológicos asociados a la edad y hallazgos patológicos, es de fácil manejo y aplicación en la práctica clínica habitual, puesto que no necesita técnicas complementarias y basta con la exploración rutinaria del fenotipo de la DMAE mediante el estudio del fondo de ojo.

DMAE precoz	- Drusas intermedias (63 y 125 μm) - Ausencia de cambios pigmentarios
DMAE intermedia	- Drusas grandes (>125 μm) y/o - Cambios pigmentarios con drusas intermedias
DMAE avanzada	- Atrofia geográfica y/o - Neovascularización macular

Figura 2 – Clasificación clínica de la DMAE (Ferris y cols., 2013)

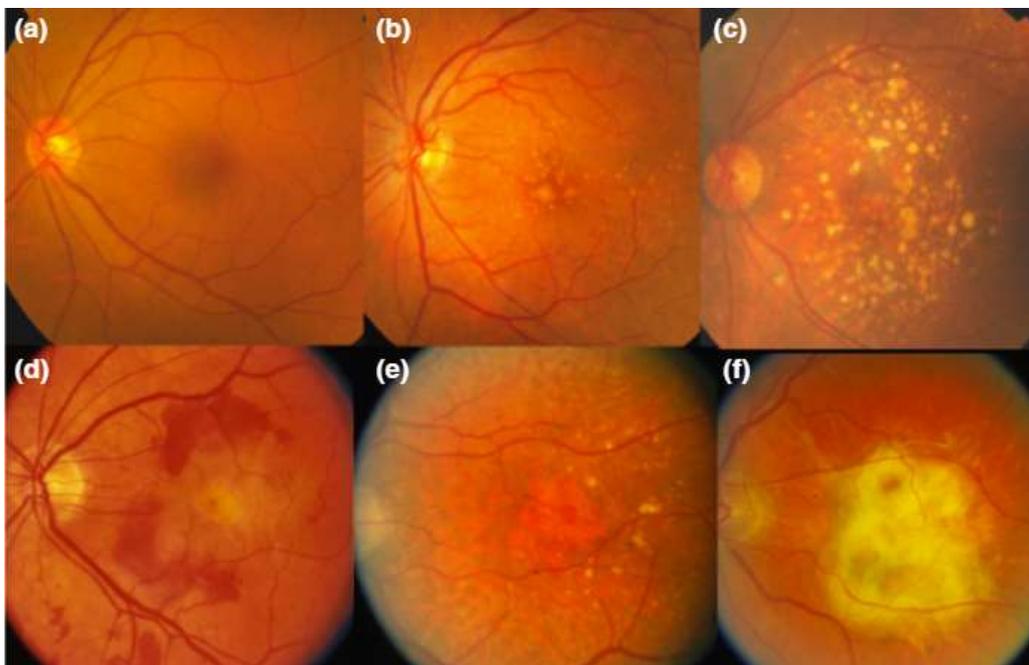


Figura 3 - Retinografía de las distintas formas clínicas de la DMAE. (a= normal, b= DMAE precoz, c= DMAE intermedia, d= DMAE neovascular, e= DMAE atrófica avanzada, f= cicatriz disciforme).
Imagen tomada de Cheung y cols., 2014.

La DMAE es una enfermedad bilateral. Sin embargo, su presentación y curso clínico es generalmente asimétrico, pudiendo, por lo tanto, detectarse un grado de afectación diferente en cada ojo de un mismo paciente. En el *Beaver Dam Eye Study* concretaron que en los pacientes con DMAE avanzada atrófica o neovascular en un ojo, alrededor del 22 % de los ojos contralaterales desarrollaban cambios similares con afectación foveal en los siguientes 5 años (7). Posteriormente, en el estudio AREDS (*Age-Related Eye Disease Study*)(8), en pacientes con DMAE avanzada en un ojo, estimaron que el riesgo de progresión a DMAE avanzada en el ojo contralateral iba desde un 35 % a un 50 % en los 5 años posteriores al diagnóstico del primer ojo, dependiendo del fenotipo y afectación que presentase éste.

1.4.2. DMAE atrófica

La DMAE atrófica, también llamada DMAE seca, es la más frecuente, ya que representa alrededor del 85 % de los pacientes diagnosticados de DMAE. Además, en enfermos mayores de 85 años es cuatro veces más frecuente que la DMAE (9).

Esta forma de DMAE se caracteriza por la existencia de drusas y alteraciones hipopigmentadas o hiperpigmentadas en la mácula, que no suelen considerarse significativas hasta que superan las 175 μm de diámetro. Paulatinamente, estas alteraciones van evolucionando hasta la conocida como atrofia geográfica (AG), descrita inicialmente así por *Gass* y por *Blair* en los años 70 (10,11). Aunque este término se sigue empleando, la denominación más reciente aceptada para esta fase de la enfermedad es la de atrofia geográfica macular, y se puede clasificar de varias maneras: por un lado, en función de si presenta afectación foveal o no; por otro, la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV), propone la clasificación en función de la velocidad de progresión. Otros autores han propuesto clasificaciones en función de la imagen que aportan técnicas diagnósticas como la autofluorescencia.

Clínicamente, la DMAE se caracteriza por presentar escasa sintomatología en las fases precoz e intermedia. Conforme avanza la enfermedad y la atrofia, los pacientes presentan disminución progresiva de la AV, con escotoma central y metamorfopsia si se afecta la zona central de la mácula.

1.4.3. DMAE neovascular

La DMAE_n, húmeda o exudativa, se define por el desarrollo de una red de neovasos de origen principalmente coroideo, que clásicamente se ha denominado neovascularización coroidea o membrana neovascular. La forma neovascular de la DMAE aparece sólo en el 15 % de los casos, y puede desarrollarse en el contexto de una DMAE atrófica avanzada y consiste en la irrupción en la retina de una estructura formada, sobre todo, por neovasos con tendencia a desarrollar un crecimiento progresivo en el área macular que, aunque generalmente se acepta que tienen su origen en la coroides, en algunos casos se puede originar también en la retina. Por ello, actualmente se ha propuesto utilizar para denominarla el término de neovascularización macular (NVM) (12).

Las NVM se pueden clasificar, en función de su localización en la mácula y cercanía a la fóvea, en subfoveales (afectación foveal central), yuxtafoveales (localizadas entre 1 y 200 μm del centro de la fóvea), extrafoveales (a más de 200 μm de la fóvea) y yuxtapapilares (adyacentes al disco óptico).

Inicialmente, en la DMAE_n no suele haber exudación ni sintomatología asociada, y los cambios en el fondo de ojo pueden pasar desapercibidos. Con el aumento del flujo sanguíneo en la red neovascular, el endotelio se descompensa, produciendo exudación y extravasación de sangre, células inflamatorias y exudados de contenido lipídico por debajo y por encima del EPR, provocando edema macular. Debido a esto, en el fondo de ojo se pueden observar desde lesiones elevadas blanco-grisáceas, exudación lipídica amarillenta, hemorragias subretinianas e intrarretinianas y desprendimientos de retina exudativos. Estas alteraciones originan una pérdida de AV indolora de rápida instauración, con metamorfopsia y escotoma central cuando la neovascularización se localiza en la fóvea o próxima a la misma. Finalmente, la enfermedad progresa de forma natural hasta un estado de cronificación y regresión de la NVM con acumulación de células inflamatorias, fibroblastos, hiperplasia del EPR y tejido fibrovascular, que destruyen la arquitectura de la retina y generan áreas de fibrosis subretiniana macular y cicatrices disciformes. En esta última fase se deteriora gravemente y de forma irreversible la visión central.

1.5. Epidemiología

Se estima que alrededor de un 9 % de la población mundial está afectado por cualquier estadio de DMAE según grandes estudios poblacionales (13,14), pero gran parte de la población desconoce que padece la enfermedad por presentarla en fases precoces y no haberse afectado todavía la AV. Sin embargo, la DMAE es una de las principales causas de ceguera legal en el mundo, tras los defectos de refracción no corregidos y las cataratas. Aunque no existen registros poblacionales globales sobre DMAE, se estima que en la actualidad afecta a alrededor de 196 millones de personas en el mundo (13).

En los países desarrollados, donde los defectos refractivos se corrigen y la catarata se interviene, la DMAE es la causa más frecuente de discapacidad visual y ceguera legal en personas mayores de 55 años, habiéndose calculado que afecta a entre un 15 y 20 % de la población. Se acepta que la prevalencia de la enfermedad en Estados Unidos y la Unión Europea es similar, afectando a 14 y 15 millones de personas, respectivamente. De los pacientes afectados en estas poblaciones, alrededor de 2 millones de pacientes en EE.UU y 2,7 millones de pacientes en Europa sufren estadios avanzados de la enfermedad (15).

La prevalencia de la DMAE es muy variable según los grupos de edad, y existen diferencias entre los grandes estudios poblacionales clásicos (**Figura 4**). Las cifras de prevalencia que obtenemos de estos estudios son de entre el 0,3 y 8,5 % en Estados Unidos (Los Angeles Latino Eye Study (16)), de entre 0,7 y 18,5 % en Australia (Beaver Dam Eye Study (17), Blue Mountains Eye Study (18)), de alrededor del 3,3 % en Europa (EUREYE (19)), y de entre un 1,3 y 5,7 % en España (Spanish Eyes Epidemiological Study, SEE (9)).

Estudio	Prevalencia (edad)		
<i>Beaver Dam Eye Study</i> , Australia, 1992	1,4 % (65-74 años)		7,1 % (≥75 años)
<i>Blue Mountais Eye Study</i> , Australia, 1995	0,7 % (65-74 años)	5,4 % (75-84 años)	18,5 % (≥85 años)
<i>Los Ángeles Latino Eye Study</i> , EEUU, 2004	0,3 % (60-69 años)	1,5 % (70-79 años)	8,5 % (≥80 años)
<i>European Eye Study (EUREYE)</i> , Europa, 2006	3,3 % (≥65 años)		
<i>Spanish Eyes Epidemiological Study</i> , España, 2011	1,3 % (65-74 años)		5,7 % (≥75 años)

Figura 4 – Tabla comparativa de prevalencias de DMAE en distintos estudios poblacionales. Tomada y modificada de Casaroli-Marano y cols., (2011).

Teniendo en cuenta los datos de estos estudios, la prevalencia de la DMAE en la población caucásica en general es de entre el 0,2 % y 5,4 % para personas de entre 60 y 85 años, y de entre el 12 % y el 30,8 % en las de 85 años o más (20).

Para obtener los datos de prevalencia de DMAE en la población española se realizó un meta-análisis por grupos de edad obteniéndose una prevalencia del 0,34 % en el grupo de 55 a 64 años, del 1,4 % en el de 65 a 74 años, del 4,7 % en el grupo de entre 75 y 84 años, y del 15,5 % en personas mayores de 85 años (21).

Debido a que la DMAE es una enfermedad que aparece con la edad y de evolución progresiva, su prevalencia se está incrementando por el aumento creciente de la esperanza de vida y por el consecuente envejecimiento progresivo de la población. Existen datos que apuntan que en 2040 padecerán la enfermedad alrededor de 288 millones de personas, y la DMAE constituye ya actualmente un problema sociosanitario de primer orden en los sistemas de salud de todo el mundo (13).

Estudios recientes también corroboran que en Europa, partiendo de 15 millones de personas afectadas por DMAE precoz en 2013, se espera un incremento de hasta 21,5 millones en el año 2040, mientras que en el caso de DMAE avanzada, la cifra se duplicaría de 2,7 millones en 2013 a 4,8 millones de enfermos en 2040 (22).

En la actualidad, en España, la pirámide poblacional se encuentra invertida, con mayor proporción de individuos adultos y ancianos que niños y jóvenes (**Figura 5**). La población con edad superior a 65 años representa el 19 % del total de la población española (**Figura 6**). Según las proyecciones poblacionales del Instituto Nacional de Estadística, para el año 2050 se estima que la pirámide poblacional se invertirá todavía más, de forma que la población española mayor de 65 años será superior al 30 % (**Figuras 5 y 6**) y, por lo tanto, aumentará la incidencia y prevalencia de la DMAE de forma significativa.

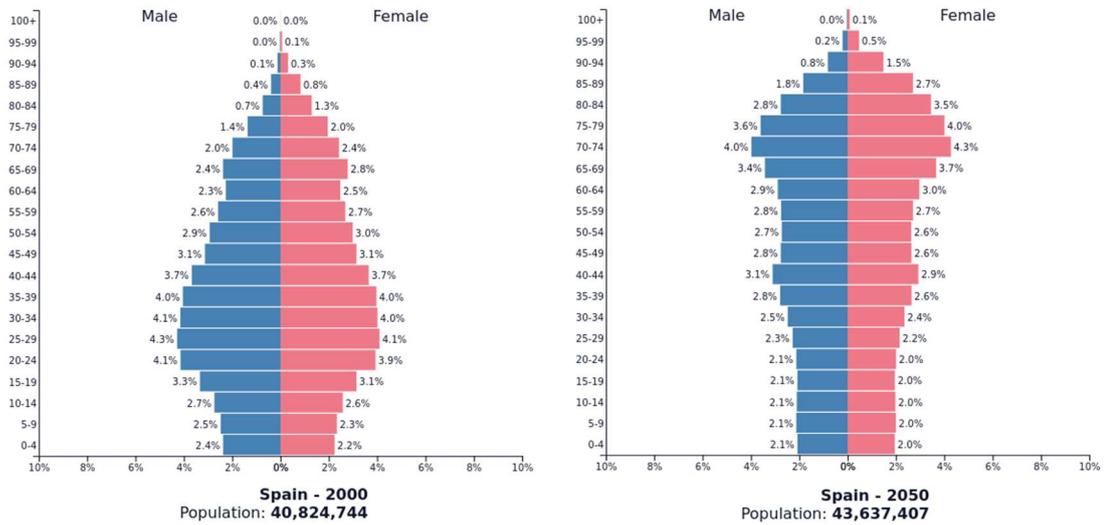


Figura 5 - Pirámide de población en España por sexos en el año 2000 y 2050.
 (Fuente: www.populationpyramid.net, datos consultados en enero de 2021)

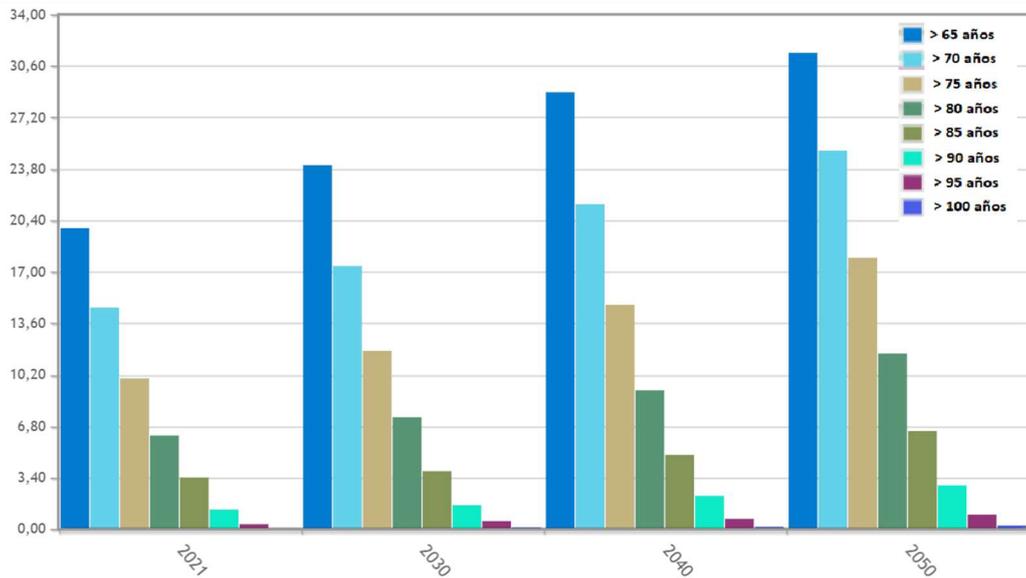


Figura 6 - Porcentajes de individuos en los grupos de edad mayores de 65 años en la población española en el año en curso y proyecciones hasta 2050. (Fuente: Indicadores de crecimiento y estructura de la población, Instituto Nacional de Estadística. Datos consultados en enero de 2021)

En nuestro país, la DMAE, de forma similar a lo que ocurre en el resto de países desarrollados, constituye la primera causa de ceguera legal. En 2005, se calculó que había 311.400 casos de enfermos de DMAE en España y se concluyó que, de acuerdo con las estimaciones poblacionales de ese momento, como consecuencia del envejecimiento de la población, se superaría la cifra de 565.800 personas afectadas por la enfermedad en el año 2025 (21). De hecho, estimaciones más recientes postulan que actualmente en España la DMAE afecta a más de 800.000 personas, de las que alrededor de 70.000 presentan ceguera legal (23).

1.6. Factores de riesgo

La DMAE está asociada al envejecimiento y los cambios estructurales y fisiológicos degenerativos de la retina, que, aunque por sí solos no explican la aparición de la enfermedad, sí constituyen el principal factor de riesgo, siendo muy infrecuente su aparición antes de los 50 años.

Se sabe que la DMAE es una patología de etiología multifactorial y, además de la edad, se han propuesto otros factores de riesgo que favorecen la aparición de la enfermedad. Es importante destacar que las asociaciones y factores de riesgo analizados en los principales estudios observacionales no deben interpretarse como relaciones de causa y efecto, ya que puede haber otros aspectos que no se han tenido en cuenta. En 2013, el grupo de Velilla (24) planteó una lista donde resumía los posibles factores de riesgo de DMAE investigados y propuestos hasta ese momento (**Figura 7**), aunque en la actualidad se admite que los factores que más se asocian a DMAE son la edad, la historia familiar y el tabaquismo. A continuación vamos a revisar la bibliografía publicada respecto a la influencia de los diferentes factores de riesgo en la aparición de la DMAE.

Factores de riesgo no modificables de DMAE	
Edad	Historia familiar de DMAE
Género	Polimorfismos en factor H, 2, 3 y B del complemento, HTRA-1 o CX3CR1
Etnia / raza	Color de iris
Hipermetropía	Esclerosis nuclear del cristalino
Factores de riesgo modificables de DMAE	
Tabaco	Índice de masa corporal elevado
Hipertensión arterial	Diabetes mellitus
Hipercolesterolemia	Consumo elevado de alcohol
Enfermedad renal crónica	Tratamiento hormonal sustitutivo
Baja actividad física y sedentarismo	Exposición solar
Cardiopatía isquémica	Ictus
Cirugía de catarata	Infección por <i>Chlamydia Pneumoniae</i>
Dieta pobre en antioxidantes	Dieta pobre en ácidos grasos omega-3

Figura 7 - Factores de riesgo de DMAE.
 (Tomada y adaptada de: Velilla y cols., 2013).

1.6.1. Edad

El principal factor de riesgo conocido para desarrollar DMAE es la edad, siendo una enfermedad poco frecuente en menores de 55-60 años y aumentando de forma significativa con el envejecimiento (17). Uno de los estudios clásicos de referencia que avala estos datos es el *Framingham Eye Study*, en el que el 6,4 % de los pacientes de entre 65 y 74 años tenía DMAE, incrementándose este valor al 19,7 % en el caso de los mayores de 75 años (25).

Se cree que, conforme va aumentando la edad, se va incrementando el estrés oxidativo y esto produce cambios degenerativos en la retina como el depósito focal de detritus acelulares entre el EPR y la MB. Estos depósitos forman las denominadas drusas y son las que actuarían como detonante de una respuesta inflamatoria, que sería en último extremo la responsable del desarrollo de la enfermedad.

1.6.2. Historia familiar y susceptibilidad genética

En la actualidad, existe un gran interés por el estudio de la susceptibilidad genética, especialmente en aquellos casos de inicio precoz de la enfermedad o historia familiar conocida. Desde hace años se ha observado que los familiares de primer grado de afectados por DMAE tienen más riesgo de padecer la enfermedad, y que, además, en estos casos la patología suele aparecer en edades más tempranas y con fases más avanzadas de la misma (26,27).

Se han descrito diferentes mutaciones genéticas (biomarcadores genéticos) que se asocian a una mayor probabilidad de desarrollar DMAE y progresión a formas avanzadas de la enfermedad (28). Estas mutaciones se han observado en varios genes de la vía del complemento, de la angiogénesis y de las vías del estrés oxidativo. Se han descrito mutaciones en 52 genes localizados en 34 *locus* diferentes, entre los que se encuentran los genes CFH, C3, C2, ARMS2, FB, CFHR4, CFHR5 y F13B (29).

Los estudios de asociación de genoma completo (GWAS) han corroborado los *loci* de riesgo de DMAE en la vía alternativa del complemento. La alteración desencadenante de DMAE más reconocida hasta la fecha es la producida por los polimorfismos de nucleótido único (SNPs o *single nucleotide polymorphisms*) relacionados sobre todo con la vía inflamatoria del complemento y los polimorfismos del factor H (polimorfismo Y402H), descritos hace años (30). El producto de este gen CFH participa en la regulación del sistema del complemento mediante la unión al factor C3b, representando un papel regulador clave del sistema inmunológico innato. La alteración en esta unión conduce a una regulación defectuosa de la vía alternativa del complemento produciendo una regulación pro-inflamatoria mediada por complejos de ataque a la membrana.

Se han descrito además mutaciones concretas en otros genes que pueden incrementar el riesgo de DMAE como los SNPs del ARMS2, HTRA1 y PLEKHA1, que, aunque no está esclarecido aún su papel en la fisiopatología, se ha postulado su posible papel en la vía inflamatoria del complemento y en la angiogénesis (28,31,32).

1.6.3. Tabaquismo

Son numerosos los estudios que han demostrado que el riesgo de padecer DMAE se incrementa de 2 a 4 veces en fumadores y exfumadores respecto a aquellas personas no fumadoras (33–35); si, además, los fumadores son homocigotos para CFH Y402H o ARMS2, existe un riesgo adicional de desarrollo de la forma neovascular de la enfermedad más tempranamente (36). También se ha demostrado que en individuos menores de 85 años, persiste el riesgo de desarrollar la enfermedad hasta 20 años después de haber suspendido el hábito (37). Además, según el estudio EUREYE existe un riesgo incrementado de padecer DMAE avanzada en ambos ojos en individuos fumadores (38). Por todo ello, se considera que el tabaco es uno de los principales factores de riesgo de DMAE, y el factor modificable más importante ya que aumenta el riesgo de desarrollar la enfermedad de forma dosis-dependiente, particularmente la forma neovascular de la enfermedad (24,37). El tabaquismo es un factor de riesgo modificable, y por ello se aconseja que los pacientes con DMAE dejen el tabaco, sobre todo en aquellos que ya padecen la forma neovascular de la enfermedad (35,38).

Se ha visto que el tabaco produce daño y alteración en la regulación del endotelio vascular, produciendo un aumento de la inflamación y del estrés oxidativo, lo que podría generar cambios histopatológicos a nivel macular, disminución del flujo coroideo (hipoxia) y activación del sistema inmunitario mediante la vía del complemento. Además, el tabaco se asocia a la disminución de niveles plasmáticos de antioxidantes como la vitamina C o los carotenoides, algo que podría aumentar más el desequilibrio oxidativo.

1.6.4. Raza

Según varios meta-análisis, la raza caucásica muestra una mayor prevalencia de la enfermedad, sobre todo en sus formas más iniciales, que la población asiática y africana (11,2 % frente a un 6,8 y 7,1 %, respectivamente); aunque estas diferencias no se mantienen de manera tan clara en los estadios avanzados de la enfermedad, siendo la prevalencia de DMAE similar en los distintos grupos étnicos (13,39–41). También se ha postulado que la raza negra podría estar más protegida de las fases más avanzadas de la DMAE debido al efecto protector de la melanina, disminuyendo el acúmulo de lipofuscina en el EPR ante los procesos de oxidación en la retina, aunque no se ha demostrado esta correlación hasta la fecha.

Como hemos visto en el apartado 1.3.2, existe una fuerte asociación del polimorfismo del gen CFH Y402H con la DMAE. Se ha visto que la prevalencia de este polimorfismo varía en función de la raza, observándose el porcentaje más alto en la población caucásica (39 %) y en la negra (30 %), afectando sólo a una pequeña parte de la asiática (7 %), lo que podría explicar parcialmente la prevalencia de la enfermedad en estas razas (30).

1.6.5. Dieta

Existen determinados patrones nutricionales que clásicamente han demostrado disminuir el riesgo de aparición y progresión de enfermedades oculares y especialmente de DMAE, como las dietas ricas en grasas omega-3, antioxidantes, lípidos, carotenoides y minerales. En concreto, se ha documentado que el consumo o elevada concentración sérica de ciertas sustancias pueden tener cierto papel protector frente al riesgo de aparición o progresión de la enfermedad. Entre estas sustancias están las vitaminas del grupo A, E, C, D y B; los minerales como zinc, cobre y selenio; los carotenoides como luteína, zeaxantina y β -caroteno; el resveratrol y los ácidos grasos omega-3 (ácido docosahexaenoico o DHA, y ácido eicosapentaenoico o EPA) (42). Estas conclusiones se desprenden sobre todo de los estudios AREDS. El grupo de investigación del estudio AREDS, publicó en 2001 y 2013 los resultados de sus estudios AREDS y AREDS-2, donde establecieron que la suplementación de la dieta con determinadas concentraciones de algunos de estos nutrientes podía enlentecer la progresión de la DMAE en los pacientes con mayor riesgo, es decir, en aquellos que presentan estadios intermedio y avanzado de la enfermedad (43,44). También se ha documentado que mantener una dieta equilibrada, como la dieta mediterránea, tiene un efecto protector frente a la DMAE y otras enfermedades cardiovasculares y oculares (45).

1.6.6. Factores de riesgo cardiovascular

Se ha descrito la asociación de la DMAE con distintos factores de riesgo cardiovascular (FRCV), como la hipertensión arterial (HTA), aterosclerosis y dislipemias (DLP), entre otras, aunque no en todos se ha comprobado de forma significativa una clara asociación (5). Existe evidencia que sugiere que los pacientes con FRCV tienen mayor riesgo de padecer DMAE, y que los pacientes con DMAE tienen riesgo aumentado de desarrollar enfermedades cardiovasculares, incluyendo la aparición de ictus (5). En algunos estudios

como el Beaver Dam (46), la HTA no se asoció inicialmente con la DMAE, pero en el seguimiento a los 10 años sí detectaron asociación con mayor incidencia de neovascularización. Se ha descrito la asociación de la DMAE con la aterosclerosis, generalmente por las alteraciones que produce en el flujo coroideo, la inflamación y el depósito de lípidos generado (5,47). En algunos estudios prospectivos como el Tromso *Eye Study* (20) y Los Angeles Latino *Eye Study* (48), hallaron que la historia de enfermedad cardiovascular o ictus previos estaban relacionadas con la DMAE. También se ha descrito la asociación entre DMAE y la desregulación del perfil lipídico, incluyendo los cambios en el colesterol total y niveles de lipoproteínas HDL (48). Además de estos factores, debido a que la DMAE es una enfermedad que se asocia a la oxidación, existen otros que pueden incrementar el riesgo de sufrirla, como la diabetes *mellitus* (DM), la obesidad y el sobrepeso; el sedentarismo y la baja actividad física; y las dietas alejadas de la mediterránea, que pueden potenciar los efectos nocivos de cualquiera de los FRCV (5,47).

1.6.7. Cirugía de catarata

Aunque clásicamente la cirugía de catarata ha sido aceptada como factor de riesgo de progresión de DMAE por numerosos estudios y meta-análisis (47), muchos autores han reportado beneficios de la cirugía en la visión y calidad de vida de los pacientes sin afectar de forma clara a la progresión de la DMAE (49). Una reciente revisión de Cochrane ha mostrado que hasta la fecha existen varios ensayos prospectivos randomizados en los que no se muestra evidencia suficiente que confirme que la cirugía de catarata suponga un riesgo para la progresión de DMAE a estadios avanzados, en un periodo de tiempo que va desde seis meses hasta un año tras la cirugía (50–52). En la misma revisión, los autores afirman que no hay una asociación causal concluyente entre la cirugía de catarata y la mayor probabilidad de que aumente el tamaño y número de drusas, el tamaño de la atrofia geográfica o de desarrollar una neovascularización.

La cirugía de la catarata, como factor de riesgo de progresión de la DMAE, es, por tanto, un aspecto controvertido y muy debatido hasta la fecha, ya que tanto la catarata como la DMAE están asociadas indiscutiblemente a la edad y pueden superponerse a los factores de riesgo que las condicionan, como el tabaco y una nutrición inadecuada, de forma que ambas pueden progresar de forma independiente. El principal argumento a favor de esta asociación se ha atribuido al estado inflamatorio que se genera tras la cirugía de catarata, que puede ser perjudicial para la DMAE dado que tiene un componente fisiopatológico

inflamatorio intrínseco. Otro de los argumentos que apoyan esta relación, aunque con mucho menor peso, es el aumento de luz ultravioleta a la que está expuesta la mácula al sustituir el cristalino cataratoso por una lente intraocular que filtra la radiación de forma diferente.

1.6.8. Otros factores

Aunque tradicionalmente se ha aceptado que el sexo femenino y los iris con menor pigmentación asociaban un mayor riesgo de DMAE, en meta-análisis y revisiones más actualizados no se ha conseguido demostrar esta correlación de forma concluyente en la prevalencia de ninguna de las fases de la enfermedad (13,47). Además de los anteriores, existen otros factores que no han mostrado asociación significativa con la DMAE como la hipermetropía, la exposición solar y el consumo de alcohol.

1.7. Etiopatogenia

Aunque la DMAE es una enfermedad descrita por primera vez hace más de 90 años, en la actualidad sigue sin estar completamente clara su etiopatogenia (53). Como hemos visto antes, se trata de una patología de etiología multifactorial compleja, de la que se sabe que los principales mecanismos fisiopatológicos que participan son el estrés oxidativo y el proceso inflamatorio crónico, que actuarían sobre individuos predispuestos por los factores de riesgo anteriormente citados.

Debido al envejecimiento y los factores ambientales, se ha documentado que a nivel macular se produce paulatinamente un daño acumulativo y estrés oxidativo por las alteraciones en la regulación del flujo sanguíneo. Además, se reducen los mecanismos responsables de la homeostasis, autorregulación y protección del complejo vascular de la coroides, MB, EPR y FR, principalmente. Como consecuencia, se produce un envejecimiento macular que origina un engrosamiento progresivo de la MB, de manera que se altera su funcionalidad, limitando la permeabilidad y difusión de sustancias hacia la coriocapilar. Asimismo, existe un acúmulo significativo de lipofuscina en el área macular, cuya principal fuente procede del catabolismo de los segmentos externos de los FR, lo que desencadena un mayor daño oxidativo con disrupción de los FR y alteración de la funcionalidad del EPR (54) (**Figura 8**). Se sabe que el envejecimiento está asociado intrínsecamente a un aumento del daño oxidativo y que la retina, un tejido

metabólicamente muy activo, es un entorno donde se pueden generar y acumular radicales libres de oxígeno. Esta predisposición particular de la retina al estrés oxidativo es debida al aporte sanguíneo retiniano de oxígeno, la exposición a altos niveles de radiación lumínica, la presencia de ácidos grasos poliinsaturados, lípidos, proteínas y carbohidratos fácilmente oxidables, además de la alta carga proteolítica y fagocitosis del EPR. Todo esto contribuye al desequilibrio y a la activación de la inflamación y de la respuesta inmune (55,56). Con la inflamación se produce la activación del sistema del complemento, generándose complejos de ataque de membrana. En condiciones normales, el factor H del complemento (CFH) inhibiría la activación de este sistema; por tanto, su ausencia, mutación o baja actividad, como puede ocurrir en individuos con DMAE, pueden aumentar la inflamación local.

Como consecuencia de la respuesta inflamatoria crónica, se produce una alteración en la matriz extracelular que interrumpe la difusión de nutrientes, depositándose detritus ricos en lípidos y proteínas entre el EPR y la MB: las drusas. Estas drusas contienen factores proinflamatorios como la apolipoproteína E, factores de coagulación, reactantes de fase aguda, proteína β -amiloide y factores de activación de la cascada del complemento (57), por lo que actúan perpetuando la respuesta inflamatoria. Otros factores que también pueden reducir el aclaramiento de sustancias y actuar como agravantes de la oxidación y la inflamación son el tabaquismo, la arteriosclerosis, las dietas ricas en grasas y las dislipemias, incrementando el daño estructural y degenerativo de los FR.

Adicionalmente, aunque no se conoce la causa exacta, se sabe que con la progresión de la enfermedad en alrededor del 10-15 % de los enfermos puede generarse un desequilibrio entre factores proangiogénicos y antiangiogénicos que puede favorecer la aparición de neovascularizaciones maculares, que tienen la capacidad de invadir la retina o quedarse por debajo del EPR. Aunque esta complicación suele ser potencialmente devastadora, se ha postulado un papel protector de los neovasos en fases iniciales para mejorar el aporte deficiente de nutrientes al EPR y oxígeno por parte de la coriocapilar alterada a la retina. En respuesta a las alteraciones metabólicas que se producen tras la muerte de FR y la hipoxia, el EPR produce sustancias proangiogénicas como el VEGF, promoviendo la angiogénesis sobre áreas de drusas confluentes, EPR patológico o de disfunción de la MB.

La angiogénesis en la DMAE es un proceso ligado también intrínsecamente a la inflamación. Por un lado, existe un fenómeno inflamatorio en el que los macrófagos secretan enzimas proteolíticas que dañan la MB y facilitan la migración de los neovasos. Por otro lado, algunos elementos derivados de la inflamación, como factores del complemento, la microglía o algunas citoquinas, inducen la angiogénesis mediante un aumento de la expresión del VEGF-A, el subtipo de VEGF relacionado con la angiogénesis. Esta molécula actúa como factor quimiotáctico que promueve la supervivencia de las células endoteliales y gliales mediante la inhibición de la apoptosis, además de aumentar la permeabilidad vascular. Existen seis isoformas de VEGF-A que se diferencian en su peso molecular y capacidad de unión a la heparina. La hipoxia generada por diferentes alteraciones vasculares retinianas como la DMAE y la retinopatía diabética, es el mecanismo regulador principal de la expresión del VEGF, que puede ser producido por las células endoteliales, los pericitos, las células del EPR, las células gliales, las ganglionares y las de Müller (58,59).

Inicialmente el flujo sanguíneo en la red neovascular de los pacientes con DMAE es lento y no suele haber exudación en los tejidos adyacentes, por lo que clínicamente no hay manifestaciones o existe una mínima afectación del EPR y neurorretina. A medida que aumenta el flujo sanguíneo en el ovillo neovascular, se produce la descompensación del endotelio vascular con exudación de material rico en lípidos al espacio sub-EPR, produciendo un DEP con lesión neovascular (DEP fibrovascular). Asimismo, existe también la posibilidad de que la exudación alcance la retina neurosensorial a través del EPR causando un depósito de materiales y fluido subretiniano. En función de hacia dónde se extiende la red neovascular dará lugar a los distintos tipos de neovascularización macular que se explicarán en el apartado 1.9.

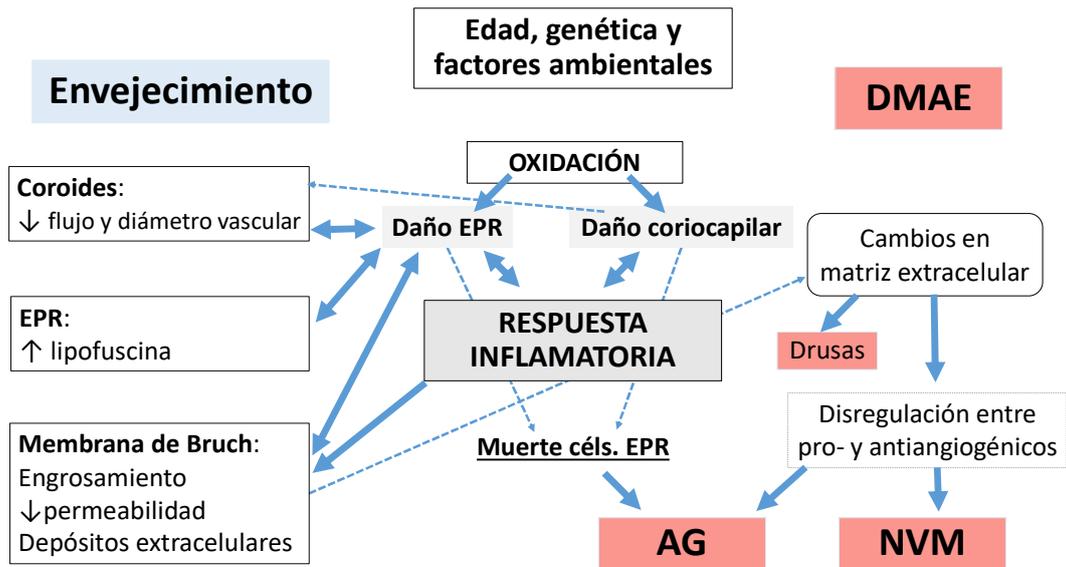


Figura 8 - Cambios en la mácula secundarios al envejecimiento vs degeneración macular asociada a la edad (tomado y adaptado de Zarbin y cols., 2004).
(EPR: epitelio pigmentario de la retina, AG: atrofia geográfica, NVM: neovascularización macular).

1.8. Diagnóstico

1.8.1. Diagnóstico clínico

Clínicamente, la DMAE se caracteriza por presentar escasa sintomatología en las fases precoz e intermedia, aunque el paciente puede presentar una dificultad en la adaptación a la oscuridad, disminución de la sensibilidad al contraste, visión de escotomas paracentrales o disminución leve de la AV. Conforme avanza la enfermedad y la atrofia, los pacientes presentan disminución lenta y progresiva de la AV, con percepción de escotoma central y visión de metamorfopsia que suele ser irreversible. Además, en la forma neovascular de la DMAE avanzada se produce una disminución rápida de la AV, aumento de la metamorfopsia y visión de escotoma central severo, secundarios a la afectación foveal. Por esto en la DMAE, el diagnóstico precoz es imprescindible para administrar el tratamiento de forma temprana y se puedan alcanzar unos resultados visuales óptimos.

La sospecha clínica es fundamental para poder llegar a un diagnóstico precoz de la DMAEn, de manera que se debe orientar con una correcta anamnesis, exploración del fondo de ojo y realización de pruebas complementarias como las que se detallan a continuación, que son capaces de mostrar alteraciones tempranas en la mácula que pueden pasar desapercibidas en la funduscopia y confirman el diagnóstico.

1.8.2. Pruebas complementarias.

1.8.2.1. Angiografía con fluoresceína

La angiografía con fluoresceína (AFG) es una técnica invasiva que consiste en la realización de fotografías del fondo de ojo con filtros especiales tras la administración intravenosa de fluoresceína, que permite el estudio de la circulación sanguínea en la vascularización retiniana y coroidea. Se trata de una prueba dinámica con distintas fases en las que se puede detectar gran variedad de anomalías vasculares retinianas, defectos estructurales, inflamación vascular y confirmar la presencia de neovasos, en función de la ausencia de fluorescencia, hipofluorescencia o la hiperfluorescencia que genera la fluoresceína a su paso.

Clásicamente, ha sido la prueba más usada en el diagnóstico de la DMAEn, permitiendo una clasificación en función de la visualización de las NVM en membranas clásicas, ocultas y mínimamente clásicas. En la actualidad, esta clasificación está prácticamente en desuso.

La AFG se utiliza en casos especiales de DMAEn, para descartar una enfermedad asociada o en pacientes con una evolución inesperada.

1.8.2.2. Angiografía con verde de indocianina

La angiografía con verde de indocianina (AVI) es una prueba invasiva dinámica, de realización similar a la AFG, pero con distinto colorante intravenoso. El colorante empleado es el verde de indocianina, que tiene la ventaja de permitir la visualización de la circulación coroidea, ya que para su detección se utilizan filtros próximos al rango infrarrojo (790-805 nm). Esta técnica permite una buena visualización a través del pigmento, fluido, hemorragias o exudación lipídica, ya que el colorante no difunde hacia la coriocapilar y se emplean filtros para mayores longitudes de onda.

En la DMAEn, la AVI es útil para la localización y distinción de dilataciones aneurismáticas en el contexto de una NV tipo 1 aneurismática y podría ser de ayuda en el diagnóstico en fases iniciales de una NV tipo 3.

1.8.2.3. Tomografía de coherencia óptica

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una exploración rápida y no invasiva, y está considerada actualmente como el método *gold estándar* para el diagnóstico y seguimiento de la DMAEn. Las imágenes que aporta la OCT estructural, pueden distinguir lesiones hiporreflectivas, isorreflectivas e hiperreflectivas en función de la reflectividad que tienen en comparación con el vítreo.

En el estudio de la DMAE, la OCT permite la detección temprana de cambios exudativos de las neovascularizaciones mediante biomarcadores cualitativos y cuantitativos como el espesor macular central (EMC), el tamaño de la lesión, el fluido subretiniano (FSR), el fluido intrarretiniano (FIR), el DEP y los puntos hiperreflectivos; y la localización, fenotipado y monitorización de cambios en las drusas, fibrosis y áreas de atrofia del EPR y de la retina externa. Además, permite diferenciar entre distintos tipos de NVM según las características de cada lesión (apartado 1.9).

1.8.2.4. Angiografía por tomografía de coherencia óptica

La angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCT-A) es una técnica de imagen novedosa, extensión de la OCT estructural, que permite la visualización del tejido vascular retiniano con una gran resolución y de forma no invasiva, evitando la inyección intravenosa de colorante como en la AFG y AVI. Este dispositivo realiza imágenes tomográficas repetidas en una determinada sección de la retina para detectar cambios de contraste correspondientes al movimiento de las células sanguíneas y así poder hacer una reconstrucción del tejido vascular y la trama microvascular retiniana. En comparación con las técnicas anteriores, la OCT-A permite la visualización de los plexos vasculares retinianos, así como del plexo peripapilar radial y de la capa de fibras nerviosas mediante segmentación "*en face*".

En el ámbito de la DMAE, la OCT-A se considera una técnica complementaria a la OCT, ya que permite la detección y la localización de las ramificaciones neovasculares en el plano retiniano donde se encuentran, sobre todo en los casos donde existen dudas en los hallazgos de la OCT estructural. Asimismo, se puede estudiar con esta técnica el flujo neovascular asociado a la neovascularización.

1.8.2.5. Autofluorescencia

La autofluorescencia (AF) del fondo de ojo es un método de imagen no invasivo que ofrece información sobre el estado funcional del EPR *in vivo*, ya que el epitelio pigmentario es la única capa de la retina que presenta autofluorescencia debida a los gránulos de lipofuscina. El acúmulo excesivo de lipofuscina en las células del EPR es un signo clínico que se observa en distintas enfermedades de la retina como las distrofias maculares y la DMAE.

En la DMAE, la autofluorescencia tiene una utilidad limitada, aunque puede aportar información complementaria sobre el estado de las drusas y los patrones de atrofia macular, utilizándose como biomarcador de progresión de la atrofia.

1.8.2.6. Otras técnicas

Existen otras técnicas de imagen que pueden ser complementarias a los métodos anteriores en el diagnóstico multimodal de la DMAE, entre las que destacamos la retinografía con filtros o fotografía monocromática, basada en la fotografía de reflectancia espectral.

1.8.3. Tomografía de coherencia óptica

La introducción de la OCT ha supuesto un antes y un después en la Oftalmología y, concretamente, en el diagnóstico y evolución de ciertas patologías maculares como la DMAE. Actualmente, es la principal prueba complementaria para confirmar el diagnóstico de la DMAE y monitorizar la respuesta al tratamiento. La OCT es un método de exploración rápido, no invasivo, reproducible e inócuo, basado en el principio de la interferometría de baja coherencia de Michelson. Existen distintos dispositivos de OCT que han ido evolucionando desde los iniciales de dominio temporal hasta los sistemas de dominio espectral (SD), que tienen la capacidad de capturar las imágenes de manera más sensible y rápida realizando un análisis espectral, en lugar del escaneado de la imagen en el espejo de referencia empleado por los dispositivos anteriores. Aun así, estos dispositivos tienen distintas características técnicas como su resolución axial y diferentes valores normativos para comparar los datos con poblaciones de referencia, lo que supone una limitación para comparar resultados en investigaciones que hayan empleado dispositivos diferentes.

El dispositivo de SD-OCT envía un pulso de luz de baja coherencia espacial, dividido en dos partes iguales, una enviada al ojo y la otra hacia un espejo de referencia fijo que realiza un análisis espectral. Esta técnica permite la obtención de imágenes bidimensionales (secciones tomográficas o *B-scans*) *in vivo* con alta resolución, muy similar a la que se obtiene en las secciones histológicas (60) (**Figura 9**). De esta manera, la OCT muestra las distintas capas de la retina en función de la reflectividad de cada una de ellas, aunque el espesor reflejado con este método óptico no es estrictamente concordante con el que se obtiene con un estudio histológico mediante tinciones.

La técnica para la toma de imágenes en el dispositivo de OCT es fácil de realizar por el explorador, ya que la captura se realiza en segundos y en general requiere poca colaboración por parte del paciente. La luz infrarroja que suele utilizar la OCT tiene una capacidad de penetración en tejidos semitransparentes (córnea leucomatosa, edematizada...) muy superior a la de la luz visible, aunque la opacificación de los medios oculares puede limitar su penetrancia.

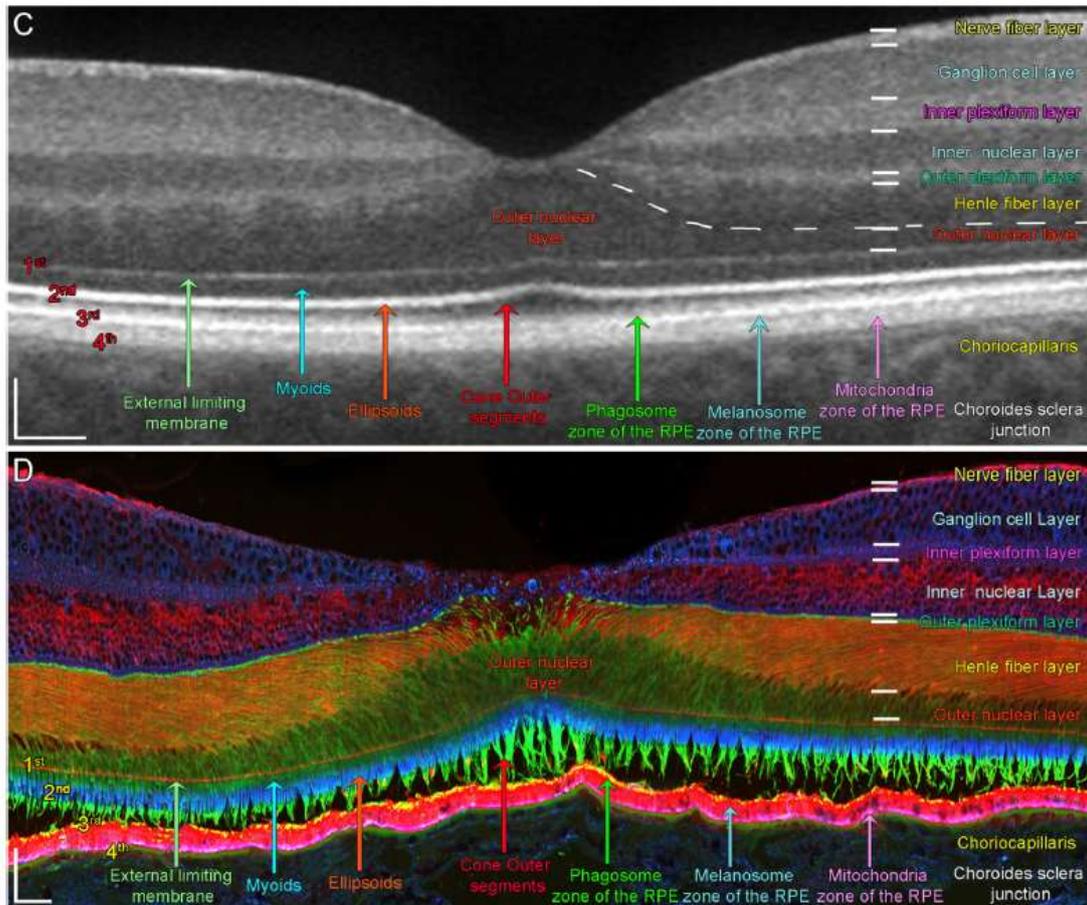


Figura 9 - Correlación tomográfica en OCT de mácula (superior) con imagen histológica por inmunohistoquímica (inferior) de las diferentes capas de la retina.
Imagen tomada de Cuenca y cols., 2020.

Con la OCT podemos definir con precisión la localización y la naturaleza de los cambios en la retina y las estructuras adyacentes, evaluar objetivamente el grosor de la retina y las estructuras que la rodean, así como detectar la presencia de líquido y/o tejido intra o subretiniano de nueva formación y de tejido por debajo del EPR.

La OCT permite diagnosticar, clasificar las lesiones neovasculares y monitorizar la respuesta al tratamiento en la DMAEn, siendo la exploración complementaria principal para el seguimiento de los pacientes en tratamiento con anti-VEGF.

1.9. Clasificación tomográfica de la DMAE neovascular

En la última década, la clasificación angiográfica de la DMAE fue cayendo en desuso y se substituyó desde 2010 por la clasificación propuesta por el grupo de Freund (61), basada en la OCT estructural. Sin embargo, con el auge de la imagen multimodal, recientemente se ha propuesto una clasificación consensuada y actualizada por un grupo de expertos liderados por Spaide (12). En esta clasificación, aceptada a nivel mundial, se utilizan criterios tomográficos para distinguir distintos tipos de neovascularización macular: tipo 1 (NV tipo 1), tipo 1 aneurismática, tipo 2 (NV tipo 2), tipo 3 (NV tipo 3) y formas mixtas (**Figura 10**).

La importancia de esta nueva clasificación en la práctica clínica diaria radica en que unifica los antiguos criterios angiográficos con los tomográficos, lo que permite un manejo más individualizado y proporcionar un pronóstico. Cada tipo de neovascularización tiene características propias como su agresividad, respuesta al tratamiento, riesgo de recidivas o probabilidad de bilateralización. Esta clasificación ha permitido optimizar las distintas pautas de tratamiento y, sobre todo, de seguimiento de los pacientes, para mejorar los resultados tanto anatómicos como funcionales. Además, esta clasificación ha posibilitado la unificación de la terminología y criterios de tratamiento a nivel mundial, permitiendo la comparación y reproducibilidad entre distintos estudios y centros hospitalarios.

