



ESCUELA DE DOCTORADO
INTERNACIONAL DE LA USC

María Lidia
Gómez Conde

Tesis doctoral

Evaluación funcional y
tomográfica de la respuesta al
tratamiento con fármacos anti-
VEGF en la degeneración
macular asociada a la edad de
tipo neovascular (FRB! Project
& Estudio FRB! Imagen)

Santiago de Compostela, 2024

TESIS DE DOCTORADO

EVALUACIÓN FUNCIONAL Y TOMOGRÁFICA DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON FÁRMACOS ANTI-VEGF EN LA DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD DE TIPO NEOVASCULAR (FRB! PROJECT & ESTUDIO FRB! IMAGEN)

Autor

María Lidia Gómez Conde

Director: Maximino J. Abraldes López-Veiga

María José Rodríguez Cid

Tutor/a: Maximino J. Abraldes López-Veiga



La doctoranda María Lidia Gómez Conde, con DNI 53901473F, declara no tener ningún conflicto de interés en relación la tesis doctoral.

En Santiago de Compostela, a 15 de abril 2024



A mi familia

Agradecimientos

Agradecimientos

En primer lugar, me gustaría agradecer a todos los pacientes que han participado en el estudio a lo largo de los años.

A mis directores, el Dr. Maximino J. Abraldes López-Veiga y la Dra. María José Rodríguez Cid, por la enorme ayuda y el acompañamiento recibido en cada una de las etapas del proyecto.

Al Dr. Manuel Bande Rodríguez por su apoyo estadístico y no estadístico en estos últimos años.

A todo el servicio de Oftalmología del Complejo Hospitalario de Santiago de Compostela (CHUS) que fue imprescindible para la realización de la tesis.

Por último, a mi familia y amigos que me acompañan en el camino.

ÍNDICE

ÍNDICE GENERAL	8
1. INTRODUCCIÓN	33
1.1 Epidemiología.....	34
1.2 Factores de riesgo.....	35
1.2.1 Factores geográficos y medioambientales.....	35
1.2.2 Factores genéticos	37
1.2.3 Factores de riesgo molecular	38
1.3 Clasificación.....	41
1.4 Clasificación de la DMAE neovascular	45
1.4.1 DMAE neovascular no exudativa	48
1.5 Diagnóstico.....	49
1.6 Tratamiento.....	54
1.6.1 Fármacos.....	54
1.6.2 Regímenes de tratamiento	59
1.7 Atrofia en la DMAE	61
1.8 Fibrosis en la DMAE	63
1.9 Respuesta anatómica y funcional.....	65
1.10 Impacto de la DMAE en la calidad de vida.....	67
1.11 Justificación del trabajo	71
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	73
2.1 Hipótesis	73
2.2 Objetivo principal	73
2.3 Objetivos secundarios.....	73
3. METODOLOGÍA.....	76
3.1 Población.....	76
3.2 Diseño del estudio	76
3.3 Criterios de inclusión	76
3.4 Criterios de exclusión.....	77
3.5 Descripción de las variables del estudio	77
3.5.1 Variables cualitativas	77
3.5.2 Variables cuantitativas	80
3.6 Plan de trabajo	85
3.7 Metodología estadística	90

4. RESULTADOS	92
4.1 Análisis descriptivos	92
4.1.1 Análisis descriptivos de los pacientes de la muestra	92
4.1.2 Análisis descriptivos de los ojos de la muestra	93
4.1.3 Tratamiento	94
4.1.3.1 Fármaco administrado.....	94
4.1.3.2 Número de inyecciones	95
4.1.3.3 Proceso de “switch”	96
4.1.3.4 Complicaciones oculares y sistémicas del tratamiento	97
4.1.4 Periodo de seguimiento	98
4.2 Análisis univariante	99
4.2.1 Evolución de la agudeza visual	99
4.2.2 Análisis de las variables asociadas a la agudeza visual final y a la diferencia de la agudeza visual final y la agudeza visual inicial	102
4.2.3 Evolución del resultado anatómico.....	109
4.2.3.1 Estudio de la atrofia.....	110
4.2.3.2 Estudio de la fibrosis.....	112
4.2.4 Análisis de las variables asociadas al resultado anatómico final	114
4.3 Análisis multivariante	116
4.3.1 Análisis multivariable de las variables asociadas al resultado visual final ..	116
4.3.2 Análisis multivariable de las variables asociadas al resultado anatómico final ..	117
4.4 Análisis por subgrupos	118
4.4.1 Subgrupos en función de la agudeza visual inicial	118
4.4.2 Subgrupos en función del periodo de seguimiento	119
4.4.3 Subgrupos en función de la presencia de atrofia y fibrosis al inicio del tratamiento con fármacos antiangiogénicos	120
4.5 Análisis de la influencia de la pandemia SARS-CoV-2.....	122
5. DISCUSIÓN	125
5.1 Análisis de la agudeza visual	126
5.1.1 Análisis de las cifras de agudeza visual	126
5.1.2 Evolución del resultado visual a lo largo del seguimiento	127
5.1.3 Influencia de las cifras de agudeza visual inicial en el resultado visual final ..	129
5.1.4 Relación entre la edad y las cifras visuales obtenidas	131
5.1.5 Implicación de otros factores oftalmológicos en el resultado visual conseguido.....	131
5.1.6 Análisis del resultado visual en función de la terapia antiangiogénica	132
5.1.7 Tasa de discontinuación del tratamiento y su implicación en el resultado visual final	133

5.1.8	Influencia de la presencia de la atrofia y fibrosis al inicio de la terapia en el resultado visual final	134
5.1.9	Análisis de los resultados visuales durante el periodo de pandemia SARS-CoV-2	135
5.1.10	Análisis de los resultados visuales en relación con los obtenidos en otros centros participantes del registro FRB	136
5.2	Análisis de la respuesta anatómica	139
5.2.1	Evaluación de la actividad de la neovascularización macular	139
5.2.2	Análisis de la atrofia	141
5.2.3	Análisis de la fibrosis	143
5.2.4	Perfil de seguridad	144
5.3	Fortalezas y limitaciones del estudio.....	146
6.	CONCLUSIONES	149
7.	BIBLIOGRAFÍA.....	151

RESÚMENES

Resumen

Introducción

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) cursa con una pérdida progresiva de la visión que ocasiona una discapacidad para actividades como la lectura, el reconocimiento facial o la conducción. Actualmente supone la principal causa de discapacidad visual y ceguera legal en países desarrollados en personas mayores de 60 años. La DMAE neovascular (DMAEn) es una forma avanzada de la enfermedad que engloba entre un 10-15% de los casos. El desarrollo de las técnicas de imagen, así como, la implementación de un tratamiento efectivo, los fármacos antiangiogénicos (anti-VEGF), han cambiado el paradigma de la enfermedad en las últimas décadas.

Objetivos

Analizar el resultado funcional y anatómico obtenido en un grupo de 200 pacientes con DMAEn en la práctica clínica real a tratamiento con fármacos anti-VEGF. Evaluando los factores modificables y no modificables que influyen en el mismo.

Material y métodos

Estudio ambispectivo, longitudinal y observacional que incluye 267 ojos de 200 pacientes a tratamiento con fármacos antiangiogénicos entre el 1 de enero de 2016 y el 31 de diciembre de 2022 en el servicio de Oftalmología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS).

El registro FRB ("Fight Retinal Blidness!") fue la plataforma que se usó para la recogida de la información con el objetivo de realizar un análisis tanto individual como colectivo. Se incorporaron datos demográficos (etnia, edad, sexo etc.) y clínicos (comorbilidades oftalmológicas asociadas, número y tipo de anti-VEGF etc.) a la misma.

El estudio del resultado funcional se realizó a través de la mejor agudeza visual (AV) corregida, recogida en el momento inicial y en cada una de las posteriores consultas realizadas. Las escalas ETDRS y Snellen fueron las escogidas para el análisis. La evaluación del resultado anatómico requirió la utilización de la tomografía de coherencia óptica (OCT), también registrada en cada una de las visitas. Se realizó un estudio de la atrofia y la fibrosis específicamente.

Resultados

La edad media de la muestra fue de ochenta y tres años con similar distribución por sexo siendo la etnia caucásica la mayoritaria.

El 60% de los ojos recibieron inyecciones intravítreas de ranibizumab (Lucentis[®]). El aflibercept (Eylea[®]) fue administrado en cerca del 40% de los ojos incluidos. Un 15% de los casos fueron sometidos a un proceso de "switch". El número medio de inyecciones recibidas durante el primer año de tratamiento supera las seis, pero desciende a las dos o tres inyecciones de media en los años posteriores.

Las cifras de agudeza visual describieron un ascenso medio de unas ocho letras ETDRS en los tres primeros años desde el inicio de la terapia intravítrea pero que no se mantuvo en los años siguientes. En el sexto año de seguimiento, la AV visual media se encontró únicamente una letra por encima a la AV de partida. Los factores relacionados con el resultado funcional obtenido fueron la AV inicial, la presencia de fibrosis inicial y la discontinuación del tratamiento. Se estableció una relación entre un número elevado de inyecciones y un resultado visual final inferior en aquellos pacientes que presentaban fibrosis inicial.

Alrededor del 60% de los ojos obtuvieron una respuesta anatómica favorable al tratamiento anti-VEGF. Las cifras de atrofia y fibrosis registradas al inicio se duplicaron al finalizar la terapia intravítrea. Un régimen estricto de T&E supuso una tasa más elevada de aparición de fibrosis y atrofia. El número de inyecciones y la discontinuación del tratamiento influyeron en el resultado anatómico conseguido.

Se realizó un subanálisis para conocer la influencia de la pandemia SARS-CoV-2 en los resultados visuales. El 66% de los ojos incluidos sufrieron retrasos inferiores a las 8 semanas. Los resultados visuales inferiores se correlacionaron con mayores semanas de retraso en la administración de la terapia antiangiogénica.

Finalmente, respecto a la seguridad del tratamiento, la terapia intravítrea presentó una tasa de complicaciones baja, con un 4% de complicaciones oftalmológicas y 1,5% de complicaciones generales asociadas.

Conclusiones

Los resultados obtenidos en la práctica clínica real son inferiores a los conseguidos en los ensayos clínicos.

La terapia antiangiogénica permitió una mejoría de las cifras visuales en los tres primeros de tratamiento con un descenso paulatino en los años posteriores. Las cifras de AV visuales iniciales en el análisis realizado fueron inferiores a los ensayos clínicos y otros estudios de práctica clínica real publicados.

La tasa anatómica de respuesta fue superior a la mitad de la muestra y se vio influida por el número de inyecciones administradas. Los ojos incluidos en el análisis presentaban unas cifras de atrofia y fibrosis elevadas al inicio de la terapia. Un mayor número de inyecciones en aquellos ojos con fibrosis inicial obtuvieron peores resultados visuales.

Palabras clave

Degeneración macular asociada a la edad, tomografía de coherencia óptica, fármacos anti-VEGF, registro FRB.

Resumo

Introdución

A dexeneración macular relacionada coa idade (DMAE) implica unha perda progresiva da visión que provoca discapacidade en actividades como a lectura, o recoñecemento facial ou a condución. Actualmente é a principal causa de discapacidade visual e cegueira legal nos países desenvolvidos en persoas maiores de 60 anos. A DMAE neovascular (DMAEn) é unha forma avanzada da enfermidade que representa entre o 10 e o 15% dos casos. O desenvolvemento das técnicas de imaxe, así como a implantación dun tratamento eficaz, os fármacos antianxioxénicos (anti-VEGF), cambiaron o paradigma da enfermidade nas últimas décadas.

Obxectivo

Analizar o resultado funcional e anatómico obtido nun grupo de 200 pacientes con DMAEn na práctica clínica real tratados con fármacos anti-VEGF. Avaliación dos factores modificables e non modificables.

Material e métodos

Estudo ambispectivo, lonxitudinal e observacional que inclúe 267 ollos de 200 pacientes tratados con fármacos antianxioxénicos entre o 1 de xaneiro de 2016 e o 31 de decembro de 2022 no servizo de Oftalmoloxía do Complexo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS).

O rexistro FRB ("Fight Retinal Blidness!") foi a plataforma utilizada para recoller a información co obxectivo de realizar análises tanto individuais como colectivas. Incorporáronse datos demográficos (etnia, idade, sexo, etc.) e clínicos (comorbilidades oftalmolóxicas asociadas, número e tipo de anti-VEGF, etc.).

O estudo do resultado funcional realizouse a través da agudeza visual (AV) mellor corrixida, recollida no momento inicial e en cada unha das consultas posteriores realizadas. Para a análise escolléronse as escalas ETDRS e Snellen. A avaliación do resultado anatómico requiriu o uso da tomografía de coherencia óptica (OCT), tamén rexistrada en cada unha das visitas. Realizouse un estudo sobre a atrofia e a fibrose en concreto.

