

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**

**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**

**DEGENERACIÓN MACULAR TIPO HÚMEDA ASOCIADA A LA EDAD Y  
SU TRATAMIENTO ACTUAL**

**MONOGRAFÍA**

**Presentada a la Honorable Junta Directiva de la Facultad de Ciencias  
Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala.**

**Autores**

**Gabriel Silva Velásquez**

**Oscar Enrique Barrientos Calderón**

**Médico y Cirujano**

Guatemala 21 de septiembre de 2020

## **DEDICATORIA**

El presente trabajo de graduación en el grado de licenciatura de Médico y Cirujano va dedicado principalmente a Dios, por permitirnos concluir esta hermosa carrera de la mejor manera, protegernos, iluminarnos y darnos el don de ayudar a curar a los enfermos.

A nuestra familia, por brindarnos la oportunidad de estudiar medicina, por el apoyo, ánimo y soporte durante esta larga carrera, en donde nunca nos hizo falta de ellos para poder culminarla de la mejor manera.

A todas las personas que nos apoyaron, nos dieron ánimos y nos impulsaron a seguir adelante ante cualquier obstáculo.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradecemos a Dios por bendecirnos la vida, por guiarnos a lo largo de nuestra carrera, ser el apoyo y fortaleza en aquellos momentos de dificultad.

Agradecemos a nuestras familias por ser los principales promotores de nuestros sueños, por creer en nosotros y en nuestras expectativas, además de sus consejos, valores y principios que nos rigen como buenas personas.

Agradecemos a el Dr. Rodrigo Javier Pinto Villar y a el Dr. Walter Iván Makepeace Bustamante, por ser nuestra guía durante este largo proceso de graduación.

Agradecemos a la Universidad de San Carlos de Guatemala, por dejarnos ser parte de su honorable institución, además de todos los conocimientos que nos brindaron durante estos años de carrera universitaria.

## ÍNDICE

<b>Prólogo.....</b>	<b>i</b>
<b>Introducción.....</b>	<b>iii</b>
<b>Planteamiento del problema.....</b>	<b>v</b>
<b>Objetivos.....</b>	<b>vii</b>
<b>Método y técnicas.....</b>	<b>viii</b>
<b>Contenido temático</b>	
<b>Capítulo 1. DMAE de tipo</b>	
húmeda.....	1
<b>Capítulo 2. Eficacia y seguridad del tratamiento anti –</b>	
VEGF.....	13
<b>Capítulo 3. Regímenes de tratamiento anti –</b>	
VEGF.....	29
<b>Capítulo 4. Análisis.....</b>	<b>41</b>
<b>Conclusiones.....</b>	<b>44</b>
<b>Recomendaciones.....</b>	<b>45</b>
<b>Referencias bibliográficas.....</b>	<b>46</b>
<b>Anexos.....</b>	<b>52</b>

# PRÓLOGO

La presente monografía presenta la evidencia científica más actualizada de los fármacos utilizados para tratar la degeneración macular asociada a la edad de tipo húmeda, estos fármacos son Ranibizumab, Bevacizumab y Aflibercept.

En las primeras secciones de la revisión se encuentran los objetivos del estudio, partiendo de lo general a lo específico, se describen la enfermedad, sus manifestaciones clínicas, métodos diagnósticos y su clasificación tanto clínica como imagenológica.

En la segunda sección, se presentan los fármacos más utilizados en la terapia anti – VEGF y su eficacia y seguridad en el tratamiento de la patología retiniana antes mencionada.

Por último, se mencionan los dos regímenes del tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad de tipo húmeda, como el régimen PRN (Por Remota Necesidad) y el régimen Treat and Extend (Tratar y Extender).

El ideal de esta monografía es compartir los estudios, la literatura y los fundamentos clínicos y diagnósticos para tratar esta patología, que se presenta en pacientes adultos mayores, así como, el uso adecuado de los fármacos más utilizados en la práctica clínica oftalmológica por parte de los especialistas de retina y vítreo de la actualidad.

Esperamos que este contenido sea de ayuda para todos los médicos en formación docente y que les ayude obtener un conocimiento más amplio y específico para tratar de mejor forma esta patología, que cada día conlleva a que los pacientes presenten baja visión, pudiendo evitar esta complicación a través del adecuado uso de los anti - angiogénicos.

## **De la responsabilidad del trabajo de graduación:**

El autor o autores, es o son los únicos responsables de la originalidad, validez científica, de los conceptos y de las opiniones expresados en el contenido del trabajo de graduación. Su aprobación en manera alguna implica responsabilidad para la Coordinación de Trabajos de Graduación, la Facultad de Ciencias Médicas y la Universidad de San Carlos de Guatemala. Si se llegara a determinar y comprobar que se incurrió en el delito de plagio u otro tipo de fraude, el trabajo de graduación será anulado y el autor o autores deberá o deberán someterse a las medidas legales y disciplinarias correspondientes, tanto de la Facultad de Ciencias Médicas, Universidad de San Carlos de Guatemala y, de las otras instancias competentes, que así lo requieran.

## INTRODUCCIÓN

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una enfermedad que afecta a la región de la retina donde se concentra la mayor cantidad de conos y bastones responsables de visión a color y percepción de detalles; conocida como mácula. En esta región ocurren cambios crónicos degenerativos y multifactoriales después de los cincuenta años de edad, que desencadenan en la persona una pérdida de agudeza visual conforme envejece, y en algunos casos, conduce a ceguera legal. La DMAE se clasifica en dos grandes tipos; seca y húmeda, siendo este último la forma más avanzada de la enfermedad y la que mayor deterioro visual representa.<sup>1,2</sup>

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el año 2002 se estimaba que 25 millones de personas estaban afectadas alrededor del mundo. Actualmente existen 40 millones de personas con la enfermedad y se espera que para el año 2040 la cifra se triplique.<sup>2</sup>

En Guatemala, actualmente sólo se tiene registro de un estudio descriptivo realizado en el Hospital de Ojos y Oídos "Dr. Rodolfo Robles Valverde" en el año 1992. En donde se caracteriza a los pacientes diagnosticados con DMAE que consultaban periódicamente a la consulta externa. Evidenciando la prevalencia de DMAE en sus dos variantes es de 23.62 % en personas mayores de ochenta años; y del total de casos, la variante húmeda es más dominante, con un 27 %.<sup>3</sup>

En la historia de la DMAE de tipo húmeda en Guatemala el tratamiento ha tenido algunas variaciones, siendo en un principio la fotocoagulación láser y la terapia fotodinámica las más aceptadas. Sin embargo, desde el año 1992 a la fecha, no se han realizado estudios que profundicen más acerca de esta patología y sobre las terapias que se aplican hoy en día en el país; como el uso de los fármacos anti-VEGF. Por lo que se considera de importancia realizar una revisión bibliográfica acerca de la terapia anti – VEGF aplicada en los pacientes con DMAE de tipo húmeda utilizada en la actualidad, cuyos resultados puedan contextualizarse en las circunstancias de salud pública del país.

Además, la población guatemalteca de la tercera edad continúa siendo afectada por la DMAE, de tal forma que la enfermedad gana notoriedad año con año e implica una grave disminución en la calidad de vida de las personas en un contexto social, cultural y personal.

El presente estudio describe a la DMAE de tipo húmeda y su tratamiento en la actualidad, estructurando el contenido en tres capítulos que sintetizan la información. En el primer capítulo se describe la epidemiología nacional e internacional, citando los estudios más importantes realizados en las últimas décadas, además se explican de manera clara las teorías más aceptadas sobre la fisiopatología, los métodos diagnósticos más utilizados, la clasificación clínica y tomográfica más utilizada en la práctica clínica habitual.

En el segundo capítulo se describe y argumenta la evidencia científica más relevante, producto de una revisión bibliográfica exhaustiva, que respalda la eficacia y seguridad de los fármacos anti – VEFG.

En el tercer capítulo se describen los regímenes de tratamiento más utilizados en la actualidad; se presenta y argumenta la evidencia que respalda su uso. Por último, se discuten los resultados obtenidos a lo largo de esta investigación.

Finalmente, la metodología utilizada en esta revisión consiste en la búsqueda de estudios científicos que cumplan los criterios de selección planteados. Esto comprende, estudios en pacientes mayores de cincuenta años con DMAE de tipo húmeda que han recibido terapia anti – VEGF, sin importar sexo o grupo étnico. Para la búsqueda y recopilación de estudios se utilizan las bases de datos PubMed/MEDLINE, BVS, Cochrane Library, Hinari y Google Scholar. Para la descripción de evidencia se emplea ensayos clínicos controlados aleatorizados, metaanálisis y demás literatura gris, para la explicación de algunos conceptos. Asimismo, se seleccionan los estudios que mejor responden a los objetivos de investigación y cuenten con la mejor calidad de evidencia disponible.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una enfermedad crónica que afecta a la retina en la región donde se concentra la mayor cantidad de conos y bastones, que son responsables de visión a color y percepción de detalles; a esta región se le conoce como mácula. En esta enfermedad ocurren cambios crónicos degenerativos y multifactoriales correspondientes a la edad, los cuales preceden a que la persona presente pérdida de la agudeza visual conforme envejece y en algunos casos conduzca a ceguera legal. Esta enfermedad se divide en dos tipos de presentación, seca y húmeda; siendo el segundo tipo el que más compromete la agudeza visual.<sup>1,2</sup>

Actualmente, se estima que la población con esta enfermedad es de 196 millones y se proyecta que para el año 2040 serán 288 millones a nivel mundial. Así también, es la primera causa de ceguera legal en países desarrollados y tercera en el resto del mundo.<sup>1</sup>

La DMAE de tipo húmeda tiene una prevalencia menor con respecto a la variante seca y se le atribuye el 90 % de los casos de pérdida severa de agudeza visual. En Guatemala, según un estudio descriptivo practicado sobre 54 pacientes (108 ojos) que se realiza en el Hospital de Ojos y Oídos "Dr. Rodolfo Robles Valverde" en el año 1992, en donde se caracteriza a los pacientes con DMAE que consultaron a este centro oftalmológico, se evidencia que la prevalencia de la DMAE en sus dos variantes es de 23.62 % en las personas mayores de ochenta años; y del total de estas, la variante húmeda es más prevalente; con un 54.55 %. Estando así por encima de la variante seca, esto posiblemente porque los pacientes tienden a consultar tardíamente la etapa húmeda de la enfermedad, cuando la pérdida de la visión se encuentra establecida.<sup>1,3</sup>

En el año 2004, se introduce la terapia anti-factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) y se aprueba el primer fármaco de uso comercial, pegaptanib. El cual demuestra mejores resultados en la agudeza visual a los observados en la terapia de fotocoagulación láser y terapia fotodinámica. Sin embargo, pegaptanib es reemplazado con la introducción del bevacizumab (2005), ranibizumab (2006) y aflibercept (2011); estos dos últimos aprobados por la FDA. Que, debido a sus mejores resultados en la mejora de la agudeza visual y calidad de vida de los pacientes, se han convertido actualmente en el tratamiento de primera línea.<sup>2</sup>

Históricamente, la DMAE en Guatemala se empieza a estudiar en el año 1992, la época en que el uso de la fotocoagulación láser y terapia fotodinámica eran los únicos tratamientos disponibles para la variante húmeda. Y es mediante la tesis del Dr. Sigfrido Díaz, realizada en el Hospital de Ojos y Oídos "Dr. Rodolfo Robles Valverde" acerca de "Características de la DMAE", que se marca el inicio del estudio de la enfermedad en el país.<sup>3</sup>

Sin embargo, de ese año hasta la fecha no se han realizado estudios que indaguen más acerca de esta patología y de las terapias que hoy en día se aplican en el país; como los fármacos anti-VEGF. Por lo que, se considera de importancia realizar una revisión bibliográfica acerca de la terapia anti – VEGF que se aplica en los pacientes con DMAE de tipo húmeda del país, debido a que en la población guatemalteca de la tercera edad continúa siendo una de las causas más frecuentes de pérdida de la agudeza visual y es con el uso de la terapia anti-VEGF que se ha demostrado una mejora significativa en la calidad de vida de las personas, para que puedan desarrollarse de mejor manera en su medio social, cultural y personal.

Es por ello, que en el presente estudio se responde a la pregunta ¿Qué es la DMAE de tipo húmeda y cuál es su tratamiento en la actualidad?, llevando a cabo una revisión de estudios que tomen en cuenta a personas mayores de cincuenta años, con diagnóstico de DMAE de tipo húmeda y que hayan recibido tratamiento anti- VEGF, sin distinción de sexo o grupo étnico.

# OBJETIVOS

## General:

Describir la DMAE de tipo húmeda y su tratamiento en la actualidad.

## Específicos:

1. Describir la DMAE de tipo húmeda, sus manifestaciones clínicas, clasificación y métodos diagnósticos.
2. Describir la eficacia y seguridad de los fármacos anti-VEGF utilizados en la DMAE de tipo húmeda.
3. Describir los regímenes de aplicación para la terapia anti-VEGF.

## MÉTODO Y TÉCNICAS

El presente estudio posee un diseño descriptivo donde se describen la DMAE de tipo húmeda y su tratamiento actual, en base a la **evidencia** científica pertinente según la escala de niveles de evidencia de Oxford.

### **Operacionalización de los constructos clave:**

**DMAE de tipo húmeda:** Patología de la retina que afecta la región macular y se caracteriza por pérdida de la visión central y que se presenta predominantemente durante la vejez.

**Manifestaciones clínicas:** Datos objetivos y confiables encontrados a la exploración física del paciente, en base a criterio médico.

**Clasificación:** Sistemas de categorización basados criterios propios de una enfermedad y sus diferentes ayudas diagnósticas como la imagenología, entre otros.

**Métodos diagnósticos:** Conjunto de procesos y herramientas diagnósticas utilizados con el fin de identificar una enfermedad o un estado de salud, como la tomografía y angiografía.

**Eficacia:** Capacidad de un tratamiento para producir un cambio en el curso de la enfermedad que se desea tratar y es verificable mediante pruebas control.

**Seguridad:** Frecuencia con la que se presentan efectos adversos relacionados al uso de un fármaco determinado y que pueden presentarse a corto o largo plazo.

**Fármaco anti-VEGF:** Moléculas que tienen efectos inhibitorios sobre la angiogénesis y difieren en la forma de actuar sobre el factor de crecimiento endotelial vascular.

**Régimen:** Pasos a seguir para la administración de un medicamento mediante el uso de un algoritmo establecido según la evidencia científica.

## **Criterio de elegibilidad:**

**Tipo de estudio:** Se incluirán revisiones sistemáticas y metaanálisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados con intervalo de confianza estrecho (IC >95%) y estudios de cohorte (con seguimiento >80%) sobre prevalencia, clasificación, métodos diagnósticos, fisiopatología y tratamiento. Además, se incluirán estudios de cohortes, casos y controles individuales y literatura gris complementarios.

Se excluirán estudios que incluyan pacientes con diagnóstico de cáncer, edema macular diabético y que hayan recibido terapia con antioxidantes, estatinas o cambios en la dieta.

### **Participantes:**

**Edad:** Se incluirán pacientes mayores de cincuenta años.

**Sexo:** Se incluirán a todos los pacientes de cualquier género.

**Diagnóstico:** Se incluyen a pacientes con diagnóstico de DMAE de tipo húmeda, realizado por medio de OCT, angiografía fluoresceínica o con verde de indocianina y retinografía. Se excluirán estudios en pacientes con diagnóstico de DMAE de tipo húmeda realizado por métodos diagnósticos no convencionales.

**Comorbilidades:** No se tomarán en cuenta las distintas comorbilidades por no cumplir con los objetivos de esta investigación.

**País:** Se incluirán estudios de cualquier parte del mundo que hayan sido publicados en inglés o español en las distintas bases de datos.

**Grupo étnico:** Se incluirán pacientes de cualquier grupo étnico.

**Intervención o exposiciones:** Se incluyen estudios en los que se utilizaron los siguientes medicamentos anti-VEGF:

Ranibizumab

Bevacizumab

Aflibercept

Además, se incluirán estudios que aborden la eficacia y seguridad de los regímenes de tratamiento PRN y T&E, que comprendan a estos tres fármacos.

**Comparación:** Se incluirán estudios en los que se compare ranibizumab, bevacizumab y aflibercept, entre sí, además de estudios que comparen los regímenes PRN y T&E.

**Resultados:** Se incluirán estudios que cumplan con los criterios de inclusión y reporten resultados de eficacia y seguridad de los fármacos anti-VEGF y regímenes antes mencionados. Se describirán los resultados de la forma que el autor indique.

## **Estrategia de búsqueda:**

**Búsqueda electrónica:** Fueron consultadas las bases de datos PubMed/MEDLINE, BVS, Cochrane Library, Hinari y Google Scholar, para la búsqueda de estudios con mejor nivel de evidencia disponible, además, se incluyó literatura gris como manuales, documentos, artículos científicos, tesis doctorales y sus referencias, entre otros recursos bibliográficos en línea que se consideraron útiles para complementar la investigación. Los términos y resultados de búsqueda se expondrán al final de cada capítulo, como se muestra en las tablas matriz según nivel de evidencia y matriz de términos búsqueda utilizados.

**Búsqueda en otras fuentes:** Se consultó en la biblioteca “Dr. Julio de León Méndez” de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala y en instituciones oftalmológicas de Guatemala. Además, se tomó en cuenta la experiencia y guía del Dr. Walter Iván Makepeace Bustamante sub especialista en Retina y Vítreo y de otros especialistas en la rama.

## **Recolección y análisis de datos**

**Criterios de selección de estudios:** Estudios, seleccionados mediante la estrategia de búsqueda, realizados en pacientes mayores de cincuenta años con diagnóstico de DMAE de tipo húmeda que recibieron tratamiento anti-VEGF con ranibizumab, bevacizumab y aflibercept, además que se hayan utilizado los regímenes PRN y T&E, en el periodo entre 2015 a 2020. Además, de otros recursos bibliográficos referentes al tema con el fin de complementar la información.

Sólo se incluyeron estudios en español e inglés realizados en seres humanos y no se aplicaron restricciones en cuanto al sexo de los pacientes.

**Método de revisión:** Ambos investigadores participaron en la búsqueda y selección de estudios. Los estudios fueron seleccionados en base a los criterios de inclusión y clasificados según la escala de niveles de evidencia de Oxford, además se tomó en cuenta el uso de la literatura gris con el fin de profundizar más en la investigación.

# CAPÍTULO 1: DMAE DE TIPO HÚMEDA

## Sumario

- DMAE de tipo húmeda
- Manifestaciones Clínicas
- Métodos diagnósticos
- Clasificación

En el presente capítulo se expone una revisión sobre las generalidades de la DMAE de tipo húmeda, sus manifestaciones clínicas más frecuentes, métodos diagnósticos utilizados en la actualidad y sus diferentes formas de clasificación.