Tipo de DMAE	Localización de la neovascularización macular
Neovascularización tipo 1	Por debajo del EPR (sub-EPR)
Neovascularización tipo 2	Por encima del EPR (sub-retiniano)
Neovascularización tipo 3	Intrarretiniana
Neovascularización mixta	Combinación de una o más formas
Dilataciones aneurismáticas tipo 1	Por debajo del EPR (sub-EPR)

Figura 10 - Clasificación de la DMAE neovascular según la imagen en OCT estructural (Spaide y cols., 2020)

1.9.1. Neovascularización tipo 1

En la NV tipo 1, la lesión neovascular se localiza por debajo del EPR, donde se puede acumular material exudativo, hemorragias o asociar proliferación de tejido fibrótico produciendo DEP fibrovasculares. Este tipo se corresponde con la denominada membrana neovascular oculta de la clasificación angiográfica. La NV tipo 1 es el tipo más frecuente, siendo diagnosticado en alrededor de un 40 % de los casos de DMAE neovascular y la que mejor pronóstico visual tiene dado a su curso más lento y mejor respuesta a regímenes de tratamiento con inyecciones intravítreas de antiangiogénicos en intervalos amplios de tratamiento. Se ha postulado un posible carácter “protector” de este tipo de neovascularización frente a la progresión a atrofia geográfica de la retina externa.

Los hallazgos que se encuentran en la NV tipo 1 en la exploración del fondo de ojo son los característicos de la DMAE avanzada: drusas duras, cambios pigmentarios y áreas de fibrosis macular. Estos signos no son discriminativos, y por ello este tipo de neovascularización se diagnostica gracias a los hallazgos típicos en la OCT estructural, en la que se observan DEP, que pueden ser desde irregulares y planos hasta convexos con gran tamaño; FSR; y, con menor frecuencia, FIR de tipo exudativo o degenerativo.

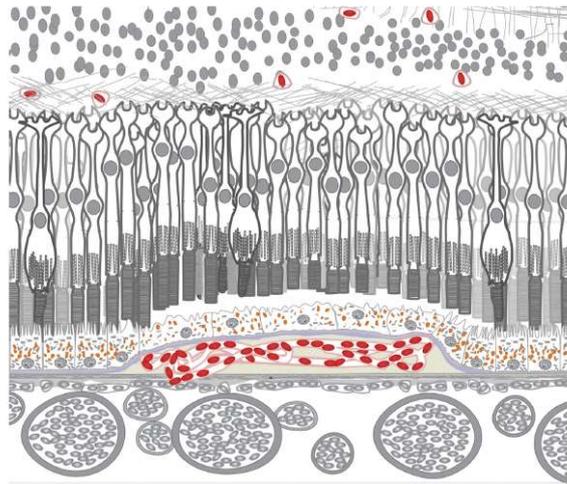


Figura 11 - Neovascularización tipo 1 (NV tipo 1): el crecimiento de los neovasos procede de la coriocapilar, quedando por debajo del epitelio pigmentario (EPR) (Imagen tomada de Spaide y cols., 2020).

La NV tipo 1 puede cursar de forma asintomática porque puede tener un crecimiento muy lento sin producir exudación, lo que se ha denominado neovascularización coroidea quiescente o membrana neovascular no exudativa. Sin embargo, en algunos casos, la neovascularización puede penetrar en la retina a través del EPR, convirtiéndose entonces en una NV de tipo 2 o en una forma mixta.

Dentro de las NV tipo 1, el grupo de Freund incluyó como tipo particular las denominadas dilataciones aneurismáticas tipo 1, clásicamente conocidas como vasculopatía coroidea polipoidea, aunque este término es cada vez menos utilizado (61,62). Estas lesiones se originan en áreas donde suele haber una imagen previa de paquidrusas. En ese tipo de neovascularización se observa frecuentemente fluctuación de la cantidad de FSR y desprendimientos sero-hemorrágicos del EPR con predilección por el área peripapilar. Las dilataciones aneurismáticas se localizan entre la MB y el EPR y pueden ser únicas o múltiples. Generalmente, la OCT puede no mostrar las dilataciones vasculares claramente, y es necesario recurrir a la AVI, considerada la técnica de imagen *gold* estándar para su diagnóstico. Este tipo de lesiones tienen peor respuesta frente al tratamiento intravítreo antiangiogénico que el resto de NVM y en muchos casos pueden beneficiarse del tratamiento combinado de anti-VEGF con terapia fotodinámica (TFD).

1.9.2. Neovascularización tipo 2

En la NV tipo 2 la neovascularización atraviesa el EPR, se localiza por encima de éste y por debajo de la retina neurosensorial, estando pues en contacto con los FR y la zona de los elipsoides de la retina, lo que generalmente se traduce en mayor repercusión funcional. La NV tipo 2 es el tipo menos habitual de DMAEn, ocurriendo en alrededor del 10 % de los casos, siendo, sin embargo, una lesión más frecuente en otras patologías retinianas como membranas neovasculares idiopáticas o asociadas a miopía, uveítis posteriores, lesiones viteliformes o roturas coroideas.

El diagnóstico de la NV tipo 2 habitualmente no es complejo, dado que produce sintomatología muy aguda con metamorfopsia y/o escotoma central brusco, y en el fondo de ojo, al encontrarse la lesión neovascular por encima del EPR, se observa ésta como una lesión grisáceo-amarillenta, asociada a una hemorragia a ese nivel, muchas veces rodeándola o delimitándola. En la OCT estructural se observa un tejido hiperreflectivo

subretiniano e inmediatamente por encima del EPR, pero también FIR, puntos hiperreflectivos intrarretinianos y FSR.

Es importante diagnosticar y tratar este tipo de lesiones de forma muy temprana, sobre todo si se localizan cercanas a la fóvea, debido a su rápido crecimiento y progresión. Con el tratamiento intravítreo, suelen inactivarse y desarrollar fibrosis subretiniana, traducida en la OCT estructural como un material hiperreflectivo subretiniano.

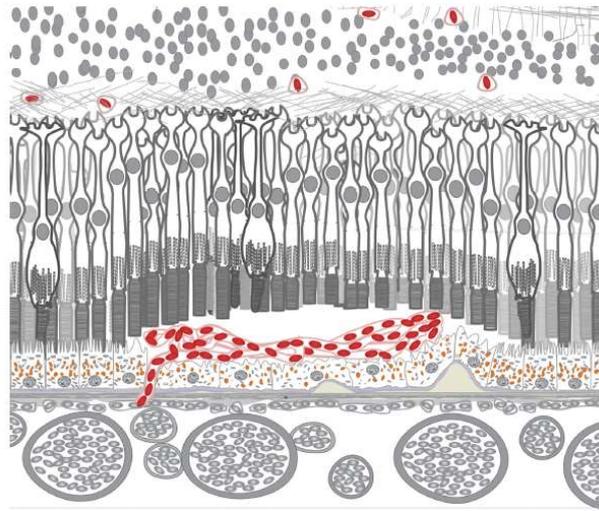


Figura 12 - Neovascularización tipo 2 (NV tipo 2): el crecimiento de los neovasos se produce desde la coriocapilar invadiendo y atravesando el epitelio pigmentario (EPR), quedando el complejo neovascular entre el EPR y el espacio subretiniano (Imagen tomada de Spaide y cols., 2020).

1.9.3. Neovascularización tipo 3

Las NV tipo 3 se desarrollan inicialmente a partir de los vasos retinianos. En concreto, estas lesiones se originan a partir del plexo capilar profundo de la retina, situado en torno a la CNI y CPE, y desde allí avanzan externamente hacia el EPR, atravesándolo para unirse en fases tardías con la circulación coroidea (63,64). Este tipo de neovascularización también se conoce como proliferación angiomatosa retiniana (RAP, del inglés: *retinal angiomatous proliferation*) y es relativamente frecuente ya que se encuentra en alrededor del 34 % de los pacientes con DMAEn. Pueden producirse una o varias lesiones simultáneas y se asocia frecuentemente con cambios pigmentarios previos del EPR y depósitos drusenoides subretinianos (drusas reticulares), iniciándose la neovascularización en áreas de la mácula generalmente alejadas de la fóvea y de la papila.

En este tipo de neovascularización, en el fondo de ojo se pueden observar pequeñas hemorragias intrarretinianas centinelas en la vecindad de la lesión, muchas veces con exudación lipídica alrededor. El diagnóstico se suele realizar mediante OCT estructural, donde se observan cambios muy típicos como la interrupción de la CNE en forma de embudo invertido por el ovillo neovascular, abundante FIR situado tanto en CNE como CNI, FSR y puntos hiperreflectivos dispersos. En fases avanzadas, cuando no se realiza tratamiento, esta NV tipo 3 puede introducirse bajo el EPR y proliferar.

Con un diagnóstico y tratamiento tempranos, las NV tipo 3 tienen buen pronóstico dada su rápida respuesta al tratamiento antiangiogénico, pero hay que destacar su facilidad para recidivar tras el tratamiento, la asociación frecuente con parches de atrofia geográfica en las zonas adyacentes a la lesión y la tendencia a hacerse bilateral apareciendo una NV tipo 3 en el ojo contralateral con el tiempo.

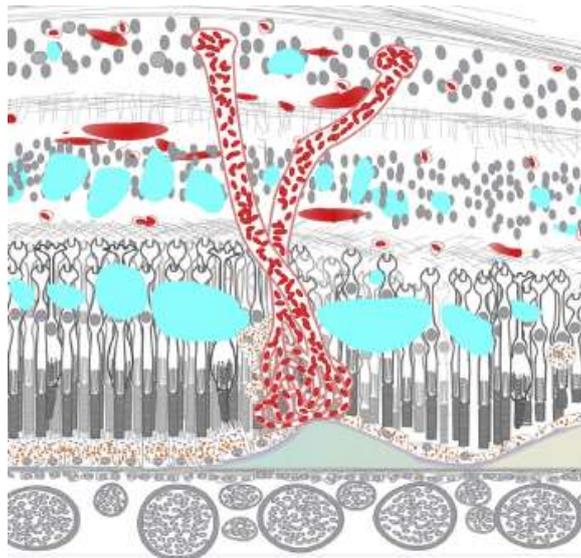


Figura 13 - *Neovascularización tipo 3 (NV tipo 3): el crecimiento inicial de los neovasos se produce desde el plexo capilar profundo, invadiendo la retina interna y alcanzando el epitelio pigmentario (EPR) en fases tardías (Imagen tomada de Spaide y cols., 2020).*

1.9.4. Neovascularización mixta

El término neovascularización mixta se ha introducido para agrupar las lesiones que no tienen un patrón predominante típico que permita su clasificación en una de las formas anteriores, y presentan una combinación de varios patrones de NVM (61).

1.10. Tratamiento

1.10.1. Tratamiento de la DMAE atrófica

El curso natural de la DMAE avanzada lleva a una pérdida severa de visión, difícilmente reversible. En la actualidad, las estrategias para el tratamiento de la DMAE atrófica son escasas, ya que no existen tratamientos específicos aprobados que hayan demostrado detener la progresión de la atrofia macular, y sólo se puede aconsejar una serie de recomendaciones higiénico-dietéticas como el dejar de fumar y la suplementación alimentaria como recomiendan los estudios AREDS y AREDS2 (43,44).

En 2016, un consenso de un panel de expertos de la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV), publicó un documento con protocolos, consejos de seguimiento y recomendaciones terapéuticas, donde se propone una estrategia de seguimiento de la enfermedad en la que se puede emplear la suplementación de la dieta con antioxidantes como escalón inicial de tratamiento en la DMAE intermedia y avanzada, sin descartar la posibilidad de administrarlo también en estadios iniciales o individuos sanos con factores de riesgo (65).

En la actualidad, el esclarecimiento de algunas de las bases etiopatogénicas de la enfermedad ha permitido que se estén llevando a cabo ensayos clínicos para el tratamiento de la DMAE atrófica, focalizados en distintas dianas terapéuticas. Estos tratamientos pretenden regular factores implicados en la enfermedad como la cascada inflamatoria y el estrés oxidativo, con moléculas con función inmunomoduladora como el lamlizumab o el avacincaptad pegol, con función neuroprotectora como la brimonidina, y con función frente al estrés oxidativo como el risuteganib (66).

1.10.2. Tratamiento de la DMAE neovascular

Como sabemos, la DMAE n es una patología degenerativa y progresiva que, sin tratamiento, resulta devastadora para la visión y la calidad visual, donde la historia natural de la enfermedad deriva en la cicatrización macular, con pérdida de visión central severa secundaria a la exudación y al sangrado de las lesiones neovasculares.

1.10.2.1. Evolución del tratamiento de la DMAE neovascular

Hasta los años 80, no existía ningún tratamiento efectivo para la forma neovascular de la DMAE, y los pacientes sufrían casi siempre una pérdida de visión irreversible relacionada con la cicatrización y la fibrosis del tejido neovascular. A partir de 1980, se comenzó a emplear el láser térmico sobre las NVM, fotocoagulando las lesiones clásicas extrafoveales y yuxtafoveales, de forma que se reducía objetivamente la neovascularización, pero quedaba una cicatriz secundaria con atrofia coriorretiniana que limitaba igualmente la visión, ocasionando un escotoma permanente y presentando un alto riesgo de recidiva (67).

A principios del siglo XXI, comenzó a utilizarse la TFD, que consiste en la aplicación de luz de una longitud de onda específica tras administrar por vía intravenosa un fármaco fotosensibilizador, la verteporfina (Visudyne®, Cheplapharm Arzneimittel GmbH, Alemania), con el objetivo de desencadenar una reacción fotoquímica localizada en el área donde se aplica la luz, para conseguir una destrucción selectiva de los neovasos que se quieren tratar. Es un tratamiento que actualmente ha quedado relegado a casos resistentes a la terapia con antiangiogénicos intravítreos o para aplicarlo en combinación con esta (68).

El año 2006 marcó un antes y un después en el tratamiento de la DMAEn, debido a la introducción de los primeros fármacos inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular (anti-VEGF) de administración intravítrea, lo que permitió una mejoría muy significativa de los resultados anatómicos y visuales en esta enfermedad en comparación al obtenido con las terapias previas. En la actualidad, el tratamiento con anti-VEGF intravítreos sigue siendo el tratamiento más eficaz y el de primera elección en esta enfermedad (69). Como hemos visto en apartados anteriores, el VEGF es el principal factor involucrado en la aparición de NVM. Los distintos fármacos anti-VEGF actúan principalmente uniéndose al VEGF-A mediante diferentes mecanismos, bloqueando el estímulo necesario para la angiogénesis. Por ello, las terapias intravítreas con anti-VEGF han demostrado ser un efectivo tratamiento en la DMAEn no sólo por su capacidad para inhibir el crecimiento de los vasos anómalos sino también por su efecto para disminuir la permeabilidad vascular, mejorando y manteniendo la AV y por tanto la calidad de vida de los pacientes. El tratamiento con estos fármacos debe realizarse con inyecciones intravítreas de forma periódica, ya que su vida media es corta. Con el fin de aumentar la durabilidad del tratamiento, reducir la carga asistencial secundaria al número de

inyecciones intravítreas necesarias, así como mantener las ganancias de visión y buenos resultados anatómicos a largo plazo, actualmente se están desarrollando nuevas moléculas, diferentes vías de administración o vehiculización del medicamento y otras dianas terapéuticas sobre las que actuar farmacológicamente frente a la angiogénesis (70). Además, se están llevando a cabo investigaciones en fase pre-clínica con terapia génica, en las que se introduce material genético subretiniano en el interior de determinadas células (transfección) para sustituir genes que no funcionan y codificar por ejemplo una fracción Fab anti-VEGF similar al ranibizumab (RGX-314), con resultados prometedores (70,71).

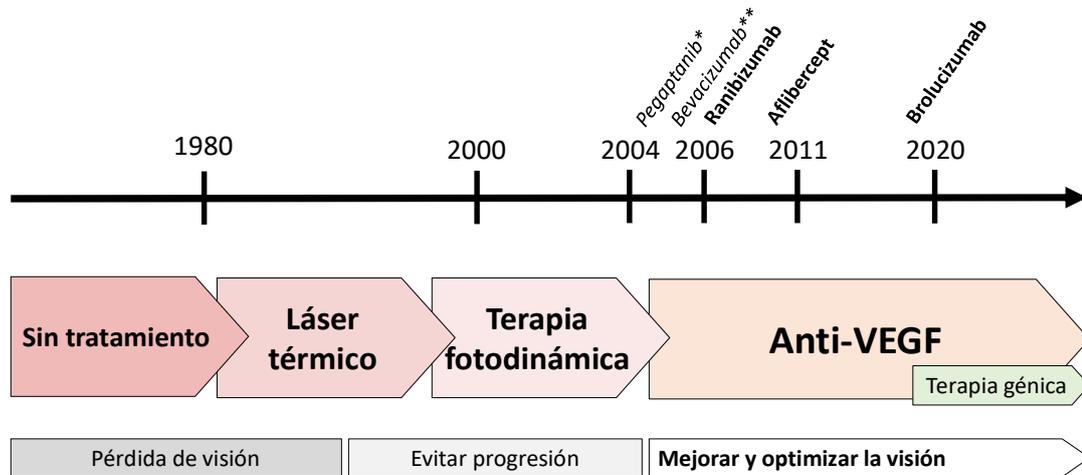


Figura 14 - Evolución del tratamiento médico de la DMAE neovascular.
 (*: actualmente en desuso; **: fuera de ficha técnica).

Se han utilizado también múltiples aproximaciones quirúrgicas en el tratamiento de la DMAEn, como la extracción de la lesión neovascular mediante retinotomías, la translocación macular, el trasplante de EPR o la braquiterapia epirretiniana (72–74). Con el advenimiento de las terapias con antiangiogénicos, la mayoría de estas técnicas quirúrgicas han caído en desuso dada su complejidad y resultados limitados, reservándose el tratamiento quirúrgico actualmente para casos muy seleccionados, como las hemorragias maculares masivas subretinianas.

1.10.2.2. Tratamiento con antiangiogénicos

Desde la introducción de los anti-VEGF, han sido varios los fármacos antiangiogénicos aprobados para su uso intraocular. El primer fármaco desarrollado para administración intraocular e introducido en la práctica clínica en el año 2005 fue el pegaptanib sódico (Macugen®, Pfizer Inc./Eyeteck Pharmaceuticals, EE. UU), un oligonucleótido que sólo inhibía la isoforma 165 del VEGF-A tras unirse a él de forma selectiva. Inicialmente tuvo buenos resultados pero se ha retirado del mercado por su eficacia claramente inferior frente a los otros desarrollados posteriormente (75).

Seguidamente, se desarrollaron dos moléculas a partir de la humanización de un mismo anticuerpo anti-VEGF murino: el bevacizumab y el ranibizumab. En el caso del **bevacizumab** (Avastin®, Genentech, Inc., EE. UU), se aisló el fragmento de unión al antígeno humanizado (fracción Fab, concretamente la Fab12), sobre el que se enlazó el anticuerpo IgG completo, resultando una molécula con gran peso molecular (150 kDa). A pesar de su alto peso molecular y la existencia de estudios que avalan que moléculas mayores de 76 kDa no penetran correctamente en todas las capas de la retina (76), el bevacizumab es un fármaco que se une a todas las isoformas del VEGF-A y se ha estado empleando en el tratamiento de la DMAEn, aunque fuera de indicación (*off label*), ya que no está aprobado para su uso intraocular (77). Se han realizado estudios que comparan bevacizumab con ranibizumab con distintos protocolos de tratamiento, como los estudios CATT (78), IVAN (79) y LUCAS (80), en los que se han documentado resultados de no inferioridad del bevacizumab respecto al ranibizumab.

En el año 2006, se aprobó el uso intravítreo de **ranibizumab** (Lucentis®, Genentech, Inc., EE. UU / Roche, Suiza) para el tratamiento de la DMAEn. Este fármaco presenta una reducción significativa del peso molecular respecto al bevacizumab, ya que se utiliza una variante diferente de la Fab12, la MB1.6, y no se incluye el segmento Fc del anticuerpo (**Figura 15**). El ranibizumab, por tanto, es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado (fracción variable) con peso molecular de 48 kDa, capaz de penetrar en la retina y de impedir la unión de todas las isoformas del VEGF-A a sus receptores, inhibiendo su acción.

Los ensayos clínicos MARINA (81) y ANCHOR (82), fueron los primeros en demostrar la eficacia y seguridad de la administración intravítrea de ranibizumab en pacientes con DMAEn. Tras dos años de tratamiento mensual con este fármaco, el 90-95 % de los pacientes conseguían mantener su visión, y en alrededor del 35-40 % de estos se observó una mejoría significativa de la misma.

Posteriormente, en 2011, se aprobó el uso del **aflibercept** (Eylea™, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., EE. UU / Bayer, Leverkusen, Alemania), aunque en España su uso no se aprobó hasta mediados de 2014. Esta molécula es una proteína de fusión recombinante de 115 kDa, obtenida mediante ingeniería biológica, en la que han incorporado los dominios extracelulares de los receptores 1 y 2 del VEGF humano, fusionados con el fragmento Fc de una molécula de una inmunoglobulina IgG humana. El aflibercept es capaz de unirse a todas las isoformas del VEGF-A, VEGF-B y del factor de crecimiento placentario (PIGF, del inglés *placental growth factor*), lo que permite bloquear los receptores tirosina-quinasa transmembrana del endotelio vascular, VEGFR-1 y VEGFR-2 (83). La alta afinidad de la proteína por sus ligandos hace que su vida media intraocular sea más larga, lo que podría traducirse en una mayor duración del efecto, aunque en los ensayos clínicos VIEW-1 y VIEW-2 no se ha demostrado una mejoría clínica superior a la obtenida con el ranibizumab (84). Asimismo, en estos ensayos clínicos se comparó la eficacia y seguridad del aflibercept con respecto al ranibizumab, demostrándose que el aflibercept no es inferior respecto a los resultados visuales obtenidos y que es clínicamente equivalente al ranibizumab, presentando un perfil de seguridad similar ambos fármacos (84).

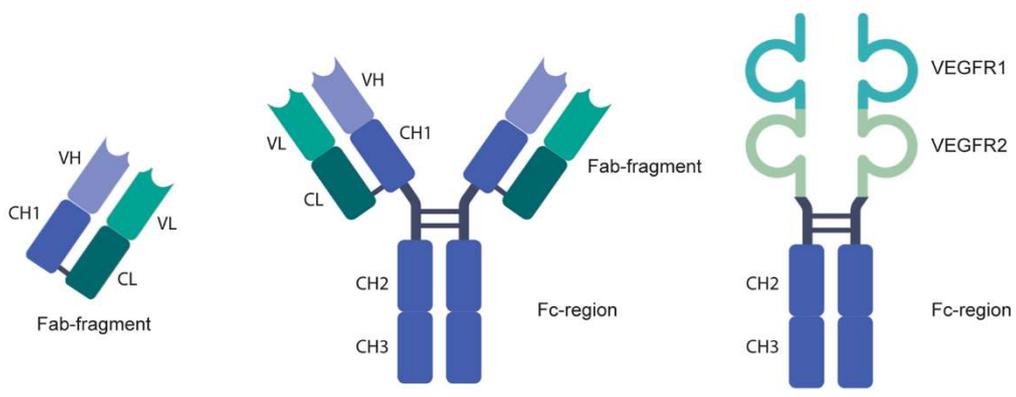


Figura 15 - Representación esquemática de distintos fármacos antiangiogénicos. A la izquierda: ranibizumab, en el centro: bevacizumab, y a la derecha: aflibercept. Imagen tomada de: Lode y cols., 2019.

Recientemente, la *European Medicines Agency* (EMA) ha aprobado para el tratamiento de la DMAEn el uso de **brolocizumab** (Beovu[®], Novartis Europharm Limited, Irlanda), tras los resultados prometedores de los estudios HAWK y HARRIER (86). Se trata de un fragmento de cadena sencilla de un anticuerpo, formado por solo los fragmentos variables del anticuerpo monoclonal que tiene la capacidad de unirse a todas las isoformas del VEGF-A y bloquearlas inhibiendo la angiogénesis. Es una molécula más pequeña que la de los fármacos anteriores, con un peso molecular de 26 kDa y con mayor capacidad de penetración en la retina desde el vítreo (87).

En la actualidad existen otras moléculas en estudio que actúan sobre nuevas dianas terapéuticas, con prometedores resultados, entre las que destaca el faricimab, un anticuerpo biospecífico capaz de unirse a dos antígenos diferentes, por lo que, a diferencia de los fármacos anteriores que inhiben sólo la vía del VEGF, esta molécula actúa además bloqueando el receptor de la angiopoyetina-2, una proteína proinflamatoria implicada en la angiogénesis en la vía Tie-2 (70).

1.10.2.3. Protocolos de tratamiento

Los anti-VEGF son fármacos de vida media corta, por lo que para conseguir el efecto deseado se deben administrar de forma repetida en el ojo con DMAEn.

Existen diferentes regímenes de tratamiento con anti-VEGF en la DMAEn. En todos ellos se comienza con una dosis de carga que consiste en tres inyecciones intravítreas consecutivas separadas cuatro semanas. Al mes de esta tercera inyección, se debe revisar al paciente y se puede continuar el tratamiento antiangiogénico de forma individualizada en función de la actividad que presente la NVM y siguiendo uno de los protocolos o regímenes que explicaremos a continuación.

En función del periodo de tiempo comprendido entre una inyección intravítrea y otra, existen varios tipos de regímenes o protocolos, los proactivos y los reactivos. En los protocolos proactivos se realiza una inyección intravítrea en cada revisión, independientemente de si la lesión muestra signos de actividad o si está inactiva, con el objetivo de tratarla antes de que vuelva a mostrar exudación. Dentro de los protocolos proactivos, existen varias opciones: los regímenes fijos y el régimen T&E. En los regímenes fijos se administra una inyección de anti-VEGF cada mes o cada dos meses. El régimen T&E, tiene como objetivo evitar el posible sobretratamiento resultante de las pautas fijas

(88,89), y consiste en administrar tratamiento en cada revisión, pero tratando de extender el intervalo de tiempo entre las mismas, habitualmente dos semanas más, siempre que no haya signos de actividad de la neovascularización. Por tanto, en el régimen T&E, tras completar la dosis de carga, a las cuatro semanas se revisa al paciente, y, si no presenta signos de actividad, se realiza la siguiente inyección transcurridas seis semanas desde la última, pudiendo extenderse paulatinamente hasta un máximo de 12 a 16 semanas el intervalo entre inyecciones. Si en alguna de las revisiones se objetiva que la lesión está activa, se debe volver al escalón anterior.

En los protocolos reactivos, destaca el régimen *pro re nata* (PRN, que deriva del latín y significa “según sea necesario”), en el que se trata al paciente con una inyección sólo cuando hay signos de actividad de la NVM en la revisión. En este régimen, tras la dosis de carga, se cita al paciente para revisiones generalmente mensuales. El PRN permite reducir significativamente el número total de inyecciones administradas, sin embargo, aumenta el número de revisiones si se compara con el régimen T&E y el riesgo de no detectar y tratar a tiempo una reactivación de la NVM.

Los criterios para establecer si una NVM está activa o no, se definieron en el estudio PrONTO (90,91), y son: la existencia de hemorragias intra o subretinianas en el fondo de ojo, la disminución mayor o igual a 5 letras de AV en la escala ETDRS (*Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study* (92)), la presencia de líquido subretiniano en la OCT, el aumento mayor de 100 µm en el espesor macular central (EMC) de la OCT, aparición de nueva neovascularización y cambios cualitativos en la OCT sugestivos de persistencia de fluido exudativo como las variaciones en los quistes intrarretinianos, en el FSR y en los DEP.

En el estudio ALTAIR (93), han concluido que con el aflibercept es posible una extensión del tratamiento a intervalos entre inyecciones intravítreas de hasta 16 semanas, logrando mantener los resultados funcionales y anatómicos durante dos años.

Aunque se han postulado posibles ventajas del aflibercept sobre el ranibizumab en el tratamiento de la DMAEn, dada su mayor vida media y afinidad al VEGF, los estudios comparativos de los últimos años entre los que destaca el RIVAL documentan que, utilizando el protocolo T&E, no se ha observado superioridad de una molécula sobre la otra ni en ganancias visuales ni en el número de inyecciones administradas durante un año (94–96).

1.10.2.4. Tratamiento antiangiogénico en la práctica clínica habitual

Desde la introducción de los antiangiogénicos intravítreos, se han realizado muchos ensayos clínicos que han mostrado los buenos resultados anatómicos y funcionales del uso de estos fármacos en la DMAEn. Pero es importante destacar que existen claras diferencias entre los resultados obtenidos en los pacientes incluidos en los ensayos clínicos, seleccionados con unos criterios determinados y tratados según unos protocolos estrictos y durante un tiempo establecido, y los pacientes tratados en la práctica clínica habitual, ya que un alto porcentaje de estos últimos no reciben el tratamiento adecuado (97). Entre las causas del infratratamiento de los pacientes en la práctica clínica habitual se encuentran la dificultad que algunos de ellos tienen para acudir al hospital en múltiples ocasiones a revisión y/o a recibir el tratamiento, y la falta de personal y planificación ante la sobrecarga asistencial que suponen estos tratamientos (97,98).

Estudios clínicos previos han documentado que el régimen de tratamiento fijo mensual tiene buenos resultados en el tratamiento de la DMAEn. Sin embargo, este régimen supone una sobrecarga de actividad asistencial y una dificultad de seguimiento por parte del paciente, sobre todo para aquellos que son dependientes. Por lo que, en la práctica clínica habitual, es el régimen menos empleado, siendo los regímenes de tratamiento discontinuo como el PRN o el T&E los más utilizados.

Aunque en los estudios clínicos los regímenes PRN y T&E han obtenido resultados comparables, es evidente la dificultad que conlleva seguir un régimen PRN correcto en la práctica clínica habitual, dado que precisa de un seguimiento con revisiones mensuales, con el inconveniente de que el paciente debe asistir a todas ellas. Con este régimen existe el riesgo de detectar tardíamente las recidivas, y junto a la sobrecarga asistencial, cada vez más difícil de asumir por los sistemas de salud, hacen que el régimen PRN riguroso no sea el protocolo más aceptado para su uso generalizado en la práctica clínica habitual. De hecho, en un meta-análisis reciente (99), en el que han investigado los resultados de distintos estudios en pacientes con DMAEn siguiendo regímenes de tratamiento PRN y T&E con ranibizumab en la práctica clínica habitual, se ha concluido que los pacientes bajo el régimen PRN eran revisados en más ocasiones y conseguían una menor AV durante el primer año de tratamiento al recibir menor número de inyecciones comparados con los pacientes tratados mediante T&E. Aunque los resultados no invalidan el empleo del régimen PRN, sí evidencian la dificultad en la práctica clínica de realizar el protocolo de forma correcta. En cambio, en este meta-análisis, los pacientes bajo T&E mostraron

mejores AV tras el primer año de tratamiento, con un efecto más mantenido en el tiempo y menor número de visitas, lo que apoya que este régimen podría favorecer el cumplimiento terapéutico y la satisfacción del paciente (99).

El estudio LUMINOUS (100,101) es el mayor estudio prospectivo, observacional y multicéntrico realizado hasta la fecha, donde participaron 42 países, incluyendo a España. Este estudio fue diseñado para evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento con ranibizumab en la DMAEn durante 5 años administrado según práctica clínica habitual. En este estudio concluyeron que las mejores ganancias de AV las obtenían los pacientes que habían recibido un mayor número de inyecciones intravítreas durante el primer año, incluyendo una dosis de carga de tres inyecciones y administrando la primera sin demora tras el diagnóstico. Como en los estudios previos, el número medio de inyecciones fue mayor en los regímenes T&E (Australia, Canadá) que en los PRN (Reino Unido, Alemania), y, aun así, este número era inferior al de las inyecciones administradas en los ensayos clínicos controlados. Además de las diferencias en los protocolos de tratamiento, mostraron las diferencias generadas por otros factores como los poblacionales, oculares y raciales, los distintos sistemas sanitarios, los costes del tratamiento y cobertura de los seguros médicos, y el acceso al tratamiento, entre otras, que también podrían influir en los resultados visuales observados.

Recientemente, con el objetivo de analizar el manejo y la efectividad del tratamiento de la DMAEn en España según la práctica clínica habitual en 20 hospitales, se ha llevado a cabo el estudio *AMD-Manage* (102), en el que se han obtenido mejores resultados en términos de recursos sanitarios y respecto al número de inyecciones administradas que en el estudio LUMINOUS, pero tampoco llegan a equiparar los resultados de los ensayos clínicos. En este estudio, se destaca que el régimen de tratamiento más utilizado en los distintos hospitales fue el T&E, con un promedio de $9,4 \pm 4,3$ inyecciones en los primeros 24 meses.

Aunque todavía son relativamente pocos los estudios realizados a largo plazo con el régimen T&E en la práctica clínica habitual, investigadores como Adrean y cols. (103) ya han mostrado que, con una media de seguimiento de 8 años, el 36,6 % de los pacientes con DMAEn que estaban siendo tratados con anti-VEGF siguiendo un régimen T&E había ganado ≥ 15 letras ETDRS desde el inicio del tratamiento y sólo el 8,5 % perdió más de 15 letras, situándose el resto de pacientes en términos de mantenimiento visual. Al comparar estos resultados con los del estudio SEVEN-UP (104), realizado para hacer el seguimiento de los pacientes con DMAEn que habían completado 7 años de tratamiento de los estudios

pivotaes MARINA, ANCHOR y HORIZON (65 pacientes), en los que el régimen de tratamiento empleado había sido mayoritariamente el PRN, se confirma que, a largo plazo, con un régimen de tratamiento diferente al T&E, la proporción de pacientes en los que empeora la MAVC ≥ 15 letras ETDRS desde el inicio del tratamiento aumenta hasta el 34 %.

En resumen, el objetivo del tratamiento con anti-VEGF de la DMAEn es maximizar y mantener beneficios visuales y el mínimo riesgo de recidiva de la lesión neovascular, con el menor número de revisiones y de inyecciones durante el mayor tiempo posible. No se ha podido establecer la pauta más idónea de tratamiento y seguimiento aplicable a todos los pacientes, y las guías actuales de tratamiento de la DMAEn como la de la SERV, recomienda administrar tres inyecciones intravítreas consecutivas mensuales como dosis de carga y posteriormente monitorizar al paciente y retratarlo en función de la evolución clínica (105). Siguiendo un régimen T&E en esta enfermedad, en la práctica clínica habitual, un alto porcentaje de pacientes tienen ganancias visuales tras la dosis de carga que se mantienen al menos durante el primer año de tratamiento, seguido de una estabilización de la visión que podría mantenerse del tercer al quinto año, para posteriormente comenzar a decrecer por la progresiva atrofia macular que se asocia a esta enfermedad (106).

2. Medidas de la función visual

Para la evaluación de la función visual, la prueba más comúnmente empleada es la medida de la AV, y consiste en valorar la capacidad del sistema de visión para percibir, detectar o identificar formas, figuras o letras, cuantificándose mediante escalas estandarizadas utilizando la mejor corrección óptica posible (MAVC).

Hoy en día se considera que la medición de la AV no es suficiente para explorar la función visual, y que se deben utilizar también otras exploraciones como la sensibilidad al contraste, la visión de colores, el campo visual, la metamorfopsia, pruebas de adaptación a la oscuridad, microperimetría... que en ocasiones pueden ayudar a detectar pérdidas funcionales de visión o alteraciones precoces que no pueden ser identificadas con las escalas de AV, como veremos en los siguientes apartados.

2.1. Evaluación de la agudeza visual

La AV se define como la capacidad de discriminar estímulos de un determinado tamaño en grados por un ángulo determinado o capacidad de resolución espacial del sistema visual (ángulo α). Por tanto, se trata de medir la capacidad de un sujeto para detectar estímulos de una medida determinada, la medida del tamaño mínimo de una figura mostrada en condiciones de alto contraste y mínima diferencia de luminancia. La medida de la AV evalúa el funcionamiento de la región central de la retina, la mácula. Matemáticamente, la AV se define como la inversa del ángulo visual del estímulo más pequeño que el paciente es capaz de percibir (ángulo α) (107). Teóricamente, la AV normal es la unidad, lo que significa que el paciente puede percibir un estímulo con un ángulo α de 1 minuto de arco.

$$AV = \frac{1}{\alpha}$$

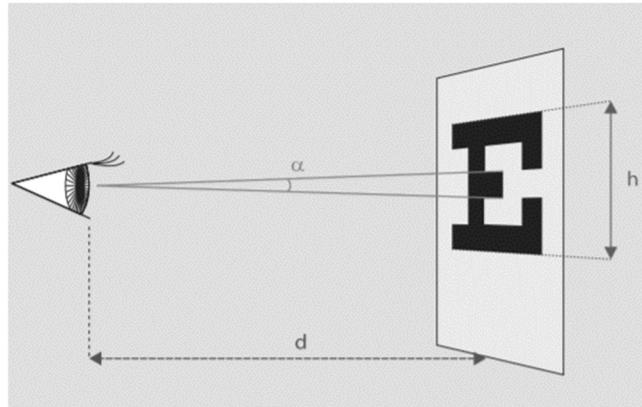


Figura 16 - *Medida del ángulo alfa (α) en la evaluación de la agudeza visual.*
(d =distancia del sujeto al optotipo; h = altura del optotipo) (Imagen tomada de Martín Herranz y cols., 2011)

El ángulo α de un estímulo además se conoce como ángulo mínimo de resolución (MAR), y por la fórmula expuesta anteriormente se calcula hallando la inversa del valor decimal de la AV. Para una AV de 1, el MAR será de un minuto de arco, para 0,5 es de dos minutos y, para una AV de 0,1 el MAR será de diez minutos. Este valor es poco utilizado en la práctica, empleándose más su logaritmo decimal (logMAR).

Una de las maneras más generalizadas de estandarizar la medida de la AV con tablas de lectura la introdujo Herman Snellen en 1862 con su famoso optotipo, el cual ha ido sufriendo modificaciones hasta el que tenemos disponible actualmente en cualquier consulta oftalmológica. Las tablas de Snellen fueron diseñadas para medir la AV en términos angulares, aunque la notación en la que se transcribe es una fracción, donde lo que se muestra en el numerador es la distancia (en pies o metros) y en el denominador, la distancia a la que una letra subtiende el ángulo visual estándar de 5 minutos de arco. Basándonos en esto, una AV de 20/20 (6/6 en metros), se considera como normal y significa que las letras subtienden un ángulo de 5 minutos de arco cuando se ven a 20 pies, siendo el tamaño de la letra 8,86 mm (108) (**Figura 17**).

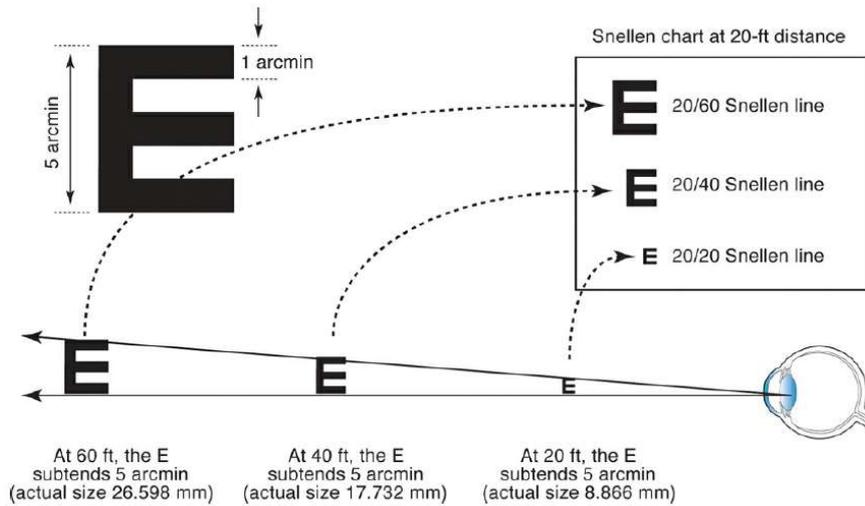


Figura 17 - Notación de las fracciones de Snellen. Imagen tomada de Brodie y cols.. (2019) ⁽¹⁰⁸⁾.

A finales del siglo XX, Frederick Ferris y colaboradores del *National Eye Institute* estandarizaron un método de medida de AV enfocado para la investigación clínica en el contexto del estudio ETDRS (92), adaptando los optotipos previos de escala logarítmica, y permitiendo la medida del número de letras que un individuo era capaz de detectar.



Figura 18 - Optotipo estándar tipo ETDRS.

Hasta la actualidad, el optotipo ETDRS ha sido el método más empleado en los estudios de investigación, aunque existen otros tipos de escalas de medida de AV que se utilizan con más frecuencia en la práctica clínica diaria además de los optotipos de Snellen, como la notación decimal introducida por Monoyer, donde transforma las fracciones de los optotipos previos en una escala numérica decimal.

Para el examen de la AV, se utilizan pruebas psicofísicas con tests de AV en distintos formatos (impreso, proyectado o en videopantallas a una distancia establecida), donde se expresan letras, figuras o números de diferentes tamaños (optotipos), en distintas líneas y de tamaño decreciente, tanto para visión próxima como lejana. La forma de medir y expresar el resultado de la AV varía en función de los países y optotipos empleados: en países anglosajones se suele emplear el pie como medida de referencia, mientras que en aquellos que emplean optotipos de Snellen utilizan en el sistema métrico. En España, se suele utilizar el sistema de notación decimal de Monoyer, donde se transforma la fracción de Snellen a un número decimal que va desde 0 a 1.

Los ejemplos más utilizados para la evaluación de la AV lejana en la práctica clínica habitual son los test de Snellen (escala aritmética), los optotipos en formato ETDRS (escala logarítmica) y los optotipos de escala decimal. Asimismo, para su mayor comprensión existen tablas que muestran la equivalencia entre unos sistemas y otros.

2.1.1. Agudeza visual de cerca

Los métodos de medida de la AV próxima se suelen emplear principalmente para valorar problemas de acomodación o presbicia. Actualmente suelen emplearse tablas de optotipos impresos con letras sueltas, frases o párrafos, que están diseñados para mostrar a un individuo a una distancia alrededor de 33 cm y cuando se ha colocado al paciente con su mejor corrección óptica posible.

Dentro de los test de visión de cerca disponibles, destacan, entre otros, el test de Snellen, que utiliza los optotipos para lejos pero reducidos, de forma que las letras 20/20 subtenden 5 minutos de arco a una distancia de 40 cm, y las tablas optométricas de lectura de Jaeger, que consisten en varios párrafos de texto de distintos tamaños de letra, clasificados de J1 a J11, siendo J1 el valor de mejor AV.

2.1.2. Agudeza visual y discapacidad visual

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), la discapacidad visual se define como una “restricción o ausencia debida a una deficiencia de la capacidad de realizar una actividad en la forma o dentro del margen considerado normal para el ser humano”. De forma que la OMS considera que una persona tiene baja visión cuando la MAVC de su mejor ojo se sitúa entre 20/70 y 20/400 (lo que equivale a 0,5 y 0,05, respectivamente, en escala decimal); o tiene un campo visual (CV) inferior a 20° (109).

Se considera ceguera legal cuando la MAVC se encuentra por debajo de un determinado límite, y su umbral varía dependiendo de cada país. Así, en los países occidentales generalmente se considera ceguera legal cuando la MAVC del mejor ojo es inferior a 20/200 en notación de Snellen, lo que equivale a 0,1 en escala decimal. También se admite en la mayoría de los países como criterio de ceguera legal que el paciente tenga un campo visual por debajo de 10° en el mejor de sus ojos, aunque la persona tenga una buena AV.

En España, para evaluar el grado de discapacidad visual se utiliza la Clasificación Internacional de Enfermedades y problemas relacionados con la salud (CIE-10), donde se clasifica la deficiencia visual en varias categorías de 0 a 5 (110).

Categoría	MAVC menor que:	MAVC mayor o igual que:
Deficiencia visual leve / cat. 0	-	0,3
Deficiencia visual moderada / cat. 1	0,3	0,1
Deficiencia visual grave / cat. 2	0,1	0,05
Ceguera / cat. 3	0,05	0,02
Ceguera / cat. 4	0,02	Percepción de luz
Ceguera / cat. 5	No percepción de luz	-

Figura 19 - *Categorías de deficiencia visual y ceguera (CIE-10, 1992).*
 (MAVC= mejor agudeza visual corregida; cat= categoría)

La discapacidad visual moderada y la discapacidad visual grave comúnmente se agrupan bajo el término “baja visión” (111), que se define como la condición visual que padece una persona con una reducción importante de su visión y dificultades significativas para la realización de actividades de la vida cotidiana e integración social. Por tanto, los pacientes con discapacidad visual se pueden reagrupar bajo los términos “baja visión” y “ceguera”.

2.2. Evaluación de la metamorfopsia

Cuando se produce una patología macular, se produce el desplazamiento y desorganización de la capa de FR de la retina externa, y, en menor proporción, alteraciones en el lóbulo occipital cerebral. Uno de los síntomas que puede aparecer secundario a esta alteración macular es la metamorfopsia, término introducido por Plenck (112) para referirse a la visión distorsionada de las formas. Plenck, además, distinguió dos tipos de metamorfopsia, uno para referirse globalmente a las distorsiones en la percepción de la forma de los objetos (*metamorfopsia tortuosa seu flexuosa*), y otro para las alteraciones en el tamaño percibido (*metamorfopsia aucta o macropsia* y *metamorfopsia diminuta o micropsia*)(112).

La detección y la cuantificación de la metamorfopsia es fundamental en el contexto de la patología macular. Para ello se ha utilizado desde los años 50 el test de la rejilla de Amsler (113), un test cualitativo que permite evaluar fácilmente la amplitud y localización de la metamorfopsia, escotomas y defectos en el CV central, con la limitación de que no se puede cuantificar el grado de afectación. Posteriormente, se han ido diseñando modificaciones sobre el test de Amsler y otros métodos más precisos y objetivos con el fin de cuantificar y poder llegar a un diagnóstico precoz en pacientes en riesgo de alteración macular. Entre los test cuantitativos para medir la metamorfopsia más empleados recientemente, destacan el test M-CHARTS® (Inami Co., Tokio, Japón), y los tests computarizados, como la perimetría de hiperagudeza preferencial (PHP) y sus variantes como el dispositivo automatizado *ForeseeHome*® (Notal Vision, Inc. Tel Aviv, Israel) para monitorización domiciliaria (114).

2.2.1. Test de la rejilla de Amsler

El test de la rejilla de Amsler, desarrollado en el año 1947 (113,115), consiste en un conjunto de 7 diagramas, de los cuales el más comúnmente empleado es el diagrama estándar número 1, que representa una rejilla de 10x10 cm, formada por una cuadrícula con líneas blancas verticales y horizontales sobre un fondo negro. Por la intersección de estas líneas se forman en total 400 cuadrados. Cada cuadrado mide 5x5 mm, formando un ángulo de 1° cuando se visualiza a una distancia de 28-30 cm. En el centro de la cuadrícula se sitúa el punto de fijación en el que debe fijar el paciente al realizar el test. La rejilla de Amsler es un test cualitativo, en el que los resultados sólo pueden ser clasificados en

negativos, cuando el paciente no refiere alteraciones de la visión de la cuadrícula, y en positivos, cuando el paciente refiere metamorfopsia o escotomas.

La rejilla de Amsler se utiliza sobre todo para detectar enfermedad macular ya que explora los 15-20° centrales del CV. Esta prueba es un test sencillo, que puede ser realizado por el paciente cuando lo desee, para autocontrol de la evolución de su enfermedad. Sin embargo, tiene una alta tasa de falsos negativos y también sensibilidad limitada en el diagnóstico de la DMAE, siendo este test patológico solamente en un 9 % de las personas con estadios iniciales de la enfermedad, y en un 34 % de los pacientes con DMAEn (116).

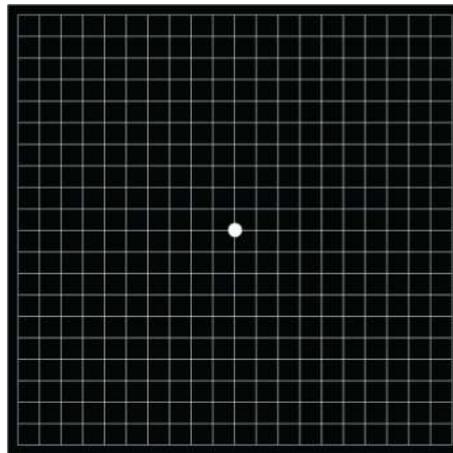


Figura 20 - Test de la rejilla de Amsler sobre fondo negro.

2.2.2. Test de metamorfopsia M-CHARTS

El test M-CHARTS™ (Inami Co., Tokio, Japón), fue introducido en 1999 por el grupo de investigación de Matsumoto (117), y se diseñó para el estudio de la metamorfopsia en enfermedades maculares. Este test ha sido empleado con buenos resultados para documentar la metamorfopsia en varias enfermedades como la DMAE, la coriorretinopatía central serosa, las obstrucciones vasculares, entre otras; para monitorizar los resultados de cirugía macular o tratamientos intravítreos para el edema macular (118–121). Según algunos autores, este test tiene mayor sensibilidad en la detección de la DMAEn que el test de la rejilla de Amsler (119).

El test M-CHARTS comprende distintos esquemas o diagramas que contienen líneas verticales sólidas, interrumpidas o de puntos, y se puede utilizar para explorar la metamorfopsia en vertical y/o horizontal, y medirla de forma objetiva (**Figura 21**). El test M-CHARTS es el test que hemos empleado para cuantificar la metamorfopsia en este trabajo y se explicará con más detalle en el apartado 3.2.1.2. del capítulo III (Material y Métodos).

