

Trabajo Fin de Grado
Grado en Medicina

Tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad neovascular con antiangiogénicos: Resultados de vida real en el Hospital Universitario de Cruces

Autor:
Alfonso Rodríguez Urzay
Director/a:
Alejandro Fonollosa Calduch

© 2020, Alfonso Rodríguez Urzay

Leioa, 20 de Abril de 2020

ÍNDICE

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	3
2.1. DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD.....	3
2.2. DMAE NEOVASCULAR	4
2.3. TRATAMIENTO ANTIANGIOGÉNICO	5
3. OBJETIVOS	7
4. MATERIAL Y MÉTODOS.....	8
4.1. SUJETOS DE ESTUDIO.....	8
4.2. DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO	8
4.3. TRATAMIENTO INTRAVÍTREO.....	10
4.4. RECOGIDA DE DATOS Y VARIABLES	11
4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	11
5. RESULTADOS.....	12
5.1. DATOS GENERALES	12
5.2. TRATAMIENTOS UTILIZADOS	12
5.3. RESULTADOS FUNCIONALES Y ANATÓMICOS	14
5.4. FACTORES PREDICTORES DE LA RESPUESTA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL	15
6. DISCUSIÓN	17
7. CONCLUSIONES	21
8. BIBLIOGRAFÍA	22

1. RESUMEN

Introducción - La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) representa la primera causa de pérdida visual y ceguera irreversible en los países desarrollados. Es una enfermedad degenerativa de la porción central de la retina, la macula.

La forma neovascular es la que peor pronóstico visual tiene. Constituye el 10 a 15% de los diagnósticos de DMAE, no obstante, representa más del 80% de los casos de pérdida de agudeza visual severa o ceguera. Se caracteriza por una rápida distorsión y pérdida de la visión central en un periodo de semanas a meses. En la patogenia de la enfermedad desempeña un papel muy relevante el factor de crecimiento endotelial (VEGF, *Vascular endothelial growth factor*) que produce el crecimiento de neovasos por debajo del epitelio pigmentario de la retina y en el espacio subretiniano, dando lugar a exudación, hemorragias y desestructuración de la mácula.

El pronóstico de la DMAE neovascular ha cambiado radicalmente desde la aparición de los tratamientos con anti-VEGF intravítreos. Ranibizumab (fragmento de anticuerpo monoclonal) y bevacizumab (anticuerpo monoclonal) fueron los primeros fármacos en demostrar eficacia y seguridad en el tratamiento de la enfermedad. Ranibizumab fue aprobado en 2006 en base a los estudios ANCHOR y MARINA, los cuales demostraron una ganancia en agudeza visual de 8.5-11.3 letras y 6.5-7.2 letras respectivamente a los 12 meses con una pauta de tratamiento mensual. En 2011 la eficacia de aflibercept (proteína de fusión que bloquea el VEGF y el factor de crecimiento placentario) fue demostrada en el estudio VIEW; aflibercept cada dos meses tras una fase de inducción de 3 inyecciones mensuales resultó no inferior y clínicamente equivalente al ranibizumab para el mantenimiento de la agudeza visual.

Los resultados de los ensayos clínicos pivotaes mostraron una mejoría de la agudeza visual de los pacientes a expensas de una gran frecuencia de tratamiento y de visitas de los pacientes (en algunos casos tratamientos mensuales). Esta estrategia terapéutica, en un contexto de gran volumen de pacientes, es muy compleja de llevar a cabo en la práctica clínica; tanto es así que diversos estudios sobre resultados en “vida real” han demostrado un número de inyecciones muy inferior al de los ensayos clínicos y un pronóstico visual mucho peor.

Objetivos - Valorar la efectividad y seguridad del tratamiento de la DMAE neovascular y analizar factores clínicos relacionados con el pronóstico funcional y estructural en un contexto de práctica clínica de vida real.

Materiales - Se trata de un estudio retrospectivo, observacional y unicéntrico para evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento actual de la DMAE neovascular en una situación clínica de vida real en el Hospital Universitario de Cruces. El estudio incluyó 143 ojos de 122 pacientes diagnosticados de Degeneración macular asociada a la edad de tipo neovascular entre el 2015 y 2016, que recibieron tratamiento con inyecciones de anti-VEGF intravítreas y un seguimiento de al menos dos años desde el diagnóstico.

Resultados - De los 143 ojos estudiados, 48 (33.6%) pertenecían a hombres y 95 (66.4%) a mujeres. La edad media de los participantes era de 81.7 ± 8.39 años (rango 59 - 97 años). La agudeza visual LogMAR media en el momento del diagnóstico era de 0.50 [0.30; 0.80], 0.40 [0.20; 0.70] ($p < 0.001$) tras el primer año de tratamiento y 0.40 [0.20; 0.70] ($p = 0.1968$) al finalizar los dos años de seguimiento.

Tras finalizar los dos años de tratamiento se observó una mejoría de agudeza visual en un 45% de los casos, mientras que en el 18 % se mantuvo agudeza visual.

El grosor macular central medio medido por OCT era de 352 micras [292; 426] en el diagnóstico, 273 micras [232; 324] al año y 257 micras [228; 321] al finalizar el estudio. La disminución media de grosor macular central a los 2 años respecto al basal fue de 85 micras (161.5-10), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$).

El número medio de inyecciones el primer año fue de 8 [6-9], el segundo 5 [3-7] y el total 13 [10-15]. En un 3.5 % de los casos se observó rotura del epitelio pigmentario de la retina.

Ranibizumab fue el fármaco que con mayor frecuencia se utilizó como primera opción terapéutica. 74 ojos (51.7%) fueron tratados inicialmente con ranibizumab, 40 (28%) con aflibercept y 29 (20.3%) con bevacizumab. 79 pacientes (55.2%) tuvieron que someterse a un cambio de tratamiento, entre los cuales 81% pasaron a ser tratados con aflibercept.

El análisis estadístico demostró las siguientes asociaciones estadísticamente significativas a los 2 años de seguimiento. Fueron predictores de peor resultado estructural (mayor grosor macular) un mayor número de visitas ($p < 0.001$) y un menor número de inyecciones ($p < 0.01$). La edad se asoció a peor resultado funcional (a más edad pero agudeza visual). Finalmente el número de visitas se asoció a mejor agudeza visual ($p < 0.001$)

Conclusión - La terapia con antiangiogénicos ha demostrado su eficacia mejorando la agudeza visual en un porcentaje importante de pacientes y disminuyendo el grosor macular central de los pacientes tratados en el Hospital Universitario de Cruces. Sin embargo, el número de inyecciones realizado ha sido en general superior al de otros estudios de vida real. Estos resultados podrían ayudar a revisar las estrategias terapéuticas de los retinólogos del Hospital Universitario Cruces

Palabras clave - degeneración macular asociada a la edad; antiangiogénicos; vida real

2. INTRODUCCIÓN

2.1. DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es la principal causa de pérdida visual y ceguera en países desarrollados. Su prevalencia es del 10% de la población con más de 60 años y alcanza un 30% en mayores de 75 años.^{1,2} Se espera que para 2040 el número de afectados por la enfermedad ascienda a los 300 millones de afectados, lo que supone un problema de salud pública considerable con un gran impacto socioeconómico.³

La DMAE es una enfermedad degenerativa progresiva de la porción central de la retina, la macula.²⁻⁵ La macula contiene la mayor concentración de fotorreceptores (FR) en la retina. Es la zona con mayor calidad visual y la que determina la agudeza visual, permitiendo la lectura y el reconocimiento de caras.¹ La DMAE conlleva una pérdida gradual de la visión central. Es una enfermedad altamente invalidante que afecta a los pacientes en áreas físicas, sociales y emocionales.^{2,3}

La patogenia de la enfermedad no es del todo clara, se cree que es el resultado de la interacción de factores metabólicos, genéticos y ambientales.^{2,3} En cambio sí que se

conocen algunos factores de riesgo. Incluyen la edad, el consumo de tabaco, factores dietéticos, como el consumo excesivo de ciertas grasas y la carencia de ácidos grasos poliinsaturados omega-3 y antioxidantes, la enfermedad cardiovascular, la hipercolesterolemia y la hipertensión arterial.¹⁻⁶ La edad es el mayor predictor de la enfermedad. El riesgo de padecer la enfermedad es tres veces mayor en mayores de 75 que en pacientes de entre 65 y 74 años.²⁻⁶ El consumo de tabaco es el factor ambiental más importante en el desarrollo de la enfermedad, llegando a duplicar el riesgo de desarrollar la enfermedad.²

Se ha demostrado que el factor genético tiene influencia en esta enfermedad. La degeneración macular se ha relacionado con diferentes polimorfismos genéticos relacionados con la cascada del complemento, la respuesta inflamatoria y la homeostasis de la retina. El polimorfismo más estudiado es el Tyr402His en el factor H del complemento (CFH), un potente inhibidor de la vía alternativa del complemento.^{2-5, 7}

El epitelio pigmentario de la retina se relaciona anteriormente con los fotorreceptores (FR) y posteriormente con la membrana de Bruch, junto con la que forma la barrera hemato-retiniana externa. Entre sus funciones destacan la fagocitosis de los segmentos externos de los FR, el transporte de nutrientes y la liberación de citoquinas.^{1, 3} Con la edad el EPR va perdiendo su capacidad de catabolizar y eliminar sustancias desecho. La consecuencia de esto es la acumulación de detritus debajo del EPR, denominadas drusas.²⁻⁵ En aquellos pacientes con los factores de riesgo ya descritos, este depósito será mayor. La progresión de las drusas genera un daño en el EPR, que sumado a una respuesta inflamatoria crónica aberrante, produce degeneración de los fotorreceptores y en último término grandes zonas de atrofia en la retina.^{2, 4} La edad también afecta la calidad de los vasos coroideos, lo que se traduce en un menor aporte de oxígeno. La hipoxia desencadena la secreción de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que contribuye al desarrollo de neovasos.⁷

2.2. DMAE NEOVASCULAR

Antiguamente se clasificaba la DMAE en dos: la DMAE seca (o atrófica) y la DMAE húmeda hemorrágica (o neovascular). En la actualidad, se utiliza la clasificación propuesta por el grupo de investigación AREDS (*Age-Related Eye Disease Study*), que

define tres estadios según la gravedad de la patología: DMAE precoz, DMAE intermedia y DMAE avanzada. La DMAE avanzada incluye la atrofia geográfica y la neovascularización.⁸ La forma atrófica es la más frecuente, supone el 90% de los casos de DMAE. La enfermedad evoluciona de forma lenta y bilateral, hasta que en el plazo de meses a años los pacientes pierden la visión central de manera irreversible.¹

La forma neovascular es la que peor pronóstico visual tiene. Constituye el 10 a 15% de los diagnósticos de DMAE, no obstante, representa más del 80% de los casos de pérdida de agudeza visual severa o ceguera.^{2,4} Se caracteriza por una rápida distorsión y pérdida de la visión central en un periodo de días a semanas.