### 1.1 DMAE de tipo húmeda

La mácula es una región ubicada en el polo posterior del ojo, compuesta histológicamente de una organización celular compleja, aunque de características distintas; como un epitelio pigmentario de la retina (EPR) de mayor grosor, lo que le confiere su color característico y una mayor densidad de células fotorreceptoras y le permite a la persona apreciar los detalles o realizar tareas como leer o conducir. Y es por debajo de esta, donde se desarrolla una enfermedad propia de la vejez; la degeneración macular asociada a la edad (DMAE).<sup>1,2</sup>

La DMAE es una enfermedad progresiva, compleja y multifactorial que se caracteriza por alteraciones degenerativas en el complejo donde la capa de células fotorreceptoras y el EPR de la retina se unen a la membrana de Bruch, provocando así la formación de drusas, alteraciones del EPR y formación de neovasos. La DMAE se divide de manera general en tipo seca y húmeda, siendo esta última la etapa más avanzada de la enfermedad, suponiendo entre 10 a 15 % de los casos y caracterizándose por una rápida evolución hacia la ceguera.<sup>2,4-6</sup>

Aún no se tiene claro el mecanismo específico por el cual se produce la enfermedad. Sin embargo, según The Beaver Dam Eye Study, existe una correlación entre el metabolismo de degradación del pigmento en las células fotorreceptoras y la formación de radicales libres con el

envejecimiento, lo que produce un aumento en la formación de factores proinflamatorios y proangiogénicos, dando lugar a la destrucción del EPR y la angiogénesis.<sup>7,8</sup>

La DMAE es la principal causa de ceguera legal en personas mayores de 50 años en países desarrollados y la tercera en el resto del mundo. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) se estima que actualmente existen 40 millones de personas con la enfermedad, y se espera que para el año 2040 el número se triplique, como consecuencia del envejecimiento de la población.<sup>9,10</sup>

Según estudios epidemiológicos a gran escala como, The European Eye Study (EUREYE) y The Spanish Eyes Epidemiological Study Group (SEE), la DMAE afecta al 3.32 % de personas mayores de 65 años y 5.7 % de personas mayores de 75 años. En otro estudio publicado por The National Eye Institute (NEI) se establece que la prevalencia de DMAE es más elevada en las personas blancas que hispanas (OR: 2.5 vs. 0.9 respectivamente).<sup>11-13</sup>

En Latinoamérica no se han realizado estudios de prevalencia de gran magnitud. Por mencionar algunos; México realiza un estudio en personas mayores de setenta años en donde la prevalencia de DMAE es de 13.3 %. Perú publica que la prevalencia de DMAE de tipo seca es mayor que la de tipo húmeda y en Guatemala establece que la prevalencia de DMAE en mayores de ochenta años es de 23.62 %. En ningún estudio hubo una diferencia significativa entre ambos sexos.<sup>14-16</sup>

Por otro lado, se han realizado estudios sobre la calidad de vida de las personas con DMAE. Los cuales concluyen en que las personas no son sólo afectadas físicamente por la enfermedad, sino también lo son emocional y socialmente, ya que son incapaces de cuidarse a sí mismos.<sup>17-19</sup>

## **1.2 Manifestaciones Clínicas**

Las manifestaciones clínicas de la DMAE se presentan dependiendo de la etapa de la enfermedad en que se encuentre la persona. Los signos y síntomas son más evidentes al avanzar la enfermedad, sobre todo en la presentación de tipo húmeda. La sintomatología puede variar de persona a persona, pero se tiene como base tres manifestaciones que se presentan en la mayoría de los pacientes.<sup>15,16</sup>

Lo primero en afectarse es la agudeza visual, lo que dificulta a la persona enfocar objetos o personas de forma eficiente. La agudeza visual disminuye rápidamente durante la etapa húmeda de la enfermedad y en la mayoría de ocasiones afecta a un solo ojo, lo que provoca que las manifestaciones no se presenten de la misma manera en la mayoría de ocasiones ambos ojos, cuando se trata de una afección bilateral.<sup>15,16</sup>

Los escotomas son otro síntoma característico, que se percibe como una mancha o moscas flotantes que aparecen en el campo visual, lo que hace que la persona se distraiga dificultando su vida cotidiana.<sup>5,7</sup>

La metamorfopsia es un síntoma en el que, al intentar ver un objeto, en muchas ocasiones no se puede llegar a reconocer, ya que se percibe con un tamaño o forma distintos.<sup>6, 15,18</sup>

Toda esta sintomatología se traduce en una dificultad para realizar actividades cotidianas como leer, escribir o cocinar. Y conforme la enfermedad avanza la dificultad para enfocar objetos es cada vez más evidente.<sup>17-21</sup>

Entre los signos clínicos a evaluar en el fondo de ojo están los cambios de pigmentación, apareamiento de drusas, líquido subretiniano, presencia de hemorragias y desprendimiento de retina, estos hallazgos son los responsables de la sintomatología. La, y una adecuada exploración del fondo de ojo es importante para orientar el diagnóstico, sin embargo, su interpretación es muy subjetiva, por lo que se debe correlacionar con pruebas complementarias.<sup>7,15,16</sup>

La DMAE de tipo húmeda, debido a que afecta grandemente la forma en que la persona se desarrolla en su vida personal y social, debe tratarse de manera multidisciplinaria.<sup>17,18</sup>

### **1.3 Métodos diagnósticos**

Los métodos diagnósticos para la DMAE de tipo húmeda son variados y gracias al avance de la tecnología, hoy en día se dispone de más métodos de imagen, entre ellos la angiografía fluoresceínica y con verde indocianina, la tomografía de coherencia óptica (OCT) y la angio - OCT, una combinación de ambos. Además, que aún se cuenta con métodos tradicionales, como la exploración del fondo de ojo y la rejilla de Amsler.<sup>15,16</sup> **(ver tabla 1.1)**

La exploración de fondo del ojo es una parte fundamental en la evaluación oftalmológica. Se realiza por medio de la oftalmoscopia directa o indirecta, aunque a menudo se prefiere la indirecta, ya que se dispone de diferentes lentes de aumento y una fuente de luz artificial que permiten evaluar la retina de mejor manera. Frecuentemente, se prefiere la dilatación pupilar, aunque no es estrictamente necesario, permiten evaluar de mejor manera lesiones causadas por la DMAE de tipo húmeda.<sup>7,15,16</sup>

Dentro de los hallazgos de la oftalmoscopia se pueden encontrar: drusas, desprendimiento de retina, desprendimiento seroso del EPR, hemorragia intrarretiniana, subretiniana y exudados lipídicos.<sup>7,15,16</sup>

La oftalmoscopia también tiene sus limitaciones, ya que la interpretación de un hallazgo encontrado puede ser subjetivo. Por ello se creó una variante de la misma, la retinografía, en donde es posible visualizar una mayor porción de la retina, tomar fotografías y verlas a detalle. Esto brinda una clara imagen al médico sobre la afección retiniana, lo que le permite hacer el diagnóstico y clasificación.<sup>7,15,16</sup>

La rejilla de Amsler se utiliza desde 1947, desde entonces ha sufrido pocas variaciones en la forma en cómo se utiliza. La prueba tiene como objetivo detectar escotomas y/o metamorfopsias. Permite evaluar el campo visual completo y consiste en una cartilla con líneas que se entrecruzan formando una rejilla con un punto en su centro.<sup>16, 22,23</sup>

La prueba se lleva a cabo con el paciente en el consultorio o de manera ambulatoria, sin dilatación pupilar, utilizando sus gafas de corrección visual, con buena iluminación y con la rejilla a 30 cm del rostro, donde debe fijar su mirada en el punto central, a continuación, se le pregunta si percibe alguna distorsión, ondulación o punto borroso. Se le puede brindar una hoja de papel para que dibuje lo que percibe.<sup>16, 22,23</sup>

Comúnmente, las personas con DMAE de tipo húmeda presentan escotomas u ondulaciones en alguna parte de la prueba. Esta prueba funciona como un diagnóstico precoz, sin embargo, si se tiene la posibilidad se debe de complementar con algún estudio de imagen.<sup>16, 22,23</sup>

La OCT fue introducida en el año 1991 como un prototipo, pero es hasta el año 1995 que se comercializa el dispositivo. Desde entonces la OCT se ha perfeccionado, convirtiéndola hoy

en día una herramienta eficiente en proveer imágenes de alta calidad. Tiene como ventajas que no es invasiva y se realiza de manera rápida. Su funcionamiento se basa en un interferómetro y comparte un principio similar al ultrasonido, con la diferencia de que esta emplea la luz, lo que permite conseguir imágenes hasta 10 veces más claras. <sup>15, 23,24</sup>

Este estudio posee algunas desventajas, como la interpretación limitada por la calidad de la imagen obtenida; la imagen en 3D utiliza un software complicado y de alto costo, y sólo permite un área de escaneo limitada. Sin embargo, esta herramienta es utilizada con el objetivo de establecer diagnóstico y evaluar la progresión del paciente, sobre todo en la detección de nueva neovascularización, ya que brinda imágenes de secciones transversales de hasta 12  $\mu\text{m}$ . <sup>15, 23,24</sup>

Es importante mencionar que existen diferentes tipos de OCT, por lo que el uso de cada uno de ellos dependerá de lo que se quiere investigar.

La angiografía con fluoresceína es el estándar de oro para el diagnóstico de la DMAE de tipo húmeda. La fluoresceína es una sustancia de color naranja que se inyecta en el torrente sanguíneo y llega a la circulación retiniana. El estudio consiste en el seguimiento de la fluoresceína por las estructuras vasculares retinianas, a través de fotografías donde se distinguen las malformaciones de los vasos. <sup>22-24</sup>

Es útil para proveer información sobre diagnósticos diferenciales y detectar membranas neovasculares debido a que existe extravasación de la fluoresceína, por ruptura de la barrera hematorretiniana. Este método diagnóstico tiene una variante, angiografía con verde de indocianina, esta sustancia tiene mayor valor diagnóstico ya que tiñe la coroides, la fluoresceína sólo tiñe la retina, por lo que ambas son útiles para clasificar el tipo de neovascularización. <sup>22-24</sup>

La Angio-OCT es una de las herramientas diagnósticas más novedosas en el ámbito de la DMAE de tipo húmeda, ya que combina la angiografía y la tomografía de coherencia óptica. Tiene como características positivas que no es invasiva, puede detectar neovascularización precoz y da información sobre la estructura y función de las membranas neovasculares. Sin embargo, es una tecnología que sigue en desarrollo y tiene ciertas desventajas como la necesidad de información previa del paciente sobre estudios similares, imágenes limitadas en cuanto a la calidad de la toma, entre otras. El objetivo de este estudio es totalmente exploratorio, por lo que no establece diagnóstico y sólo provee una visión general de la retina. Realizarlo queda a discreción del médico y del paciente por su escasa sensibilidad y especificidad. <sup>24</sup>

**Tabla 1.1. Resumen de métodos diagnósticos.**

	<b>Ventajas</b>	<b>Desventajas</b>	<b>Sistema requerido</b>	<b>Utilidad diagnóstica</b>	<b>Recomendaciones</b>
<b>Fondo de ojo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Coste económico bajo</li> <li>• Instrumentos sencillos</li> <li>• Fácil interpretación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Datos subjetivos</li> <li>• Tiempo limitado para observar la lesión</li> <li>• Necesidad de dilatación pupilar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Oftalmoscopio directo o indirecto</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinar la necesidad de estudios complementarios</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Realizarlo al momento de la primera consulta para observar cambios en la retina</li> </ul>
<b>Retinografía o fotografía de fondo de ojo</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Standard histórico para la imagen retiniana</li> <li>• Se puede observar cambios en la retina con mayor amplitud</li> <li>• Detecta muy bien hemorragias y cambios pigmentarios</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La imagen tiene poca definición</li> <li>• Resultados afectados por la calidad de los instrumentos.</li> <li>• Molesto para el paciente</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cámara digital y lentes para enfoque de la retina.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Funciona para establecer diagnóstico y detección de hemorragias</li> <li>• Útil para control a largo plazo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilizarlo al momento de sospechar DMAE</li> <li>• Utilizarlo para detectar hemorragias y cambios de pigmentación.</li> </ul>
<b>Rejilla de Amsler</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Coste económico bajo</li> <li>• Instrumento sencillo</li> <li>• Fácil interpretación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La prueba debe ser comprendida por el paciente en su totalidad</li> <li>• Tienda a dar datos no correctos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rejilla de Amsler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Detección de metamorfopsias y/o escotomas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Realizarlo al momento de la primera consulta, para tener datos concretos de la salud visual del paciente</li> </ul>
<b>Rejilla de Amsler</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Coste económico bajo</li> <li>• Instrumento sencillo</li> <li>• Fácil interpretación</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• La prueba debe ser comprendida por el paciente en su totalidad</li> <li>• Tienda a dar datos no correctos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rejilla de Amsler</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Detección de metamorfopsias y/o escotomas</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Realizarlo al momento de la primera consulta, para tener datos concretos de la salud visual del paciente</li> </ul>

Continúa tabla 1.1. Resumen de métodos diagnósticos.

	Ventajas	Desventajas	Sistema requerido	Utilidad diagnóstica	Recomendaciones
OCT	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Comúnmente se tiene disponible</li> <li>• Brinda excelentes datos sobre la morfología de la retina, EPR y coroides</li> <li>• Tiene validez para evaluar cambios neovasculares y progresión de la enfermedad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Campo para el escaneo limitado</li> <li>• Interpretación dependerá de la calidad de la imagen</li> <li>• En imágenes 3D, necesita software avanzado y complicado</li> <li>• Coste médico elevado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tomografía ocular computarizada, dependerá del equipo disponible</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Establece diagnóstico certero</li> <li>• Útil para detección de neovascularización</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilizado como método diagnóstico inicial y de seguimiento, sobretodo en cambios de neovascularización</li> <li>• Considerar las diferentes modalidades de la herramienta</li> </ul>
Angiografía fluoresceínica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No invasivo</li> <li>• Estándar de oro</li> <li>• Útil para observar la coroides</li> <li>• Brinda información para diagnóstico diferencial</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Invasivo</li> <li>• Riesgo de alergia por medio de contraste</li> <li>• Incómodo y toma mucho tiempo realizarlo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistema digital por medio de seguimiento de imágenes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Detecta neovascularización</li> <li>• Útil para clasificar lesiones neovasculares</li> <li>• Útil para evaluar la funcionalidad del tratamiento, en base a la detección y clasificación de neovascularización</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Utilizarlo desde la detección de la enfermedad y realizarlo cada seis meses como seguimiento para observar cambios neovasculares</li> </ul>
Angiografía con verde indocianina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Permite visualizar las lesiones por debajo del EPR</li> <li>• Brinda información para diagnósticos diferenciales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Invasivo</li> <li>• Riesgo de alergia por medio de contraste</li> <li>• Incómodo y toma mucho tiempo realizarlo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistema digital, por medio de seguimiento de imágenes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Establece diagnóstico</li> <li>• Útil en clasificación de neovascularización inicial</li> <li>• Útil para cuantificación de neovascularización</li> <li>• Útil para detección de subtipos de neovascularización a largo plazo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se recomienda utilizarlo sólo si el médico considera necesario detectar neovascularización oculta o difícil de encontrar</li> <li>• Puede utilizarse para seguimiento cada seis meses de considerarlo necesario</li> </ul>

**Continúa tabla 1.1. Resumen de métodos diagnósticos.**

	<b>• Ventajas</b>	<b>• Desventajas</b>	<b>• Sistema requerido</b>	<b>• Utilidad diagnóstica</b>	<b>• Recomendaciones</b>
<b>Angiografía con verde indocianina</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Permite visualizar las lesiones por debajo del EPR</li> <li>• Brinda información para diagnósticos diferenciales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Invasivo</li> <li>• Riesgo de alergia por medio de contraste</li> <li>• Incómodo y toma mucho tiempo realizarlo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistema digital, por medio de seguimiento de imágenes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Establece diagnóstico</li> <li>• Útil en clasificación de neovascularización inicial</li> <li>• Útil para cuantificación de neovascularización</li> <li>• Útil para detección de subtipos de neovascularización a largo plazo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se recomienda utilizarlo sólo si el médico considera necesario detectar neovascularización oculta o difícil de encontrar</li> <li>• Puede utilizarse para seguimiento cada seis meses de considerarlo necesario</li> </ul>
<b>Angio - OCT</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tecnología nueva</li> <li>• No invasivo</li> <li>• Brinda información detallada sobre estructura y función de la lesión</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Necesidad de información de estudios previos</li> <li>• Limitación de campo de imagen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sistema digital</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No indicado para establecer diagnóstico</li> <li>• Tiene un fin exploratorio</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Este estudio se considera de forma opcional si el médico lo considera necesario</li> </ul>

**Fuente:** Elaboración propia, con información de Holz FG, Sadda SVR, Staurenghi G, Lindner M, Bird AC, Blodi BA, et al.<sup>24</sup>

## 1.4 Clasificación

La clasificación de la DMAE de tipo húmeda se divide para fines prácticos en clínica y tomográfica. Ambas deben ir de la mano para un adecuado tratamiento.<sup>25,26</sup>

La DMAE de tipo húmeda se caracteriza por la presencia de neovascularización coroidea. Lo que significa que los neovasos que se originan en la coroides atraviesan a la membrana de Bruch para alojarse por debajo del EPR, donde se ramifican de manera única en cada individuo.<sup>25-27</sup>

Conforme la lesión se cronifica forma una membrana fibrovascular que se desprende y sangra constantemente. Sin un tratamiento adecuado el curso natural de la enfermedad termina por formar una cicatriz en la mácula y produce ceguera irreversible.<sup>25-27</sup>

En un principio, previo a la llegada de la OCT la enfermedad se clasificaba como clásica u oculta en base a la localización de los neovasos, clasificación aun utilizada hoy en día, sin embargo, existen otros tipos de clasificación en función del método diagnóstico utilizado. **(ver tabla 1.2)**

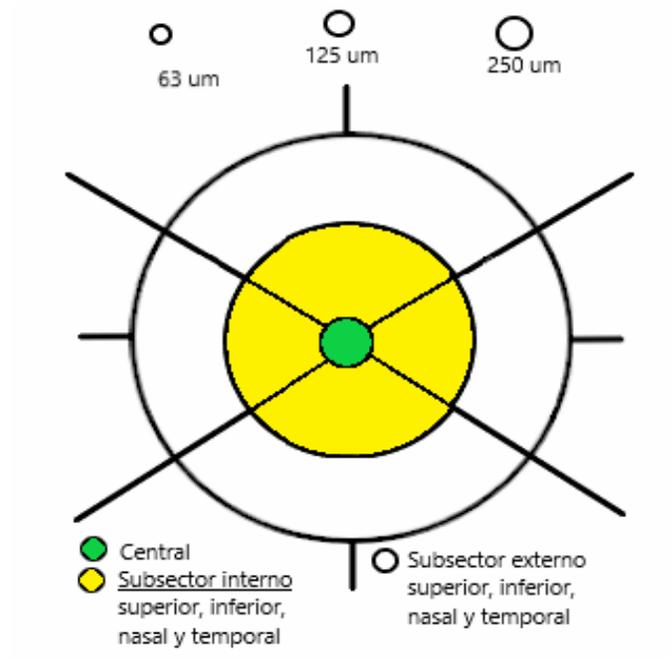
**Clásica:** también llamada “bien definida” en donde a través de métodos diagnósticos como la angiografía fluoresceínica y con verde indocianina la detección de neovasos muestra un área bien delimitada de hiperfluorescencia en el espacio subretiniano de la mácula, lo que permite identificar fácilmente el área de neovascularización.<sup>28</sup>

**Oculta:** también llamada “mal definida” es cuando la detección de neovasos muestra un área mal delimitada de hiperfluorescencia de aspecto moteado en la fase tardía de inyección del contraste, lo que indica que el área de neovascularización se encuentra en otro plano dentro del espesor de la mácula que no es posible visualizar fácilmente. Dentro de esta clasificación se encuentran el desprendimiento del epitelio pigmentario fibrovascular (DEP) y la fuga tardía de origen indeterminado.<sup>28</sup>