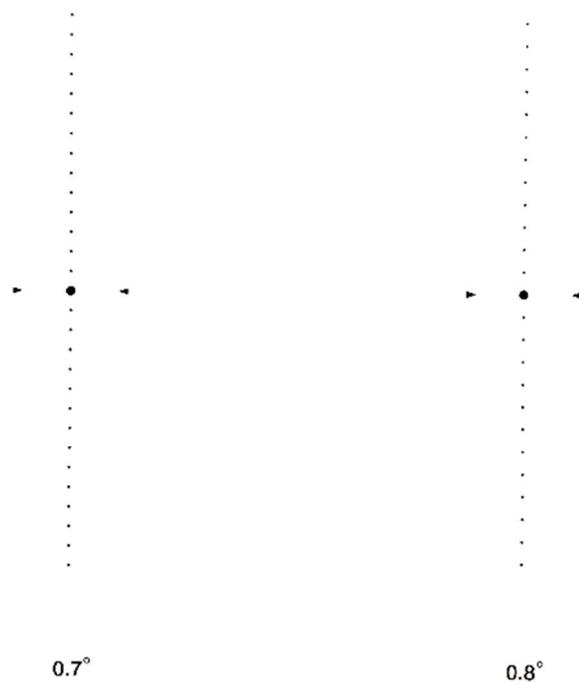


Figura 21 - Diagramas del test M-CHARTS™.

2.3. Evaluación de la función de sensibilidad al contraste

Otra forma de valorar la función visual es la evaluación de la sensibilidad al contraste. La sensibilidad al contraste de un estímulo visual se define como la diferencia de luminancia entre el estímulo y el fondo donde se sitúa. Cuanto mayor sea esta diferencia, mayor facilidad tendrá un individuo para reconocer el estímulo visual. La determinación de la sensibilidad al contraste mide la cantidad de contraste que requiere el ojo para detectar un estímulo visual, con independencia de su tamaño. Este parámetro mide no solamente la percepción del estímulo por la retina, sino también el procesamiento de la información visual a nivel cortical cerebral.

El contraste es una dimensión espacial que mide la transición entre claro y oscuro y se expresa en ciclos por segundo que tiene un grado de ángulo visual (cpd, del inglés *cycles per degree*), lo que determina las diferentes frecuencias espaciales, de acuerdo al número de veces que se repiten los ciclos en una unidad o grado (122) (**Figura 22**). Los ciclos son parejas de bandas, una negra (con luminancia mínima) y una blanca (con luminancia máxima). Los conjuntos de bandas forman las rejillas, que pueden ser de patrón de onda cuadrado o de patrón de onda sinusoidal (**Figura 23**). Se denominan frecuencias altas aquellas en las que existen muchas bandas en un grado y frecuencias bajas aquellas en las que ocurre lo contrario. La sensibilidad al contraste se mide con representaciones de figuras en las que van disminuyendo estas frecuencias hasta igualarse. Posteriormente, se puede visualizar en un gráfico o curva donde se muestra el contraste mínimo visible que se puede distinguir en cada frecuencia espacial y el rango de normalidad para individuos de la misma edad. Este contraste mínimo se considera el contraste umbral, y el recíproco del umbral de contraste se define como la sensibilidad al contraste. El contraste requerido para que el sistema visual alcance un cierto umbral se puede expresar como una sensibilidad en una escala de decibelios. La forma en que cambia la sensibilidad al contraste en función de la frecuencia espacial se puede representar de forma gráfica, denominándose función de sensibilidad al contraste espacial.

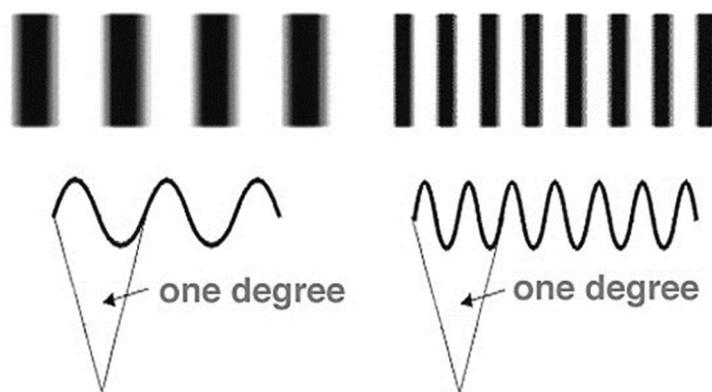


Figura 22 - Frecuencia espacial: número de ciclos subtendidos en el ojo por grado. Un ciclo por grado (izquierda), dos ciclos por grado (derecha) (imagen tomada de Kallonatis y cols., 1995).

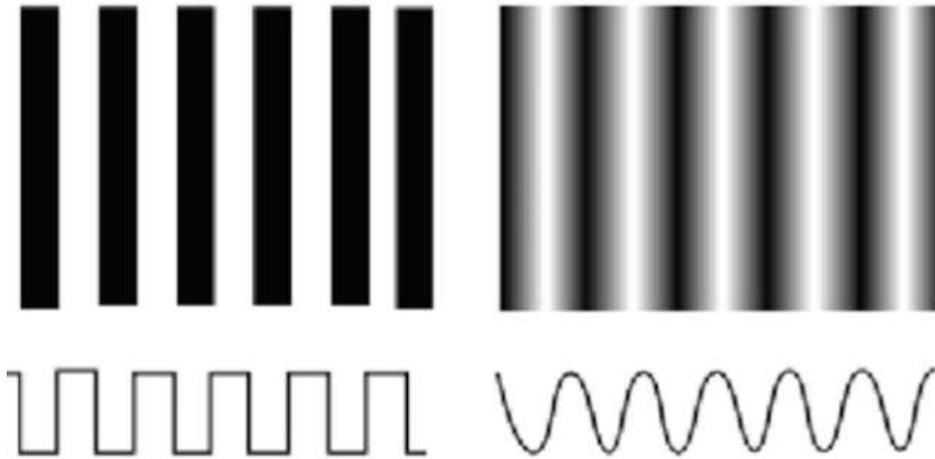


Figura 23 - *Rejilla de patrón de onda cuadrado (izquierda) y patrón sinusoidal (derecha).*

La sensibilidad al contraste es un parámetro que no se suele determinar habitualmente en la práctica clínica, considerándose la medida de la AV como parámetro suficiente para medir la función visual. Sin embargo, los optotipos que se utilizan normalmente para determinar la AV presentan un alto contraste (frecuencias altas), por lo que un paciente puede tener una buena AV y, sin embargo, tener baja visión de contraste que no se detecta con estos optotipos y que puede afectar a la función visual del paciente.

La sensibilidad al contraste se puede alterar por el desenfoque secundario a errores refractivos, las variaciones en la luminancia, el tamaño pupilar, la edad y patologías oculares como la DMAE, el glaucoma, las cataratas o la retinopatía diabética. Además, la disminución de la sensibilidad al contraste puede limitar ciertas actividades de la vida cotidiana como, por ejemplo, la conducción nocturna, la visión en un día lluvioso, la lectura o la percepción de caras en bajas condiciones de iluminación.

2.3.1. Tests de medida de sensibilidad al contraste

Las primeras pruebas para medir la función de sensibilidad al contraste fueron diseñadas a finales de los años 70 gracias a los estudios de Ginsburg (123) con el fin de valorar más globalmente la función visual. Algunas de estas pruebas son similares a los optotipos que se utilizan para determinar la AV, pero muestran variaciones también del contraste del estímulo. De entre los test de sensibilidad al contraste más utilizados, destacamos el test de Pelli-Robson (124), el test de Regan de bajo contraste (125), el test CSV-1000E (Vector Vision, Greenville, OH, EE.UU)(126) y el test de sensibilidad al contraste de Mars (*Mars Perceptrix Corporation, Chappaqua, NY, EE. UU*) (**Figura 24**).



Figura 24 - Test de sensibilidad al contraste de Mars.

2.3.2. Test de sensibilidad al contraste CSV-1000 E

El test CSV-1000E, a diferencia de los otros test mencionados, permite el estudio de la sensibilidad al contraste en cuatro frecuencias espaciales diferentes (A= 3 cpd, B= 6 cpd, C=12 cpd y D=18 cpd). Este test consiste en una pantalla o panel retroiluminado con una luminancia de 85 candelas/m². La exploración debe realizarse en una sala de exploración con iluminación escotópica, generalmente menor de 2 lux. Cada una de las frecuencias espaciales estudiadas se localiza en una fila, denominadas de la A a la D, como se muestra

en la **Figura 28** del apartado 3.2.1.3 del Capítulo III (Material y Métodos). Dentro de cada fila, se muestran el patrón de la frecuencia (A-D) y 8 niveles de contraste representados por patrones sinusoidales que van disminuyendo su contraste de izquierda a derecha a razón de 0,14 unidades logarítmicas. El sujeto tiene que distinguir la figura en la que se representa el patrón sinusoidal entre parejas de figuras, hasta que no consigue diferenciar el contraste entre las dos figuras.

Los creadores del test proporcionan unas tablas de valores normales de los resultados del test según grupos de edad de la población (6-10 años, 11-19 años, 20-55 años y 50-75 años) y las tablas de conversión a escala logarítmica para su uso en investigación científica (127).

3. Medida de la calidad de vida

3.1. Calidad de vida

3.1.1. Concepto de calidad de vida

La calidad de vida es un indicador de salud bien documentado que proporciona una comprensión más completa sobre la percepción subjetiva desde el punto de vista del paciente en cuanto al impacto de su enfermedad y los factores externos que interaccionan con él, teniendo en cuenta los resultados de las diferentes intervenciones y medidas relacionadas con distintas dimensiones de su estado general y su salud.

Aunque ya desde la antigua Grecia se buscaba poseer una “buena vida”, el concepto de calidad de vida como tal no surgió hasta el pasado siglo XX en los países desarrollados, donde el avance de los servicios y bienes materiales propiciaba la satisfacción de las necesidades básicas en la mayoría de la población.

Uno de los primeros campos donde se empezó a desarrollar el estudio de la calidad de vida fue el de la Oncología, con el objetivo de conocer la percepción que tenía el paciente de su enfermedad, para buscar opciones terapéuticas que pudiesen mejorar su calidad de vida y realizar un seguimiento más enfocado a ello. El aumento de la expectativa de vida y la prevalencia de enfermedades crónicas en las que no se consigue una curación total, ha promovido que el objetivo principal de las terapias sea atenuar o eliminar síntomas y evitar complicaciones posteriores. De forma que lo que se busca hoy en día es mejorar el bienestar de los pacientes, dejando atrás las medidas clásicas de resultados en Medicina,

como la morbilidad, mortalidad y expectativa de vida, que son insuficientes para evaluar la calidad de los servicios de salud (128).

La calidad de vida según la OMS (129), es el “bienestar físico, mental y social y no simplemente la ausencia de enfermedad”. Se trata de un concepto en el que confluyen la salud física del sujeto, su estado psicológico, su nivel de independencia, sus relaciones sociales, así como su relación con el entorno. La Real Academia Española (RAE) simplifica la definición de calidad de vida en “el conjunto de condiciones que contribuyen a hacer la vida agradable, digna y valiosa”.

Se considera que la calidad de vida es el índice de bienestar social que mide la situación de vida subjetiva de un individuo respecto a su desarrollo emocional (felicidad, satisfacción, aptitud para actuar, relacionarse y funcionar en sociedad) buscando medir la sensación positiva de su vida y sus sistemas de valores, expectativas y preocupaciones (130). La OMS además ha declarado que la implicación del paciente en el cuidado de su salud y en la toma de decisiones respecto a intervenciones terapéuticas es importante de cara a necesidades sociales, económicas y técnicas, especialmente cuando existen varias alternativas de tratamiento y debe ser tenido en cuenta por el sanitario (131–133).

Algunos investigadores han teorizado sobre los múltiples factores que pueden intervenir en la calidad de vida de una persona, y proponen que se deben considerar principalmente ocho dimensiones que, a su vez, pueden valorarse a través de diversos indicadores. Estas ocho dimensiones son: el bienestar físico, emocional y material, las relaciones interpersonales, inclusión social, el desarrollo personal, la búsqueda de derechos y la autodeterminación; y se evalúan por medio de cuestionarios, como veremos en el siguiente apartado (134).

3.1.2. Concepto de instrumento PRO y calidad de vida relacionada con la salud

Hoy en día, uno de los objetivos de la Medicina en general es conocer cómo la enfermedad o el tratamiento administrado modificará la calidad de vida del paciente, por lo que es fundamental saber la percepción del propio paciente. Con este fin, se han ido desarrollando los llamados instrumentos PRO o PROMs (del inglés *Patient Reported Outcomes Measures*), o “resultados comunicados por el paciente”, que son herramientas

de medida subjetivas donde no existen interpretaciones ni modificaciones de las respuestas del paciente por parte del investigador.

Los instrumentos PRO son de especial utilidad para evaluar las sensaciones y percepciones de los pacientes sobre los cambios clínicos subyacentes a sus patologías, aportando una información complementaria de gran interés, ya que no siempre existe una buena correlación entre la valoración subjetiva realizada por el propio paciente y algunas de las medidas clínicas objetivas obtenidas durante la exploración clínica. Sin embargo, este tipo de instrumentos no suele emplearse en la práctica clínica habitual, principalmente debido al tiempo adicional que requiere el administrarlos y evaluarlos en la consulta diaria, lo que supone una sobrecarga de trabajo. Otra dificultad añadida es que existe una gran variedad de estos instrumentos, y el clínico debe seleccionar el más adecuado sin estar habituado a ello, ya que no están integrados como herramientas estandarizadas de diagnóstico y seguimiento. Por todo ello, los instrumentos PRO se utilizan con más frecuencia en la actualidad en trabajos de investigación clínica, y, dada su importancia, las agencias reguladoras de medicamentos también los están teniendo en cuenta dentro de sus procesos de regulación hasta el punto de que, actualmente, tienden a incluir los resultados de los PRO en las fichas técnicas de medicamentos (133).

El término PRO se ha propuesto como un concepto general que incluye valoraciones unidimensionales y multidimensionales de síntomas, calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), estado de salud, cumplimiento terapéutico y satisfacción con el tratamiento (135). Por tanto, la CVRS se define como un tipo de PRO que además de incluir resultados percibidos por el paciente, contiene evaluaciones más amplias sobre la influencia de la enfermedad en su actividad normal y bienestar desde su punto de vista.

La OMS creó en 1995 un grupo multicultural de expertos en calidad de vida (grupo WHOQOL), que estableció las bases y puntos de consenso para los estudios de calidad de vida, ampliamente aceptados hasta la actualidad (136). Según Badía (137), la CVRS comprende las tres dimensiones siguientes: física, psicológica y social. La dimensión física, entendida como la ausencia de enfermedad, corresponde a la percepción del estado físico o de salud individual. Dentro de la dimensión psicológica, se incluye la percepción sobre el estado cognitivo y afectivo, además de las creencias personales, espirituales y religiosas. Por último, la dimensión social, corresponde a la percepción del sujeto de las relaciones interindividuales y el rol social en su vida, incluyendo el desempeño laboral y familiar.

La medida de la CVRS ha supuesto una de las mayores innovaciones en evaluación de la calidad de vida, ya que contempla la propia percepción del paciente (138). Conocer la CVRS de nuestros pacientes nos va a permitir poder identificar problemas funcionales y/o emocionales inesperados, monitorizar la progresión de la enfermedad, su respuesta al tratamiento, mejorar la comunicación y la relación médico-paciente (139,140). Para los servicios sanitarios, el conocimiento de la CVRS es una variable fundamental y se ha convertido en sí misma en un objetivo terapéutico, sobre todo en pacientes con esperanza de vida limitada o enfermedades crónicas complejas, donde no se busca una mejoría biológica como tal, sino que sirve como meta para alcanzar una mejoría en el afrontamiento de la enfermedad o de la adaptación social. En la evaluación de la CVRS, es importante tener en cuenta que hay variables que tienen la capacidad de influir de forma independiente en la calidad de vida, como por ejemplo, el género, la edad, el nivel socioeconómico, el estado civil, la educación, el entorno rural o urbano, y las alteraciones cognitivas y del estado de ánimo (141,142).

Desde la segunda mitad del siglo XX existe gran interés por objetivar y medir la CVRS, por lo que se han ido desarrollando cuestionarios o instrumentos específicamente diseñados para ello, que suelen estar formados por preguntas cerradas adaptadas al idioma y la cultura del paciente y deben disponer de propiedades métricas demostradas. El empleo de cuestionarios es una técnica eficaz ampliamente aplicada en la investigación científica para obtener información de forma breve. Los cuestionarios que se emplean en la valoración de la CVRS permiten cuantificar y objetivar gran diversidad de situaciones de forma validada y reproducible, de forma que complementan la propia evaluación clínica del sujeto. Generalmente se trata de formularios presentados por un investigador o que se ponen a disposición de los pacientes para que estos los cumplimenten.

Respecto a las propiedades que deben tener los instrumentos de medida de la CVRS, el comité científico del *Medical Outcomes Trust* (143), publicó en el año 2002 unos criterios o condiciones considerados como estándar para calificar y valorar las propiedades psicométricas de los cuestionarios, concluyendo que éstos deben ser modelos conceptuales sobre el tema que se quiere evaluar, con fiabilidad, validez, sensibilidad a los cambios, fácil interpretabilidad y adaptado culturalmente y al lenguaje.

La mayoría de los cuestionarios están compuestos por preguntas tipo *Likert*, que son cuestiones que sirven para medir opiniones o actitudes, de manera que se contestan con respuestas cerradas de carácter métrico comprendidas entre una puntuación mínima y una

máxima. Este tipo de preguntas consiste en un conjunto de ítems formados por afirmaciones o juicios ante los que el sujeto responde de forma favorable o desfavorable. El número de respuestas suele variar de 4 a 7, valorando desde un 1 la respuesta más negativa, hasta una puntuación máxima para la respuesta más positiva.

Ejemplo de pregunta tipo Likert:

¿Los problemas de sus ojos le han limitado en la conducción nocturna durante la semana pasada?:

- 1. Siempre.*
- 2. Casi siempre.*
- 3. La mitad del tiempo.*
- 4. Algunas veces.*
- 5. Nunca.*

De esta forma, la puntuación correspondiente a cada respuesta se puede cuantificar y sumar con las de las otras preguntas para obtener una puntuación global por secciones o total del cuestionario, lo que es útil para análisis estadísticos e investigación científica. La calidad de vida es un parámetro subjetivo sobre la percepción individual de la realidad, por lo que un mismo estado de salud puede ser percibido de forma muy diferente por distintos sujetos. Por ello, para la interpretación de los resultados se necesita una comparación de los resultados del paciente con su grupo poblacional, es decir, un criterio estadístico, de forma que se pueda comparar la puntuación con subpoblaciones conocidas, ya que no existe un criterio objetivo y normativo sobre la repercusión de cada uno de los dominios analizados sobre la calidad de vida.

3.1.3. Métodos para la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud

Existen múltiples cuestionarios diseñados por diversos autores para medir la CVRS. Estos cuestionarios se dividen, según Guyatt y cols. (144), en genéricos y específicos. Los instrumentos genéricos se utilizan para medir la calidad de vida general de la población sin focalizar un problema de salud en concreto; y los específicos se emplean para la evaluación de una patología determinada.

Los cuestionarios genéricos son los denominados perfiles de salud, y son aplicables a cualquier tipo de paciente, población o enfermedad. Suelen incluir preguntas o ítems relacionados con los dominios funcional, físico, social y psicológico de la CVRS. Los

cuestionarios genéricos permiten la comparación entre distintas poblaciones con mayor significación que los específicos. Su principal limitación es la menor sensibilidad que ofrecen cuando evalúan una enfermedad en concreto. Entre los instrumentos genéricos más empleados para analizar la CVRS destacan el *Short Form-36 Health Survey* (SF-36)(145), que estudia mediante 36 preguntas los dominios función física, rol físico, dolor corporal, salud general, vitalidad, función social, rol emocional y salud mental; y el *WHOQOL-100* (146) y su versión reducida *WHOQOL-BREF* (147), desarrollados por la OMS para medir la calidad de vida mediante ítems relacionados con la salud física, psicológica, nivel de independencia, relaciones sociales, ambiente y espiritualidad, religión y las creencias personales.

Por otro lado, los cuestionarios específicos se han diseñado para detectar síntomas, limitaciones concretas y trastornos generados por una enfermedad o grupo de patologías concretas en la vida cotidiana del sujeto. Así pues, estos cuestionarios específicos, aumentan su sensibilidad y capacidad discriminativa frente a los métodos genéricos cuestionando una determinada enfermedad, aunque como inconveniente tienen un valor limitado en intervenciones poblacionales. Los cuestionarios específicos sirven para comparar cohortes con una misma patología, de manera que permiten analizar el impacto de una misma enfermedad sobre las diferentes percepciones de salud que puede tener cada individuo. Dentro de los instrumentos específicos se incluyen un amplio número de cuestionarios, enfocados para el conocimiento y estudio de determinadas patologías como las oculares (como por ejemplo el cuestionario para la enfermedad de ojo seco *Ocular Surface Disease Index* (OSDI)(148)), respiratorias (como el cuestionario *Asthma Quality of Life Questionnaire* (AQLQ)(149)) o neurológicas (como el cuestionario *Stroke Impact Scale* (SIS-16)(150)), entre otras.

3.2. Calidad de vida relacionada con la visión

3.2.1. Concepto de calidad de vida relacionada con la visión

Las enfermedades oculares y del sistema visual afectan a la vida del paciente porque producen una discapacidad visual, y el grado de discapacidad visual es un factor determinante de la calidad de vida individual y el impacto para funcionar en su entorno, debido a su asociación significativa con la limitación en la realización de tareas y actividades en la vida cotidiana (aumento del riesgo de caídas, depresión y aislamiento social, entre otras). Con la evaluación de la calidad de vida relacionada con la visión (CVRV),

se persigue determinar cómo las alteraciones de la visión afectan múltiples aspectos de la vida de un individuo como el desarrollo vital personal, el aprendizaje, el estilo de vida y la participación de un sujeto como integrante de una sociedad.

Es importante conocer la CVRV sobre todo en pacientes con enfermedades oculares crónicas y pronóstico visual limitado donde la calidad de vida tiene influencia en la manera de afrontar la enfermedad y en el nivel de adaptación del paciente a la discapacidad visual subsecuente. Las enfermedades oculares que más alteran la CVRV suelen ser las que producen mayor discapacidad visual, como por ejemplo las cataratas, la DMAE, el glaucoma, la retinopatía diabética o la miopía patológica (151).

3.2.2. Métodos para evaluar la calidad de vida relacionada con la visión

Para evaluar cómo las enfermedades oculares y del sistema visual afectan la calidad de vida del sujeto, se han diseñado los cuestionarios de CVRV que, al igual que ocurre con los cuestionarios que analizan la CVRS, pueden ser genéricos, cuando realizan el análisis de la CVRV con cuestiones generales, y específicos, cuando están compuestos por cuestiones orientadas a valorar el impacto de una patología ocular concreta en la ejecución de actividades y la CVRV (152).

Los cuestionarios genéricos más empleados en la actualidad a nivel mundial para el estudio de la CVRV son *el National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire (NEI VFQ-25)*(153), *el 10-item Vision Core Measure 1 (VCM-1)* y *el Vision and Quality of Life (VisQOL)*.

Los cuestionarios específicos más empleados en la actualidad son *el Visual Function index (VF-14)* y *el Activities of Daily Vision Scale (ADVS)*, para la evaluación del impacto de la catarata y la cirugía de cataratas en la CVRV; *el Ocular Surface Disease Index (OSDI)*, utilizado para establecer una gravedad y detección del síndrome de ojo seco; *el Low Vision Quality of Life questionnaire (LVQL)* para el análisis de pacientes con baja visión; *el Macular Disease Dependent Quality of Life (MacDQoL)*(154) para evaluar la repercusión de las enfermedades maculares en la CVRV; y *el NEI Refractive Error Quality of Life Instrument-42 (NEI RQL-42)* para el estudio del impacto de los errores refractivos en la CVRV.

3.3. Calidad de vida y degeneración macular asociada a la edad

La calidad de vida de los pacientes con DMAE puede ser evaluada globalmente mediante los cuestionarios genéricos de CVRS, los cuestionarios genéricos de CVRV o mediante los cuestionarios específicos para patología macular.

Finger realizó una revisión sobre los distintos cuestionario existentes a nivel mundial para evaluar la calidad de vida en pacientes con DMAE (155), concluyendo que el *Visual Function Questionnaire* del *National Eye Institute* (NEI VFQ-25) era el cuestionario más utilizado en los diferentes estudios (29 %) y el que mejor estaba validado como herramienta psicométrica para la DMAE. Otros cuestionarios como el *Visual Function Questionnaire* (VF-14; 17 %), el *Impact of Vision Impairment Profile* (IVI; 9 %) y el *Macular Disease Quality of Life* (MacDQOL; 4 %) eran menos frecuentemente utilizados, aunque todos estaban correctamente validados para su uso en pacientes con diferentes formas de DMAE.

3.3.1. Cuestionario NEI VFQ-25

En esta Tesis hemos utilizado para valorar la CVRV de pacientes con DMAE el test NEI VFQ-25 en su versión en castellano. El cuestionario original fue desarrollado por el *National Eye Institute* (Bethesda, Maryland, EE. UU) y fue elaborado para valorar la CVRV de pacientes con diferentes patologías oculares, para que se pudiera utilizar en pacientes con déficit visual, independientemente de su causa. Se han publicado varias versiones anteriores del cuestionario, que, partiendo de una versión original que contenía 51 ítems o preguntas, se ha ido reduciendo a las versiones de 39 y 25 ítems (153,156,157). Estas versiones han sido muy utilizadas debido a su sencillez y facilidad de aplicación. Se ha documentado que las propiedades psicométricas de las diferentes versiones de este test, la original y las más reducidas, tienen la misma reproductibilidad y validez (153).

El NEI VFQ-25 consta de 25 ítems o preguntas de tipo *Likert*, distribuidos en once subescalas relacionadas con la visión. Además, este test incluye una subescala sobre el estado de salud general. Las subescalas relacionadas con la CVRV son: visión general, dolor ocular, actividades de cerca, actividades a distancia, funcionamiento social, salud mental, limitación de roles, dependencia, conducción, visión del color y visión periférica. La mayoría de las subescalas incluyen varios ítems, que se explicarán con mayor detenimiento en el apartado 3.3 del capítulo III (Material y Métodos).

El NEI VFQ-25 es el cuestionario más ampliamente utilizado en la actualidad a nivel mundial para el estudio de la CVRV y la influencia en la misma de distintas patologías oculares. Debido a su fiabilidad y validez, ha sido traducido y validado culturalmente a numerosos idiomas. En 2018, el grupo de Álvarez-Peregrina (158) validó la versión en castellano del cuestionario para su uso en población española, demostrando equivalencias semánticas, culturales y conceptuales similares a su versión original en inglés.

4. Importancia e impacto del tratamiento con antiangiogénicos intravítreos en la calidad de vida

La DMAE produce un deterioro visual que afecta la calidad de vida del paciente, teniendo un impacto multidimensional. Por un lado, la DMAE afecta al bienestar general y emocional de los enfermos, que pueden padecer secundariamente patologías como depresión y ansiedad (159); y, por otro lado, obstaculiza y limita las actividades dependientes de la función visual como leer, identificar caras o cruzar la calle, dimensiones de la CVRV. Debido al deterioro visual que produce, esta enfermedad también puede incapacitar al individuo e impedir su desempeño laboral y su integración en la sociedad. Además, la metamorfopsia y la disminución en la sensibilidad al contraste, manifestaciones que pueden ser secundarias a la DMAE, pueden alterar subjetivamente la función visual, y con ello la CVRV de los pacientes de forma negativa, al sumarse a las limitaciones generadas por la disminución de AV (160,161).

La forma neovascular de la DMAE requiere un tratamiento crónico con repetidas inyecciones intravítreas de antiangiogénicos, donde necesariamente el enfermo debe asistir al hospital en múltiples ocasiones. Esto genera una dificultad en la vida del sujeto, que suele ser de edad avanzada y le crea una dependencia en su entorno. Por todo ello, esta enfermedad supone un problema de salud pública y sociosanitario de primer orden. Asimismo, las inyecciones intravítreas son un procedimiento invasivo que se debe realizar bajo unas condiciones ambulatorias específicas para minimizar los posibles eventos adversos y complicaciones, lo cual suele generar incomodidad y estrés en los pacientes. Aunque la evidencia sobre este tema es aún limitada, diferentes estudios han coincidido en que las inyecciones intravítreas de anti-VEGF suponen un impacto psicológico y emocional importante en el paciente, ya que pueden desencadenar ansiedad anticipatoria, experiencias de dolor, *discomfort* o incluso estrés postraumático, sobre todo en las etapas iniciales del tratamiento (162–164).

Con frecuencia, los pacientes con enfermedades oculares como la DMAE, tienen un ojo con mejor agudeza visual (*better-seeing eye*, BSE), y otro con peor agudeza visual (*worst-seeing eye*, WSE). Es difícil evaluar cuánto puede contribuir cada ojo por separado en la CVRV, aunque sí se sabe que el peor ojo tiene más influencia en la calidad de vida que la que se suele asumir (165). Son múltiples los estudios llevados a cabo para demostrarlo, y la mayoría de ellos postulan que ambos ojos contribuyen independientemente a la CVRV. Por

lo que se sugiere que preservar un mínimo de visión en el ojo con peor AV puede contribuir a una mejoría en la CVRV (166).

Los cuestionarios de CVRV se utilizan para analizar el impacto de la enfermedad y los resultados de los tratamientos en la calidad de vida desde la percepción del paciente. Su evaluación aporta a los clínicos y gestores información sobre el impacto de la enfermedad y del tratamiento en el propio paciente, así como en su sensación última de bienestar. En 2015, el grupo de investigación del estudio AREDS publicó que cambios de 10 puntos o más en la puntuación general del cuestionario NEI VFQ-25 o de alguna de sus subescalas, se asociaba con cambios clínicamente significativos en la calidad de vida (167).

Como hemos visto en el apartado 1.8.2, diferentes estudios, revisiones sistemáticas y meta-análisis han mostrado que el tratamiento con anti-VEGF puede frenar la disminución de AV y mantenerla a corto, medio y largo plazo en pacientes con DMAEn (106,168,169). Desde la introducción de estas terapias se han llevado a cabo estudios donde también se busca evaluar la calidad de vida de pacientes tratados con agentes anti-VEGF para diferentes enfermedades retinianas incluida la degeneración macular, como uno de los subanálisis del estudio MARINA (170) o los estudios EQUADE (171) u OCEAN (172). De hecho, se ha documentado que, cuando la MAVC de un paciente se mantiene por encima de 0,05 en escala decimal, las variaciones en esta MAVC tienen repercusiones significativas en la CVRV, frente a los cambios de la AV en aquellos pacientes con MAVC que se mantienen inferiores a 0,05, que no implican variaciones en la CVRV (173).

Aunque existen estudios publicados que analizan la CVRV de los pacientes con DMAEn, en ellos sólo se tiene en cuenta la MAVC, pero no consideran la influencia de la metamorfopsia ni la sensibilidad al contraste. Nuestro estudio es el primero que valora la CVRV en pacientes con DMAEn en tratamiento crónico con inyecciones intravítreas, en los que no sólo se analiza cómo influye la MAVC de lejos, sino también la influencia de la metamorfopsia y la sensibilidad al contraste.

CAPÍTULO II. **Objetivos**

1. Objetivo principal

El objetivo principal de nuestro trabajo ha sido evaluar la CVRV y sus diferentes dominios en pacientes con DMAEn en tratamiento crónico con inyecciones intravítreas de ranibizumab y aflibercept (grupo estudio) y compararla con la de un grupo control.

2. Objetivos secundarios

2.1. Los objetivos secundarios, tanto en los pacientes del grupo estudio como en los pacientes del grupo control han sido:

2.1.1. Evaluar la influencia de la edad en la CVRV y en diferentes dominios de esta.

2.1.2. Evaluar la influencia de la MAVC binocular de lejos en la CVRV y en diferentes dominios de esta.

2.1.3. Evaluar la influencia de la metamorfopsia en la CVRV y en diferentes dominios de esta.

2.1.4. Evaluar la influencia de la sensibilidad al contraste en la CVRV y en diferentes dominios de esta.

2.1.5. Evaluar la influencia del EMC y el espesor de la CFRNp en la CVRV y en diferentes dominios de esta.

2.2. Los objetivos secundarios en los pacientes del grupo estudio han sido:

2.2.1. Evaluar la influencia de los cambios en la MAVC de lejos del ojo en tratamiento con anti-VEGF en la CVRV, así como en la metamorfopsia y en la sensibilidad al contraste del ojo tratado.

2.2.2. Evaluar la influencia de la administración del tratamiento en el mejor o peor ojo en la CVRV.

2.2.3. Evaluar la influencia de la administración de tratamiento en el único ojo con visión funcional en la CVRV.

2.2.4. Evaluar la influencia del tratamiento intravítreo unilateral o bilateral en la CVRV.

2.2.5. Evaluar la relación entre el tipo tomográfico inicial de DMAEn, el número de inyecciones recibidas en el primer año, los cambios en la MAVC de lejos del ojo en tratamiento y la CVRV.

2.2.6. Evaluar la relación entre el número total de inyecciones recibidas, la CVRV, la metamorfopsia y la sensibilidad al contraste del ojo tratado.

2.2.7. Evaluar la influencia de la duración del tratamiento intravítreo en la CVRV, en la metamorfopsia y en la sensibilidad al contraste del ojo tratado.

2.2.8. Evaluar la influencia de la persistencia de la NVM secundaria a la DMAEn en la CVRV de los pacientes, en la metamorfopsia y en la sensibilidad al contraste del ojo tratado.

CAPÍTULO III.

Material y métodos

1. Diseño del estudio

Se trata de un estudio clínico observacional, descriptivo y transversal para valorar la CVRV de una población de pacientes con DMAEn en tratamiento con inyecciones intravítreas de fármacos anti-VEGF (ranibizumab y aflibercept) durante más de un año. El estudio ha sido realizado en el Servicio de Oftalmología del Hospital General Universitario Reina Sofía (HGURS) de Murcia (Área VII de Salud-Murcia Este de la Región de Murcia). La inclusión de pacientes y la recogida de datos se realizó entre febrero de 2020 y marzo de 2021.

El estudio ha seguido en todo momento las leyes y regulaciones vigentes para investigación clínica, incluyendo los principios éticos derivados de la Declaración de Helsinki y las recomendaciones sobre Buena Práctica Clínica, cumpliendo con los principios y garantías de la Ley de Investigación Biomédica 14/2007, del 3 de julio. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia (**anexo I**).

Los datos clínicos y demográficos relevantes recogidos de la historia clínica del paciente, así como el tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal recogidos, se han ajustado a lo dispuesto en la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre de Protección de datos personales y garantía de los derechos digitales, en su reglamento de desarrollo. A todos los pacientes se les proporcionó la información sobre el estudio en el que iban a participar y todos firmaron un consentimiento informado para su inclusión en el mismo, que incluía la posibilidad de revocación en cualquier momento de su participación en el estudio (**anexo II**).

2. Características de la muestra

Los pacientes incluidos en el estudio se dividieron en dos grupos, que denominamos grupo estudio y grupo control.

El grupo estudio está constituido por 88 ojos de 88 pacientes con DMAEn que en el momento de la inclusión llevaban más de un año en tratamiento con antiangiogénicos intravítreos.

El grupo control incluye 78 ojos de 78 pacientes con características demográficas similares a los del grupo estudio, pero que no tenían alteraciones maculares y/o padecían DMAE precoz o intermedia según la clasificación clínica de Ferris (6).

2.1. Selección de los pacientes

La selección de pacientes se ha llevado a cabo a partir de la población que acude a las consultas del Servicio de Oftalmología del HGURS.

Los pacientes del grupo estudio proceden de la consulta de Retina Médica de un único especialista (A.M.G.R.).

Para el grupo control se seleccionaron pacientes de las consultas generales de Oftalmología que atienden a los pacientes remitidos desde Atención Primaria para valoración oftalmológica. Se seleccionaron de ellas pacientes de edades similares a las de los pacientes del grupo estudio, siempre que cumpliesen los criterios de inclusión que se explican a continuación, para que la edad de los dos grupos fuera similar.

Una vez seleccionados los pacientes, el investigador principal (I.L.G.) le explicaba a cada paciente de forma individual en qué consistía el estudio y sus características. Si el paciente aceptaba participar en él, firmaba el consentimiento informado (**anexo II**) y el investigador principal (IP) procedía a realizar la evaluación clínica y oftalmológica.

De cada paciente se incluía sólo un ojo. Para el grupo estudio, se seleccionaba bien el ojo que estaba siendo tratado con antiangiogénicos si solo un ojo estaba siendo tratado, o bien, si ambos ojos estaban siendo tratados y cumplían los criterios de selección (ver siguiente apartado), el ojo con una MAVC de lejos superior. Para el grupo control, se seleccionaba un ojo de forma aleatoria, escogiéndose alternativamente ojos derechos e izquierdos.

2.2. Criterios de inclusión

2.2.1. Criterios de inclusión en el grupo estudio

Para la inclusión en el grupo estudio, se seleccionaron ojos de pacientes de raza caucásica con edad mayor o igual a 55 años. Los ojos seleccionados debían cumplir los siguientes criterios:

1. DMAEn en tratamiento con inyecciones intravítreas de ranibizumab y/o aflibercept, siguiendo el régimen T&E, durante al menos un año antes de la fecha de la inclusión en el estudio.
2. MAVC de lejos mayor o igual a 0,1 en la escala decimal o a 34 letras ETDRS.

2.2.2. Criterios de inclusión en el grupo control

Los pacientes del grupo control debían ser también de raza caucásica y tener edad mayor o igual a 55 años. Los ojos seleccionados debían cumplir los siguientes criterios:

1. Exploración del fondo de ojo sin alteraciones, o bien con alteraciones maculares compatibles con cambios asociados a la edad o DMAE precoz o intermedia según la clasificación clínica de Ferris (6).
2. MAVC de lejos mayor o igual a 0,1 en la escala decimal o a 34 letras ETDRS.

2.3. Criterios de exclusión

Tanto para el grupo estudio como para el grupo control, los criterios de exclusión fueron los siguientes:

1. DMAEn tratada previamente con otros tratamientos como TFD o láser térmico y/o tratamiento intravítreo con ranibizumab y/o aflibercept con regímenes diferentes al T&E.
2. Antecedentes de cirugía vítreo-retiniana.
3. Enfermedades oculares como miopía patológica, ambliopía severa, retinopatía diabética, afectación glaucomatosa severa o glaucoma no controlado, coriorretinopatía central serosa, oclusiones vasculares de arteria o vena central de la retina o de rama, neovascularización coroidea idiopática o no filiada, desprendimiento de retina, uveítis o vasculitis.
4. Opacidad de medios que impida la exploración correcta del fondo de ojo.

5. Defecto refractivo (equivalente esférico) superior a +5 o -5 dioptrías.
6. Presión intraocular (con o sin tratamiento) superior a 21 mmHg.
7. Tomografía de coherencia óptica (Spectralis SD-OCT, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania) macular con calidad inferior a 20.
8. Enfermedades sistémicas que alteren o limiten de forma importante la calidad de vida del paciente, así como su estado general o cognitivo (por ejemplo: demencias, enfermedades neoplásicas, grado de invalidez severa).

3. Protocolo de evaluación clínica y oftalmológica

A todos los pacientes seleccionados se les realizó en una única visita una anamnesis general, seguida de una exploración oftalmológica y del cuestionario de calidad de vida NEI VFQ-25 para valorar su CVRV, registrando los datos obtenidos en un formulario previamente diseñado por el IP (**anexo III**). Además, en los pacientes del grupo estudio, se recogieron datos relativos al tratamiento intravítreo con antiangiogénicos de la historia clínica digital.

3.1. Características demográficas y clínicas

De todos los pacientes se recogieron los siguientes datos demográficos: raza, edad y sexo; además, a todos los pacientes se les realizó una anamnesis básica para recoger sus antecedentes médicos y quirúrgicos tanto generales como oculares. En concreto, se recopilaron las enfermedades previas relacionadas con FRCV como la HTA, la DM, las DLP, el tabaquismo y otras enfermedades sistémicas relevantes. Por último, se recogieron también sus tratamientos crónicos.

3.2. Exploración oftalmológica

A los pacientes se les realizaba una exploración oftalmológica que incluía: refracción automática (NIDEK ARK-710A, NIDEK CO., LTD, Tokio, Japón), AV, evaluación de la metamorfopsia y de la sensibilidad al contraste. Estas exploraciones eran llevadas a cabo por el IP siempre en la misma consulta y con las mismas condiciones de iluminación. A continuación, se medía la presión intraocular con neumotonómetro (Auto *non-contact tonometer* NIDEK NY-2000, NIDEK CO., LTD, Tokio, Japón). Y, tras la administración tópica

de una gota de colirio de tropicamida al 1 % (Colircusí Tropicamida®, Alcon Cusi, El Masnou, Barcelona, España), se realizaba bajo midriasis la exploración con lámpara de hendidura (Haag-Streit® BP 900, Koeniz, Switzerland) del segmento anterior del ojo y la exploración del fondo de ojo y del estado macular con una lente de +78 dioptrías (VOLK®). Finalmente, se realizaba con el dispositivo SD-OCT Spectralis (SD-OCT Spectralis™, Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania), una OCT de la zona macular y peripapilar, para valorar el espesor macular y grosor de la CFNR peripapilar (CFNRp), respectivamente. A continuación, describimos las exploraciones realizadas en mayor detalle.

3.2.1. Medida de la función visual

3.2.1.1. Mejor agudeza visual corregida

Se determinó la MAVC monocular para visión lejana en los ojos seleccionados del grupo estudio (denominada como “MAVC actual”), además de la MAVC binocular para visión lejana y la MAVC binocular para la visión próxima de los pacientes de ambos grupos. Para ello se realizó una refracción subjetiva con montura de prueba y lentes correctoras. Esta valoración fue realizada siempre por el IP, en la misma consulta y con el mismo optotipo proyectado en las mismas condiciones de iluminación.

El optotipo empleado para la medida de la MAVC de lejos fue el test de letras de Snellen, calibrado a 6 metros, utilizando un proyector de optotipos (CP-40 *chart projector*, Takagi Ophthalmic Instruments Europe). La MAVC mono y binocular fue anotada en la escala decimal, y posteriormente convertida a número de letras ETDRS utilizando una tabla de equivalencias (**Tabla 1**) (92,108,174).

Tabla 1 - *Equivalencias de agudeza visual. Tomada de Gregori, 2010.*

Notación decimal	Número de letras ETDRS
0,1	34 a 44
0,15	44 a 48
0,2	49 a 58
0,3	59 a 63
0,4	64 a 68
0,5	69 a 73
0,6	74 a 75
0,7	76 a 78
0,8	79 a 80
0,9	81 a 83
1	84 a 88
1,2	89

Para la MAVC de cerca, se emplearon los optotipos de Jaeger (desde J1 hasta J11), presentados a una distancia de 35-40 cm en ambiente iluminado y con su mejor corrección óptica para visión próxima, anotándose la MAVC binocular.

3.2.1.2. Medida de la metamorfopsia con el test M-CHARTS

Para evaluar objetivamente la metamorfopsia de todos los ojos incluidos en el estudio (grupo estudio y grupo control) se empleó el test M-CHARTS™ (versión 2.0, Inami Co., Tokio, Japón) (117), que consiste en una serie de 19 diagramas que contienen líneas punteadas discontinuas verticales, con un punto de fijación central. El test se basa en el principio de que a medida que aumenta el ángulo visual en el que subtienden los puntos que forman las líneas, el grado de metamorfopsia disminuye. De modo que, en este test, la metamorfopsia se cuantifica como la mínima separación entre los puntos necesaria para que no exista distorsión visual en la línea discontinua que conforman los puntos (Figura 25).

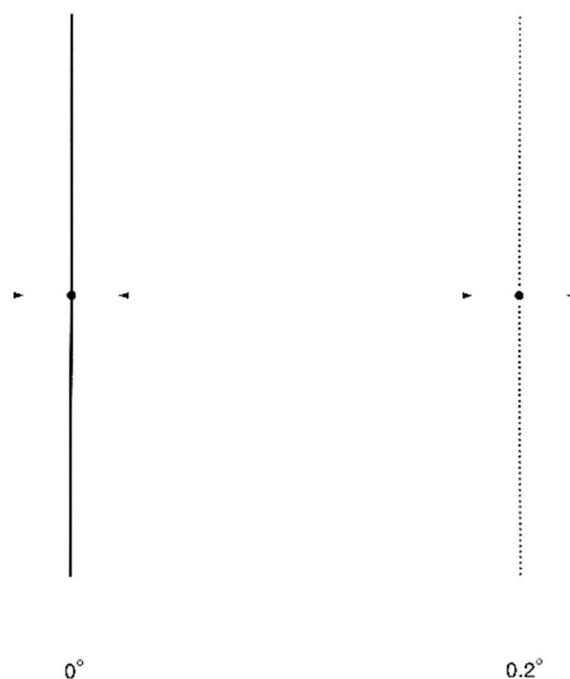


Figura 25. *Ejemplo de dos diagramas del test M-CHARTS™ tipo I.*

Las líneas de puntos verticales interrumpidas de este test subtienen 20° de ángulo visual cuando son mostradas a 30 cm de distancia y están formadas por puntos con un tamaño de $0,1^\circ$ y con separaciones entre ellos que varían entre 0° y $2,0^\circ$ de ángulo visual, siendo la variación entre diagramas consecutivos de $0,2^\circ$, y teniendo el punto de fijación central un tamaño de $0,3^\circ$ (**Figura 25**). Con este test la metamorfopsia se expresa en grados, que pueden ir desde 0° (metamorfopsia negativa, si el paciente no observa metamorfopsia ni en el test vertical ni en el horizontal) hasta $2,0^\circ$ de ángulo visual (metamorfopsia positiva en cualquiera de los tests, entre $0,2^\circ$ y 2°).

En función de la visión del ojo del sujeto, existen tres tipos de diagramas del test M-CHARTS: el tipo I, que muestra líneas con los grosores descritos en el párrafo previo, que es apto para el estudio de la mayoría de patologías maculares (**Figura 25**); el M-CHARTS tipo II, que presenta dos líneas verticales paralelas con un punto de fijación intermedio (**Figura 26**), y que es útil para casos de escotomas centrales; y el denominado M-CHARTS para baja visión, que muestra líneas verticales formadas por puntos de mayor grosor que subtienen $0,5^\circ$ de ángulo visual (**Figura 27**), y que se utiliza en pacientes con afectación macular severa o escotomas y que no son capaces de detectar la línea del tipo I.

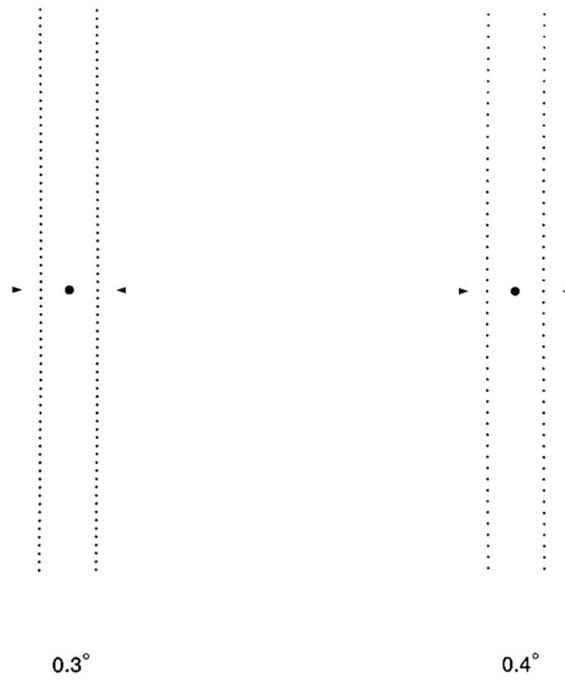


Figura 26 - Ejemplo de diagramas del test M-CHARTS™ tipo II.

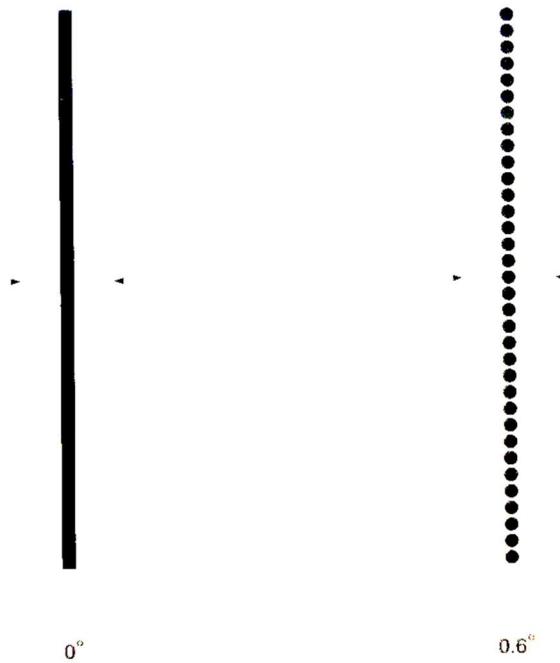


Figura 27 - Ejemplo de diagramas del test M-CHARTS™ para baja visión.

Para la realización del test, se ocluía el ojo contralateral, y con la mejor corrección óptica para visión cercana, se presentaba al paciente el diagrama de la línea continua de 0° del M-CHARTS tipo I (estándar); y el paciente debía fijar en el punto central de fijación. Si el paciente no conseguía ver dicha línea correctamente, se mostraba el diagrama para baja visión y se proseguía con este tipo. A continuación, se determinaba si el sujeto percibía distorsión o parcheado de la línea. Si el paciente distinguía la línea del digrama de 0° totalmente recta, se anotaba una puntuación de 0°. En el caso de que el sujeto percibiese metamorfopsia, se seguían mostrando esquemas con separaciones cada vez mayores entre puntos, hasta llegar a un diagrama en el que el paciente no detectase la metamorfopsia y se anotaba la puntuación marcada en el test. Una vez determinada la metamorfopsia vertical, se repetía la exploración colocando el mismo test, pero en este caso rotando el cuaderno 90° para evaluar la metamorfopsia horizontal.

Para cada paciente se anotaron los valores en grados del ojo estudiado obtenidos en este test, tanto el vertical (“M-score vertical”), como el horizontal (“M-score horizontal”), y se tomó como puntuación total del test (“M-score total”) el que tuviera un valor más alto (175). Además, a partir del M-score total, clasificamos el test M-CHARTS como negativo si la puntuación era de 0° y positivo si esta era mayor de 0°.

3.2.1.3. Medida de la sensibilidad al contraste con el test CSV-1000E

Para la valoración de la sensibilidad al contraste, se empleó el test CSV-1000E (Vector Vision, Greenville, OH, EE.UU) (126), que, como se ha comentado previamente en el apartado 2.3.2 del capítulo I, consiste en un panel retroiluminado que se presenta al paciente bajo condiciones fotópicas con su mejor corrección óptica a una distancia de 2,5 metros.