Resultados

A idade media da mostra foi de oitenta e tres anos cunha distribución similar por sexo, sendo a maioría caucásica.

O 60% dos ollos recibiu inxeccións intravítreas de ranibizumab (Lucentis^R). Afliberceptpt (Eylea^R) adminístrouse en preto do 40% dos ollos incluídos. O 15% dos casos foron sometidos a un proceso de "switch". O número medio de inxeccións recibidas durante o primeiro ano de tratamento supera as seis, pero cae a dúas ou tres inxeccións de media nos anos seguintes.

As cifras de agudeza visual describían un aumento medio dunhas oito letras ETDRS nos tres primeiros anos despois do inicio da terapia intravítrea pero que non se mantivo nos anos seguintes. No sexto ano de seguimento, a AV media estaba só unha letra por riba da AV inicial. Os factores relacionados co resultado funcional obtido foron a AV inicial, a presenza de fibrose inicial e a interrupción do tratamento. Estableceuse unha relación entre un número elevado de inxeccións e un resultado visual final inferior naqueles pacientes que presentaban fibrose inicial.

Ao redor do 60% dos ollos obtiveron unha resposta anatómica favorable ao tratamento anti-VEGF. Os niveis de atrofia e fibrose rexistrados no inicio duplicáronse ao final da terapia intravítrea. Un réxime de T&E estrito resultou nunha maior taxa de fibrose e atrofia. O número de inxeccións e a interrupción do tratamento influíron no resultado anatómico acadado.

Realizouse unha subanálise para comprender a influencia da pandemia de SARS-CoV-2 nos resultados visuais. O 66% dos ollos incluídos sufriron atrasos de menos de 8 semanas. Os resultados visuais inferiores correlacionáronse con semanas máis longas de atraso na administración da terapia antianxioxénica.

Finalmente, en canto á seguridade do tratamento, a terapia intravítrea tivo unha baixa taxa de complicacións, cun 4% de complicacións oftalmolóxicas e un 1,5% de complicacións xerais asociadas.

Conclusións

Os resultados obtidos na práctica clínica real son inferiores aos obtidos nos ensaios clínicos.

A terapia antianxioxénica permitiu unha mellora da AV nos tres primeiros anos de tratamento cunha diminución gradual nos anos seguintes. As cifras de AV iniciais nas análises realizadas foron inferiores ás dos ensaios clínicos e doutros estudos de práctica clínica reais publicados.

A taxa de resposta anatómica foi superior á metade da mostra e estivo influenciada polo número de inxeccións administradas. Os ollos incluídos na análise tiñan altos niveis de atrofia e fibrose ao comezo da terapia. Un maior número de inxeccións naqueles ollos con fibrose inicial obtivo peores resultados visuais.

Palabras chave

Dexeneración macular asociada coa idade, tomografía de coherencia óptica, fármacos anti-VEGF, rexistro FRB.

Abstract

Introduction

Age-related macular degeneration (AMD) causes a progressive loss of vision that causes disability in activities such as reading, facial recognition or driving. It is currently the main cause of visual disability and legal blindness in developed countries in people over 60 years of age. Neovascular AMD (nAMD) is an advanced form of the disease that accounts for between 10-15% of cases. The development of imaging techniques, as well as the implementation of an effective treatment, antiangiogenic drugs (anti-VEGF), have changed the paradigm of the disease in recent decades.

Purpose

To analyze the functional and anatomical response obtained in a group of 200 patients with AMD in real clinical practice treated with anti-VEGF drugs. Evaluating the modifiable and non-modifiable factors that influence it.

Methods

Ambispective, longitudinal and observational study that includes 267 eyes of 200 patients treated with antiangiogenic drugs between January 1, 2016 and December 31, 2022 in the Ophthalmology service of the Santiago de Compostela University Hospital Complex (CHUS).

The FRB registry ("Fight Retinal Blindness!") was the platform used to collect information with the aim of carrying out both individual and collective analysis. Demographic data (ethnicity, age, sex, etc.) and clinical data (associated ophthalmological comorbidities, number and type of anti-VEGF, etc.) are incorporated into it.

The study of the functional result was carried out through the best corrected visual acuity (VA), collected at the initial moment and in each of the subsequent consultations carried out. The ETDRS and Snellen scales were chosen for the analysis. The evaluation of the anatomical result required the use of optical coherence tomography (OCT), also recorded at each of the visits. A study was conducted on atrophy and fibrosis specifically.

Results

The average age of the sample was eighty-three years with a similar distribution by sex, being mostly Caucasian.

The 60% of eyes received intravitreal injections of ranibizumab (Lucentis[®]). Aflibercept (Eylea[®]) was administered in about 40% of the included eyes. The 15% of the cases were subjected to a “switch” process. The average number of injections received during the first year of treatment exceeds six but drops to two or three injections of media in subsequent years.

The visual acuity described an average increase of about eight ETDRS letters in the first three years after the start of intravitreal therapy. It was not maintained in the following years. In the sixth year of follow-up, the mean visual VA was only one letter above the baseline VA. The factors related to the functional result obtained were the initial VA, the presence of initial fibrosis and the discontinuation of treatment. A relationship developed between a high number of injections and a lower final visual result in those patients who had initial fibrosis.

Around 60% of eyes obtained a favorable anatomical response to anti-VEGF treatment. The levels of atrophy and fibrosis recorded at baseline doubled at the end of intravitreal therapy. A strict T&E regimen resulted in a higher rate of fibrosis and atrophy. The number of injections and discontinuation of treatment influenced the anatomical result obtained.

A subanalysis was performed to understand the influence of the SARS-CoV-2 pandemic on visual outcomes. Approximately, 66% of included eyes suffered delays of less than 8 weeks. Inferior visual outcomes were correlated with longer weeks of delay in administration of antiangiogenic therapy.

Finally, regarding the safety of the treatment, intravitreal therapy had a low complication rate, with 4% of ophthalmological complications and 1.5% of general complications.

Conclusions

The results obtained in real clinical practice are inferior to those obtained in clinical trials.

Antiangiogenic therapy allowed an improvement in visual acuity in the first three years of treatment with a gradual decrease in subsequent years. The initial VA recorded were lower than clinical trials and other published real clinical practice studies.

The anatomical response rate was greater than half of the sample and was influenced by the number of injections administered. The eyes included in the analysis had high levels of atrophy and fibrosis at the beginning of therapy. A greater number of injections in those eyes with initial fibrosis obtained worse visual results.

Keywords

Age-related macular degeneration, optical coherence tomography, anti-VEGF drugs, FRB registry.

GLOSARIO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

GLOSARIO DE ABREVIATURAS Y ACRÓNIMOS

mg: miligramos

mm: milímetros

mmHg: milímetros de mercurio

nm: nanómetro

µm: micra

AF: Autofluorescencia

AFG: Angiografía Fluoresceínica

AG: Atrofia Geográfica

Anti-VEGF: Anti-factor de Crecimiento Endotelial Vascular

AREDS: Age-Related Eye Disease Study

ARN: Ácido Ribonucleico

AV: Agudeza Visual

AVI: Angiografía con Verde Indocianina

CFH: Factor H del Complemento

CHUS: Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela

cORA: Atrofia completa del epitelio pigmentario de la retina y retina externa

CV: Campo Visual

COVID-19: Enfermedad causada por coronavirus SARS-CoV-2

DE: Desviación Estándar

DEP: Desprendimiento del Epitelio Pigmentario

DM: Diabetes Mellitus

DMAE: Degeneración Macular Asociada a la Edad

DMAEn: Degeneración Macular Asociada a la Edad neovascular

DR: Desprendimiento de Retina

EFTRA-DMAE n: Evaluación Funcional y Tomográfica de la Respuesta al tratamiento con fármacos Anti-VEGF en la Degeneración Macular Asociada a la Edad de tipo neovascular.

EMA: Agencia Europea del Medicamento

EPR: Epitelio Pigmentario de la Retina

eQTL: Loci genómico que contribuye a la variación de niveles de expresión ARNm o proteínas

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

FDA: Agencia Americana de medicamentos y alimentos

FIR: Fluido Intrarretiniano

FRB: *“Fight Retinal Blindness”*

FSR: Fluido Subretiniano

GCR: Grosor Retiniano Central

GWAS: Genome Wide Association Study”

HTA: Hipertensión Arterial

HV: Hemorragia Vítrea

IA: Inteligencia Artificial

IgG1: Inmunoglobulina G1

IMC: Índice de Masa Corporal

iORA: Atrofia incompleta del epitelio pigmentario de la retina y retina externa

NVM: Neovascularización Macular

OCT: Tomografía de Coherencia Óptica

OCTA: Angiografía por Tomografía de Coherencia Óptica

OMS: Organización Mundial de la Salud

PDA: *“Persistent disease activity”*

PDGF: Factor derivado de plaquetas

PEDF: Factor derivado del epitelio pigmentario de la retina

PIO: Presión Intraocular

PRN: *“Pro re nata”*

RAP: *“Retina Angiomatous Proliferation”* (Proliferación Angiomatosa Retiniana)

RIP: Rotura/Desgarro del epitelio pigmentario de la retina

sub-EPR: Espacio situado debajo del Epitelio Pigmentario de la Retina

SARS-CoV-2: Coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo

SNP: Polimorfismo de Nucleótido Único

SVR: *“Suboptimal visión recovery”*

TFD: Terapia fotodinámica

TGF- β : Factor transformador del crecimiento beta

T&E: *“Treat and Extend”*

VCP: Vasculopatía Coroidea Polipoidal

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular

VEGF-A: Factor de crecimiento endotelial vascular A

VEGF-B: Factor del crecimiento endotelial vascular B

VEGF-C: Factor del crecimiento endotelial vascular C

VEGF-D: Factor del crecimiento endotelial vascular D

VEGF-E: Factor del crecimiento endotelial vascular E

VEGF-F: Factor del crecimiento endotelial vascular F

ÍNDICE DE FIGURAS

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Prevalencia global estimada de la DMAE en el 2040. Se muestra el número de personas que padecerán la enfermedad en el 2040. Imagen obtenida de Amini et al, 2023 (6).	34
Figura 2. Modelo integrado de la patogénesis de la DMAE con participación central de la inflamación. Imagen tomada de Romero et al, 2021(34).	40
Figura 3. Manifestaciones clínicas y patológicas de la DMAE desde un estadio precoz a uno avanzado. Imagen procedente de Ruan et al, 2021(36).	42
Figura 4. Representación gráfica de DMAE seca y húmeda. En ambas imágenes se puede apreciar la alteración de la coriocalpilar y el EPR, pero en la DMAE húmeda se aprecia el desarrollo de una neovascularización macular. Imagen obtenida de Blasiak, 2020 (44).	43
Figura 5. Diagrama de la neovascularización de tipo I. El crecimiento de los vasos desde la coriocalpilar se extiende hasta quedar por debajo del EPR. Imagen tomada de Spaide et al,2020 (1).	46
Figura 6. Diagrama de la neovascularización de tipo II. El crecimiento de los vasos desde la coriocalpilar se extiende hasta quedar por encima del EPR en el espacio subretiniano. Imagen tomada de Spaide et al,2020.....	47
Figura 7. Diagrama de la neovascularización de tipo 3. El crecimiento de los nuevos vasos desde y hacia los tejidos por debajo del plexo capilar profundo. Imagen tomada de Spaide et al,2020(1).	48
Figura 8. Imagen de OCT de una NVM tipo 1, se aprecia la presencia de DEP fibrovascular y fluido subretiniano. Imagen cortesía de la Unidad de Retina Médica, CHUS.....	50
Figura 9. Imagen de OCTA de una NVM tipo 1, se visualizan los cortes de retina externa y coriocalpilar. Imagen cortesía de la Unidad de Retina Médica, CHUS.	51
Figura 10. Imagen de AGF de una NVM clásica en tiempos tardíos. Imagen cortesía de la Unidad de Retina Médica, CHUS.	52
Figura 11. Imagen de AVI de una vasculopatía polipoidea. Permite observar la red vascular coroidea anómala y los pólipos. Imagen cortesía de la Unidad de Retina Médica, CHUS.	53
Figura 12. Representación gráfica de la evolución de la agudeza visual en el estudio fase 3 MARINA a lo largo de los dos años de tratamiento. La respuesta de la agudeza visual es favorable para dosis de 0,5 mg y 0,3 mg de Ranibizumab. Reproducida con permiso (90) , copyright 2006 Massachusetts Medical Society.	56
Figura 13. Dianas de acción de los fármacos anti-VEGF y su acción sobre la angiogénesis y la fuga vascular. Imagen obtenida de Salmeska et al, 2022 (101)......	57