La clasificación clínica puede realizarse mediante fotografía digital del fondo del ojo, aunque no es lo ideal. El sistema de clasificación internacional utiliza un método manual, basado en el sistema Wisconsin, para medir el tamaño y ubicación de las lesiones sobre la mácula aplicando una rejilla que divide a la mácula en 9 subsecciones **(ver Figura 1.1)** y

consta de tres o más círculos de referencia los cuales indican un diámetro específico que sirven para medir el tamaño de las lesiones o el tamaño del área afectada cuando esta es extensa y así, valorar la severidad de la enfermedad. El sistema internacional de clasificación en el contexto de la DMAE de tipo húmeda es utilizado en situaciones de desprendimientos, hemorragias u otro tipo de lesiones extensas.<sup>29,30</sup>

**Figura 1.1. Rejilla que define subsectores de la mácula.**



Fuente: Elaboración propia, adaptado de The International ARM Epidemiological Study Group.<sup>30</sup>

Con el avance de las imágenes por tomografía actualmente se cuenta con tomógrafos capaces de realizar cortes de un espesor micrométrico similar al histológico, lo que permite observar los diferentes tipos de lesiones de la DMAE tipo húmeda y clasificarlas de manera muy precisa, por lo que en la actualidad tomográficamente la DMAE de tipo húmeda se clasifica en tres tipos:

**Neovascularización de Tipo 1:** Equivalente a neovascularización de tipo oculta, se caracteriza por la formación de una delgada placa de neovasos entre la monocapa de células del EPR y por encima de la membrana de Bruch. Es el tipo de neovascularización más común y puede permanecer indetectado por años sin que la persona presente alteraciones de la visión

debido a que los neovasos crecen de forma lenta y no tienen a exudar ni romperse fácilmente, pero, cuando lo hacen producen hemorragias tanto intrarretinianas como subretinianas.<sup>26-31</sup>

La vasculopatía coroidea polipoidal es una variante de la neovascularización de tipo 1 asociada a ciertos polimorfismos genéticos que se caracteriza por la formación de pólipos vasculares como producto de la dilatación de neovasos entre la capa del EPR y la membrana de Bruch. Estos pólipos tienden a exudar y romperse fácilmente produciendo hemorragias.<sup>26-31</sup>

**Neovascularización de Tipo 2:** Equivalente a la neovascularización de tipo clásica, se caracteriza por el traspaso de neovasos a través del EPR y la membrana de Bruch alojándose en espacio subretiniano sobre la cara interna del EPR, donde la producción de exudado y hemorragia daña a las células fotorreceptoras y favorece la formación de quistes intrarretinianos. Este tipo de neovascularización muy a menudo ocurre junto a lesiones de tipo 1 y se presenta en 13 % de los casos de DMAE tipo húmeda. Este tipo de lesiones tienden a cronificarse y a exudar con mayor frecuencia, posiblemente a la pérdida de la barrera hematorretiniana; donde el EPR y la membrana limitante externa cumplen función.<sup>26-31</sup>

**Neovascularización de Tipo 3:** Corresponde a la proliferación angiomasosa retiniana (RAP), un tipo de neovascularización intrarretiniana en la que los neovasos provenientes tanto de la circulación retiniana como coroidea se anastomosan y dilatan por debajo del EPR, permitiendo el desprendimiento seroso del EPR con edema retiniano quístico asociado o no a fluido subretiniano. Generalmente, ocurre en regiones con pérdida sustancial de células fotorreceptoras por lo que pacientes tratados con fármacos anti-VEGF muchas veces no muestran mejora significativa en la agudeza visual a pesar la importante regresión de los neovasos como resultado del tratamiento. La neovascularización de tipo 3 ocurre en aproximadamente 10 a 15 % de los casos de DMAE tipo húmeda.<sup>26-31</sup>

**Tabla 1.2. Clasificación del tipo neovascularización según el método diagnóstico.**

Método diagnóstico	Clasificación
Angiografía con fluoresceína sódica	<p><b>Clásica:</b> Área bien delimitada de hiperfluorescencia en el espacio subretiniano de la mácula, distinguible desde la fase precoz del angiograma y que en la fase tardía se caracteriza por acumulación (pooling) de contraste que difumina los bordes de la membrana neovascular.</p> <p><b>Ocultas:</b> Área mal delimitada de hiperfluorescencia de aspecto moteado en la fase tardía de inyección de contraste que en algunas ocasiones puede presentar áreas de fuga.</p>
Angiografía con verde indocianina	<p><b>Placa (plaque):</b> Área hipercianescente con un diámetro <b>mayor</b> a un área de disco, bien o mal diferenciada.</p> <p><b>Punto caliente (hot spot):</b> Área hipercianescente con un diámetro <b>menor</b> a un área de disco, bien o mal diferenciada.</p>
Tomografía de coherencia óptica (OCT)	<p><b>NV Tipo 1:</b> Neovascularización en el espacio entre el EPR y la membrana de Bruch que normalmente se asocia a la presencia de fluido subretiniano sin fluido intrarretiniano quístico. Se evidencian lesiones ocultas o no distinguibles por angiografía.</p> <p><b>NV Tipo 2:</b> Neovascularización entre la retina neurosensorial y el EPR que ha sido erosionado por la proliferación fibrovascular que normalmente se asocia a la presencia de fluido o quistes intrarretinianos. Se evidencian lesiones clásicas o visibles por angiografía.</p> <p><b>NV Tipo 3:</b> Evidencia de fluido intrarretiniano y DEP serosos o fibrovasculares, con lesiones punteadas hiperreflectivas, que corresponden a la RAP</p>

NV = neovascularización; DEP = desprendimiento epitelial pigmentario; EPR = epitelio pigmentario de la retina, RAP = proliferación angiomasiosa retiniana. Fuente: Elaboración propia, adaptado con información de Pinazo R <sup>26,27</sup>, Ophthalmic Communications Society <sup>28</sup>

El siguiente capítulo expone la evidencia científica que respalda la eficacia y seguridad de los fármacos utilizados en el tratamiento anti – VEGF.

## **CAPÍTULO 2: EFICACIA Y SEGURIDAD DEL TRATAMIENTO ANTI – VEGF**

### **Sumario**

- Fármacos anti-VEGF
- Eficacia
- Ranibizumab
- Bevacizumab
- Aflibercept
- Argumento
- Seguridad
- Argumento

El presente capítulo trata sobre el tratamiento anti – VEGF iniciando por una visión general de los fármacos Ranibizumab, Bevacizumab y Aflibercept, presentado la evidencia que respalda su eficacia y seguridad en el tratamiento de la DMAE de tipo húmeda de la actualidad.

### **2.1 Fármacos anti-VEGF**

El tratamiento de la DMAE de tipo húmeda ha cambiado mucho en las últimas décadas. Actualmente consiste en la administración intraocular de fármacos anti-VEGF. Estos fármacos son un grupo de medicamentos que actúan neutralizando a las distintas isoformas del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF); como VEGF – A y VEGF – B; una familia de importantes factores pro – angiogénicos implicados en el desarrollo esta enfermedad.<sup>21,32-35</sup>

Por otro lado, algunos fármacos también actúan como dominios proteicos muy similares a los receptores extracelulares VEGFR1 y VEGFR2, presentes en las células endoteliales. Cada fármaco posee propiedades farmacológicas distintas, lo que permite al médico ajustar el tratamiento de mejor manera a cada paciente.<sup>21,32-35</sup>

Bevacizumab, (Avastin ®, 2004) uno de los primeros fármacos utilizados para el tratamiento de la enfermedad, es un anticuerpo monoclonal humanizado completo, que consta

de un fragmento cristalizante (Fc) de isotipo IgG1 unido a dos fragmentos variables (Fab) que neutralizan a todas las isoformas de VEGF – A, evitando así la mitogénesis de células endoteliales, la liberación de factores quimiotácticos y el aumento de la permeabilidad vascular, con la subsiguiente fuga de líquido y sangre por debajo de la capa de la retina.<sup>32-37,</sup>

39,40

Originalmente, bevacizumab fue aprobado como tratamiento para distintos tipos de cáncer, sin embargo, resultados de ensayos clínicos controlados aleatorizados (RCTs) como el Avastin [bevacizumab] for Choroidal Neovascularization (ABC), Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) e Inhibit VEGF in Age – Related Choroidal Neovascularization (IVAN), demostraron que su eficacia en el tratamiento intraocular para la DMAE de tipo húmeda es superior a la terapia fotodinámica, al pegaptanib y al placebo. Actualmente bevacizumab es utilizado de manera off-label para el tratamiento de la DMAE de tipo húmeda y no cuenta con aprobación por la Food and Drug Administration (FDA) para esta indicación. Se prefiere utilizar debido su costo menor comparado con el de ranibizumab y su similar especificidad.<sup>32-37, 39,40</sup>

Ranibizumab (Lucentis ®, 2006) es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado de isotipo IgG1 de afinidad madurada, desarrollado sobre la base del bevacizumab. Su tamaño y peso molecular son menores a los de bevacizumab y aflibercept; consta de una porción Fab que neutraliza a todas las isoformas de VEGF – A y carece de porción Fc, lo que reduce significativamente su vida media tras la administración, pero también aumenta su velocidad de absorción. Ha sido aprobado para uso intraocular por la FDA y ha demostrado resultados superiores a los de la terapia fotodinámica y el placebo en estudios de pacientes con DMAE de tipo húmeda como ANCHOR y MARINA.<sup>32-35,41,42</sup>

Aflibercept (Eylia ®, 2011) es una proteína de fusión recombinante humanizada y soluble, compuesta por dos dominios protéicos de gran especificidad unidas a un fragmento Fc de IgG1, que compiten por su unión a isoformas de VEGF – A, VEGF – B y al factor de crecimiento placentario (PlGF) circulantes en el plasma, formando así complejos inmunes; mismos que pueden depositarse en tejidos como el riñón, desencadenando mecanismo de lesión y agregación plaquetaria. Aflibercept ha sido aprobado para el tratamiento de la DMAE de tipo húmeda por la FDA y ha demostrado resultados comparables a ranibizumab en los ensayos clínicos VIEW I y VIEW II.<sup>32-35,43</sup>

En consecuencia, los fármacos anteriormente mencionados son en la actualidad los más utilizados en la práctica clínica y los que cuentan con mejor evidencia científica que respalda su uso.

## **2.2 Eficacia**

La eficacia de la terapia anti-VEGF se evalúa por medio de la mejor agudeza visual corregida (BCVA) por sus siglas en inglés. Esta puede ser medida en función de la ganancia o pérdida de letras, observadas según el sistema ETDRS, la agudeza visual (AV) mediante Test de Snellen, las unidades logMAR y el espesor de la mácula (CRT). Se debe considerar que la eficacia de un medicamento dependerá de la dosis, frecuencia y duración con la que este sea administrado.

### **2.2.1 Ranibizumab**

La eficacia de ranibizumab en pacientes con DMAE de tipo húmeda ha sido ampliamente estudiada por ensayos clínicos desde su introducción. Una revisión sistemática publicada por la Academia Americana de Oftalmología, que tiene por objetivo analizar la eficacia y seguridad del tratamiento anti – VEGF; tomando en cuenta los ensayos clínicos publicados hasta el año 2018, nombra algunos de los estudios más importantes que incluyeron a ranibizumab.

El estudio Minimally Classic/Occult Trial Of The Anti-VEGF Antibody Ranibizumab In The Treatment Of Neovascular AMD (MARINA), es uno de los primeros que evalúa la eficacia y seguridad de la terapia con ranibizumab. El estudio sigue a una cohorte de 716 pacientes durante un periodo de 24 meses, a quienes se administra el fármaco en dos regímenes; un grupo de 0.3 mg (n = 238) y otro grupo de 0.5 mg (n = 240) cada cuatro semanas. Los pacientes incluidos en el estudio presentan ambas formas (clásica u oculta) de la enfermedad sin importar si han recibido algún tipo de tratamiento para la enfermedad anteriormente.<sup>42,44</sup>

Los resultados de ambos grupos se comparan con un grupo control (n = 238) al que sólo se administra placebo. Para evaluar la eficacia de ranibizumab se determina la BCVA de cada grupo, tomando en cuenta la proporción de pacientes que muestran una pérdida menor

o una ganancia mayor o igual a 15 letras ETDRS, en los meses 12 y 24 del estudio. Encontrando que el 95% de los participantes de los grupos de 0.3 mg y 0.5 mg registran una pérdida < a 15 letras a los doce meses, en comparación al grupo control. Además, para el grupo que recibe 0.3 mg, el 25% logra una ganancia  $\geq$  a 15 letras ETDRS, en comparación al 33.8% del grupo 0.5 mg y 5% del grupo control ( $p < 0.001$  para todos los resultados). Es importante mencionar que estas ganancias se mantienen constantes a lo largo de todo el estudio. Así mismo, la ganancia media de letras para los grupos de 0.3 mg y 0.5 mg por sobre del grupo control son de 17 letras a los doce meses y de 20 a 21 letras a los 24 meses para ambos grupos.<sup>44,42</sup>

En conclusión, el estudio determina en que existe un claro beneficio en la AV con el uso de ranibizumab en ambas dosis, pero se logra un beneficio adicional cuando se utiliza la dosis de 0.5mg, en el contexto de pacientes con neovascularización clásica u oculta. La mayor fortaleza del estudio, además de su enfoque prospectivo, es la inclusión de grupos de pacientes lo suficientemente grandes para demostrar una diferencia significativa entre ambas dosis de ranibizumab, lo que nos permite obtener datos consistentes.<sup>44,42</sup>

El estudio Anti-VEGF Antibody For The Treatment Of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization In AMD (ANCHOR), un RCT de similares características a las de MARINA, sigue a una cohorte de 423 pacientes, divididos en tres grupos similares; el grupo de terapia fotodinámica (PDT) ( $n = 143$ ), el grupo de ranibizumab 0.3 mg ( $n = 140$ ) y el grupo de ranibizumab 0.5 mg ( $n = 140$ ). El método que utiliza para evaluar la eficacia de ambas terapias, son el sistema ETDRS y el Test de Snellen. Los pacientes seleccionados para el estudio incluyen diagnóstico de DMAE de tipo húmeda y neovascularización de tipo clásica u oculta.<sup>41,44</sup>

Los resultados de los primeros doce meses indican que los grupos con ranibizumab 0.3 mg y 0.5 mg muestran una pérdida < 15 a letras en el 94.3% a 96.4% de los pacientes respectivamente, porcentajes muy superiores a los del grupo de PDT con 64.3% ( $p < 0.001$  para todos los resultados). Así mismo, estos resultados son superiores a los 24 meses, donde la ganancia media en la AV para ambos grupos con ranibizumab es de 8.1 a 10.7 letras respectivamente, en comparación a la pérdida de 9.8 letras del grupo con PDT ( $p < 0.0001$  para todos los resultados).<sup>41,44</sup>

En conclusión, el estudio determina un claro beneficio clínico en la AV con el uso de ranibizumab frente a la PDT, sobre todo en los pacientes con diagnóstico reciente de DMAE de tipo húmeda y neovascularización de tipo clásica. Las fortalezas del estudio incluyen diagnósticos que son verificables por medio de angiografía fluoresceínica, lo que permite evaluar los cambios anatómicos junto a los cambios en la AV durante el seguimiento. Finalmente, este estudio no reporta importantes limitaciones.<sup>41,44</sup>

Otro estudio publicado por la Academia Americana de Oftalmología, con el objetivo de evaluar la eficacia de ranibizumab (sólo) y tras el cambio a aflibercept, sigue a una cohorte de 1204 pacientes divididos en dos grupos; los que sólo reciben ranibizumab (n = 454) en comparación a los que cambian a aflibercept (n = 750). El estudio utiliza la AV para evaluar la eficacia de manera periódica. Los pacientes incluidos en el estudio son pacientes con DMAE de tipo húmeda que actualmente reciben tratamiento con ranibizumab o que recientemente han cambiado a aflibercept. Los resultados a los 24 meses del estudio muestran una diferencia media de 0.02 letras (IC 95 % -1.63 a 1.68) para ambos grupos. Las diferencias más significativas entre ambos grupos son el número de inyecciones recibidas y de visitas al médico, siendo ambas superiores en el grupo que cambia de terapia, obteniendo 10 vs. 9 vistas y 8.4 vs 6.7 inyecciones en un año.<sup>45</sup>

En conclusión, el estudio indica que prácticamente no existe ningún beneficio en la AV con el cambio de ranibizumab a aflibercept, además, de que se requieren de un mayor número de inyecciones cuando se decide cambiar de medicamento. Entre las fortalezas se tienen una sólida metodología junto a un adecuado seguimiento de los grupos estudiados. Algunas limitaciones del estudio incluyen un enfoque retrospectivo, no incluir resultados de ambos ojos en los casos de patología bilateral y la necesidad de convertir los valores del Test de Snellen a ETDRS en muchos casos. Finalmente, debido a que los datos son extraídos del sistema de expedientes electrónicos de Estados Unidos, un sistema que se caracteriza por su adecuada organización, se obtiene información detallada sobre los diagnósticos, tratamientos y procedimientos quirúrgicos previos realizados a los pacientes, permitiendo así una adecuada presentación de los resultados.<sup>45</sup>

Otro estudio publicado por la revista coreana de oftalmología, analiza a una cohorte de 2811 pacientes, que formaron parte de un estudio previo. El objetivo de éste es evaluar la eficacia a corto plazo (tres meses) de la terapia con ranibizumab en dos grupos de pacientes; un grupo que recibe ranibizumab por primera vez (n = 2167) y otro con historia de haber

recibido otros tratamientos anteriormente (n = 644). El método utilizado para evaluar la eficacia es la BCVA, medida por medio del sistema ETDRS o Test de Snellen. Además, se consideran estudios de retinografía, angiografía y OCT para la detección de cambios neovasculares. Los resultados se presentan como unidades logMAR, donde -0.1 logMAR corresponden a 5 letras ETDRS. Luego de tres meses de tratamiento se alcanza una ganancia de  $-0.13 \pm 0.01$  logMAR ( $p < 0.001$ ), el equivalente a 6.5 letras ETDRS en promedio. Además, se observa que los cambios neovasculares disminuyen en el 68.9 % de todos los pacientes y las hemorragias intra y subretinianas, así como los exudados, mejoran en más del 70% de los mismos. Y en general, los cambios anatómicos; como el tamaño de la neovascularización ( $p = 0.004$ ), la hemorragia intra o subretiniana ( $p = 0.028$ ) y los exudados retinianos ( $p < 0.001$ ), son mejores en el grupo que recibe el tratamiento por primera vez.<sup>46</sup>

Los resultados se presentan como unidades logMAR, donde -0.1 logMAR corresponden a 5 letras ETDRS. Luego de tres meses de tratamiento se alcanza una ganancia de  $-0.13 \pm 0.01$  logMAR ( $p < 0.001$ ), el equivalente a 6.5 letras ETDRS en promedio. Además, se observa que los cambios neovasculares disminuyen en el 68.9 % de todos los pacientes y las hemorragias intra y subretinianas, así como los exudados, mejoran en más del 70% de los mismos. Y en general, los cambios anatómicos; como el tamaño de la neovascularización ( $p = 0.004$ ), la hemorragia intra o subretiniana ( $p = 0.028$ ) y los exudados retinianos ( $p < 0.001$ ), son mejores en el grupo que recibe el tratamiento por primera vez.<sup>46</sup>