Se exploró la función de sensibilidad al contraste en cuatro frecuencias espaciales diferentes, 3, 6, 12 y 18 cpd, denominadas A, B, C y D, respectivamente. En este test se presenta una figura de muestra para cada frecuencia espacial y dos filas de 8 figuras circulares dentro de cada frecuencia espacial (**Figura 28**), que representan distintos niveles de sensibilidad al contraste, nombrados del 1 al 8. Para cada nivel de sensibilidad al contraste, se mostraba una pareja de figuras redondeadas (una superior y otra inferior): una figura con una red de bandas verticales o rejillas sinusoidales con diferentes niveles de

contraste y una figura de color gris homogéneo, con la finalidad de que el paciente detectase en cuál de las figuras se encontraba el patrón (la de arriba o la de abajo, según la disposición del test). Se anotaba que la sensibilidad al contraste del paciente para cada frecuencia espacial era la correspondiente al valor de la última figura con patrón sinusoidal que consiguiese distinguir (del 1 al 8), en un gráfico impreso donde se representaba una curva de sensibilidad al contraste individual (**anexo IV**). Si el paciente sólo lograba distinguir el patrón sinusoidal en la figura de muestra de la frecuencia espacial (figuras A-D), se anotaba como “A”, “B”, “C” o “D”. En los pacientes que no eran capaces de distinguir el patrón sinusoidal de las figuras de muestra de cada frecuencia (figuras A-D), se anotaba como “nulo” (**Figura 28**).

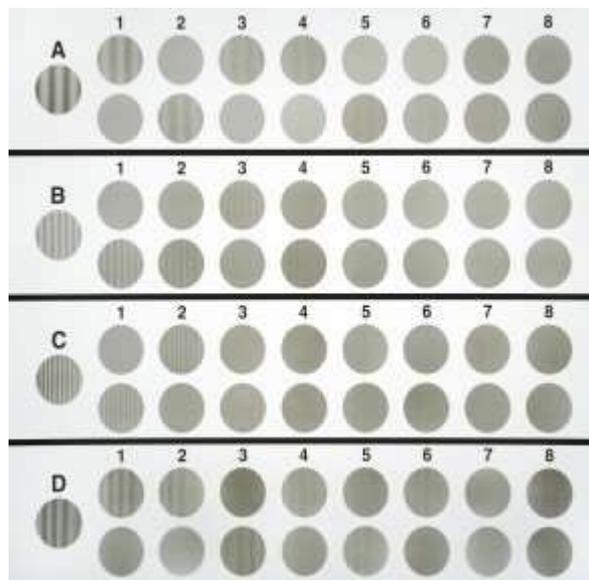


Figura 28 - Test CSV-1000E.

(Imagen tomada de: <https://www.vectorvision.com/csv1000-contrast-sensitivity>)

Para facilitar el análisis estadístico de los valores de la sensibilidad al contraste se empleaban unas tablas donde se correlacionaba cada valor obtenido en el test con un valor equivalente en la escala logarítmica (**Tabla 2**).

Tabla 2 - *Valores logarítmicos de sensibilidad al contraste según la frecuencia espacial (A-D).*

Fila (cpd)	Nulo	Muestra	1	2	3	4	5	6	7	8
A (3.0)	0.40	0.70	1	1.17	1.34	1.49	1.63	1.78	1.93	2.08
B (6.0)	0.61	0.91	1.21	1.38	1.55	1.70	1.84	1.99	2.14	2.29
C (12.0)	0.31	0.61	0.91	1.08	1.25	1.40	1.54	1.69	1.84	1.99
D (18.0)	-0.13	0.17	0.47	0.64	0.81	0.96	1.10	1.25	1.4	1.55

3.2.2. Tomografía de coherencia óptica.

A todos los ojos, con el dispositivo SD-OCT Spectralis™ (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania; versión de *software* 6.0), se les realizó una exploración de cubo macular para valorar el espesor macular central (EMC) y una exploración de círculo de papila para determinar el espesor de la CFNRp (ver siguiente apartado). Estas exploraciones fueron realizadas por el IP o por el equipo de enfermería del Servicio. En las ocasiones en las que se repitieron por motivos de calidad las exploraciones, se seleccionaron las que mostraban un buen centrado y una intensidad de señal mayor de 20.

3.2.2.1. Determinación del espesor macular central

La exploración de cubo macular se llevó a cabo mediante el protocolo de adquisición "Fast" o protocolo de escaneo rápido, que realiza 25 líneas de corte tomográfico (25 B-scans) horizontales que subtienden 20°x20° (ancho de barrido por altura), centrados en la fovea. El *software* del aparato realiza posteriormente un análisis del valor promedio del espesor macular en cada uno de los nueve sectores definidos en el ETDRS (*Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study*). La rejilla del ETDRS consta de tres círculos concéntricos con diámetros de 1, 3 y 6 mm (**Figura 29**) (92). El espesor macular aparece en la hoja de resultados de la prueba como números de color negro, que son valores de espesor retiniano total expresados en μm . Además, en cada sector, debajo de los valores del espesor aparecen otros números en color rojo que representan el volumen en mm^3 de ese sector macular (**Figura 29**). Para este estudio, de la hoja de resultados anotamos el espesor macular central (EMC), que es el número que aparece en negro en el círculo más central de la rejilla y mide el espesor medio de todos los puntos dentro del disco central de 1 mm de diámetro.

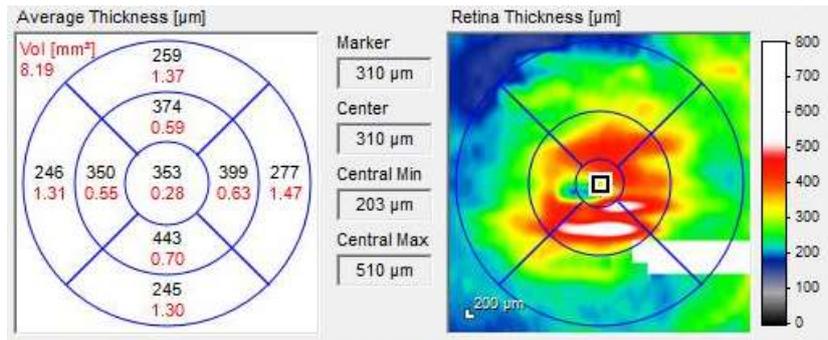


Figura 29 - Hoja de resultados del protocolo cubo macular de uno de los ojos con DMAE neovascular incluidos en el estudio mostrando la rejilla ETDRS y los valores de espesor y volumen de la mácula.

3.2.2.2. Determinación del espesor de la capa de fibras nerviosas peripapilar

Se utilizó un protocolo de escaneo llamado círculo de papila que realiza un barrido circular en forma de anillo de 3,5 mm de diámetro centrado en la papila de forma manual y con la correcta orientación fóvea-disco (**Figura 30**). El *software* del aparato posteriormente realiza la segmentación automática de la CFNRp y determina su espesor (**Figura 30**). Los espesores de la CFNRp obtenidos, tanto global (G) como en los seis sectores peripapilares (NS, N, NI, TI, T, TS), aparecen en un diagrama de la hoja de resultados como números en negro que son sus valores en µm. En el círculo central del diagrama se encuentra el espesor global de la CFNRp que corresponde a la media de todos los sectores. Por debajo de los valores de espesor, aparecen en verde el valor medio de grosor de este sector en los pacientes normales contenidos en la base de datos de la SD-OCT Spectralis. De esta hoja de resultados, en este estudio anotamos el espesor global de la CFNRp.

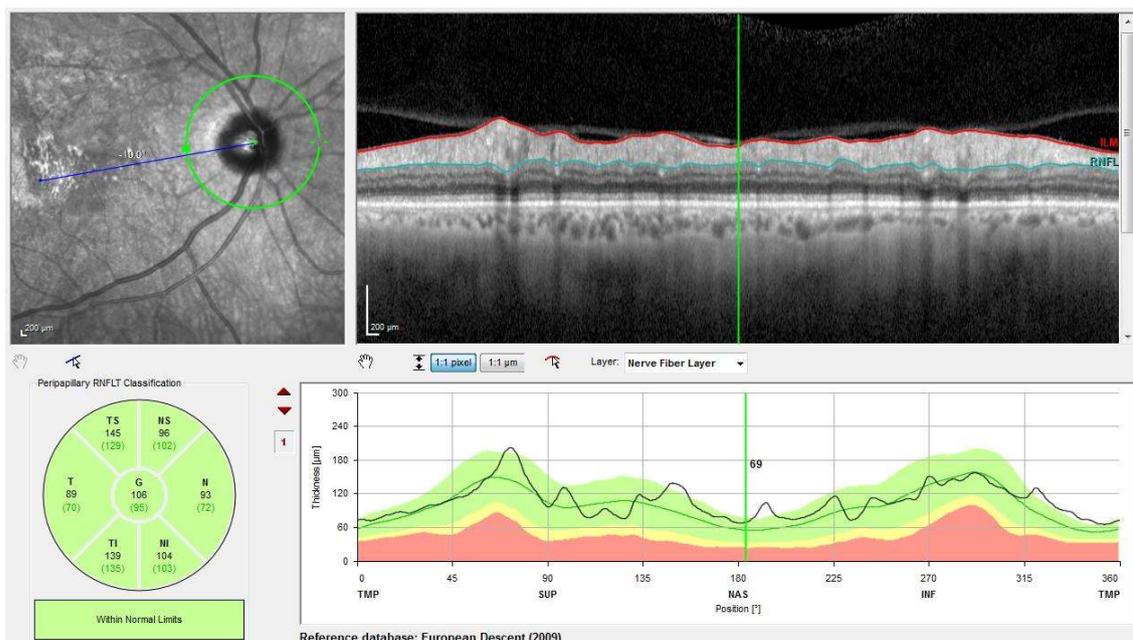


Figura 30 – Hoja de resultados del protocolo círculo de papila de uno de los pacientes con DMAE neovascular incluidos en este estudio que muestra el espesor de la CFNRp global (G).

3.3. Medida de la calidad de vida relacionada con la visión con el NEI VFQ-25

Para el estudio de la CVRV, se empleó el cuestionario NEI VFQ, en su versión de 25 ítems (NEI VFQ-25), validada y adaptada culturalmente al castellano en 2018 por el grupo de Álvarez-Peregrina para su uso en España (158). Este cuestionario lo realizaron los pacientes contestando a las preguntas realizadas por el IP en una entrevista individual, pudiendo permanecer durante esta un familiar o acompañante con aquellos pacientes que lo desearan. Las respuestas se anotaron en el formulario de recogida de datos (**anexo III**).

Como se detalla en el apartado 3.3.1. del capítulo I, el NEI VFQ-25 está formado por 25 ítems o preguntas (numeradas del 1 al 25, **Tabla 3**) distribuidos en una subescala sobre el estado de salud general y once subescalas relacionadas con la visión, que son: visión general, dolor ocular, visión para actividades de cerca, visión lejana, funcionamiento social, salud mental, limitación de roles, dependencia, conducción, visión del color y visión periférica. En nuestro estudio, además de las 25 preguntas, se utilizaron las 12 preguntas opcionales (numeradas A1 a A12) que ofrece el test en un apéndice y que pertenecen también a las diferentes subescalas (**Tabla 3**), con el objetivo de realizar un estudio de CVRV lo más completo posible.

Tabla 3 - Distribución de los ítems del test NEI VFQ-25 en función de cada subescala

Subescalas	Nº de preguntas del test	Ítem
Salud general	2	1, A1
Visión general	2	2, A2
Dolor ocular	2	4, 19
Visión cercana	6	5, 6, 7, A3, A4, A5
Visión lejana	6	8, 9, 14, A6, A7, A8
Desempeño social	3	11, 13, A9
Salud mental	5	3, 21, 22, 25, A12
Limitación de roles	4	17, 18, A11a, A11b
Dependencia	4	20, 23, 24, A13
Conducción	3	15c, 16, 16a
Visión de color	1	12
Visión periférica	1	10

En este test cada pregunta tiene varias opciones de respuesta cerradas que utilizan una escala tipo *Likert*, ya que cada opción de respuesta tiene asignada una puntuación comprendida entre 0 y 100 (**Tabla 4**). Las puntuaciones más altas se corresponden con respuestas que reflejan una mejor calidad de vida. Como la mayoría de subescalas del test incluyen varios ítems o preguntas, las respuestas de cada subescala fueron calculadas mediante medias aritméticas, por el IP, para obtener una puntuación de 0 a 100 para cada subescala. Por último, el IP calculó la puntuación global de cada paciente (NEI VFQ-25 *score* total), realizando una media aritmética de las puntuaciones de cada subescala, pero excluyendo la subescala de salud general para reflejar solamente la CVRV, encontrándose esta también entre 0 y 100 puntos. De esta forma, cada subescala relacionada con la CVRV tiene el mismo peso en la puntuación media final de la CVRV y la puntuación final refleja la CVRV sin influencia del estado de salud general de cada paciente.

Cabe destacar que algunas preguntas o ítems de este cuestionario pueden no ser valorables en algunos pacientes como, por ejemplo, las de la subescala de conducción, que no serían valorables en pacientes que no han conducido nunca o que han dejado de conducir debido a otros motivos que no sean la disminución de visión. En estos casos, estas preguntas o ítems fueron codificadas como “nulas” y no computan para el cálculo de la

media de la subescala afectada ni tampoco para la puntuación global, como viene reflejado con un asterisco en la **Tabla 4**.

Tabla 4 - Puntuación de las diferentes respuestas a cada pregunta o ítem del cuestionario NEI FQ-25.

Pregunta o ítem	Respuesta	Puntuación
1,3,4,15c	1	100
	2	75
	3	50
	4	25
	5	0
2	1	100
	2	80
	3	60
	4	40
	5	20
	6	0
5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,16,16a A3,A4,A5,A6,A7,A8,A9	1	100
	2	75
	3	50
	4	25
	5	0
	6	*
17,18,19,20,21,22,23,24,25, A11a,A11b,A12,A13	1	0
	2	25
	3	50
	4	75
	5	100
A1, A2	0 a 10	0 a 100

*: el paciente no realiza esta actividad debido a causas no relacionadas con la visión, por lo que la respuesta se considera nula y no puntúa.

3.4. Variables específicas de los ojos del grupo estudio

En los pacientes del grupo estudio, se recogieron varios datos de la historia clínica digital hospitalaria para completar el formulario de recogida de datos. Para ello, se revisó de forma retrospectiva la historia clínica de cada paciente utilizando el *software* del Entorno Documental Clínico del HGURS y el del tomógrafo Spectralis OCT. Se recogieron las siguientes variables:

- MAVC de lejos monocular antes de comenzar el tratamiento antiangiogénico (“MAVC inicial”).
- Clasificación tomográfica de la NVM en el momento del diagnóstico.
- Afectación por la DMAE del ojo contralateral y tratamientos recibidos.
- Fármaco anti-VEGF recibido por el paciente desde el inicio de la DMAE hasta su inclusión en el estudio.
- Régimen de tratamiento empleado e intervalo de tiempo entre los tratamientos.
- Número de inyecciones intravítreas recibidas durante el primer año de tratamiento.
- Número total de inyecciones intravítreas recibidas hasta su inclusión en el estudio.
- Duración total del tratamiento en el ojo seleccionado hasta su inclusión en el estudio.
- Efectos adversos secundarios al tratamiento intravítreo.
- Valoración de la actividad de la NVM en el momento de inclusión en el estudio.

3.4.1. Variables relacionadas con la agudeza visual

3.4.1.1. *Better-seeing eye, worse-seeing eye y ojo único con visión funcional*

Los pacientes del grupo estudio fueron clasificados según su MAVC binocular de lejos en dos subgrupos: con visión mayor de 50 letras ETDRS y con visión menor de 50 letras ETDRS. Además, estos dos subgrupos fueron divididos según la MAVC monocular de lejos del ojo incluido en el estudio y de la del ojo contralateral, en uno de los siguientes tres grupos propuestos por Bressler y cols. (166) en 2010: ojos con mejor MAVC que el ojo contralateral o “*better-seeing eye*” (BSE), ojos con peor MAVC que el contralateral o “*worse-seeing eye*” (WSE) y ojos con MAVC similar (**Tabla 5**).

Tabla 5 – Clasificación de los ojos en función de la MAVC con respecto al ojo contralateral (adaptación de Bressler y cols., 2010).

	BSE	WSE	Similar
MAVC binocular de lejos \geq 50 letras ETDRS	MAVC monocular de lejos es \geq 5 letras mejor que la del ojo contralateral	MAVC monocular de lejos es \geq 5 letras peor que la del ojo contralateral	MAVC monocular de lejos con diferencia de \pm 4 letras respecto a la del ojo contralateral
MAVC binocular de lejos $<$ 50 letras ETDRS	MAVC monocular de lejos es \geq 10 letras mejor que la del ojo contralateral	MAVC monocular de lejos es \geq 10 letras peor que la del ojo contralateral	MAVC monocular de lejos con diferencia de \pm 9 letras respecto a la del ojo contralateral

Además, clasificamos los ojos incluidos en el grupo estudio, como “ojo único con visión funcional” y, consecuentemente, como BSE, cuando sus ojos contralaterales presentaban una deficiencia visual grave o ceguera, es decir, MAVC de lejos inferiores a 0,1 en escala decimal o a 34 letras ETDRS, según las categorías de deficiencia visual y ceguera propuestas por la OMS (109) (**Figura 19**).

3.4.1.2. Evolución de la mejor agudeza visual corregida monocular de lejos

De la historia clínica digital, se recogió la MAVC monocular de lejos previa al inicio del tratamiento con antiangiogénicos intravítreos (“MAVC inicial”). Esta se comparó con la MAVC monocular de lejos que presentaba el paciente en el momento de su inclusión en el estudio (“MAVC actual”), y según la evolución de ésta clasificamos a los pacientes en tres categorías, dependiendo de si habían mejorado, empeorado o mantenían la MAVC (**Tabla 6**) (176).

Tabla 6 - Clasificación en subgrupos de evolución de la mejor agudeza visual corregida

Mejoría	Mejoría de \geq 15 letras ETDRS
Estabilidad	Pérdida o ganancia de $<$ 15 letras ETDRS
Empeoramiento	Empeoramiento de \geq 15 letras ETDRS

3.4.2. Clasificación tomográfica de la neovascularización macular

Se examinaron las imágenes de OCT de los pacientes en el momento del diagnóstico de la DMAEn y previo a la primera inyección intravítrea de antiangiogénicos, para clasificar las neovascularizaciones de los ojos incluidos en el estudio en tipo 1 (**Figura 31**), tipo 2 (**Figura 32**), tipo 3 (**Figura 33**), y neovascularización mixta (cuando coexisten dos tipos distintos de neovascularización o no se logra identificar el tipo de la misma), siguiendo la clasificación de Spaide y cols. (12).

Para realizar esta clasificación, las imágenes eran analizadas por tres retinólogos. En los casos en los que la clasificación realizada por los especialistas en Retina no coincidía, se realizaba una valoración consensuada.

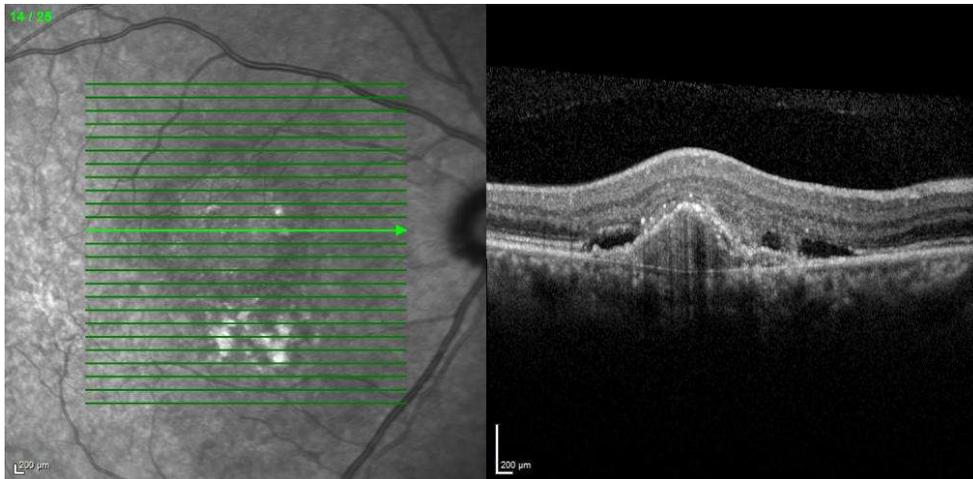


Figura 31 - Neovascularización macular tipo 1 de uno de los ojos del grupo estudio.

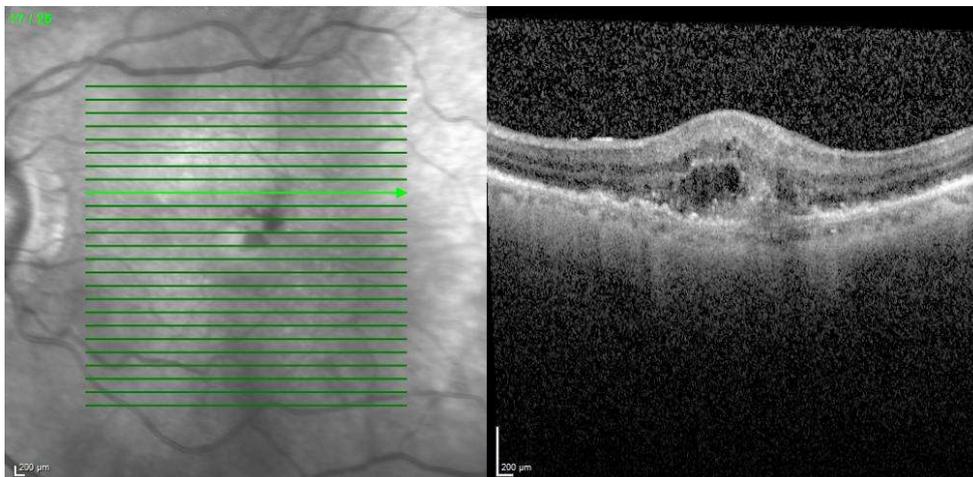


Figura 32 - Neovascularización macular tipo 2 de uno de los ojos del grupo estudio.

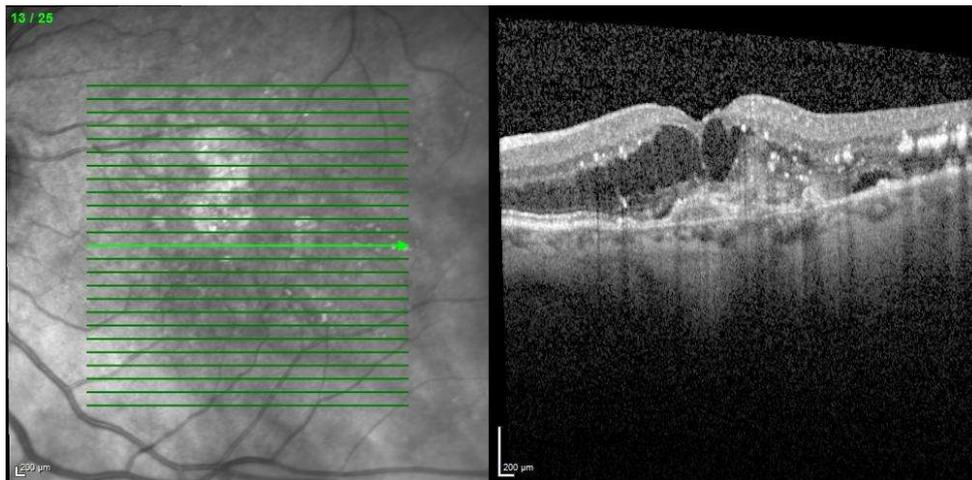


Figura 33 - Neovascularización macular tipo 3 de uno de los ojos del grupo estudio.

3.4.3. Clasificación de los ojos en función de la presencia de neovascularización uni o bilateral y del tratamiento recibido

Los pacientes del grupo estudio se clasificaron en cuatro subgrupos en función de que la DMAEn fuera uni o bilateral, y del tipo de tratamiento recibido:

- DMAEn unilateral en tratamiento con inyecciones intravítreas.
- DMAEn bilateral en tratamiento con inyecciones intravítreas en ambos ojos. En este caso, se seleccionaba para el estudio el BSE.
- DMAEn bilateral en tratamiento sólo en un ojo en el momento de la inclusión, pero que habían recibido tratamiento en el ojo contralateral previamente y se había suspendido por estadio avanzado de la enfermedad. Estos ojos se incluyeron además en el subgrupo de pacientes con “ojo único con visión funcional”.
- DMAEn bilateral en tratamiento sólo en un ojo en el momento de la inclusión y ojo contralateral en fase muy avanzada de la enfermedad (cicatricial), y que había recibido tratamiento con terapia fotodinámica (TFD) y/o láser térmico. Estos ojos también se clasificaron como “ojo único con visión funcional”.

3.4.4. Tratamiento previo con antiangiogénicos intravítreos

3.4.4.1. Fármacos utilizados y protocolo de la inyección intravítrea

Los ojos incluidos en el estudio estaban recibiendo tratamiento intravítreo con ranibizumab (Lucentis®) y/o aflibercept (Eylea®), que son los fármacos que se han utilizado y se utilizan en el Servicio para tratar la DMAEn. El régimen utilizado fue el T&E descrito en el apartado 1.8.2.5 del capítulo I (de acuerdo con las recomendaciones de la SERV para la práctica clínica habitual) (105), consistente en administrar una dosis de carga (tres inyecciones consecutivas separadas por cuatro semanas), y posteriormente tratamiento a demanda según la actividad de la lesión neovascular: cada 4 semanas o q4, cada 8 semanas o q8, cada diez semanas o q10, cada 12 semanas o q12, o cada 16 semanas o q16. La elección del fármaco administrado en cada paciente dependía del facultativo especialista (A.M.G.R). Generalmente se utilizaba solo un fármaco, pero en algunos pacientes se indicó el cambio de fármaco (“switch”) cuando no se obtenían los resultados deseados tras al menos 6 inyecciones del mismo anti-VEGF.

Las inyecciones intravítreas de antiangiogénicos se realizaron en el Servicio en una sala limpia habilitada para ese fin, utilizando el oftalmólogo y enfermero/a ayudante mascarilla quirúrgica y guantes estériles y el siguiente protocolo:

- Instilación tópica conjuntival de varias gotas de colirio anestésico (Colircusí™ anestésico doble®, Alcon, El Masnou, Barcelona, España).
- Limpieza de la piel de los párpados, borde palpebral y pestañas con povidona yodada (Betadine®, MEDA Pharma, Solna, Suecia) al 10 % e instilación de unas gotas de povidona yodada al 5 % en fondo de saco conjuntival inferior, 3 minutos antes de la inyección.
- Colocación de un paño fenestrado estéril sobre la cara del paciente, exponiendo el ojo a tratar y colocando en el mismo un blefarostato para mantener la apertura ocular.
- Inyección intravítrea de 0,05 ml de fármaco antiangiogénico con aguja de 30 G, en dirección hacia el centro del globo ocular, generalmente en el cuadrante temporal inferior, con entrada a 3,5 y 4 mm del limbo esclero-corneal en los ojos fáquicos y pseudofáquicos, respectivamente.

- Exploración de la percepción luminosa del paciente, lavado de la superficie ocular con povidona yodada diluida al 5 % y administración tópica en el fondo de saco de una pomada de ciprofloxacino tópico (Oftacilox pomada oftálmica®, Alcon, El Masnou, Barcelona, España).
- Se prescribió una gota de colirio de ciprofloxacino tópico (Oftacilox®, Alcon, El Masnou, Barcelona, España) 4 veces al día durante el día del procedimiento y los 3 días posteriores al mismo.

3.4.4.2. Duración del tratamiento anti-VEGF

Los ojos del grupo estudio se clasificaron en función del tiempo que llevaban siendo tratados con antiangiogénicos intravítreos en cuatro grupos: ojos tratados entre uno y dos años (de 12 a 24 meses); ojos tratados entre dos y tres años (de 25 a 36 meses); ojos tratados entre tres y cinco años (de 37 a 59 meses); y ojos tratados durante más de cinco años (a partir de 60 meses).

3.4.4.3. Efectos adversos

A partir de los datos de las historias clínicas digitales hospitalarias, se recogieron los efectos adversos graves, tanto a nivel ocular como sistémico (endoftalmitis, enfermedades tromboembólicas), que habían presentado los pacientes del grupo estudio secundarios al tratamiento intravítreo con anti-VEGF.

3.4.4.4. Actividad de la neovascularización

En el momento de su inclusión en el estudio, se evaluó mediante OCT estructural si la NVM presentaba signos de actividad a pesar del tratamiento o estaba inactiva. Los marcadores de actividad que se consideraron en la OCT fueron: la presencia de FSR o FIR, así como el aumento de tamaño del DEP y la aparición de una nueva neovascularización.

4. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 25.0 para Windows. Las diferencias consideradas estadísticamente significativas fueron aquellas en las que el valor de “p” era inferior a 0,05 (**p<0,05**).

Para el análisis estadístico descriptivo de la muestra se emplearon los métodos descriptivos básicos, de modo que, para las variables cualitativas, se determinó el número de casos y el porcentaje de estos sobre el total; y para las variables cuantitativas, se anotaron los valores mínimo, máximo, el rango, y se determinaron la media y desviación estándar (DE).

Se realizó la comparación de variables cualitativas entre más de dos grupos mediante la prueba Chi-cuadrado (χ^2). Cuando esta comparación detectó diferencias significativas, se realizaron las comparaciones entre grupos de dos en dos con el test de Bonferroni. Para la comparación de las variables cuantitativas, una vez comprobados los supuestos de normalidad (test de Kolmogorov-Smirnov) y homogeneidad de varianzas (test de Levene), se utilizó para comparar entre dos grupos el test de la t de Student, y para comparar entre más de dos grupos el test ANOVA. Para analizar las correlaciones entre dos variables se utilizó el coeficiente de correlación lineal de Pearson (r).

El modelo de regresión lineal múltiple se empleó para determinar la posible influencia en ambos grupos de estudio de las variables demográficas y las variables de la exploración oftalmológica en la CVRV total y en las subescalas del cuestionario NEI VFQ-25 “visión general”, “visión lejana”, “visión cercana” y “dependencia relacionada con la visión”.

CAPÍTULO IV. Resultados

1. Descripción de la muestra y grupos de estudio

En este estudio incluimos 166 ojos de 166 pacientes en dos grupos: el grupo estudio, en el que se incluyeron 88 ojos (53 %) con DMAE en tratamiento con inyecciones intravítreas de anti-VEGF y el grupo control, en el que se incluyeron 78 ojos (47 %) normales, con envejecimiento fisiológico o con DMAE precoz o intermedia. A continuación, describimos las variables obtenidas y su análisis estadístico.

2. Variables comunes a ambos grupos

Las variables analizadas en los dos grupos, estudio y control, se describen a continuación.

2.1. Características demográficas y clínicas

La edad media de los pacientes de la muestra completa (grupos estudio y control juntos) de nuestro estudio en el momento de su inclusión fue de 76,9 años \pm 8,3 años (n=166), con un rango comprendido entre 55 y 95 años. La edad media de los pacientes del grupo estudio en el momento de su inclusión fue de 79,3 \pm 8,6 años (n=88), y la de los del grupo control 77,4 \pm 7,1 años (n=78), y no encontramos diferencias significativas con respecto a la edad entre el grupo estudio y el control (t de Student; p=0,125; **Tabla 7**).

De los 88 pacientes del grupo estudio, 8 (9,1 %) tenían una edad comprendida entre 55 y 65 años, 16 (18,2 %) tenían entre 66 y 75 años, 42 (47,7 %) tenían entre 76 y 85 años, y 22 (25 %) tenían más de 85 años. De los 78 pacientes del grupo control, 6 (7,7 %) tenían una edad comprendida entre 55 y 65 años, 17 (21,8 %) tenían entre 66 y 75 años, 37 (47,4 %) tenían entre 76 y 85 años, y 18 (23,1 %) tenían más de 85 años.

Cincuenta y siete pacientes (64,8 %) del grupo estudio y 50 (64,1 %) del grupo control eran mujeres, por lo que 31 (35,2 %) de los pacientes del grupo estudio y 28 (35,9 %) de los del grupo control eran hombres. No se observaron diferencias significativas respecto al sexo entre ambos grupos (χ^2 ; p=0,928; **Tabla 7**).

En el grupo estudio, 15 pacientes (17 %) eran fumadores activos, 24 (27,3 %) exfumadores y 49 (55,7 %) nunca había fumado. De los pacientes del grupo control, 6 (7,7 %) eran fumadores, 21 (26,9 %) exfumadores y 51 (65,4 %) no habían fumado nunca. Cuando se compararon los hábitos tabáquicos entre los dos grupos no se observaron diferencias estadísticamente significativas (χ^2 ; p=0,173; **Tabla 7**).

Cincuenta y nueve (67,8 %) pacientes del grupo estudio y 55 (70,5 %) del grupo control tenían HTA. Veintidós pacientes del grupo estudio (25,3 %) y 27 (34,6 %) del grupo control padecían DM. Cuarenta (45,5 %) pacientes del grupo estudio y 44 (56,4 %) del grupo control, tenía algún tipo de DLP. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre grupos con respecto a la frecuencia de HTA, DM y DLP (χ^2 ; $p=0,708$, $p=0,19$ y $p=0,159$, respectivamente; **Tabla 7**).

Tabla 7 - Variables demográficas y clínicas y comparación entre grupos

	Grupo		Comparación entre grupos: test (g.l.)	p
	Estudio	Control		
Edad, media \pm DE	79,3 \pm 8,6	77,4 \pm 7,1	t de Student (164) = 1,54	0,125
Sexo, n (%)			$\chi^2(1) = 0,008$	0,928
Varón	31 (35,2)	28 (35,9)		
Mujer	57 (64,8)	50 (64,1)		
Tabaquismo, n (%)			$\chi^2(2) = 3,507$	0,173
Sí	15 (17)	6 (7,7)		
Exfumador	24 (27,3)	21 (26,9)		
No	49 (55,7)	51 (65,4)		
HTA, n (%)			$\chi^2(1) = 0,14$	0,708
Sí	59 (67,8)	55 (70,5)		
No	28 (32,2)	23 (29,5)		
DM, n (%)			$\chi^2(1) = 1,714$	0,19
Sí	22 (25,3)	27 (34,6)		
No	65 (74,7)	51 (65,4)		
DLP, n (%)			$\chi^2(1) = 1,986$	0,159
Sí	40 (45,5)	44 (56,4)		
No	48 (54,5)	34 (43,6)		

DE= desviación estándar. n= número de ojos. %= porcentaje sobre el total. g.l= grados de libertad.

p= probabilidad estadística. HTA= hipertensión arterial. DM= diabetes mellitus. DLP= dislipemias.

2.2. Características oculares

2.2.1. Lateralidad del ojo seleccionado

Cuarenta y dos (47,7 %) de los ojos del grupo estudio y 41 (52,6 %) de los ojos del grupo control eran ojos derechos (OD), siendo el resto de ojos izquierdos. No se observaron diferencias significativas con respecto a la lateralidad de los dos grupos (χ^2 ; $p=0,534$; **Tabla 8**).

Tabla 8 – Variables oculares y comparación entre grupos.

	Grupo		Comparación entre grupos: test (g.l)	p
	Estudio	Control		
Ojo seleccionado, n (%)			$\chi^2(1) = 0,387$	0,534
OD	42 (47,7)	41 (52,6)		
OI	46 (52,3)	37 (47,4)		
Cristalino, n (%)			$\chi^2(2) = 7,031$	0,030
Esclerosis	8a (9,1)	17b (21,8)	<i>Bonferroni</i>	
Catarata	42a (47,7)	25b (32,1)	<i>Bonferroni</i>	
Pseudofaquia	38a (43,2)	36a (46,2)	<i>Bonferroni</i>	
Exploración macular, n (%)				
Sin hallazgos significativos		10 (9)		
Envejecimiento fisiológico		20 (18)		
DMAE precoz		25 (38)		
DMAE intermedia		23 (35)		
DMAE neovascular	88 (100)			

g.l= grados de libertad; p= probabilidad estadística; n= número de ojos; %= porcentaje sobre el total OD= ojo derecho; OI= ojo izquierdo; a,b: en la comparación con el test de Bonferroni, letras diferentes (a,b) para una misma variable indican diferencias estadísticamente significativas entre los grupos y la misma letra (a,a) indica diferencias no significativas entre los dos grupos. Las significaciones estadísticas se muestran en negrita.

2.2.2. Estado del cristalino

En la exploración del segmento anterior se observó que 8 de los ojos del grupo estudio (9,1 %) y 17 ojos (21,8 %) del grupo control tenían esclerosis del cristalino; cuarenta y dos (47,7 %) ojos del grupo estudio y 25 (32,1 %) del grupo control tenían catarata y, 38 ojos (43,2 %) del grupo estudio y 36 ojos (46,2 %) del grupo control, habían sido intervenidos de catarata previamente (pseudofaquia) (**Figura 34**). Cuando comparamos el estado del cristalino entre

los dos grupos de pacientes, observamos diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos (χ^2 , $p=0,030$; **Tabla 8**). Cuando comparamos las diversas categorías del estado del cristalino entre los dos grupos con el test de Bonferroni, encontramos diferencias significativas con respecto al número de ojos con esclerosis de cristalino y con catarata entre los dos grupos; sin embargo, no encontramos diferencias significativas con respecto al número de ojos con pseudofaquia entre los dos grupos (χ^2 y comparación de Bonferroni; $p=0,030$; **Tabla 8**).

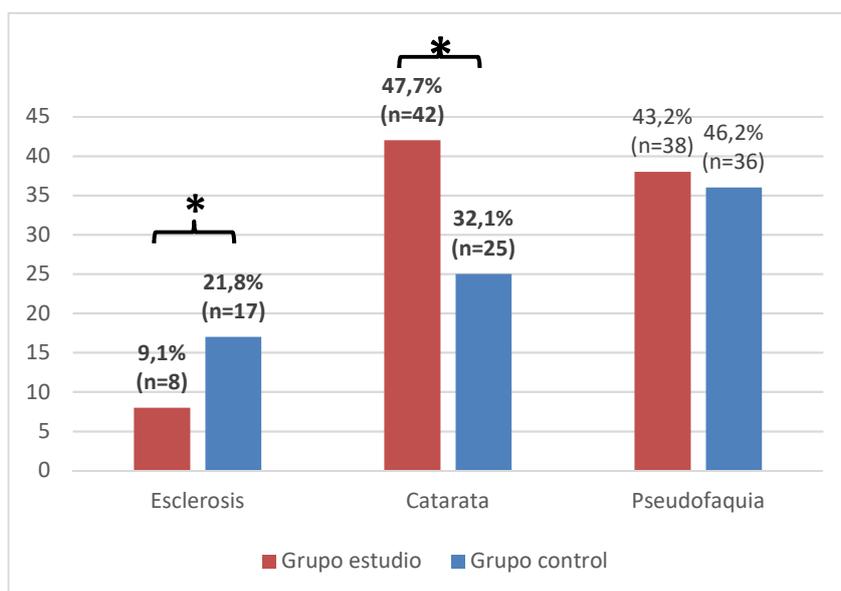


Figura 34 - Número de ojos con esclerosis de cristalino, catarata o pseudofaquia en los dos grupos de estudio y comparación entre los grupos (comparación de Bonferroni). * = diferencias significativas entre los grupos.

2.2.3. Distribución en función de la clasificación clínica de la DMAE

En función de la exploración clínica de la mácula, todos los ojos incluidos en el estudio fueron clasificados utilizando la clasificación clínica de la DMAE de Ferris (6). En el grupo estudio, todos los ojos incluidos presentaban DMAE (n=88). En el grupo control, 10 ojos (9 %) no tenían hallazgos significativos en la mácula, 20 ojos (18 %) mostraban signos oftalmoscópicos de envejecimiento fisiológico, 25 (38 %) presentaban signos de DMAE precoz y 23 (35 %) tenían signos de DMAE intermedia.

2.3. Exploración oftalmológica

2.3.1. Mejor agudeza visual corregida monocular de lejos actual

La MAVC monocular de lejos de los ojos del grupo estudio en la fecha de inclusión en el estudio (“MAVC actual”) fue de $67,88 \pm 13,99$ letras ETDRS, con un rango entre 34 y 84 letras. La MAVC monocular de lejos de los ojos del grupo control en la fecha de inclusión en el estudio fue de $77,32 \pm 7,43$ letras ETDRS, con un rango entre 44 y 89 letras. Cuando comparamos la MAVC monocular de lejos entre los dos grupos observamos que los ojos de los pacientes del grupo control tenían una visión significativamente mayor que la de los pacientes del grupo estudio (t de Student; $p < 0,001$; **Tabla 9**).

2.3.2. Mejor agudeza visual corregida monocular de lejos inicial de los ojos del grupo estudio

La MAVC monocular de lejos inicial de los ojos del grupo estudio antes de comenzar el tratamiento intravítreo con anti-VEGF (“MAVC monocular inicial”) fue de $67,36 \pm 13,47$ letras ETDRS, con un rango entre 34 y 84 letras (**Tabla 9**).

2.3.3. Mejor agudeza visual corregida binocular de lejos

La MAVC binocular de lejos en la fecha de inclusión en el estudio (“MAVC binocular de lejos actual”) en los pacientes del grupo estudio fue de $71,84 \pm 11,47$ letras ETDRS, con un rango entre 34 y 89 letras ETDRS. La MAVC binocular de lejos en la fecha de inclusión en el estudio en los pacientes del grupo control fue de $78,82 \pm 7,36$ letras ETDRS, con un rango entre 44 y 89 letras ETDRS. Cuando comparamos la MAVC binocular de lejos entre los dos grupos observamos que los ojos de los pacientes del grupo control tenían una visión significativamente mayor que la de los pacientes del grupo estudio (t de Student; $p < 0,001$; **Tabla 9**).

2.3.4. Mejor agudeza visual corregida binocular de cerca

La MAVC binocular de cerca en la fecha de inclusión en el estudio en los pacientes del grupo estudio en la escala de Jaeger fue de J1 en 29 pacientes (33 %), de J2 en 20 (22,7 %), de J3 en 12 (13,6 %), de J4 en 13 (14,8 %), y de entre J8 y J11 en 14 (15,9 %) de los pacientes. La MAVC binocular de cerca en los pacientes del grupo control fue de J1 en 32 (41 %) de los pacientes, de J2 en 31 (39,7 %), de J3 en 4 (5,1 %), de J4 en 9 (11,5 %), y de entre J8 y J11 en 2 (2,6 %) de los pacientes.

Cuando comparamos la visión binocular de cerca en la fecha de inclusión en el estudio entre los dos grupos, observamos diferencias estadísticamente significativas (χ^2 ; $p=0,003$), por lo que se compararon las categorías con el test de Bonferroni dos a dos, observándose entonces diferencias significativas entre los dos grupos solo para las categorías J2 y J8-J11. En estas categorías, la MAVC binocular de cerca fue significativamente inferior en los pacientes del grupo estudio (**Tabla 9**).

Tabla 9 - Variables de la exploración oftalmológica de la MAVC en los dos grupos y comparación entre grupos.

	Grupo		Comparación entre grupos: test (g.l)	p
	Estudio	Control		
MAVC monocular lejos actual (letras ETDRS), <i>media ± DE</i>	67,88 ± 13,99	77,32 ± 7,43	<i>t de student</i> (164) = -5,36	< 0,001
MAVC monocular lejos inicial (letras ETDRS), <i>media ± DE</i>	67,36 ± 13,47			
MAVC binocular lejos actual (letras ETDRS), <i>media ± DE</i>	71,84 ± 11,47	78,82 ± 7,36	<i>t de student</i> (164) = -4,60	< 0,001
MAVC binocular cerca actual (escala de Jaeger), <i>n (%)</i>			$\chi^2(6) = 15,702$	0,003
J1	29a (33)	32a (41)	<i>Bonferroni</i>	
J2	20a (22,7)	31b (39,7)	<i>Bonferroni</i>	
J3	12a (13,6)	4a (5,1)	<i>Bonferroni</i>	
J4	13a (14,8)	9a (11,5)	<i>Bonferroni</i>	
Otras (J8, J9 y J11)	14a (15,9)	2b (2,6)	<i>Bonferroni</i>	

g.l= grados de libertad; p= probabilidad estadística; DE= desviación estándar; n= número de ojos; %= porcentaje sobre el total; OD= ojo derecho; OI= ojo izquierdo; a,b= en la comparación con el test de Bonferroni, letras diferentes (a,b) para una misma variable indican diferencias estadísticamente significativas entre los grupos y la misma letra (a,a) indica diferencias no significativas entre los dos grupos. Las significaciones estadísticas se muestran en negrita.

2.3.5. Metamorfopsia

De los 88 pacientes del grupo estudio, 80 ojos (91 %) realizaron el test de metamorfopsia M-CHARTS con el diagrama tipo I, mientras que 8 (9 %) requirieron el diagrama con líneas más gruesas (M-CHARTS para baja visión) para realizar el test correctamente. Sin embargo, en todos los ojos del grupo control se pudo realizar el test M-CHARTS con los diagramas de tipo I.

La metamorfopsia horizontal en el test M-CHARTS (*M-score* horizontal) fue de $0,17 \pm 0,22^\circ$ en los ojos del grupo estudio y de $0,06 \pm 0,15^\circ$ en los del grupo control. La metamorfopsia vertical (*M-score* vertical) fue de $0,22 \pm 0,26^\circ$ en los ojos del grupo estudio y de $0,06 \pm 0,13^\circ$ en los del grupo control. El valor total de metamorfopsia (*M-score* total), fue de $0,27 \pm 0,27^\circ$ en los ojos del grupo estudio y de $0,08 \pm 0,17^\circ$ en los del grupo control. Cuando comparamos los grados de metamorfopsia entre los dos grupos se observó que los valores de *M-score* horizontal, *M-score* vertical y *M-score* total de los ojos del grupo estudio fueron significativamente superiores a los de los ojos del grupo control (t de Student; $p < 0,001$;

Tabla 10).

El test M-CHARTS fue negativo (puntuación en el *M-score* total de 0) en 32 ojos (36,4 %) del grupo estudio y en 58 ojos (74,4 %) del grupo control. El test M-CHARTS fue considerado positivo (puntuación en el *M-score* total mayor de 0) en 56 ojos (63,6 %) del grupo estudio y en 20 ojos (25,6 %) del grupo control.

Tabla 10 - Variables del test M-CHARTS y su comparación entre los dos grupos.

	Grupo		Diferencia medias	t de Student (g.l)	
	Estudio	Control		t(164)	p
M-score					
M-score horizontal (grados), media ± DE	0,17 ± 0,22	0,06 ± 0,15	0,12	3,92	< 0,001
M-score vertical (grados), media ± DE	0,22 ± 0,26	0,06 ± 0,13	0,16	4,88	< 0,001
M-score total (grados), media ± DE	0,27 ± 0,27	0,08 ± 0,17	0,18	5,17	< 0,001
M-CHARTS					
Positivo, n (%)	56 (63,6)	20 (25,6)			
Negativo, n (%)	32 (36,4)	58 (74,4)			
Total, n (%)	88 (100)	78 (100)			

g.l.= grados de libertad; p= probabilidad estadística; DE= desviación estándar. Las significaciones estadísticas se muestran en negrita.

2.3.6. Sensibilidad al contraste

Los valores de sensibilidad al contraste variaron entre 0,12 (frecuencia espacial D) y 0,89 (frecuencia espacial A) en los ojos del grupo estudio y entre 0,58 (frecuencia espacial D) y 0,25 (frecuencia espacial A) en los del grupo control. Cuando comparamos los valores obtenidos en las cuatro frecuencias espaciales entre los dos grupos, observamos que los valores de sensibilidad al contraste de los ojos del grupo estudio fueron significativamente inferiores a los de los ojos del grupo control en todas las frecuencias (t de Student; $p < 0,001$; **Tabla 11**).

Tabla 11 - Variables del test CSV-1000E en los dos grupos y su comparación entre grupos.

	Grupo, media \pm DE		Diferencia medias	t de Student (g.l)	
	Estudio	Control		t(164)	p
A (3 cpd)	0,89 \pm 0,41	1,25 \pm 0,39	-0,35	-5,69	< 0,001
B (6 cpd)	0,96 \pm 0,38	1,36 \pm 0,38	-0,4	-6,79	< 0,001
C (12 cpd)	0,55 \pm 0,34	0,99 \pm 0,42	-0,44	-7,45	< 0,001
D (18 cpd)	0,12 \pm 0,37	0,58 \pm 0,40	-0,46	-7,56	< 0,001

DE= desviación estándar; g.l= grados de libertad; p= probabilidad estadística; cpd= ciclos por grado. Las significaciones estadísticas se muestran en negrita.

2.3.7. Espesor macular central

El EMC de los ojos del grupo estudio en el momento de la inclusión fue de $284,39 \pm 78,17$ μm y el de los ojos del grupo control fue de $270,26 \pm 23,04$ μm . Cuando comparamos el EMC entre los dos grupos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas (t de Student; $p=0,126$; **Tabla 12**).

2.3.8. Espesor de la capa de fibras nerviosas peripapilar

El espesor de la CFNRp de los ojos del grupo estudio en el momento de la inclusión fue de $96,59 \pm 13,30$ μm y el de los ojos del grupo control fue de $99,71 \pm 11,15$ μm . Cuando comparamos el espesor de la CFNRp entre los dos grupos no se observaron diferencias estadísticamente significativas (t de Student; $p=0,108$; **Tabla 12**).

Tabla 12 - Variables medidas mediante SD-OCT en los dos grupos y comparación entre grupos

	Grupo		Comparación entre grupos: test (g.l)	p
	Estudio	Control		
Espesor macular central (μm), media \pm DE	284,39 \pm 78,17	270,26 \pm 23,04	t de student (164) = 1,54	0,126
Espesor CFNRp (μm), media \pm DE	96,59 \pm 13,30	99,71 \pm 11,15	t de student (161) = -1,61	0,108

g.l= grados de libertad; p= probabilidad estadística; DE= desviación estándar; CFNRp= capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar.