Figura 14. Fármacos antiangiogénicos con indicación y actualmente en uso como tratamiento de la DMAE neovascular exudativa según su aprobación por la FDA.	58
Figura 15. Factores moleculares y celulares implicados en la formación de una cicatriz fibrótica en la DMAEn. Se caracteriza por la presencia de moléculas de la matriz extracelulares, como colágeno, fibronectina, osteopontina y lamininas, que apenas se expresan en la retina y en el espacio subretiniano. Imagen obtenida de Tenbrok et al, 2022 (130).	63
Figura 16. Imagen de una rejilla de Amsler. Es un patrón de cuadrícula con un punto en el medio que se emplea en el control de la metamorfopsia. Es común su uso como herramienta de autocontrol.....	67
Figura 17. Imagen de prueba de sensibilidad al contraste de Mars.....	68
Figura 18. Lupa electrónica SmartLux ^R digital.	69
Figura 19. Test de letras Snellen. Se puede apreciar cómo es únicamente el denominador el que varía a lo largo del optotipo si no hay cambios en la distancia a la que se mide la AV.....	81
Figura 20. Escala de visión ETDRS. Escala logarítmica que mantiene el mismo número de letras por filas a lo largo del optotipo.	82
Figura 21. Tabla conversión de la agudeza visual en diferentes escalas de medidas. Obtenida de García Aguado et al, 2016 (154).	83
Figura 22. Tabla de conversión de las cifras de agudeza visual. Se observa la equivalencia entre las diferentes unidades de medida.....	84
Figura 23. Primer registro de un paciente en la plataforma FRB. Se observa como variables demográficas e identificación son requeridas en este primer paso.	86
Figura 24. Cuestionario de recogida de información en la primera visita en el registro FRB. Se aprecia que es necesario indicar la fecha exacta de la misma.	87
Figura 25. Cuestionario de recogida de información a partir de la primera visita en el registro FRB.....	88
Figura 26. Cuestionario de recogida de información a partir de la primera visita en caso de únicamente administración de fármacos antiangiogénicos en el registro FRB.....	88
Figura 27. Representación gráfica de las variables de actividad de la neovascularización macular, tratamiento recibido y evolución de la agudeza visual de uno de los ojos incluidos en el estudio.	89
Figura 28. Histograma de la distribución de la muestra en función del año de nacimiento.	92
Figura 29. Diagrama circular de la distribución de la variable hábito tabáquico. Existe un porcentaje mayoritario de pacientes no fumadores.....	93

Figura 30. Diagrama circular de la distribución de la variable fármaco antigangiogénico administrado.	94
Figura 31. Histograma del número medio de inyecciones administradas.	95
Figura 32. Diagrama circular de las complicaciones más frecuentes tras la administración de la terapia intravítrea.....	97
Figura 34. Representación gráfica de las medias de agudeza visual al inicio, 3 meses, 6 meses, al año y a los dos años de inicio de tratamiento antiangiogénico.	100
Figura 35. Representación gráfica de las medias de agudeza visual a lo largo del seguimiento.	100
Figura 36. Histograma que muestra la distribución de la variable edad en el estudio. Se pueden observar las frecuencias de las diferentes categorías que conforman la variable.	101
Figura 37 y 38. Distribución de la agudeza final en función de la presencia de atrofia geográfica inicial y final.	103
Figura 39 y 40. Distribución de la agudeza visual final en función de la presencia de fibrosis inicial y final.	104
Figura 41. Correlación lineal entre la agudeza visual inicial y final.	105
Figuras 42 y 43. Distribución de la diferencia de la agudeza visual final e inicial en función de la presencia de atrofia geográfica inicial y final.	107
Figuras 44 y 45. Distribución de la diferencia de la agudeza visual final e inicial en función de la presencia de atrofia geográfica inicial y final.	108
Figura 46. Histograma de la variable presencia de atrofia al inicio del estudio.	110
Figura 47. Histograma de la variable presencia de atrofia al final del estudio.	111
Figura 48. Histograma de la variable presencia de fibrosis al inicio del estudio.....	112
Figura 49. Histograma de la variable presencia de fibrosis al final del estudio.	113
Figura 51. Distribución del resultado anatómico final en función del tiempo de seguimiento.	115
Figura 52. Gráfico de dispersión del análisis multivariable para el estudio del resultado de la agudeza visual.	117
Figura 53. Representación de la asociación entre deterioro de agudeza visual y administración de inyecciones intravítreas en ojos con fibrosis subfoveal inicial.	120
Figura 54. Representación de la asociación entre deterioro de agudeza visual y administración de inyecciones intravítreas en ojos con atrofia inicial.....	121
Figura 55. Histograma de las semanas de retraso en la administración del tratamiento antiangiogénico en la de la pandemia SARS-CoV-2. Se pueden observar las frecuencias de las diferentes categorías que conforman la variable.	122

Figura 56. Representación de las semanas de retraso en la administración del tratamiento antiangiogénico y su relación con la evolución de la agudeza visual en la primera ola de la pandemia SARS-CoV-2.	123
Figura 57. Evolución de la AV visual a lo largo de los años de seguimiento comparando Vogt et al con nuestros resultados (EFTRA-DMAE). En ambos se observa un ascenso inicial seguido de un descenso más prolongado y menos acusado.	129
Figura 58. Evolución de la AV visual a lo largo de los años de seguimiento comparando Guilles et al con nuestros resultados. En ambos se observa un ascenso inicial seguido de un descenso más acusado en nuestro estudio (EFTRA-DMAE).....	136

ÍNDICE DE TABLAS

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Tabla resumen de la clasificación de la DMAE propuesta por la información aportada por Ferris et al, 2013(35).	41
Tabla 2. Criterios morfológicos y funcionales de la respuesta a la terapia antiangiogénica.	80
Tabla 3. Tipos de neovascularización según criterio angiográfico.	94
Tabla 4. Número medio de inyecciones a lo largo de los años de seguimiento. Se puede observar la disminución del número a lo largo del periodo de seguimiento.	95
Tabla 5. Distribución del número de inyecciones intravítreas a lo largo del seguimiento. Se aprecia un cambio de distribución del primer año a los siguientes.	96
Tabla 6. Proceso “switch” realizado. El fármaco más frecuente en este proceso fue el aflibercept (Eylea [®]), aunque el grupo mayoritario permaneció con su tratamiento inicial.	96
Tabla 7. Motivos de discontinuación de la terapia con fármacos intravítreos.	98
Tabla 8. Agudeza visual inicial y final en escala ETDRS y Snellen.	99
Tabla 9. Evolución de la agudeza visual.	99
Tabla 10. Correlación lineal de variables cuantitativas y la agudeza visual.	102
Tabla 11. Resultados del análisis univariable de la agudeza visual final (variables cualitativas).	102
Tabla 12. Correlación lineal de variables cuantitativas y la diferencia entre la agudeza visual final e inicial.	106
Tabla 13. Resultados del análisis univariable de la diferencia entre la agudeza visual e inicial (variables cualitativas).	106
Tabla 14. Actividad anatómica mediante OCT al inicio del tratamiento intravítreo.	109
Tabla 15. Actividad anatómica mediante OCT al final del tratamiento intravítreo.	109
Tabla 16. Presencia de atrofia al inicio del estudio.	110
Tabla 17. Presencia de atrofia al final del estudio.	111
Tabla 18. Presencia de atrofia al final del tratamiento intravítreo.	112
Tabla 19. Presencia de fibrosis al final del tratamiento intravítreo.	113
Tabla 20. Resultados del análisis de las variables cuantitativas y el resultado anatómico.	114
Tabla 21. Resultados del análisis de las variables cualitativas y el resultado anatómico final.	114

Tabla 22. Resultados del análisis multivariable para el estudio del resultado de la agudeza visual.	116
Tabla 23. Resultados del análisis multivariable para el estudio del resultado anatómico.	117
Tabla 24. Resultados en función de la agudeza visual al inicio de la terapia antiangiogénica (ETDRS).	118
Tabla 25. Resultados de AV media en función del periodo de seguimiento.	119
Tabla 26. Resultados de AV media en función del periodo de seguimiento.	119
Tabla 27. Mediana de inyecciones en función del periodo de seguimiento.	119
Tabla 28. Resultados por subgrupos de agudeza visual final en estudios de práctica clínica habitual. Se aprecia que el subgrupo con una mejoría visual de 15 letras o más en la escala ETDRS es inferior en nuestro análisis (EFTRA-DMAE).	127
Tabla 29. Distribución de la AV final en el estudio SEVEN-UP y en nuestro estudio. Se observa unas AV finales medias ligeramente superiores en nuestra serie (EFTRA-DMAE).	127
Tabla 30. Número medio de inyecciones recibidas durante el seguimiento de Guilles et al y de nuestro análisis. Se aprecia un descenso claro del número inyecciones a lo largo del segundo año que se mantiene hasta finalizar el seguimiento.	137
Tabla 31: Resultados visuales por subgrupos (12 y 24 meses) de “Fight Retinal Blindness Spain. Report 1: Visual outcomes” y de la muestra (EFTRA-DMAE). Se puede apreciar un porcentaje mayor en AV inferiores ≤ 35 letras ETDRS y uno menor en AV ≥ 70 letras ETDRS tanto en 12 como en 24 meses.	137

1.INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una enfermedad degenerativa que afecta de forma preferente a la mácula, que constituye la región más central de la retina, habitualmente cursa con una pérdida progresiva de visión que puede ocasionar una discapacidad para actividades como la lectura, el reconocimiento facial o la conducción. Limitando de forma drástica la calidad de vida de muchos pacientes que la padecen.

La aparición de hallazgos clínicos específicos en el área macular, como la acumulación de depósitos extracelulares, incluyendo depósitos subretinianos drusenoides, lineales y laminares basales, en ausencia de otras patologías definen la enfermedad(1).

Las primeras descripciones fisiopatológicas de la DMAE de tipo neovascular son proporcionadas por Gass JD en el año 1967 (2). La evolución de las técnicas de imagen, así como, del desarrollo e implementación de un tratamiento efectivo, los fármacos antiangiogénicos, han cambiado el paradigma de la enfermedad en las últimas décadas.

La presencia de catarata y de errores refractivos aglutinan aproximadamente el 50% de los casos de ceguera y el 75% de los casos de discapacidad visual moderada-severa en el mundo. Entre las otras principales causas se encuentran el glaucoma, la degeneración macular asociada a edad y la retinopatía diabética con 6 millones de personas con ceguera y 13 millones de personas con discapacidad visual moderada-severa en adultos mayores de 50 años (3).

La DMAE con cerca de 200 millones de personas afectadas en el 2024 supone un verdadero reto para la oftalmología moderna (4).

En concreto, la búsqueda de tratamientos más duraderos o definitivos para la DMAE de tipo neovascular junto con la mejora de la gestión de la carga asistencial que supone el seguimiento y la propia administración de los tratamientos disponibles constituyen dos de los principales frentes en los últimos años.

1.1 Epidemiología

La degeneración macular asociada a la edad es actualmente considerada la principal causa de discapacidad visual y ceguera legal en países desarrollados en personas mayores de 60 años. Se estima una prevalencia de la enfermedad del 8.69% (95% CI 4.26-17.40), unos 196 millones de personas, que se incrementarían hasta 288 millones en el año 2040 en todo el mundo (4).

La prevalencia se divide de forma desigual entre regiones, ostentando las tasas más elevadas el continente europeo y América del Norte, por el contrario, se prevé mayor crecimiento en el número de casos en el continente asiático (4). Se estima que 18 millones de personas mayores de 40 años en Estados Unidos padecen DMAE y hasta 1.5 millones se encuentra en estadios finales (5).

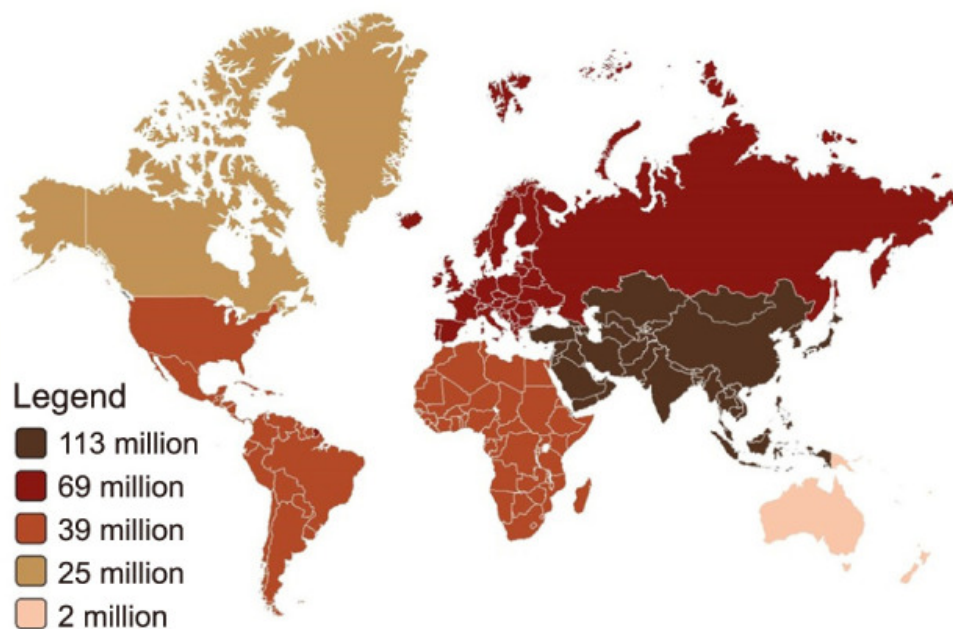


Figura 1. Prevalencia global estimada de la DMAE en el 2040. Se muestra el número de personas que padecerán la enfermedad en el 2040. Imagen obtenida de Amini et al, 2023 (6).