En conclusión, el estudio lleva a cabo un análisis sobre un gran número de pacientes y determina que tras tres meses con ranibizumab, los cambios anatómicos y en la AV del paciente mejoran significativamente, especialmente en aquellos que reciben el tratamiento por primera vez. Entre las fortalezas del estudio, cabe mencionar el considerable número de pacientes y centros especializados (58 centros) incluidos en el estudio, además de considerar criterios de selección amplios, que permiten que los resultados reflejen una perspectiva más cercana a la práctica clínica habitual. Entre las limitaciones del estudio, cabe mencionar su enfoque observacional y falta de criterios de inclusión más detallados, como especificar el intervalo de la BCVA y CRT utilizados al momento de formar los distintos grupos de estudio. Esto aumenta la heterogeneidad, el sesgo, y el posterior análisis de resultados. Finalmente, la razón por la cual el estudio no toma en cuenta la variable CRT, es por una deficiencia en la recolección de datos, lo que impide realizar un análisis consistente para esa variable.<sup>46</sup>

Por último, una revisión sistemática publicada por la revista británica de oftalmología, donde se evalúa la eficacia de ranibizumab, bevacizumab, aflibercept y pegaptanib. Revela en

tres RCTs (n = 1322), donde comparan a ranibizumab frente a un grupo control, que la terapia con ranibizumab consigue en promedio una ganancia de 18 letras ETDRS (IC 95 % 15.95 a 19.65; p < 0.00001, I<sup>2</sup> = 0), luego de doce meses de iniciado el tratamiento y que, tras 24 meses de uso, alcanza una ganancia extra de 20 letras ETDRS (IC 95 % 18.08 a 22.15; p < 0.00001, I<sup>2</sup> = 0). Una fortaleza del estudio es que provee de datos lo suficientemente consistentes como para determinar la verdadera eficacia (cambios en la BCVA) de ranibizumab. Una limitante, específicamente de este análisis, es la falta de datos suficientes sobre ranibizumab y los cambios del CRT, para determinar si existen cambios anatómicos a considerar.<sup>47</sup>

Evaluando la evidencia sobre la eficacia de ranibizumab, podemos decir que el uso de este fármaco ha demostrado una mejora constante y significativa en la agudeza visual de los pacientes con DMAE de tipo húmeda, en al menos los primeros dos años de tratamiento. Por otro lado, no existe una diferencia significativa entre el uso de ranibizumab en dosis de 0.3 mg y 0.5 mg, pero es claro que se obtiene un beneficio superior frente a otro tipo de terapia. La terapia con ranibizumab por sí sola, frente al cambio a aflibercept, tiene una eficacia muy similar, pero se necesita de un mayor número visitas e inyecciones cuando se decide el cambio a esta última, por lo que es muy importante considerar el grado de exposición y costo del tratamiento que este cambio implica.

## 2.2.2 Bevacizumab

Una revisión sistemática publicada por la Academia Americana de Oftalmología, en la que se analiza la evidencia actual sobre la eficacia y seguridad del tratamiento anti-VEGF, toma en cuenta algunos estudios que incluyen bevacizumab. Entre estos destaca el estudio CATT, un RCTs de cinco años de seguimiento con el objetivo de evaluar la eficacia entre ranibizumab y bevacizumab, así como entre los regímenes mensual y PRN. El estudio incluye 1208 pacientes (primer año) divididos en cuatro grupos similares; un grupo que recibe bevacizumab 1.25 mg mensualmente (n = 586), otro que recibe ranibizumab 0.5 mg mensualmente (n = 599) y otros dos que reciben las mismas dosis y fármacos en régimen PRN. Los pacientes incluidos en el estudio en su mayoría son estadounidenses de 77 años en promedio, con diagnóstico de DMAE de tipo húmeda y otras comorbilidades.<sup>44</sup>

Los resultados tras el primer año son muy poco significativos, por lo que en el segundo año ambos regímenes son re-aleatorizados sin cambiar el fármaco con el que iniciaron el estudio. Los resultados del segundo año muestran que el grupo que recibe bevacizumab PRN

tiene una ganancia de 5 letras ETDRS respecto al año anterior, recibiendo una media de 14.1 inyecciones. Para el grupo con ranibizumab PRN, se obtiene una ganancia de 6.7 letras ETDRS, recibiendo una media 12.6 inyecciones. Por lo que, no existe una diferencia significativa entre ambas terapias ( $p = 0.21$ , ranibizumab vs bevacizumab). Los pacientes del régimen mensual tanto de bevacizumab como de ranibizumab, obtienen un mejor resultado con una ganancia de 2.4 letras ETDRS (IC 95 % 0.1 a 4.8;  $p = 0.046$ , mensual vs PRN) a favor del régimen mensual. Respecto a los resultados del quinto año, sólo el 71 % de los pacientes del primer año finalizan el estudio ( $n = 647$ ), evidenciando un menor incremento de la AV conforme este avanza.<sup>44</sup>

En conclusión, hasta 50 % de los pacientes logra mantener una visión de 20/40 o mejor tras cinco años de tratamiento y la mejora más significativa de la AV se observa durante los primeros dos años de tratamiento, pero no se mantiene hasta los cinco años. Entre las fortalezas del estudio se pueden mencionar su considerable población y seguimiento, así como el hecho de demostrar los beneficios y limitantes del tratamiento a largo plazo ranibizumab y bevacizumab. Su principal limitante es la ligera pérdida del seguimiento para el quinto año, sin embargo, es algo de cierta manera debido al complicado apego al tratamiento y a que algunos pacientes fallecen a causa de su avanzada edad, entre otras razones.<sup>44</sup>

El estudio Inhibit VEGF In Age Related Choroidal Neovascularization (IVAN), un RCT multicéntrico de 24 meses de duración, realizado en Reino Unido, que incluye a una cohorte de 628 pacientes, donde se realiza una intervención con los mismos medicamentos y regímenes que en el estudio Comparison Of Age Related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT). Se incluye a pacientes  $\geq$  cincuenta años con DMAE de tipo húmeda activa, sin tratamiento previo y con una BCVA de al menos 25 letras ETDRS de base. Los resultados de este estudio no mostraron una diferencia significativa en la AV tras el uso de ambos fármacos y regímenes (cambios en la BCVA;  $p = 0.26$ , bevacizumab vs. ranibizumab y  $p = 0.18$ , PRN vs. mensual).<sup>44,38</sup>

En conclusión, ambos fármacos ofrecen una eficacia similar sin importar el régimen utilizado. Entre las fortalezas del estudio cabe mencionar el enfoque prospectivo y el hecho de que, a pesar de contar con un menor número de muestra, el enmascaramiento durante los primeros tres meses del estudio es el adecuado, lo que reduce en gran medida el sesgo de los resultados. Por otro lado, la mayor debilidad del estudio radica en que no todos los centros oftalmológicos de ese país llevaron a cabo el mismo tipo de enmascaramiento.<sup>44,38</sup>

El estudio French Evaluation Group Avastin Versus Lucentis (GEFAL), es otro RCT multicéntrico de 24 meses de duración realizado en Francia, sobre una cohorte de 501 pacientes, en donde se realiza la misma intervención que en los estudios CATT e IVAN. Los pacientes incluidos para este estudio son personas  $\geq$  cincuenta años con DMAE de tipo húmeda activa, con una BCVA de entre 20/32 y 20/320 de base y un área de lesión  $< 20$  discos ópticos. Concluye en que bevacizumab no es inferior a ranibizumab en eficacia (cambios en la BCVA;  $p < 0.0001$ ) y que tampoco existe un cambio significativo del CRT entre ambos fármacos ( $p = 0.27$ ), disminuyendo una media de  $95 \mu\text{m}$  con el uso de bevacizumab y  $107 \mu\text{m}$  con el uso de ranibizumab, tras un año de tratamiento. Entre las principales fortalezas del estudio están la practicidad, enfoque prospectivo y doble enmascaramiento con respecto a estudios anteriores como CATT e IVAN. Finalmente, la mayor limitante radica en una pérdida de aproximadamente el 25 % del seguimiento de los pacientes.<sup>44</sup>

Otros RCTs donde se evalúan la eficacia y seguridad de bevacizumab frente a ranibizumab, y en donde además se incluyen estudios como CATT, IVAN y GEFAL, concluyen en que en general no existen diferencias significativas entre el uso de bevacizumab y ranibizumab. Por lo que ambas terapias son eficaces para la mejora de la BCVA y disminución del CRT.<sup>39,40,47</sup>

Evaluando la información anterior es evidente que el uso de bevacizumab tiene una eficacia similar a la de ranibizumab a la hora de mejorar la agudeza visual, sin embargo, la terapia con ranibizumab es superior a la de bevacizumab porque disminuye en mayor medida el RCT. Además, es importante señalar que los regímenes utilizados para ambos fármacos no demuestran una diferencia significativa, pero se obtienen mejores resultados con el régimen mensual que con el régimen PRN. En cuanto al número de inyecciones utilizadas, la media es menor con el uso de ranibizumab (12.6) que con el uso de bevacizumab (14.1). Por otro lado, se debe de considerar el costo económico de ambos fármacos, ya que en la práctica la terapia con ranibizumab tiende a ser más costosa.

### 2.2.3 Aflibercept

En una revisión sistemática publicada por la Academia Americana de Oftalmología, en la que se evalúa la evidencia sobre la eficacia y seguridad de la terapia anti-VEGF, se describen algunos estudios que incluyen a aflibercept, entre ellos, VIEW-1; realizado en

Estados Unidos y Canadá, y VIEW-2 realizado en Europa, Asia, Japón y América Latina. Ambos estudios se realizan en 2457 pacientes en total. Los grupos se dividen según el régimen utilizado de aflibercept y se comparan con un grupo control al que se sólo se administra ranibizumab, distribuyéndolos de la siguiente manera: grupo ranibizumab 0.5 mg cada cuatro semanas (n = 595), aflibercept 2 mg cada cuatro semanas (n = 613), aflibercept 0.5 mg cada 4 semanas (n = 597) y aflibercept 2 mg cada cuatro semanas por tres dosis y luego cada ocho semanas (n = 607).<sup>44</sup>

Los resultados determinan que el 95 % de los pacientes tiene una pérdida < 15 letras tras doce meses de tratamiento con aflibercept y 94 % tienen una pérdida < 15 letras tras el tratamiento con ranibizumab, lo que significa una diferencia de 0.5 letras ETDRS entre aflibercept y ranibizumab. Además, el número promedio de inyecciones recibidas entre los 12 y 22 meses del estudio, son de 4.1 inyecciones para aflibercept cada cuatro semanas, 4.2 inyecciones para aflibercept cada 8 semanas y 4.7 inyecciones para ranibizumab cada cuatro semanas.<sup>44</sup>

En conclusión, todos los grupos de aflibercept y ranibizumab son igualmente efectivos en preservar la BCVA a los 22 meses de tratamiento con la pérdida mínima de letras ETDRS posible. Una de las fortalezas del estudio, aparte de su adecuado diseño y análisis robusto, es comparar los resultados de aflibercept con los de ranibizumab y demostrar una eficacia equiparable en las reducciones de las pérdidas visuales, sin mencionar la notable reducción en el número de inyecciones requeridas. Por último, este estudio no reporta grandes limitaciones.<sup>44</sup>

En una revisión sistemática y metaanálisis sobre la terapia anti-VEGF, que compara la eficacia y seguridad de aflibercept, ranibizumab y bevacizumab, se analiza a una cohorte de 1815 pacientes (2 RCTs) durante un período de doce meses. Los resultados muestran que, a los tres meses el 32 % de los pacientes alcanza una mejora de la agudeza visual de 20/80. Y a los doce meses, el 95 % de los pacientes, mantiene casi la misma ganancia obtenida a los tres meses de iniciado el tratamiento.<sup>40</sup>

Esto demuestra que los pacientes tratados con aflibercept alcanzan los mismos resultados al año de tratamiento que los pacientes tratados con ranibizumab (RR = 0.99; IC 95 % 0.81 a 1.22). Con respecto al cambio en la BCVA, se obtiene una ganancia similar para ambos fármacos de 9 letras ETDRS tras un año de tratamiento, con una diferencia media de

-0.05 letras ETDRS (IC 95 % -2.5 a 2.4). El estudio también sugiere que la diferencia media entre aflibercept y bevacizumab es también mínima (0.02 letras ETDRS; IC 95 % -2.60 a 2.64). Por lo que, estadísticamente no existe un marcado beneficio en el uso de alguno de los tres fármacos estudiados después un año de tratamiento. Entre las fortalezas están, que considerar información de los distintos regímenes utilizados en la actualidad y presenta los resultados de forma sencilla. Y entre las limitantes, que sólo es considerada la información en inglés y la de algunos estudios no aleatorizados. Finalmente, el estudio no indica el grado de heterogeneidad estadística entre los estudios analizados.<sup>40</sup>

Un estudio prospectivo, publicado por la Academia Americana de Oftalmología, que tiene por objetivo reportar los resultados de dos años de tratamiento con aflibercept en un régimen T&E. Sigue a una cohorte de 97 pacientes asiáticos con DMAE de tipo húmeda, que no han sido tratados con anterioridad. Los resultados indican que el cambio en la BCVA, tras dos años de tratamiento es de 0.14 logMAR a 0.27 logMAR ( $p < 0.01$ ). Y el cambio del CRT es de  $307 \pm 132 \mu\text{m}$  a  $202 \pm 76 \mu\text{m}$  ( $p < 0.01$ ) en promedio. Además, en aproximadamente 72 % de los pacientes no se evidencian lesiones neovasculares tras dos años de tratamiento. Y la cantidad promedio de inyecciones durante ese tiempo es de  $13.0 \pm 3.9$  inyecciones.<sup>48</sup>

En conclusión, la administración intravítrea de aflibercept y los ajustes mensuales mejora significativamente la BCVA y CRT de los pacientes luego de dos años de tratamiento, esto acompañado de una considerable disminución en el número de inyecciones anuales. Sin embargo, la necesidad de ajustes mayores a un mes ocurre en hasta el 79.4 % de los pacientes. Una fortaleza del estudio es la obtención de resultados parecidos a los de otros estudios similares sobre poblaciones distintas, lo que permite contrastar mejor la información. Entre las limitantes del estudio tenemos un diseño no aleatorizado, la falta de un grupo control para el contraste de los resultados y el hecho de que algunos pacientes no completaron el estudio por razones ajenas a la eficacia del mismo tratamiento.<sup>48</sup>

Ranibizumab Compared With Laser Therapy For Treatment Of Infants Born Prematurely With Retinopathy Of Prematurity (RAINBOW), un estudio observacional de cuatro años realizado en Francia y que actualmente sigue en proceso, evalúa a un grupo de 353 pacientes con el objetivo de monitorizar la eficacia y seguridad del tratamiento con aflibercept tras un periodo de doce meses. Los regímenes utilizados son PRN y Treat and Extend (T&E), iniciando con una dosis de carga de 2mg cada cuatro semanas por tres meses; cabe

mencionar que la dosis de carga es utilizada en la mayoría de los pacientes (n = 284), el resto (n = 69) ya se encuentra con dosis de mantenimiento.<sup>49</sup>

Los resultados indican que todos los pacientes obtienen en promedio una ganancia de 5.5 letras ETDRS y para el grupo que, además, recibe dosis de carga (n = 284), la ganancia media es de 6.8 letras ETDRS (p < 0.001 respecto al valor inicial) tras un año de tratamiento. Del total (n = 353), 25.2 % obtienen una mejora  $\geq$  15 letras ETDRS tras el mismo período de tiempo. Con respecto al cambio del CRT, la media de reducción es de -108.7  $\mu\text{m}$  para todos los pacientes (n = 353) y de -116.4  $\mu\text{m}$  para el grupo que recibe dosis de carga (p < 0.001 respecto al valor inicial). El número de inyecciones recibidas es de 6.0 para el grupo con dosis de mantenimiento y 6.6 inyecciones para el grupo con dosis de carga durante el mismo periodo de tiempo.<sup>49</sup>

En conclusión, el estudio determina que el tratamiento con aflibercept se asocia a una mejora clínica importante de la BCVA y del CRT tras el primer año de tratamiento, sin embargo, son necesarios más estudios para determinar si estos resultados se mantienen en el largo plazo. Las principales fortalezas del estudio radican en la comparación del uso de aflibercept en los dos regímenes más utilizados en la actualidad y en el seguimiento bien documentado que tiene sobre todos los pacientes. La principal limitante es la necesidad de convertir los datos obtenidos al sistema de letras ETDRS, lo que incrementa el riesgo de sesgo al no presentar resultados directos.<sup>49</sup>

#### 2.2.4 Argumento

Con la evidencia científica presentada hasta ahora podemos argumentar que la terapia con aflibercept es tan eficiente como la terapia con ranibizumab. Ambos fármacos consiguen importantes resultados en la disminución del CRT y el aumento de la BCVA. En el estudio VIEW 1 y 2, se demostró que aflibercept utiliza menos inyecciones en comparación a ranibizumab y es algo a considerar debido al costo y número de visitas al médico que estas implican. Cabe mencionar que la terapia con aflibercept está ampliamente estudiada en el mundo, sin embargo, se considera que se incluyeron los estudios más relevantes en esta revisión.

## 2.3 Seguridad

La terapia anti-VEGF ha demostrado tener eficacia en el tratamiento de la DMAE de tipo húmeda, sin embargo, los efectos adversos de los fármacos y la técnica utilizada para la administración deben ser considerados a la hora de evaluar la seguridad de la terapia. Las inyecciones intraoculares de los fármacos anti-VEGF conlleva un riesgo de efectos adversos muy poco frecuentes, pero estadísticamente significativos, como lo es cualquier método invasivo. Muchos de estos efectos están más relacionados con la técnica de administración que con el efecto del fármaco en sí mismo.