En la patogenia de la enfermedad desempeña un papel muy relevante el factor de crecimiento endotelial (VEGF, *Vascular endothelial growth factor*), producido en la retina en condiciones de hipoxia, y que produce el crecimiento de neovasos por debajo del epitelio pigmentario de la retina y en el espacio subretiniano.²⁻⁵

Las membranas neovasculares son vasos patológicos, propensos a la hemorragia, dando lugar a exudación, hemorragias y desestructuración de la mácula. Dicha exudación se asocia a edema macular y desprendimiento exudativo de la retina, produciendo distorsión de la visión (metamorfopsias) y disminución de la agudeza visual. Estos síntomas aparecen gradualmente, pero la hemorragia de una membrana neovascular causa pérdida de visión repentina. La hemorragia abundante o repetitiva genera fibrosis, y en estadios finales la formación de una cicatriz central denominada cicatriz disciforme. Lo que implica la destrucción total de macula produciendo ceguera central permanente (escotoma absoluto).^{1,7}

2.3. TRATAMIENTO ANTIANGIOGÉNICO

En las últimas dos décadas, ha habido números cambios en el manejo de la de la DMAE neovascular. Las opciones terapéuticas estaban limitadas a la cirugía o a la fotocoagulación laser, que presentaba un alto índice de recurrencias y podía llegar a producir pérdida de visión.⁹ En 1999, se aprobó la utilización de la terapia fotodinámica (TFD). Esta terapia consiste en la inyección intravenosa de un fármaco fotosensible, verteporfin (Visudyne®), que posteriormente se activa a nivel de la retina con estimulación laser de longitud de onda roja sobre la zona que se desea tratar.^{2,9} La TFD

conseguía limitar la pérdida visual aunque rara vez la estabilizaba o mejoraba, también presentaba un alto número de recidivas y por lo tanto precisaba reintervenciones frecuentes.²

El pronóstico de la DMAE neovascular ha mejorado radicalmente desde la aparición de los tratamientos con anti-VEGF intravítreos.⁹⁻¹³ Ranibizumab (fragmento de anticuerpo monoclonal) y bevacizumab (anticuerpo monoclonal) fueron los primeros fármacos en demostrar eficacia y seguridad en el tratamiento de la enfermedad.^{2-4,9}

Ranibizumab fue aprobado en 2006 en base a los estudios MARINA y ANCHOR^{14, 15}, los cuales demostraron una ganancia en agudeza visual de 8.5-11.3 letras y 6.5-7.2 letras respectivamente en 12 meses con una pauta de tratamiento mensual. Bevacizumab es un anticuerpo anti-VEGF creado originalmente para uso sistémico en el tratamiento quimioterápico de cierto tipo de tumores. En oftalmología se utiliza fuera de ficha técnica en el tratamiento intravítreo de la DMAE neovascular. Distintos estudios han demostrado la eficacia de bevacizumab intravítreo.^{16, 17} El estudio CATT (*Comparison of Age related macular degeneration Treatment Trials*), diseñado para comparar la efectividad entre el ranibizumab y bevacizumab, demostró que ambos fármacos poseen una eficacia similar en ganancia de agudeza visual en 24 meses y que no había diferencias en frecuencia de eventos adversos.¹⁸ En base a estos resultados y a su bajo coste (30\$ para bevacizumab, 1950\$ para ranibizumab) su uso se ha promovido en sistemas públicos de salud.

En 2011 la eficacia de aflibercept, una proteína de fusión recombinante que actúa como un receptor anzuelo soluble que se une al VEGF-A (factor de crecimiento endotelial vascular-A) y al PlGF (factor de crecimiento placentario), fue demostrada en el estudio VIEW.² Aflibercept cada dos meses tras una fase de inducción de 3 inyecciones mensuales resultó no inferior y clínicamente equivalente al ranibizumab para el mantenimiento de la agudeza visual.¹⁹

Los resultados de los ensayos clínicos pivotaes mostraron una mejoría de la agudeza visual de los pacientes a expensas de una gran frecuencia de tratamiento y de visitas de los pacientes (en algunos casos tratamientos mensuales). Esta estrategia terapéutica, en un contexto de gran volumen de pacientes, es muy compleja de llevar a cabo en la

práctica clínica. Se han creado diversas pautas de tratamiento para intentar disminuir la carga que supone tanto para el paciente como para el sistema sanitario.

La estrategia PRN (pro-re-nata) se fundamenta en el seguimiento mensual del paciente y en su retratamiento ante la evidencia de reactivación de la enfermedad, determinada por la disminución de la agudeza visual y por los hallazgos encontrados en la tomografía de coherencia óptica (OCT). La ventaja de este protocolo es que permite individualizar el tratamiento en cada paciente, disminuyendo el número de inyecciones. La principal limitación de esta estrategia es que *trata* la recidiva pero no la *previene*. Cada recidiva tiene el riesgo de provocar un daño estructural irreversible.^{20, 21} Además, supone una carga importante para el sistema de salud debido al alto número de visitas necesario

Para superar las limitaciones de la estrategia PRN, se ha creado otra pauta de tratamiento, el protocolo *treat and extend* (T&E). Este régimen de tratamiento se basa en el retratamiento precoz de la enfermedad independientemente de su reactivación, buscando adelantarse a las recurrencias de la enfermedad. Se realiza una dosis de carga de 3 inyecciones (1 al mes) y después se sigue tratando al paciente aun no existiendo recidiva. Se amplían progresivamente los intervalos entre reinyecciones (de 2 semanas en 2 semanas) si no hay actividad en la OCT hasta encontrar el intervalo individual óptimo de tratamiento del paciente. Los resultados visuales de estos regímenes parecen ser más favorables que con los regímenes PRN. La estrategia T&E ha disminuye el número de visitas respecto al PRN.^{20, 21}

Aunque ambas estrategias suponen un avance respecto a los tratamientos fijos mensuales, la carga asistencial sigue siendo importante. Este hecho, junto a las circunstancias concretas de los pacientes con DMAE (edad avanzada, pluripatológicos) se traduce normalmente en un infratratamiento y por lo tanto riesgo de ceguera, tal y como han revelado diversos estudios sobre resultados en “vida real”.^{10-13, 22, 23}

3. OBJETIVOS

Valorar la efectividad y seguridad del tratamiento de la DMAE neovascular y analizar factores clínicos relacionados con el pronóstico funcional y estructural en un contexto de práctica clínica de vida real.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional y unicéntrico para evaluar la efectividad y seguridad del tratamiento actual de la DMAE neovascular en una situación clínica de vida real en el Hospital Universitario de Cruces. Se solicitó al CEIC OSI Ezkerraldea.Enkarterri-Cruces la exención de la obtención de un nuevo consentimiento informado para el estudio ya que los pacientes en el consentimiento informado del procedimiento consintieron que los datos del mismo se pudieran utilizar con fines docentes e investigadores (se adjuntan consentimientos informados). El estudio contó con la aprobación del Comité Ético del hospital. (Código E20/12)

4.1. SUJETOS DE ESTUDIO

Este estudio retrospectivo incluyó 143 ojos de 122 pacientes. Para realizar el estudio, se incluyeron todos los pacientes diagnosticados de Degeneración macular asociada a la edad de tipo neovascular entre el 2015 y 2016, que recibieron tratamiento con inyecciones de anti-VEGF intravítreas y un seguimiento de al menos dos años desde el diagnóstico. Los pacientes se detectaron solicitando al servicio de documentación médica del Hospital Universitario Cruces un listado codificado de pacientes con diagnóstico de Degeneración macular asociado a la edad diagnosticados en 2015 y 2016

Se incluyeron pacientes de cualquier edad y sexo. No obstante, se excluyeron del estudio todos los pacientes tratados previamente con antiangiogénicos, pacientes que por el motivo que fuese no concluyeron los dos años de seguimiento, pacientes con otras enfermedades retinianas (p.ej edema macular diabético) que pudieran confundir los resultados y pacientes en los que no conste en la historia los resultados de las variables de agudeza visual y grosor macular central.

4.2. DIAGNÓSTICO Y SEGUIMIENTO

En el momento del diagnóstico y las visitas de seguimiento, todos los pacientes se sometieron a un estudio oftalmológico completo. Entre estas pruebas cabe destacar el estudio de la agudeza visual mediante el test de Snellen y la realización de la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT)

- El test de Snellen es una prueba para evaluar la agudeza visual (AV) mediante una tabla que se conoce con el nombre de Tabla de Snellen. **(Ilustración 1)** Los pacientes deben identificar las letras que aparecen en la tabla de Snellen. A cada una de esas filas, se le asigna una determinada agudeza visual. La última línea que el paciente es capaz de leer determinará su agudeza visual. El test de Snellen se suele utilizar en la práctica clínica pero no es tan preciso como otros test como el número de letras o el log MAR (logaritmo decimal del tamaño angular), más utilizados en contexto de ensayos clínicos. Para el análisis estadístico se convirtieron los resultados de los pacientes en la medida log MAR o letras mediante tablas de equivalencia, tal y como se hace en la mayoría de publicaciones.

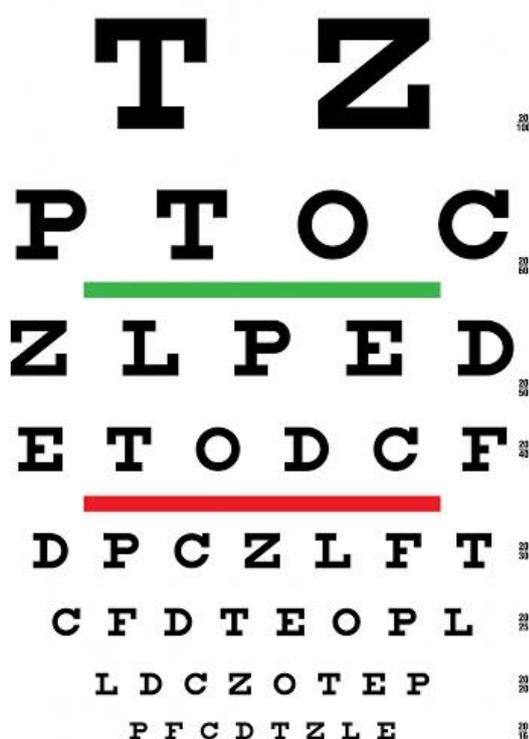


Figura 1- Tabla de Snellen

- La Tomografía de coherencia óptica (OCT) es una prueba rápida, no invasiva, con mínimas molestias para el paciente y fácil de interpretar. En el momento actual ha desbancado a las demás pruebas en el estudio de la DMAE exudativa. Permite detectar la actividad de la enfermedad y valorar la respuesta a los diferentes

tratamientos. El grosor macular central (GMC) se midió en el diagnóstico y en cada visita sucesiva mediante OCT.

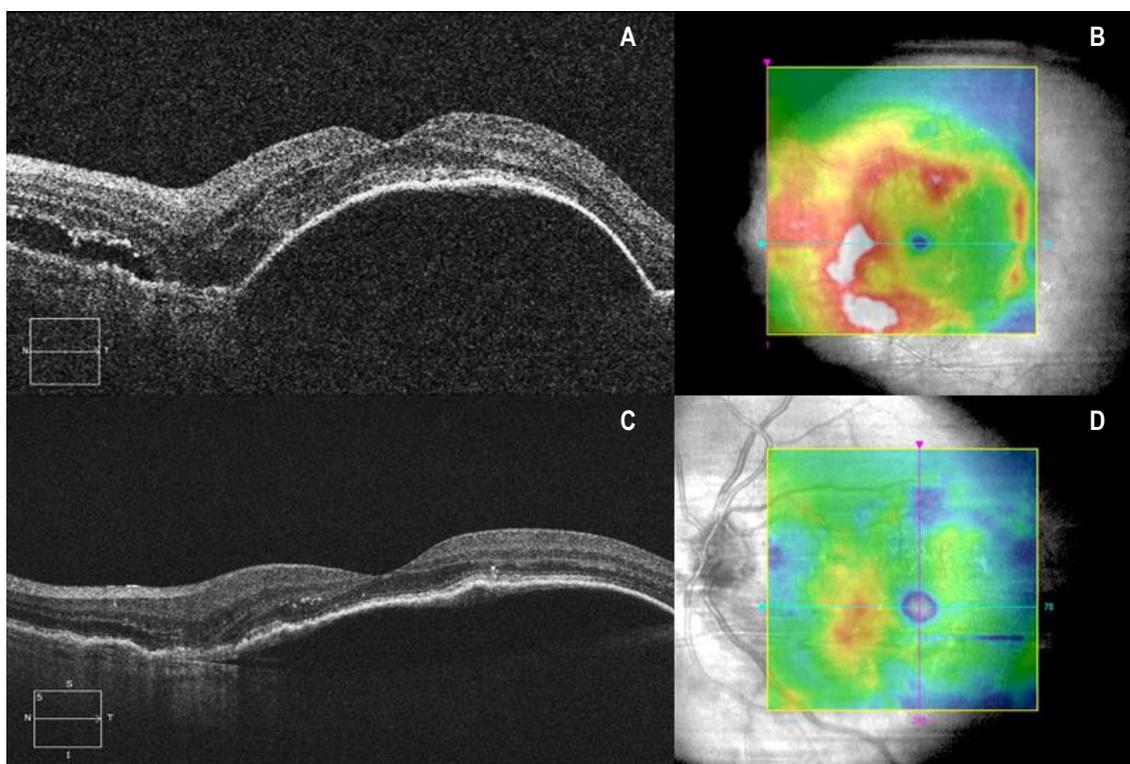


Figura 2- Resultados OCT de un paciente tratado con anti-VEGF en Hospital Universitario de Cruces. (A) Debut; desprendimiento del EPR asociado a fluido subretiniano. (B) Mapa de grosores (tonos rojos y blancos: aumento grosor). (C) Tras 2 Avastin, disminución del desprendimiento del EPR ausencia de fluido subretiniano. (D) Disminución de grosor.