Aproximadamente 67 millones de personas se encuentran afectadas en Europa, un 25.3% (95% CI 18.0%-34.4%) en estadios iniciales o intermedios y un 2.4% (95% CI 1.8-3.3%) presentan estadios finales (7).

Zapata et al (8) en el año 2021 publican una prevalencia de 7,6% (IC 95%; 7.5-7.8) para cualquier grado de DMAE en España. Reportando las siguientes cifras para DMAE precoz, intermedia y avanzada respectivamente: 2,9%, 2,7% y 2,0%. Se realiza una comparación por comunidades autónomas, obteniéndose unas cifras más altas en Andalucía, Aragón y las islas Canarias. Por el contrario, la prevalencia parece ser inferior para las regiones de Galicia, Asturias, Navarra, La Rioja y el País Vaco.

La prevalencia estimada para la DMAE ha permanecido elevada a lo largo de los años, aunque con una disminución de los estadios finales que causan discapacidad visual severa (5).

Se plantean dos situaciones diferentes para la evolución de la DMAE en el continente europeo para los próximos 20 años (9). La primera de ellas, en la cual la prevalencia se mantiene estable a lo largo de los años, ocasionando un incremento estimado de 2,1 millones de personas afectadas en el 2040. Por lo otro lado, si la mejora en el estilo de vida en estos últimos años estableciera una tendencia de la prevalencia a disminuir ligeramente, el incremento de la cifra estaría por debajo del millón de personas.

1.2 Factores de riesgo

La degeneración macular asociada a la edad es una enfermedad multifactorial con numerosos factores de riesgo implicados. Existen factores no modificables, como la edad o la genética, y factores modificables, como el hábito tabáquico o la dieta (10).

1.2.1 Factores geográficos y medioambientales

La edad es el factor de riesgo más importante (10-12). Los cambios estructurales y funcionales que se asocian con la edad predisponen al desarrollo de DMAE, además de contribuir al efecto adictivo de otros factores de riesgo a lo largo del tiempo. El epitelio pigmentario de la retina (EPR) es crucial para el mantenimiento de los fotorreceptores, el ciclo del pigmento visual y la fagocitosis. Con la edad el EPR sufre diferentes cambios como el acúmulo de material anormal extracelular conocido como drusas (13).

En los estadios iniciales de DMAE la prevalencia se incrementa desde un 2.0% (95% UI, 1.32-2.87) entre los 40-44 años a un 35.24% (95% UI, 21.91 -53.91) en los mayores de 85 años. La prevalencia en los estadios finales también está muy relacionada con el incremento de la edad, un 0.02% (95%, UI 0.01-0.05) entre los 40-44 años que asciende a un 11.39% (95% UI, 6.45-18.46) en los mayores de 85 años (5). Se estableció una correlación positiva entre el desarrollo de atrofia geográfica y la edad (14).

La etnia caucásica ha sido reportada en numerosos estudios como un factor de riesgo añadido. Un metaanálisis de 129.664 individuos pertenecientes a 39 países diferentes ofrece las siguientes cifras de prevalencia para los estadios iniciales de DMAE: 11.2-12.3% en Europa, 6.8-7.4% en Asia y 7.1-7.5% en África(4). Las diferencias asociadas a la pigmentación y a las características raciales podrían alterar la fisiología y la configuración anatómica alterando la posibilidad de ciertos individuos de desarrollar la enfermedad (10).

El género femenino y una tasa de progresión más alta de DMAE se ha mencionado en algunos estudios (15, 16) pero ningún análisis longitudinal prospectivo lo ha podido confirmar. Los estrógenos son hormonas con un papel antioxidante que podría modificar el curso de la enfermedad (17).

El tabaco es el factor de riesgo modificable más importante (10-12). Se ha asociado a un incremento del riesgo en todas las etapas de la DMAE, con un efecto dosis dependiente (15). Además, el cese de su consumo consigue a lo largo de los años equiparse al de los no fumadores. El tabaco produce una liberación de factores de estrés oxidativo, así como inflamatorios (18).

El aumento del índice de masa corporal (IMC) se ha relacionado con el incremento de agentes proinflamatorios, como las citoquinas o factores del complemento, que pueden contribuir al desarrollo de la DMAE (19).

La dieta mediterránea también podría tener un papel en prevenir o retrasar de la enfermedad (19). Dietas con un consumo bajo en carne roja y con uno elevado en frutas, vegetales y legumbres son una fuente natural de agentes antioxidantes.

La actividad física, el consumo de alcohol, la exposición solar o la presencia de comorbilidades son otros factores para tener en cuenta (10).

1.2.2 Factores genéticos

En el año 2005, Klein et al (20) describieron la posibilidad de que polimorfismos en el factor H (CFH) del complemento pudiera ser una de las causas de la aparición de la DMAE. El CFH es un regulador del sistema del complemento de la inmunidad innata. En aquellas variantes de riesgo del CFH parece que se produce un aumento de los depósitos del complemento en los capilares y vasos coroideos, con la subsecuente pérdida de proteínas plasmáticas hacia membrana de Bruch.

El polimorfismo CFH Y402H es el que está más estrechamente asociado con la enfermedad (21). La proporción de portadores en pacientes de raza blanca es superior a la negra y a la asiática.

Actualmente, el Genome Wide Association Study (GWAS) ha identificado 52 polimorfismos de nucleótido único (SNP) y 34 loci genéticos asociados en la patogénesis de la DMAE. Entre las que se encuentran regiones codificantes para proteínas del sistema del complemento, el transporte lipídico y la organización de la matriz extracelular (22).

Entre los factores genéticos más estudiados en los últimos años destacan las variantes en los genes CFH, C3, C2, ARMS2/HTRA1, ABCA1, APOE o LIPC (23). La presencia del haplotipo ARMS3/HTRA1 aumenta el riesgo del desarrollo de la enfermedad a una edad temprana (24).

El estudio reciente de los loci genómicos que contribuyen a la variación de niveles de expresión de ARN mensajero o proteínas (eQTL), casi siempre con un producto de un único gen, ha permitido precisar el potencial causal de algunas de las variaciones de los loci estudiados en GWAS. Variantes en loci del gen CFH se han relacionado con concentraciones sistémicas elevadas de proteínas (FHR-1, FHR-2, FHR-3, FHR-4 y FHR) con un papel causal en la aparición de la DMAE (25).

EYE-RISK Consortium (26) ofrece la posibilidad de realizar una prueba genética de los 52 SNP conocidos además de algunos de los genes implicados en distrofias maculares como la enfermedad de Stargardt.

1.2.3 Factores de riesgo molecular

Los factores angiogénicos, como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), el factor derivado del epitelio pigmentario (PEDF) y el factor transformador del crecimiento beta (TGF- β), juegan un papel importante en el riesgo molecular del desarrollo de la DMAE (27).

El gen VEGF codifica una familia de glucoproteínas que como resultado producen vasos de novo y/o vasos a partir de otros preexistentes activando las vías de señalización celular en casos de hipoxia (12). La familia VEGF incluye los factores VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E, VEGF-F y el factor del crecimiento placentario. Actualmente, es la vía más importante en el tratamiento de la DMAE neovascular exudativa. Por el contrario, el factor derivado del epitelio pigmentario (PEDF) posee propiedades antiangiogénicas.

La principal vía efectora de expresión del VEGF son las células del epitelio pigmentario de la retina. Al ser activadas condicionan la degradación de la membrana basal, su propia proliferación y migración, remodelando la matriz extracelular para facilitar así la invasión en el microambiente circundante a la membrana de Bruch y al espacio sub-EPR (28). Las células endoteliales se ensamblan originando una nueva red de capilares.

El proceso de maduración de estos capilares se produce mediante el reclutamiento de pericitos, que proporcionan el soporte necesario para el crecimiento vascular. Para ello, es necesario su activación mediante factor derivado de plaquetas (PDGF) y el factor de crecimiento beta (TGF- β).

Por tanto, la dinámica entre las células endoteliales y los pericitos en la formación y crecimiento de la nueva red vascular es destacada. El contacto entre estas células potencia el mantenimiento y estabilidad de la nueva red.

El incremento del estrés oxidativo es otro de los factores subyacentes en la aparición de la DMAE. El ojo, especialmente la mácula, es susceptible al daño mediado por el estrés exudativo por su alta demanda metabólica y el elevado contenido de grasas poliinsaturadas en los fotorreceptores(29). Produce una reducción de la expresión de inhibidores del complemento e interfiere con la expresión del factor H en las células de epitelio retino pigmentario de la retina (EPR).

La vitamina C es considerada un potente antioxidante pero no existen estudios prospectivos que confirmen un posible efecto en la prevención de la DMAE (30).

Los carotenoides son pigmentos orgánicos sintetizados por las plantas que podrían proporcionar un mecanismo protector frente a la DMAE por su habilidad antioxidante. Bran Areds

Los estudios longitudinales no permiten determinar el papel en la dieta de la luteína y la zeaxantina. En el estudio AREDS2 los carotenoides luteína y zeaxantina se presentan como una alternativa segura al β -caroteno y probablemente más eficaz (31).

El zinc es un elemento esencial en la división celular, síntesis de DNA, prevención de la apoptosis celular y el mantenimiento del sistema inmune. En la DMAE, la liberación del zinc del espacio intracelular al extracelular induce la apoptosis de las células retinianas y del EPR (32). El estudio AREDS (33) demostró que los suplementos de Zinc (80 mg) contribuían a una menor tasa de progresión a DMAE avanzada después de 6 años de tratamiento si se comparaba con el grupo control (HR 0.71). Años más tarde el estudio AREDS2(31) obtuvo la misma respuesta con una dosis de Zinc inferior (25 mg).

Existen otros muchos factores de riesgo molecular como los factores inmunes, la vía del complemento, citoquinas o proteína C reactiva, y factores lipídicos, como Apolipoproteínas o ácidos grasos (12).

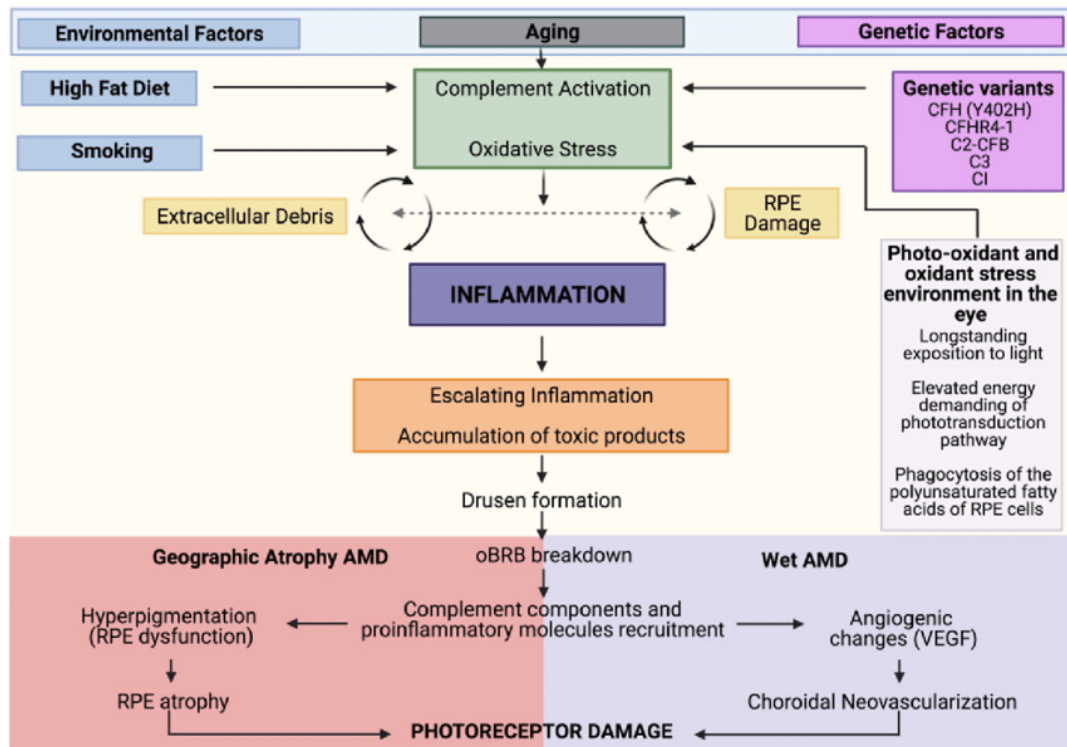


Figura 2. Modelo integrado de la patogénesis de la DMAE con participación central de la inflamación. Imagen tomada de Romero et al, 2021(34).