2.6. Calidad de vida relacionada con la visión

Las puntuaciones del cuestionario NEI VFQ-25 en los pacientes del grupo estudio variaron entre 57,90 puntos, en la subescala “salud general” y, 91,76 puntos, en la subescala “visión color”; en los pacientes del grupo control, las puntuaciones variaron entre 63,49, en la subescala “salud general” y 98,72 puntos, obtenidos en la subescala “visión color”. Cuando comparamos los valores obtenidos en cada subescala entre los dos grupos, observamos que las puntuaciones de los pacientes del grupo estudio fueron significativamente inferiores a las de los pacientes del grupo control en todas las subescalas del cuestionario (t de Student; $p < 0,05$; **Tabla 13**), excepto en las subescalas “salud general” y “dolor ocular”, en las que no se observaron diferencias significativas entre los grupos (t de Student; $p = 0,089$ y $p = 0,099$; **Tabla 13**).

Tabla 13 – Puntuaciones de calidad de vida relacionada con la visión (cuestionario NEI VFQ-25) y comparación entre los dos grupos.

Subescala del test NEI VFQ-25	Grupo		Diferencia de medias entre grupos	Comparación entre grupos: Test (g.l)	
	Estudio	Control		t de Student (164)	p
Salud general, media ± DE	57,90 ± 20,98	63,49 ± 21,06	-5,6	-1,71	0,089
Visión general, media ± DE	58,41 ± 17,20	69,39 ± 15,06	-10,98	-4,35	< 0,001
Dolor ocular, media ± DE	91,48 ± 14,99	87,34 ± 17,15	4,14	1,66	0,099
Visión cercana, media ± DE	72,14 ± 25,97	89,90 ± 16,96	-17,76	-5,15	< 0,001
Visión lejana, media ± DE	80,22 ± 19,98	93,03 ± 10,87	-12,81	-5,04	< 0,001
Desempeño social, media ± DE	88,64 ± 18,80	98,08 ± 4,64	-9,44	-4,32	< 0,001
Salud mental, media ± DE	81,53 ± 21,00	97,56 ± 4,39	-16,03	-6,61	< 0,001
Limitación de roles, media ± DE	80,18 ± 27,45	98,32 ± 5,85	-18,13	-5,72	< 0,001
Dependencia, media ± DE	86,58 ± 22,21	99,36 ± 1,91	-12,78	-5,06	< 0,001
Conducir, media ± DE	79,17 ± 25,89	90,35 ± 15,01	-11,18	-2,21	0,031
Visión color, media ± DE	91,76 ± 18,46	98,72 ± 6,86	-6,96	-3,14	0,002
Visión periférica, media ± DE	91,19 ± 19,34	99,36 ± 3,98	-8,17	-3,66	< 0,001
Puntuación total del test (NEI VFQ-25 total score), media ± DE	81,59 ± 16,37	92,81 ± 5,23	-11,23	-5,80	< 0,001

g.l.= grados de libertad; p= probabilidad estadística; DE= desviación estándar. Las significaciones estadísticas se muestran en negrita.

3. Características específicas de los ojos del grupo de estudio

Las variables recogidas y analizadas solamente en el grupo estudio se describen a continuación.

3.1. Clasificación de los ojos del grupo estudio según la MAVC monocular

De los 88 ojos del grupo estudio, 50 (56,8 %) fueron considerados como “*better-seeing eye*” (BSE), 22 (25 %) como “*worse-seeing eye*” (WSE) y 16 (18,2 %) tenían similar MAVC a la de su ojo contralateral. Además, de los 88 ojos incluidos, 42 (47,7 %) eran “ojos únicos con visión funcional” (Tabla 14).

Como hemos visto antes, la MAVC monocular de lejos inicial y actual de los 88 ojos del grupo estudio fue de $67,36 \pm 13,47$ y de $67,88 \pm 13,99$ letras ETDRS, respectivamente (Tabla 9). Cuando se compararon estas en cada paciente, se observó una mejoría en la MAVC monocular de lejos en 13 ojos (14,85), estabilidad en 66 ojos (75 %) y empeoramiento en 9 ojos (10,2 %; Tabla 14).

Tabla 14 - Variables relacionadas con la MAVC monocular de los ojos incluidos en el grupo estudio.

	n	%
Clasificación del ojo tratado en función de su MAVC		
<i>Better-seeing eye</i> (BSE)	50	56,8
<i>Worst-seeing eye</i> (WSE)	22	25
Similar AV en ambos ojos	16	18,2
Ojo único con visión funcional		
Sí	42	47,7
No	46	52,3
Evolución de la MAVC		
Mejoría	13	14,8
Estabilidad	66	75
Empeoramiento	9	10,2

n= número de ojos; %= porcentaje sobre el total; p= probabilidad estadística; MAVC= mejor agudeza visual corregida.

3.2. Clasificación tomográfica de la neovascularización macular

Previamente al comienzo del tratamiento antiangiogénico, de los 88 ojos incluidos en el grupo estudio, 27 (30,7 %) presentaban una NV tipo 1, 20 (22,7 %) una NV tipo 2, 16 (18,2 %) una NV tipo 3 y 25 (28,4 %) una neovascularización mixta (**Figura 35**).

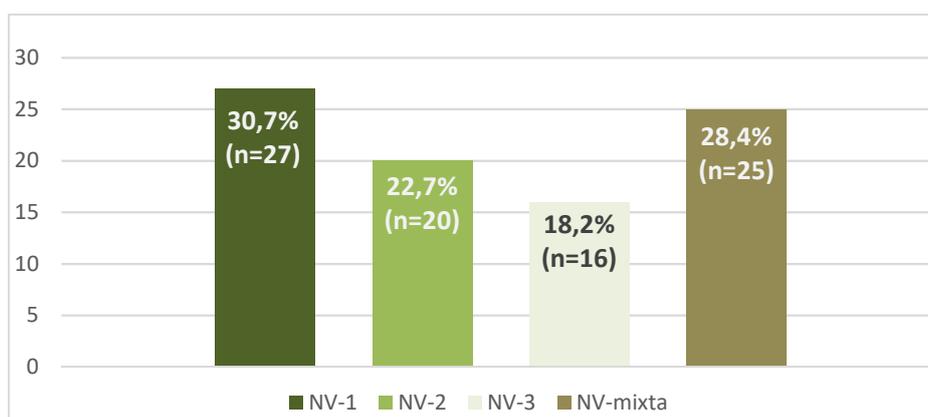


Figura 35 – Tipo inicial de neovascularización macular en los ojos del grupo estudio. (n= número de ojos; %= porcentaje sobre el total).

3.3. Clasificación de los ojos en función de la presencia de neovascularización uni o bilateral y del tratamiento recibido

En el momento de la inclusión en el estudio, 39 pacientes (44,3 %) tenían DMAEn sólo en un ojo, y 49 (55,7 %) en ambos ojos (aunque solo un ojo fue incluido). De los 49 pacientes que presentaban DMAEn bilateral, 15 (30,6 %) estaban recibiendo tratamiento intravítreo anti-VEGF en ambos ojos, 24 (48,9 %) estaban siendo tratados en un sólo ojo (el incluido en el estudio), porque en el ojo contralateral ya se había suspendido el tratamiento intravítreo por distintos motivos, y 10 pacientes (20,4 %) estaban recibiendo inyecciones intravítreas en el ojo incluido en el estudio y en el ojo contralateral nunca habían recibido tratamiento intravítreo, aunque 5 de estos ojos habían sido tratados con TFD (**Figura 36**).

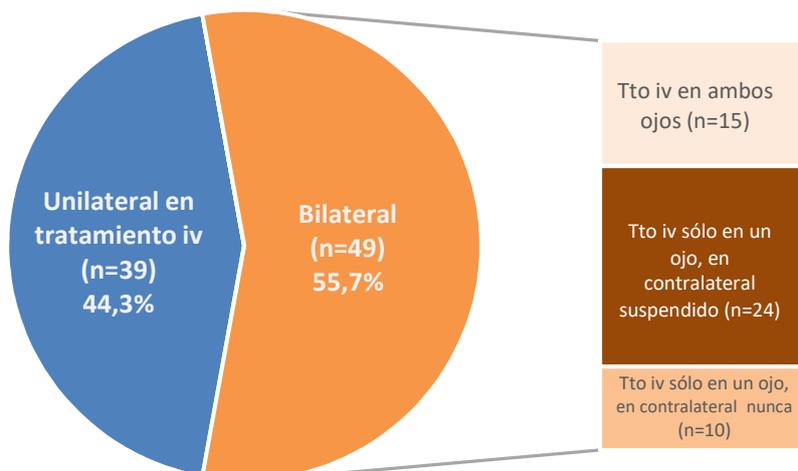


Figura 36 – Número y porcentaje de pacientes con neovascularización uni o bilateral y tratamiento intravítreo. (iv= intravítreo; n= número de ojos; %= porcentaje sobre el total)

3.4. Variables relacionadas con el tratamiento intravítreo recibido

Analizamos varias variables del tratamiento intravítreo realizado que veremos a continuación.

3.4.1. Fármaco administrado

De los 88 ojos del grupo estudio, 33 (38 %) habían sido tratados con ranibizumab solamente y 31 (35 %) con aflibercept solamente, mientras que los 24 ojos restantes (27 %) habían comenzado el tratamiento con ranibizumab pero antes de su inclusión en el estudio se había cambiado (*switch*) a aflibercept (**Tabla 15**).

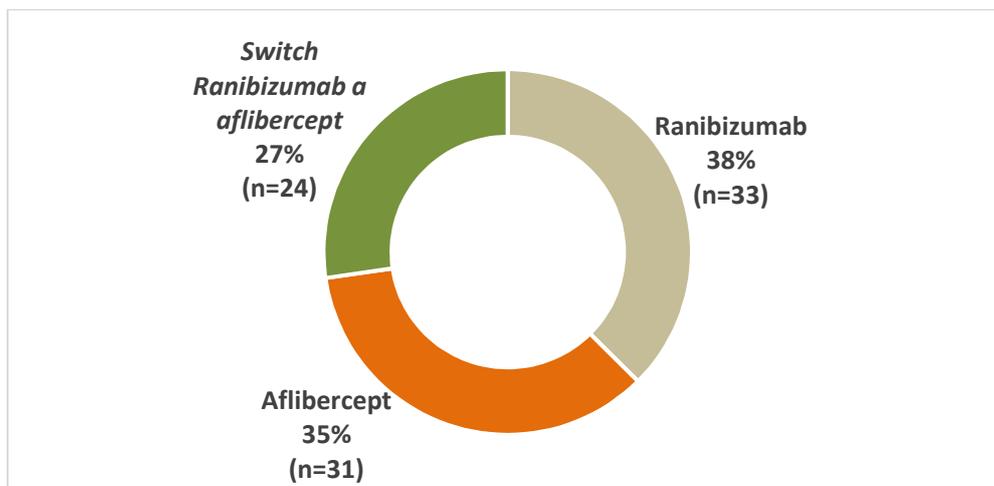


Figura 37 – Número (n) y porcentaje de ojos (%) en función del fármaco anti-VEGF que habían recibido.

3.4.2. Intervalo entre inyecciones de anti-VEGF

De los 88 ojos del grupo estudio, en el momento de su inclusión, en 3 ojos (3,4 %) el intervalo de separación entre las inyecciones intravítreas era de 4 semanas (q4), en 4 ojos (4,5 %) era de 6 semanas (q6), en 29 ojos (33 %) era de 8 semanas (q8), en 2 ojos (2,3 %) era de 10 semanas (q10), en 25 ojos (28,4 %) era de 12 semanas (q12) y en 25 (28,4 %) era de 16 semanas (q16) (**Figura 38; Tabla 15**).

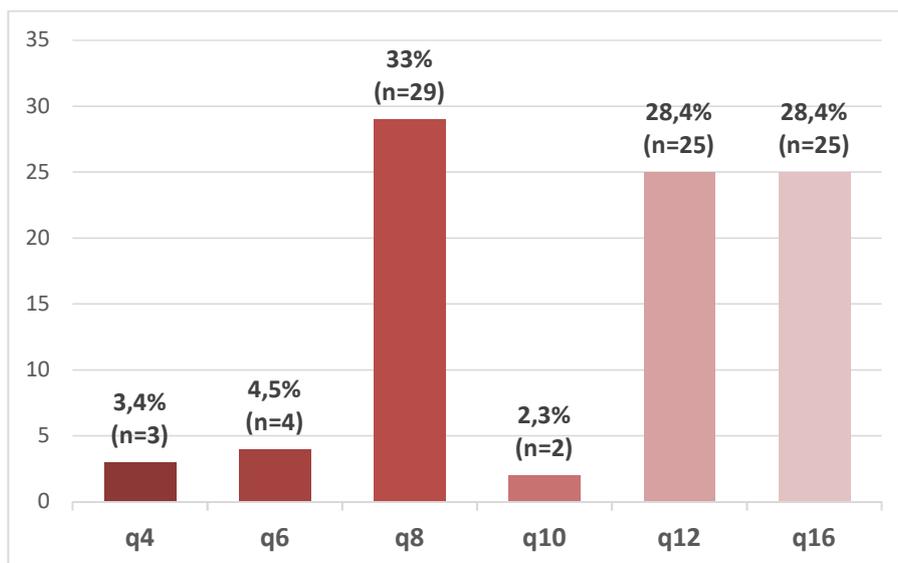


Figura 38 – Número (n) y porcentaje de ojos (%) según el intervalo entre las inyecciones intravítreas en el momento de su inclusión en el estudio.

3.4.3. Número de inyecciones de anti-VEGF recibidas

El número medio de inyecciones intravítreas de anti-VEGF recibidas por los ojos del grupo estudio durante su primer año de tratamiento fue de $6,88 \pm 1,24$ inyecciones, con un rango entre 5 y 9 inyecciones (**Tabla 15**). La media de inyecciones recibidas por los ojos del grupo estudio hasta el momento de su inclusión (número total de inyecciones recibidas) fue de $17,99 \pm 9,73$ inyecciones, con un rango entre 5 y 62 inyecciones (**Tabla 15**).

3.4.4. Duración del tratamiento anti-VEGF

El tiempo medio de tratamiento de los ojos del grupo estudio con inyecciones intravítreas de anti-VEGF hasta el momento de la inclusión fue de 43,16 meses \pm 26,75, con un rango entre 12 y 116 meses. De los 88 ojos del grupo estudio, 28 (31,8 %) estaban tratándose con inyecciones de antiangiogénicos entre 12 y 24 meses, 13 ojos (14,8 %) entre 25 y 36 meses, 24 ojos (27,3 %) entre 37 y 59 meses, y 23 ojos (26,1 %) durante 60 meses o más (Tabla 15).

3.4.5. Efectos adversos

En ninguno de los pacientes tratados se registró ningún efecto adverso grave a nivel ocular ni a nivel sistémico atribuibles al tratamiento. No se registró ningún caso de endofalmitis, accidente tromboembólico o ictus que pudiese ser secundario al tratamiento intravítreo con antiangiogénicos.

Tabla 15 - Variables relacionadas con el tratamiento anti-VEGF intravítreo de los ojos del grupo estudio.

	n	%	Rango	Media \pm DE
Fármaco administrado				
Ranibizumab	33	37,5		
Aflibercept	31	35,2		
Switch	24	27,3		
Total	88	100		
Intervalo de tratamiento actual				
q4	3	3,4		
q6	4	4,5		
q8	29	33		
q10	2	2,3		
q12	25	28,4		
q16	25	28,4		
Total	88	100		
Nº inyecciones en el primer año			4 - 9	6,88 \pm 1,24
Nº total inyecciones			5 - 62	17,99 \pm 9,73
Duración tratamiento (meses)			12 - 116	43,16 \pm 26,75
12-24	28	31,8		
25-36	13	14,8		
37-59	24	27,3		
\geq 60	23	26,1		
Total	88	100		

n= número de ojos; %= porcentaje sobre el total; DE= desviación estándar; q= intervalo entre inyecciones, en semanas.

3.5. Actividad de la neovascularización

De los 88 ojos incluidos en el grupo estudio, en el momento de la inclusión, en 27 ojos (30,7 %) se observaron signos de actividad de su neovascularización en la OCT estructural, mientras que en los 61 ojos restantes (69,3 %) no se observaban signos de actividad en la OCT, considerándose pues en estos la neovascularización como inactiva.

3.6. Comparaciones y correlaciones entre las variables específicas del grupo estudio, tests de función visual y calidad de vida relacionada con la visión

En los ojos incluidos en el grupo estudio investigamos la relación entre diversas variables clínicas, como veremos a continuación.

3.6.1. Relación del número de inyecciones intravítreas con la evolución de la MAVC monocular de lejos y el tipo de neovascularización inicial

Hemos visto antes que si en los 88 ojos del grupo estudio analizábamos la evolución de la MAVC monocular de lejos entre la visita inicial en la que se realizó el diagnóstico y la actual que tenían en el momento de su inclusión en el estudio, observamos mejoría en 13 ojos, estabilidad en 66 ojos y empeoramiento en 9 ojos (ver apartado 3.1 de este capítulo). El número de inyecciones intravítreas que recibieron durante el primer año de tratamiento los ojos con mejoría de su MAVC fue de $7,31 \pm 1,55$ inyecciones, los ojos que mostraron estabilidad de $6,82 \pm 1,20$ inyecciones y los que empeoraron de $6,67 \pm 1$ inyecciones. Cuando comparamos el número de inyecciones recibidas durante el primer año entre estos tres subgrupos de ojos, no encontramos diferencias significativas (ANOVA; $p=0,376$; **Tabla 16**).

También hemos visto en el apartado 3.2 que los 88 ojos incluidos en el estudio fueron clasificados según el tipo de neovascularización macular inicial. El número de inyecciones intravítreas de anti-VEGF que recibieron durante el primer año de tratamiento los 27 ojos con NV tipo 1 fue de $6,59 \pm 1,08$ inyecciones, los ojos con NV tipo 2 de $7,1 \pm 1,21$ inyecciones, los ojos con NV tipo 3 de $6,63 \pm 1,15$ inyecciones y los ojos con NV mixta de $7,16 \pm 1,43$ inyecciones. Cuando comparamos el número de inyecciones recibidas durante el primer año entre estos cuatro grupos de ojos no encontramos diferencias significativas (ANOVA; $p=0,26$; **Tabla 16**).

Tabla 16 - Evolución de la agudeza visual y tipo inicial de neovascularización macular y su relación con el número de inyecciones intravítreas en el primer año de tratamiento.

	Nº inyecciones intravítreas recibidas el primer año	Comparación entre grupos: ANOVA	
	Media ± DE	F(g.l.)	p
Evolución de la MAVC monocular de lejos		F(2;85) = 0,99	0,376
Mejoría (n=13)	7,31 ± 1,55		
Estabilidad (n=66)	6,82 ± 1,20		
Empeoramiento (n=9)	6,67 ± 1		
Total (n=88)			
Tipo inicial de NV macular		F(3;84) = 1,36	0,26
NV tipo 1 (n=27)	6,59 ± 1,08		
NV tipo 2 (n=20)	7,1 ± 1,21		
NV tipo 3 (n=16)	6,63 ± 1,15		
NV mixta (n=25)	7,16 ± 1,43		
Total (n=88)			

DE= desviación estándar; F= prueba de Fisher (ANOVA); g.l.= grados de libertad; p= probabilidad estadística; MAVC= mejor agudeza visual corregida; n= número de ojos; NV= neovascularización.

3.6.2. Relación de la metamorfopsia con el tratamiento anti-VEGF intravítreo, la actividad de la neovascularización, la evolución de la MAVC monocular de lejos y la CVRV

Cuando comparamos los valores de metamorfopsia total con variables como la duración del tratamiento o el número de inyecciones recibidas en total, no encontramos una correlación significativa ni con la duración del tratamiento (correlación lineal de Pearson; $p = 0,992$; **Tabla 17**) ni con el número total de inyecciones recibidas (correlación lineal de Pearson; $p = 0,559$; **Tabla 17**).

Según hemos visto en el apartado 2.4, los valores de metamorfopsia total (M-score total) obtenidos para los 88 ojos del grupo estudio en el test M-CHARTS en el momento de su inclusión en el estudio fueron negativos (puntuación de 0) en 32 ojos (36,4 %) y positivos (puntuación superior a 0) en 56 ojos (63,6 %; **Tabla 10**). Cuando comparamos la duración del tratamiento intravítreo entre los subgrupos de ojos con test M-CHARTS negativo y positivo no encontramos diferencias significativas entre ellos (t de Student; $p = 0,888$; **Tabla 17**). Cuando comparamos el número total de inyecciones entre los subgrupos de ojos con M-score total negativo y positivo, tampoco encontramos diferencias significativas entre ellos (t de Student; $p = 0,828$; **Tabla 17**).

Tabla 17 – Metamorfopsia total y duración del tratamiento intravítreo y su relación con el número total de inyecciones

	Duración del tratamiento (meses) <i>Media ± DE</i>	Test (g.l)	<i>p</i>
M-score total		<i>r</i> = 0,001	0,992
M-CHARTS		<i>t</i> (86) = -0,14	0,888
Negativo (n=32)	42,63 ± 26,5		
Positivo (n=56)	43,46 ± 27,1		
Total (n=88)			
	Nº total inyecciones intravítreas <i>Media ± DE</i>		
M-score total		<i>r</i> = 0,063	0,559
M-CHARTS		<i>t</i> (86) = -0,22	0,828
Negativo (n=32)	17,69 ± 9,9		
Positivo (n=56)	18,16 ± 9,9		
Total (n=88)			

DE= desviación estándar; g.l= grados de libertad; r= coeficiente de correlación de Pearson; t= t de Student; p= probabilidad estadística.

Los valores de metamorfopsia obtenidos mediante el test M-CHARTS (M-score horizontal, M-score vertical y M-score total) en los ojos con neovascularización activa en el momento de realizar el test variaron entre $0,23 \pm 0,25^\circ$ y $0,30 \pm 0,31^\circ$, y en ojos con neovascularización inactiva variaron entre $0,15 \pm 0,21^\circ$ y $0,25 \pm 0,26^\circ$. Cuando comparamos los valores M-score horizontal, M-score vertical y M-score total entre los grupos con neovascularización activa o inactiva no observamos diferencias significativas entre los dos grupos (t de Student; p entre 0,139 y 0,737; **Tabla 18**). Cuando comparamos la positividad o negatividad en el test M-CHARTS de los ojos del grupo estudio con la actividad o inactividad de la NV, no encontramos diferencias entre los grupos (test de la χ^2 ; p=0,93; **Tabla 18**).

Tabla 18 - Metamorfopsia y actividad de la neovascularización.

	Actividad de la NV		Comparación entre grupos: test (g.l)	p
	Activa	Inactiva		
M-score				
M-score horizontal , (media ± DE)	0,23 ± 0,25	0,15 ± 0,21	t(86) = 1,50	0,139
M-score vertical , (media ± DE)	0,23 ± 0,28	0,21 ± 0,25	t(86) = 0,34	0,737
M-score total , (media ± DE)	0,30 ± 0,31	0,25 ± 0,26	t(86) = 0,81	0,423
M-CHARTS , n (%)			$\chi^2(1) = 0,008$	0,93
Negativo (n=32)	10 (37)	22 (36,1)		
Positivo (n=56)	17 (63)	39 (63,9)		
Total (n=88)				

NV= neovascularización; DE= desviación estándar; g.l= grados de libertad; p= probabilidad estadística; n= número de ojos; %= porcentaje sobre el total.

Los valores de M-score horizontal, M-score vertical y M-score total variaron entre $0,22 \pm 0,25^\circ$ y $0,32 \pm 0,33^\circ$ en el subgrupo que mostró mejoría de la MAVC monocular de lejos desde que inició el tratamiento con anti-VEGF, entre $0,14 \pm 0,20^\circ$ y $0,24 \pm 0,26^\circ$ en el subgrupo que mantuvo la MAVC y entre $0,27 \pm 0,22^\circ$ y $0,38 \pm 0,28^\circ$ en el subgrupo que empeoró su MAVC. Cuando comparamos los valores de M-score horizontal, M-score vertical y M-score total entre los tres subgrupos de evolución de MAVC monocular de lejos no encontramos diferencias significativas (ANOVA; p entre 0,073 y 0,791; **Tabla 19**).

Cuando comparamos la positividad o negatividad en el test M-CHARTS de los ojos del grupo estudio con los subgrupos de evolución de la MAVC monocular de lejos (mejoría, estabilidad o empeoramiento), tampoco observamos diferencias estadísticamente significativas entre ellos (χ^2 ; p=0,197; **Tabla 19**).

Tabla 19 - Variables de la metamorfopsia en los diferentes subgrupos según la evolución de la agudeza visual

	Evolución de la MAVC monocular de lejos			Test (g.l)	p
	Mejoría	Estabilidad	Empeoramiento		
M-score					
M-score horizontal , (media ± DE)	0,22 ± 0,25	0,14 ± 0,20	0,31 ± 0,32	F(2;85) = 2,70	0,073
M-score vertical , (media ± DE)	0,24 ± 0,33	0,21 ± 0,25	0,27 ± 0,22	F(2;85) = 0,24	0,791
M-score total , (media ± DE)	0,32 ± 0,33	0,24 ± 0,26	0,38 ± 0,28	F(2;85) = 1,29	0,28
M-CHARTS , n (%)				$\chi^2(2) = 3,245$	0,197
Negativo (n=32)	4 (30,8)	27 (40,9)	1 (11,1)		
Positivo (n=56)	9 (69,2)	39 (59,1)	8 (88,9)		
Total (n=88)					

MAVC= mejor agudeza visual corregida; g.l= grados de libertad. p= probabilidad estadística; DE= desviación estándar; F= prueba de Fisher-Snedecor (ANOVA); n= número de ojos; %= porcentaje sobre el total.

Cuando comparamos los valores de metamorfopsia horizontal, vertical y total con la puntuación total del cuestionario NEI VFQ-25, no encontramos correlaciones significativas ni con la duración del tratamiento (correlación lineal de Pearson; p entre 0,32 y 0,82; **Tabla 20**). Por otra parte, las puntuaciones en el cuestionario NEI VFQ-25 en los pacientes con metamorfopsia negativa y positiva, fueron $81,32 \pm 13,07$ y $81,74 \pm 18,10$, respectivamente. Cuando comparamos estas variables, no observamos diferencias significativas entre las puntuaciones en el cuestionario NEI VFQ-25 de los pacientes con metamorfopsia negativa y positiva (t de Student; p = 0,909; **Tabla 21**).

Tabla 20 – Relación entre metamorfopsia horizontal, vertical y total con la puntuación total del cuestionario NEI VFQ-25.

	NEI VFQ-25 score	
	r	p
M-score horizontal	0,025	0,82
M-score vertical	- 0,07	0,514
M-score total	- 0,107	0,32

r = coeficiente de correlación de Pearson; p= probabilidad estadística.

Tabla 21 - M-CHARTS y puntuación total del cuestionario NEI VFQ-25.

	NEI VFQ-25 score	Test (g.l)	p
	Media ± DE		
M-CHARTS		t(86) = - 0,115	0,909
Negativo	81,32 ± 13,07		
Positivo	81,74 ± 18,10		

DE= desviación estándar; g.l= grados de libertad; p= probabilidad estadística.

3.6.3. Relación de la sensibilidad al contraste con el tratamiento anti-VEGF intravítreo, la actividad de la neovascularización, la evolución de la MAVC monocular de lejos y la CVRV

Los valores de sensibilidad al contraste de las distintas frecuencias espaciales se correlacionaron con la duración del tratamiento en meses y también con el número total de inyecciones recibidas; y se observó, tanto para la duración del tratamiento como para el número de inyecciones, una correlación negativa para las frecuencias A, B y C, y positiva para la frecuencia D, aunque ninguna de estas correlaciones fue estadísticamente significativa (correlación lineal de Pearson; p entre 0,479 y 0,835; **Tabla 22**).

Tabla 22 - *Correlación entre la sensibilidad al contraste del test CSV-1000E (frecuencias A-D) y la duración tratamiento y el número total de inyecciones.*

	Duración del tratamiento (meses)		Nº total inyecciones	
	Correlación de Pearson		Correlación de Pearson	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
A (3 cpd)	-0,067	0,532	-0,027	0,801
B (6 cpd)	-0,076	0,479	-0,063	0,562
C (12 cpd)	-0,062	0,568	-0,08	0,459
D (18 cpd)	0,022	0,835	0,003	0,98

r = coeficiente de correlación de Pearson; p = probabilidad estadística; cpd= ciclos por grado.

Los valores de sensibilidad al contraste en las distintas frecuencias espaciales variaron entre $-0,02 \pm 0,24$ y $0,91 \pm 0,32$ en los ojos con NV activa y, entre $0,19 \pm 0,41$ y $0,99 \pm 0,40$ en los ojos con NV inactiva. Cuando comparamos la sensibilidad al contraste entre estos dos subgrupos, encontramos diferencias estadísticamente significativas solamente en las frecuencias espaciales C (t de Student; $p=0,037$; **Tabla 23**) y D (t de Student; $p=0,017$; **Tabla 23**), donde los ojos con lesión neovascular activa tenían valores de sensibilidad al contraste significativamente inferiores a los de los ojos con NVM inactiva (**Tabla 23**).

Tabla 23 – Sensibilidad al contraste del test CSV-1000E (frecuencias A-D) y actividad de la neovascularización.

	Actividad de la NV		Diferencia entre medias: media activa – media inactiva	Comparación entre grupos: test de la t de Student (g.l)	
	Activa	Inactiva		t(164)	p
A (3 cpd), media ± DE	0,88 ± 0,40	0,90 ± 0,42	-0,02	-0,18	0,855
B (6 cpd), media ± DE	0,91 ± 0,32	0,99 ± 0,40	-0,08	-0,92	0,361
C (12 cpd), media ± DE	0,43 ± 0,24	0,60 ± 0,37	-0,17	-2,12	0,037
D (18 cpd), media ± DE	-0,02 ± 0,24	0,19 ± 0,41	-0,20	-2,44	0,017

NV= neovascularización; g.l= grados de libertad; p= probabilidad estadística; cpd= ciclos por grado; DE= desviación estándar. Las significaciones estadísticas se muestran en negrita.

Los valores de sensibilidad al contraste en las distintas frecuencias espaciales variaron entre $0,19 \pm 0,39$ y $1,00 \pm 0,32$ en los ojos con mejoría de la MAVC monocular de lejos, entre $0,14 \pm 0,38$ y $1,00 \pm 0,39$ en los ojos con estabilidad de la MAVC y entre $-0,06 \pm 0,20$ y $0,68 \pm 0,20$ en los ojos que empeoraron su MAVC. Cuando comparamos los valores de sensibilidad al contraste entre estos tres subgrupos en las diferentes frecuencias espaciales, no se observaron diferencias entre los subgrupos en ninguna de las frecuencias espaciales aunque las diferencias en la frecuencia B estuvieron cerca de la significación estadística (ANOVA; $p=0,053$; **Tabla 24**).

Tabla 24 – Sensibilidad al contraste del test CSV-1000E y evolución de la agudeza visual

	Evolución de la MAVC monocular de lejos			ANOVA (g.l)	
	Mejoría	Estabilidad	Empeoramiento	F(2;85)	p
A (3 cpd), media ± DE	0,92 ± 0,42	0,93 ± 0,42	0,62 ± 0,30	2,32	0,105
B (6 cpd), media ± DE	1,00 ± 0,32	1,00 ± 0,39	0,68 ± 0,20	3,05	0,053
C (12 cpd), media ± DE	0,60 ± 0,36	0,57 ± 0,36	0,31 ± 0,00	2,54	0,085
D (18 cpd), media ± DE	0,19 ± 0,39	0,14 ± 0,38	-0,06 ± 0,20	1,39	0,256

MAVC= mejor agudeza visual corregida; DE= desviación estándar; g.l= grados de libertad; F= prueba de Fisher-Snedecor; p= probabilidad estadística; cpd= ciclos por grado.

Cuando comparamos los valores de sensibilidad al contraste en las distintas frecuencias espaciales con la puntuación total del cuestionario NEI VFQ-25, no encontramos correlaciones significativas (correlación lineal de Pearson; p entre 0,06 y 0,162; **Tabla 25**).

Tabla 25 - *Correlación entre la sensibilidad al contraste del test CSV-1000E (frecuencias A-D) y la puntuación total del cuestionario NEI VFQ-25.*

	NEI VFQ-25 score	
	<i>r</i>	<i>p</i>
A (3.0 cpd)	0,201	0,06
B (6.0 cpd)	0,15	0,162
C (12.0 cpd)	0,169	0,115
D (18.0 cpd)	0,199	0,064

r = coeficiente de correlación de Pearson; p = probabilidad estadística; cpd= ciclos por grado.

3.6.4. Relación de la calidad de vida relacionada con la visión con la edad y otras variables clínicas de la respuesta al tratamiento intravítreo

En los pacientes del grupo estudio, la puntuación total del cuestionario NEI VFQ-25 (NEI VFQ-25 score) se correlacionó negativa y significativamente con la edad. Por tanto, a medida que aumentaba la edad de los pacientes del grupo estudio disminuía la CVRV (correlación lineal de Pearson, $r = -0.276$, $p = 0,009$; **Tabla 26**).

En los 88 pacientes del grupo estudio, los valores de puntuación total del cuestionario NEI VFQ-25 también se correlacionaron positiva y significativamente con la MAVC binocular de lejos, por tanto, a medida que aumentaba la MAVC binocular de lejos aumentaba la CVRV (correlación lineal de Pearson, $r = 0,390$, $p < 0,001$; **Tabla 26**).

Sin embargo, en el grupo estudio los valores de puntuación total del cuestionario NEI VFQ-25 no mostraron una correlación significativa con el EMC (correlación lineal de Pearson; $p = 0,916$; **Tabla 26**).

Los valores de puntuación total del cuestionario NEI VFQ-25 fueron $74,28 \pm 17,69$ en los pacientes cuyo ojo en tratamiento con anti-VEGF era en el BSE, de $89,09 \pm 8,06$ en los pacientes que estaban recibiendo tratamiento en el WSE y de $94,08 \pm 3,69$ en los pacientes que estaban recibiendo tratamiento en el ojo que tenía visión similar al ojo contralateral. Cuando comparamos las puntuaciones totales del cuestionario NEI VFQ-25 entre estos tres subgrupos, encontramos diferencias significativas (ANOVA; $F = 16,11$; $p < 0,001$; **Tabla 27**). Tras realizar el test de Bonferroni dos a dos, observamos que los pacientes que estaban

recibiendo tratamiento en su BSE tenían una calidad de vida significativamente inferior a la de los pacientes de los otros dos subgrupos al compararlos por separado. Sin embargo, no encontramos diferencias significativas de las puntuaciones totales del cuestionario NEI VFQ-25 entre los subgrupos de pacientes tratados en el WSE y los tratados en el ojo con AV similar al contralateral.

Los valores de puntuación total del cuestionario NEI VFQ-25 fueron de $73,00 \pm 18,71$ en los 42 pacientes con ojo único con visión funcional y de $89,42 \pm 8,21$ en el resto de pacientes. Cuando comparamos los valores de puntuación total entre estos dos subgrupos, encontramos que los pacientes con ojo único funcional mostraban una puntuación significativamente menor que los que tienen los dos ojos con visión funcional (t de Student; $p < 0,001$; **Tabla 27**).

Los valores de puntuación total del cuestionario NEI VFQ-25 fueron de $87,79 \pm 10,34$ en los pacientes cuyo ojo seleccionado había mejorado su MAVC monocular de lejos, de $80,61 \pm 16,53$ en los pacientes que mantenían la MAVC del ojo seleccionado estable y de $79,76 \pm 21,41$ en los pacientes cuyo ojo seleccionado había empeorado su MAVC. Cuando comparamos los valores de puntuación total entre estos tres subgrupos, no encontramos diferencias significativas (ANOVA; $p = 0,335$; **Tabla 27**).

Los valores de puntuación total del cuestionario NEI VFQ-25 variaron entre $73,47 \pm 18,55$ y $84,09 \pm 11,79$ en los cuatro subgrupos de pacientes clasificados según los diferentes tipos de NVM. Sin embargo, cuando comparamos los valores de puntuación entre los cuatro subgrupos no encontramos diferencias estadísticamente significativas (ANOVA; $p = 0,181$; **Tabla 27**).

Los valores de puntuación total del cuestionario NEI VFQ-25 variaron entre $68,39 \pm 21,12$ y $89,09 \pm 10,05$ en los cuatro diferentes subgrupos según la mono o bilateralidad de la DMAEn y del tratamiento anti-VEGF. Cuando comparamos estos valores, encontramos diferencias significativas de la puntuación total entre los diferentes subgrupos (ANOVA; $p < 0,001$; **Tabla 27**). Tras realizar el test de Bonferroni dos a dos, observamos que los pacientes con DMAEn unilateral en tratamiento ($p < 0,001$) o aquellos en tratamiento simultáneo en ambos ojos tenían una CVRV significativamente superior a los pacientes en los que ya se había suspendido el tratamiento con inyecciones intravítreas en el ojo contralateral ($p = 0,002$). Sin embargo, no encontramos diferencias significativas entre los

subgrupos de pacientes en tratamiento unilateral, bilateral simultáneo y con DMAEn en el ojo contralateral que nunca había sido tratada con inyecciones intravítreas.

Los valores de puntuación total del cuestionario NEI VFQ-25 en todos los pacientes del grupo estudio se correlacionaron positiva y significativamente con el número de inyecciones recibidas en el primer año (correlación lineal de Pearson, $r = 0,303$, $p = 0,004$; **Tabla 26**). Sin embargo, los valores de puntuación total del cuestionario NEI VFQ-25 en los pacientes incluidos en el grupo estudio se correlacionaron negativa y significativamente con el número total de inyecciones recibidas (correlación lineal de Pearson, $r = -0,223$, $p = 0,037$; **Tabla 26**).

Los valores de puntuación total del cuestionario NEI VFQ-25 en los pacientes del grupo estudio se correlacionaron negativa y significativamente con la duración del tratamiento (correlación de Pearson, $r = -0.310$, $p = 0,003$; **Tabla 26**).

Por último, los valores de puntuación total del cuestionario NEI VFQ-25 fueron $84,90 \pm 10,79$ en los pacientes incluidos en el grupo estudio con ojos con NVM activa y $80,12 \pm 18,19$ en los pacientes con ojos con NVM inactiva, pero cuando comparamos la puntuación total entre los dos subgrupos no encontramos diferencias significativas (t de Student; $p=0,208$; **Tabla 27**).

Tabla 26 - Puntuación total del cuestionario NEI VFQ-25 y su relación con la edad, variables de la exploración oftalmológica y variables relacionadas con el tratamiento anti-VEGF.

	NEI VFQ-25 score	
	Correlación de Pearson	
	r	p
Edad	-0,276	0,009
Espesor macular central	0,011	0,916
MAVC binocular lejos	0,390	< 0,001
Inyecciones intravítreas recibidas		
Durante el primer año	0,303	0,004
En total	-0,223	0,037
Duración tratamiento (meses)	-0,310	0,003

DE= desviación estándar; r= coeficiente de correlación de Pearson; p= probabilidad estadística; MAVC= mejor agudeza visual corregida. Las significaciones estadísticas se muestran en negrita.

Tabla 27 - Puntuación total del cuestionario NEI VFQ-25 y su relación con la MAVC binocular de lejos en el ojo incluido y el contralateral y otras variables relacionadas con el tipo de neovascularización y el tratamiento anti-VEGF.

	NEI VFQ-25 score Media ± DE	Comparación entre subgrupos: test (g.l)	p
Clasificación del ojo tratado en función de su MAVC monocular de lejos		F(2;85) = 16,11	< 0,001
Better-seeing eye (BSE) (n=50)	74,28 ± 17,69 a		
Worst-seeing eye (WSE) (n=22)	89,09 ± 8,06 b		
Similar AV ambos ojos (n=16)	94,08 ± 3,69 b		
Ojo único con visión funcional		t(86) = -5,41	< 0,001
Sí (n=42)	73,00 ± 18,71		
No (n=46)	89,42 ± 8,21		
Evolución de la MAVC monocular de lejos		F(2;85) = 1,11	0,335
Mejoría (n=13)	87,79 ± 10,34		
Estabilidad (n=66)	80,61 ± 16,53		
Empeoramiento (n=9)	79,76 ± 21,41		
Tipo inicial de NVM		F(3;84) = 1,66	0,181
NV tipo 1 (n=27)	83,05 ± 16,07		
NV tipo 2 (n=20)	82,96 ± 18,91		
NV tipo 3 (n=16)	73,47 ± 18,55		
NV mixta (n=25)	84,09 ± 11,79		
Mono o bilateralidad de la DMAEn y del tratamiento		F(3;84) = 11,34	< 0,001
DMAEn unilateral en tratamiento (n=39)	89,09 ± 10,05 a	Bonferroni	
DMAEn bilateral			
- DMAEn bilateral, en tratamiento bilateral (n=15)	85,49 ± 10,82 a	Bonferroni	
- DMAEn bilateral sólo el ojo incluido en tratamiento y tto iv suspendido en el contralateral (n=24)	68,39 ± 21,12 b	Bonferroni	
- DMAEn bilateral con sólo un ojo en tratamiento actualmente y nunca tto iv en el contralateral (n=10)	78,14 ± 9,74 ab	Bonferroni	
Actividad de la NVM		t(86) = 1,27	0,208
Activa (n=27)	84,90 ± 10,79		
Inactiva (n=61)	80,12 ± 18,19		

DE= desviación estándar; g.l= grados de libertad; F= prueba de Fisher-Snedecor; t= prueba de la t de Student; p= probabilidad estadística; a,b: en la comparación con el test de Bonferroni, letras diferentes (a,b) para una misma variable indican diferencias estadísticamente significativas entre los grupos y la misma letra (a,a) indica diferencias no significativas entre los dos grupos; n= número de ojos; MAVC= mejor agudeza visual corregida; DMAEn= DMAE neovascular; Tto iv: tratamiento intravítreo; NVM= neovascularización macular. Las significaciones estadísticas se muestran en negrita.

4. Análisis con regresión lineal multivariante

Para determinar el posible efecto de las distintas variables estudiadas en la CVRV y algunas de sus dimensiones (subescalas “visión general”, “visión cercana”, “visión lejana” y “dependencia relacionada con la visión”), se realizaron varios modelos de regresión lineal multivariante cuyos resultados se muestran a continuación.

En el primer modelo se estudió en todos los ojos del estudio (grupo estudio y grupo control) la correlación entre las puntuaciones del NEI VFQ-25 total y de las subescalas “visión general”, “visión cercana”, “visión lejana” y “dependencia relacionada con la visión”, con las siguientes variables clínicas: el grupo (estudio o control), la edad, el sexo, la MAVC binocular de lejos, el EMC, el grosor medio de la CFNRp, la positividad en el test M-CHARTS y la sensibilidad al contraste en las cuatro frecuencias espaciales estudiadas (**Tabla 28**).

Para la puntuación total del NEI VFQ-25, el modelo de regresión lineal multivariante aplicado resultó estadísticamente significativo ($F(11;151) = 7,33$, $p < 0,001$; **Tabla 28**) explicando mediante el coeficiente de determinación R^2 el 34,8 % de la variabilidad de la puntuación total del cuestionario NEI VFQ-25. El grupo (estudio o control) mostró un efecto significativo sobre esta puntuación ($B = -6,19$, $p = 0,005$), de forma que los pacientes del grupo estudio mostraron puntuaciones más bajas en el NEI VFQ-25 *score* total que los del grupo control. La edad también mostró un efecto significativo sobre la puntuación total del cuestionario ($B = -0,25$, $p = 0,045$), lo que indica que a medida que aumenta la edad disminuye la puntuación total. Con respecto a las variables de la exploración oftalmológica, la MAVC binocular de lejos mostró un efecto significativo sobre la puntuación total del cuestionario NEI VFQ-25 ($B = 0,48$, $p < 0,001$), de forma que a medida que aumenta el número de letras ETDRS aumenta también la puntuación total del cuestionario (**Tabla 28**).

Respecto a las diferentes subescalas del test NEI VFQ-25 analizadas en el modelo de regresión lineal multivariante, sobre la subescala “visión general”, las variables que mostraron un efecto positivo y significativo fueron la MAVC binocular de lejos ($B = 0,34$, $p = 0,016$) y la frecuencia D del test CSV-1000E ($B = 16,56$, $p = 0,008$), mientras que el espesor de la CFNRp mostró un efecto negativo y significativo ($B = -0,22$, $p = 0,023$; **Tabla 28**). En las subescalas “visión cercana”, “visión lejana” y “dependencia”, las variables que mostraron un efecto significativo fueron la edad y la MAVC binocular de lejos: la edad mostró un efecto negativo y la MAVC binocular de lejos mostró un efecto positivo, además de mostrarlo también en la subescala “visión general” (**Tabla 28**).

Tabla 28 – Resultados del modelo de regresión lineal multivariante para estudiar la influencia de las diferentes variables analizadas sobre las puntuaciones del cuestionario NEI VFQ-25 en todos los pacientes incluidos en el estudio

	NEI VFQ-25 score total			Visión general			Visión cercana			Visión lejana			Dependencia		
	B (ET)	Beta	p	B (ET)	Beta	p	B (ET)	Beta	p	B (ET)	Beta	p	B (ET)	Beta	p
Grupo (Estudio vs. Control)	-6,19 (2,19)	-0,23	0,005	-1,91 (2,83)	-0,06	0,501	-5,00 (3,64)	-0,11	0,172	-4,49 (2,73)	-0,13	0,102	-9,55 (3,08)	-0,28	0,002
Sexo (hombre vs. Mujer)	1,20 (1,91)	0,04	0,531	1,07 (2,47)	0,03	0,665	1,06 (3,18)	0,02	0,74	1,47 (2,39)	0,04	0,538	3,75 (2,69)	0,11	0,166
Edad	-0,25 (0,13)	-0,16	0,045	-0,11 (0,16)	-0,06	0,496	-0,72 (0,21)	-0,26	0,001	-0,36 (0,16)	-0,18	0,022	-0,41 (0,18)	-0,19	0,023
MAVC binocular lejos	0,48 (0,11)	0,38	< 0,001	0,34 (0,14)	0,21	0,016	0,80 (0,18)	0,35	< 0,001	0,55 (0,13)	0,34	< 0,001	0,36 (0,15)	0,22	0,02
EMC	0,01 (0,02)	0,05	0,503	0,02 (0,02)	0,06	0,418	0,04 (0,03)	0,11	0,102	0,01 (0,02)	0,04	0,525	0,01 (0,02)	0,03	0,665
CFNRp medio	-0,13 (0,07)	-0,12	0,083	-0,22 (0,09)	-0,16	0,023	-0,17 (0,12)	-0,09	0,165	-0,19 (0,09)	-0,14	0,042	-0,11 (0,10)	-0,08	0,307
M-CHARTS positivo	-0,93 (2,03)	-0,04	0,648	-2,10 (2,62)	-0,06	0,423	-1,54 (3,37)	-0,03	0,647	-0,36 (2,53)	-0,01	0,887	-0,35 (2,85)	-0,01	0,904
CSV-1000E A	0,24 (3,85)	0,01	0,95	-8,60 (4,97)	-0,23	0,085	2,03 (6,39)	0,04	0,751	0,38 (4,79)	0,01	0,937	-0,16 (5,42)	-0,01	0,976
CSV-1000E B	-3,32 (4,76)	-0,11	0,486	6,07 (6,14)	0,15	0,325	-4,17 (7,90)	-0,08	0,598	-0,27 (5,93)	-0,01	0,963	-5,49 (6,69)	-0,14	0,414
CSV-1000E C	-2,01 (5,23)	-0,07	0,701	-2,68 (6,75)	-0,07	0,692	-2,67 (8,68)	-0,05	0,759	-1,61 (6,51)	-0,04	0,805	-2,57 (7,36)	-0,07	0,727
CSV-1000E D	4,74 (4,74)	0,16	0,32	16,56 (6,13)	0,45	0,008	11,93 (7,88)	0,23	0,132	6,69 (5,91)	0,18	0,26	4,53 (6,68)	0,12	0,499
R²	34,8			31,7			42,3			36,3			22,8		
Modelo	$F(11;151) = 7,334; p < 0,001$			$F(11;151) = 6,365; p < 0,001$			$F(11;151) = 10,052; p < 0,001$			$F(11;151) = 7,826; p < 0,001$			$F(11;151) = 4,045; p < 0,001$		

B= coeficiente no estandarizado B. ET= error típico. R²= coeficiente de determinación. p= probabilidad estadística. MAVC= mejor agudeza visual corregida. EMC= espesor macular central. CFNRp= espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar. Las significaciones estadísticas se muestran en negrita.

Se realizó un modelo de regresión lineal multivariante específicamente para analizar los datos del grupo de estudio, donde se incluyeron también otras variables como el número total de inyecciones, la duración total del tratamiento intravítreo y la MAVC monocular de lejos actual del ojo tratado en el momento de la inclusión en el estudio. El modelo tan solo resultó significativo para el cuestionario NEI VFQ-25 en la subescala “visión general” ($F(11;76) = 2,43; p = 0,012$; **Tabla 29**), explicando el 26 % de la variabilidad. En esta subescala, se observó un efecto negativo significativo de la edad ($B = -0,79, p = 0,035$,) y de la duración del tratamiento ($B = -0,45, p = 0,044$; **Tabla 29**).

Tabla 29 - Resultados del modelo de regresión lineal multivariante para estudiar la influencia de las diferentes variables analizadas sobre las puntuaciones del cuestionario NEI VFQ-25 en los pacientes del grupo de estudio.