Una revisión sistemática publicada por la Academia Americana de Oftalmología, que incluye a 28 RCTs que evalúan la eficacia y seguridad de ranibizumab, bevacizumab y aflibercept, determina que los efectos adversos más comúnmente presentados tras un año de tratamiento son: aumento de la presión intraocular (PIO) transitoria (6.4 %), endoftalmitis (0.16 %), desprendimiento de retina (0.08 %) y catarata traumática (0.07 %). De los casos con aumento de la PIO, entre 3.45 % y 11.6 % requirieron posteriormente un procedimiento quirúrgico para corregirla. Dos metaanálisis reportan mayor riesgo de sufrir derrame cerebral e infarto agudo al miocardio (IAM) con la administración de ranibizumab a dosis de 0.5mg y 0.3 mg. Otro estudio reporta menos casos de eventos aterotrombóticos e insuficiencia cardiaca (IC) con el uso de bevacizumab. Sin embargo, otro estudio reporta un riesgo de efectos adversos sistémicos 30 % más alto cuando se administra bevacizumab.<sup>44</sup>

En conclusión, la terapia anti – VEGF ha probado ser segura luego de dos años de tratamiento, sin embargo, más estudios son necesarios para probar su verdadera seguridad a largo plazo. Por otro lado, la evidencia no ha demostrado relación entre la terapia anti – VEGF y riesgo de efectos adversos sistémicos de manera consistente. La principal fortaleza del estudio es sintetizar los principales efectos adversos del tratamiento anti – VEGF basado en un análisis exhaustivo de múltiples RCTs. La limitante más destacable es incluir estudios en donde el seguimiento es inferior al 80 % recomendado, lo que incrementa el riesgo de sesgo en la interpretación de resultados. Finalmente, el estudio no especifica la existencia o no heterogeneidad estadística entre los estudios analizados.<sup>44</sup>

Otro metaanálisis que incluye a 8320 pacientes (15 RCTs) compara la eficacia y seguridad de ranibizumab, bevacizumab y aflibercept, entre sí y frente a un control. El análisis determina que entre bevacizumab y ranibizumab no existe una diferencia significativa en el

riesgo de muerte y efectos adversos sistémicos como eventos aterotrombóticos y de trombosis venosa tras uno (RR = 1.18, IC 95 % 1.01 a 1.39; p = 0.04; I<sup>2</sup> = 0) y dos años (RR = 1.15, IC 95 % 1.02 a 1.30; p = 0.02; I<sup>2</sup> = 40 %) de tratamiento con estos fármacos. Así mismo, entre aflibercept y ranibizumab tampoco existe una diferencia significativa en el riesgo de muerte y efectos adversos sistémicos tras dos años de tratamiento (RR = 0.98, IC 95 % 0.83 a 1.15). Por otro lado, resultados de los estudios VIEW 1 y 2 indican que 3.3 % (60 / 1824) de los pacientes tratados con aflibercept y 3.2 % (19 / 595) de los tratados con ranibizumab presentan efectos adversos trombóticos.<sup>47</sup>

En conclusión, la evidencia actual indica que no existe un mayor riesgo de efectos adversos entre ranibizumab, bevacizumab y aflibercept tras dos años de tratamiento, por lo que es necesario estudios que evalúen sus efectos a largo plazo. Las principales fortalezas del estudio son el análisis de tres de los fármacos más utilizados en la práctica clínica de la actualidad, además de incluir estudios de adecuado seguimiento que permiten resultados consistentes. La principal limitación es el sesgo de publicación, al presentar únicamente resultados significativos, dejando por un lado otros muchos datos que pueden ser importantes.<sup>47</sup>

Otro metaanálisis que incluye a 8341 pacientes (11 RCTs), que compara la eficacia y seguridad de ranibizumab, bevacizumab y aflibercept frente al placebo, determina que la probabilidad de efectos adversos graves; como derrame cerebral, IAM, TIA o la muerte, es proporcional a la dosis de fármaco administrada. Entre los resultados más destacados, tras un año de tratamiento están: ranibizumab 0.3 mg 4.41 % (IC 95 % 3.42 a 5.40; p < 0.001), ranibizumab 0.5 mg 5.33 % (IC 95 % 4.37 a 6.30; p < 0.001) bevacizumab 1.25 mg con 5.58 % (IC 95 % 3.567 a 7.60; p < 0.001), aflibercept 0.5 mg 5.65 % (IC 95 % 3.28 a 8.02; p < 0.001) y aflibercept 2 mg 5.29 % (IC 95 % 3.18 a 7.39; p < 0.001).<sup>50</sup>

En conclusión, todos los fármacos anti – VEGF comprenden un mayor riesgo al placebo de producir efectos adversos graves y existe mayor riesgo con el uso de aflibercept 2 mg y ranibizumab 0.5 mg por sobre los demás fármacos y dosis. Entre las fortalezas del estudio esta que incluye únicamente RCTs, lo que ayuda a los oftalmólogos a la toma de mejores decisiones clínicas. La limitación más destacable es la necesidad, en algunos casos, de asignar el nivel de evidencia apropiado para algunos estudios, que en algunos casos obliga a los autores a asignar intervalos de confianza y desviaciones estándar a estudios que no poseen. Finalmente, Este metaanálisis establece que no es posible determinar el grado de

heterogeneidad estadística entre los estudios analizados, sin embargo, aclara en que este si existe.<sup>50</sup>

Por último, otro metaanálisis que incluye a 17 RCTs, que compara los efectos de ranibizumab, bevacizumab y aflibercept en el tratamiento de la DMAE de tipo húmeda, analiza en 2457 pacientes (2 RCTs) que el riesgo de efectos adversos oculares, es en general muy raro (< 1.5 % para todos los fármacos) y el riesgo de endoftalmitis es menor al 1.2 % tras dos años de tratamiento. El riesgo de efectos adversos sistémicos, según uno de cada cinco RCTs, es mayor para ranibizumab (4.5 %) que bevacizumab (1.4 %) tras un año de tratamiento ( $p = 0.05$  para ambos porcentajes).<sup>51</sup>

En conclusión, ningún fármaco posee un claro beneficio sobre otro en cuanto a seguridad y en general todos son muy seguros, por lo es más importante considerar el apego al tratamiento según el régimen utilizado y el costo-beneficio individual. Entre las fortalezas del análisis están su elevado número de estudios de alto nivel de evidencia, que comparan a los tres fármacos más utilizados en el contexto de la enfermedad (9/17 RCTs). Entre las limitantes, están la poca evidencia de alta calidad disponible para aflibercept, ya que al momento de realizado el estudio el fármaco es relativamente nuevo. Por otro lado, el estudio también incluye algunos ensayos que tienen una metodología débil y de corto seguimiento. Finalmente, el metaanálisis no establece el grado de heterogeneidad estadística entre los estudios analizados, pero aclara que para algunas variables es elevado.<sup>51</sup>

### 2.3.1 Argumento

Según los estudios anteriormente descritos, se ha demostrado que el uso de fármacos anti – VEGF aumenta el riesgo de efectos adversos trombóticos tanto arteriales como venosos, en las dosis más comúnmente utilizadas. Así mismo, se ha demostrado que aumenta el riesgo de efectos adversos oculares como la endoftalmitis y el desprendimiento de retina, no obstante, los riesgos no son lo suficientemente elevados para no recomendar su uso. Por otro lado, entre los fármacos señalados, bevacizumab es el que ha demostrado un mayor riesgo de efectos adversos sistémicos y oculares, sin embargo, los análisis indican que la diferencia sigue sin ser estadísticamente significativa y hacen falta más estudios que evalúen el efecto de la terapia anti - VEGF a largo plazo, ya que en la actualidad no queda del todo claro cuál fármaco es más seguro.

En el siguiente capítulo se describen los regímenes más utilizados para aplicar el tratamiento anti – VEGF. Asimismo, se expone la evidencia que fundamenta la eficacia y seguridad de su uso en la práctica médica.

## CAPITULO 3: REGÍMENES DE TRATAMIENTO ANTI – VEGF

### Sumario

- PRN
- Evidencia
- Treat and Extend (T&E)
- Evidencia
- Argumento

El presente capítulo expone los regímenes utilizados para tratar la DMAE de tipo húmeda en la práctica clínica actual. Se exponen los enfoques y estrategias de los regímenes PRN y T&E, así como las ventajas y desventajas en su aplicación. Además, se expone y argumenta la evidencia científica que respalda su uso.

### 3.1 PRN

El régimen PRN es utilizado en la actualidad para tratar la DMAE de tipo húmeda. La característica principal del régimen consiste en la aplicación de retratamiento un posterior a la reactivación de la lesión (perdida de la AV y fluido macular). Esto sumado a una menor exposición de inyecciones intraoculares conlleva las siguientes ventajas y desventajas:<sup>52</sup> **(ver tabla 3.1)**

**Tabla 3.1. Estrategias, ventajas y desventajas de régimen PRN.**

Régimen PRN	
Estrategia	
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Iniciar régimen con 3 inyecciones, cada una recibida con un mes de separación.</li> <li>2. Mantenimiento del régimen, después de la tercera inyección, se da un seguimiento variable dependiendo de cambios en la agudeza visual u OCT.</li> <li>3. Se recibe dosis PRN, cuando el paciente lo necesite, esta dosis puede variar dependiendo del fármaco.</li> <li>4. Normalmente el tratamiento con régimen PRN tiene una duración de doce meses, sin embargo, puede darse durante el tiempo que se considere necesario o se vean cambios ante nuevas lesiones, si esto no resulta se recomienda pasar al régimen T&amp;E.</li> </ol>	
Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Menor número de inyecciones.</li> <li>• Disminución considerable en la CRT, al ser comparado con T&amp;E y régimen mensual.</li> <li>• Menores costos, relacionados a visitas al médico.</li> <li>• Menor probabilidad de eventos adversos.</li> <li>• Mejora en la agudeza visual a largo plazo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tiene una mejora menor en la BCVA comparado con el régimen T&amp;E.</li> <li>• No se tienen ensayos clínicos controlados con una cohorte de pacientes para demostrar el efecto del régimen</li> <li>• Riesgo de subtratamiento debido al menor número de inyecciones.</li> <li>• Pese al menor número de inyecciones el tratamiento tiende a retrasarse</li> </ul>

**Fuente:** Elaboración propia, adaptado con información de Li\_E, Donati\_S, Lindsley\_KB, Krzystolik\_MG, Virgili\_G.<sup>52</sup> Feltgen. N. et. al.<sup>54</sup> \*se tiene poca evidencia para poder comprobar la agudeza visual a largo plazo.

### 3.1.1 Evidencia

En una revisión sistemática que tiene por objetivo describir los efectos de los regímenes utilizados para tratar la DMAE de tipo húmeda, se analizan 2299 pacientes (4 RCTs) el efecto del régimen PRN frente a los regímenes mensual y T&E. Se incluyen a pacientes que han sido recientemente diagnosticados con DMAE de tipo húmeda y han sido tratados con dosis estándares de ranibizumab, bevacizumab, aflibercept o una combinación de los mismos.<sup>52</sup>

Los resultados evidencian que el cambio en la BCVA, tras un año de tratamiento con el régimen PRN, alcanzan una media de -1.68 letras ETDRS menor (IC 95 % -2.8 a -0.55;  $p = 0.01$ ;  $I^2 = 21.1\%$ ) en relación al régimen T&E con 0.51 letras ETDRS ( $p = 0.26$ ;  $I^2 = 21.1\%$ , diferencia PRN vs. T&E) y de +8.8 letras ETDRS en relación al régimen mensual ( $p < 0.00001$ ;  $I^2 = 98.2\%$ , diferencia PRN vs mensual). Por otro lado, la probabilidad de obtener una ganancia

$\geq 15$  letras tras dos años de tratamiento, es mayor con el régimen T&E (RR = 1.11; n = 1169) que con el régimen PRN (RR = 0.87; n = 2299) ( $p = 0.04$ , diferencia T&E vs. PRN). Respecto al cambio del CRT, tras un año de tratamiento el régimen PRN tiene una disminución media de 20.84  $\mu\text{m}$  mayor (IC 95 % 5.78 a 35.89; n= 2215) en relación al régimen mensual, lo que es una diferencia poco considerable ( $p = 0.97$ ;  $I^2 = 0\%$ ). La cantidad de inyecciones utilizadas tras un año de tratamiento para el régimen mensual es de 11.3 inyecciones en promedio, y para los regímenes T&E y PRN son de -2.42 y -4.57 inyecciones respectivamente ( $p < 0.00001$ ,  $I^2 = 95.9\%$  diferencia PRN vs. T&E vs. mensual), requiriendo, por tanto, de un menor número de inyecciones para el régimen PRN.<sup>52</sup>

Con respecto a los efectos adversos, en 6 RCTs (n= 3175) se establece que el riesgo de endoftalmitis para el régimen PRN es de 1 por cada 1000 inyecciones y para el régimen mensual de 8 por cada 1000 inyecciones (Peto Odds Ratio (OR) de 0.13, IC 95 % 0.04 a 0.46;  $p = 0.001$ , diferencia PRN vs. mensual). Además, cabe mencionar que el estudio evalúa otros parámetros como la calidad de vida y costo de tratamiento, sin embargo, establece que los resultados obtenidos no son consistentes, por lo que decide no exponerlos.<sup>52</sup>

Finalmente, el estudio concluye en que existen menores cambios en la BCVA con el uso del régimen PRN en relación al régimen mensual y T&E, pero se compensa con un número menor de inyecciones requeridas. Por lo que, no existen razones suficientes para recomendar más un régimen que otro. Entre las ventajas del estudio, están su sólida metodología, su análisis detallado y adecuada presentación de resultados, lo que permite al médico tomar mejores decisiones clínicas. La principal limitante es la falta de evidencia objetiva de la calidad de vida y costos de tratamiento que no permiten ser incluidos en el análisis estadístico. El estudio establece que existe moderada heterogeneidad entre los estudios analizados.<sup>52</sup>

En otro estudio de diseño retrospectivo que tiene por objetivo comparar la eficacia de los regímenes PRN y T&E en pacientes con DMAE de tipo húmeda que no han recibido previamente terapia anti-VEGF. Se incluye a una cohorte de 1072 pacientes y 1332 ojos, divididos en tres subgrupos en función del medicamento y régimen utilizado, siendo estos: ranibizumab/PRN (n = 722), ranibizumab/T&E (n = 191) y aflibercept/T&E (n = 419). La media de edad para cada subgrupo es de 77.9, 79.8 y 79.8 años respectivamente y la duración media del tratamiento es de 13.5, 15.7 y 15.6 meses respectivamente. Los parámetros evaluados en cada subgrupo, al inicio y al final del tratamiento (< 52 meses) son: la AV (Test de Snellen) convertida, para su análisis estadístico, a unidades logMAR; donde 0.2 logMAR equivale a dos

líneas de la cartilla de Snellen, un valor absoluto  $< 0.2$  logMAR es clínicamente irrelevante, un valor  $\geq 0.2$  logMAR se considera un deterioro significativo y un valor  $\leq 0.2$  logMAR se considera una mejora significativa.<sup>53</sup>

El otro parámetro que se evalúa son los intervalos de las dosis aplicadas, en donde la fase de carga consiste en todas aquellas inyecciones aplicadas en un lapso de cuatro meses luego de la primera inyección y la fase de mantenimiento consiste en todas las inyecciones aplicadas a partir del cuarto mes. En los resultados, para el régimen ranibizumab/PRN se obtiene una AV de 0.1 logMAR, tanto en la fase de carga como en la de mantenimiento, lo que refleja una mejora continua de la AV en ambas fases. Por otro lado, el régimen ranibizumab/T&E obtiene una AV de -0.19 logMAR (IC 95 % -0.23 a 0.15) tanto en la fase de carga como en la fase de mantenimiento, lo que supone una mejora visual continua y superior a la del régimen PRN. Asimismo, los valores logMAR respecto al valor inicial, tanto para los regímenes ranibizumab/T&E y aflibercept/T&E, son muy similares ( $0.57 \pm 0.42$  vs  $0.60 \pm 0.46$ ), por lo que ambos producen mejora significativa de la AV. Respecto al número de inyecciones utilizadas, el régimen ranibizumab/PRN requiere una media de 6.3 inyecciones, el régimen ranibizumab/T&E una media 9.4 y el régimen aflibercept/T&E una media de 10.3, en un periodo de 13.5 a 15.6 meses en promedio.<sup>53</sup>

El estudio concluye, que la terapia con el régimen ranibizumab/PRN no ofrece ninguna ventaja sobre los regímenes ranibizumab/T&E y aflibercept/T&E, tanto en el número de inyecciones y el número de visitas al médico, como en el de unidades logMAR. Por otro lado, el régimen ranibizumab/T&E si ha demostrado una eficacia similar al del régimen aflibercept/T&E, con un considerable número menor de inyecciones aplicadas. Las fortalezas del estudio incluyen el largo periodo de observación de los grupos estudiado ( $>$  cuarenta meses), lo que permite observar claramente las diferencias en la AV; que de otra manera serían muy similares, así mismo, la cantidad de muestra es considerablemente elevada y los grupos comparados contrastan bien tanto al régimen como al fármaco, lo que orienta de mejor forma la toma de decisiones clínicas. La principal limitante del estudio es su enfoque retrospectivo, siendo los resultados menos consistentes a los de un RCT.<sup>53</sup>

RABIMO, un ensayo clínico unicéntrico y aleatorizado, que tiene como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del régimen bimensual con ranibizumab comparándolo al régimen PRN durante un periodo de doce meses, divide equitativamente a los pacientes en dos grupos; un grupo que recibe ranibizumab bimensual (RABIMO;  $n = 20$ ) y otro que recibe ranibizumab PRN

(n = 20). Dentro de los criterios de inclusión se comprenden los pacientes con DMAE de tipo húmeda mayores de cincuenta años, sin importar el sexo, con una BCVA inicial entre 20/40 y 20/320, además, de un área de neovascularización coroidea < doce diámetros de disco. Se excluyen a todos los pacientes con antecedente de cirugía previa como tratamiento para la DMAE de tipo húmeda, los que recibieron terapia fotodinámica en el último mes o recibieron tratamiento previo con algún otro fármaco anti-VEGF, así como los que padecen de cualquier otra patología ocular que involucre afección retiniana. La aleatorización del estudio se realiza en una proporción 1:1 donde los pacientes del grupo bimensual reciben inyecciones intravítreas de 0.5 mg de ranibizumab mensualmente durante los primeros tres meses (fase de carga), seguido de inyecciones bimensuales fijas a partir del cuarto mes (fase de mantenimiento). En el caso del grupo PRN, se inicia con inyecciones mensuales durante los primeros tres meses y se continúa con inyecciones PRN hasta el final del estudio.<sup>54</sup>

Los resultados se expresan como cambios de la BCVA, mediante el uso del sistema de letras ETDRS y mediante el grado de disminución del CRT. En la BCVA, se observa una ganancia de +8.5 letras ETDRS para grupo RABIMO y +6.5 letras ETDRS para el grupo PRN con 14 y 16 visitas al médico tras un año de tratamiento respectivamente (RABIMO,  $p < 0.0001$ ; PRN,  $p = 0.0085$ ). Con respecto a la CRT, la media de disminución para el grupo RABIMO es de 370  $\mu\text{m}$  y para el grupo PRN de 428  $\mu\text{m}$  tras un año de tratamiento ( $p < 0.0001$  para ambos resultados). El promedio de inyecciones para el grupo RABIMO es de 8 inyecciones vs 4 inyecciones del grupo PRN ( $p = 0.0037$  para ambos resultados). Dentro de los eventos adversos no se reporta ninguno relacionado con la terapia, sin embargo, se tiene que para el grupo RABIMO una persona falleció por evento cerebrovascular y para el grupo PRN, fallecieron dos; uno por muerte súbita y el otro por shock séptico.<sup>54</sup>

El estudio concluye que no existe una diferencia entre ambos regímenes, ambos mejoran la BCVA de forma similar, con un número de inyecciones menor para el grupo PRN, por lo que no existen razones para recomendar un régimen fijo de inyecciones bimensuales de ranibizumab, a excepción de aquellos pacientes en los que el seguimiento sea un problema. Las principales fortalezas del estudio son su enfoque prospectivo y aleatorizado, apostando por un nuevo régimen, que no ha sido previamente ensayado, que demuestra resultados favorables, más no, superiores. La principal limitante del estudio es su reducido tamaño de muestra, sumado un pobre seguimiento como resultado de algunas muertes desafortunadas. Finalmente, se observa que pese a las limitantes los resultados son consistentes.<sup>54</sup>