4.3. TRATAMIENTO INTRAVÍTREO

Este estudio incluyó pacientes tratados durante dos años con ranibizumab (0.5 mg/0.1 mL), bevacizumab (1.25 mg/0.1 mL) o aflibercept (2 mg/0.1 mL). El fármaco utilizado como primera opción depende de las preferencias de cada retinólogo. Los profesionales del servicio de oftalmología del Hospital Universitario de Cruces utilizan el protocolo Treat and Extend (T&E) para el tratamiento de la DMAE neovascular. Todos los pacientes recibieron una dosis de carga, la cual consiste en una inyección mensual durante tres meses, seguida de las inyecciones necesarias según la evolución individual de cada paciente siguiendo el protocolo T&E. En caso de mala evolución, se realizaron los ajustes necesarios en el tratamiento de los pacientes incluyendo el cambio de fármaco.

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado antes del comienzo del tratamiento. Las inyecciones se realizaron en una sala blanca bajo anestesia tópica seguido de la aplicación de antibiótico tópico de amplio espectro al final del procedimiento. Este procedimiento no está exento de riesgos. Los efectos adversos que pueden ocurrir son la endoftalmitis, hemorragia intravítrea, desprendimiento de retina y rotura del epitelio pigmentario de la retina.

4.4. RECOGIDA DE DATOS Y VARIABLES

Los datos del estudio se recogieron desde las historias clínicas de los pacientes registradas en Osabide Global en una base de datos especialmente diseñada recibiendo cada paciente un número de código.

Las variables principales de estudio fueron el cambio medio de AV medido en LogMAR respecto al basal al año y a los 2 años y el cambio de grosor macular central respecto al basal al año a y a los 2 años. Las variables secundarias fueron el porcentaje de pacientes que ganaron, perdieron o mantuvieron agudeza visual, el número de inyecciones y visitas, el coste de los tratamientos y la influencia de las características basales, número de inyecciones y visitas en el cambio de AV y GMC.

Los datos han sido tratados conforme estipula la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD 15/1999 de 13 de diciembre. BOE 14 de diciembre de 1999).

4.5. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los análisis se realizaron con el programa estadístico R: *A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing*. Las variables categóricas se expresaron como porcentaje. Las variables continuas se expresaron como media (desviación estándar) si seguían una distribución normal o mediana (rango intercuartil) en caso contrario.

Se realizaron modelos de regresión lineal para analizar el cambio a 1 año, 2 años y total ajustando por edad, el sexo, el número de inyecciones, el número de visitas y el tratamiento y el valor basal. Se fueron excluyendo las variables que perdían la

significación estadística hasta quedarnos con los modelos finales que se presentan. Se consideró estadísticamente significativo un p-valor <0.05.

5. RESULTADOS

5.1. DATOS GENERALES

Las características de los pacientes se muestran en la **Tabla 2**. De los 143 ojos estudiados, 48 (33.6%) pertenecían a hombres y 95 (66.4%) a mujeres. La edad media de los participantes era de 81.7 ± 8.39 años (rango 59 - 97 años). La agudeza visual media de los pacientes en el momento del diagnóstico era de 0.50 [0.30; 0.80]. El grosor macular central medio medido por OCT era de 352 micras [292; 426]. El coste total de los tratamientos realizados fue 336749 € únicamente en fármacos anti-VEGF en los dos años de tratamiento, lo que supone un gasto de 1177.5 € por paciente al año.

Tabla 1. Costes tratamiento con anti-VEGF

	Ranibizumab	Bevacizumab	Aflibercept	Total
Gasto total	97639,5 €	12312 €	226797,5 €	336749 €

El número medio de inyecciones recibidas en dos años fue de 13 [10.0; 15.0], 8 fueron administradas de media el primer año y 5 inyecciones el segundo año. En este intervalo de tiempo los pacientes se desplazaron de media al Hospital Universitario de Cruces 24 veces [21.0; 28.0], incluido desplazamientos con intención de tratar y de seguimiento. 138 (96.5%) pacientes no sufrieron ninguna complicación en los dos años de seguimiento.

5 pacientes (3.5%) sufrieron una rotura del epitelio pigmentario de la retina. No se produjo ningún caso de endoftalmitis, hemorragia intravítrea ni desprendimiento de retina.

5.2. TRATAMIENTOS UTILIZADOS

De entre los tratamientos utilizados, ranibizumab fue el fármaco que con mayor frecuencia se utilizó como primera opción terapéutica. 74 pacientes (51.7%) recibieron

como primera opción terapéutica ranibizumab, 40 (28.0%) recibieron aflibercept y 29 (20.3%) recibieron bevacizumab.

64 pacientes recibieron un único tratamiento durante los 2 años de seguimiento. 79 pacientes (55.2%) tuvieron que someterse a un cambio de tratamiento. Cuando se cambiaba de tratamiento lo más habitual era pasar a aflibercept como se observa en la **Figura 3**. 64 (81%) de los pacientes fueron tratados con aflibercept como terapia de rescate, 13 con bevacizumab (16.5%) y 2 (2.5%) con ranibizumab. 17 participantes necesitaron un segundo cambio de tratamiento, 7 (41.2%) cambiaron a aflibercept, 6 (35.3%) a bevacizumab y 4 (23.5%) a ranibizumab.

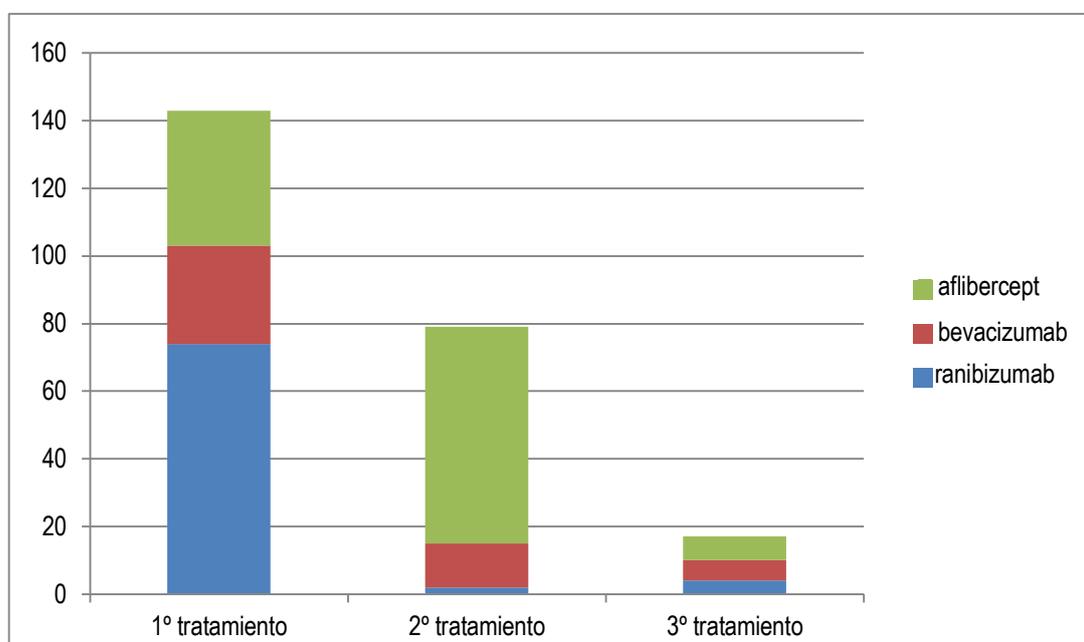


Figura 3- Tipo de fármaco utilizado inicialmente y en los cambios de tratamiento. Se puede observar que ranibizumab fue el fármaco que con mayor frecuencia se utilizó como primera opción terapéutica. No obstante, cuando se cambiaba de tratamiento lo más habitual era pasar a aflibercept.

Tabla 2. Datos demográficos y resultados obtenidos en dos años de seguimiento

	N=143	N
Sexo:		143
Hombre	48 (33.6%)	
Mujer	95 (66.4%)	
Edad	81.7 (8.39)	143
Agudeza visual basal	0.50 [0.30;0.80]	143
Grosor macular central basal	352 [292;426]	140
Número de inyecciones 1 año	8.00 [6.00;9.00]	143
Número de inyecciones 2 años	5.00 [3.00;7.00]	143
Número de inyecciones total	13.0 [10.0;15.0]	143
Número de visitas	24.0 [21.0;28.0]	143
Complicaciones:		143
Ninguna	138 (96.5%)	
REPR	5 (3.50%)	
Tratamiento 1:		143
Aflibercept	40 (28.0%)	
Bevacizumab	29 (20.3%)	
Ranibizumab	74 (51.7%)	
Tratamiento 2:		79
Aflibercept	64 (81.0%)	
Becavacizumab	13 (16.5%)	
Ranibizumab	2 (2.53%)	
Tratamiento 3:		17
Aflibercept	7 (41.2%)	
Becavacizumab	6 (35.3%)	
Ranibizumab	4 (23.5%)	
Empezaron con Aflibercept y cambiaron de tratamiento	9 (8.04%)	112
Empezaron con Bevacizumab y cambiaron de tratamiento	18 (13.6%)	132
Empezaron con Ranibizumab y cambiaron de tratamiento	52 (43.0%)	121

REPR: rotura del epitelio pigmentario de la retina.

5.3. RESULTADOS FUNCIONALES Y ANATÓMICOS

La agudeza visual media de los pacientes era de 0.50 [0.30; 0.80] en el momento del diagnóstico, 0.40 [0.20; 0.70] tras el primer año de tratamiento y 0.40 [0.20; 0.70] al finalizar los dos años de seguimiento. Como se puede observar en la **Tabla 3**, durante el primer año de tratamiento hubo una mejoría estadísticamente significativa de 0.10 LogMAR en la AV ($p < 0,001$). No obstante, el segundo año no se demostró ninguna mejoría en la AV. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre la agudeza visual a 2 años y la basal ($p = 0.1968$).

Tras finalizar los dos años de tratamiento 45% de los casos presentaron una mejoría de ≥ 5 letras en su AV, mientras que en el 18 % de los participantes del estudio se mantuvo la AV. Por otra parte el 36% de los participantes perdieron AV.

El grosor macular central medio medido por OCT era de 352 micras [292; 426] en el diagnóstico, 273 micras [232; 324] al año y 257 micras [228; 321] al finalizar el estudio. La disminución media de grosor macular central a los 2 años respecto al basal fue de 85 micras (161.5-10), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.001$). La mayor disminución de GMC se observó en el primer año de tratamiento con una mejoría de 64 micras ($p < 0,001$). El segundo año la disminución media del GMC fue de 9 micras ($p = 0,005$).

Tabla 3. Resultados del tratamiento con antiangiogénicos intravítreos en términos de agudeza visual y anatómicos

	1º año de tratamiento	2º año de tratamiento	Final del tratamiento
Mejoría AV	-0.10 [-0.30;0.00]*	0.00 [0.00;0.20]*	0.00 [-0.25;0.20] ($p = 0.1968$)
Mejoría GMC	-64.00 [-137.50;-3.00]*	-9.00 [-53.00;9.00] ‡	-85.00 [-161.50;-10.00] ($p < 0.001$)

AV: agudeza visual; GMC: grosor macular central; * $p < 0.001$; ‡ $p = 0,005$

5.4. FACTORES PREDICTORES DE LA RESPUESTA ESTRUCTURAL Y FUNCIONAL

Se analizó si la edad, el sexo, el número de visitas, el número de inyecciones y el tipo de tratamiento de inicio podrían ser predictores de respuesta estructural (grosor macular central) y funcional (agudeza visual) a 2 años. No se encontró asociación estadísticamente significativa entre la respuesta funcional o anatómica y el sexo, ni el tipo de tratamiento de inicio. No obstante el análisis sí demostró las siguientes asociaciones estadísticamente significativas a los 2 años de seguimiento:

- Fueron predictores de peor resultado estructural (mayor grosor macular) un mayor número de visitas ($p < 0.001$) y un menor número de inyecciones ($p < 0.01$).
- La edad se asoció a peor resultado funcional (a más edad pero agudeza visual)
- Finalmente el número de visitas se asoció a mejor agudeza visual ($p < 0.001$)