1.3 Clasificación

En el año 2013, Ferris et al (35) propusieron una clasificación clínica de la DMAE en función de los hallazgos en el fondo de ojo. Para ello se estudió el área en dos diámetros de disco respecto a la fóvea en personas mayores de 55 años.

La ausencia de cambios pigmentarios y drusas debe ser considerado como que no existen signos de DMAE. Las drusas pequeñas ($\leq 63 \mu\text{m}$), también conocidas como drupas, son un signo de envejecimiento que no incrementa el riesgo de presentar una DMAE avanzada.

La DMAE precoz se define por la presencia de drusas medianas ($>63 \mu\text{m}$ y $\leq 125 \mu\text{m}$) en ausencia de alteraciones pigmentarias y la DMAE intermedia por la presencia de drusas grandes ($>125 \mu\text{m}$) y/o cualquier alteración pigmentaria. Finalmente, la DMAE avanzada es aquella en la que existe una neovascularización o cualquier tipo de atrofia geográfica.

Es una clasificación ampliamente aceptada y de fácil aplicación en la práctica clínica diaria, además permite estimar el riesgo de progresión a DMAE avanzada en 5 años.

Estadio	Características clínicas
No DMAE	No drusas o alteraciones de la pigmentación
Envejecimiento normal	Drusas pequeñas $\leq 63 \mu\text{m}$
DMAE precoz	Drusas medianas $> 63 \mu\text{m}$ y $\leq 125 \mu\text{m}$
DMAE intermedia	Drusas grandes $< 125 \mu\text{m}$
DMAE avanzada	DMAE neovascular o AG

Tabla 1. Tabla resumen de la clasificación de la DMAE propuesta por la información aportada por Ferris et al, 2013(35).

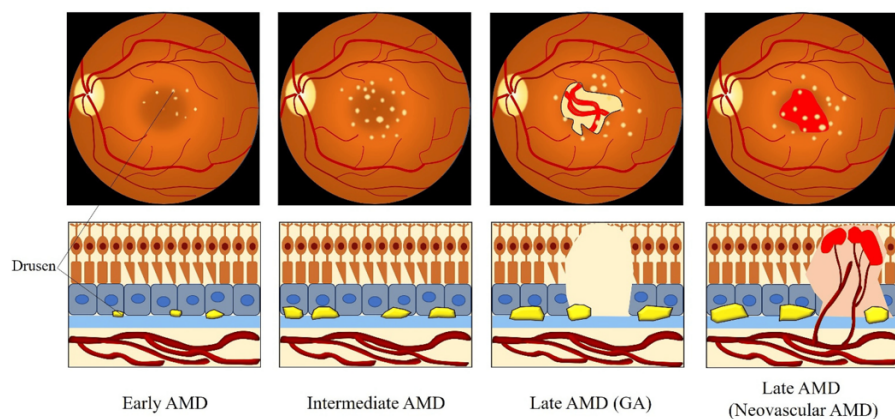


Figura 3. Manifestaciones clínicas y patológicas de la DMAE desde un estadio precoz a uno avanzado. Imagen procedente de Ruan et al, 2021(36).

Clásicamente, la DMAE también se ha dividido en dos subgrupos conocidos como DMAE seca o atrófica y DMAE húmeda, exudativa o neovascular.

La DMAE seca o atrófica es considerada la forma más frecuente, alrededor de un 85% de los casos (37), siendo más frecuente sobre todo en mayores de 85 años (38). La sintomatología consiste en una pérdida progresiva de agudeza visual (AV) con dificultad para la lectura y metamorfopsia. Los hallazgos más frecuentes son drusas duras, blandas y/o calcificadas; desprendimientos drusenoides del epitelio pigmentario retiniano (EPR); acúmulo de pigmento y la atrofia del EPR. La atrofia geográfica (AG) es la forma avanzada caracterizada por la pérdida progresiva e irreversible de fotorreceptores, EPR y coriocapilar que origina un déficit visual de carácter permanente(39).

El diagnóstico de la DMAE atrófica se realiza en base a la exploración biomicroscópica de la retina. En algunos casos, como sucede en los desprendimientos drusenoides del EPR es aconsejable descartar la presencia de una membrana neovascular coroidea. Se puede considerar la realización de una tomografía de coherencia óptica (OCT), angiografía con fluoresceína (AGF), angiografía con verde de indocianina (AVI), una autofluorescencia (AF) o una angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCTA).

En fases precoces, existen complejos vitamínicos comercializados en nuestro medio que contienen vitaminas antioxidantes y suplementos minerales que podrían aportar algún beneficio. Diferentes agentes se han estudiado en los últimos años (40, 41). Recientemente, se ha producido la aprobación de fármacos para la disminución de las tasas de atrofia geográfica (AG) (42, 43).

La DMAE neovascular (DMAEn) o exudativa es una forma de DMAE avanzada con un porcentaje entre el 10-15% de los casos. La sintomatología consiste en una pérdida brusca y progresiva de la AV, escotomas centrales, dificultad para la lectura, metamorfopsia y fotopsias. Los hallazgos más habituales son el desprendimiento de retina exudativo, seroso del epitelio pigmentario de la retina, hemorragias intraretinianas, hemorragias subretinianas, hemorragias sub-EPR y exudados lipídicos (Figura 1). Se caracteriza por la invasión vascular y de los tejidos adyacentes en la retina externa, espacio subretiniano o sub-EPR en diferentes combinaciones.

El diagnóstico de la DMAEn se realiza mediante la combinación de la exploración biomicroscópica y la realización de técnicas de imagen como la tomografía de coherencia óptica (OCT) y la angiografía por coherencia óptica (OCTA), entre otras.

La aparición del tratamiento anti-factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) ha supuesto un cambio en el paradigma de la enfermedad. Desde una casi segura ceguera a una posible mejoría en la agudeza visual al menos durante los dos primeros años de tratamiento.

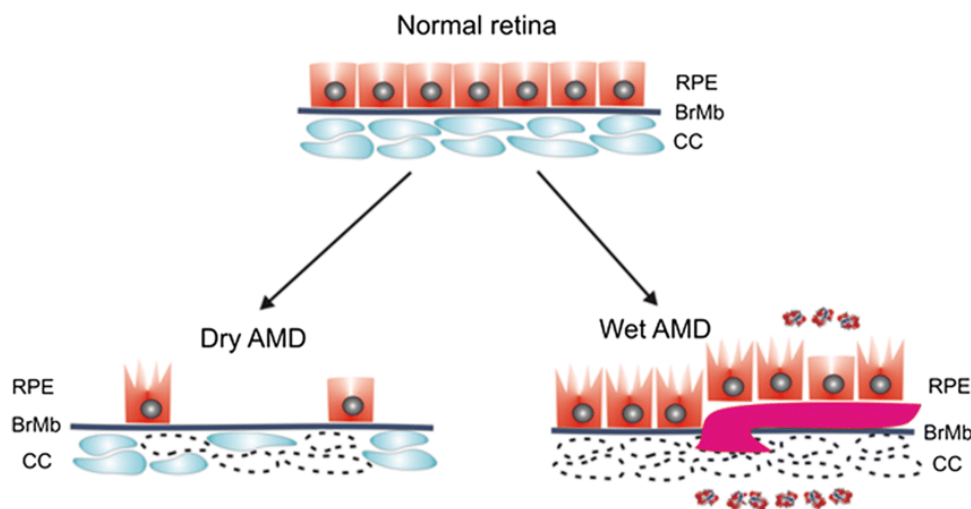


Figura 4. Representación gráfica de DMAE seca y húmeda. En ambas imágenes se puede apreciar la alteración de la coriocapilar y el EPR, pero en la DMAE húmeda se aprecia el desarrollo de una neovascularización macular. Imagen obtenida de Blasiak, 2020 (44).

Actualmente, se prefiere considerar la DMAE como una única enfermedad con distintos estadios. Muchas de las formas neovasculares acaban desarrollando atrofia y pacientes con formas iniciales de atrofia desarrollan posteriormente una neovascularización (45).

La presencia de neovascularización no implica un origen coroideo (46). Por eso, ahora se prefiere el término de neovascularización macular (NVM) frente a neovascularización coroidea. La presencia o no de neovascularización permite clasificar la DMAE en no neovascular o neovascular. Además, esta se puede clasificar en función de su localización, subbfoveal (afectación foveal central), yuxtafoveal (200 μm del centro de la fovea), extrafoveal (más de 200 μm de la fovea) y yuxtapapilares (adyacentes al disco óptico).

Por último, la DMAE neovascular (DMAEn) a su vez puede subdividirse en no exudativa (forma intermedia con una membrana quiescente) o exudativa (forma avanzada con una membrana activa).

1.4 Clasificación de la DMAE neovascular

Richard F. Spaide et al (1) publicaron en el año 2019 un consenso sobre la nomenclatura de la degeneración macular asociada a la edad de tipo neovascular. Facilitando la comparación entre diversos grupos de pacientes y diferentes estudios.

Se establecieron las siguientes definiciones para los diferentes subtipos de neovascularización:

- Neovascularización de tipo 1: se caracteriza por un crecimiento inicial de los vasos desde la coriocapilar al espacio sub-EPR. Con el crecimiento y expansión de la lesión, se produce la remodelación y elongación de los vasos tanto dentro de la coroides como en la lesión (47). El crecimiento se acompaña de otros elementos celulares como fibroblastos, miofibroblastos, macrófagos...

Se desconoce si la aparición del fluido se corresponde con la rotura de la membrana limitante externa o si ocurre por la expresión del VEGF independientemente de que se produzca la misma.

La fuga desde los vasos, las hemorragias y las proliferaciones fibróticas asociadas pueden ocasionar un desprendimiento fibrovascular del epitelio pigmentario de la retina.

Se denomina neovascularización aneurismática de tipo I o vasculopatía coroidea polipoidal (VCP) a un subtipo de vascularización caracterizado por la aparición de una red vascular ramificada y unas aglomeraciones vasculares, denominadas pólipos.

Su distribución es asimétrica, más frecuente en mujeres de raza oriental y africana. A menudo presentan un cuadro bilateral, sobre todo en caucásicos. El tratamiento se basa en los fármacos anti-VEGF de manera exclusiva o su combinación con la terapia fotodinámica (48, 49). Los nuevos agentes antiangiogénicos, como el Broluzicumab (Beovu^R) y el Faricimab (Vabysmo^R), ofrecen la posibilidad de disminuir la carga de tratamiento en estos pacientes(50).

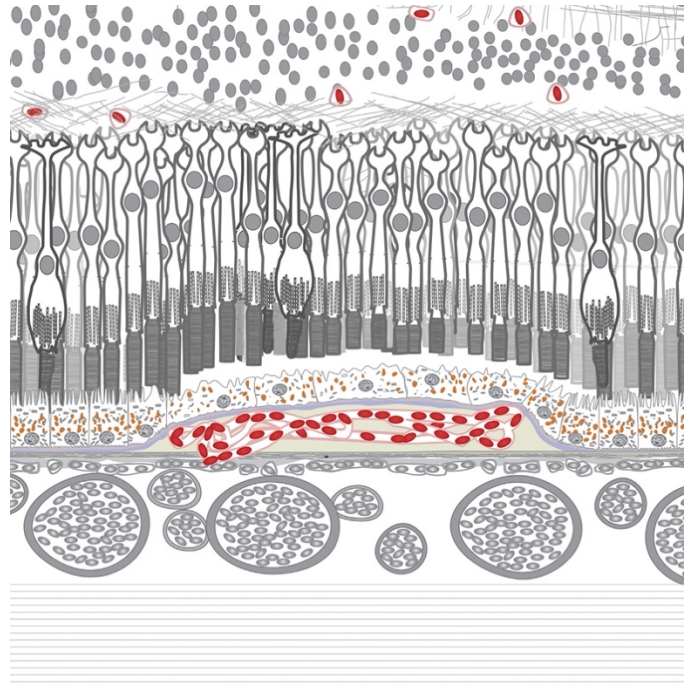
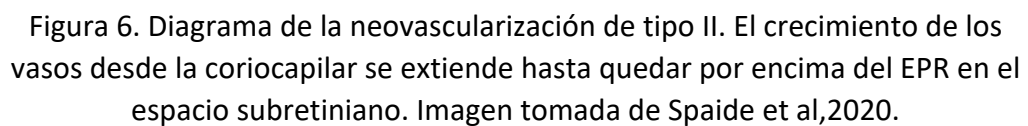


Figura 5. Diagrama de la neovascularización de tipo I. El crecimiento de los vasos desde la coriocapilar se extiende hasta quedar por debajo del EPR.