Otra revisión sistemática que analiza una cohorte de 11 789 ojos (70 estudios; 18 RCTs), evalúa la eficacia de los regímenes T&E y PRN tras un año de tratamiento con ranibizumab y bevacizumab. Los resultados determinan que, en promedio, el cambio en la BCVA tras un año de tratamiento es de 10.4 letras ETDRS (IC 95 % 7.4 a 13; n = 1073) para el régimen T&E y de 5.4 letras ETDRS (IC 95 % 4.28 a 6.43; n = 10 716; p < 0.05) para el régimen PRN, mostrando un beneficio considerablemente mejor con el régimen T&E (p = 0.0051). La disminución media del RCT, tras un año de tratamiento, es de 87.7  $\mu$ m (IC 95 % 64.58 – 110.8; n = 1035; p < 0.05) para el régimen T&E y de 100.32  $\mu$ m (IC 95 % 89.1 a 111.54; n = 7913; p < 0.05) para el régimen PRN con respecto al valor inicial, mostrando así una disminución del RCT no relevante (p = 0.1784). Respecto al número de inyecciones, para el régimen T&E la media es de 8.09 inyecciones (IC 95 % 7.6 a 8.6; n = 1073; p < 0.05) frente a 5.6 inyecciones (IC 95 % 5.32 a 5.79; n = 10 716; p < 0.05) del régimen PRN, mostrando así que se requiere un menor significativo número de inyecciones anuales cuando se utiliza el régimen PRN (p < 0.0002).<sup>55</sup>

El estudio concluye en que existen mejores resultados en la AV cuando se utiliza el régimen T&E, pese al mayor número de inyecciones anuales necesarias. Los cambios anatómicos (RCT) se observan superiores en el régimen PRN, sin embargo, esta diferencia sigue sin ser clínicamente significativa. Una ventaja del estudio es reunir un gran número de datos de diferentes estudios, con una relevancia lo suficientemente significativa. Al mismo tiempo, esto también es su mayor desventaja, ya que incluye a estudios que carecen de la aleatorización necesaria para llevar a cabo un metaanálisis. Esto, sumado a que sólo ocho de los estudios incluyen el régimen T&E, implica que los resultados determinan solamente una asociación no causal, dejando de lado otros factores que pueden influir en los resultados.<sup>55</sup>

### 3.2 Treat and Extend (T&E)

El principio fundamental del régimen T&E se basa en el retratamiento precoz de las lesiones antes de que se produzca una reactivación de las mismas, con el objetivo de evitar un deterioro irreversible en la agudeza visual. Los intervalos entre las inyecciones se aplazan progresivamente, siempre que no exista la presencia de fluido o hemorragia intra o subretiniana, de tal forma que el tiempo entre las visitas se amplía progresivamente. En la práctica clínica el régimen T&E se prefiere por su comodidad y resultados comparables a otros regímenes más estrictos.<sup>56</sup> (ver tabla 3.1)

**Tabla 3.2. Estrategias, ventajas y desventajas del régimen T&E.**

Estrategia 1	Estrategia 2
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Iniciar el tratamiento del paciente mensualmente hasta no observar fluido intrarretiniano o subretiniano mediante angiografía o tomografía.</li> <li>2. Seguir su evolución mensualmente hasta observar la presencia de fluido en los estudios de imagen; y retratar en ese momento.</li> <li>3. Reducir el intervalo de las citas de seguimiento a intervalos cada vez más cortos (p ej. reducir progresivamente 2 semanas); y retratar.</li> <li>4. Continuar retratando al paciente en los mismos intervalos.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Iniciar el tratamiento del paciente mensualmente hasta no observar fluido intrarretiniano o subretiniano mediante angiografía o tomografía.</li> <li>2. Seguir su evolución mensualmente y si en la siguiente cita no se observa fluido, programar la siguiente cita en 6 – 8 semanas.</li> <li>3. Si a las 6 - 8 semanas se observa fluido, retratar en ese momento y acortar el intervalo de tiempo de la siguiente cita (a las 4 semanas).</li> <li>4. Si a las 6 - 8 semanas no se aprecia fluido, retratar al paciente y extender el intervalo de tiempo de la siguiente cita (a las 10 semanas).</li> </ol>
Ventajas	Desventajas
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Régimen proactivo (va por delante de la enfermedad)</li> <li>● Garantiza el mínimo de inyecciones posibles</li> <li>● Programación predecible de las inyecciones</li> <li>● Buenos resultados en la agudeza visual a largo plazo</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Dificultad para implementar el régimen de tratamiento en la práctica clínica</li> <li>● Confusión en el aplazamiento de las citas</li> <li>● Evidencia limitada que apoye el uso de este régimen</li> <li>● Riesgo de subtratamiento cuando no se aplica la pauta inicial.</li> </ul>

**Fuente:** Elaboración propia, adaptado con información de Adrian Kho.<sup>57</sup>

Además de las estrategias previamente descritas, se ha llevado a cabo pruebas con otras pautas similares, como el régimen FUSION (también llamado extended - fixed), el cual consiste en iniciar un tratamiento con la misma pauta mensual de inyecciones hasta no observar lesiones, para luego continuar con pautas de inyecciones fijas cada dos o tres meses de forma independiente a la actividad de la lesión.<sup>58</sup>

### 3.2.1 Evidencia

En un metaanálisis que evalúa el efecto del régimen T&E y lo compara al régimen mensual, se analizan 4100 pacientes (7 RCTs) con DMAE de tipo húmeda. En los resultados se evidencia que el cambio en la BCVA tras un año de tratamiento con fármacos anti - VEGF; inyecciones cada dos o tres meses para el régimen T&E vs. inyecciones mensuales, es de - 1.32 letras ETDRS (IC 95 % -3.93 a 1.29;  $p = 0.05$ ;  $I^2 = 66$  %;  $n = 1439$ ) menor para el régimen T&E en comparación al régimen mensual. El riesgo relativo de obtener una ganancia anual mayor o igual a 15 letras en la agudeza visual tras un año de tratamiento es de 0.94 (IC 95 % 0.80 a 1.10;  $p = 0.88$ ;  $I^2 = 0$  %;  $n = 1441$ ) a favor del régimen mensual. El cambio del CRT tras un año de tratamiento es de 8.16  $\mu\text{m}$  (IC 95 % -11.07 a 27.40;  $p = 0.21$ ;  $I^2 = 36$  %;  $n = 1439$ ) en promedio, a favor del régimen T&E. Respecto a la evaluación en la calidad de vida según el Visual Function Questionnaire – 25 (VFQ - 25), tras un año de tratamiento, la diferencia media es de -0.59 puntos (IC 95 % -2.22 - 1.04;  $n = 1220$ ) a favor del régimen mensual. Sólo un estudio ( $n = 1220$ ) compara el número de inyecciones aplicados en ambos regímenes con resultados de 7.5 inyecciones para el régimen T&E (pauta bimensual) y 13.3 inyecciones para el régimen mensual. No existen comparaciones respecto al costo de los tratamientos. La probabilidad de efectos adversos graves como endoftalmitis tras un año de tratamiento es de 2 por cada 1000 inyecciones para el régimen T&E y de 8 por cada 1000 inyecciones para el régimen mensual (RR 0.19 IC 95 % 0.03 a 1.12;  $n = 1132$ ).<sup>52</sup>

El estudio concluye en que no existe evidencia que demuestre una diferencia significativa entre los regímenes T&E y mensual, la probabilidad de efectos adversos es mayor en el régimen mensual y no existe evidencia suficiente que demuestre los efectos a largo plazo de ambos regímenes. Finalmente, este metaanálisis establece que existe poca heterogeneidad estadística entre los estudios analizados.<sup>52</sup>

Una revisión sistemática y metaanálisis, que incluye a 940 ojos (2 RCTs y 2 estudios retrospectivos), evalúa el efecto del régimen T&E respecto al régimen mensual y PRN. Los

resultados determinan que los cambios en la BCVA y del CRT son en promedio -1.79 letras ETDRS (IC 95 % -3.70 a 0.13;  $p = 0.546$ ;  $I^2 = 0\%$ ) y  $3.76 \mu\text{m}$  (IC 95 % -13.78 a 21.30;  $p = 0.389$ ;  $I^2 = 0\%$ ) mayores en el régimen mensual comparado al régimen T&E tras un año de tratamiento. En contraste, la diferencia en la BCVA es 6.18 letras ETDRS (IC 95 % 3.28 a 9.08;  $p = 0.397$ ) mayor con el régimen T&E que con el régimen mensual tras un año de tratamiento. Con respecto al número de inyecciones, el régimen T&E requiere -1.6 y -6.9 (IC 95% -3.0 a -0.2;  $p = 0.022$ ;  $I^2 = 0\%$ ) menos inyecciones tras el primer y segundo año de tratamiento en comparación al régimen mensual, pero a su vez requiere +1.44 (IC 95 % 1.15 a 1.73) más inyecciones en comparación al régimen PRN. El riesgo de efectos adversos graves, como endoftalmitis y desprendimiento de retina, es de 1.2 % ( $n = 60$ ) en los regímenes T&E y mensual.<sup>59</sup>

Finalmente, el estudio concluye en que el régimen T&E ofrece resultados comparables a los del régimen mensual a la vez que ofrece resultados superiores a los del régimen PRN. Una fortaleza del estudio es la falta de heterogeneidad estadística entre los estudios analizados y sus limitaciones más destacables son la falta de consistencia en algunos resultados e incluir estudios donde sólo regímenes con ranibizumab son considerados.<sup>59</sup>

En otro estudio, de diseño tipo Delphi de doble fase realizado en España, con el objetivo de determinar las estrategias de manejo en la DMAE de tipo húmeda. Se efectúa un cuestionario a 49 especialistas en retina, donde se expone la experiencia en el manejo de la enfermedad en los distintos centros oftalmológicos del país, abordando temas como diagnóstico, tratamiento, seguimiento, etc.<sup>60</sup>

Los resultados indican que el diagnóstico usualmente se realiza durante la exploración del fondo de ojo con lámpara de hendidura o mediante la realización de OCT (según 98 % y 94 % de los encuestados respectivamente) y el seguimiento se realiza cada dos o tres meses utilizando las mismas técnicas en promedio. La administración del fármaco, según el 57 % de los encuestados, es posible el mismo día de la consulta, las principales limitantes son la falta de personal (57 %), el poco tiempo dedicado a la consulta (52 %) y la indisponibilidad del fármaco adecuado (52 %). Respecto a las estrategias del tratamiento, un 92 % prefieren administrar inicialmente una dosis de carga estándar (los primeros tres meses); utilizando generalmente aflibercept (40 %), ranibizumab (36 %) y bevacizumab (23 %) para luego continuar con dosis de mantenimiento del mismo fármaco durante los siguientes dos años (81 % prefieren usar aflibercept o ranibizumab durante los primeros dos años). Un 15 % de los

pacientes precisa suspender el tratamiento y un 23 % cambiar de fármaco, debido principalmente a una respuesta clínica insuficiente o a problemas en el seguimiento posterior (por cuestiones de programación). Los agentes más utilizados en el cambio de fármaco son aflibercept y ranibizumab y los regímenes más utilizados son T&E y PRN. Usualmente durante el primer año, los regímenes se cumplen de manera estricta, pero partir del segundo año se adopta una modalidad más flexible, que según el 39 % y 37 % de los encuestados, no es considerado como óptimo durante el primer y segundo año de tratamiento respectivamente.<sup>60</sup>

Por último, el estudio concluye en que cada vez existe mayor preferencia por regímenes proactivos que se anticipan a los cambios de la enfermedad y modifican su evolución, como en el caso de T&E. Sin embargo, aún existen dificultades en lograr una apropiada aplicación del régimen por la relativa frecuencia de las inyecciones, por lo que consideran necesario el desarrollo de fármacos de eficacia similar y una duración más prolongada.<sup>60</sup>

Otro estudio realizado en Reino Unido en donde participaron un grupo de expertos del UK Retinal Outcomes Group (UK RGO) con el objetivo de proveer consejos útiles para la implementación del régimen T&E. Efectuaron una serie de consensos mediante el uso de técnicas de mesa redonda y de aplicación de cuestionarios, en donde se acordaron algunas recomendaciones para la aplicación del régimen T&E en la práctica clínica.<sup>61</sup> **(ver tablas 3.2 y 3.3)**

**Tabla 3.3. Recomendaciones para la selección de pacientes en el cambio de régimen PRN a T&E.**

<b>Criterios para el cambio de régimen PRN a T&amp;E</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Pacientes que han disminuido lentamente la AV durante un período de dos a cuatro años debido a reactivaciones frecuentes, que pueden o no haber sido tratadas de inmediato.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Pacientes con antecedentes de reactivación que no responden al régimen PRN, pero cuyas reactivaciones ocurren a intervalos mayores de tres meses y responden bien al tratamiento.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Paciente con AV estable, pero con recurrencias frecuentes.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Pacientes con visión en un sólo ojo que no pueden costear o retrasar el tratamiento por riesgo a reactivación de la lesión.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Pacientes con dificultad para llevar un seguimiento mensual estricto.</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>● Pacientes que son buenos respondedores y que no requieren un régimen tan estricto.</li> </ul>

**Fuente:** Elaboración propia, adaptado con información de UK ROG recommendations.<sup>61</sup>

**Tabla 3.4. Opciones y recomendaciones en la aplicación del régimen T&E en los casos de DMAE de tipo húmeda unilateral y bilateral (1 de cada 5 casos).**

<b>DMAE húmeda unilateral</b>	<b>DMAE húmeda bilateral</b>
1. Selección de anti – VEGF e iniciar una dosis fija de carga mensual los primeros tres meses o hasta que la OCT indique enfermedad inactiva.	1. Tratar los ojos individualmente con el objetivo de sincronizar ambos ojos (p ej. Tratar un ojo cada cuatro semanas y el otro cada 8 semanas, lo que significara que en cada segunda cita se trataran ambos a la vez)
2. Luego, programar cita en 4 semanas para evaluar mejoría en la AV y OCT. Una cuarta dosis intravítrea se administra en esta cita y se valora si existe o no reactivación de la enfermedad.	2. Tratar ambos ojos a la vez en el intervalo más corto entre ambos.
3. Se programa la siguiente cita en función de la valoración de los resultados (perdida > de 5 letras ETDRS o signos de reactivación en la OCT), acortando o prolongando el intervalo de las citas en dos semanas.	3. Tratar ambos ojos a la vez en el intervalo más largo entre ambos.
4. Si existen signos de reactivación se puede acortar el intervalo de la siguiente dosis en más dos semanas, según sea la severidad de la lesión a criterio del médico.	4. Algunas desventajas que se pueden esperar son: Aumento en el número de citas, posibilidad de sobretratamiento en el ojo más estable o viceversa

**Fuente:** Elaboración propia, adaptado con información de UK ROG recommendations.<sup>61</sup>

### 3.3 Argumento

Luego de la evidencia expuesta anteriormente, podemos argumentar que los regímenes PRN y T&E ofrecen importantes diferencias en cuanto al tratamiento de la DMAE de tipo húmeda. En un régimen la eficacia depende tanto del fármaco utilizado como de la pauta o frecuencia con que éste sea administrado. Ya que, a pesar de que el régimen PRN requiere un menor número de inyecciones y, por tanto, un menor costo y riesgo de complicaciones a largo plazo, supone un mayor riesgo de subtratamiento, lo que implica una evolución más rápida de la enfermedad.

Por otro lado, la evidencia indica que el régimen T&E ofrece mejores resultados en la AV y, por tanto, en la calidad de vida de los pacientes, independientemente del fármaco utilizado. Aunque, la mayoría de expertos indican que en la práctica clínica ellos prefieren utilizar ranibizumab o aflibercept en este régimen, pese al mayor número de inyecciones intraoculares, mayor número de visitas al médico y de costos del tratamiento. Así como del mayor riesgo de complicaciones trombóticas; como el infarto agudo al miocardio o evento cerebrovascular y complicaciones infecciosas; como la endoftalmitis.

Por último, el régimen mensual, aunque no es de uso habitual en la práctica clínica, es superior en eficacia y resultados; respecto a la mejora de la AV se refiere. Pero, posee un mayor riesgo de sobretratamiento y de efectos adversos tanto oculares como sistémicos. Así como de unos costos bastante importantes. Sin embargo, en los estudios incluidos no se analiza exhaustivamente los costos de tratamiento, por lo que no es posible sacar conclusiones convincentes.

En el siguiente capítulo se discute lo descrito en esta investigación. Se desarrolla punto por punto lo descrito en cada capítulo y se argumenta con fundamentos las preguntas de investigación planteadas.

## CAPÍTULO 4: ANÁLISIS

La DMAE de tipo húmeda es una enfermedad progresiva, compleja y multifactorial que tiene como base una afección de la región macular, que afecta principalmente a la población mayor de cincuenta años, de raza blanca y residente de países desarrollados. Es importante tener en cuenta estos factores, ya que la población que se verá principalmente afectada no es la latinoamericana, pero es posible que afecte a sectores específicos de la población de procedencia europea o norteamericana. Esto sumado a que el factor más determinante es el envejecimiento, es posible que la prevalencia sea mayor en países en donde la expectativa de vida sea más alta.

La fisiopatología aún no se tiene clara y no se ha determinado el mecanismo específico por el cual se desarrolla, pero se sabe que la degradación del pigmento de las células fotorreceptoras, la formación de radicales libres y el envejecimiento, son la principal causa de destrucción del EPR y formación de neovasos.

Las manifestaciones clínicas pueden ser variadas y dependen principalmente de la evolución de la enfermedad, dentro de los síntomas más comunes están la rápida disminución de la agudeza visual, la aparición de escotomas centrales y en algunos casos la percepción de metamorfopsias. Es importante mencionar que los hallazgos clínicos de la fundoscopia directa e indirecta orientan al médico a tener una impresión clínica más acertada, sin embargo, el diagnóstico siempre debe confirmarse por estudios de imagen. Los métodos diagnósticos y la clasificación de la DMAE de tipo húmeda son los pilares más importantes en el manejo de la enfermedad. Están estrechamente ligados debido a que la clasificación depende exclusivamente del método diagnóstico utilizado.

Hay que hacer énfasis en el uso de la OCT, que es una herramienta que permite observar las lesiones maculares a nivel de las capas histológicas que la conforman. Esto sumado a la ventaja de ser un método no invasivo, la hacen el método ideal para el seguimiento de la enfermedad.

Por otro lado, la angiografía con fluoresceína y verde de indocianina, se considera actualmente el estándar de oro para el diagnóstico de la DMAE de tipo húmeda y brinda detalles sobre el tipo de neovascularización. Sin embargo, este método debe apoyarse en la OCT, para lograr una completa y adecuada evaluación del paciente. Por otra parte, también

existe la variante angio – OCT, que es una herramienta más novedosa, pero que aún no brinda los detalles con la misma calidad que los estudios de angiografía y OCT por separado, por lo que su uso queda a discreción del médico.

La eficacia de la terapia anti – VEGF con ranibizumab, bevacizumab y aflibercept ha sido ampliamente estudiada en la última década. Existen diferentes parámetros para evaluar la eficacia de los fármacos, pero los más comúnmente utilizados son el aumento de la BCVA y la disminución del CRT. En general, los tres fármacos mejoran de forma significativa la BCVA, logrando una mejora de 5 a 9 letras ETDRS en promedio tras un año de tratamiento, alcanzando la ganancia más notable en los primeros tres meses de iniciado el tratamiento. Con respecto a la disminución del CRT, se ha demostrado que existe una disminución de alrededor de 10  $\mu\text{m}$  cuando se usa ranibizumab respecto a aflibercept y bevacizumab, sin embargo, estos últimos también disminuyen de forma eficaz el CRT, aunque en menor grado, por lo que es válido el tratamiento con cualquiera de estos fármacos.