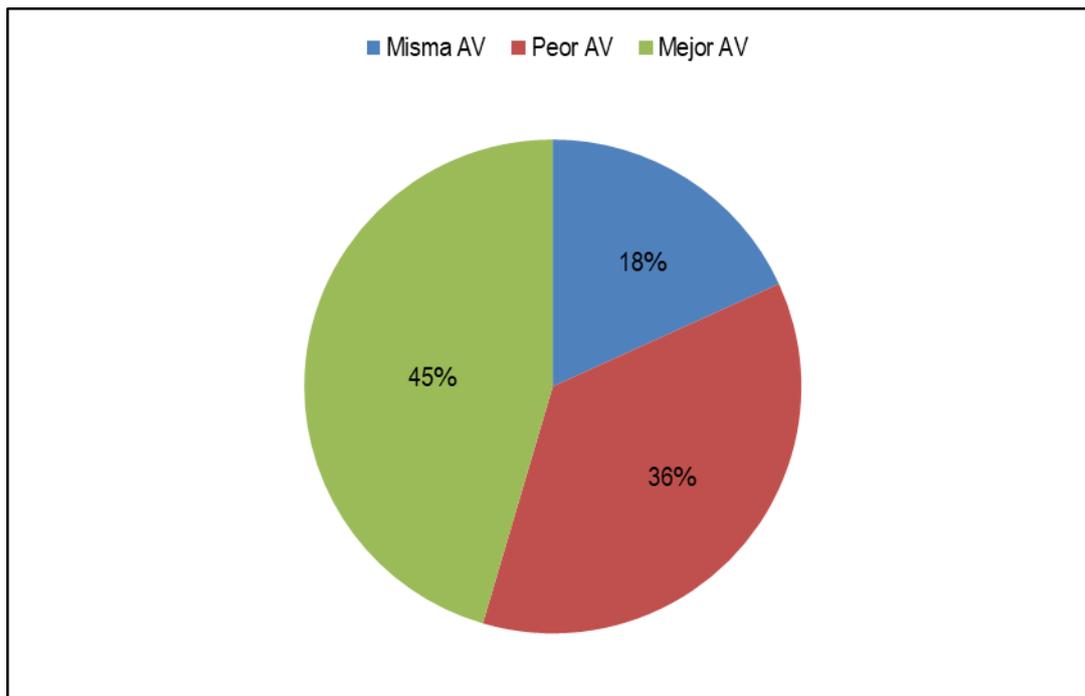


Figura 4. Resultados funcionales tras dos años de tratamiento con anti-VEGF en el Hospital Universitario de Cruces. Esta grafica representa los porcentajes de pacientes que tras dos años de tratamiento antiangiogénico se han beneficiado de una mejoría en su agudeza visual (45%), los que se han mantenido estables durante el periodo de seguimiento (18%) y los que a pesar del tratamiento han perdido agudeza visual (36%).

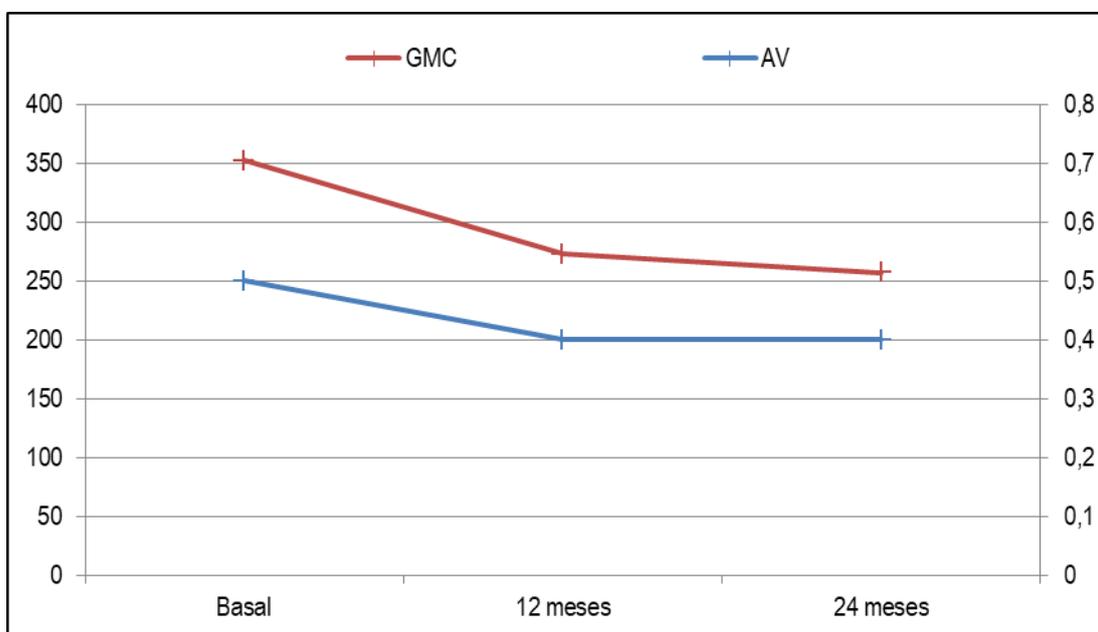


Figura 5- Evolución de la repuesta funcional (AV) y estructural (GMC) en dos años de tratamiento con anti-VEGF. El eje de la izquierda representa el GMC y el de la dercha la AV (logMAR).

6. DISCUSIÓN

En el presente estudio hemos valorado la efectividad y seguridad del tratamiento con anti-VEGF en pacientes con DMAE neovascular en un contexto de vida real en el hospital universitario Cruces. El 63% de los pacientes mejoraron o mantuvieron la agudeza visual y se consiguió una disminución media de grosor macular de 85 micras a los dos años.

El tratamiento de la DMAE neovascular con inyecciones intravítreas de antiangiogénicos ha supuesto un cambio radical en el pronóstico visual de estos pacientes. Los ensayos clínicos pivotaes MARINA y ANCHOR (ranibizumab) y VIEW (aflibercept) demostraron una gran eficacia de estos tratamientos en términos de ganancia de AV. Sin embargo en estos ensayos el número de inyecciones recibidas fue muy elevado, mensuales en algunos casos.^{14, 15, 19} La complejidad de llevar a cabo tratamientos mensuales (debido a factores como la edad de los pacientes y pluripatologías asociadas o la carga asistencial) llevó a idear estrategias terapéuticas basadas en la individualización del tratamiento. La pauta PRN (pro re nata) consiste en la inyección del antiangiogénico sólo si la enfermedad está activa, pero obliga al paciente a ser valorado cada mes. La pauta *Treat & Extend* consiste en tratar al paciente en cada visita pero, si la enfermedad está inactiva, los intervalos entre tratamiento se van alargando de dos semanas en dos semanas hasta un máximo de 12 semanas entre tratamientos. En ambas estrategias es habitual empezar con una dosis de carga o inducción de 3 inyecciones mensuales. Estas estrategias en contexto de ensayo clínico consiguen ganancias de agudeza visual aceptables pero peores que las conseguidas con las pautas mensuales. Sin embargo, los resultados visuales de estas estrategias en la práctica clínica real son mucho peores.²⁴⁻²⁷ Uno de los factores que subyace a estos resultados es un bajo número de inyecciones recibido por los pacientes.

En relación a los resultados de agudeza visual y estructurales que hemos observado en nuestro estudio podemos señalar que en general son similares a los de otros estudios de vida real, pero con un mayor número de inyecciones recibidas, siempre teniendo en cuenta que una comparación directa con otros estudios realizados no es posible debido a las variaciones en las características basales de los participantes, las diferentes medidas de AV y los diferentes protocolos de tratamiento utilizados. En este estudio, no se

encontraron diferencias estadísticamente significativas entre la AV basal y la AV tras dos años de tratamiento. No obstante, la agudeza visual media mejoró 0.10 LogMAR (+5 letras) con respecto a la basal con una media de 8 inyecciones en el primer año de tratamiento y 24 visitas de media en dos años. Lo mismo ocurrió con el grosor macular central que redujo su espesor medio en 64 micras en los primeros 12 meses. No se obtuvieron unos resultados tan buenos durante el segundo año de tratamiento. Con una media de inyecciones de 5, no se observó ninguna diferencia entre la AV a los 12 meses y los 24 meses, mientras que la mejoría estructural fue únicamente de 9 micras. Aunque el grosor macular es un parámetro objetivo de eficacia terapéutica hay que señalar que no presenta buena correlación con la agudeza visual puesto que hay otros muchos parámetros estructurales que pueden tener influencia en la misma como son el estado de la retina externa o el grado de fibrosis subretiniana, que no se han valorado en este estudio. Al igual que en la mayoría de los artículos publicados, hemos observado que la mejoría funcional, así como la estructural, son mucho más importantes durante el primer año de tratamiento.

En un estudio realizado en Inglaterra en el que se evaluaron 11135 pacientes procedentes de una base de datos nacional tratados con Lucentis en régimen PRN seguidos durante 3 años, y partiendo de una AV de 55 letras basalmente, la ganancia al año fue de 2 letras, a los 2 años fue de 1 letra y a los 3 años perdieron 2 letras. La frecuencia de ojos con AV de 20/40 basalmente fue 16%, al año 30%, a los 2 años 30% y a los 3 años 29%. El número medio de tratamientos fue de 5 el primer año, 4 el segundo y 4 el tercero.²⁸

En el estudio AURA, que evaluó la efectividad del tratamiento con anti-VEGF en 2227 pacientes de Europa, Canadá y Venezuela entre 2009 y 2011, la AV basal mejoró + 2.4 letras el primer año y + 0.6 el segundo año de tratamiento con un mayor número de inyecciones en el primer año de tratamiento.²³

En el estudio LUMINOUS, que observó 3379 pacientes con DMAE neovascular tratados con ranibizumab de diferentes países a nivel mundial, la ganancia media de AV en un año de tratamiento fue de 3.1 letras con una media de 5 inyecciones y 8.8 visitas.²⁹

Los resultados fueron similares en el estudio LUMIERE, que estudió 551 ojos de pacientes tratados con ranibizumab seguidos durante al menos 12 meses en Francia, con una ganancia media de 3.2 letras y 5.1 inyecciones.¹¹ En otro estudio multicéntrico francés realizado por Boulanger et al, que incluía 201 paciente tratados con ranibizumab según un régimen PRN, los resultados funcionales fueron de +2.8 letras el primer año y -0.3 el segundo año con 7.3 inyecciones de media en dos años.¹⁰

En un estudio retrospectivo japonés realizado por Wada et al, que siguió a 295 participantes tratados con ranizumab según el protocolo PRN durante 5 años, analizaron que los pacientes sufrieron una pérdida de AV media de 0.18 LogMAR con una media de 14.8 inyecciones a los 5 años tras aumentar 0.14 LogMAR en el primer año de tratamiento.²²

A día de hoy, existen muy pocos estudios publicados sobre efectividad del tratamiento con anti-VEGF en una situación práctica de vida real en centros españoles. Oca Lázaro et al del servicio de Oftalmología del Hospital San Pedro de Logroño publicaron un artículo que estudió los resultado funcionales y estructurales del tratamiento con aflibercept con un régimen PRN en 38 ojos de 35 pacientes durante 12 meses.¹² Obtuvieron unos resultados excelentes con una ganancia visual de + 13,5 letras y una disminución media del GMC de 140 micras, resultados equiparables a los ensayos pivotaes VIEW.¹⁹ Udaondo et al del servicio de Oftalmología del Hospital Universitari i Politecnic La Fe de Valencia y del Hospital de Manises de Valencia demostraron la efectividad de aflibercept en el tratamiento de 32 pacientes durante un periodo de 13 meses. 84.4% de los pacientes ganaron ≥ 5 letras y el GMC disminuyó de 383 micras a 249 micras tras 133 meses de tratamiento.³⁰

El análisis estadístico mostró que un menor número de inyecciones se asoció a un peor resultado estructural (mayor grosor macular) a 2 años, resultado esperable por ser un efecto directo de los fármacos la disminución de la permeabilidad de la membrana neovascular y por tanto del grosor macular. La edad fue un factor asociado a una peor agudeza visual, tal y como se ha observado en otros estudios. El análisis de la asociación entre número de visitas y resultados funcionales y estructurales ha arrojado resultados a priori contradictorios puesto que el número de visitas se ha asociado a mayor ganancia de agudeza visual pero a aumento de grosor macular. El número de

visitas (que incluye número de tratamientos y número de revisiones) puede ser reflejo de pacientes que tienen una enfermedad más agresiva, con peores grosos maculares basales, u ojos únicos y que normalmente son valorados más de cerca, pero también implica mayor número de tratamientos que conllevarían más ganancia visual.

El presente estudio es el que tiene mayor muestra (143 ojos) de los realizados hasta ahora en España sobre tratamiento de DMAE neovascular en vida real. Dicha muestra pensamos que es aceptable para extraer conclusiones sobre la práctica clínica en Cruces y poder comparar los resultados con otros centros. El hecho de que se hayan incluido pacientes que recibían diferentes tratamientos en función de la evolución de la enfermedad aporta valor a los resultados ya que es una estrategia habitual de la práctica clínica.