Imagen tomada de Spaide et al, 2020 (1).

- Neovascularización de tipo 2: se origina por una proliferación de nuevos vasos desde la coriocapilar al espacio subretiniano. Se encuentran asociadas a exudación y hemorragias directamente en este espacio, lo que repercute en una mayor afectación funcional.

En ocasiones, se presenta asociada a otros procesos incluyendo otras formas de NVM como la de tipo 1. Si la neovascularización prominentemente está localizada en el espacio subretiniano y sub-EPR constituye la una neovascularización mixta de tipo 1 y 2. No son exclusivas de la DMAE también pueden aparecer en procesos como estrías angiodes o coriorretinitis.



- En algunos textos también denominada proliferación angiomasosa retiniana (RAP) (51, 52). El incremento de flujo dentro de la proliferación angiomasosa es suplido por los vasos retinianos, que se remodelan a lo largo del tiempo para resolver la demanda. El inicio de la lesión parece comenzar en el plexo capilar profundo de la retina.

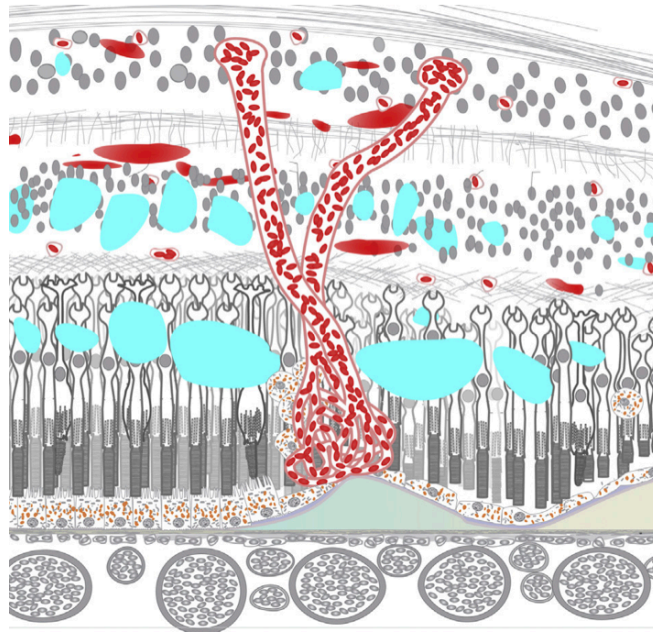


Figura 7. Diagrama de la neovascularización de tipo 3. El crecimiento de los nuevos vasos desde y hacia los tejidos por debajo del plexo capilar profundo. Imagen tomada de Spaide et al, 2020(1).

1.4.1 DMAE neovascular no exudativa

La presencia de una DMAE no implica siempre exudación. El término de neovascularización quiescente o no exudativa fue acuñado en el 2013 por Querques et al (55) que reportaron varios casos de NVM sin exudación intraretiniana/subretiniana mediante OCT durante al menos un periodo de seis meses.

Se describen en el OCT como lesiones con una elevación irregular del EPR, mostrando un eje mayor en el plano horizontal, que se caracterizan por una colección de un material moderadamente reflectivo en el espacio sub-EPR y una clara visualización de la línea hipereflectiva de la membrana de Bruch(55).

El aumento de la incidencia ha ido paralelo al uso en la práctica diaria del OCTA (56, 57). La prevalencia estimada es alrededor del 14.4% en los ojos adelfos de DMAE exudativa y multiplica hasta por 15 el riesgo a desarrollarla (57).

1.5 Diagnóstico

Cada prueba de imagen es una posibilidad de obtener información independiente sobre la estructura o la fisiología de la mácula en condiciones normales y patológicas. Ambas son necesarias para el conocimiento de las características fisiopatológicas subyacentes de la DMAE.

Entre las pruebas más habituales en el diagnóstico, se encuentran la retinografía, la autofluorescencia, la tomografía de coherencia óptica, la angiografía por OCT, la angiografía fluoresceínica y angiografía con verde de indocianina.

A pesar de los avances en técnicas de imagen de los últimos años, la exploración del fondo de ojo realizada por un oftalmólogo sigue siendo una herramienta fundamental en el diagnóstico de la DMAE.

Conviene realizar retinografías del fondo de ojo, siempre que sea posible, es una herramienta rápida y útil para el seguimiento de la DMAE. Las retinografías con autofluorescencia (AF) permiten el estudio de los pigmentos de luteína (retina neurosensorial) y de melanina y lipofuscina (EPR) que son de utilidad tanto en el diagnóstico como el seguimiento de las lesiones atróficas (58).

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es la prueba por excelencia para el estudio de la DMAE neovascular. Se basa en la interferometría de luz casi infrarroja, creando las imágenes por análisis de la interferencia entre las ondas de referencia reflejadas y aquellas reflejadas por los tejidos. La OCT es un método rápido, no invasivo, automatizado y reproducible, que proporciona imágenes de alta resolución de cortes transversales del segmento posterior (59, 60) (Figura 8). Nos permite realizar un análisis cuantitativo de los signos de actividad (61, 62) y de la respuesta al tratamiento antiangiogénico (63, 64).

Los vasos inmaduros de la DMAE neovascular ocasionan la acumulación de fluido a diferentes niveles retinianos (intraretiniano, subretiniano o sub-EPR) (1). Existen una serie de biomarcadores; como el grosor retiniano central (GRC), la distribución de fluido retiniano y la presencia de alteraciones estructurales (alteración de la capa EPR, la presencia de tubulación en la retina externa, la existencia de material subretiniano hipereflectivo...); útiles en el seguimiento y con valor pronóstico en la evolución de la enfermedad (65).

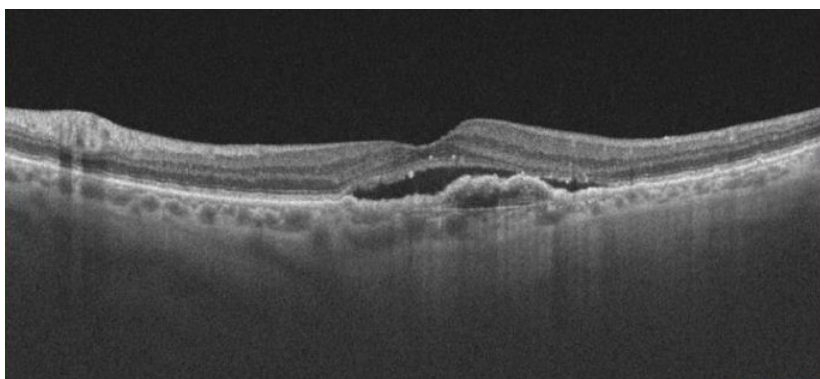


Figura 8. Imagen de OCT de una NVM tipo 1, se aprecia la presencia de DEP fibrovascular y fluido subretiniano. Imagen cortesía de la Unidad de Retina Médica, CHUS.

La angiografía por OCT (OCTA) es un método basado en algoritmos que detectan el movimiento de la sangre que permite obtener imágenes de alta resolución de los vasos sanguíneos de la retina, coriocapilar y coroides (66). Nos permite realizar un análisis estructural, cálculo de flujos y estudio de áreas de vascularización. Además, como la OCT es no invasivo y rápido. Diferentes estudios indican que es un método más sensible que la propia angiografía fluoresceína (67). Coscas et al (68) han publicado una serie de patrones de OCTA que permiten diferenciar entre lesiones nevoasculares activas y quiescentes en función de la morfología de la trama neovascular, el patrón de ramificación, el tipo de ramificaciones vasculares, la presencia de bucles anastomóticos y la presencia de halo perilesional.

La OCTA proporciona información complementaria a la OCT en el seguimiento de la respuesta al tratamiento con fármacos anti-VEGF. Pacientes no respondedores en OCT podrían mostrar una respuesta parcial en la OCTA, indicándonos la necesidad de continuar o intensificar la pauta de administración intravítrea (69).

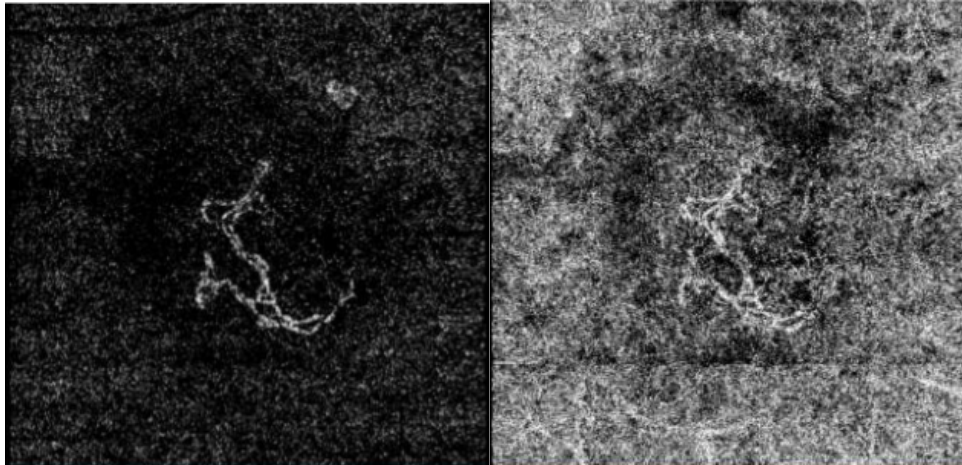


Figura 9. Imagen de OCTA de una NVM tipo 1, se visualizan los cortes de retina externa y coriocalicular. Imagen cortesía de la Unidad de Retina Médica, CHUS.

La angiografía con fluoresceína (AGF) tuvo una gran importancia en el pasado, ya que los resultados del tratamiento dependían de su resultado. Es una técnica invasiva que requiere la inyección de contraste por vía intravenosa a través de una vía periférica. Está basado en el estudio del paso de la fluoresceína a través de las circulaciones retiniana y coroidea. La fluoresceína es un colorante naranja hidrosoluble con una unión del 80% a proteínas plasmáticas que tiene la propiedad de emitir luz a una longitud de onda mayor (530nm) cuando se estimula con una longitud de onda menor (490nm).

Podría ser aconsejable realizarla en el momento del diagnóstico ya que sirve como dato pronóstico (70). También, puede permitir el diagnóstico de membranas neovasculares incipientes no detectadas mediante otros métodos, como pueda ser la OCT. La AGF al tratarse de un método invasivo cuenta con efectos secundarios como son las náuseas, los vómitos e incluso episodios de anafilaxia (71).

Existe una clasificación de las NVM según su imagen angiográfica (72):

- Predominantemente clásicas: membranas con áreas de hiperfluorescencia bien definidas con patrón en “rueda de carro” en fases precoces y cuya extensión es mayor del 50% de la lesión.
- Mínimamente clásicas: membrana con patrón en rueda de carro y cuya extensión es menor del 50% del tamaño de la lesión.
- Ocultas: hiperfluorescencia tardía de origen indeterminado o como un desprendimiento fibrovascular del EPR.



Figura 10. Imagen de AGF de una NVM clásica en tiempos tardíos. Imagen cortesía de la Unidad de Retina Médica, CHUS.

Por último, la angiografía con verde de indocianina (AVI): es una técnica que utiliza luz casi infrarroja que permite a diferencia de la AGF penetrar en los pigmentos oculares, exudados y capas finas de sangre subretiniana convirtiéndola en la prueba adecuada para la visualización de la coroides. Las moléculas de verde de indocianina se unen a proteínas plasmáticas en un 98% quedando retenidas dentro de los vasos coroideos. Al igual que AGF es una técnica invasiva con administración de contraste a través de una vía periférica con reacciones adversas similares. Es un estudio muy usado para el estudio de entidades propias como la vasculopatía coroidea polipoidea idiopática (VCPI) (73, 74).



Figura 11. Imagen de AVI de una vasculopatía polipoidea. Permite observar la red vascular coroidea anómala y los pólipos. Imagen cortesía de la Unidad de Retina Médica, CHUS.

1.6 Tratamiento

Entre las principales vías de estudio para el tratamiento de la DMAE no neovascular se encuentran medicaciones antioxidantes, inhibidores de la cascada del complemento, inhibidores del ciclo visual, compuestos neuroprotectores y la terapia génica (40, 75, 76).

Recientemente, se ha producido la aprobación de Pegcetacoplan (Syfovre^R) (42) y Avacincaptad pegol (Izervay^R) (43), moduladores del sistema del complemento (77), que han emergido como una promesa terapéutica para la disminución de la progresión de la atrofia geográfica (AG).