	NEI VFQ-25 score total			Visión general			Visión cercana			Visión lejana			Dependencia		
	B (ET)	Beta	p	B (ET)	Beta	p	B (ET)	Beta	p	B (ET)	Beta	p	B (ET)	Beta	p
Sexo (hombre vs. Mujer)	0,20 (3,98)	0,01	0,96	-0,86 (5,80)	-0,02	0,882	1,34 (4,50)	0,03	0,767	1,84 (3,83)	0,05	0,632	6,60 (5,29)	0,14	0,216
Edad	-0,36 (0,25)	-0,18	0,161	-0,79 (0,37)	-0,26	0,035	-0,46 (0,29)	-0,20	0,11	-0,34 (0,24)	-0,18	0,168	-0,51 (0,34)	-0,17	0,137
Nº total inyecciones iv	0,05 (0,42)	0,03	0,915	0,82 (0,62)	0,31	0,19	0,07 (0,48)	0,03	0,884	0,18 (0,41)	0,11	0,656	-0,29 (0,56)	-0,13	0,611
Duración total tratamiento	0,03 (0,15)	0,05	0,834	-0,45 (0,22)	-0,44	0,044	-0,26 (0,17)	-0,35	0,132	-0,24 (0,15)	-0,39	0,114	-0,09 (0,20)	-0,11	0,67
EMC	0,00 (0,02)	0,00	0,972	0,01 (0,04)	0,04	0,684	0,00 (0,03)	0,00	0,969	0,00 (0,02)	-0,01	0,907	0,00 (0,03)	-0,01	0,897
MAVC monocular actual	0,01 (0,18)	0,01	0,957	0,24 (0,26)	0,13	0,359	-0,08 (0,20)	-0,06	0,699	0,06 (0,17)	0,05	0,722	0,01 (0,24)	0,01	0,957
M-CHARTS positivo	-1,16 (3,92)	-0,03	0,768	-0,67 (5,71)	-0,01	0,907	1,09 (4,43)	0,03	0,806	-1,24 (3,77)	-0,04	0,742	-1,95 (5,21)	-0,04	0,71
CSV-1000E A	-2,47 (8,92)	-0,06	0,782	9,81 (12,98)	0,16	0,452	6,94 (10,07)	0,14	0,493	4,72 (8,57)	0,12	0,584	5,48 (11,84)	0,10	0,645
CSV-1000E B	-5,19 (11,49)	-0,11	0,653	-15,77 (16,74)	-0,23	0,349	0,19 (12,98)	0,00	0,988	-6,53 (11,05)	-0,15	0,556	-7,30 (15,26)	-0,12	0,634
CSV-1000E C	7,15 (14,90)	0,14	0,633	0,31 (21,69)	0,00	0,989	-18,63 (16,82)	-0,32	0,272	-6,95 (14,32)	-0,15	0,629	-9,71 (19,78)	-0,15	0,625
CSV-1000E D	16,31 (11,09)	0,35	0,146	15,96 (16,15)	0,23	0,326	21,62 (12,52)	0,40	0,088	13,03 (10,66)	0,30	0,225	12,12 (14,73)	0,20	0,413
R ²	20,5			26			24,8			18,8			15,9		
Modelo	F(11;76) = 1,782; p = 0,072			F(11;76) = 2,432; p = 0,012			F(11;76) = 1,283; p = 0,251			F(11;76) = 1,605; p = 0,114			F(11;76) = 1,308; p = 0,237		

B= coeficiente no estandarizado B. ET= error típico. R²= coeficiente de determinación. p= probabilidad estadística. iv= intravítreas. MAVC= mejor agudeza visual corregida. EMC= espesor macular central. Las significaciones estadísticas se muestran en negrita.

CAPÍTULO V.

Discusión

La DMAE es una enfermedad que afecta a casi un 10 % de la población mundial, y es considerada la principal causa de ceguera irreversible en países desarrollados en personas mayores de 55 años. Aunque la mayor parte de estas padecen las formas no neovasculares de la enfermedad, alrededor de un 15 % sufre DMAEn, la cual genera un deterioro rápido de la visión central que tiene como consecuencia la afectación significativa de la CVRV.

La introducción de la terapia intravítrea con anti-VEGF ha permitido estabilizar la función visual de los pacientes con DMAEn, disminuyendo la pérdida visual y su evolución a la ceguera (177). Sin embargo, estas terapias requieren una administración crónica, lo que hace necesario un seguimiento regular y periódico, con un incremento significativo en la presión asistencial de las consultas de Oftalmología. Generalmente, la evaluación de estos pacientes en la práctica diaria se realiza mediante revisiones oftalmológicas que incluyen medición de indicadores clínicos como la AV lejana y el estudio de las lesiones mediante la OCT estructural de la mácula, con el objetivo de individualizar la pauta de tratamiento intravítreo con anti-VEGF. Sin embargo, en la mayoría de los Servicios no se realizan otras exploraciones que pueden ser importantes para valorar la función visual y la calidad de vida como los realizados en esta Tesis. Además de otros factores que influyen en la función visual como la medición de la metamorfopsia o la sensibilidad al contraste, un aspecto que se suele obviar con frecuencia es la evaluación integral de estos pacientes y el conocimiento de las limitaciones y dificultades que padecen en su día a día, derivadas tanto de la enfermedad ocular y su manejo, como de las comorbilidades que presentan debido a su edad avanzada.

En la actualidad, existe un mayor interés en el estudio de este campo y cada vez hay más publicaciones que se centran en el uso de instrumentos que midan los resultados comunicados por el paciente (instrumentos PRO), aunque sigue existiendo una falta de estudios que muestren la situación real a la que se enfrentan específicamente los pacientes que sufren la DMAEn, y la discapacidad y dependencia que esta enfermedad genera en ellos. Este es el primer estudio que combina la evaluación de la influencia de distintos aspectos de la función visual de pacientes tratados de forma crónica por DMAEn en la práctica clínica habitual, con su calidad de vida relacionada con la visión.

1. Descripción de la muestra estudiada

1.1. Perfil sociodemográfico y características oculares

Este estudio se realizó en 166 ojos de 166 pacientes caucásicos. Como sabemos, la DMAE es una enfermedad inherente al envejecimiento, por lo que el principal criterio de inclusión en el estudio era tener una edad superior a 55 años. Esto justifica que la edad media de los pacientes incluidos en el grupo estudio fuese superior a los 77 años. Nuestros datos coinciden con el perfil sociodemográfico de otros estudios realizados en población española con DMAE en cualquier estadio como el reciente informe del proyecto “Objetivo DMAE”, promovido por la Fundación Retinaplus+, la SERV y la Sociedad Española de Oftalmología (178), en el que la edad de la mayoría de los pacientes se situaba entre los 68 y 79 años. Del mismo modo que la prevalencia de la DMAE aumenta con la edad, el riesgo de DMAE avanzada (neovascular o atrófica) también se incrementa considerablemente con esta. De forma que, según el meta-análisis de Colijn (22) en la población europea, la prevalencia actual de DMAE avanzada va del 0,1 % en individuos de 55 a 59 años, hasta un 9,8 % en individuos mayores de 85 años.

En nuestro trabajo, en el grupo de pacientes con DMAEn (grupo estudio), la edad media en el momento de la inclusión en el estudio fue de $79,3 \pm 8,6$ años, situándose el 47,7 % de los pacientes en un rango entre 76 y 85 años, y, el 25 %, por encima de los 85 años. Observamos una edad similar a la descrita en distintos estudios nacionales e internacionales sobre el tratamiento intravítreo con ranibizumab de la DMAEn realizados en el mundo real, como el meta-análisis de Kim, realizado a partir de 42 estudios internacionales en los que la edad media de la población con DMAEn era de 78,8 años (99,179). Asimismo, se observa una edad similar en los pacientes incluidos en los ensayos clínicos controlados MARINA y ANCHOR, que demostraron la eficacia del tratamiento con anti-VEGF de la DMAEn (77 y 76 años, respectivamente)(81,82). Debido a que nuestro estudio es transversal, la edad de los pacientes en la fecha de inclusión es superior a la edad en el momento en el que se diagnosticó la NVM en el ojo seleccionado, puesto que según los criterios de inclusión debían estar recibiendo tratamiento intravítreo durante por lo menos un año; no obstante, cabe destacar que, en los pacientes que tenían la enfermedad neovascular en ambos ojos, la edad en la que se diagnosticó la NV en el primer ojo no la hemos recogido y puede haber variaciones significativas si la comparamos con pacientes *naïve* de otros estudios.

En nuestro estudio, alrededor del 64 % de los pacientes fueron del sexo femenino. En la mayoría de estudios poblacionales españoles y europeos, no se demuestra una relación estadísticamente significativa entre el sexo y la DMAE, aunque coinciden en que existe un leve predominio del sexo femenino en la prevalencia de cualquier estadio de DMAE (9,19,22), lo que concuerda con nuestros resultados. Generalmente, estas diferencias se suelen atribuir al mayor predominio del género femenino en los subgrupos de estudio de mayor edad, lo que se puede relacionar con la mayor esperanza de vida de la mujer frente al hombre en los países desarrollados. Asimismo, estas diferencias se mantienen también a nivel global, como muestran el meta-análisis de Kim (99) y el de Rudnicka (39), en el que, además de los resultados del estudio EUREYE, se incluyen los de otros grandes estudios epidemiológicos como el *Blue Mountains Eye Study* y el *Beaver Dam Eye Study*, y afirman la posibilidad de que concretamente el sexo femenino podría tener ligeramente un riesgo mayor de DMAE debido a la mayor longevidad.

En nuestro estudio hemos encontrado que el 17 % de los pacientes con DMAE eran fumadores activos, el 27,3 % eran exfumadores y, el 55,7 % nunca había fumado, frente al 7,7 %, 26,9 % y 65,4 %, respectivamente, de los pacientes del grupo control. Estas cifras coinciden con la población general española mayor de 65 años estudiada por el *Spanish Eyes Epidemiological (SEE) Study Group*, donde el 6,7 % eran fumadores, el 28,2 % exfumadores, y el 65,1 % nunca había fumado (9). Se sabe que el tabaquismo es un factor de riesgo dosis-dependiente de DMAE, y que, tras la edad, es el factor de riesgo más consistente, con un incremento del riesgo de desarrollar formas avanzadas de la enfermedad (tanto neovasculares o atrofia geográfica) o enfermedad bilateral (24,38). Distintos estudios como el EUREYE han corroborado esta relación, donde además estiman que, alrededor de un cuarto de los casos de DMAE y un tercio de los casos de atrofia geográfica, se podrían prevenir si el paciente no fumase (38). Dejar de fumar es una importante recomendación que debemos dar a nuestros pacientes, ya que vemos que es un factor de riesgo clave y modificable, sobre todo en aquellos casos donde ya han desarrollado DMAE unilateral.

En esta Tesis también hemos analizado la prevalencia de distintos FRCV en nuestros pacientes, ya que, se acepta que algunos factores como la HTA y las DLP pueden potenciar el riesgo de progresión de la DMAE, aunque no está definida claramente la asociación e influencia de cada uno de ellos (5,47). En nuestro estudio, hemos documentado que el 70 % de los pacientes con DMAE se encontraba en tratamiento crónico por HTA, y el 56 %

por algún tipo de DLP, concordando con los resultados de otros estudios en pacientes con DMAEn realizados en población española como el de Llorente-González (179), lo que refuerza esta posible asociación.

La catarata es una patología frecuente que suele darse generalmente en los mismos rangos de edad en los que aparece la DMAE. Uno de los factores de riesgo de progresión de DMAE más discutidos ha sido la cirugía de catarata (47), aunque en la reciente revisión Cochrane de Casparis y cols. (50), concluyen que no existe evidencia suficiente que corrobore esta asociación. En nuestro estudio, tampoco encontramos evidencias que refuten esta hipótesis, ya que el 43,2 % de los ojos con DMAEn y el 46,2 % de los controles habían sido intervenidos de catarata, y no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos. Otros estudios sobre el manejo de DMAEn con anti-VEGF en la práctica clínica habitual como el del grupo de AMD-Manage (102) o el del grupo de Gupta (89), muestran porcentajes variables de pacientes pseudofáquicos (38,7 % y 54 %, respectivamente), proporciones similares a las de nuestro estudio.

Todos los pacientes incluidos en el grupo estudio de este trabajo presentaban DMAEn, mientras que, de los pacientes del grupo control, el 9 % no tenía alteraciones maculares, el 18 % mostraba signos de envejecimiento fisiológico macular, el 38 % DMAE precoz y el 35 % DMAE intermedia, siguiendo la clasificación actual de Ferris (6). No hemos encontrado estudios de prevalencia de los distintos estadios de DMAE en la población española según esta clasificación comparables al nuestro, aunque cabe destacar que estos pacientes no fueron randomizados de manera sistemática y por tanto los resultados pueden estar sesgados.

1.2. Exploración oftalmológica

1.2.1. Agudeza visual binocular de lejos y de cerca

La MAVC binocular de lejos no se suele reflejar en la historia clínica puesto que se suele comprobar la MAVC de cada ojo por separado. No hemos encontrado estudios sobre la influencia de la visión binocular en la CVRV de pacientes con DMAEn, y en nuestro caso, decidimos evaluarla debido a que pensamos que es la que mayor impacto puede tener en la vida cotidiana del paciente. De hecho, autores como Hirneiss (165), han concluido que en pacientes con DMAEn, aunque se esté tratando únicamente un ojo, la función visual del

ojo contralateral influye también en la visión binocular (ya sea considerado el BSE o el WSE) y, por tanto, en la realización de actividades de su vida diaria, influyendo la visión del WSE en la CVRV más de lo que generalmente se suele asumir.

Los pacientes con DMAEn tienen la visión central afectada, lo que dificulta de forma significativa tanto la visión lejana como la visión de cerca, afectando la capacidad para reconocer rostros y para leer, lo que suele ser la primera manifestación de la enfermedad y principal queja de los pacientes de edad avanzada (180,181). En esta Tesis, la media de la MAVC binocular en la visión lejana fue de $71,84 \pm 11,47$ letras ETDRS en los pacientes del grupo estudio y de $78,82 \pm 7,36$ letras en los del grupo de controles, siendo significativamente inferior en el grupo estudio. De igual manera, observamos valores significativamente menores de visión próxima binocular en el grupo estudio. Cabe destacar que la MAVC binocular de cerca era alta en casi el 80 % de los pacientes del grupo control (visión de J1 y J2), frente al 55 % de los pacientes del grupo estudio que alcanzaban visión de J1 y J2. Estos resultados coinciden con la afectación en la AV de cerca que suelen tener los pacientes con DMAEn, además de otros aspectos relacionados como la velocidad de lectura, aunque no hemos encontrado trabajos que hayan analizado la MAVC binocular próxima con el test de Jaeger en pacientes con esta enfermedad.

1.2.2. Metamorfopsia

La metamorfopsia es un parámetro que se puede explorar con diferentes tests, como la rejilla de Amsler y el test M-CHARTS que hemos utilizado en este estudio. La principal ventaja del test M-CHARTS es que permite cuantificar la metamorfopsia. Además, en un estudio donde se comparó la metamorfopsia evaluada mediante la rejilla de Amsler y el test M-CHARTS en pacientes con DMAEn en tratamiento con bevacizumab, Nowomiejska y cols. (119) reportaron la superioridad del segundo en la detección de la metamorfopsia (89 % de los casos de metamorfopsia detectados mediante el test M-CHARTS, frente al 69 % de los detectados con la rejilla de Amsler) y la utilidad para valorar la progresión de esta metamorfopsia como parámetro independiente de la AV y de las medidas realizadas con la OCT.

En el presente estudio se confirma que los pacientes en tratamiento con antiangiogénicos intravítreos por DMAEn (grupo estudio) tienen mayor grado de metamorfopsia (tanto horizontal y vertical como total) en el test M-CHARTS que los pacientes sin patología macular o DMAE en estadios más precoces (grupo control), y que la metamorfopsia es significativamente superior en los primeros. Estos resultados son similares a los descritos por Xu y cols. (182), que utilizando el test M-CHARTS, cuantificaron una mayor metamorfopsia horizontal y vertical en los ojos con DMAEn frente a aquellos con DMAE no neovascular. Hasta la fecha, no hemos encontrado estudios que analicen la metamorfopsia de los pacientes con DMAEn que están recibiendo tratamiento de forma crónica, ya que este test se ha utilizado con mayor frecuencia para la monitorización de la metamorfopsia de otras patologías como el edema macular diabético o el edema macular secundario a obstrucciones vasculares de ramas retinianas, o de la metamorfopsia residual tras cirugía macular (183–185). Asimismo, Achiron y cols. (186) mostraron que, tras la administración de tratamiento intravítreo con anti-VEGF a pacientes *naïve* con edema macular diabético, DMAEn y obstrucciones vasculares de rama venosa de la retina, la proporción de pacientes con metamorfopsia positiva en el test M-CHARTS con edema macular diabético se redujo del 46,6 al 13,3 %, en los pacientes con DMAEn se redujo del 50 al 42,8 % y en los pacientes con obstrucciones vasculares la metamorfopsia positiva se incrementó del 80 al 100 % de los casos.

1.2.3. Sensibilidad al contraste

Con la edad, y especialmente en los pacientes con DMAE, se produce una disminución de la sensibilidad al contraste, sobre todo en frecuencias medias y altas, lo que puede suponer en algunas personas un problema en su calidad de vida, más significativo que la disminución de la AV (187,188). El estudio de la sensibilidad al contraste aporta información adicional a la del estudio de la AV y proporciona una mejor monitorización de la función visual de los pacientes con DMAEn, algo que no se suele realizar de forma rutinaria en la práctica clínica habitual. Se sabe que los cambios en la sensibilidad al contraste tienen implicaciones visuales en la realización de las actividades cotidianas, movilidad y orientación de los pacientes con DMAEn, con independencia de factores como la AV (189,190). Las tareas que más suelen afectarse con la disminución de la sensibilidad al contraste en general son la identificación, discriminación y reconocimiento de caras, de objetos o de señalización en la carretera, por lo que, sumado a las dificultades visuales

generadas por la DMAE, los pacientes con esta enfermedad quedan severamente limitados en su día a día (191).

En el presente estudio, observamos que la sensibilidad al contraste en los pacientes con DMAE era significativamente inferior en todas las frecuencias analizadas con respecto a las observadas en los pacientes del grupo control. Asimismo, los valores de sensibilidad al contraste de los dos grupos de nuestro estudio fueron también inferiores a los observados en el grupo etario de 50 a 75 años de la base normativa de referencia del test CSV-1000E (127), donde la frecuencia espacial "A" tiene una sensibilidad media en logarítmica de 1,56, la "B" de 1,80, la "C" de 1,50 y la "D" de 0,56. Asumimos, por tanto, que la explicación a estas diferencias con ambos grupos de nuestro estudio es la diferencia de edad de los pacientes, ya que la base normativa del test CSV-1000E se realizó en individuos de hasta 75 años, y en nuestro estudio, la edad media de los pacientes era de 76,9 años \pm 8,3 años, con un rango comprendido entre 55 y 95 años.

No se han realizado muchos estudios que analicen la sensibilidad al contraste en pacientes con DMAE avanzada neovascular mediante el test CSV-1000E, ya que en los pocos trabajos publicados se ha empleado mayoritariamente el test de Pelli-Robson (188,189). En nuestro estudio, empleamos el test CSV-1000E, que tiene la ventaja de que no requiere el reconocimiento de letras como el de Pelli-Robson para cuantificar la sensibilidad al contraste, algo que puede estar afectado en los pacientes con DMAE y por tanto puede enmascarar los resultados. Al comparar los valores de sensibilidad al contraste en las cuatro frecuencias del CSV-1000E de los pacientes del grupo estudio (DMAE) y de los del grupo control de esta Tesis con los resultados de otro estudio que analizó la sensibilidad al contraste en pacientes con DMAE precoz con el mismo test, observamos que nuestros dos grupos de pacientes tenían valores inferiores de sensibilidad al contraste (192). Es posible que esta diferencia entre nuestro estudio y el de Karadeniz y cols. (192) haya podido ser debida a que la edad media de los pacientes con DMAE precoz del estudio de Karadeniz era 10 años inferior a la edad media de nuestros pacientes: mientras que la media de edad de nuestros pacientes fue de 79,3 años (grupo estudio) y de 77,4 años (grupo control), los pacientes del trabajo de Karadeniz tenían una edad media de 67,48 años. Este hecho podría explicarse por la teoría que afirma que con la edad disminuye la sensibilidad al contraste y que esta se puede afectar en las fases más precoces de la DMAE, aun cuando la AV está preservada como en los pacientes del grupo control de esta Tesis.

1.2.4. Espesor macular central

La introducción de la OCT en la Oftalmología, en concreto en la patología macular, supuso un importante cambio en el diagnóstico de la DMAEn, convirtiéndose en la principal herramienta diagnóstica empleada en la actualidad. El estudio cuantitativo del EMC con la OCT ha sido uno de los parámetros más empleados como marcador pronóstico en los ensayos clínicos y en el seguimiento de pacientes con DMAEn (90).

El dispositivo de SD-OCT Spectralis™ utilizado en nuestro estudio, dispone de una base de datos normativa de grosores maculares de sujetos sanos de entre 20 y 84 años, determinada a partir de un estudio prospectivo en el que el grosor medio del sector central definido por el ETDRS era de $270,2 \pm 22,5 \mu\text{m}$ y los autores no detectaron diferencias significativas en el grosor macular en función de la edad o del sexo (193). Vemos cómo el EMC de los pacientes del grupo control de esta Tesis ($270,26 \pm 23,04 \mu\text{m}$), coincide con los valores de normalidad establecidos en la base normativa del SD-OCT Spectralis, mientras que el de los pacientes del grupo estudio fue de $284,39 \pm 78,17 \mu\text{m}$ (en el momento de la inclusión, todos habían recibido tratamiento con anti-VEGF al menos durante un año). Estos datos justifican que en este trabajo no hayamos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre el grupo estudio y el grupo control en los valores del EMC. Cabe destacar que, aunque no haya significación estadística, los valores de EMC de los pacientes con DMAEn, además de ser ligeramente mayores, presentan mayor variabilidad entre pacientes reflejada por la desviación estándar ($78,17 \mu\text{m}$).

En nuestro estudio, al igual que en el resto de estudios, el EMC de los pacientes con DMAEn tratados más de un año se mantiene en niveles normales a pesar de los diferentes periodos de evolución desde el inicio del tratamiento. El aumento del EMC generado en la DMAEn, suele disminuir con el tratamiento antiangiogénico; y la mayoría de autores han documentado que la mayor reducción del grosor macular se produce en los primeros tres meses tras iniciar esta terapia, aunque por causas desconocidas pueden existir distintos patrones de respuesta al tratamiento aun presentando los pacientes características basales similares (194,195). Asimismo, a largo plazo y, debido al tratamiento, la NVM se suele inactivar y desaparecer la exudación secundaria a esta, apareciendo zonas con alteración del EPR, atrofia y fibrosis macular que pueden artefactar la medida del espesor macular (104,179,196).

En un principio, el EMC se consideró un biomarcador importante de la respuesta de la DMAEn ante el tratamiento antiangiogénico, y se pensó que podía correlacionarse

directamente con una mejora de la AV. Actualmente, se sabe que no existe esta correlación y que un aumento o disminución del grosor retiniano no conlleva de forma lineal a una disminución o aumento de la AV, o viceversa, ya que intervienen otros factores como la severidad de la afectación ultraestructural de las capas de la retina, la presencia de fluido (subretiniano o intrarretiniano) y la atrofia (195). Por otro lado, la medida del EMC es un valor que tiene muchas limitaciones derivadas de la variabilidad de la técnica, debido a que pueden existir diferencias entre las mediciones de los distintos dispositivos y variaciones intraindividuo de una exploración a otra por falta de fijación del paciente, movimiento durante la toma de imágenes o por problemas en la segmentación. Por todo ello, actualmente, para hablar sobre el pronóstico visual, nos basamos en el análisis cualitativo y morfológico de la mácula en la OCT estructural, enfocado en el fenotipado del tipo de neovascularización, la localización del FSR o FIR y la presencia de atrofia.

1.2.5. Espesor de la capa de fibras nerviosas de la retina peripapilar

La medida del espesor de la CFNRp no es un parámetro que se utilice como biomarcador de la evolución de la DMAE, pero sí se ha postulado que las inyecciones intravítreas de anti-VEGF podrían producir una muerte de células ganglionares; y por ello se ha descrito la posible asociación del adelgazamiento de la CFNRp global y el tratamiento crónico con inyecciones intravítreas de antiangiogénicos (195,197). Algunos autores han propuesto que el mecanismo por el que se puede producir el adelgazamiento de la CFNRp, por un lado, puede ser debido al incremento transitorio de la presión intraocular tras la inyecciones intravítreas del fármaco anti-VEGF, y, por otro lado, a la supresión del efecto neurotrófico fisiológico del VEGF secundaria al tratamiento (198,199). Se sabe que existe un pico de hipertensión ocular tras la inyección producido en los primeros minutos, pero que es transitorio, ya que transcurridos entre 10 y 30 minutos, vuelve a su situación basal sin necesitar tratamiento hipotensor (200,201). Este pico hipertensivo, aunque sea transitorio, es un aspecto importante para monitorizar en pacientes que además de DMAE padezcan patologías donde la CFNR suele estar más adelgazada como el glaucoma. El grupo de investigación de Martínez de la Casa (202), concluyó que tras 12 meses de tratamiento con inyecciones intravítreas de ranibizumab se producía un adelgazamiento de 5,5 μm en la CFNRp de los pacientes tratados con estas inyecciones. Aunque el mismo grupo de investigación, tras realizar un seguimiento a estos pacientes durante 96 meses, mostró que la disminución del grosor de la CFNRp era similar a largo plazo en los pacientes tratados

con inyecciones de anti-VEGF en pauta PRN que en el grupo control que no recibía inyecciones (203). Una posible explicación que proponen los autores para la disminución en el primer año del grosor de la CFNRp es la respuesta del polo posterior tras la dosis de carga de 3 inyecciones intravítreas mensuales seguidas (203). Otras investigaciones recientes como la de Swaminathan y cols. (204), avalan estos datos, confirmando que no existen diferencias entre el adelgazamiento de la CFNRp tras el tratamiento intravítreo observado en pacientes con sospecha de glaucoma, glaucoma intermedio o moderado y pacientes sin glaucoma, de manera que las inyecciones intravítreas de antiangiogénicos en pacientes con DMAEn no exacerbarían la disminución del espesor de la CFNRp.

Los valores establecidos de normalidad del espesor medio de la CFNRp medido en la SD-OCT Spectralis se encuentran entre 89,9 y 113 μm . Bendschneider y cols. (205) determinaron que el valor normal del espesor medio de la CFNRp era de $97.2 \pm 9.7 \mu\text{m}$ utilizando el dispositivo OCT Spectralis. En los pacientes de nuestro estudio, encontramos espesores medios de la CFNRp compatibles con la normalidad, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los ojos del grupo estudio y los del grupo control ($96,59 \pm 13,30 \mu\text{m}$ y de $99,71 \pm 11,15 \mu\text{m}$, respectivamente). Por lo que se deduce que los espesores medios de la CFNRp son similares tanto en los pacientes que están recibiendo tratamiento crónico con inyecciones intravítreas como en los que no.

1.3. Calidad de vida relacionada con la visión

La DMAEn es una enfermedad que produce limitaciones severas al individuo que la padece ya que, además de dificultar las actividades de la vida cotidiana relacionadas con la visión, afecta a otras dimensiones de la calidad de vida como por ejemplo el bienestar emocional (159,162). La CVRV se mide a través de los instrumentos PRO, y uno de los instrumentos que más se han empleado para evaluarla es el cuestionario NEI VFQ-25, que evalúa la CVRV y los distintos dominios que pueden afectarse a través de 12 subescalas diferentes.

Para valorar la influencia de distintas variables en la CVRV, además de comparar los resultados de CVRV entre los grupos estudio y control, en este estudio hemos utilizado varios modelos de regresión multivariante que incluía a todos los pacientes del estudio (grupo estudio y grupo control) y que también estudiaba la influencia de las variables específicas de los pacientes del grupo estudio en su CVRV por separado.

A continuación, revisaremos las diversas variables y su influencia en la CVRV.

Edad: hemos documentado que la edad tiene un efecto negativo significativo en la CVRV (B= -0,25; p=0,045) y en las subescalas “visión cercana” (B= -0,72; p>0,001), “visión lejana” (B= -0,36; p=0,022) y “dependencia” (B= -0,41; p=0,023) de todos los pacientes incluidos en esta Tesis, de manera que, conforme avanza la edad, disminuyen las puntuaciones en el cuestionario. Además, en los pacientes del grupo estudio, la edad se correlacionó inversa y significativamente con la CVRV ($r=-0,276$; p=0,009), como se ha documentado previamente en otros estudios como el de Karadeniz y cols. (192), que ya mostraron una relación inversa de la CVRV con la edad en pacientes con DMAE en fases iniciales. En cambio, aunque hallamos una correlación significativa de la edad con la CVRV total en los pacientes del grupo estudio, en el modelo de regresión lineal multivariante realizado específicamente en estos sólo encontramos un efecto significativo negativo de la edad en la subescala del cuestionario “visión lejana” (B= -0,79; p=0,0335), que junto al efecto negativo de la duración total del tratamiento con anti-VEGF en la CVRV, explicaba el 26 % de la variabilidad de las puntuaciones de la subescala “visión lejana”. Por tanto, los pacientes con DMAE tienen peor CVRV en los aspectos relacionados con la visión lejana cuanto mayor es la edad y mayor es la duración del tratamiento.

Sexo: en este estudio no hemos encontrado una correlación significativa del sexo con la CVRV de los pacientes del grupo estudio y del grupo control, ni con la puntuación total del cuestionario NEI VFQ-25 ni tampoco en las subescalas “visión general”, “visión cercana”, “visión lejana” y “dependencia”.

No hemos encontrado estudios previos que analicen la influencia del sexo en la CVRV de los pacientes con DMAE. En nuestro estudio, aunque también hemos hallado una mayor proporción de mujeres con DMAE, estas diferencias no se correlacionan con diferencias en la CVRV.

Agudeza visual binocular de lejos: en nuestro estudio se demuestra que la visión binocular es un parámetro con gran impacto en la vida cotidiana de los pacientes con DMAE. Así, encontramos que la MAVC binocular lejana de los pacientes con DMAE muestra una correlación significativa directa con la CVRV, de forma que cuanto mejor es la MAVC, mejor es la puntuación total obtenida en el cuestionario NEI VFQ-25 y en las subescalas “visión general”, “visión cercana”, “visión lejana” y “dependencia”. No hemos encontrado otros estudios en los que se analice la visión binocular en pacientes con DMAE, ya que se suele valorar la MAVC monocular del ojo tratado y si este ojo es el de mejor o peor visión.

EMC: en nuestro estudio, tanto en los pacientes del grupo estudio como en los del grupo control no encontramos una relación significativa del EMC con la CVRV total ni con las subescalas del cuestionario NEI VFQ-25 “visión general”, “visión cercana”, “visión lejana” y “dependencia”. Estos hechos apoyan la teoría actual de que el EMC tiene poco valor en el seguimiento de los pacientes con DMAE en tratamiento con anti-VEGF.

CFNRp: en el análisis multivariante sólo hemos encontrado un efecto negativo y significativo del grosor de la CFNRp en la subescala “visión general”, que, junto al efecto positivo de la MAVC binocular de lejos y de la frecuencia D del test CSV-1000E, explica un 31,7 % de la variabilidad de las puntuaciones de todos los pacientes de esta Tesis en dicha subescala. Asimismo, hemos encontrado un efecto negativo y significativo del grosor de la CFNRp en la subescala “visión lejana” de los cuestionarios de todos los pacientes incluidos en el estudio, que junto con el efecto negativo de la edad y el efecto positivo de la MAVC binocular de lejos, explican un 36,3 % de la variabilidad de las puntuaciones en la subescala “visión lejana”. Documentamos pues que el espesor de la CFNRp tiene un efecto negativo sobre la CVRV en los dominios de visión general y visión lejana, de forma que a menor espesor de la CFNRp los pacientes obtienen mejores puntuaciones en estas subescalas del cuestionario NEI VFQ-25.

Metamorfopsia: hemos encontrado que la presencia o ausencia de metamorfopsia no modifica la CVRV de los pacientes incluidos en esta Tesis (grupo estudio y grupo control). No hemos encontrado otros estudios que hayan analizado la relación entre la CVRV y la metamorfopsia en pacientes con distintos estadios de DMAE para comparar con nuestros resultados.

Sensibilidad al contraste: en los pacientes de este estudio no se ha encontrado que la sensibilidad al contraste afecte a la CVRV. Sólo hemos hallado un efecto positivo y significativo concretamente de los valores de la frecuencia D del test CSV-1000E con la CVRV, concretamente con la subescala “visión general” ($B=16,56$; $p<0,008$) de todos los pacientes de este trabajo, de manera que mayores valores de sensibilidad al contraste en la frecuencia D suponen mayores puntuaciones en dicha subescala del cuestionario NEI VFQ-25. Según los modelos de regresión de esta Tesis, las variaciones en la frecuencia espacial D del test CSV-1000E, junto a los cambios en la MAVC binocular de lejos y en el espesor de la CFNRp, explican hasta un 31,7 % de la variabilidad de las puntuaciones de los pacientes en la subescala “visión general” del cuestionario NEI VFQ-25, lo que significa que existen otros factores que no hemos analizado en este estudio, como puede ser la

presencia de catarata, que pueden interferir en un alto porcentaje en las variaciones en dicha subescala.

NEI VFQ-25 score total: cuando medimos la CVRV con el cuestionario NEI VFQ-25, encontramos que los pacientes con DMAEn (grupo estudio) tenían una CVRV total significativamente inferior a la de los pacientes con mácula normal o DMAE precoz o intermedia (grupo control), obteniendo una diferencia mayor de 11 puntos entre ambos grupos (81,6 vs 92,8 puntos). Asimismo, en el modelo de regresión lineal multivariante realizado con datos de todos los pacientes de esta Tesis avala estas diferencias de CVRV entre grupo estudio y grupo control, ya que se explica el 34,8 % de la variabilidad de la puntuación total del cuestionario NEI VFQ-25 por la influencia de: la edad (a mayor edad, menor puntuación), la MAVC binocular de lejos (a mayor MAVC, mayor puntuación) y el pertenecer al grupo estudio o grupo control (grupo estudio, menor puntuación). Aunque este hecho era esperable, no hemos encontrado en la bibliografía muchos estudios transversales con los que comparar nuestros resultados, aunque sí hay estudios que comparan la CVRV entre dos patologías oculares a partir del cuestionario NEI VFQ-25, como el trabajo de Karadeniz y cols. (192), en el que comparan la CVRV de pacientes con DMAE con la de pacientes con glaucoma, y concluyen que tienen similar CVRV aquellos pacientes con similar AV. Los resultados de nuestro estudio son similares a los del reciente estudio de Patnaik y cols. (206), en el que analizan la CVRV mediante el cuestionario NEI VFQ-25 en 739 pacientes con DMAE en los distintos estadios de la enfermedad.

La afectación de la CVRV en pacientes con DMAEn ya ha sido documentada en múltiples trabajos prospectivos con el cuestionario NEI VFQ-25, puesto que generalmente este instrumento se ha utilizado para evaluar los cambios en la CVRV en los mismos pacientes tras administrar tratamiento antiangiogénico o tras un intervalo de tiempo determinado, realizando así el paciente el cuestionario en varios momentos diferentes (170,176,207). Cabe destacar que la puntuación total de CVRV valorada con el NEI VFQ-25 de los pacientes con DMAEn de esta Tesis es superior a la puntuación comprendida entre 52 y 74 puntos de los pacientes con DMAEn de estudios prospectivos como el OCEAN (172) y los ensayos de López-Gálvez y cols. (208), MARINA y ANCHOR (176), que utilizaron el mismo cuestionario. En dichas investigaciones, sin embargo, el cuestionario se realizó antes de comenzar el tratamiento con anti-VEGF (ojos *naïve*, nunca tratados) y/o los criterios de inclusión en los estudios eran diferentes a los del nuestro, ya que nuestros pacientes

habían sido ya tratados y presentaban cifras de MAVC monocular lejana basal mejores a las del resto de estudios, como veremos en el apartado 2.1 de este capítulo.

CVRV y subescalas del cuestionario NEI VFQ-25: cuando comparamos los resultados obtenidos en las distintas subescalas en las que se puede desglosar la puntuación del cuestionario

NEI VFQ-25 entre los pacientes del grupo estudio y los del grupo control, observamos que, en casi todas las subescalas (“visión general”, “visión cercana”, “visión lejana”, “desempeño social”, “salud mental”, “limitación de roles”, “dependencia”, “conducción”, “visión de color” y “visión periférica”), las puntuaciones fueron significativamente inferiores en los pacientes del grupo estudio, excepto en dos subescalas (“salud general” y “dolor ocular”), donde no hallamos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Otros estudios que han utilizado el cuestionario NEI VFQ-25 han descrito este mismo hallazgo. Así, tanto Chang y cols. (170), que analizaron la CVRV con el cuestionario NEI VFQ-25 de los pacientes incluidos en el ensayo MARINA, como Ruiz-Moreno y cols. (209), que compararon en una población española la CVRV de pacientes con DMAEn con la de pacientes sanos, encontraron significativamente menores puntuaciones en los pacientes con DMAEn en todas las subescalas del cuestionario excepto las de salud general y dolor ocular, concluyendo que se trata de una enfermedad indolora que no afecta a la salud general.

Cabe destacar que, según nuestros resultados, las puntuaciones en la subescala “salud general” en el cuestionario NEI VFQ-25 fueron las más bajas al compararlas entre las de todas las subescalas, tanto en los pacientes del grupo estudio como en los del grupo control (57,9 y 63,49 puntos, respectivamente). Creemos que estas bajas puntuaciones se pueden deber a la elevada edad media de todos los pacientes incluidos en el estudio, que era de alrededor de 77 años, ya que con el aumento de la edad suelen aparecer otras comorbilidades que pueden mermar la calidad de vida, y esto aparecería reflejado en la subescala “salud general” del cuestionario. Sin embargo, cuando comparamos los resultados obtenidos en la subescala “salud general” entre los dos grupos, no encontramos diferencias estadísticamente significativas. Lo que nos indica que los dos grupos tenían una “salud general” similar.

Las subescalas del cuestionario NEI VFQ-25 que mostraron menores puntuaciones en los pacientes del grupo estudio tras la subescala de “salud general”, fueron, por este orden, las de “visión general” (58,4 puntos), “visión cercana” (72,1 puntos), “conducción” (79,1

puntos), “visión lejana” (80,2 puntos) y “limitaciones de rol” (80,2 puntos). Estos resultados coinciden con los de otros estudios que han utilizado este cuestionario para evaluar la CVRV en pacientes con DMAEn, y que también han mostrado que las subescalas más afectadas son, además de la “salud general”, la “conducción”, las “limitaciones de rol”, la “visión cercana” y la “visión general” (159,171,172,209).

Las subescalas del cuestionario en las que los pacientes del grupo estudio obtuvieron mayores puntuaciones fueron las de “visión de color”, “dolor ocular” y “visión periférica”, con 91,7, 91,5 y 91,2. Estos resultados concuerdan con los resultados de otros estudios que han analizado la CVRV en pacientes con DMAEn con el mismo cuestionario (159,171,209), y documentan que la DMAEn afecta en menor medida a estos dominios de la calidad de vida. Asimismo, estos resultados eran esperables, ya que no suelen observarse en esta enfermedad alteraciones importantes en la visión cromática, visión periférica o dolor ocular.

Las mayores diferencias entre las puntuaciones en el NEI VFQ-25 del grupo estudio y del grupo control las encontramos en las subescalas “limitaciones de rol”, “visión cercana” y “salud mental” (diferencias de 18,1, 17,7 y 16 puntos entre ambos grupos, respectivamente), lo que significa que los pacientes con DMAEn tienen una percepción mayor de limitación visual para realizar diferentes tareas incluidas sobre las que se inquiriere en la subescala “limitaciones de rol” del cuestionario; tienen una mayor limitación para realizar labores que requieran tener una buena AV de cerca como leer la letra pequeña de una guía de teléfonos o comprobar facturas; y se preocupan más por sus problemas de visión, se sienten frustrados e incluso llega a avergonzarles realizar algunas actividades por sus limitaciones visuales. Asimismo, las subescalas del cuestionario en las que observamos menores diferencias de puntuación entre los grupos estudio y control fueron “visión color”, “visión periférica” y “desempeño social” (6,9, 8,1 y 9,4 puntos, respectivamente), aunque los pacientes con DMAEn tenían igualmente menores puntuaciones que los del grupo control.

El hecho de que exista una diferencia estadísticamente significativa de más de 16 puntos de las puntuaciones obtenidas en la subescala “salud mental” del cuestionario NEI VFQ-25 entre el grupo estudio y el grupo control de esta Tesis, siendo esta inferior en los pacientes del grupo estudio, podría estar justificado por los síntomas de ansiedad, depresión y preocupación que genera la DMAEn en los enfermos. Así, se ha documentado que los pacientes con DMAE avanzada comparan su enfermedad con la sensación producida por

padecer otras enfermedades crónicas incapacitantes como un infarto agudo de miocardio, cáncer o enfermedad renal severa que requiera diálisis (210,211). Se están realizando cada vez más estudios que evalúan los aspectos psicológicos y el impacto de la DMAEn y su tratamiento en la salud mental de los pacientes y en su calidad de vida (159,163,212). Según Senra y cols. (163), los niveles de ansiedad y depresión de los pacientes con DMAEn son mayores que en la población general y están relacionados con el momento de la inyección intravítrea, además de con la propia enfermedad, presentando unos niveles de ansiedad similares en los pacientes que llevan hasta tres inyecciones y en los que llevan tratamiento durante más tiempo, debido al miedo y preocupación por los efectos adversos que se pueden registrar secundarios al acto de la inyección. Según Sivaprasad y cols. (213), la inyección intravítrea produce ansiedad en un tercio de los pacientes el día anterior a la inyección y hasta en el 50 % de los pacientes ansiedad anticipatoria en los dos días previos. Creemos que la buena relación médico-paciente y la explicación de su patología y del procedimiento de la inyección pueden contribuir a disminuir la ansiedad de los pacientes.

Muchos estudios han documentado que el tratamiento de la DMAEn con inyecciones intravítreas de anti-VEGF mejora las puntuaciones del cuestionario NEI VFQ-25 cuando se comparan con las puntuaciones obtenidas previamente al inicio del tratamiento intravítreo, (166,167,170,214). El grupo de investigación del AREDS (167) concluyó que los cambios de 10 o más puntos en las subescalas o en la puntuación general del cuestionario tras el tratamiento con anti-VEGF, suponían cambios clínicamente significativos en la calidad de vida de los pacientes, lo que puede ser útil para futuras investigaciones. Una de las principales limitaciones de nuestro estudio es que se ha hecho de forma transversal y por ello no hemos realizado un análisis prospectivo, además de que analizamos la CVRV en los pacientes con DMAEn que llevaban más de un año en tratamiento con anti-VEGF, cuando ya según los otros estudios, puede haber mejorado la CVRV (166,167,214). Así, la puntuación total media de nuestros pacientes era de $81,6 \pm 16,37$ puntos, superior a la de los pacientes de los estudios de referencia como MARINA y ANCHOR en los que los pacientes son incluidos antes de comenzar el tratamiento (*naïve*)(166,170,207).

2. DMAE neovascular y tratamiento intravítreo

En el grupo estudio analizamos varias variables que no fueron analizadas en el grupo control, como la variación de la agudeza visual, la situación del ojo con DMAEn en tratamiento con respecto al ojo contralateral y varios aspectos del tratamiento intravítreo. A continuación, discutimos los resultados obtenidos en el grupo estudio.

2.1. Agudeza visual y variables relacionadas

La MAVC monocular de lejos que presentaban los pacientes en el momento del diagnóstico de la DMAEn (“MAVC inicial”), era muy variable, con un rango muy amplio, entre 34 y 84 letras ETDRS, encontrándose la media alrededor de $67,36 \pm 13,47$ letras ETDRS. Esta MAVC monocular de lejos media “inicial” es superior a la documentada por otros investigadores, y va desde $49,7 \pm 21,92$ letras como en el estudio LUMINOUS (100), hasta las $57,1 \pm 16,8$ y $59,7 \pm 14,2$ letras ETDRS que veían los ojos *naïve* de los estudios españoles de Llorente-González y cols. (179) y de Pina-Marín y cols. (AMD Manage, 110), respectivamente. Las MAVC iniciales medias de los pacientes incluidos en ensayos clínicos de referencia sobre tratamiento con anti-VEGF en DMAEn como MARINA (81) y ANCHOR (82), también tienen valores similares, alrededor de 53 y 47 letras, respectivamente. Del mismo modo, en el reciente ensayo clínico español del *In-Eye Study Group* de López-Gálvez y cols. (208), en el que se ha analizado la eficacia de ranibizumab para la DMAEn con tres protocolos de tratamiento diferentes, las MAVC medias iniciales de los tres grupos se situaron entre 54,8 y 59,2 letras ETDRS. Es posible que el hecho de que nuestros pacientes tengan una MAVC inicial superior a la de los estudios de referencia (observacionales e intervencionales) que acabamos de mencionar, se deba a la accesibilidad de nuestra Área de Salud, ya que comprende núcleos urbanos situados cerca del hospital y en el hospital se ofrece atención oftalmológica durante las 24 horas del día. También podría influir que algunos de los ojos incluidos en el grupo estudio eran ojos únicos, por lo que los pacientes pudieron darse cuenta de los síntomas y solicitar atención oftalmológica urgente.

La MAVC inicial es una variable fundamental para conocer el pronóstico visual y predecir la respuesta al tratamiento anti-VEGF de los pacientes con DMAEn, ya que los ojos con mejores agudezas visuales iniciales presentan mejores resultados visuales tras el inicio del tratamiento (98), aunque la ganancia, transcurrido un año de tratamiento, sea menor debido precisamente a que parten de valores más altos y existe el denominado “efecto

techo” de mejoría de AV; así, los ojos con agudezas visuales iniciales bajas pueden experimentar una mayor ganancia con el tratamiento anti-VEGF (81,82,98,195).

En nuestro trabajo analizamos también la MAVC monocular de lejos en el momento de su inclusión (“MAVC actual”). La “MAVC actual” era de $67,88 \pm 13,99$ letras después de $43,16 \pm 26,75$ meses de tratamiento. La “MAVC actual” fue similar a la “MAVC inicial” que recordamos era de $67,36 \pm 13,47$ letras ETDRS, lo que documenta que en términos generales se observaba una estabilidad de la MAVC en nuestros pacientes que estaban recibiendo tratamiento con antiangiogénicos intravítreos durante más de un año. Es posible que en esta estabilidad haya influido el que los valores de “MAVC inicial” eran altos, o quizás se deba a la accesibilidad de nuestra Área de Salud, como hemos sugerido anteriormente.

Cambios en la MAVC de 15 letras o más en la escala ETDRS se corresponden con un cambio de alrededor de 3 líneas en escala decimal, y es la variación que se considera necesaria en los estudios de investigación y ensayos clínicos como MARINA y ANCHOR para que se pueda detectar un cambio en la calidad de vida (167,176). Utilizando este criterio de cambios ≥ 15 letras ETDRS, el 14,8 % de nuestros pacientes mejoraron su MAVC, un 75 % mantuvieron su MAVC, y un 10,2 % empeoraron su MAVC, recordamos que tras $43,16 \pm 26,75$ meses de seguimiento (tres años y medio) desde el inicio del tratamiento antiangiogénico.

El 14,8 % de nuestros pacientes mejoraron su MAVC tras más de 43 meses de seguimiento. Este porcentaje fue ligeramente inferior en los artículos incluidos en la revisión de Chong (215) sobre el tratamiento de la DMAE con ranibizumab con distintos regímenes de tratamiento en la práctica clínica habitual, ya que era del 19 % tras un año de tratamiento. Del mismo modo, este porcentaje también fue inferior al del estudio del grupo de usuarios del *Writing Committee for the UK AMD EMR* (216), realizado en pacientes con DMAE en tratamiento con un régimen PRN en la práctica clínica habitual en Reino Unido, en el que alrededor del 20 % de los pacientes había ganado ≥ 15 letras ETDRS, con un seguimiento durante 3 años. Es posible que las diferencias entre nuestro estudio y los recientemente mencionados se deban a los distintos intervalos de seguimiento, ya que la media de seguimiento de los pacientes de esta Tesis era de 3 años y medio y las de los estudios mencionados era de entre 1 y 3 años. Las diferencias con nuestro estudio también podrían deberse a los protocolos de tratamiento seguidos, ya que en la revisión de Chong (215) se incluyeron estudios con regímenes de tratamiento diferentes al T&E, y el estudio

del *Writing Committee* lo realizaron utilizando un régimen PRN, mientras que en nuestro estudio utilizamos el régimen T&E. Asimismo, es posible que en nuestro estudio el porcentaje de mejoría de MAVC sea bajo porque la MAVC “inicial” era elevada, como hemos comentado anteriormente. En el reciente estudio AMD-Manage (102), realizado en población española con DMAEn en tratamiento según práctica clínica habitual con régimen PRN o T&E, se han obtenido resultados similares a los estudios previos, presentando el 20 % de los pacientes una mejoría de ≥ 15 letras ETDRS a los 2 años de seguimiento. De forma similar, en los resultados tras dos años de seguimiento en el estudio TREX (217), en el que se comparó el régimen PRN con el T&E en pacientes con DMAEn tratados con ranibizumab, el 30 % de los ojos ganaron ≥ 15 letras ETDRS.

Además, como hemos comentado, en nuestro estudio las MAVC monoculares de lejos antes de comenzar el tratamiento (“MAVC inicial”) eran superiores a las del resto de estudios, por lo que la ganancia visual final y el rango de letras ETDRS para considerar una mejoría es mucho menor, teniendo mayores opciones de mejoría aquellos pacientes que parten de peores MAVC iniciales como los incluidos en los ensayos clínicos citados.

Hemos comentado antes que es posible que el porcentaje de pacientes que mostraban una mejoría de la MAVC de nuestro estudio fuera bajo e inferior al de los estudios con seguimiento a corto plazo (1-2 años) mencionados, porque nuestro seguimiento medio era más largo, de 3 años y medio. Existe evidencia de que los resultados visuales, suelen ir empeorando conforme aumentan los periodos de seguimiento. Así, en estudios realizados a largo plazo como el SEVEN-UP (104), en el que realizaron un seguimiento a los 7-8 años de haber iniciado el tratamiento anti-VEGF a los pocos pacientes con DMAEn de los ensayos MARINA, ANCHOR y HORIZON que habían continuado con el tratamiento y pudieron reclutar (65 pacientes de los 357 de los estudios iniciales), y en el que los pacientes se habían mantenido desde la finalización de dichos estudios en régimen de tratamiento heterogéneo y decidido según el criterio de cada investigador, solamente el 12 % de los ojos mejoraron ≥ 15 letras ETDRS, porcentaje que es similar al nuestro. En nuestro estudio hemos empleado el régimen T&E y, como este régimen se ha generalizado más recientemente, son pocos los estudios que han analizado su eficacia a largo plazo y con los que poder comparar nuestros resultados. Uno de estos estudios es el de Adrean y cols. (103), que ha documentado, utilizando el régimen T&E durante un periodo de seguimiento de hasta 8 años, que el 36,6% de los pacientes había mejorado su MAVC ≥ 15 letras ETDRS. Este porcentaje es muy superior al de nuestro estudio, posiblemente debido a que la

MAVC inicial de los pacientes incluidos en el estudio de Adrean y cols. (103) era inferior a la de los nuestros ($55,6 \pm 17,2$ letras vs $67,36 \pm 13,47$ letras ETDRS), pudiendo mostrar un mayor intervalo de ganancia visual, y también puede ser debido a que la media de inyecciones recibidas por los pacientes del estudio citado fue superior, ya que todos los pacientes habían recibido más de 50 inyecciones intravítreas durante un seguimiento medio de seis años y medio, frente a nuestros pacientes, que recibieron como media $17,99 \pm 9,73$ inyecciones durante tres años y medio.