En relación a la seguridad del tratamiento con inyecciones intravítreas de anti-VEGF, este estudio ha demostrado una tasa de complicaciones de 3.5%, las cuales corresponden en su totalidad a desgarros del epitelio pigmentario de la retina. En dos años de seguimiento, no se produjo ningún caso de endoftalmitis, hemorragia intravítrea ni desprendimiento de retina. Estos resultados son comparables a otros estudios realizados en la práctica clínica diaria. La incidencia de roturas de EPR con el tratamiento intravítreo varía de 1.8% a 27% según literatura.^{31, 32, 33} Un artículo publicado por Vazquez-Alfageme et al en que se incluyeron 800 ojos (300 tratados con ranibizumab y 500 con aflibercept) con una media de $34,0 \pm 9,1$ meses de seguimiento, demostró que la incidencia de desgarros en el grupo de aflibercept fue de 3.2% y 2.3% en de ranibizumab.

Se sabe que los desgarros de EPR pueden ocurrir como una complicación espontánea en pacientes con DMAE de tipo neovascular. Desde el comienzo de las terapias intravítreas anti-VEGF, los desgarros de EPR se han identificado como una complicación inmediata a la inyección. Aunque constituyen una complicación poco frecuente en el tratamiento de pacientes con degeneración macular exudativa relacionada con la edad, puede conllevar una pérdida grave de la agudeza visual. La patogenia exacta de las roturas de EPR sigue siendo desconocida. Se ha especulado que el mecanismo de las roturas del EPR es la inhibición del VEGF que causa una

disminución de la adherencia intercelular o el aumento de la presión del fluido seroso que ejerce fuerzas de tracción que provocan el desgarro.³³

Varias limitaciones deben ser consideradas. La naturaleza retrospectiva de este trabajo hace que la recopilación de resultados sea menos exhaustiva, como la medición de la agudeza visual en diferentes escalas que requirió una conversión de Snellen a la escala LogMAR y letras o que se emplearon diferentes aparatos de medida de grosor macular. No se han tenido en cuenta otros factores que pudieran tener influencia en la agudeza visual como el estado de la retina externa, la progresión de la catarata o la cirugía de la catarata. También está limitado por su naturaleza monocéntrica, a pesar de haber conseguido un grupo de pacientes aceptable, cosa que no hace extensible los resultados a otros centros de Euskadi o España.

7. CONCLUSIONES

Al igual que muchos otros, este trabajo ha demostrado la efectividad y seguridad del tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad de tipo neovascular. La que fue una enfermedad con un pronóstico infausto, dispone actualmente de un tratamiento que genera resultados funcionales y estructurales, los anti-VEGF.

La terapia con antiangiogénicos en un régimen *Treat & Extend* tras una dosis de carga ha demostrado su eficacia mejorando la agudeza visual en un porcentaje importante de pacientes y disminuyendo el grosor macular central de los pacientes tratados en el Hospital Universitario de Cruces. Sin embargo, el número de inyecciones realizado ha sido en general superior al de otros estudios. Estos resultados podrían ayudar a revisar las estrategias terapéuticas de los retinólogos del Hospital Universitario Cruces

La DMAE es una enfermedad muy prevalente en nuestra sociedad, y que con el envejecimiento de la población, no va a dejar de aumentar. El mayor reto al que se enfrenta el Sistema Nacional de Salud actualmente es el de optimizar los recursos de los que se dispone para tratar el mayor número de pacientes. Son necesarios más estudios para evaluar las prácticas clínicas de la vida real e intentar consensuar las pautas de tratamiento para así optimizar la eficiencia del tratamiento.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Piñero Bustamante A. Degeneraciones y distrofias de la retina. En: Maldonado MJ, Pastor JC. Guiones de oftalmología. Aprendizaje basado en competencias. 2ª Edición España: Mc Graw Hill; 2012. 47-58.
2. Al-Zamil W, Yassin S. Recent developments in age-related macular degeneration: a review. *CIA*. 2017; Volume 12:1313-30.
3. Mitchell P, Liew G, Gopinath B, Wong T Y. Age-related macular degeneration *Lancet* 2018; 392: 1147–59.
4. Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2008; 12.
5. Kauppinen A. Introduction to the multi-author review on macular degeneration. *Cell Mol Life Sci*. 2020;77(5):779-80.
6. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, Piau E, Evans C, Zlateva G, Buggage R, Pleil A, Mitchell P Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and metaanalysis. *BMC Ophthalmol* 2010; 10:31
7. Horton JC. Trastornos de los ojos. En: Kasper DL, Hauser SL et al. Harrison. Principios de medicina interna. 19ª Edición. México D.F: Mc Graw Hill; 2015. 195-211
8. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age related macular degeneration: a case control study in the age-related eye disease study: Age-Related Eye Disease Study Report Number 3. *Ophthalmol* 2000; 107: 2224-32.
9. Khanna S, Komati R, Eichenbaum DA, Hariprasad I, Ciulla TA, Hariprasad SM. Current and upcoming anti-VEGF therapies and dosing strategies for the treatment of neovascular AMD: a comparative review. *BMJ Open Opth*. 2019;4(1):e000398.
10. Boulanger-Scemama E, Sayag D, Ha Chau Tran T, Quaranta – El Maftouhi M, Rumen F, Creuzot-Garcher C, et al. Ranibizumab et dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative : analyse multicentrique à 5ans des résultats fonctionnels et anatomiques en pratique clinique réelle. *J. Fr. d'Ophtalmol*. 2016;39(8):668-74.

11. Chong V. Ranibizumab for the treatment of wet AMD: a summary of real-world studies. *Eye*. 2016;30(2):270-86.
12. Oca AI, Velilla S, Negredo LJ. Outcomes in patients receiving fixed dosed aflibercept for treatment-naïve neovascular age-related macular degeneration during one year of routine clinical practice. *Arch Soc Ophthalmol*. 2019 ;94(9) :430-435.
13. Duval M-V, Rougier M-B, Delyfer M-N, Combillet F, Korobelnik J-F. Réponse visuelle et anatomique en condition de « vraie vie » du traitement par aflibercept chez les patients naïfs atteints de dégénérescence maculaire liée à l'âge exsudative. *J. Fr. d'Ophthalmol*. 2017;40(4):270-8.
14. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1419–31.
15. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1432–44.
16. Spaide RF, Laud K, Fine HF, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26:383-90.
17. Algvere PV, Steen B, Seregard S, Kvanta A. A prospective study on intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration of different durations. *Ophthalmol* 2008; 86(5):482-9.
18. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group; Martin DF, Maguire MG, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmol*. 2012; 119(7):1388–1398.
19. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmol* 2012; 119: 2537–48.
20. Arias Barquet L. Tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) exudativa y atrófica. Santiago de Compostela: Sociedad Española de Retina y Vítreo; 2014.

21. Arias Barquet L, Monés J. Nuevas pautas de tratamiento y seguimiento en pacientes con degeneración macular asociada a la edad exudativa. *Arch Soc Ophthalmol.* 2012;87:10-7.
22. Wada I, Oshima Y, Shiose S, Kano K, Nakao S, Kaizu Y, et al. Five-year treatment outcomes following intravitreal ranibizumab injections for neovascular age-related macular degeneration in Japanese patients. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019;257(7):1411-8.
23. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, Berger A, Cereda MG, Cortez R, et al. Multi-country real-life experience of anti-vascular endothelial growth factor therapy for wet age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2015;99(2):220-6.
24. Gupta OP, Shienbaum G, Patel AH, et al. A treat and extend regimen using ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: clinical and economic impact. *Ophthalmol* 2010;117:2134–40.
25. Oubraham H, Cohen SY, Samimi S, et al. Inject and extend dosing versus dosing as needed: a comparative retrospective study of ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2011;31:26–30.
26. Bandukwala T, Muni RH, Schwartz C, et al. Effectiveness of intravitreal ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration in a Canadian retina practice: a retrospective review. *Can J Ophthalmol* 2010;45:590–5.
27. Rotsos T, Patel PJ, Chen FK, Tufail A. Initial clinical experience of ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol* 2010;4:1271–5.
28. 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. *Ophthalmol.* 2014;121(5):1092-101
29. Holz FG, Figueroa MS, 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.* 2019;1.

30. Udaondo P, Salom D, García-Delpech S, Cisneros-Lanuza Á. Aflibercept as First-Line Therapy in Patients with Treatment-Naïve Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Prospective Case Series Analysis in Real-Life Clinical Practice. *Ophthalmol*. 2016;236(1):29-35.
31. Vazquez-Alfageme C, Nicholson L, Hamilton R, Patel P. Incidence and long-term visual acuity outcomes of retinal pigment epithelium tears after intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2019;39(4):664–669.
32. Saito M, Kano M, Itagaki K, Oguchi Y, Sekiryu T: Retinal pigment epithelium tear after intravitreal aflibercept injection. *Clin Ophthalmol* 2013;7:1287-1289.
33. Clemens C.R, Eter N. Retinal Pigment Epithelium Tears: Risk Factors, Mechanism and Therapeutic Monitoring. *Ophthalmol* 2016;235:1-9

ANEXOS

BASE DE DATOS CODIFICADA

Tabla 3. Explicación de la codificación de datos.

S	Sexo
E	Edad
GMCB	GMC basal
GMC12	GMC a los 12 meses
GMC24	GMC a los 24 meses
MEJ 1ºY	Mejoría del GMC en el 1º año
MEJ 2ºY	Mejoría del GMC en el 2º año
MEJ TOT	Mejoría total del GMC tras 2 años
LogB	AV basal (LogMAR)
Log12	AV a los 12 meses (LogMAR)
Log24	AV a los 24 meses (LogMAR)
GAN 1ºY	Ganancia de AV en el 1º año
GAN 2ºY	Ganancia de AV en el 2º año
GANTOT	Ganancia total de AV tras 2 años
INY 1ºY	Número de inyecciones en el 1º año
INY 2ºY	Número de inyecciones en el 2º año
INY TOT	Número de inyecciones totales en dos años
1ºTTO	1º fármaco utilizado
2ºTTO	2º fármaco utilizado
3ºTTO	3º fármaco utilizado
NºV	Número de visitas en dos años
COMPL	complicaciones
MD	<i>Missing Data</i>

Tabla 4. Explicación de la codificación de los tratamientos empleados.

0	Ninguno
1	Eylea
2	Avastin
3	Lucentis

Tabla 5. Explicación de la codificación de las complicaciones.