Por otro lado, en la eficacia también es importante considerar el número de inyecciones requeridas y de visitas al médico, ya que en función de estas radican los costos. La seguridad de la terapia anti - VEGF como toda terapia invasiva representa un riesgo de efectos adversos. Sin embargo, la tasa es muy baja para no recomendar su uso, por lo que se considera válido clasificar a la terapia anti - VEGF como segura, aún en presencia de efectos adversos graves como la endoftalmitis, el desprendimiento de retina, el evento cerebrovascular o el infarto agudo al miocardio.

Los regímenes de tratamiento T&E y PRN son las estrategias de tratamiento más utilizadas para tratar la DMAE de tipo húmeda en la actualidad. Ambas estrategias han demostrado en distintos metaanálisis ser eficaces en disminuir tanto la pérdida visual como el espesor de la mácula. Los regímenes no son definitivos y continúan estudiándose nuevos fármacos y estrategias de administración, para lograr mejores resultados. No obstante, las nuevas propuestas de medicamentos aún no han demostrado una eficacia más allá de los ensayos clínicos aleatorizados de pequeña escala, como es el caso de Conbercept, un nuevo fármaco anti - VEGF.

La diferencia más notable entre ambos regímenes es su enfoque, mientras que en el régimen PRN la estrategia es administrar la dosis tan pronto como se detecta una nueva lesión,

el régimen T&E se enfoca en administrar la dosis antes de que esta ocurra; siguiendo una pauta preestablecida, pero modificable.

Finalmente, tras un año de tratamiento el régimen T&E ha demostrado una mejora de 5 a 10 letras ETDRS mayor a la del régimen PRN. La disminución del CRT, es mayor para el régimen PRN que para el régimen T&E, en aproximadamente 20  $\mu\text{m}$ . Y la diferencia en el número de inyecciones es de dos más para el régimen T&E que para el régimen PRN. Esto hace que el régimen T&E sea el preferido por los especialistas en retina y vítreo de la actualidad, pese a la mayor necesidad de inyecciones.

## CONCLUSIONES

La DMAE de tipo húmeda es una enfermedad compleja, progresiva y multifactorial, cuyos principios fisiopatológicos no se han esclarecido con totalidad, pero que afecta principalmente a personas mayores de cincuenta años, genéticamente predisuestas.

Las principales manifestaciones clínicas de la DMAE de tipo húmeda son la pérdida de la agudeza visual de progresión rápida, la percepción de escotomas y de metamorfopsias.

La clasificación de la DMAE de tipo húmeda puede ser clínica o tomográfica y los métodos diagnósticos más utilizados son la angiografía fluoresceínica y con verde indocianina y la tomografía de coherencia óptica.

La evidencia actual indica que ranibizumab, bevacizumab y aflibercept, poseen una eficacia similar en el tratamiento de la DMAE de tipo húmeda y todos han demostrado ser superiores al placebo en estudios de seguimiento. Sin embargo, ranibizumab al ser uno de los fármacos más estudiados, posee un perfil de eficacia y seguridad mejor conocido, lo que lo convierte en la actualidad el tratamiento Estándar de Oro para el ensayo de los futuros fármacos.

La terapia anti - VEGF para la DMAE de tipo húmeda se considera segura, sin embargo, se ha asociado en puntuales ocasiones a efectos adversos trombóticos, tanto venosos como arteriales.

Los regímenes T&E y PRN se consideran estrategias eficaces y seguras en el tratamiento de la DMAE de tipo húmeda. Sin embargo, se ha demostrado que el régimen T&E tiene una eficacia superior para la prevención de la pérdida visual, con un mayor número de dosis al régimen PRN.

## RECOMENDACIONES

Realizar estudios sobre la situación epidemiológica actual de la DMAE en Guatemala, ya que por años ha sido un tema poco estudiado y que continúa afectando a la población de la tercera edad.

Establecer un protocolo estandarizado de tratamiento para el manejo de la DMAE de tipo húmeda en las instituciones oftalmológicas de Guatemala.

Realizar estudios sobre el costo – beneficio de la terapia anti – VEGF utilizada para tratar la DMAE de tipo húmeda en Guatemala, debido a que con la información disponible actualmente no es posible estimar los costos de tratamiento.

Estudiar el impacto en la calidad de vida de los pacientes con DMAE de tipo húmeda, ya que es un tema amplio e importante que se debe contemplar en la enfermedad.

Fomentar la importancia de preservar la salud visual en la población guatemalteca y promover el control oftalmológico de rutina en pacientes de la tercera edad, que permita un diagnóstico temprano y menor impacto en la calidad de vida de las personas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ross M, Pawlina W. Ross Histología texto y atlas. 7 ed. España: Lippincott Wolters Kluwer; 2016. Capítulo 24. El ojo; p. 965 - 1001.
2. Al-Zamil W M, Yassin S A. Recent developments in age-related macular degeneration: a review. Dovepress J [en línea]. 2017 Ago [citado 25 Mar 2020]; 12: 1313 – 1330. doi: <http://dx.doi.org/10.2147/CIA.S143508>
3. Rodas Díaz S. Características de la degeneración macular asociada a la edad en pacientes vistos en la consulta externa del Hospital de Ojos y Oídos Dr. Rodolfo Robles Valverde [tesis de Maestría] Guatemala: Universidad De San Carlos De Guatemala, Facultad De Ciencias Médicas; 1992.
4. Domínguez Fernández R, Pérez Domínguez R, Sánchez Ferreiro A V. Actualización en degeneración macular asociada a la edad. TheaInformación [en línea]. 2014 Ene [citado 25 Mar 2020]; 069: 1-23. Disponible en: [https://www.laboratoriosthea.com/medias/thea\\_informacion\\_69.pdf](https://www.laboratoriosthea.com/medias/thea_informacion_69.pdf)
5. Ponce García V. Papel del óptico optometrista en la detección precoz de las patologías asociadas a la mácula [tesis de Grado en línea]. España: Universidad de Sevilla, Facultad de Farmacia; 2016 [citado 25 Mar 2020]. Disponible en: <https://idus.us.es/handle/11441/49113>
6. Mehta S. Age-Related macular degeneration. Prim Care Clin Office Pract [en línea]. 2015 Sept [citado 26 Mar 2020]; 42: 377 – 391. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.pop.2015.05.009>
7. Miranda Rollón MD. Estudio de la influencia de los polimorfismos genéticos en la respuesta al tratamiento con ranibizumab en la degeneración macular asociada a la edad. [tesis Doctoral en línea]. Murcia: Universidad Católica de Murcia, Programa de doctorado de Ciencias Sociales y de la Salud; 2017. [citado 27 Mar 2020]. Disponible en: <http://repositorio.ucam.edu/handle/10952/2377>
8. Martínez Castro S. Drusas y la enfermedad retinal, degeneración macular relacionada con la edad. [tesis de Grado en Optica y Optometría en línea] Valladolid: Universidad de Valladolid, Facultad de Ciencias; 2019. [citado 27 Mar 2020]. Disponible en: <http://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/38426/TFG-G3687.pdf?sequence=1>
9. Who.int, Priority eye diseases [en línea]. Suiza: WHO; 2020 [citado 26 Mar 2020]. Disponible en: <http://www9.who.int/blindness/causes/priority/en/>
10. Gheorghe A, Mhdi L, Musat O. Age-related macular degeneration. Rom J Ophthalmol. [en línea] 2015 Abr [citado 26 Mar 2020]; 59 (2): 74 – 77. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5712933/>
11. Augood C, Vingerling J, Jong P, Chakravathy U, Seland J, Soubrane G, et al. Prevalence of age-related maculopathy in older europeans. Arch Ophthalmol [en línea]. 2006 Apr [citado 26 Mar 2020]; 124: 529 – 535. doi:10.1001/archoph.124.4.529
12. Fernandez I, Casaroli R, Piñero A, Adan A, Castro J, Armanda F, et al. Prevalence of age-related macular degeneration in Spain. Br J Ophthalmol [en línea] 2011 Nov [citado 5 Mayo 2020]; 95:931–936. doi:10.1136/bjo.2010.187773

13. National Eye Institute. Age-related macular degeneration data and statistics. [Blog en línea]. Maryland. Jul 2019 [citado 5 Mayo 2020]. Disponible en: <https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/resources-for-health-educators/eye-health-data-and-statistics/age-related-macular-degeneration-amd-data-and-statistics>
14. Hernández Narváez M, Olivares Luna A, Carrillo Hernández A, Tovar Méndez G, Pedraza Áviles A. Prevalencia de trastornos visuales y su relación con la funcionalidad en adultos mayores. Rev cuba oftalmol. [en línea] 2015 Abr [citado 5 Mayo 2020]; 28 (2): 190-197. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21762015000200005](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762015000200005)
15. Beltrán Villegas G, Borja Torres P. Comportamiento epidemiológico de la degeneración macular asociada a la edad en el Hospital Daniel Alcides Carrión. [tesis Médico y Cirujano en línea]. Perú: Universidad Nacional del Centro de Perú, Facultad de Medicina; 2016 [citado 26 Mar 2020] Disponible en: <http://repositorio.uncp.edu.pe/handle/UNCP/445>
16. Aragón S F. Degeneración macular asociada a la edad (DMAE) y calidad de visión. Gaceta. [en línea] 2017 Mayo [citado 26 Mar 2020]; 525 [aprox. 10 pant.]. Disponible en: <http://cgcoo.es/descargas/gaceta525/2DMAEcalidadvision.pdf>
17. Dussán Torres GA. La calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con degeneración macular asociada con la edad. Cienc Tecnol Salud Vis Ocul. [en línea]. 2016 Ago [citado 27 Mar 2020]; 15 (1): 27 - 35. Disponible en: <https://doi.org/10.19052/sv.3999>
18. Vásquez Blanco, S. Master en rehabilitación visual, degeneración macular asociada a la edad y baja visión. [tesis Master en línea]. Valladolid: Universidad de Valladolid, Facultad de Medicina; 2017. [citado 27 Mar 2020]. Disponible en: <http://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/31875/TFM-M408.pdf;jsessionid=7948AA3C2E9DA15CE1C3FC070F10DD27?sequence=1>
19. Organización Mundial de la Salud, WHOQOL: Measuring quality of life. [en línea]. Ginebra: OMS; 1997 [citado 27 Mar 2020]; [aprox. 10 pant.]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/63482>
20. Biarnés Pérez M. Degeneración macular asociada a la edad (DMAE) Epidemiología, clasificación, evaluación y tratamiento. Gaceta. [en línea] 2016 Nov [citado 27 Mar 2020]; 519 [aprox. 8 pant.]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5745143>
21. Cobos Martin, E. Asociación de los polimorfismos CFH, CFB, ARMS2, SERPINF1, VEGFR1 y VEGF en la respuesta anatómica y funcional al tratamiento con ranibizumab en pacientes con degeneración macular asociada a la edad. [tesis Doctoral en línea]. Barcelona: Universidad de Barcelona, Facultad de Medicina; 2017. [citado 27 Mar 2020] Disponible en: <https://www.tesisenred.net/handle/10803/461881>
22. Delgado Chávez M C. Correlación entre la rejilla de amsler y la tomografía de coherencia óptica en la degeneración macular asociada a la edad, en pacientes de 60 a 85 años en el club social cultural deportivo "los profesionales del ecuavoley". [Investigación tecnólogo en optometría en línea]. Quito: Instituto Tecnológico Superior "Cordillera", Carrera de optometría; 2016 [citado 30 Abr 2020]. Disponible en: <http://www.dspace.cordillera.edu.ec/handle/123456789/2014>

23. Stavrev VN, Sivkova NP, Koleva-Georgieva DN. Optical coherence tomography-angiography of different choroidal neovascularization subtypes in wet age-related macular degeneration. *Folia Med* [en línea]. 2019 Jun [citado 30 Abr 2020]; 61 (2): 317 - 26. doi: 10.2478/folmed-2018-0061
24. Holz FG, Sadda SVR, Staurengi G, Lindner M, Bird AC, Blodi BA, et al. Imaging protocols in clinical studies in advanced age-related macular degeneration: recommendations from classification of atrophy consensus meetings. *ophthalmology* [en línea]. 2017 Dic [citado 30 Abr 2020];124(4):464–78. doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.12.002
25. Kanagasingam Y, Bhuiyan A, Abràmoff M, Smith R, Goldschmidt L, Wong T. Progress in retinal and eye research progress on retinal image analysis for age related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res* [en línea]. 2014 [citado 6 Mayo 2020]; 38: 20 – 42. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.preteyeres.2013.10.002>
26. Pinazo R, Marco R, Llopis M. Hacia la nueva clasificación de la degeneración macular asociada a la edad basada en la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral. *Arch Soc Esp Oftalmol* [en línea]. 2012 [citado 6 Mayo 2020]; 87(8):247–52. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ofal.2011.09.018>
27. Oliver E. Maculopatía asociada a la edad aspectos clínicos en el manejo de los anti-VEGF [tesis Doctor en Medicina y Cirugía] Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2012 [citado 6 Mayo 2020] Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=103340>
28. Ophthalmic Communications Society. Do we need a new classification for choroidal neovascularization in age-related macular. *Retina-J Ret Vit Dis* [en línea] 2010 [citado 6 Mayo 2020] 30 (9):1333–1349. doi: 10.1097/IAE.0b013e3181e7976b
29. Bird A C, Bressler N M, Bressler S B, Chisoholm G, Coscas D, Dejong K, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration: the international arm epidemiological study group. *Surv Ophthalmol* [en línea] 1995 [citado 6 Mayo 2020] 39 (5): 367 - 374. doi: 10.1016/s0039-6257(05)80092-x
30. Bartlett H, Eperjesi F. Use of fundus imaging in quantification of age-related macular change. *Surv Ophthalmol* [en línea] 2020 [citado 6 Mayo 2020] 52 (6): 655-671. doi: 10.1016/j.survophthal.2007.08.022
31. Gallego Pinazo R, Monge Fernández L, García Marín N, Fenoll Adreu M, Dolz Marco R. Implicaciones de la clasificación anatómica de la forma neovascular de la degeneración macular asociada a la edad. *Arch Soc Esp Oftalmol* [en línea]. 2017 Feb [citado 7 Mayo 2020]; 92 (2): 71 - 77. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ofal.2016.05.011>
32. Díaz C. Actualización en el tratamiento farmacológico de la degeneración macular asociada a la edad húmeda [tesis de Grado en Óptica y Optometría] Sevilla. Universidad de Sevilla, Facultad de Farmacia; 2019 [citado 8 Jun 2020]. Disponible en: <https://hdl.handle.net/11441/91852>
33. Águila E. Tratamiento y seguimiento de la degeneración macular asociada a la edad [tesis de Grado en Farmacia] Madrid. Universidad Complutense, Facultad de Farmacia; 2015 [citado 8 Jun 2020]. Disponible en: <https://eprints.ucm.es/40571/>

34. Bayer. Eylia: una nueva mirada en oftalmología. Alemania: Bayer; 2014.
35. Avery R, Castellarin A, Steinle N, Dhoot D, Pieramici D, Seer R, et al. Systemic pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravitreal aflibercept, bevacizumab, and ranibizumab. *Retina-J Ret Vit Dis* [en línea]. 2017 [citado 8 Jun 2020] 37 (10): 1847 – 1858. doi: 10.1097/IAE.0000000000001493
36. Tufail A, Patel O, Egan C, Hykin P, Cruz L, Gregor Z, et al. Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC trial): multicenter randomized double masked study. *BMJ* [en línea]. 2010 [citado 9 Jun 2020] 340: c2459. doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.c2459>
37. Martin D, Maguire M, Fine S, Ying G, Jaffe G, Grunwald J, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: 2-year results. *NIH-PA* [en línea]. 2012 Jul [citado 9 Jun 2020] 119 (7): 1388 – 98. doi: <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2012.03.053>
38. Chakravarthy U, Harding S, Rogers C, Downes S, Lotery A, Culliford L, et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularization: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet* [en línea]. 2013 [citado 9 Jun 2020] 382 (9900): 1258 – 67. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(13\)61501-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(13)61501-9)
39. Wang WJ, Chen J, Zhang XL, Yao M, Liu XY, Zhou Q, et al. Bevacizumab versus ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: A Meta-analysis. *Int J Ophthalmol.* [en línea] 2015 [citado 9 Jun 2020];8(1):138–47. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25105318/>
40. Pham B, Thomas SM, Lillie E, Lee T, Hamid J, Richter T, et al. Anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal conditions: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* [en línea]. 2019 [citado 9 Jun 2020]; 9 (5):1–11. doi:10.1136/bmjopen-2018-022031
41. Brown D, Michels M, Kaiser P, Heier J, Sy J, Ianchulev T. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. *OPHTHA* [en línea]. 2008 [citado 9 Jun 2020] 116 (1): 57-65. doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.opthta.2008.10.018>
42. Rosenfeld P, Brown D, Heier J, Boyer D, Kaiser P, Chung C. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* [en línea]. 2006 [citado 9 Jun 2020] 355 (14): 1419 – 31. doi: 10.1056/NEJMoa05448
43. Heier J, Brown D, Chong V, Korobelnik J, Kaiser P, Nguyen Q, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *AAO J* [en línea]. 2012 [citado 9 Jun 2020] 119 (12): 2537 – 48. doi: 10.1016/j.opthta.2012.09.006
44. Bakri S, Thorne J, Ho A, Ehlers J, Schoenberger S, Yeh S, et al. Safety and efficacy of anti-vascular endothelial growth factor therapies for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* [en línea]. 2018 [citado 9 Jun 2020] 126 (1): 55 – 63. doi: <https://doi.org/10.1016/j.opthta.2018.07.028>
45. Chakravarthy U, Bezlyak V, Sagkriotis A, Griner R, Skelly A, Boyer DS, et al. Effectiveness of continued ranibizumab therapy in neovascular age-related macular degeneration versus switch to aflibercept: real world evidence. *Ophthalmol Retina* [en