En nuestro estudio, el 75% de los pacientes mostró una estabilidad en la MAVC. Este porcentaje es menor que el observado en los estudios sobre práctica clínica habitual incluidos en la revisión de Chong (215), que fue del 89,2 %. En otros estudios en los que los pacientes fueron tratados según práctica habitual durante 2 años como el AMD-Managed (102), la MAVC permanecía estable en el 80 % de los casos. Es posible que el porcentaje de pacientes de nuestro estudio que muestran estabilidad sea menor debido a que nuestro estudio tiene un periodo de seguimiento largo de tres años y medio. Así, el estudio SEVEN-UP (104), mostró que solamente el 54 % de los pacientes tratados mantenían su MAVC tras 7 años de seguimiento y tratamiento en regímenes heterogéneos.

El 10,2 % de los pacientes con DMAEn de nuestro estudio mostraba un empeoramiento de la MAVC. Nuestros resultados son similares a los del estudio TREX (217), en el que tras dos años de seguimiento de pacientes tratados manteniendo un régimen PRN o T&E, el 13 % perdieron ≥ 15 letras. También son similares, aunque algo inferiores, los resultados de Adrean y cols. (103), que mostraron que sólo un 8,5 % había perdido ≥ 15 letras tras un periodo de seguimiento de 8 años manteniendo un régimen T&E. Sin embargo, nuestros resultados son mejores que los del estudio del *Writing Committee* (216), que mostró que el 18 % de los pacientes empeoraban su MAVC tras 3 años de seguimiento con un régimen PRN, y también son mejores que los del estudio SEVEN-UP (104), que mostró que el 34 % de los 65 pacientes que continuaron con el tratamiento a largo plazo de los estudios MARINA, ANCHOR y HORIZON empeoraba su MAVC tras un seguimiento de 7 años, aunque este estudio empleaba un régimen de tratamiento PRN o según decidiese el investigador, a diferencia del nuestro que era el T&E.

Aunque la DMAE es una enfermedad generalmente bilateral, la DMAEn suele ser asimétrica, y esto hace que los pacientes tengan muchas veces un ojo “bueno” o con mejor AV (BSE) y un ojo “malo” (WSE). En nuestro estudio, el 56,8 % de los pacientes estaban siendo tratados con anti-VEGF en el mejor ojo. El 25 % de los pacientes estaban recibiendo

tratamiento en su peor ojo y el 18,2 % tenían una MAVC similar en ambos ojos. Estas proporciones son diferentes a las observadas en otros estudios, como los ensayos MARINA y ANCHOR, en los que había una mayor proporción de pacientes que estaban recibiendo tratamiento en su WSE, 57,3 % y el 69,3 %, respectivamente, lo que consecuentemente se tradujo en peores MAVC finales (176).

En distintos estudios prospectivos y ensayos clínicos como MARINA y ANCHOR, se ha confirmado que el tratamiento de la DMAE con antiangiogénicos intravítreos puede mejorar la CVRV independientemente de si el ojo tratado es el BSE o el WSE (166,214). De hecho, algunos autores han postulado que el WSE tiene más influencia en la CVRV de la que generalmente se asume, debido a la preocupación y ansiedad del paciente producida por la inseguridad de que le ocurra algo en su BSE y ese WSE pase a ser su BSE o se iguale la AV en ambos ojos (165). Acorde con estos datos, según la evolución natural de la DMAE, en 5 años, se ha descrito que el 50 % de los BSE podrá desarrollar una NVM y este ojo considerado como BSE podría convertirse en el WSE (166). Por lo que el seguimiento y tratamiento adecuados siempre serían recomendables aunque se trate del peor ojo.

2.2. Clasificación tomográfica de DMAE neovascular

Las lesiones neovasculares de los ojos del grupo estudio fueron clasificadas en función de las características observadas en la OCT en el momento del diagnóstico de la DMAE. Así, un 30,7 % presentaba una NV tipo 1, un 22,7 % una NV tipo 2, un 18,2 % una NV tipo 3 y un 28 % presentaba formas mixtas. El tipo de NVM más frecuente en nuestros pacientes fue el tipo 1. Un estudio español reciente, el AMD-Manage (102), ha mostrado que el 56,8 % presentaba una NV tipo 1. Otros estudios han mostrado otras proporciones. Así, un estudio clásico, el del grupo de Mrejen y cols. (218), ha reportado un 38,6 % de NV tipo 1, un 8,6 % de NV tipo 2, un 34,3 % de NV tipo 3 y un 18,6 % de NV mixta. Así pues, aunque la mayoría de los estudios coinciden en que la NVM más frecuente es la tipo 1, los porcentajes que aportan son diferentes ya que en el estudio de Mrejen y cols. (218), el segundo tipo más frecuente fue el de NV tipo 3 mientras que en esta Tesis y en el estudio español AMD-Manage (102), el segundo tipo de mayor frecuencia fue la NV mixta y la NV tipo 2, respectivamente.

Si bien en la mayoría de los estudios no suelen distinguir entre los diferentes fenotipos de NVM, es importante hacerlo en la práctica clínica diaria porque están relacionados con el pronóstico de la enfermedad, la respuesta al tratamiento y la tendencia a la atrofia; y también aporta información para decidir la instauración precoz del tratamiento o para establecer la necesidad de seguimientos más estrechos del ojo contralateral, como por ejemplo en los casos de NV tipo 3, donde existe un riesgo muy elevado de bilateralización a los tres años del diagnóstico en el primer ojo (219,220). Han sido varios los estudios y meta-análisis que han documentado que la respuesta y eficacia de los tratamientos anti-VEGF varía dependiendo del fenotipo de NVM y que han destacado que los mejores resultados visuales se obtienen en los ojos con NV tipo 1, aunque estos suelen requerir también inyecciones con mayor frecuencia que los otros tipos de NV para mantener la lesión inactiva (161,218).

2.3. Presencia de neovascularización uni o bilateral y tratamiento recibido

De todos los pacientes tratados con anti-VEGF incluidos en el grupo estudio de esta Tesis, el 44,3 % sufría la NVM en un solo ojo y el resto de pacientes presentaba lesión neovascular bilateral (55,7 %). De los pacientes con DMAEn, una tercera parte estaba siendo tratada en ese momento con antiangiogénicos en ambos ojos, alrededor de la mitad había recibido tratamiento previamente en el ojo contralateral que ya se había suspendido por deterioro funcional importante irreversible, y un quinto de los pacientes nunca había sido tratado con inyecciones intravítreas en su ojo contralateral al no cumplir en el momento del diagnóstico los criterios de función visual requeridos. La DMAE es una enfermedad bilateral, y la forma neovascular de la enfermedad, aunque suele aparecer en un ojo, con el tiempo suele afectar también al ojo contralateral. Varios estudios observacionales y meta-análisis han documentado las cifras de esta bilateralización (221–224). Así, el meta-análisis de Wong y cols. (221) documentó que el 12,2 % de los pacientes con DMAEn desarrollan una NVM en el ojo contralateral en menos de un año, el 26,8 % en cuatro años y casi un 50 % de los pacientes con en 5 años desde el diagnóstico en el primer ojo, con independencia del tipo de NVM que presenten.

Varios estudios han mostrado que cuando se diagnostica la DMAEn en el **segundo ojo**, los resultados del tratamiento anti-VEGF en este ojo suelen ser mejores que los obtenidos en el primer ojo (98,225). Es posible que esto se deba a que los pacientes que ya están

recibiendo inyecciones en un ojo están preocupados por su enfermedad y tienden a fijarse más en la sintomatología del ojo contralateral, acudiendo a la consulta sin demora ante la presencia de alteraciones visuales. También es posible que esto se deba a una mejor vigilancia y control de este ojo contralateral en las visitas rutinarias que se realizan por el otro ojo, que permitiera detectar la enfermedad en el segundo ojo cuando los pacientes son todavía asintomáticos. De hecho, autores como Chew y cols. (226), han confirmado que en el diagnóstico de la DMAEn en el segundo ojo, hasta un 53 % de los pacientes pueden ser asintomáticos y solo mostrar alteraciones en la OCT estructural una parte de estos. En el proyecto *Fight Retinal Blindness!*, en el que el 28 % de los pacientes tenía DMAEn bilateral, Barthelmes y cols. (225) avalaron esta afirmación: mientras que la AV inicial del primer ojo que había recibido tratamiento fue de 49,7 letras ETDRS, tras una media de 427 días desde el diagnóstico inicial, el ojo contralateral desarrolló la NVM, presentando una AV mejor al diagnosticarla (61,2 letras). Este valor de AV se asemeja más a la MAVC inicial de nuestros pacientes ($67,36 \pm 13,47$ letras), de los cuales, el 55,7 % tenía DMAEn bilateral.

2.4. Régimen terapéutico, fármaco anti-VEGF administrado, intervalo entre inyecciones de anti-VEGF, número de inyecciones recibidas y duración del tratamiento

Todos los ojos de nuestro trabajo incluidos en el grupo estudio seguían un régimen T&E individualizado. Numerosos estudios y meta-análisis avalan que el **régimen proactivo T&E** con inyecciones intravítreas de anti-VEGF es el más adecuado en el tratamiento de los ojos con DMAEn en la práctica clínica habitual, frente a otros regímenes como PRN o protocolos fijos de tratamiento mensual o bimestral más empleados en el ámbito de la investigación (98,99). En España, según la investigación de García-Layana (177), el T&E es el régimen más empleado por los especialistas en retina y el recomendado por las guías de práctica clínica de la SERV (105), aunque existen limitaciones para llevar a cabo un régimen T&E estricto debido a la carga asistencial y dificultades logísticas derivados del sistema sanitario público nacional, lo que lleva a utilizar un régimen individualizado más flexible como el que hemos seguido con los pacientes incluidos este estudio.

Respecto al fármaco administrado, el 38 % de los ojos recibieron sólo ranibizumab, el 35 % sólo aflibercept y en el 27 % de los casos fue necesario realizar un *switch* de ranibizumab a aflibercept. El porcentaje de ojos tratados con ranibizumab es levemente superior a los tratados con aflibercept debido a que una parte de los pacientes incluidos en el estudio se estaban tratando durante más tiempo, habiendo comenzado el tratamiento de la DMAEn cuando todavía no estaba aprobado el uso de aflibercept. Aun así, según los resultados de los estudios VIEW y del ensayo RIVAL (96,227,228), en el que compararon la eficacia de ranibizumab y aflibercept siguiendo un régimen T&E durante 24 meses en pacientes con DMAEn, no se ha observado superioridad de un fármaco frente al otro en términos de ganancias visuales o de número de inyecciones intravítreas requerido para mantener la NV inactiva.

Se ha documentado que el régimen T&E permite espaciar las inyecciones intravítreas hasta 12-16 semanas cuando la NVM se encuentra inactiva (217), aunque en este estudio, un gran porcentaje de pacientes se ha mantenido sin actividad en la NVM durante periodos de 16 semanas entre tratamientos. De los pacientes incluidos en el grupo estudio, sólo el 8 % se encontraba recibiendo inyecciones de anti-VEGF con un intervalo entre tratamientos de 6 semanas o menos (q4, q6), debido a que todos los pacientes debían estar en tratamiento durante más de un año para ser incluidos en el estudio. Un tercio de los ojos con DMAEn de este estudio estaba recibiendo inyecciones intravítreas de anti-VEGF cada 8 semanas (q8) en el momento de la inclusión, un 28,4 % eran tratados cada 12 semanas (q12) y otro 28,4 % cada 16 (q16). En nuestro estudio, en ningún paciente se había suspendido el tratamiento con anti-VEGF, aunque algunos autores han sugerido la posibilidad de suspender el tratamiento intravítreo cuando tras tres inyecciones intravítreas de anti-VEGF separadas 16 semanas no se han detectado signos de actividad de la NVM (229).

Como hemos visto en el apartado 2.1, el 75 % de los pacientes de nuestro estudio con DMAEn mostró estabilidad en la MAVC manteniendo un régimen de tratamiento T&E tras 3 años y medio de seguimiento, lo que reafirma los beneficios de utilizar T&E en la práctica clínica habitual, ya que se puede disminuir el número de inyecciones y espaciar el intervalo entre estas comparado con las pautas fijas de tratamiento, sin perjudicar los resultados visuales finales. Los beneficios visuales de usar un régimen T&E se muestran en numerosos estudios. Kim y cols. (99), en su meta-análisis, analizaron los resultados visuales de alrededor de 26.000 pacientes con DMAEn en tratamiento con anti-VEGF con diferentes regímenes, y mostraron mejoría en las AV de +8,8, +6,7 y +5,4 letras ETDRS en los ojos que

estaban siguiendo un régimen T&E, frente a los cambios en la AV de +3,5, +1,3 y -1,9 letras en los pacientes tratados con PRN, en el primer, segundo y tercer año post-tratamiento, respectivamente.

En general, el número de inyecciones intravítreas de anti-VEGF administradas en los pacientes con DMAEn se ha relacionado positivamente y de forma consistente con los resultados visuales obtenidos por el ojo tratado. Es bien conocido que, en los protocolos seguidos en la práctica clínica habitual, los pacientes reciben un número menor de inyecciones intravítreas que aquellos incluidos en los ensayos clínicos y en los estudios pivotaes sobre la terapia antiangiogénica como MARINA y ANCHOR (81,82), en los que se trató a los pacientes con regímenes fijos mensuales de ranibizumab durante dos años, recibiendo los ojos tratados alrededor de 24 inyecciones en ese periodo. El número de inyecciones administradas durante el primer año de tratamiento en otros estudios controlados utilizando el régimen T&E suele ser alrededor de 8, como ocurre en los estudios *In-Eye* (208) y TREND (230); en el primero, López-Gálvez y cols. (208) evaluaron las diferencias entre los regímenes T&E, PRN y pauta fija bimestral, objetivando que el número de inyecciones administradas durante los 12 primeros meses de tratamiento era de 9,3, 7,4 y 7,6 inyecciones, respectivamente. En el estudio randomizado intervencional TREND (230), en el que compararon el tratamiento con ranibizumab en pacientes con DMAEn *naïve* durante 12 meses siguiendo un régimen de tratamiento T&E o un régimen fijo mensual, el número de inyecciones recibidas fue 8,7 y 11,1, respectivamente. En cambio, en nuestro estudio, realizado según práctica clínica habitual, el número medio de inyecciones intravítreas recibidas por los pacientes durante el primer año es como vemos inferior respecto al de estos estudios controlados, ya que se administraron $6,88 \pm 1,24$ inyecciones, con un rango variable entre 4 y 9. El número de inyecciones intravítreas administradas durante el primer año es ligeramente menor al observado en los resultados de otros estudios observacionales en los que se ha evaluado el tratamiento de la DMAEn con anti-VEGF según la práctica clínica habitual usando un régimen T&E, precedido de una dosis de carga de 3 inyecciones separadas cuatro semanas, como se ha visto en los resultados del estudio multicéntrico LUMINOUS (100) y del meta-análisis de Kim y cols. (99), en los que se administraron de media 7,2 y 7,3 inyecciones durante los 12 primeros meses, respectivamente. En cambio, en el análisis del estudio español sobre el manejo de la DMAEn según la práctica clínica habitual AMD-Manage (102), obtuvieron que el número medio de inyecciones recibidas durante el primer año era de $5,5 \pm 2$, inferior al de esta Tesis, aunque hay que tener en cuenta que en este estudio los pacientes seguían distintos

regímenes de tratamiento (46 % T&E, 44,4 % PRN y 4 % pauta fija). No obstante, nuestro número de inyecciones en el primer año es adecuado ya que en dos grandes estudios como el *Fight Retinal Blindness!* (231) y el estudio LUMINOUS (101), con seguimiento de 5 años, se ha propuesto que durante el primer año de tratamiento con anti-VEGF en DMAEn siguiendo un régimen T&E, se deben administrar como mínimo 6 o 7 inyecciones.

Los pacientes con DMAEn incluidos en esta Tesis, con un seguimiento medio de $43,16 \pm 26,75$ meses (rango de 12 a 116 meses), recibieron en total $17,99 \pm 9,73$ inyecciones intravítreas de antiangiogénicos. Durante el primer año los ojos recibieron $6,88 \pm 1,24$ inyecciones intravítreas. Varios estudios han sugerido que, para que el tratamiento de la DMAEn sea óptimo a largo plazo en la práctica clínica habitual, se deben administrar más de 15 inyecciones de anti-VEGF durante los primeros 36 meses de tratamiento, con al menos 7 inyecciones durante el primer año, al menos 5 durante el segundo año y al menos 4 durante el tercero (97,179). El número de inyecciones necesario para mantener una NV inactiva y estable en un régimen T&E a más largo plazo es más controvertido y variable según las series, pero en estudios observacionales como los de Javidi y cols. (106) y de Berg y cols. (196), la media de inyecciones administrada en los años cuarto al séptimo siguiendo un régimen T&E se encuentra cercana a 6 inyecciones por año.

En nuestro estudio, no hemos observado una relación entre el número de inyecciones necesarias para controlar la DMAEn durante el primer año y el tipo tomográfico de neovascularización, situándose entre $6,59 \pm 1,08$ y $7,16 \pm 1,43$ inyecciones administradas en los cuatro tipos analizados. Asimismo, tampoco hemos hallado una relación estadísticamente significativa entre el número de inyecciones administradas en el primer año y la evolución de la MAVC con el tratamiento, aunque los que mejoraron su MAVC habían recibido de media 0,5 inyecciones más que los que su MAVC permanecía estable y 0,7 inyecciones más que los que habían empeorado.

Por último, queremos manifestar una observación con respecto al mantenimiento de la visión a largo plazo. Hemos visto en los párrafos anteriores que el tratamiento anti-VEGF mejora y/o mantiene la MAVC durante el periodo de seguimiento. Sin embargo, pensamos que previsiblemente estos resultados no se puedan mantener muy a largo plazo debido a la atrofia inherente a esta enfermedad.

2.5. Actividad de la neovascularización macular

La presencia de signos de actividad de la NVM en la OCT estructural de la mácula es fundamental en la práctica clínica diaria para decidir el intervalo entre tratamientos si se sigue un régimen T&E. Es necesario un retratamiento precoz en caso de observar signos de actividad en la NVM para optimizar los resultados visuales. En casi un 70 % de los ojos incluidos en nuestro estudio la NVM se encontraba inactiva en el momento de la inclusión, lo que indica que la neovascularización se encontraba controlada en la mayoría de los ojos debido a que llevaban más de un año en tratamiento con inyecciones intravítreas de anti-VEGF. Este hecho justifica que la mayoría de nuestros pacientes se encontrasen, en el momento de su inclusión, con intervalos entre tratamientos superiores a las 8 semanas.

3. DMAE neovascular y metamorfopsia

Para la valoración de la respuesta a la terapia antiangiogénica en la DMAE en la práctica clínica habitual, generalmente se emplean los valores de mejoría de MAVC y de las alteraciones ultraestructurales de la mácula en la OCT. Sin embargo, no se utiliza la evaluación de los cambios en la metamorfopsia ni se han realizado muchos estudios que analicen la metamorfopsia, aunque se ha demostrado que esta puede afectar significativamente la calidad de vida del paciente y su autonomía (182). Creemos que esto se debe a que es un síntoma difícil de evaluar con los tests actuales y además que estas exploraciones requieren tiempo del examinador.

En este trabajo no hemos objetivado variaciones significativas de la metamorfopsia de los pacientes con DMAE después del tratamiento con anti-VEGF, ni hemos encontrado una relación con el número de inyecciones intravítreas recibidas en total, ni con la duración del tratamiento, ni con la evolución de la MAVC ni con la actividad de la NVM en el momento de realizar el test M-CHARTS. Concluimos a nuestro pesar que la metamorfopsia es un síntoma que se mantiene a lo largo del tratamiento y que no varía con el tratamiento anti-VEGF intravítreo.

Algunos investigadores han sugerido que la metamorfopsia valorada en el test M-CHARTS comienza a ser clínicamente significativa en la vida cotidiana de los pacientes a partir de una puntuación de entre 0,3° y 0,5°, aunque estos valores se han fijado en pacientes intervenidos quirúrgicamente por una membrana epirretiniana macular (184). En nuestros pacientes, el valor medio del M-score está por debajo de 0,3°, por lo que se podría

considerar una puntuación insuficiente para percibirlo de forma significativa y afectar a la CVRV, como veremos en el apartado 5 de este capítulo.

Con respecto a la relación de la metamorfopsia con la CVRV, se ha descrito que la metamorfopsia tiene un impacto importante en la realización de muchas de las actividades básicas de la vida cotidiana del paciente que la sufre, generando dificultades y problemas para reconocer caras, ver la televisión, leer o conducir. Como hemos comentado en el apartado 3, autores como Kinoshita (184) han postulado que, en pacientes intervenidos de membrana epirretiniana macular, la metamorfopsia puede ser clínicamente significativa cuando se sitúa entre 0,3° y 0,5°. Si tomamos estas cifras como referencia, en nuestros pacientes, al situarse el valor medio del *M-score* por debajo de 0,3°, se podría considerar una puntuación insuficiente para percibirlo de forma significativa y afectar a la CVRV. Esto puede explicar que no hayamos encontrado diferencias en la puntuación total del cuestionario NEI VFQ-25 y en las subescalas de “visión general”, “visión lejana”, “visión cercana” y “dependencia relacionada con la visión” al analizarlas según los resultados del test M-CHARTS para sus mediciones horizontal, vertical y total, al igual que para la positividad o no en el test. Es posible que no hayamos encontrado una relación entre la CVRV y la metamorfopsia porque los pacientes incluidos en este estudio estaban en tratamiento con anti-VEGF durante más de 12 meses, y este síntoma es más evidente al debutar la lesión neovascular, pasando a ser un síntoma menos referido por el paciente según se cronifica el tratamiento. Sería interesante realizar un análisis prospectivo con pacientes con DMAE *naïve* en el que se realizase el test M-CHARTS al inicio de la sintomatología, y comparar posteriormente si hay cambios derivados del tratamiento crónico con anti-VEGF en la CVRV.

4. DMAE neovascular y sensibilidad al contraste

En el presente estudio no hemos encontrado una relación entre la sensibilidad al contraste y otras variables relacionadas con el tratamiento intravítreo como el número total de inyecciones recibidas, la duración y la evolución de la MAVC monocular lejana tras las inyecciones. Sin embargo, sí encontramos una disminución significativa de la sensibilidad al contraste en las frecuencias más altas, la C y la D (12 y 18 cpd), con la actividad de la NVM. No conocemos ningún estudio que haya evaluado la visión del contraste en pacientes con DMAE ni que analice su afectación por la actividad de la NVM, por lo que no podemos comparar este resultado con los de otros autores. Hasta la fecha, se ha aceptado que la

mayor afectación en las frecuencias altas de la sensibilidad al contraste suele ser debida al aumento de la edad (187), pero no se ha analizado la posible influencia de otros factores como puede ser la presencia de fluido subretiniano o intrarretiniano en los pacientes con DMAEn activa, por lo que se necesitan más estudios que prosigan la investigación en esta línea.

No hemos encontrado relación entre la CVRV total ni en las subescalas “visión general”, “visión cercana”, “visión lejana” y “dependencia” del cuestionario NEI VFQ-25 y ninguna de las cuatro frecuencias espaciales de sensibilidad al contraste del test CSV-1000E. Nuestros resultados contrastan con los del estudio de Bansback y cols. (232), que sí encontraron una relación entre la sensibilidad al contraste y la CVRV de pacientes con DMAE atrófica y neovascular utilizando el test de sensibilidad al contraste de Pelli-Robson y el cuestionario de calidad de vida VF-14.

5. DMAE neovascular y calidad de vida relacionada con la visión

Cuando comparamos la puntuación total del cuestionario NEI VFQ-25 entre los tres grupos de pacientes distinguidos en función de la evolución de su MAVC (mejoría, mantenimiento o empeoramiento), no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, aunque sí observamos mayores puntuaciones en los pacientes con mejoría ($87,79 \pm 10,34$ puntos), que en los que permanecían estables ($80,61 \pm 16,53$ puntos) o habían empeorado más de 15 letras ETDRS ($79,76 \pm 21,41$ puntos).

Numerosos estudios han evaluado la CVRV en pacientes con DMAEn en tratamiento con antiangiogénicos con distintos tipos de cuestionarios de calidad de vida (173,211,214). El estudio prospectivo de Finger y cols. (214), realizado en pacientes con DMAEn *naïve* tratados con ranibizumab durante un año según práctica clínica habitual, concluyó que los anti-VEGF mejoran la CVRV en los pacientes que ganan visión, y la mantienen en los pacientes que mantienen la AV en el ojo tratado, independientemente que este fuese el BSE o WSE. Además, estos autores documentaron que una pérdida de visión de más de dos líneas en el WSE disminuye la CVRV (214). Otros autores como Elshout y cols. (173), han propuesto que, en los pacientes con DMAEn, para que los cambios en la AV secundarios al tratamiento antiangiogénico tengan impacto en la calidad de vida, la MAVC de lejos antes de comenzar el tratamiento debe ser superior a 0,05 en escala decimal, ya que no han encontrado que cambios en ojos con MAVC iniciales menores o iguales a 0,05 impliquen cambios en la CVRV.

Estudios como el de Miskala y cols. (233), han demostrado que los pacientes con DMAEn que se encuentran en tratamiento con anti-VEGF en su BSE y que durante el seguimiento la MAVC de lejos de este ojo disminuye respecto a la que tenían inicialmente, son los que experimentan mayores cambios en la CVRV medida en el cuestionario NEI VFQ-25. En nuestro estudio, los pacientes que estaban recibiendo tratamiento en su mejor ojo (BSE), fueron los que menores puntuaciones en el NEI VFQ-25 obtuvieron. Cabe destacar que estos pacientes tuvieron puntuaciones de 15 puntos por debajo de las de los pacientes que estaban siendo tratados en el ojo que peor veía ($74,28 \pm 17,69$ puntos, frente a $89,09 \pm 8,06$, respectivamente) y de hasta 20 puntos por debajo de los pacientes que presentaban AV similares en ambos ojos, que fueron los que mayor puntuación obtuvieron en el cuestionario ($94,08 \pm 3,69$ puntos). Según nuestros datos pues, la CVRV es significativamente mayor en los pacientes que tienen AV similar en ambos ojos y en los pacientes que se están tratando de forma crónica con inyecciones intravítreas de antiangiogénicos en su peor ojo (WSE), lo que se puede atribuir a que conservan buena AV en el ojo contralateral. Otra posible explicación es que nuestros pacientes con tratamiento en el BSE, que suponían el 47,7 % de los pacientes incluidos en el grupo estudio, tuviesen peores puntuaciones en el cuestionario de CVRV, porque dentro de este subgrupo de 50 pacientes, estaban incluidos los 42 pacientes con “ojo único con visión funcional”, por lo que en más del 80 % de los pacientes el ojo tratado era su único ojo. Además, estos pacientes con “ojo único con visión funcional” mostraron una puntuación total en el NEI VFQ-25 significativamente inferior a la de los pacientes que tenían visión funcional en ambos ojos ($73 \pm 18,71$ puntos frente a $89,42 \pm 8,21$ puntos, respectivamente), con una diferencia significativa de 16 puntos entre estos dos grupos.

Con respecto al fenotipo de la NVM, no hemos encontrado estudios que hayan estudiado la relación del tipo tomográfico con la CVRV. Este es el primer estudio que ha analizado la posible relación, y, aunque no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las puntuaciones totales del cuestionario NEI VFQ-25 y los cuatro tipos iniciales de NVM analizados, hemos detectado que los pacientes con NV tipo 1, NV tipo 2 y NV mixta tienen puntuaciones más altas en el cuestionario ($83,05$, $82,96$ y $84,09$ puntos, respectivamente), que los pacientes con NV tipo 3 ($73,47$ puntos). Teniendo en cuenta que los ojos con NV tipo 3 desarrollan más atrofia, y que esta lesión recidiva con más frecuencia que los otros fenotipos y afecta frecuentemente al ojo contralateral, tiene sentido que los pacientes que presentan esta forma tengan menor CVRV, aunque se necesitan más estudios que corroboren esta asociación.

Se ha descrito que generalmente los pacientes con DMAEn bilateral tienen peor CVRV que los pacientes con afectación neovascular unilateral (234). Sin embargo, en nuestro estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre la CVRV de los pacientes con DMAEn unilateral en tratamiento con anti-VEGF intravítreos y los que tenían DMAEn bilateral y estaban recibiendo tratamiento con inyecciones simultáneamente en ambos ojos. En cambio, estos dos grupos de pacientes sí mostraron una CVRV significativamente superior a la de los pacientes con DMAEn bilateral en los que ya se había suspendido el tratamiento intravítreo en el ojo con peor visión, que son los que peor CVRV tenían ($68,39 \pm 21,12$ puntos), con diferencias de hasta 20 puntos en la puntuación total del cuestionario NEI VFQ-25 comparada con los otros grupos. En cambio, entre los pacientes con DMAEn unilateral en tratamiento con anti-VEGF, los pacientes con DMAEn bilateral en tratamiento simultáneo en ambos ojos y los que tenían DMAEn bilateral y se estaban tratando uno de los ojos y en el ojo contralateral tenían una neovascularización en fase terminal que nunca había sido tratada con anti-VEGF, no observamos diferencias significativas en la CVRV.

En nuestro estudio hemos encontrado una relación directa entre la CVRV y el número de inyecciones recibidas durante el primer año de tratamiento. Por otro lado, hemos encontrado una relación significativa pero inversa entre la CVRV y el número total de inyecciones intravítreas recibidas, y también con la duración total del tratamiento. Asimismo, en el modelo de regresión lineal multivariante realizado específicamente en los pacientes del grupo estudio, encontramos un efecto significativo negativo de la duración del tratamiento en la subescala del cuestionario “visión lejana” ($B= -0,45$; $p=0,044$), que, junto al efecto negativo de la edad en la CVRV, explicaba el 26 % de la variabilidad de las puntuaciones de la subescala “visión lejana”; por lo que los pacientes con DMAEn tienen peor calidad de vida relacionada con la visión lejana conforme aumentan la duración del tratamiento y la edad. Esto se puede atribuir al empeoramiento que suelen tener los pacientes en la visión, y, por tanto, de acuerdo a nuestros resultados, en su CVRV, conforme va avanzando la enfermedad, ya que, aunque se siga un protocolo de tratamiento con anti-VEGF adecuado, a largo plazo suele producirse un deterioro irreversible en la AV debido al proceso degenerativo y al desarrollo de atrofia inherente a la enfermedad, como se ha propuesto en estudios a largo plazo como el CATT y el SEVEN-UP (104,194). Acorde con estos datos, los resultados del reciente estudio de Llorente-González y cols. (179), corroboran la pérdida de visión producida a largo plazo en los pacientes con DMAEn, donde las ganancias de AV disminuyen a partir de los tres años de

tratamiento con anti-VEGF debido a la atrofia y/o fibrosis encontrada hasta en uno de cada dos pacientes.

Según nuestros resultados, el que la NVM no presente signos de actividad o se muestre activa en la OCT estructural, no tiene relevancia en la CVRV, al no encontrar diferencias entre las puntuaciones totales del cuestionario NEI VFQ-25 de los pacientes del grupo estudio ($84,90 \pm 10,79$ puntos en los pacientes con signos tomográficos de actividad y $80,12 \pm 18,19$ puntos en los pacientes con NV inactiva). No hemos encontrado estudios que analicen la influencia de la actividad de la NVM en la calidad de vida para poder compararlos con nuestros resultados.

6. Limitaciones del estudio

En esta Tesis se ha realizado un estudio transversal y observacional, por lo que nuestro trabajo presenta las limitaciones inherentes a este tipo de diseños, y además otras derivadas de los métodos de exploración empleados.

Una de las principales limitaciones de los estudios transversales como este es la imposibilidad de determinar la relación temporal (causa-efecto), debido a que todas las variables estudiadas como la CVRV han sido medidas en un momento determinado, en una sola visita y no existen períodos de seguimiento posteriores. En este estudio no analizamos los cambios en la CVRV de pacientes con DMAEn producidos tras el inicio del tratamiento con anti-VEGF intravítreos, sino las diferencias existentes en la CVRV entre los pacientes con esta enfermedad que estaban en tratamiento durante más de un año.

Este no es un estudio controlado ni intervencional, sino observacional, y una de las principales limitaciones de este tipo de estudios es la falta de aleatorización de la muestra. En este caso, el estudio se basa en el análisis de la CVRV de pacientes con DMAEn que están siendo tratados siguiendo un régimen T&E individualizado en la práctica clínica habitual en un único centro hospitalario, y la selección de pacientes tanto del grupo estudio como del grupo control no fue aleatorizada, pudiendo por ello existir sesgos de selección. Además, estos sesgos pueden estar incrementados, debido, por un lado, a que los pacientes seleccionados son aquellos que acudían a sus revisiones de forma regular, y por ello generalmente tenían la enfermedad controlada, y, por otro lado, a que estos pacientes no tenían comorbilidades que pudieran disminuir la calidad de vida y/o su autonomía, que a su vez influyese en que no pudieran acudir al hospital para sus revisiones o tratamiento. Esto justifica que el 75 % de los pacientes tuviesen una MAVC monocular de lejos en el momento de su inclusión con una diferencia menor de 15 letras ETDRS a la observada en el momento del diagnóstico.

Asimismo, otros factores del proceso de selección de pacientes pueden suponer una limitación del estudio, como la duración del tratamiento, debido a que en los pacientes incluidos en el grupo estudio existen grandes diferencias ya que se incluyeron pacientes tratados desde 12 hasta 116 meses (casi 10 años).

Otras posibles limitaciones del estudio son las derivadas de los métodos de exploración empleados, de entre los que mencionaremos la determinación de la MAVC, de la

evaluación de la metamorfopsia y de la sensibilidad al contraste y la SD-OCT de la mácula y retina peripapilar.

Para la evaluación de la MAVC monocular y binocular de lejos se utilizaron optotipos de Snellen con notación decimal, ya que son los empleados usualmente en la práctica clínica habitual y, *a posteriori* convertimos los resultados desde la escala decimal a la ETDRS con una tabla de conversión, para poder compararlos con los de la mayoría de estudios de investigación que utilizan la escala ETDRS. Esto puede ocasionar una inexactitud e incluso sobreestimación de la MAVC, como ya ha sido descrito por otros autores que documentan que ocurre sobre todo en pacientes con DMAE y con baja agudeza visual (235,236).

Para la evaluación de la metamorfopsia hemos utilizado el test M-CHARTS. Aunque el test M-CHARTS es un test fácil de realizar por el paciente si es guiado por el investigador, tiene sus limitaciones, como por ejemplo que requiere una concentración y una visión de cerca razonables para distinguir las líneas que se muestran, lo que dificulta su realización en pacientes con grandes escotomas centrales o con muy baja visión (237). Otra limitación de este test es que es de reciente desarrollo y hasta la fecha son pocos los estudios en los que se ha empleado en pacientes con DMAE, ya que sobre todo se ha utilizado en la evaluación de la metamorfopsia residual tras cirugía vítreo-retiniana de agujero macular o membrana epirretiniana macular y de la metamorfopsia secundaria al edema macular tras obstrucciones vasculares retinianas.

La exploración de la sensibilidad al contraste con el test CSV 1000E puede verse alterada por la opacidad de medios producida por una catarata. Dado que alrededor del 55 % de todos los pacientes incluidos en este estudio tenía esclerosis del cristalino o catarata en distinto grado de evolución, podría existir en estos un posible sesgo a la hora de interpretar la influencia de esta enfermedad en la sensibilidad al contraste.

La exploración de la mácula y de la retina peripapilar se realizó mediante SD-OCT, y esta exploración puede estar sesgada, ya que los pacientes con DMAE, al ser de edad avanzada, suelen tener en muchos casos cataratas y dificultad de fijación, por lo que puede ser difícil la realización de la prueba y el *software* además puede realizar una incorrecta segmentación automática. Asimismo, esta segmentación puede estar artefactada por las alteraciones estructurales que se observan en la mácula en estos pacientes, que presentan con frecuencia edema y/o atrofia macular.

Por último, otra limitación de este estudio puede ser el uso del cuestionario NEI VFQ-25 para valorar la CVRV, ya que los resultados de este test son discutidos por investigadores como Pesudovs y cols. (238), que han sugerido que el cuestionario NEI VFQ-25 es un instrumento que mide, más que la propia calidad de vida, las dificultades que presentan los sujetos para realizar tareas cotidianas debidas a sus problemas de visión, como las limitaciones de rol o la dependencia. Aunque el NEI VFQ-25 es el cuestionario más ampliamente utilizado en ciencias de la visión debido a su facilidad de realización, adaptación a múltiples idiomas y facilidad de comparación con otras poblaciones, es un cuestionario genérico y tiene la limitación de ser menos sensible para evaluar aspectos concretos de una enfermedad determinada. Existen cuestionarios específicos para valorar la CVRV de pacientes con DMAE que podrían ser más sensibles para la evaluación de la calidad de vida en pacientes con patologías maculares como el MacDQoL (154), aunque su uso está menos generalizado y por ello no existe una versión adaptada al castellano.

Además de las variables exploradas en este estudio existen otras alteraciones visuales producidas por la DMAE que podrían alterar la CVRV y que no hemos explorado como la visión de escotomas o la discromatopsia.

A pesar de las limitaciones mencionadas, este es el primer estudio que evalúa la CVRV de los pacientes con DMAE en tratamiento con anti-VEGF y la relaciona con diferentes aspectos de la función visual de estos pacientes, como la agudeza visual, la metamorfopsia y la sensibilidad al contraste, y con el estado anatómico de la mácula y la CFNR peripapilar.

CAPÍTULO VI.

Conclusiones

De los resultados obtenidos en esta Tesis Doctoral concluimos que:

1. Los pacientes con DMAEn en tratamiento durante más de un año con inyecciones intravítreas de ranibizumab y/o aflibercept tienen, en comparación con los pacientes sin alteraciones maculares o con DMAE precoz o DMAE intermedia:
 - 1.1. Menor CVRV.
 - 1.2. Menores puntuaciones en las subescalas de CVRV del cuestionario NEI VFQ-25: visión general, visión cercana, visión lejana, desempeño social, salud mental, limitación de roles, dependencia, conducción, visión del color y visión periférica, siendo las subescalas más afectadas la visión general, la visión cercana, la conducción, las limitaciones de rol y la visión lejana.
 - 1.3. Más metamorfopsia horizontal, vertical y total.
 - 1.4. Peor sensibilidad al contraste en todas las frecuencias espaciales.
 - 1.5. Similar EMC.
 - 1.6. Similar espesor global de la CFNRp.
2. Los pacientes con DMAEn, pero también los pacientes sin alteraciones maculares o con DMAE precoz o intermedia tienen, a medida que aumenta la edad:
 - 2.1. Menor CVRV.
 - 2.2. Menor puntuación en las siguientes subescalas del cuestionario NEI VFQ-25: visión cercana, visión lejana y dependencia.
3. Los pacientes con DMAEn, pero también los pacientes sin alteraciones maculares o con DMAE precoz o intermedia tienen, cuanto mayor es su MAVC binocular de lejos:
 - 3.1. Mayor CVRV.
 - 3.2. Mayor puntuación en las siguientes subescalas del cuestionario NEI VFQ-25: visión general, visión cercana, visión lejana y dependencia.
4. Los pacientes con DMAEn, pero también los pacientes sin alteraciones maculares o con DMAE precoz o intermedia muestran:
 - 4.1. Una relación inversa del espesor de la CFNRp en la CVRV en la puntuación de las subescalas del cuestionario NEI VFQ-25 visión general y visión lejana.
 - 4.2. Una relación directa de la sensibilidad al contraste en la frecuencia espacial de 18 ciclos/grado en la puntuación de la subescala del cuestionario NEI VFQ-25 visión general.
 - 4.3. Una ausencia de relación de la metamorfopsia, de la sensibilidad al contraste en las frecuencias espaciales de 3, 6 y 12 ciclos por grado y del EMC con la CVRV.
5. Los pacientes con DMAEn en tratamiento durante más de un año con inyecciones intravítreas de ranibizumab y/o aflibercept tienen:
 - 5.1. Una CVRV que se correlaciona positivamente con la MAVC binocular lejana y con el número de inyecciones intravítreas recibidas durante el primer año de tratamiento y negativamente con la edad, el número total de inyecciones intravítreas recibidas y la duración del tratamiento.

5.2. Una CVRV significativamente inferior cuando reciben tratamiento en su ojo con mejor visión que los pacientes que lo reciben en su ojo con peor visión y que los pacientes que tienen similar visión en los dos ojos.

5.3. Menor CVRV cuando tienen únicamente un ojo con visión funcional que cuando tienen los dos ojos con visión funcional.

5.4. Una mejor CVRV cuando la DMAEn es unilateral o bilateral pero uno o los dos ojos están en tratamiento, que cuando la DMAEn es bilateral pero uno de sus ojos ya se dejó de tratar con inyecciones intravítreas.

5.5. Una CVRV que no está relacionada ni con el tipo de NVM, ni con la actividad de la neovascularización, ni con los cambios de la MAVC de lejos del ojo tratado, ni con la metamorfopsia ni con la sensibilidad al contraste, ni con el EMC ni con el espesor global de la CFNRp.

5.6. Una MAVC monocular de lejos mantenida (sin cambios mayores de 15 letras ETDRS) en el 75 % de los ojos tratados, mejorada en el 14,8 % de los ojos y empeorada en el 10,2 % de los ojos, durante un seguimiento medio de más de 3 años y medio.

5.7. Una metamorfopsia que no está relacionada con la duración del tratamiento, ni con el número total de inyecciones recibidas, ni con la actividad de la neovascularización, ni con los cambios en la MAVC monocular lejana del ojo tratado.

5.8. Una sensibilidad al contraste disminuida en las frecuencias espaciales de 12 y 18 ciclos/grado cuando la neovascularización está activa.

5.9. Una sensibilidad al contraste que no está relacionada en ninguna frecuencia espacial con la duración del tratamiento, ni con el número total de inyecciones recibidas, ni con los cambios en la MAVC monocular lejana del ojo tratado.

CAPÍTULO VII.

Referencias bibliográficas

1. McCannel CA, Berrocal AM, Holder G, Kim S, Leonard B, Rosen R, et al. Retina and vitreous. Basic and clinical science course. San Francisco. American Academy of Ophthalmology.; 2020. 468 p.
2. Chang-Ling T. Development of retinal vasculature. In: DA Dartt, R Dana, P D'Amore, J Niederkorn Immunology, Inflammation and Diseases of the Eye Elsevier. 2010. p. 193–204.
3. 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;12:1579–87.
4. Pennington KL, DeAngelis MM. Epidemiology of age-related macular degeneration (AMD): associations with cardiovascular disease phenotypes and lipid factors. *Eye Vis*. 2016;3(1):1–20.
5. Cheung CMG, Wong TY. Is age-related macular degeneration a manifestation of systemic disease? New prospects for early intervention and treatment. *J Intern Med*. 2014;276(2):140–53.
6. Ferris FL, Wilkinson C, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(4):844–51.
7. Klein R, Klein B, Jensen S, Meuer S. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1997;104(1):7–21.
8. Ferris F, Davis M, Clemons T, Lee L, Chew E, Lindblad A, et al. A simplified severity scale for age-related macular degeneration: AREDS report number 18. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(11):1570-1574.
9. Casaroli-Marano R, Piñero A, Adan A, Castro J, Armada F, Cervera E, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in Spain. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(7):931–6.
10. Gass J. Stereoscopic Atlas of Macular Diseases: A Funduscopy and Angiographic Presentation. St Louis Mosby. 1970;
11. Blair C. Geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. A manifestation of senile macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1975;93(1):19–25.
12. Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR, Staurenghi G, et al. Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data: Consensus on Neovascular Age-Related Macular Degeneration Nomenclature Study Group. *Ophthalmology*. 2020;127(5):616–36.
13. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CMG, Klein R, Cheng CY, 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 Heal*. 2014;2(2):e106–16.
14. Bourne RRA, Stevens GA, White RA, Smith JL, Flaxman SR, Price H, et al. Causes of vision loss worldwide, 1990-2010: A systematic analysis. *Lancet Glob Heal*.