0	Ninguna
1	Desprendimiento de retina
2	Hemorragia intravítrea
3	Endoftalmitis
4	Rotura del EPR

S	E	GMCB	GMC12	GMC24	MEJ 1ºY	MEJ 2ºY	MEJ TOT	LogB	Log12	Log24	GAN 1ºY	GAN 2ºY	GAN TOT	INY 1ºY	INY 2ºY	INY TOT	1º TTO	2º TTO	3º TTO	Nº V	COMPL	
1	M	95	506	303	296	-203	-7	-210	2	0,8	0,7	-1,2	-0,1	-1,3	8	7	15	2	1	0	27	0
2	M	92	415	231	235	-184	4	-180	0,3	0,2	0,2	-0,1	0	-0,1	7	6	13	2	0	0	21	0
3	M	80	351	401	451	50	50	100	1	0,5	0,7	-0,5	0,2	-0,3	7	7	14	3	1	0	24	0
4	H	79	243	280	272	37	-8	29	0,7	0,1	0,3	-0,6	0,2	-0,4	7	6	13	2	1	3	21	0
5	M	73	208	264	263	56	-1	55	0,2	0,2	0,2	0	0	0	10	11	21	1	2	0	32	4
6	M	73	372	325	299	-47	-26	-73	3	0,4	0,8	-2,6	0,4	-2,2	11	8	19	2	1	0	35	4
7	M	60	370	311	390	-59	79	20	0,7	0,3	0,4	-0,4	0,1	-0,3	10	9	19	2	1	0	28	0
8	M	88	276	285	294	9	9	18	0,2	0,2	0,3	0	0,1	0,1	8	8	16	1	0	0	29	0
9	M	87	244	202	242	-42	40	-2	0,2	0,2	0,8	0	0,6	0,6	10	7	17	3	1	0	29	0
10	H	86	386	249	244	-137	-5	-142	0,7	0,4	0,2	-0,3	-0,2	-0,5	7	4	11	2	0	0	17	0
11	M	85	283	213	213	-70	0	-70	0,2	1,3	1,3	1,1	0	1,1	8	1	9	3	0	0	18	0
12	M	85	293	260	252	-33	-8	-41	0,4	0,5	0,7	0,1	0,2	0,3	8	3	11	2	1	2	21	0
13	M	85	333	260	248	-73	-12	-85	0,4	0,3	0,2	-0,1	-0,1	-0,2	4	6	10	3	0	0	24	0
14	H	83	248	243	248	-5	5	0	0,5	0,5	0,7	0	0,2	0,2	10	8	18	3	2	1	27	0
15	M	83	372	84	153	-288	69	-219	0,4	0,3	0,2	-0,1	-0,1	-0,2	6	3	9	1	0	0	21	0
16	H	82	345	292	261	-53	-31	-84	0,3	0,3	0,3	0	0	0	8	6	14	2	1	2	23	0
17	H	82	413	408	326	-5	-82	-87	0,4	0,3	0,2	-0,1	-0,1	-0,2	11	8	19	2	1	0	28	0
18	H	83	236	253	277	17	24	41	0,2	0	0	-0,2	0	-0,2	8	6	14	1	3	2	24	0
19	H	79	365	210	106	-155	-104	-259	0,7	1	0,8	0,3	-0,2	0,1	10	5	15	1	2	0	24	0
20	H	75	401	263	193	-138	-70	-208	1	2	1,3	1	-0,7	0,3	9	0	9	2	0	0	17	0
21	H	75	391	283	248	-108	-35	-143	0,2	0,2	0	0	-0,2	-0,2	10	9	19	1	2	0	28	0
22	H	74	273	197	227	-76	30	-46	0,3	0,2	0	-0,1	-0,2	-0,3	6	7	13	3	1	0	23	0
23	H	72	315	333	279	18	-54	-36	0	0	0,1	0	0,1	0,1	6	4	10	1	0	0	24	0
24	H	72	447	443	424	-4	-19	-23	0	0	0	0	0	0	10	0	10	3	1	0	24	0
25	M	70	237	237	236	0	-1	-1	0	0	0	0	0	0	10	6	16	1	0	0	28	0
26	H	69	340	304	229	-36	-75	-111	0,4	0,4	0,4	0	0	0	3	7	10	1	0	0	23	0
27	H	69	311	412	457	101	45	146	1,3	0,3	0,3	-1	0	-1	8	4	12	1	0	0	29	0
28	M	97	357	236	228	-121	-8	-129	0,2	0,2	0,2	0	0	0	7	5	12	3	0	0	19	0
29	H	94	499	209	221	-290	12	-278	1	1	2	0	1	1	12	4	16	3	1	0	24	0
30	M	92	506	366	261	-140	-105	-245	0,3	0,7	0,8	0,4	0,1	0,5	12	11	23	3	1	0	40	0

S	E	GMCB	GMC12	GMC24	MEJ 1ºY	MEJ 2ºY	MEJ TOT	LogB	Log12	Log24	GAN 1ºY	GAN 2ºY	GAN TOT	INY 1ºY	INY 2ºY	INY TOT	1º TTO	2º TTO	3º TTO	NºV	COMPL	
31	H	92	551	223	214	-328	-9	-337	0,4	0,3	0,3	-0,1	0	-0,1	7	2	9	3	1	3	23	0
32	H	89	546	473	402	-73	-71	-144	1	0,4	0,7	-0,6	0,3	-0,3	6	3	9	3	0	0	15	0
33	H	89	530	316	245	-214	-71	-285	2	3	3	1	0	1	7	6	13	2	1	0	21	0
34	M	88	348	230	228	-118	-2	-120	0,4	0,7	0,8	0,3	0,1	0,4	4	1	5	3	1	0	20	0
35	M	88	284	425	226	141	-199	-58	0,5	0,3	0,2	-0,2	-0,1	-0,3	8	7	15	3	1	0	25	0
36	M	88	407	269	242	-138	-27	-165	0,4	0,4	0,4	0	0	0	8	5	13	2	0	0	19	0
37	H	85	410	324	301	-86	-23	-109	0,3	0,4	0,5	0,1	0,1	0,2	6	9	15	3	2	1	24	0
38	M	84	422	275	255	-147	-20	-167	0,1	0,2	0,1	0,1	-0,1	0	8	5	13	1	2	1	30	0
39	M	84	460	325	240	-135	-85	-220	0,7	0,5	0,7	-0,2	0,2	0	8	6	14	1	2	1	31	0
40	M	83	446	211	580	-235	369	134	3	3	3	0	0	0	4	3	7	3	1	0	14	0
41	M	83	290	202	150	-88	-52	-140	0,2	0,2	0,2	0	0	0	7	5	12	1	0	0	18	0
42	M	76	311	279	280	-32	1	-31	0,1	0	0,2	-0,1	0,2	0,1	4	2	6	3	1	0	24	0
43	H	73	492	426	492	-66	66	0	1	3	3	2	0	2	6	4	10	3	1	0	21	0
44	M	84	306	442	281	136	-161	-25	1	0,5	0,2	-0,5	-0,3	-0,8	5	3	8	3	0	0	23	0
45	M	84	270	516	384	246	-132	114	0,4	0	0,2	-0,4	0,2	-0,2	2	3	5	3	0	0	22	4
46	M	83	414	309	320	-105	11	-94	0,3	0,3	0,3	0	0	0	5	2	7	3	0	0	23	0
47	M	79	453	273	561	-180	288	108	0,5	0,3	0,3	-0,2	0	-0,2	6	2	8	1	0	0	24	0
48	M	79	448	322	247	-126	-75	-201	0,7	1	0,8	0,3	-0,2	0,1	5	3	8	3	1	0	21	0
49	M	78	332	278	275	-54	-3	-57	0,5	0	0,1	-0,5	0,1	-0,4	5	4	9	2	0	0	17	0
50	M	75	545	268	233	-277	-35	-312	0,3	0,2	0,2	-0,1	0	-0,1	8	4	12	3	1	0	21	0
51	M	75	269	306	153	37	-153	-116	0,4	0,2	0,2	-0,2	0	-0,2	6	1	7	1	0	0	14	0
52	M	73	350	349	286	-1	-63	-64	0,4	0,3	0,4	-0,1	0,1	0	10	5	15	3	1	0	31	0
53	M	72	341	218	157	-123	-61	-184	0,4	0,5	0,3	0,1	-0,2	-0,1	8	6	14	3	2	0	23	0
54	H	70	393	379	358	-14	-21	-35	0,7	0,8	0,7	0,1	-0,1	0	11	10	21	1	2	1	30	0
55	M	59	257	192	190	-65	-2	-67	0,4	0,4	0,2	0	-0,2	-0,2	10	9	19	3	1	0	29	0
56	M	97	293	290	262	-3	-28	-31	0,3	0,3	0,4	0	0,1	0,1	1	3	4	3	1	0	17	0
57	M	97	311	331	335	20	4	24	0	0,4	1,3	0,4	0,9	1,3	4	6	10	3	1	0	22	0
58	H	94	360	298	365	-62	67	5	0,7	0,4	0,5	-0,3	0,1	-0,2	3	8	11	3	1	0	28	0
59	M	88	386	295	289	-91	-6	-97	0,2	0,7	0,5	0,5	-0,2	0,3	8	2	10	2	0	0	21	0
60	M	86	247	241	231	-6	-10	-16	0,2	0,7	0,4	0,5	-0,3	0,2	6	3	9	1	0	0	18	0

S	E	GMCB	GMC12	GMC24	MEJ 1°Y	MEJ 2°Y	MEJ TOT	LogB	Log12	Log24	GAN 1°Y	GAN 2°Y	GAN TOT	INY 1°Y	INY 2°Y	INY TOT	1°TTO	2°TTO	3°TTO	N°V	COMPL
61	M	86	366	276	194	-90	-172	0,5	0,3	0,7	-0,2	0,4	0,2	5	6	11	1	0	0	20	0
62	M	86	329	487	229	158	-100	0,5	1	2	0,5	1	1,5	5	8	13	1	0	0	19	0
63	M	76	320	256	219	-64	-101	0	0	0,1	0	0,1	0,1	9	9	18	2	1	2	26	0
64	M	75	MD	237	619	MD	MD	1,3	0,8	1,3	-0,5	0,5	0	10	7	17	3	1	0	28	0
65	M	99	439	392	296	-47	-143	0,7	0,5	0,8	-0,2	0,3	0,1	6	7	13	2	1	0	30	0
66	M	92	298	292	428	-6	130	0,2	0,3	0,4	0,1	0,1	0,2	9	6	15	3	1	0	34	0
67	M	90	285	236	229	-49	-56	1,3	0,7	0,5	-0,6	-0,2	-0,8	8	2	10	2	1	0	23	0
68	H	87	344	258	257	-86	-87	0,2	0,1	0	-0,1	-0,1	-0,2	8	9	17	2	0	0	28	0
69	M	85	275	217	223	-58	-52	0,2	0,2	0,2	0	0	0	8	2	10	2	1	0	23	0
70	H	85	579	239	235	-340	-344	0,7	0,5	0,7	-0,2	0,2	0	8	9	17	2	0	0	28	0
71	M	85	304	322	337	18	33	0,4	0,2	0,2	-0,2	0	-0,2	4	4	8	2	0	0	26	0
72	M	83	440	483	554	43	114	0,4	0,7	0,7	0,3	0	0,3	8	4	12	3	1	0	18	0
73	M	82	336	274	264	-62	-72	0,7	0,2	0,2	-0,5	0	-0,5	8	6	14	1	0	0	21	0
74	M	81	348	216	221	-132	-127	0,8	0,7	0,5	-0,1	-0,2	-0,3	7	7	14	3	1	0	22	0
75	M	78	352	471	243	119	-109	0,2	0	0,3	-0,2	0,3	0,1	13	9	22	3	1	0	41	0
76	M	78	453	399	638	-54	185	1,3	3	2	1,7	-1	0,7	9	2	11	3	0	0	27	0
77	M	76	278	275	272	-3	-6	0,7	0,2	0,2	-0,5	0	-0,5	7	3	10	3	0	0	22	0
78	H	75	341	388	537	47	149	0,4	0,7	0,8	0,3	0,1	0,4	9	8	17	3	1	2	25	0
79	M	72	MD	279	231	MD	MD	0,3	0	0,1	-0,3	0,1	-0,2	8	6	14	3	1	0	20	0
80	H	72	665	372	419	-293	-246	3	0,3	0,2	-2,7	-0,1	-2,8	9	10	19	3	1	0	30	0
81	M	72	280	188	MD	-92	MD	0,5	0,7	0,7	0,2	0	0,2	7	0	7	3	0	0	13	0
82	M	92	291	194	161	-97	-130	2	1	1,3	-1	0,3	-0,7	11	0	11	1	3	0	19	0
83	M	92	418	299	247	-119	-171	0,7	1,3	2	0,6	0,7	1,3	9	5	14	3	0	0	27	0
84	M	92	358	260	267	-98	-91	0,4	0,4	0,2	0	-0,2	-0,2	12	7	19	3	1	0	35	0
85	M	84	249	248	244	-1	-5	0,4	0,2	0,7	-0,2	0,5	0,3	7	1	8	2	0	0	16	0
86	M	75	624	244	225	-380	-399	2	2	2	0	0	0	7	5	12	3	0	0	20	0
87	H	68	340	337	250	-3	-87	2	0,8	0,7	-1,2	-0,1	-1,3	10	8	18	3	2	1	27	0
88	M	95	301	276	305	-25	29	4	1	0,7	-0,3	1,3	1	6	5	11	3	1	3	28	0
89	M	94	361	224	258	-137	-103	0,3	0,4	0,8	0,1	0,4	0,5	7	3	10	1	0	0	24	0
90	M	92	274	229	212	-45	-62	0,2	0,2	0,4	0	0,2	0,2	8	6	14	3	0	0	22	0