- línea]. 2019 [citado 6 Jun 2020];3 (1):8-15. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oret.2018.09.001>
46. Woo SJ, Cho GE, Cho JH. Short-term Efficacy and safety of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration in the real world: a post-marketing surveillance study. *Korean J Ophthalmol*. [en línea]. 2019 [citado 6 Jun 2020];33 (2):150. doi: <https://doi.org/10.3341/kjo.2018.0081>
  47. Nguyen C, Oh L, Wong E, Wei J, Chilov M. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Ophthalmology* [en línea]. 2018 Mayo [citado 9 Jun 2020] 18 (130): 15. doi: <https://doi.org/10.1186/s12886-018-0785-3>
  48. Maruko I, Ogasawara M, Yamamoto A, Itagaki K, Hasegawa T, Arakawa H, et al. Two-year outcomes of treat-and-extend intravitreal aflibercept for exudative age-related macular degeneration a prospective study. *Ophthalmol retina* [en línea]. 2020 Mayo [citado 6 Jun 2020]; 4(8): 767 - 776. doi: <https://doi.org/10.1016/j.oret.2020.03.010>
  49. Weber M, Velasquez L, Coscas F, Faure C, Aubry I, Cohen SY. Effectiveness and safety of intravitreal aflibercept in patients with wet age-related macular degeneration treated in routine clinical practices across France: 12-month outcomes of the RAINBOW study. *BMJ Open Ophthalmol* [en línea]. 2019 [citado 6 Jun 2020];4(1)1-8. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjophth-2017-000109>
  50. Schmid M, Bachmann L, Fäs L, Kessels A, Job O, Thiel M. Efficacy and adverse events of aflibercept, ranibizumab and bevacizumab in age-related macular degeneration: a trade-off analysis. *BMJ* [en línea] 2014 [citado 9 Jun 2020] 99 141-146: 2. doi: <https://bjo.bmj.com/content/99/2/141>
  51. Low A, Faridi A, Bhavsar K, Cockerham G, Freeman M, Fu R, et al. Comparative effectiveness and harms of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents for three retinal conditions: a systematic review and meta-analysis. *BMJ* [en línea] 2019 [citado 9 Jun 2020]; 103 442-451. doi: <http://dx.doi.org/10.1136/bjophthalmol-2018-312691>
  52. Li E, Donati S, Lindsley KB, Krzystolik MG, Virgili G. Treatment regimens for administration of anti-vascular endothelial growth factor agents for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane database Syst Rev* [en línea]. 2020 [citado 24 Jun 2020]; 5:CD012208 [97]. doi: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012208.pub2>.
  53. Augsburger M, Sarra GM, Imesch P. Treat and extend versus pro re nata regimens of ranibizumab and aflibercept in neovascular age-related macular degeneration: a comparative study. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* [en línea]. 2019 [citado 24 Jun 2020];257(9):1889–95. doi: <https://doi.org/10.1007/s00417-019-04404-0>
  54. Feltgen N, Bertelmann T, Bretag M, Pfeiffer S, Hilgers R, Callizo J, et al. Efficacy and safety of a fixed bimonthly ranibizumab treatment regimen in eyes with neovascular age-related macular degeneration: results from the RABIMO trial. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* [en línea]. 2017 [citado 24 Jun 2020];255(5):923–34. doi: <http://dx.doi.org/10.1007/s00417-017-3589-x>
  55. Chin-Yee D, Eck T, Fowler S, Hardi A, Apte RS. A systematic review of as needed versus treat and extend ranibizumab or bevacizumab treatment regimens for

- neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* [en línea]. 2016 [citado 24 Jun 2020]; 100(7):914–7. doi:10.1136/bjophthalmol-2015-306987
56. Vélez Alarcón Á. Tratamiento antiangiogénico en la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) exudativa. [tesis Master en línea] 2016 [citado 24 Jun 2020];30. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/10324/25297/1/TFM-H331.pdf>
  57. Koh A, Lanzetta P, Lee WK. Recommended guidelines for use of intravitreal aflibercept with a treat-and-extend regimen for the management of neovascular age-related macular degeneration in the asia-pacific region: report from a consensus panel. *Asia-Pac J Ophthalmol* [en línea]. 2017 Mayo [citado 23 Jul 2020]; 6(3):296–302. doi: 10.22608/APO.2016125
  58. Barquet LA, Monés J. Nuevas pautas de tratamiento y seguimiento en pacientes con degeneración macular asociada a la edad exudativa. *Arch Soc Esp Oftalmol* [en línea]. 2012 [citado 23 Jul 2020]; 87(1):10–7. doi: [http://dx.doi.org/10.1016/S0365-6691\(12\)70047-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0365-6691(12)70047-3)
  59. Kandasamy R, Chong EW, McGuinness M, Guymer RH. The treat-and-extend injection regimen versus alternate dosing strategies in age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol* [en línea]. 2018 Jun [citado 23 Jul 2020]; 192:184–97. doi: <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.05.026>
  60. Garc J, Moncl L. Management of wet age-related macular degeneration in spain: challenges for treat and extend implementation in routine clinical practice. *J. Ophthalmol.* [en línea]. 2019 Sept [citado 23 Jul 2020]; 2019: 10. doi: <https://doi.org/10.1155/2019/9821509>
  61. Amoaku W, Cudrnak T, Downey L, Groppe M, Mahmood S, Mehta H. Initiation and maintenance of a treat-and-extend regimen for ranibizumab therapy in wet age-related macular degeneration: recommendations from the UK retinal outcomes group. *Clin Ophthalmol* [en línea]. 2018 Jul [citado 23 Jul 2020]; 2018: 1731–40. doi: <http://dx.doi.org/10.2147/OPHTH.S174560>

# ANEXOS

## Anexo 1

### Matriz de datos del tipo de artículos utilizados según el nivel de evidencia y tipo de estudio.

Nivel de Evidencia	Tipo de estudio	# de artículos
-----	Todos los artículos	5291
1a	Meta análisis (MA), Revisiones Sistemáticas (RS) de ensayos clínicos controlados aleatorizados (RCTs)	15
1b	RCTs con intervalos de confianza estrecho (IC >95%); estudios de cohorte con seguimiento > 80%	14
2a	RS de estudios de cohorte con homogeneidad	0
2b	Estudios de cohorte individual; RCTs con seguimiento < 80%	6
3a	RS de estudios de casos y controles con homogeneidad	0
3b	Estudios de casos y controles individuales	2
4	Series de casos	5
5	Opinión de expertos, libros, informes, artículos científicos, páginas web, etc.	19

**Fuente:** Elaboración propia. Adaptado de niveles de evidencia de Oxford del CEBM 2009.

## Anexo 2

### Matriz de datos de buscadores y términos utilizados.

Buscador	Término
	(tw:(degeneración macular húmeda)) AND (tw:(clasificación))
	(tw:(degeneración macular húmeda)) AND (tw:(diagnóstico))
	tw:((tw:(wet macular degeneration)) AND (tw:(tratamiento )) AND (tw:(eficacia )) AND (tw:(seguridad)))
	tw:(degeneracion macular humeda ) AND (tw:(efectividad))
	w:((tw:(wet macular degeneration)) AND (tw:(aflibercept)) AND (tw:(safety)) AND (tw:(efficacy)))
	tw:((tw:(wet macular degeneration)) AND (tw:(ranibizumab)) AND (tw:(safety)) AND (tw:(efficacy)))
<b>BVS</b>	tw:(Age macular degeneration)) AND (tw:(Aflibercept)) AND (tw:(Safety))
	tw:(wet macular degeneration)) AND (tw:(ranibizumab)) AND (tw:(efficacy)) AND (tw:(eficacia ))
	degeneración macular AND inhibidores de la angiogenesis AND protocolo OR regimen AND ranibizumab OR bevacizumab OR aflibercept
	macular degeneration AND treat and extend
	(tw:(wet macular degeneration)) AND (tw:(protocol)) AND (tw:(ranibizumab))
	tw:(wet macular degeneration)) AND (tw:(bevacizumab)) AND (tw:(treatment protocol))
	tw:(wet macular degeneration)) AND (tw:(treat and extend regimen))

**Continuación matriz de datos de buscadores y términos utilizados.**

Buscador	Término
<b>Google Scholar</b>	macular degeneration AND efficacy and safety
	degeneración macular húmeda "clasificación "
	degeneración macular húmeda "diagnóstico "
	degeneración macular AND signos and síntomas NOT CANCER NOT DIABETES
	degeneración macular "rejilla de amsler" -cáncer -diabetes -animales
	degeneración macular AND ranibizumab OR bevacizumab OR aflibercept AND protocolo OR regimen
<b>PUBmed</b>	degeneración macular AND ranibizumab AND bevacizumab AND aflibercept AND eficacia y seguridad
	<b>MeSH Terms:</b> wet macular degeneration; classification <b>Subheading:</b> classification
	<b>MeSH Terms:</b> diagnosis; wet macular degeneration <b>Subheading:</b> diagnosis
	((age related macular degeneration) AND (efficacy)) AND (anti-VEGF)
	neovascular macular degeneration AND ranibizumab AND bevacizumab AND aflibercept AND efficacy and safety
	Macular degeneration AND ranibizumab AND bevacizumab AND aflibercept AND adverse events

**Continuación matriz de datos de buscadores y términos utilizados.**

Buscador	Término
	"Wet Macular Degeneration/drug therapy"[Mesh]
<b>Cochrane</b>	neovascular macular degeneration AND ranibizumab AND bevacizumab AND aflibercept AND efficacy and safety  macular degeneration AND ranibizumab AND bevacizumab AND aflibercept AND safety
<b>Hinari</b>	macular degeneration AND ranibizumab OR aflibercept OR bevacizumab AND protocol OR regimen  (wet macular degeneration) AND (classification)  (wet macular degeneration) AND (diagnosis)

**Fuente:** Elaboración propia.

### Anexo 3

#### Matriz consolidativa de literatura gris

Tema del libro	Acceso	Localización en línea	Total de libros	Numero de documentos utilizados
<b>Ross Histología y texto 7ed.</b>	Biblioteca "Dr. Julio de León Méndez" de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala	----	1	1
<b>Papel del óptico optometrista en la detección precoz de las patologías asociadas a la mácula</b>	Universidad de Sevilla, Facultad de Farmacia	<a href="https://idus.us.es/handle/11441/49113">https://idus.us.es/handle/11441/49113</a>	1	1
<b>Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) y calidad de visión</b>	GACETA artículos de publicación en línea	<a href="http://cgcoo.es/descargas/gaceta525/2_DMAE_calidad_vision.pdf">http://cgcoo.es/descargas/gaceta525/2_DMAE_calidad_vision.pdf</a>	1	1
<b>Actualización en degeneración macular asociada a la edad.</b>	Revista de publicación de laboratorios Thea	-----	1	1
<b>Age-Related Macular Degeneration Drusas y la enfermedad retinal, degeneración macular relacionada con la edad.</b>	Prim Care Clinic Office Pract	<a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.pop.2015.05.009">http://dx.doi.org/10.1016/j.pop.2015.05.009</a>	1	1
<b>Age-Related Macular Degeneration</b>	Universidad de Valladolid, Facultad de ciencias	<a href="http://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/38426/TFG-G3687.pdf?sequence=1">http://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/38426/TFG-G3687.pdf?sequence=1</a>	1	1
<b>Age-Related Macular Degeneration</b>	Romanian Journal of Ophthalmology.	<a href="https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5712933/">https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5712933/</a>	1	1

**Continuación matriz consolidativa de literatura gris**

<b>Tema del libro</b>	<b>Acceso</b>	<b>Localización en línea</b>	<b>Total de libros</b>	<b>Numero de documentos utilizados</b>
<b>Age-Related Macular Degeneration (AMD) Data and Statistics.</b>	<b>National Eye Institute</b>	<a href="https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/resources-for-health-educators/eye-health-data-and-statistics/age-related-macular-degeneration-amd-data-and-statistics">https://www.nei.nih.gov/learn-about-eye-health/resources-for-health-educators/eye-health-data-and-statistics/age-related-macular-degeneration-amd-data-and-statistics</a>	1	1
<b>Prevalencia de trastornos visuales y su relación con la funcionalidad en adultos mayores.</b>	Revista Cubana de Oftalmología	<a href="http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S0864-21762015000200005">http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&amp;pid=S0864-21762015000200005</a>	1	1
<b>Comportamiento epidemiológico de la degeneración macular asociada a la edad en el Hospital Daniel Alcides Carrión</b>	Universidad Nacional del Centro de Perú, Facultad de Medicina	<a href="http://repositorio.uncp.edu.pe/handle/UNCP/445">http://repositorio.uncp.edu.pe/handle/UNCP/445</a>	1	1
<b>Características De La Degeneración Macular Asociada A La Edad En Pacientes Vistos En La Consulta Externa Del Hospital De Ojos Y Oídos Dr. Rodolfo Robles Valverde</b>	Biblioteca "Dr. Julio de León Méndez" de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de San Carlos de Guatemala	---	1	1
<b>Master en rehabilitación visual, degeneración macular asociada a la edad y baja visión.</b>	Universidad de Valladolid, Facultad de medicina	<a href="http://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/31875/TFM">http://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/31875/TFM</a>	1	1
<b>WHOQOL: Measuring Quality of Life.</b>	Organización Mundial de la Salud	<a href="https://apps.who.int/iris/handle/10665/63482">https://apps.who.int/iris/handle/10665/63482</a>	1	1

**Continuación matriz consolidativa de literatura gris**

<b>Tema del libro</b>	<b>Acceso</b>	<b>Localización en línea</b>	<b>Total de libros</b>	<b>Numero de documentos utilizados</b>
<b>Degeneración macular asociada a la edad (DMAE) Epidemiología, clasificación, evaluación y tratamiento</b>	GACETA artículos de publicación en línea	<a href="https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5745143">https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5745143</a>	1	1
<b>Asociación de los polimorfismos CFH, CFB, ARMS2, SERPINF1, VEGFR1 y VEGF en la respuesta anatómica y funcional al tratamiento con Ranibizumab en Pacientes con Degeneración Macular Asociada a la Edad.</b>	Universidad de Barcelona, Facultad de medicina	<a href="https://www.tesisenred.net/handle/10803/461881">https://www.tesisenred.net/handle/10803/461881</a>	1	1
<b>Correlación Entre La Rejilla De Amsler Y La Tomografía De Coherencia Óptica En La Degeneración Macular Asociada A La Edad, En Pacientes De 60 A 85 Años En El Club Social Cultural Deportivo “Los Profesionales Del Ecuavoley”</b>	Instituto Tecnológico o “cordillera” carrera de optometría	<a href="http://www.dspace.cordillera.edu.ec/handle/123456789/2014">http://www.dspace.cordillera.edu.ec/handle/123456789/2014</a>	1	1

Continuación matriz consolidativa de literatura gris

Tema del libro	Acceso	Localización en línea	Total de libros	Numero de documentos utilizados
<b>Optical coherence tomography-angiography of different choroidal neovascularization subtypes in wet age-related macular degeneration</b>	Folia Med	doi: 10.2478/folmed-2018-0061	1	1
<b>Imaging Protocols in Clinical Studies in Advanced Age-Related Macular Degeneration: Recommendations from Classification of Atrophy Consensus Meetings</b>	Ophthalmology	doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.12.002	1	1
<b>Hacia la nueva clasificación de la degeneración macular asociada a la edad basada en la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral</b>	Archivos de la sociedad española de oftalmología	https://doi.org/10.1016/j.oftal.2011.09.018	1	1
<b>Do We Need a New Classification for Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular?</b>	The Journal of Retinal and Vitreous Diseases	doi: 10.1097/IAE.0b013e3181e7976b	1	1

**Continuación matriz consolidativa de literatura gris**

<b>Tema del libro</b>	<b>Acceso</b>	<b>Localización en línea</b>	<b>Total de libros</b>	<b>Numero de documentos utilizados</b>
<b>Implicaciones de la clasificación anatómica de la forma neovascular de la degeneración macular asociada a la edad.</b>	Archivos de la sociedad española de oftalmología	<a href="http://dx.doi.org/10.1016/j.ofal.2016.05.011">http://dx.doi.org/10.1016/j.ofal.2016.05.011</a>	1	1
<b>Actualización en el tratamiento farmacológico de la degeneración macular asociada a la edad húmeda</b>	Universidad de Sevilla	<a href="https://hdl.handle.net/11441/91852">https://hdl.handle.net/11441/91852</a>	1	1
<b>Tratamiento Y Seguimiento De La Degeneración Macular Asociada a La Edad</b>	Universidad Complutense	<a href="https://eprints.ucm.es/40571/">https://eprints.ucm.es/40571/</a>	1	1
<b>Eylia: una nueva mirada en oftalmología</b>	Bayer	----	1	1
<b>Tratamiento antiangiogénico en la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) exudativa.</b>	Universidad de Valladolid	<a href="https://uvadoc.uva.es/bitstream/10324/25297/1/TFM-H331.pd">https://uvadoc.uva.es/bitstream/10324/25297/1/TFM-H331.pd</a>	1	1
<b>Management of Wet Age-Related Macular Degeneration in Spain: Challenges for Treat and Extend Implementation in Routine Clinical Practice</b>	Journal of Ophthalmology	<a href="https://doi.org/10.1155/2019/9821509">https://doi.org/10.1155/2019/9821509</a>	1	1

**Fuente:** Elaboración propia.

## Anexo 4

### Índice de tablas

<b>Tabla 1.1.</b> Resumen de métodos diagnósticos.....	<b>6</b>
<b>Tabla 1.2.</b> Clasificación del tipo neovascularización según el método diagnóstico.....	<b>12</b>
<b>Tabla 3.1.</b> Estrategias, ventajas y desventajas de régimen PRN.....	<b>30</b>
<b>Tabla 3.2.</b> Estrategias, ventajas y desventajas del régimen T&E.....	<b>35</b>
<b>Tabla 3.3.</b> Recomendaciones para la selección de pacientes en el cambio de régimen PRN a T&E.....	<b>39</b>
<b>Tabla 3.4.</b> Opciones y recomendaciones en la aplicación del régimen T&E en los casos de DMAE de tipo húmeda unilateral y bilateral (1 de cada 5 casos).....	<b>39</b>

## Anexo 5

### Índice de figuras

<b>Figura 1.1.</b> Rejilla que define subsectores de la mácula.....	<b>10</b>
---	-----------

## Anexo 6

### Lista de siglas

<b>ABC</b>	Avastin For Choroidal Neovascularization
<b>ANCHOR</b>	Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD
<b>ANGIO-OCT</b>	Angiografía y tomografía de coherencia óptica
<b>ANTI-VEGF</b>	Anti-factor de crecimiento endotelial vascular
<b>AV</b>	Agudeza visual
<b>BCVA</b>	Mejor agudeza visual corregida
<b>CATT</b>	Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials
<b>CRT</b>	Grosor central de la retina
<b>DEP</b>	Desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina
<b>DMAE</b>	Degeneración macular asociada a la edad
<b>EPR</b>	Epitelio pigmentario de la retina
<b>ETDRS</b>	Early treatment diabetic retinopathy study
<b>EUREYE</b>	The European Eye Study
<b>FC</b>	Fracción cristalizable
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>GEFAL</b>	French Evaluation Group Avastin versus Lucentis
<b>IC</b>	Insuficiencia cardiaca
<b>IVAN</b>	Inhibit VEGF in Age Related Choroidal Neovascularization
<b>MARINA</b>	Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD
<b>NEI</b>	National Eye Institute
<b>NV</b>	Neovascularización
<b>OCT</b>	Tomografía de coherencia óptica
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>OR</b>	Odds ratio
<b>PIGF</b>	Factor de crecimiento placentario
<b>PRN</b>	Cuando sea necesario
<b>PTD</b>	Terapia fotodinámica
<b>RABIMO</b>	Ranibizumab Bimonthly
<b>RAINBOW</b>	Ranibizumab Compared with Laser Therapy for Treatment of Infants Born Prematurely with Retinopathy of Prematurity
<b>RAP</b>	Proliferación angiomasosa retiniana
<b>RCTs</b>	Ensayos clínicos controlados
<b>SEE</b>	The Spanish Eyes Epidemiological Study
<b>T&amp;E</b>	Tratar y extender
<b>VEGF</b>	Factor de crecimiento endotelial vascular
<b>VEGF-A</b>	Factor de crecimiento endotelial vascular porción A
<b>VEGF-B</b>	Factor de crecimiento endotelial vascular porción B
<b>VEGFR1</b>	Receptor de factor de crecimiento endotelial vascular 1
<b>VEGFR2</b>	Receptor de factor de crecimiento endotelial vascular 2
<b>VIEW</b>	VEGF Trap-Eye: Investigation of Efficacy and Safety in Wet AMD