- 2013;1(6):339–49.
15. Friedman D, O'Colmain B, Muñoz B, Tomany S, McCarty C, de Jong P, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004;122(4):564–72.
 16. Varma R, Fraser-Bell S, Tan S, Klein R, Azen S, Los Angeles Latino Eye Study . Prevalence of age-related macular degeneration in Latinos: the Los Angeles Latino eye study. *Ophthalmology*. 2004;111(7):1288–97.
 17. Klein R, Lee KE, Gangnon RE, Klein BEK. Incidence of visual impairment over a 20-year period: The beaver dam eye study. *Ophthalmology*. 2013;120(6):1210–9.
 18. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang J. Prevalence of age-related maculopathy in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 1995;102(10):1450–60.
 19. Augood CA, Vingerling JR, De Jong PTVM, Chakravarthy U, Seland J, Soubrane G, et al. Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: The European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol*. 2006;124(4):529–35.
 20. Erke MG, Bertelsen G, Peto T, Sjolie AK, Lindekleiv H, Njolstad I. Prevalence of age-related macular degeneration in elderly caucasians: The tromso eye study. *Ophthalmology*. 2012;119(9):1737–43.
 21. Damián J, Pastor R, Armadá F, Arias L. Epidemiología de la degeneración macular asociada con la edad. Situación en España. *Aten Primaria*. 2006;38(1):51–7.
 22. Colijn JM, Buitendijk GHS, Prokofyeva E, Alves D, Cachulo ML, Khawaja AP, et al. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Europe: The Past and the Future. *Ophthalmol*. 2017;124(12):1753–63.
 23. Fundación Retinaplus (Retinaplus+) . Informe sobre la ceguera en España [acceso 15 enero 2021]. Disponible en http://www.seeof.es/archivos/articulos/adjunto_20_1.pdf. 2012.
 24. Velilla S, García-Medina JJ, García-Layana A, Dolz-Marco R, Pons-Vázquez S, Pinazo-Durán MD, et al. Smoking and age-related macular degeneration: Review and update. *J Ophthalmol*. 2013;2013.
 25. Leibowitz H, Krueger D, Maunder L, Milton R, Kini M, Kahn H, et al. The Framingham Eye Study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol*. 1980;24(suppl):335–610.
 26. Klaver CCW, Wolfs RCW, Assink JJM, Van Duijn CM, Hofman A, De Jong PTVM. Genetic risk of age-related maculopathy: Population-based familial aggregation study. *Arch Ophthalmol*. 1998;116(12):1646–51.
 27. Assink, JJ; Klaver, CC; Houwing-Duistermaat, JJ; Wolfs, RC; van Duijn, CM; Hofman, A; de Jong P. Heterogeneity of the genetic risk in age-related macular disease: a population-based familial risk study. *Ophthalmology*. 2005;112(3):482–7.
 28. Colijn JM, Meester-Smoor M, Verzijden T, de Breuk A, Silva R, Merle BMJ, et al. Genetic Risk, Lifestyle, and Age-Related Macular Degeneration in Europe: The EYE-

- RISK Consortium. *Ophthalmology*. 2021;1039–49.
29. Fritsche L, Igl W, Bailey J, Grassmann F, Sengupta S, Bragg-Gresham J, et al. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants. *Nat Genet*. 2016;48(2):134–43.
 30. Thakkeinstian A, Han P, McEvoy M, Smith W, Hoh J, Magnusson K, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between complementary factor H Y402H polymorphisms and age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet*. 2006;15(18):2784–90.
 31. Moshfeghi DM, Blumenkranz MS. Role of genetic factors and inflammation in age-related macular degeneration. *Retina*. 2007;27(3):269–75.
 32. Ross RJ, Verma V, Rosenberg KI, Chan CC, Tuo J. Genetic markers and biomarkers for age-related macular degeneration. *Expert Rev Ophthalmol*. 2007;2(3):443–57.
 33. Myers CE, Klein BEK, Gangnon R, Sivakumaran TA, Iyengar SK, Klein R. Cigarette smoking and the natural history of age-related macular degeneration: The beaver dam eye study. *Ophthalmology*. 2014;121(10):1949–55.
 34. Tomany SC, Wang JJ, Van Leeuwen R, Klein R, Mitchell P, Vingerling JR, et al. Risk factors for incident age-related macular degeneration: Pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology*. 2004;111(7):1280–7.
 35. Smith W, Assink J, Klein R, Mitchell P, Klaver CCW, Klein BEK, et al. Risk Factors for Age-related Macular: Pooled Findings from Three Continents. *Ophthalmology*. 2001;697–704.
 36. Lechanteur YTE, Van De Camp PL, Smailhodzic D, Van De Ven JPH, Buitendijk GHS, Klaver CCW, et al. Association of smoking and CFH and ARMS2 risk variants with younger age at onset of neovascular age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133(5):533–41.
 37. Vingerling JR, Hofman A, Grobbee DE, De Jong PTVM. Age-related macular degeneration and smoking: The Rotterdam study. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(10):1193–6.
 38. Chakravarthy U, Augood C, Bentham GC, de Jong PTVM, Rahu M, Seland J, et al. Cigarette Smoking and Age-Related Macular Degeneration in the EUREYE Study. *Ophthalmology*. 2007;114(6):1157–63.
 39. Rudnicka AR, Jarrar Z, Wormald R, Cook DG, Fletcher A, Owen CG. Age and gender variations in age-related macular degeneration prevalence in populations of European ancestry: A meta-analysis. *Ophthalmol*. 2012;119(3):571–80.
 40. Kawasaki R, Yasuda M, Song SJ, Chen SJ, Jonas JB, Wang JJ, et al. The Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Asians. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology*. 2010;117(5):921–7.
 41. Klein R, Klein B, Knudtson M, Wong T, Cotch M, Liu K, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in 4 racial/ethnic groups in the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ophthalmology*. 2006;113(3):373–80.
 42. Zampatti S, Ricci F, Cusumano A, Marsella LT, Novelli G, Giardina E. Review of

- nutrient actions on age-related macular degeneration. *Nutr Res.* 2014;34(2):95–105.
43. Age-Related Eye Disease Study Research Group . A Randomized, Placebo-Controlled, Clinical Trial of High-Dose Supplementation With Vitamins C and E, Beta Carotene, and Zinc for Age-Related Macular Degeneration and Vision Loss: AREDS Report No. 8. *Arch Ophthalmol.* 2001 Mar 11;119(19):1417–36.
 44. Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) Research Group . Secondary Analyses of the Effects of Lutein/Zeaxanthin on Age-Related Macular Degeneration Progression AREDS2 Report No.3. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(2):142–9.
 45. Sáenz-Gonzalez SM, Raga Cervera J, Shoaie Nia K, Zanón-Moreno V, Gimenez Gómez R, Chaqués Alepuz V. Cap.10. La alimentación en la degeneración macular asociada a la edad. In: Brudylab, editor. *Guía sobre alimentación en las enfermedades de la retina.* 2017. p. 93–8.
 46. Klein R, Klein B, Knudtson M, Meuer S, Swift M, Gangnon R. Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 2007;114:253–62.
 47. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, Piau E, Evans C, Zlateva G, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: A systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol.* 2010;10(1):31.
 48. Choudhury F, Varma R, McKean-Cowdin R, Klein R, Azen S, Los Angeles Latino Eye Study Group . Risk factors for four-year incidence and progression of age-related macular degeneration: the Los Angeles Latino Eye study. *Am J Ophthalmol.* 2011;152:385–95.
 49. Lamoureux, EL; Hooper, CY; Lim, L; Pallant, JF; Hunt, N; Keeffe, JE; Guymer R. Impact of Cataract Surgery on Quality of Life in Patients with Early Age-Related Macular Degeneration. *Optom Vis Sci.* 2007;84(8):683–8.
 50. Casparis H, Lindsley K, Kuo I, Sikder S, Bressler N. Surgery for cataracts in people with age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;16(2):CD006757.
 51. Hooper C, Lamoureux E, Lim L, Fraser-Bell S, Yeoh J, Harper C, et al. Cataract surgery in high-risk age-related macular degeneration: a randomized controlled trial. *Clin Exp Ophthalmol.* 2009;37(6):570–6.
 52. Brunner S, Krebs I, Stolba U, Falkner CI, Binder S BP. Cataract surgery in nonexudative age-related macular degeneration — first results of a prospective, randomized, multicenter trial (ECAM-1). *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46(ARVO E-abstract 195).
 53. Holloway T, Verhoeff F. Disc-Like Degeneration of the Macula with Microscopic Report Concerning a Tumor-Like Mass in the Macular Region. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1928;26:206–28.
 54. Zarbin M. Current concepts in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(4):598–614.
 55. Bowes-Rickman C, Farsiu S, Toth C, Klingeborn M. Dry age- related macular

- degeneration: mechanisms, therapeutic targets, and imaging. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54(14):ORFS68–80.
56. Ardeltan D, Chan C. Aging is not a disease: distinguishing Age-Related Macular Degeneration from Aging. *Prog Retin Eye Res.* 2013;37:68–89.
 57. Wang Y, Wang V, Chan C. The role of anti-inflammatory agents in age-related macular degeneration (AMD) treatment. *Eye.* 2011;25(2):127–39.
 58. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med.* 2003;9(6):669–76.
 59. Miller J, Adamis A, Aiello L. Vascular endothelial growth factor in ocular neovascularization and proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Metab rev.* 1997;13:37–50.
 60. Cuenca N, Ortuño-Lizarán I, Sánchez-Sáez X, Kutsyr O, Albertos-Arranz H, Fernández-Sánchez L, et al. Interpretation of OCT and OCTA images from a histological approach: Clinical and experimental implications. *Prog Retin Eye Res.* 2020;77(10082).
 61. Freund K, Zweifel S, Engelbert M. Do we need a new classification for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration? *Retina.* 2010;30(9):1333–49.
 62. Dansingani K, Gal-OR O, Sadda S, et al. Understanding aneurysmal type 1 neovascularization (polypoidal choroidal vasculopathy): a lesson in the taxonomy of “expanded spectra” - a review. *Clin Exp Ophthalmol.* 2018;46(2):189–200.
 63. Yannuzzi L, Negrão S, Iida T, Carvalho C, Rodriguez-Coleman H, Slakter J, et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. 2001. *Retina.* 2012;32(Suppl 1):416–34.
 64. Li M, Dolz-Marco R, Messinger JD, Wang L, Feist RM, Girkin CA, et al. Clinicopathologic Correlation of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor-Treated Type 3 Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 2018;125(2):276–87.
 65. Ruiz Moreno J, Cabrera López F, García Layana A, García Arumí J, Arias Barquet L. Protocolo de diagnóstico, seguimiento y recomendaciones generales en la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) precoz e intermedia: consenso de un panel de expertos. Esmon. Barcelona; 2016.
 66. Nebbioso M, Lambiase A, Cerini A, Limoli PG, La Cava M, Greco A. Therapeutic approaches with intravitreal injections in geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration: Current drugs and potential molecules. *Int J Mol Sci.* 2019;20(7).
 67. Macular Photocoagulation Study Group . Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization. Five-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol.* 1994;112(4):500–9.
 68. Blinder K, Bradley S, Bressler N, Bressler S, Donati G, Hao Y, et al. Treatment of Age-related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy study group; Verteporfin in Photodynamic Therapy study group. Effect of lesion size, visual acuity, and lesion

- composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy. *Am J Ophthalmol.* 2003;136(3):407–18.
69. Campa C, Harding S. Anti-VEGF compounds in the treatment of neovascular age related macular degeneration. *Curr Drug Targets.* 2011;12(2):173–81.
 70. Al-Kharsan H, Hussain R, Ciulla T, Dugel P. Innovative therapies for neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Pharmacother.* 2019;20(15):1879-91.
 71. Allen C, Avery R. Gene therapy trials for wet age-related macular degeneration. *Retina Today.* 2019 May/June;23-26. Disponible en: <http://retinatoday.com/2019/06/gene-therapy-trials-for-wet-age-related-macular-degeneration/>.
 72. Bressler N, Bressler S, Childs A, Haller J, Hawkins B, Lewis H, et al. Submacular Surgery Trials (SST) Research Group. Surgery for hemorrhagic choroidal neovascular lesions of age-related macular degeneration: ophthalmic findings: SST report no. 13. *Ophthalmology.* 2004;111(11):1993-2006.
 73. Arias, L; Monés J. Transconjunctival sutureless vitrectomy with tissue plasminogen activator, gas and intravitreal bevacizumab in the management of predominantly hemorrhagic age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol.* 2010;4:67-72.
 74. Ávila M, Farah M, Santos A, Kapran Z, Duprat J, Woodward B, et al. Twelve-month safety and visual acuity results from a feasibility study of intraocular, epiretinal radiation therapy for the treatment of subfoveal CNV secondary to AMD. *Retina.* 2009;29(2):157-69.
 75. Gragoudas E, Adamis A, Cunningham E, Feinsod M, Guyer D, VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2004;351(27):2805-16.
 76. Jackson T, Antcliff R, Hillenkamp J, Al. E. Human retinal molecular weight exclusion limit and estimate of species variation. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2003;44:2141-2146.
 77. Rosenfeld P, Moshfeghi A, Puliafito C. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2005;36:331–35.
 78. Martin D, Maguire M, Ying G, Grunwald J, Fine S, Jaffe G. The CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2011;364(20):1897-1908.
 79. Chakravarthy U, Harding S, Rogers C, Downes S, Lotery A, Culliford L, et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomized controlled trial. *Lancet.* 2013;382(9900):1258-67.
 80. Berg K, Pedersen T, Sandvik L, Bragadóttir R. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology.* 2015;122(1):146-52.
 81. Rosenfeld P, Brown D, Heier J, Boyer D, Kaiser P, Chung C, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355(14):1419–

- 31.
82. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1432–44.
 83. Holash J, Davis S, Papadopoulos N, Croll S, Ho L, Russell M, et al. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(17):11393–8.
 84. Heier J, Brown D, Chong V, Korobelnik J, Kaiser P, Nguyen Q, et al. VIEW 1 and VIEW 2 Study Groups. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2537-48.
 85. Lode HE, Gjølborg TT, Foss S, Sivertsen MS, Brustugun J, Andersson Y, et al. A new method for pharmaceutical compounding and storage of anti-VEGF biologics for intravitreal use in silicone oil-free prefilled plastic syringes. *Sci Rep*. 2019;9(1):1–10.
 86. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Jaffe GJ, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, et al. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2020;127(1):72–84.
 87. Yannuzzi N, Freund K. Brolucizumab: evidence to date in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:1323–9.
 88. Spaide R. Ranibizumab According to Need: A Treatment for Age-related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(4):679–80.
 89. Gupta O, Shienbaum G, Patel A, Fecarotta C, Kaiser R, Regillo C. A Treat and Extend Regimen Using Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2010;117(11):2134–40.
 90. Fung A, Lalwani G, Rosenfeld P, Dubovy S, Et al . An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2007;143:566-583.
 91. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, Davis JL, Flynn HW Jr EM. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(1):43-58.
 92. Ferris F, Kassoff A, Bresnick G, Bailey I. New visual acuity charts for clinical research. *Am J Ophthalmol*. 1982;94(1):91–6.
 93. Ohji M, Takahashi K, Okada AA, Kobayashi M, Matsuda Y, Terano Y, et al. Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept Treat-and-Extend Regimens in Exudative Age-Related Macular Degeneration: 52- and 96-Week Findings from ALTAIR: A Randomized Controlled Trial. *Adv Ther*. 2020;37(3):1173–87.
 94. Abdin A, Suffo S, Asi F, Langenbucher A, Seitz B. Intravitreal ranibizumab versus aflibercept following treat and extend protocol for neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257(8):1671-7.

95. Augsburger M, Sarra G, Imesch P. Treat and extend versus pro re nata regimens of ranibizumab and aflibercept in neovascular age-related macular degeneration: a comparative study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257(9):1889-95.
96. Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ, Guymer RH, Wolf S, Ng P, et al. Effect of Ranibizumab and Aflibercept on Best-Corrected Visual Acuity in Treat-and-Extend for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2019;137(4):372–9.
97. Monés J, Singh RP, Bandello F, Souied E, Liu X, Gale R. Undertreatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration after 10 Years of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy in the Real World: The Need for A Change of Mindset. *Ophthalmologica*. 2020;243(1):1–8.
98. Mehta H, Tufail A, Daien V, Lee AY, Nguyen V, Ozturk M, et al. Real-world outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors. *Prog Retin Eye Res*. 2018;65(December 2017):127–46.
99. Kim L, Mehta H, Barthelmes D, Nguyen V, Gillies M. Metaanalysis of Real-World Outcomes of Intravitreal Ranibizumab for the Treatment of Neovascular Age-Related. *Retina*. 2016;36(8):1418-31.
100. Holz FG, Figueroa M, Bandello F, Yang Y, Ohji M, Dai H, et al. Ranibizumab treatment in treatment-naive neovascular age-related macular degeneration: Results from LUMINOUS, a Global Real-World Study. *Retina*. 2020;40(9):1673–85.
101. Holz FG, Minnella AM, Tuli R, Yoganathan P, Parikh S, Hamilton R. Ranibizumab treatment patterns in prior ranibizumab-treated neovascular age-related macular degeneration patients: Real-world outcomes from the LUMINOUS study. *PLoS One*. 2020;15(12 December):1–17.
102. Pina Marín B, Gajate Paniagua N, Gómez-Baldó L, Gallego-Pinazo R. Burden of disease assessment in patients with neovascular age-related macular degeneration in Spain: Results of the AMD-MANAGE study. *Eur J Ophthalmol*. 2021;
103. Adrean SD, Chaili S, Ramkumar H, Pirouz A, Grant S. Consistent Long-Term Therapy of Neovascular Age-Related Macular Degeneration Managed by 50 or More Anti-VEGF Injections Using a Treat-Extend-Stop Protocol. *Ophthalmology*. 2018;125(7):1047–53.
104. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: A multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology*. 2013;120(11):2292–9.
105. Ruiz-Moreno J, Arias-Barquet L, Armadá-Maresca F, Boixadera-Espas A, García-Layana A, Gómez-Ulla F, et al. Tratamiento de la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) Exudativa y Atrófica. Segunda Revisión. Guías de Práctica Clínica de la SERV. Disponible en www.serv.es. 2014.
106. Javidi S, Dirani A, Antaki F, Saab M, Rahali S, Cordahi G. Long-Term Visual Outcomes for a Treat-and-Extend Antivascular Endothelial Growth Factor Regimen in Eyes with Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Up to Seven-Year Follow-Up. *J Ophthalmol*. 2020;2020:3207614.

107. Martín-Herranz R, Vecilla-Antolinez G. Manual de Optometría. Madrid: Editorial Médica Panamericana S.A. 2011. 720 p.
108. Brodie S, Gupta P, Irsch K, Jackson M, Mauger T, Strauss L, et al. Clinical Optics, section 3. In: Ophthalmology basic and clinical science course (BCSC) American Academy of Ophthalmology. 2019.
109. World Health Organization . Definitions of blindness and visual impairment. Ginebra [Internet]. 2012; Available from: <https://www.who.int/>
110. World Health Organization . International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision. Geneva [Internet]. 1995. Available from: <http://ais.paho.org/classifications/chapters/pdf/volume1.pdf>
111. Sociedad Española de Especialistas en Baja Visión . “Qué es baja visión”. Disponible en https://seebv.com/baja_vision/.
112. Plenck JJ. Tratado de las enfermedades de los ojos (Treatise on diseases of the eye). Traducido del latín por el Dr. Domingo Vidal. 1783.
113. Amsler M. L'examen qualitative de la foction maculaire. Ophthalmologica. 1947;114:248–61.
114. Chew E, Clemons T, Bressler S, Elman M, RP D, Domalpally A, et al. Randomized trial of a home monitoring system for early detection of choroidal neovascularization home monitoring of the Eye (HOME) study. Ophthalmology. 2014;121:535–544.
115. Amsler M. Earliest symptoms of diseases of the macula. Br J Ophthalmol. 1953;37(521–537).
116. Loewenstein A, Malach R, Goldstein M, Leibovitch I, Barak A, Baruch E, et al. Replacing the Amsler grid - a new method for monitoring patients with age-related macular degeneration. Ophthalmology. 2003;110:966–70.
117. Matsumoto C, Tsuboi S, Okuyamas S, Uyama K, Otori T. Quantification of metamorphopsia. Method of evaluation. Rinsho Ganka. 1990;44:271–4.
118. Arimura E, Matsumoto C, Nomoto H, Hashimoto S, Takada S, Okuyama S, et al. Correlations between M-CHARTS and PHP findings and subjective perception of metamorphopsia in patients with macular diseases. Invest Ophthalmol Vis Sci. 2011;52:128–35.
119. Nowomiejska K, Oleszczuk A, Brzozowska A, Grzybowski A, Ksiązek K, Maciejewski R, et al. M-charts as a tool for quantifying metamorphopsia in age-related macular degeneration treated with the bevacizumab injections. BMC Ophthalmol. 2013;13(1).
120. Nomoto H, Matsumoto C, Arimura E, Al E. Quantification of changes in metamorphopsia and retinal contraction in eyes with spontaneous separation of idiopathic epiretinal membrane. Eye. 2013;27:924–30.
121. Nakagawa T, Harino S, Iwahashi Y. Quantification of metamorphopsia in the course of branch retinal vein occlusion with M-CHARTS. Nihon Ganka Gakkai Zasshi. 2007;111(4):331–5.

122. Kalloniatis M, Luu C. Visual Acuity. In: Kolb H, Fernandez E, Nelson R, eds *Webvision: The Organization of the Retina and Visual System* [Internet]. 1995. Available from: <https://webvision.med.utah.edu/>
123. Ginsburg A. Next Generation Contrast Sensitivity Testing. In: *Functional Assessment of Low Vision* St Louis: Mosby-year Book, inc. 1996. p. 77–88.
124. Pelli D, Robson J, Wilkins A. The design of a new letter chart for measuring contrast sensitivity. *Clin Vis Sci*. 1988;2(3):187–99.
125. Regan D, Neima D. Low-contrast letter charts as a test of visual function. *Ophthalmology*. 1983;90(10):1192–200.
126. Evans D. Contrast sensitivity testing experts. Available at: <http://www.vectorvision.com/csv1000-contrast-sensitivity>.
127. Pomerance G, Evans D. Test-retest reliability of the CSV-1000 contrast test and its relationship to glaucoma therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35(9):3357–61.
128. Schwartzmann L. Calidad De Vida Relacionada Con La Salud: Aspectos Conceptuales Health-Related Quality of Life: Conceptual Aspects. *Cienc y Enferm IX*. 2003;IX(2):9–21.
129. WHO Quality of Life Assessment Group . ¿Qué calidad de vida? / Grupo de la OMS sobre la calidad de vida. *Foro Mund Salud*. 1996;17(4):385–7.
130. Parrish R. Visual impairment, visual functioning and quality of life in patients with glaucoma. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1996;
131. Guadagnoli E, Ward P. Patient Participation in Decision Making. *Soc Sci Med*. 1998;47(3):329–39.
132. American College of Physicians . Ad hoc Committee on Medical Ethics: American Colleague of Physicians Ethics Manual Part 1. *Ann Intern Med*. 1984;101:129–37.
133. Pueyo Velasco J, Rejas Gutiérrez J. Resultados comunicados por el paciente en las fichas técnicas de medicamentos aprobados en España durante el período 2000-2012. *Rev Esp Salud Publica*. 2014;88(5):613–27.
134. Schalock R, Verdugo M. Calidad de vida. In: *Manual para profesionales de la educación, salud y servicios sociales* Madrid: Alianza Editorial. 2003.
135. European Medicines Agency . Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products. Eur Med Agency, CHMP. 2005;
136. WHOQOL Group . The World Health Organization Quality of life assessment (WHOQOL). Position Paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med*. 1995;41(10):1403–9.
137. Badía X, Salamero M, Alonso J. La medida de la salud. Guía de escalas de medición en español. Barcelona: Edimac. Vol. 11. 2002. 193–205 p.
138. Guyatt G, Feeny D, Patrick D. Measuring Health-Related Quality of Life. *Ann Intern Med*. 1993;118(8):622–9.

139. Esparllargues M, Valderas J, Alonso J. Provision of feedback on perceived health status to health care professionals: a systematic review of its impact. *Med Care*. 2000;(38):175–86.
140. Detmar S, Muller M, Schornagel J, Wever L, Aaronson N. Health-related quality-of-life assessments and patients-physician communication. A randomized controlled trial. *JAMA Ophthalmol*. 2002;288:3027–34.
141. Fernández-Ballesteros, R; Maciá A. Calidad de vida en la vejez. *Interv Psicosoc*. 1983;2:77–94.
142. Fernández-Ballesteros, R; Zamarrón, MD; Ruiz M. The contribution of socio-demographic and psychosocial factors to life satisfaction. *Ageing Soc*. 2001;21:25–43.
143. Aaronson N, Alonso J, Burnam A, Lohr K, Patrick D, Perrin E, et al. Assessing health status and quality of life instruments: Attributes and review criteria. *Qual life Res*. 2002;11:193–205.
144. Guyatt G, Van Zanten S, Feeny D, Patrick D. Measuring quality of life in clinical trials: a taxonomy and review. *CMAJ*. 1989;140:1441–8.
145. Ware, JE Jr; Sherbourne C. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36) (I). Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30(4):473–83.
146. Power M, Bullinger M, Harper A, The WHOQOL Group . The World Health Organization WHOQOL-100: tests of the universality of quality of life in 15 different cultural groups worldwide. *Heal Psicol*. 1999;18:495–505.
147. Skevington S, Lotfy M, O’Connell K. The World Health Organization’s WHOQOL-BREF quality of life assessment: Psychometric properties and results of the international field trial. A Report from the WHOQOL Group. *Qual Life Res*. 2004;13:299–310.
148. Walt J, Rowe M, Stern K. Evaluating the functional impact of dry eye: the Ocular Surface Disease Index. *Drug Inf J*. 1997;
149. Juniper E, Buist A, Cox F, Ferrie P, King D. Validation of a standardized version of the Asthma Quality of Life Questionnaire. *Chest*. 1999;115(5):1265–70.
150. Duncan P, Lai S, Bode R, S P, DeRosa J. Stroke Impact Scale-16: A brief assessment of physical function. *Neurology*. 2003;60(2):291–6.
151. Hirneiss C, Neubauer A, Welge-Lüssen U, Eibl K, Kampik A. [Measuring patient’s quality of life in ophthalmology]. *Ophthalmologe*. 2003;100(12):1091–7.
152. Massof R, Rubin G. Visual function assessment questionnaires. *Surv Ophthalmol*. 2001;45(6):531–48.
153. Mangione C, Lee P, Gutierrez P, Spritzer K, Berry S, Hays R. Development of the 25-Item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(7):1050–8.
154. Mitchell J, Bradley C. Design of an individualised measure of the impact of macular disease on quality of life (the MacDQoL). *Qual Life Res*. 2004;13(6):1163–75.

155. Finger R, Fleckenstein M, Holz F, Scholl H. Quality of life in age-related macular degeneration : a review of available vision-specific psychometric tools. *Qual Life Res.* 2008;17:559–74.
156. Mangione, CM; Berry, S; Spritzer K et al. Identifying the content area for the 51-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire: results from focus groups with visually impaired persons. *Arch Ophthalmol.* 1998;116:227–33.
157. Mangione, CM; Lee, PP; Pitts J et al. Psychometric properties of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ). *Arch Ophthalmol.* 1998;116:1496-1504.
158. Alvarez-Peregrina C, Sanchez-Tena M, Caballé-Fontanet D, Thuissard-Vasallo I, Gacimartín-García M, Orduna-Magán C. Adaptación cultural y validación al castellano del cuestionario National Eye Institute Visual Function Questionnaire 25. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2018;93(12):586–91.
159. Fernández-Vigo J, Burgos-Blasco B, Calvo-González C, Escobar-Moreno M, Shi H, Jiménez-Santos M, et al. Evaluación de la calidad de vida y la presencia de síntomas de depresión y ansiedad en pacientes con degeneración macular asociada a la edad neovascular. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2020;S0365-6691(20):30443–3.
160. Fletcher D, Schuchard R. Visual function in patients with choroidal neovascularization resulting from age-related macular degeneration: the importance of looking beyond visual acuity. *Optom Vis Sci.* 2006;83:178–189.
161. Li J, Xu J, Chen Y, Zhang J, Cao Y, Lu P. Efficacy Comparison of Intravitreal Anti-VEGF Therapy for Three Subtypes of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Ophthalmol.* 2018;2018(1425707).
162. Boyle J, Vukicevic M, Koklanis K, Itsiopoulos C. Experiences of patients undergoing anti-VEGF treatment for neovascular age-related macular degeneration: a systematic review. *Psychol Heal Med.* 2015;20(3):296–310.
163. Senra H, Balaskas K, Mahmoodi N, Aslam T. Experience of Anti-VEGF Treatment and Clinical Levels of Depression and Anxiety in Patients With Wet Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2017;177:213–24.
164. Segal O, Segal-Trivitz Y, Nemet A, Cohen P, Geffen N, Mimousi M. Anxiety levels and perceived pain intensity during intravitreal injections. *Acta Ophthalmol.* 2016;94(2):203–204.
165. Hirneiss C. The impact of a better-seeing eye and a worse-seeing eye on vision-related quality of life. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:1703–9.
166. Bressler NM, Chang TS, Suñer IJ, Fine JT, Dolan CM, Ward J, et al. Vision-Related Function after Ranibizumab Treatment by Better- or Worse-Seeing Eye. *Clinical Trial Results from MARINA and ANCHOR.* *Ophthalmology.* 2010;117(4):747-756.e4.
167. Lindblad A, Clemons T, AREDS Study Research Group . Responsiveness of the National Eye Institute Visual Function Questionnaire to progression to advanced age-related macular degeneration, vision loss, and lens opacity: AREDS report no. 14. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(9):1207.
168. Solomon SD, Lindsley KB, Krzystolik MG, Vedula SS HB. Intravitreal bevacizumab

- versus ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: findings from a Cochrane Systematic Review. *Ophthalmology*. 2016;123(1):70–77.e1.
169. Ba J, Peng RS, Xu D et al. Intravitreal anti-VEGF injections for treating wet age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Drug Des Devel Ther*. 2015;28(9):5397–5405.
 170. Chang TS, Bressler NM, Fine JT, Dolan CM, Ward J, Klesert TR. Improved vision-related function after ranibizumab treatment of neovascular age-related macular degeneration: Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol*. 2007;125(11):1460–9.
 171. Matamoros E, Maurel F, León N, Solomiac A, Bardoulat I, Joubert M, et al. Quality of Life in Patients Suffering from Active Exudative Age-Related Macular Degeneration: The EQUADE Study. *Ophthalmologica*. 2015;234(3):151–9.
 172. Bertelmann T, Feltgen N, Scheffler M, Hufenbach U, Wiedon A, Wilhelm H, et al. Vision-related quality of life in patients receiving intravitreal ranibizumab injections in routine clinical practice: Baseline data from the German OCEAN study. *Health Qual Life Outcomes*. 2016;14(1):1–11.
 173. Elshout M, van der Reis M, de Jong-Hesse Y, Webers C, Schouten J. Distinguishing between Better and Worse Visual Acuity by Studying the Correlation with Quality of Life in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2016;123(11):2408–12.
 174. Gregori NZ, Feuer W, Rosenfeld PJ. Novel method for analyzing snellen visual acuity measurements. *Retina*. 2010;30(7):1046–50.
 175. Osaka R, Manabe K, Manabe S, Nakano Y, Takasago Y, Shiragami C, et al. Persistent metamorphopsia associated with branch retinal vein occlusion. *PLoS One*. 2018;13(9):1–10.
 176. Suñer IJ, Kokame GT, Yu E, Ward J, Dolan C, Bressler NM. Responsiveness of NEI VFQ-25 to changes in visual acuity in neovascular AMD: Validation studies from two phase 3 clinical trials. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50(8):3629–35.
 177. García-Layana A, García-Arumí J, Figueroa MS, Arias Barquet L, Ruíz-Moreno JM, Monclús-Arbona L. Management of Wet Age-Related Macular Degeneration in Spain: Challenges for Treat and Extend Implementation in Routine Clinical Practice. *J Ophthalmol*. 2019;2019.
 178. Arias-Barquet L, Esteban-Vega AI, García-Arumí J, Hidalgo-Vega Á, Ruiz-Moreno JM, Sanchez-Fierro J. Objetivo DMAE. Situación actual y propuestas de mejora para la atención sociosanitaria de la DMAE. ISBN: 78-84-09-21831-8, Septiembre 2020.
 179. Llorente-González S, Hernandez M, González-Zamora J, Bilbao-Malavé V, Fernández-Robredo P, Saenz-de-Viteri M, et al. The role of retinal fluid location in atrophy and fibrosis evolution of patients with neovascular age-related macular degeneration long-term treated in real world. *Acta Ophthalmol*. 2021;1–11.
 180. Frennesson C, Nilsson UL, Peebo BB, Nilsson SEG. Significant improvements in near vision, reading speed, central visual field and related quality of life after

- ranibizumab treatment of wet age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2010;88(4):420–5.
181. Epstein D, Amrén U. Near vision outcome in patients with age-related macular degeneration treated with aflibercept. *Retina.* 2016;36(9):1773–7.
 182. Xu K, Gupta V, Bae S, Sharma S. Metamorphopsia and vision-related quality of life among patients with age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol.* 2018;53(2):168–72.
 183. Ichikawa Y, Imamura Y, Ishida M. Metamorphopsia and tangential retinal displacement after epiretinal membrane surgery. *Retina.* 2017;37(4):673–9.
 184. Kinoshita T, Imaizumi H, Miyamoto H, Okushiba U, Hayashi Y, Katome T, et al. Changes in metamorphopsia in daily life after successful epiretinal membrane surgery and correlation with M-CHARTS score. *Clin Ophthalmol.* 2015;9:225–33.
 185. Sugiura Y, Okamoto F, Morikawa S, Okamoto Y, Hiraoka T, Oshika T. Time course of changes in metamorphopsia following intravitreal ranibizumab injection for branch retinal vein occlusion. *Retina.* 2018;38(8):1581–7.
 186. Achiron A, Lagstein O, Glick M, Gur Z, Bartov E, Burgansky-Eliash Z. Quantifying metamorphopsia in patients with diabetic macular oedema and other macular abnormalities. *Acta Ophthalmol.* 2015;93(8):e649–53.
 187. Sia DIT, Martin S, Wittert G, Casson RJ. Age-related change in contrast sensitivity among Australian male adults: Florey Adult Male Ageing Study. *Acta Ophthalmol.* 2013;91(4):312–7.
 188. Roh M, Selivanova A, Shin HJ, Miller JW, Jackson M Lou. Visual acuity and contrast sensitivity are two important factors affecting vision-related quality of life in advanced age-related macular degeneration. *PLoS One.* 2018;13(5):1–12.
 189. Monés J, Rubin GS. Contrast sensitivity as an outcome measure in patients with subfoveal choroidal neovascularisation due to age-related macular degeneration. *Eye.* 2005;19(11):1142–50.
 190. Rubin GS, Bandeen-Roche K, Huang GH, Muñoz B, Schein OD, Fried LP, et al. The association of multiple visual impairments with self-reported visual disability: SEE project. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42(1):64–72.
 191. Klein B, Klein R, Lee K, Cruickshanks J. Performance based and self-assessed measures of visual function as related to history of falls, hip fractures, and measured gait time. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology.* 1998;105:160–4.
 192. Karadeniz Ugurlu S, Kocakaya Altundal AE, Altin Ekin M. Comparison of vision-related quality of life in primary open-angle glaucoma and dry-type age-related macular degeneration. *Eye.* 2017;31(3):395–405.
 193. Grover S, Murthy R, Brar V, Chalam K. Normative data for macular thickness by high-definition spectral-domain optical coherence tomography (Spectralis). *Am J Ophthalmol.* 2009;148(2266–271).
 194. Maguire M, Martin D, Ying G, Jaffe G, Daniel E, Grunwald J. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group. Five-Year

- Outcomes with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The Comparison of Age-Related Macular Degene. *Ophthalmology*. 2016;123(8):1751-61.
195. Schmidt-Erfurth, U. Waldstein S. A paradigm shift in imaging biomarkers in neovascular age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res*. 2016;50(1):24.
 196. Berg K, Roald A, Navaratnam J, Bragadóttir R. An 8-year follow-up of anti-vascular endothelial growth factor treatment with a treat-and-extend modality for neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2017;95(8):796–802.
 197. Lee SW, Sim HE, Park JY, Kim JS, Chang IB, Park YS, et al. Changes in inner retinal layer thickness in patients with exudative age-related macular degeneration during treatment with anti-vascular endothelial growth factor. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(17):e19955.
 198. Sondell M, Lundborg G, Kanje M. Vascular endothelial growth factor has neurotrophic activity and stimulates axonal outgrowth, enhancing cell survival and schwann cell proliferation in the peripheral nervous system. *J Neurosci*. 1999;19:5731–40.
 199. Kim J, Mantravadi A, Hur E, Covert D. Short-term intraocular pressure changes immediately after intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Am J Ophthalmol*. 2008;146:930–4.
 200. Frenkel M, Haji S, Frenkel R. Effect of prophylactic intraocular pressure-lowering medication on intraocular pressure spikes after intravitreal injections. *Arch Ophthalmol*. 2010;128:1523–1527.
 201. Lim H Bin, Kim MS, Jo YJ, Kim JY. Short-Term Visual Acuity and Intraocular Pressure Changes and Their Correlation after Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Injection. *Ophthalmologica*. 2016;236(1):36–42.
 202. Martínez-de-la-casa JM, Ruiz-calvo A, Saenz-frances F, Reche-frutos J, Calvo-gonzalez C, Donate-lopez J. Retinal Nerve Fiber Layer Thickness Changes in Patients with Age-Related Macular Degeneration Treated with Intravitreal Ranibizumab. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(10):6214–8.
 203. Valverde-Megías A, Ruiz-Calvo A, Murciano-Cespedosa A, Hernández-Ruiz S, Martínez-de-la-casa JM, García-Feijoo J. Long-term effect of intravitreal ranibizumab therapy on retinal nerve fiber layer in eyes with exudative age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257:1459–66.
 204. Swaminathan S, Kunkler A, Quan A, Medert C, Vanner E, Feuer W, et al. Rates of RNFL thinning in patients with suspected or confirmed glaucoma receiving unilateral intravitreal injections for exudative AMD. *Am J Ophthalmol*. 2021;226:201–16.
 205. Bendschneider D, Tornow R, Horn F, Laemmer R, Roessler C, Juenemann A, et al. Retinal nerve fiber layer thickness in normals measured by spectral domain OCT. *J Glaucoma*. 2010;19(7):475–82.
 206. Patnaik JL, Lynch AM, Pecan PE, Jasso M, Hanson K, Mathias MT, et al. The impact

- of advanced age-related macular degeneration on the National Eye Institute's Visual Function Questionnaire-25. *Acta Ophthalmol.* 2020;1–6.
207. Finger R, Hoffmann AE, Fenwick EK, Wolf A, Kampik A, Kernt M, et al. Patients' preferences in treatment for neovascular age-related macular degeneration in clinical routine. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(7):997–1002.
 208. López Gálvez M, Arias Barquet L, S Figueroa M, García-Layana A, Ruiz-Moreno J, In-Eye Study Group . Bimonthly, treat-and-extend and as-needed ranibizumab in naïve neovascular age-related macular degeneration patients: 12-month outcomes of a randomized study. *Acta Ophthalmol.* 2020;820–9.
 209. Ruiz-Moreno J, Coco R, García-Arumí J, Xu X, Zlateva G. Burden of illness of bilateral neovascular age-related macular degeneration in Spain. *Curr Med Res Opin.* 2008;24(7):2103–11.
 210. Brown GC, Brown MM, Sharma S, Stein JD, Roth Z, Campanella J, et al. The burden of age-related macular degeneration: A value-based medicine analysis. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 2005;103:173–86.
 211. Miskala PH, Hawkins BS, Mangione CM, Bass EB, Bressler NM, Dong LM, et al. Responsiveness of the National Eye Institute visual function questionnaire to changes in visual acuity: Findings in patients with subfoveal choroidal neovascularization - SST report no. 1. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(4):531–9.
 212. Banerjee A, Kumar S, Kulhara P, Gupta A. Prevalence of depression and its effect on disability in patients with age-related macular degeneration. *Indian J Ophthalmol.* 2008;56:469–74.
 213. Sivaprasad S, Oyetunde S. Impact of injection therapy on retinal patients with diabetic macular edema or retinal vein occlusion. *Clin Ophthalmol.* 2016;10:10:939–46.
 214. Finger RP, Guymer RH, Gillies MC, Keeffe JE. The impact of anti-vascular endothelial growth factor treatment on quality of life in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2014;121(6):1246–51.
 215. Chong V. Ranibizumab for the treatment of wet AMD: A summary of real-world studies. *Eye.* 2016;30(2):270–86.
 216. Writing Committee for the UK Age-Related Macular Degeneration EMR Users Group . The neovascular age-related macular degeneration database: Multicenter study of 92 976 ranibizumab injections: Report 1: Visual acuity manuscript no. 2013-568. *Ophthalmology.* 2014;121(5):1092–101.
 217. Wykoff CC, Ou WC, Brown DM, Croft DE, Wang R, Payne JF, et al. Randomized Trial of Treat-and-Extend versus Monthly Dosing for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: 2-Year Results of the TREX-AMD Study. *Ophtalmol Retin.* 2017;2(4):314–21.
 218. Mrejen S, Jung J, Chen C, Patel S, Gallego-Pinazo R, Yannuzzi N, et al. Long-Term Visual Outcomes for a Treat and Extend Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Regimen in Eyes with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *J Clin Med.* 2015;4(7):1380–402.

219. Marsiglia M, Boddu S, Chen CY, Jung JJ, Mrejen S, Gallego-Pinazo R, et al. Correlation between neovascular lesion type and clinical characteristics of nonneovascular fellow eyes in patients with unilateral, neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2015;35(5):966–74.
220. Gros N, Aizman A, Brucker A, Klancnik JJ, Yannuzzi L. Nature and risk of neovascularization in the fellow eye of patients with unilateral retinal angiomatous proliferation. *Retina*. 2005;25(6):713–8.
221. Wong T, Chakravarthy U, Klein R, Mitchell P, Zlateva G, Buggage R, et al. The Natural History and Prognosis of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. A Systematic Review of the Literature and Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2008;115(1):116–27.
222. Silva R, Cachulo ML, Fonseca P, Bernardes R, Nunes S, Vilhena N, et al. Age-related macular degeneration and risk factors for the development of choroidal neovascularisation in the fellow eye: A 3-year follow-up study. *Ophthalmologica*. 2011;226(3):110–8.
223. Bhisitkul RB, Desai SJ, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K. Fellow Eye Comparisons for 7-Year Outcomes in Ranibizumab-Treated AMD Subjects from ANCHOR, MARINA, and HORIZON (SEVEN-UP Study). *Ophthalmol*. 2016;123(6):1269–77.
224. Davis M, Gangnon R, Lee L, et al. The Age-Related Eye Disease Study severity scale for age-related macular degeneration: AREDS Report No. 17. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:1484–98.
225. Barthelmes D, Walton R, Arnold J, McAllister I, Simpson J, Campain A, et al. Intravitreal therapy in bilateral neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2014;121(10):2073-4.
226. Chew J, Zhu M, Broadhead G, Luo K, Hong T, Chang A. Bilateral Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Comparisons between First and Second Eyes. *Ophthalmologica*. 2017;238(1–2):23-30.
227. Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ, Guymer RH, Wolf S, Pecher FL, et al. Macular Atrophy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Clinical Trial Comparing Ranibizumab and Aflibercept (RIVAL Study). *Ophthalmology*. 2020;127(2):198–210.
228. Schmidt-Erfurth U, Kaiser P, Korobelnik J, Brown D, Chong V, Nguyen Q, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*. 2014;121(1):193-201.
229. Arendt P, Yu S, Munk MR, Ebnetter A, Wolf S, Zinkernagel MS. Treat-and-Extend Regimen for Exudative Age-Related Macular Degeneration. *Retina*. 2019;39(1):27–33.
230. Silva R, Berta A, Larsen M, Macfadden W, Feller C, Monés J, et al. Treat-and-Extend versus Monthly Regimen in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Results with Ranibizumab from the TREND Study. *Ophthalmology*. 2018;125(1):57–65.
231. Gillies MC, Campain A, Barthelmes D, Simpson JM, Arnold JJ, Guymer RH, et al.

- Long-Term Outcomes of Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Data from an Observational Study. *Ophthalmology*. 2015;122(9):1837–45.
232. Bansback N, Czoski-Murray C, Carlton J, Lewis G, Hughes L, Espallargues M, et al. Determinants of health related quality of life and health state utility in patients with age related macular degeneration: The association of contrast sensitivity and visual acuity. *Qual Life Res*. 2007;16(3):533–43.
233. Miskala PH, Jefferys JL, Mangione CM, Bass EB, Bressler NM, Gilson MM, et al. Evaluation of minimum clinically meaningful changes in scores on the National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ) SST report number 19. *Ophthalmic Epidemiol*. 2007;14(4):205–15.
234. Dong L, Childs A, Mangione C, Bass E, Bressler N, Hawkins B, et al. Health- and vision-related quality of life among patients with choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration at enrollment in randomized trials of submacular surgery: SST report No. 4. *Am J Ophthalmol*. 2004;138:91–108.
235. Mataftsi A, Koutsimpogeorgos D, Brazitikos P, Ziakas N, Haidich AB. Is conversion of decimal visual acuity measurements to logMAR values reliable? *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257(7):1513–7.
236. Falkenstein I, Cochran D, Azen S, Dustin L, Tammewar A, Kozak I, et al. Comparison of Visual Acuity in Macular Degeneration Patients Measured with Snellen and Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Charts. *Ophthalmology*. 2008;115(2):329–323.
237. Simunovic MP. Metamorphopsia and its quantification. *Retina*. 2015;35(7):1285–91.
238. Pesudovs K, Gothwal V, Wright T, Lamoureux E. Remediating serious flaws in the National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *J Cataract Refract Surg*. 2010;36:718–32.

CAPÍTULO VIII.

Anexos

ANEXO I. DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DEL HGURS.



DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN DEL HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO REINA SOFÍA ÁREA DE SALUD VII DE MURCIA

D^a Inmaculada Sellés Navarro, presidenta del Comité de Ética de la Investigación del Hospital General Universitario Reina Sofía, Área de Salud VII, Murcia Este, le notifica que en la sesión celebrada el 25/02/2020, se examinó la propuesta para que se lleve a cabo en este ámbito el proyecto: **"Evaluación de la calidad de vida en pacientes con DMAE neovascular en tratamiento con antiangiogénicos intravítreos según práctica clínica habitual"** que realizará, como Investigador principal, D. Ignacio Lozano García.

Que en esta reunión los miembros del CEI presentes que figuran en el Anexo I y se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente R.D. 1090/2015, y que el CEI, tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas BCP (CPMP/ICH/135/95), que regulan su funcionamiento.

Se considera que:

- o El estudio cumple con los principios y garantías de la Ley de Investigación Biomédica 14/2007, de 3 de Julio, y su realización es pertinente.
- o El seguro o la garantía financiera previstos son adecuados.
- o Se cumplen los requisitos de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, teniendo en cuenta los beneficios esperados.
- o El procedimiento para obtener el consentimiento informado de los pacientes es adecuado, incluyendo el modelo empleado para dicho documento y para la hoja de información a los mismos.
- o El plan de reclutamiento de sujetos previsto es adecuado, así como las compensaciones previstas para los sujetos por daños que pudieran derivarse de su participación en el estudio.
- o La capacidad del investigador, las instalaciones y medios disponibles son apropiados para llevar a cabo el estudio.
- o El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto a los postulados éticos.

Por lo que este Comité emite Dictamen Favorable. Para la realización de dicho estudio es indispensable obtener la aprobación de la Dirección Médica de este Hospital.

Murcia, a 25 de febrero de 2020

La Presidenta del CEI

 HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO
 REINA SOFÍA - MURCIA
 COMITE ETICO DE
 INVESTIGACION CLINICA
 Inmaculada Sellés Navarro



ANEXO I

Miembros del CEI presentes en la reunión:

- D^a Inmaculada Sellés Navarro, Presidenta
- D. Rafael de Paz Sánchez, Vicepresidente
- D. José Luís Otero Uribe, Secretario
- D^a María Jesús Avilés Inglés
- D. Alfredo Cano Reyes
- D^a María García Coronel
- D. Jesús Manuel Honorato Pérez
- D^a Ana Belén Sánchez García

ANEXO II. INFORMACIÓN SOBRE EL ESTUDIO Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.

DOCUMENTO INFORMATIVO Y CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA INVESTIGACION “EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON DMAE NEOVASCULAR EN TRATAMIENTO CON ANTIANGIOGÉNICOS INTRAVÍTREOS SEGÚN PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL”

Estimado paciente:

Se le invita a participar en el estudio que estamos llevando a cabo en este hospital en pacientes diagnosticados de degeneración macular asociada a la edad.

El objetivo de este estudio es valorar su calidad de vida relacionada con la visión.

Si participa en este estudio se le realizará una revisión oftalmológica, como a cualquiera de nuestros pacientes con esta patología, así como un cuestionario sobre su calidad de vida relacionada con la visión, un test de metamorfopsia y un test de sensibilidad al contraste.

Usted podrá retirarse del estudio en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación médico-paciente.

La práctica clínica se llevará a cabo según la declaración de Helsinki, convenio de Oviedo y Ley Orgánica 3/2018 sobre la protección de datos de carácter personal. De acuerdo con ello, los datos obtenidos de las pruebas se utilizarán para posibles publicaciones científicas, y solo estarán disponibles para los investigadores del estudio y en su historia clínica hospitalaria. En ningún caso figurarán sus datos personales en las publicaciones que se deriven de este estudio.

Yo, Ignacio Lozano García, responsable de la investigación clínica, he informado al paciente y he contestado sus dudas y preguntas. Si el paciente requiere contactar conmigo, puede hacerlo a través del email nach.lozano@gmail.com.

Le damos las gracias de antemano por haber leído esta página y por su posible colaboración.

**DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA INVESTIGACION
“EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON DMAE NEOVASCULAR EN
TRATAMIENTO CON ANTIANGIOGÉNICOS INTRAVÍTREOS SEGÚN PRÁCTICA CLÍNICA
HABITUAL”**

Yo _____, identificado con _____
He recibido suficiente información sobre esta investigación. He podido hacer preguntas sobre la misma. También he sido informado de forma clara, precisa y suficiente del manejo de los datos personales y médicos que se abran para la investigación: Estos datos serán tratados y custodiados con respeto a mi intimidad y a la vigente normativa de protección de datos. Sobre estos datos me asisten los derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición que podré ejercer mediante solicitud ante el investigador responsable en la dirección de contacto que figura en este documento. Estos datos no podrán ser cedidos sin mi consentimiento expreso y no lo otorgo en este acto.

He sido informado por el Dr. Ignacio Lozano García. Comprendo que mi participación es voluntaria. Comprendo que puedo retirarme del estudio en las siguientes situaciones: cuando quiera. Sin tener que dar explicaciones. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos. Presto libremente mi conformidad para participar en esta investigación titulada “EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON DMAE NEOVASCULAR EN TRATAMIENTO CON ANTIANGIOGÉNICOS INTRAVÍTREOS SEGÚN PRÁCTICA CLÍNICA HABITUAL”. Declaro que he leído y conozco el contenido del presente documento. Y, por ello, firmo este consentimiento informado de forma voluntaria, hasta que decida lo contrario. Al firmar este consentimiento no renuncio a ninguno de mis derechos.

Fecha: .. / .. /

Firma del participante D./D^a: _____

Firma del representante (si procede) _____

Le he explicado este proyecto al participante y he contestado todas sus preguntas. Creo que él comprende la información descrita en este documento y accede a participar en forma voluntaria.

Fecha _____

Firma del Investigador/a _____

Nombre del Investigador/a _____

Para cualquier duda o pregunta se puede comunicar con:

Investigador responsable: Ignacio Lozano García.

Correo electrónico: nach.lozano@gmail.com

REVOCACIÓN DE CONSENTIMIENTO:

Revoco el consentimiento prestado en fecha .. / .. / y no deseo proseguir en el estudio que los investigadores están llevando a cabo.

Fecha: .. / .. /

Firma del Investigador/a _____

Firma del participante D./D^a: _____

Firma del representante (si procede) _____

ANEXO III. FORMULARIO DE RECOGIDA DE DATOS GENÉRICO

FORMULARIO DATOS PACIENTES		Paciente nº: _ _ _ _
DATOS PACIENTE	Fecha inicio recogida datos: / /	
Número Historia Clínica:	SEXO: V / M	
Fecha de nacimiento: _ _ / _ _ / _ _ _ _		
Edad:		
Estado civil: soltero / casado / separado / viudo		
Situación laboral actual: empleo / desempleo / jubilado		
Dificultades para revisiones: SI / NO.		

ANTECEDENTES PERSONALES
1. Tabaquismo: fumador activo / Ex fumador / Nunca
2. HTA: Sí / No
3. DM: DM I / DM II / No
4. DLP: Sí / No
5. Otros (afectación estado general):

ANTECEDENTES OFTALMOLÓGICOS
1. Cirugía de catarata: OD / OI / No.
2. Otras cirugías: Sí / No
3. Ambliopía
4. Otros

CUESTIONARIO NEI VFQ-25	
Fecha de realización: / /	Realizado por: Paciente / Familiar / Cuidador
ITEMS EVALUADOS:	Puntuación
Salud general (1, A1):	
Visión General (2, A2):	
Dolor ocular (4, 19):	
Visión cercana (5, 6, 7, A3, A4, A5):	
Visión distancia (8, 9, 14, A6, A7, A8):	
Desempeño social (11, 13, A9):	
Salud mental (3, 21, 22, 25, A12):	
Dificultades de rol (17, 18, A11a, A11b):	
Dependencia (20, 23, 24, A13):	
Conducir (15c, 16, 16a):	
Visión de color (12):	
Visión periférica (10):	
Puntuación total (NEI VFQ-25 score total)	

Ojo estudiado: OD / OI

TEST M-CHARTS	
<ul style="list-style-type: none"> - M-score horizontal: - M-score vertical: - M-Score total: 	M-CHARTS: positivo / negativo
TEST CSV 1000E	
<ul style="list-style-type: none"> - A (3 cpd): - B (6 cpd): - C (12 cpd): - D (18 cpd): 	

<p>OCT mácula (espesor macular central (EMC) en la inclusión en el estudio: ___ ___ μm</p> <ul style="list-style-type: none"> - ACTIVIDAD de la NV; en el momento del test*: SI / NO - SUBTIPO DE NVM antes de la primera inyección intravítrea*: 1 / 2 / 3 / mixta
<p>OCT capa fibras nerviosas peripapilar (grosor CFNRp global) en la inclusión: ___ ___ μm</p>
<p>Número total de inyecciones intravítreas hasta la fecha*:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fármaco administrado (monoterapia): - Switch de fármacos: SI / NO - Fecha inicio de tratamiento: - Fecha de última inyección intravítrea: - Duración total del tratamiento (meses):

<p>MAVC BINOCULAR: LEJOS: decimal: __ Conversion ETDRS: Presión intraocular:</p> <p style="text-align: center;">CERCA (J1-J11): J _</p>
<p>MAVC monocular de lejos del ojo estudiado en la actualidad (MAVC ACTUAL):</p> <p>MAVC monocular de lejos del ojo estudiado inicialmente (MAVC INICIAL*):</p> <p>Progresión de la MAVC monocular*: mejoría / estabilidad / empeoramiento</p>

*sólo en los del grupo estudio.

ANEXO IV. FORMULARIO DE RECOGIDA DE DATOS DE SENSIBILIDAD AL CONTRASTE