S	E	GMCB	GMC12	GMC24	MEJ 1ºY	MEJ 2ºY	MEJTOT	LogB	Log12	Log24	GAN 1ºY	GAN 2ºY	GAN TOT	INY 1ºY	INY 2ºY	INY TOT	1º TTO	2º TTO	3º TTO	NºV	COMPL	
91	M	92	305	254	206	-51	-48	-99	0,5	0,5	0,4	0	-0,1	7	8	15	3	1	0	0	25	0
92	M	91	314	198	210	-116	12	-104	0,7	0,5	0,2	-0,2	-0,3	8	5	13	1	0	0	0	25	0
93	M	90	465	306	352	-159	46	-113	0,8	0,8	1,3	0	0,5	7	0	7	1	0	0	0	26	0
94	M	90	424	355	271	-69	-84	-153	0,5	0,4	0,5	-0,1	0,1	7	5	12	1	0	0	0	31	0
95	H	89	424	336	281	-88	-55	-143	0,5	0,2	0,3	-0,3	0,1	8	4	12	3	1	0	0	29	0
96	H	89	340	265	399	-75	134	59	0,3	0,5	0,7	0,2	0,2	7	3	10	1	0	0	0	30	0
97	H	87	288	225	213	-43	-12	-55	0,5	0,4	0,8	-0,1	0,4	6	9	15	3	1	0	0	30	0
98	H	85	313	211	182	-102	-29	-131	0,7	0,4	0,5	-0,3	0,1	11	9	20	3	2	1	0	30	0
99	M	83	310	181	MD	-129	MD	MD	0,2	0,2	0,4	0	0,2	7	5	12	1	2	0	0	20	0
100	H	81	423	288	281	-135	-7	-142	0,2	0,2	0,2	0	0	10	10	20	1	0	0	0	31	0
101	H	81	376	395	358	19	-37	-18	0,7	0,7	2	0	1,3	10	8	18	3	1	0	0	28	0
102	M	78	MD	157	99	MD	-58	MD	0,7	0,5	0,5	-0,2	0	7	0	7	1	0	0	0	17	0
103	M	73	327	504	493	177	-11	166	2	1	0,5	-1	-0,5	7	10	17	3	1	0	0	33	0
104	M	98	257	207	203	-50	-4	-54	0,7	0,4	0,7	-0,3	0,3	8	5	13	1	0	0	0	20	0
105	M	94	411	895	664	484	-231	253	1	0,3	2	-0,7	1,7	5	4	9	2	1	0	0	25	0
106	M	94	376	196	341	-180	145	-35	1	0,2	0,5	-0,8	0,3	6	0	6	2	0	0	0	22	0
107	H	89	510	194	479	-316	285	-31	1,3	1	2	-0,3	1	7	3	10	3	0	0	0	23	0
108	M	87	328	294	219	-34	-75	-109	0,5	0,2	0,2	-0,3	0	8	8	16	3	1	0	0	33	0
109	H	84	458	498	598	40	100	140	1	0,4	0,4	-0,6	0	10	8	18	1	0	0	0	35	0
110	M	81	286	286	254	0	-32	-32	0,3	0,2	0,4	-0,1	0,2	8	6	14	1	0	0	0	24	0
111	M	81	279	259	265	-20	6	-14	0,3	0,4	0,5	0,1	0,1	8	7	15	2	1	0	0	25	0
112	H	79	456	269	289	-187	20	-167	0,5	0,2	0,2	-0,3	0	10	5	15	3	1	0	0	26	0
113	M	77	539	239	238	-300	-1	-301	0,3	0,3	0,1	0	-0,2	7	8	15	3	1	0	0	27	0
114	M	76	459	257	303	-202	46	-156	0,2	0,2	0,2	0	0	8	4	12	1	0	0	0	26	4
115	H	73	499	241	250	-258	9	-249	1	0,3	0,5	-0,7	0,2	9	3	12	3	2	0	0	24	0
116	M	62	314	207	182	-107	-25	-132	0	0	0	0	0	5	5	10	1	0	0	0	21	0
117	M	92	210	269	261	59	-8	51	1,3	2	3	0,7	1	8	2	10	3	1	0	0	18	0
118	H	84	209	132	MD	-77	MD	MD	0,4	0,4	0,2	0	-0,2	4	0	4	3	0	0	0	17	0
119	M	84	274	239	229	-35	-10	-45	0,4	0,2	0,5	-0,2	0,3	5	4	9	3	0	0	0	17	0
120	M	84	241	260	238	19	-22	-3	0,2	0,4	0,5	0,2	0,1	4	6	10	3	0	0	0	20	0

S	E	GMCB	GMC12	GMC24	MEJ 1ºY	MEJ 2ºY	MEJ TOT	LogB	Log12	Log24	GAN 1ºY	GAN 2ºY	GAN TOT	INY 1ºY	INY 2ºY	INY TOT	1º TTO	2º TTO	3º TTO	NºV	COMPL	
121	H	84	927	223	241	-704	18	-686	2	0,7	0,7	-1,3	0	-1,3	8	0	8	1	0	0	17	0
122	M	83	405	231	222	-174	-9	-183	0,3	0,3	0,4	0	0,1	0,1	9	8	17	3	1	0	25	0
123	M	82	462	308	224	-154	-84	-238	0,8	0,2	0,3	-0,6	0,1	-0,5	9	7	16	3	1	2	24	0
124	H	82	233	234	289	1	55	56	0,7	0,5	0,3	-0,2	-0,2	-0,4	8	5	13	3	1	0	22	0
125	H	81	632	251	220	-381	-31	-412	1	0,4	0,3	-0,6	-0,1	-0,7	8	8	16	3	1	0	32	0
126	H	81	512	202	228	-310	26	-284	0,5	0,3	0,3	-0,2	0	-0,2	8	7	15	3	0	0	24	0
127	M	78	818	491	437	-327	-54	-381	1,3	0,4	0,4	-0,9	0	-0,9	8	8	16	2	1	0	34	0
128	M	78	475	478	341	3	-137	-134	0,4	0,4	0,5	0	0,1	0,1	7	9	16	2	1	0	32	0
129	H	77	662	438	364	-224	-74	-298	0,5	0,7	0,4	0,2	-0,3	-0,1	14	9	23	1	0	0	41	4
130	H	76	391	306	314	-85	8	-77	0,8	0,7	0,8	-0,1	0,1	0	10	1	11	3	1	0	22	0
131	H	72	396	378	365	-18	-13	-31	0,4	0,4	0,2	0	-0,2	-0,2	12	7	19	3	1	0	27	0
132	M	68	431	640	526	209	-114	95	1	0,7	1	-0,3	0,3	0	9	1	10	1	0	0	21	0
133	H	90	402	259	244	-143	-15	-158	2	0,5	0,5	-1,5	0	-1,5	8	7	15	3	0	0	23	0
134	M	85	299	275	278	-24	3	-21	0,2	0,1	0,8	-0,1	0,7	0,6	7	2	9	1	0	0	22	0
135	M	68	367	63	84	-304	21	-283	3	1,3	2	-1,7	0,7	-1	6	0	6	3	0	0	16	0
136	M	68	367	165	100	-202	-65	-267	0,5	0,3	0,4	-0,2	0,1	-0,1	6	0	6	3	0	0	16	0
137	M	72	287	236	237	-51	1	-50	0,4	0,3	0,3	-0,1	0	-0,1	7	6	13	2	1	0	21	0
138	H	89	330	302	310	-28	8	-20	0	0,2	0,2	0,2	0	0,2	8	2	10	3	1	0	22	0
139	M	76	226	233	231	7	-2	5	0,2	0,2	0,3	0	0,1	0,1	6	2	8	1	0	0	15	0
140	H	63	255	202	187	-53	-15	-68	0,7	0,4	0,4	-0,3	0	-0,3	7	7	14	2	1	0	21	0
141	M	70	366	352	322	-14	-30	-44	0,4	0,4	0,4	0	0	0	6	0	6	3	0	0	14	0
142	M	77	549	302	426	-247	124	-123	0,7	0,2	0,4	-0,5	0,2	-0,3	8	7	15	3	1	0	27	0
143	M	69	254	66	MD	-188	MD	MD	3	0,7	2	-2,3	1,3	-1	8	4	12	1	0	0	20	0

CONSENTIMIENTO INFORMADO



Osakidetza

OSI EZKERRALDEA ENKARTERRI CRUCES
HOSPITAL UNIVERSITARIO CRUCES

1º apellido: <<APELLIDO1PACIENTE>>

2º apellido: <<APELLIDO2PACIENTE>>

Nombre: <<NOMBREPACIENTE>>

Fecha nacimiento: <<FECHANACIMIENTO>> Edad: <<EDAD>>

**CONSENTIMIENTO INFORMADO
PARA TRATAMIENTO CON
RANIBIZUMAB**

C.I.C. <<CIC>>

Nº HISTORIA <<IDHISTORIA>>

Servicio solicitante:

<<DESC_SERVICIO>>

A. Médico que le informa: <<NOMBREMEDICO>>

B. ¿QUÉ LE VAMOS A HACER?

Existen enfermedades en las que se produce un crecimiento de vasos sanguíneos o desarrollo de cuadros inflamatorios dentro del ojo (a nivel de coroides, epitelio pigmentario y/o retina). En su caso se trata de..... Recientemente se han descubierto fármacos que logran impedir que este crecimiento se produzca (bevacizumab, ranibizumab, aflibercept y pegaptanib). Estos fármacos de denominan antiangiogénicos, y se inyectan en el interior del ojo, en la denominada cámara vítrea, por delante de la retina. Esta inyección se efectúa bajo estrictas condiciones de asepsia, equivalentes a las de una cirugía ocular en cuanto a la preparación del ojo. Se realiza ambulatoriamente, en consulta o en quirófano, con anestesia local tópica (gotas).

El protocolo programa varias inyecciones intraoculares de ranibizumab que el oftalmólogo, de acuerdo a las características y la evolución de su caso, determinará exactamente cuántas inyecciones serán necesarias. Es posible que, en el curso de la evolución de su enfermedad, su oftalmólogo decida cambiar de fármaco antiangiogénico, por aparición de un menor efecto o alguna intolerancia significativa al ranibizumab. La Comisión Corporativa de Farmacia de Osakidetza, propone como tratamiento alternativo en estos pacientes, la utilización de bevacizumab o aflibercept intravítreo cada cuatro semanas, aunque su oftalmólogo podrá ajustarlo de acuerdo a las características y evolución de su caso.

El beneficio que se espera conseguir es intentar detener o enlentecer el progreso de la enfermedad, y en ocasiones mejorarla. Pero debe saber que se trata de una enfermedad crónica para la cual no disponemos actualmente de un tratamiento que la cure definitivamente.

Alternativas:

Puede no recibir tratamiento, sin embargo dejada la enfermedad a su libre evolución, el final es la pérdida total de la capacidad de lectura y la presencia de una mancha negra en el centro del campo visual.

C. ¿QUÉ RIESGOS-COMPLICACIONES-CONTRAINDICACIONES TIENE

- Toda intervención comporta algún tipo de riesgo. En el tratamiento que le proponemos, las complicaciones **más frecuentes** son: elevación transitoria de la presión intraocular, cierto grado de inflamación ocular, enrojecimiento ocular, sensación de cuerpo extraño, hemorragia subconjuntival...
- Existen otras complicaciones **poco frecuentes**, pero susceptibles de provocar una disminución de visión importante como pueden ser el sangrado vítreo, el desprendimiento de retina, catarata, infección intraocular....
- Las patologías sistémicas asociadas como diabetes, hipertensión, cardiopatías, inmunodepresión y otras, aumentan el riesgo quirúrgico y la posibilidad de complicaciones intra y postoperatorias.
- Existen descritas otras **complicaciones infrecuentes** que pueden comprometer su salud, y aún su vida, como son los fenómenos tromboembólicos e ictus entre otros, aunque con una posibilidad muy remota de que ocurran.

Riesgos de la anestesia local:

- Se pueden producir alteraciones generales (crisis vagales con mareos, hipotensión, taquicardias), que en determinados casos obliga a suspender la inyección que puede reintentarse con posterioridad.
- Otros riesgos o complicaciones que pueden aparecer teniendo en cuenta mis circunstancias personales (estado previo de salud, edad, profesión, creencias, etc.) son.....

De todas formas, si ocurriera cualquier complicación, no dude que todos los medios médicos de este hospital están dispuestos para intentar solucionarlas.

Riesgos relacionados con sus circunstancias personales específicas:

Antes de firmar este documento, si desea más información o tiene cualquier duda, no tenga reparo en preguntarnos. Puede hacerlo en la consulta o el día de la exploración.

D. CONSENTIMIENTO ADICIONAL

La actividad que se le va a realizar puede ser de utilidad con fines de investigación y docentes para otro personal sanitario, por lo que le pedimos su consentimiento para que podamos utilizar esta información con estos fines. En ningún caso aparecerán sus datos personales.

E. DECLARO:

- Que he sido informado por el médico de las ventajas e inconvenientes del tratamiento que se me propone y de que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento.
- He comprendido la información recibida y he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas.