La aparición de los fármacos antiangiogénicos hace dos décadas supuso la posibilidad de una mejoría real para los pacientes con DMAE exudativa (78). Entre las limitaciones más importantes del tratamiento se encuentran que se trata de una terapia no curativa que requiere un tratamiento con inyecciones intravítreas en muchos de casos de larga duración (79).

La DMAE no exudativa no se consideraría una indicación para el inicio de una terapia antiangiogénica, se prefiere una actitud expectante con un seguimiento programado y autocontrol domiciliario (57).

Diferentes estudios han evaluado la seguridad y eficacia de la terapia anti-VEGF en pacientes con DMAE exudativa (80, 81). Los resultados son similares, el tratamiento aporta una disminución del grosor macular central y una mejora en la agudeza visual. Actualmente, es el tratamiento más eficaz y por tanto el de primera elección.

1.6.1 Fármacos

Existen cinco moléculas:

- Pegaptanib sódico (Macugen^R): es el primer fármaco antiangiogénico disponible en el mercado, aprobado en el año 2004, es un aptámero contra la isoforma específica 165 del VEGF-A (82). Obtiene unas mejorías visuales muy pequeñas en comparación con los otros fármacos anti-VEGF disponibles en el mercado, por tanto, actualmente no está recomendado en el tratamiento de la DMAE neovascular (83).

- Bevacizumab (Avastin^R): es un anticuerpo humanizado contra la isoforma VEGF-A producido por tecnología de ADN recombinante (84). Originalmente fue desarrollado como parte del tratamiento en cáncer colorrectal. El bevacizumab es un fármaco que no está aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA), ni formulado para uso intraocular que se usa para la DMAEn exudativa fuera de indicación (“off-label treatment”). El ensayo ABC (85) es un estudio prospectivo, multicéntrico, doble ciego y aleatorizado que analizó la eficacia y seguridad del bevacizumab como tratamiento de la DMAE exudativa. El estudio CATT (86) comparó la eficacia y seguridad del bevacizumab y el ranibizumab. Los datos son de no inferioridad en lo relativo a la agudeza visual lo que contempla al bevacizumab como una alternativa más barata que el ranibizumab, no existiendo diferencias de seguridad entre ambos en cifras de mortalidad, accidentes trombóticos o fallo cardíaco. Otros estudios como IVAN (87) o GEFAL(88) obtienen resultados similares.
- Ranibizumab (Lucentis^R): es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado anti-VEGF que neutraliza todas las formas del factor de crecimiento vascular endotelial A (VEGF-A) (89). Los estudios MARINA (90) y ANCHOR (91) consiguieron un máximo nivel de eficacia con inyecciones mensuales de ranibizumab durante dos años (Figura 12). Alrededor del 40% de pacientes ganaron más de 15 letras y pocos perdieron visión. En su mayoría, las mejoras se mantuvieron a los 24 meses de seguimiento. El estudio SEVEN-UP(92) con un periodo de seguimiento mayor, entre 7 y 8 años, reporta unos resultados visuales estables para alrededor de la mitad, pero con una pérdida visual de 15 letras o más para un tercio de los ojos. Un 37% de los ojos incluidos en el estudio presentaron una AV final correspondiente a la ceguera legal (Figura 13). Lo que mantiene a la DMAEn exudativa como un importante factor de riesgo para la pérdida de agudeza visual a largo plazo.

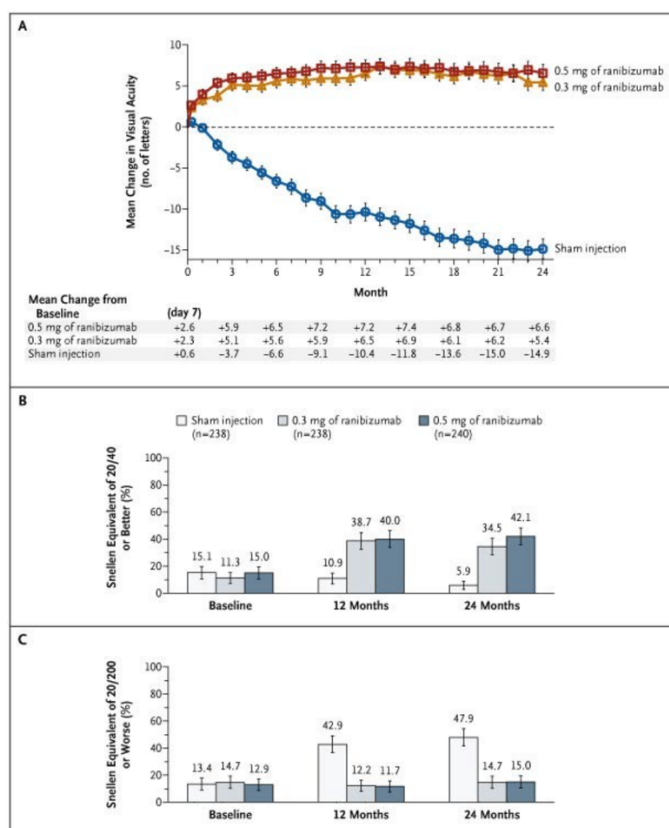


Figura 12. Representación gráfica de la evolución de la agudeza visual en el estudio fase 3 MARINA a lo largo de los dos años de tratamiento. La respuesta de la agudeza visual es favorable para dosis de 0,5 mg y 0,3 mg de Ranibizumab. Reproducida con permiso (90) , copyright 2006 Massachusetts Medical Society.

- Aflibercept (Eylea^R): es una proteína de fusión recombinante soluble que actúa como receptor señuelo uniéndose con más afinidad que los receptores naturales al factor VEGF-A, VEGF-B y factor de crecimiento placentario (93). Se creó mediante la fusión de secuencias de ADN que contienen un código del receptor 1 y 2 del VEGF humanizado que a su vez se fusiona con la región constante de IgG1 humana. Los estudios VIEW (94) obtienen como resultado una no inferioridad del aflibercept tanto en administración mensual como bimensual con respecto al ranibizumab. El estudio ALTAIR (95) analizó la eficacia, la seguridad y diferentes estrategias de administración con buenos resultados hasta 96 semanas desde el inicio de la terapia.

- Brolucizumab (Beovu^R): es un fragmento de anticuerpo de una sola cadena con alta afinidad para todas las isoformas del VEGF-A con un bajo peso molecular (96, 97). Estudios como HAWK y HARRIER (98) demostraron la no inferioridad con respecto al aflibercept en resultados visuales a las 48 semanas. Además, los resultados anatómicos fueron más favorables con el empleo del brolucizumab. Se ha reportado una cifra de inflamaciones oculares del 4,6% entre los pacientes que han recibido el tratamiento. A pesar del riesgo de pérdida de visión asociado a las vasculitis retinianas, los resultados finales visuales de aflibercept y brolucizumab son similares.
- Faricimab (Vabysmo^R): es un anticuerpo humanizado biespecífico inmunoglobulina G1 (IgG1) que actúa a través de la inhibición de dos vías diferentes, por neutralización tanto de la angiopoyetina-2 como del factor A de crecimiento endotelial vascular (VEGF-A)(99). En enero de 2022, fue aprobado para el tratamiento de la DMAE neovascular exudativa. TENAYA y LUCERNE han demostrado el potencial del fármaco para alargar los intervalos de tratamiento hasta 16 semanas (100).

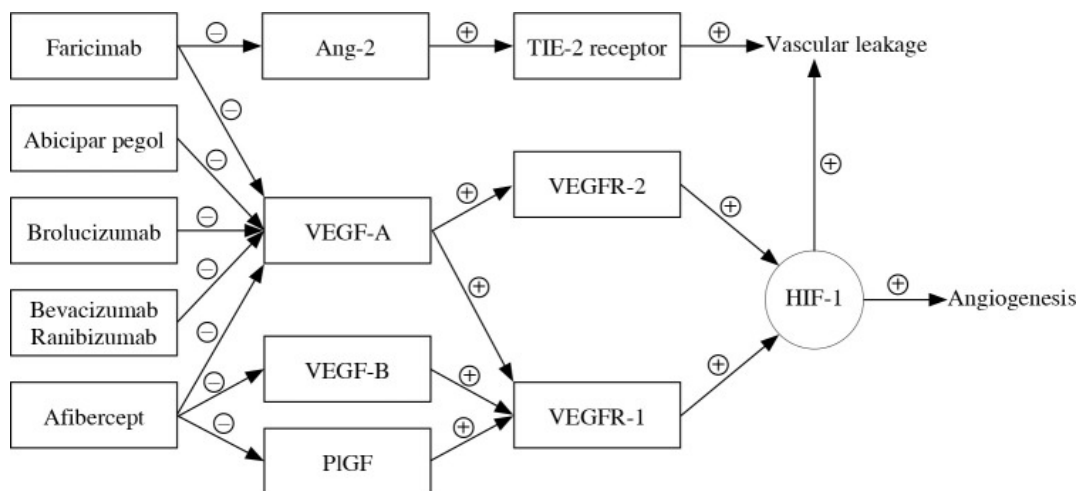


Figura 13. Dianas de acción de los fármacos anti-VEGF y su acción sobre la angiogénesis y la fuga vascular. Imagen obtenida de Salmeska et al, 2022 (101).

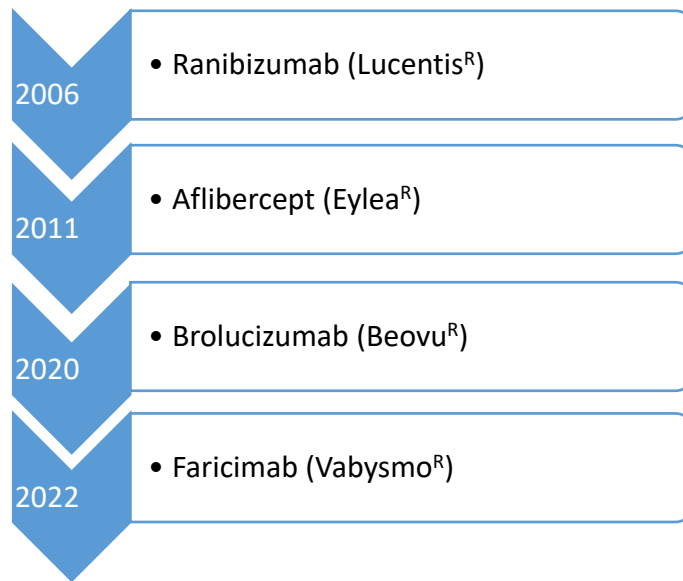


Figura 14. Fármacos antiangiogénicos con indicación y actualmente en uso como tratamiento de la DMAE neovascular exudativa según su aprobación por la FDA.

Existen otras técnicas de tratamiento que pueden considerarse complementarias en casos seleccionados:

- La fotocoagulación con láser: puede emplearse en lesiones clásicas bien delimitadas de localización extrafoveal y juxtafoveal. Su alto riesgo de recidivas (casi cerca del 50%) y el riesgo de un escotoma irreversible ha hecho que muchos de los profesionales prefieran el uso de los fármacos anti-VEGF para estas lesiones aunque no haya muchos estudios que los avalen (102).
- La radioterapia y la braquiterapia: no han mostrado la suficiente evidencia en el tratamiento de la DMAE exudativa (103).
- La vitrectomía: cuenta con muy pocas indicaciones por complicaciones como la hemorragia submacular masiva (104).
- La terapia fotodinámica (TFD): el empleo de láser con una longitud de onda roja combinado con el empleo del verteporfina (Visudyne^R) parece tener un efecto limitado en el tratamiento (105).

1.6.2 Regímenes de tratamiento

En el proyecto EXCITE (106) se establece que tres dosis mensuales, en concreto de ranibizumab, suponen una ganancia rápida y estable de la agudeza visual y por tanto debe ser considerado el tratamiento inicial en esta patología. También se recalca la importancia de no “tratar y olvidar”, utilizando la OCT y la agudeza visual mensual como la guía necesaria para poder modificar el régimen de dosis mensuales.

Realizado un año más tarde, el estudio SUBSTAIN (107) con conclusiones similares y que hace alusión a la importancia de los 3-5 meses como el momento de mayor divergencia de la respuesta al tratamiento.

Por último, HORIZON (108) indica que pacientes con seguimientos más estrechos necesitan menos inyecciones y, por otro lado, pacientes con intervalos más amplios de seguimiento necesitan más inyecciones. En conclusión, podríamos asumir la dosis “inicial” o de “ataque” consistente en tres inyecciones mensuales consecutivas de fármacos anti-VEGF. Sabiendo que en algunos casos a criterio del especialista no tendrían por qué ser necesarias.