EN CONSECUENCIA, DOY MI CONSENTIMIENTO PARA QUE SE ME REALICE EL PROCEDIMIENTO Y PARA QUE LA ACTIVIDAD PUEDA SER UTILIZADA CON FINES DOCENTES O INVESTIGADORES

Firma del paciente

Firma del Médico solicitante y/o realizador responsable

<<NOMBRE>>

Nombre/s: <<NOMBREMEDICO>>

REPRESENTANTE LEGAL (caso de incapacidad del paciente):

D./Dña.

Parentesco (padre, madre, tutor, etc.):

D.N.I.....

Fecha..... Firma:



Osakidetza

OSI EZKERRALDEA ENKARTERRI CRUCES
HOSPITAL UNIVERSITARIO CRUCES

1º apellido: <<APELLIDO1PACIENTE>>

2º apellido: <<APELLIDO2PACIENTE>>

Nombre: <<NOMBREPACIENTE>>

Fecha nacimiento: <<FECHANACIMIENTO>> Edad: <<EDAD>>

**CONSENTIMIENTO INFORMADO
PARA TRATAMIENTO CON
AFLIBERCEPT**

C.I.C. <<CIC>>

Nº HISTORIA <<IDHISTORIA>>

FECHA C.I.: <<FECHA>>

SERVICIO:

OFTALMOLOGÍA

A. Médico que le informa: <<NOMBREMEDICO>>

Servicio solicitante: <<DESC_SERVICIO>>

B. ¿QUÉ LE VAMOS A HACER?

Existen enfermedades en las que se produce un crecimiento de vasos sanguíneos o desarrollo de cuadros inflamatorios dentro del ojo (a nivel de coroides, epitelio pigmentario y/o retina). En su caso, se trata de..... Recientemente se han descubierto fármacos que logran impedir que este crecimiento se produzca (bevacizumab, ranibizumab, aflibercept y pegaptanib). Estos fármacos se denominan antiangiogénicos, y se inyectan en el interior del ojo, en la denominada cámara vítrea, por delante de la retina. Esta inyección se efectúa bajo estrictas condiciones de asepsia, equivalentes a las de una cirugía ocular en cuanto a la preparación del ojo. Se realiza ambulatoriamente, en consulta o en quirófano, con anestesia local tópica (gotas).

El protocolo programa varias inyecciones intraoculares de aflibercept que el oftalmólogo, de acuerdo a las características y la evolución de su caso, determinará exactamente cuántas inyecciones serán necesarias. Es posible que, en el curso de la evolución de su enfermedad, su oftalmólogo decida cambiar de fármaco antiangiogénico, por aparición de un menor efecto o alguna intolerancia significativa al aflibercept. La Comisión Corporativa de Farmacia de Osakidetza propone como tratamiento alternativo en estos pacientes, la utilización de bevacizumab o ranibizumab intravítreo cada cuatro semanas, aunque su oftalmólogo podrá ajustarlo de acuerdo a las características y evolución de su caso.

El beneficio que se espera conseguir es intentar detener o enlentecer el progreso de la enfermedad, y en ocasiones mejorarla. Pero debe saber que se trata de una enfermedad crónica para la cual no disponemos actualmente de un tratamiento que la cure definitivamente.

Alternativas:

Puede no recibir tratamiento, sin embargo dejada la enfermedad a su libre evolución, el final es la pérdida total de la capacidad de lectura y la presencia de una mancha negra en el centro del campo visual.

C. ¿QUÉ RIESGOS-COMPLICACIONES-CONTRAINDICACIONES TIENE?

Toda intervención comporta algún tipo de riesgo. En el tratamiento que le proponemos, las complicaciones **más frecuentes** son: elevación transitoria de la presión intraocular, cierto grado de inflamación ocular, enrojecimiento ocular, sensación de cuerpo extraño, hemorragia subconjuntival...

- Existen otras complicaciones **poco frecuentes**, pero susceptibles de provocar una disminución de visión importante como pueden ser el sangrado vítreo, el desprendimiento de retina, catarata, infección intraocular...
- Las patologías sistémicas asociadas como diabetes, hipertensión, cardiopatías, inmunodepresión y otras, aumentan el riesgo quirúrgico y la posibilidad de complicaciones intra y postoperatorias.
- Existen descritas otras **complicaciones infrecuentes** que pueden comprometer su salud, y aún su vida, como son los fenómenos tromboembólicos e ictus entre otros, aunque con una posibilidad muy remota de que ocurran.

Riesgos de la anestesia local:

- Se pueden producir alteraciones generales (crisis vagues con mareos, hipotensión, taquicardias), que en determinados casos obliga a suspender la inyección que puede reintentarse con posterioridad.
- Otros riesgos o complicaciones que pueden aparecer teniendo en cuenta mis circunstancias personales (estado previo de salud, edad, profesión, creencias, etc.) son.....

De todas formas, si ocurriera cualquier complicación, no dude que todos los medios médicos de este hospital están dispuestos para intentar solucionarlas.

Riesgos relacionados con sus circunstancias personales específicas:

Antes de firmar este documento, si desea más información o tiene cualquier duda, no tenga reparo en preguntarnos. Puede hacerlo en la consulta o el día de la exploración.

D. CONSENTIMIENTO ADICIONAL

La actividad que se le va a realizar puede ser de utilidad con fines de investigación y docentes para otro personal sanitario, por lo que le pedimos su consentimiento para que podamos utilizar esta información con estos fines. En ningún caso aparecerán sus datos personales.

E. DECLARO:

- Que he sido informado por el médico de las ventajas e inconvenientes del tratamiento que se me propone y de que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento.
- He comprendido la información recibida y he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas.

EN CONSECUENCIA, DOY MI CONSENTIMIENTO PARA QUE SE ME REALICE EL PROCEDIMIENTO Y

PARA QUE LA ACTIVIDAD PUEDA SER UTILIZADA CON FINES DOCENTES O INVESTIGADORES

Firma del paciente

Firma del Médico solicitante y/o realizador responsable

<<NOMBRE>>

Nombre/s: <<NOMBREMEDICO>>

REPRESENTANTE LEGAL (caso de incapacidad del paciente):

D. /Dña.

D.N.I.....

Parentesco (padre, madre, tutor, etc.):

Fecha.....Firma.....



Osakidetza

OSI EZKERRALDEA ENKARTERRI CRUCES
HOSPITAL UNIVERSITARIO CRUCES

1º apellido: <<APELLIDO1PACIENTE>>

2º apellido: <<APELLIDO2PACIENTE>>

Nombre: <<NOMBREPACIENTE>>

Fecha nacimiento: <<FECHANACIMIENTO>> Edad: <<EDAD>>

**CONSENTIMIENTO INFORMADO
PARA EL TRATAMIENTO
CON AVASTIN® (Bevacizumab) EN LA
DEGENERACIÓN MACULAR**

C.I.C. <<CIC>>

Nº HISTORIA <<IDHISTORIA>>

FECHA C.I.: <<FECHA>>

SERVICIO:

OFTALMOLOGÍA

A. Médico que le informa: <<NOMBREMEDICO>>

Servicio solicitante:

<<DESC_SERVICIO>>

B. ¿QUÉ LE VAMOS A HACER?

Existen enfermedades en las que se produce un crecimiento de vasos sanguíneos o desarrollo de cuadros inflamatorios dentro del ojo (a nivel de coroides, epitelio pigmentario y/o retina). Recientemente se han descubierto fármacos que logran impedir que este crecimiento se produzca (bevacizumab, ranibizumab, aflibercept y pegaptanib). Estos fármacos se inyectan en el interior del ojo, en la denominada cámara vítrea, por delante de la retina. Esta inyección se efectúa bajo estrictas condiciones de asepsia, equivalentes a las de una cirugía ocular en cuanto a la preparación del ojo. Se realiza ambulatoriamente, en consulta o en quirófano, con anestesia local tópica (gotas).

El protocolo programa varias inyecciones intraoculares de bevacizumab que el oftalmólogo, de acuerdo a las características y la evolución de su caso, determinará exactamente cuántas inyecciones serán necesarias.

Queremos informarle que la utilización de bevacizumab en su enfermedad, no está recogida en ficha técnica, aunque un protocolo de consenso de expertos de Osakidetza (oftalmólogos, juristas y farmacéuticos) prioriza el uso de bevacizumab intravítreo para el tratamiento en primera línea de la DMAE, en función de los resultados de eficacia y seguridad de varios ensayos clínicos internacionales a dos años y en función de su menor coste por sostenibilidad del sistema público sanitario.

El beneficio que se espera conseguir es intentar detener o enlentecer el progreso de la enfermedad, y en ocasiones mejorarla. Pero debe saber que se trata de una enfermedad crónica para la cual no disponemos actualmente de un tratamiento que la cure definitivamente.

Si los resultados no son los esperados, la Comisión de Farmacia y Terapéutica, propone como tratamiento alternativo en estos pacientes, la utilización de ranibizumab o aflibercept intravítreo cada cuatro semanas, aunque su oftalmólogo podrá ajustarlo de acuerdo a las características y evolución de su caso.

Alternativas: Puede no recibir tratamiento, sin embargo dejada la enfermedad a su libre evolución, el final es la pérdida total de la capacidad de lectura y la presencia de una mancha negra en el centro del campo visual.

C. ¿QUÉ RIESGOS-COMPLICACIONES-CONTRAINDICACIONES TIENE?

Toda intervención comporta algún tipo de riesgo. En el tratamiento que le proponemos, las complicaciones más frecuentes son: elevación transitoria de la presión intraocular, enrojecimiento ocular, sensación de cuerpo extraño, hemorragia subconjuntival...

Existen otras complicaciones **poco frecuentes**, pero susceptibles de provocar una disminución de visión importante como pueden ser el sangrado vítreo, el desprendimiento de retina, catarata, infección intraocular....

Las patologías sistémicas asociadas como diabetes, hipertensión, cardiopatías, inmunodepresión y otras, aumentan el riesgo quirúrgico y la posibilidad de complicaciones intra y postoperatorias.

Existen descritas otras **complicaciones infrecuentes** que pueden comprometer su salud, y aún su vida, aunque con una posibilidad muy remota de que ocurran-

Riesgos de la anestesia local:

Se pueden producir alteraciones generales (crisis vagales con mareos, hipotensión, taquicardias), que en determinados casos obliga a suspender la inyección que puede reintentarse con posterioridad.

Otros riesgos o complicaciones que pueden aparecer teniendo en cuenta mis circunstancias personales (estado previo de salud, edad, profesión, creencias, etc.) son.....

De todas formas, si ocurriera cualquier complicación, no dude que todos los medios médicos de este hospital están dispuestos para intentar solucionarlas.

Riesgos relacionados con sus circunstancias personales específicas:

Antes de firmar este documento, si desea más información o tiene cualquier duda, no tenga reparo en preguntarnos. Puede hacerlo en la consulta o el día de su exploración.

D. CONSENTIMIENTO ADICIONAL

La actividad que se le va a realizar puede ser de utilidad con fines de investigación y docentes para otro personal sanitario, por lo que le pedimos su consentimiento para que podamos utilizar esta información con estos fines. En ningún caso aparecerán sus datos personales.

E. DECLARO:

- Que he sido informado por el médico de las ventajas e inconvenientes de la realización de esta actividad y de que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento.
- He comprendido la información recibida y he podido formular todas las preguntas que he creído oportunas.
- He sido informado de la posibilidad de realización de fotografías o grabar imágenes que luego se conservarán y se podrán transmitir con fines científicos y/o de docencia. Se podrán utilizar en sesiones, juntas facultativas, conferencias, congresos, publicaciones médicas y actos científicos

EN CONSECUENCIA, DOY MI CONSENTIMIENTO PARA QUE SE ME REALICE LA INTERVENCIÓN Y
 PARA QUE LA ACTIVIDAD PUEDA SER UTILIZADA CON FINES DOCENTES O INVESTIGADORES

Firma del paciente

<<FECHA>>

Firma del Médico solicitante y/o realizador responsable

<<NOMBRE>>

Nombre/s:<<NOMBREMEDICO>>

REPRESENTANTE LEGAL (caso de incapacidad del paciente):

D. /Dña.

D.N.I.

Parentesco (padre, madre, tutor, etc.):

Fecha.....Firma.....

REVOCACIÓN:

De la prueba

De su utilización con fines docentes o investigadores

Don/Doña.....con D.N.I. nº.....

(Paciente / Representante legal / Familiar / Allegado: **Táchese lo que no proceda**)

REVOCO el consentimiento prestado en fecha....., y no deseo proseguir el tratamiento/ utilización con fines docentes o investigadores, que doy con esta fecha por finalizado.

En.....(Lugar y fecha)

Fdo.: El Médico

Fdo.: El Paciente

Fdo. El representante legal, familiar o allegado