Tras la dosis de inicio, aparecen dos alternativas para realizar el seguimiento con inyecciones a demanda también conocido como “*pro re nata*” (PRN) y con pautas de tratamiento establecidas o “*treat and extend*” (T&E).

La estrategia “*pro re nata*” consiste en monitorizar mensualmente al paciente y retratarlo en función de la evolución clínica, un tratamiento personalizado para conseguir optimizar los resultados. Aunque algunos autores critican que es una estrategia que va por detrás de la enfermedad aplicándose el tratamiento únicamente cuando aparecen signos de actividad lo que tal vez implica la posibilidad de no recuperar la visión que se haya perdido en esta posible reactivación (109, 110).

Por otro lado, la pauta de tratamiento establecida o “*treat and extend*” en la cual las reinyecciones se van alargando progresivamente sino existe fluido en el OCT buscando de forma individualizada el máximo tiempo que un paciente puede estar sin inyección. El tratamiento se administra aun cuando no se muestre actividad, haciéndose un tratamiento anticipado o preventivo. Ante cualquier recaída se acorta en unas dos semanas al menos, la próxima cita y tratamiento. Algunos estudios aportan resultados visuales más favorables que en el régimen a demanda (111).

El infratratamiento es una de las principales causas del fracaso de la terapia, en concreto, en el periodo del COVID 19 se produjo un retraso en el seguimiento y administración de la terapia antiangiogénica. Algunos estudios estiman un retraso medio en la administración de inyecciones de 60 ± 11 días que podría haber causado unas pérdidas medias de AV de $2,5 \pm 6$ letras en la escala ETDRS (112).

Los dos fármacos antiangiogénicos actualmente más usados en todo el mundo para el tratamiento de la DMAE exudativa son ranibizumb (Lucentis[®]) y el bevacizumab (Avastin[®]). Dado el envejecimiento de la población y el previsible incremento de la prevalencia de la DMAE serán necesarios tratamientos más duraderos y efectivos para asumir la carga individual y social de la enfermedad (113). El Aflibercept (Eylea[®]), el Brolucizumab (Beovu[®]) y el Faricimab (Vabysmo[®]) pueden permitir incrementar los periodos de administración en comparación con el ranibizumab.

La seguridad ocular y sistémica de los anti-VEGF ha sido ampliamente estudiada. Algunos de sus efectos secundarios oculares son la endoftalmitis con un 0,03%-0,16%, el desprendimiento de retina 0,01-0,08%, los desgarros del epitelio pigmentario 0,08%-2,2%, la progresión de la catarata 10%, la hemorragia vítrea 0,23%...(114, 115) Cuentan con pocos efectos secundarios sistémicos, algunos de ellos relacionados con eventos cardiovasculares (116).

1.7 Atrofia en la DMAE

El estudio AREDS representa la mayor cohorte prospectiva que permite el estudio de la evolución natural de la DMAE (117). La atrofia geográfica (AG) se define como zonas circulares claramente diferenciadas con una despigmentación parcial y/o completa del EPR, típicamente con exposición de los vasos coroideos inferiores, con un tamaño mayor a un 1/8 de disco óptico o unas 215 micras. Esta definición puede variar entre los diferentes estudios (118). Los resultados del estudio AREDS indican que hasta un 30% de los ojos presentan atrofia macular en el momento del diagnóstico con un riesgo lineal de aproximadamente un 8.8% al año para el desarrollo de atrofia. Este riesgo se duplica si el ojo adelfo está afectado. Concluyendo que hasta un tercio de los ojos la desarrollan en los primeros cinco años de evolución y la mitad están afectados a los ocho años.

Estudios previos han identificado características que se asocian con una mayor tasa de progresión de la AG. Los primeros factores descritos fueron la presencia de drusas grandes y cambios pigmentarios en el fondo de ojo (119). Con el avance de la imagen multimodal, sobre todo la OCT, se encontraron otros factores asociados como la disminución de la reflectividad interna (drusas calcificadas) o del volumen de las drusas, la aparición de depósitos drusenoides subretinianos (pseudodrusas) o la aparición de áreas intraretinianas hipereflectivas (120).

El grupo CAM, compuesto por un grupo internacional de expertos que realizaron un análisis longitudinal multimodal de las técnicas de imagen, establecieron la OCT como el método de elección para el diagnóstico y la clasificación de la AG (121), estableciendo dos categorías en función de las capas afectadas:

- Atrofia completa del EPR y retina externa (cRORA): definida por una región con hipertransmisión de al menos 250 micras de diámetro, una zona de atenuación o disrupción del EPR de al menos 250 micras de diámetro y la evidencia de una alteración en la capa de fotorreceptores a ese nivel (121).
- Atrofia incompleta del EPR y retina externa (iRORA): definida por la presencia y la alineación vertical de degeneración de fotorreceptores, atenuación o disrupción RPE y aumento de la transmisión de la señal hacia la coroides (122). El término se reserva para aquellas atrofas que no cumplen los criterios de cRORA.

Se ha mencionado el posible papel de los fármacos antiangiogénicos en relación con el aumento de la aparición y tasa de progresión de la AG (123, 124). El estudio SEVEN-UP (92) no aprecia un incremento en las cifras de desarrollo de atrofia por la administración del tratamiento intravítreo. Da Long et al (125) coincide en la no influencia del tratamiento en la aparición de la atrofia señalando que otras patologías a tratamiento con los mismos fármacos como el edema macular diabético no la desarrollan. Tampoco se ha demostrado que existan diferencias en función del fármaco antiangiogénico administrado (126) o el tipo de régimen seguido para su administración (127).

De cualquier modo, una pequeña contribución de la terapia anti-VEGF puede ser posible, sobre todo si tenemos en cuenta la disminución del desarrollo de atrofia que se deriva de un mejor control de la propia DMAEn. Por último, hay que destacar que la atrofia macular central es uno de los principales determinantes de la agudeza visual después de un tratamiento exitoso con fármacos anti-VEGF (117, 128).

1.8 Fibrosis en la DMAE

Se calcula que alrededor de un tercio de los pacientes no responden al tratamiento con fármacos antiangiogénicos en la DMAE exudativa. El mecanismo subyacente parece ser la transición de una lesión puramente vascular a un fenotipo fibrovascular (129), aún se desconocen los factores moleculares implicados. Los fibroblastos no se encuentran en la región macular, posibles precursores en el microambiente de la lesión activan vías que permiten su reclutamiento, activación y diferenciación.

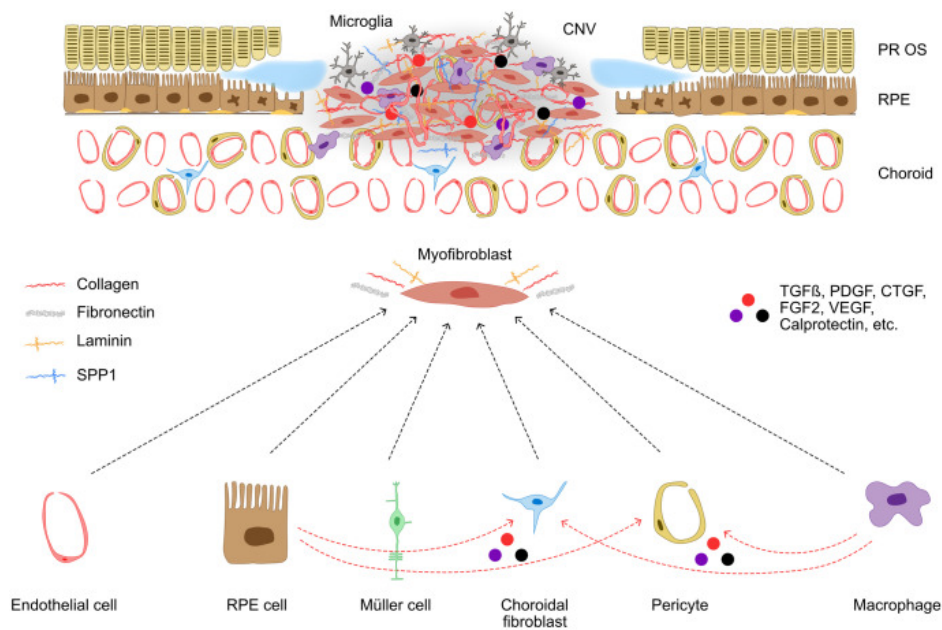


Figura 15. Factores moleculares y celulares implicados en la formación de una cicatriz fibrótica en la DMAE. Se caracteriza por la presencia de moléculas de la matriz extracelulares, como colágeno, fibronectina, osteopontina y lamininas, que apenas se expresan en la retina y en el espacio subretiniano. Imagen obtenida de Tenbroek et al, 2022 (130).

La fibrosis macular es definida en la mayoría de los casos como una lesión bien delimitada blanco-amarillenta caracterizada por OCT como una lesión subretiniana hipereflectiva con afectación del EPR y la zona de los elipsoides (131). Algunos estudios histológicos han demostrado que el desarrollo de la cicatriz fibrosa se acompaña de un descenso en la celularidad de las células vasculares, sugiriendo que la fibrosis puede evolucionar paralelamente con la regresión de la membrana neovascular (132). Aún no se ha establecido un consenso en cuanto a la clasificación de la severidad ni de los posibles fenotipos de fibrosis (131).

Previamente a la introducción de los antiangiogénicos, las cifras de fibrosis incluso llegaban a alcanzar la totalidad de casos en algunas series. Aproximadamente un 56% de los ojos a los cinco años tras el inicio de la terapia anti-VEGF la presentan, más de la mitad la desarrollan en el primer año (133). Entre los factores de riesgo se encuentran el tamaño y el tipo de NVM la presencia de hemorragias o de fluido subretiniano y el grosor retiniano entre otros.

La presencia de fibrosis se acompaña de peores cifras de agudeza visual tanto al inicio como durante el tratamiento intravítreo (133).

En el futuro, los esfuerzos para limitar la fibrosis podrían pasar por nuevas terapias que induzcan la maduración de los vasos en lugar de su desaparición total permitiendo la prevención de la atrofia.

1.9 Respuesta anatómica y funcional

A pesar de la revolución de la terapia anti-VEGF existe un grupo de pacientes con una respuesta incompleta al tratamiento.

La no respuesta anatómica es definida por persistencia de exudación (FIR o FSR), no resolución o aparición de nuevas hemorragias y/o progresiva fibrosis de la lesión (134). También se conoce por el término “persistent disease activity (PDA)”. La prevalencia de PDA es alrededor del 50% para los ojos con DMAE exudativas tras un año de tratamiento antiangiogénico (135). El mantenimiento de actividad en la lesión neovascular puede ser debido a una pérdida de efectividad del tratamiento antiangiogénico, dosis subterapéuticas, causas farmacogenéticas, heterogeneidad de la propia DMAE neovascular...(134)

Existe una proporción significativa de pacientes con una recuperación subóptima de la visión a pesar de regímenes agresivos de fármacos antiVEGF y una respuesta anatómica favorable. También definido por el término “suboptimal vision recovery (SVR)”. De hecho, menos del 40% de los pacientes obtiene una mejora significativa en la agudeza visual (tres o más líneas de mejoría en la escala de Snellen) (136), cifras que aún parecen ser menores en la práctica clínica habitual.

Debido a la existencia de una posible relación entre la respuesta anatómica y funcional, existen clasificaciones que combinan ambos parámetros (137):

- Respuesta buena: es definida anatómicamente, por la ausencia de FIR, FSR, quistes intraretinianos o una reducción del grosor retiniano central (GRC) mayor al 75%, y funcionalmente, por una mejoría de la AV mayor a 5 letras en la escala ETDRS.
- Respuesta parcial: es definida anatómicamente, por la persistencia de FIR, FSR, quistes intraretinianos o la aparición de novo de estos y/o una reducción del GRC entre el 25-75%, y funcionalmente, por una mejoría de AV entre 1-5 letras en la escala ETDRS.
- Respuesta pobre: es definida anatómicamente, por la persistencia de FIR, FSR, quistes intraretinianos o la aparición de novo de estos y/o una reducción de GRC entre el 0-25% y funcionalmente, por un mantenimiento de la AV o una pérdida entre 1-4 letras en la escala ETDRS.

- No respuesta: es definida anatómicamente por el aumento o el mantenimiento del FIR, FSR, quistes intraretinianos o DEP al inicio del tratamiento, y funcionalmente, por un empeoramiento de la AV superior a 5 letras en la escala ETDRS a partir de 1 mes posterior a la dosis de carga.

La pérdida irreversible de visión es consecuencia de la pérdida de los fotorreceptores y/o la atrofia del EPR que ocurre dentro de la propia evolución de la DMAE (138). El término disfunción sináptica de la retina neurosensorial hace referencia a una pérdida de visión reversible debida a cambios funcionales que ocurren en los fotorreceptores y las conexiones sinápticas en ausencia de muerte celular (139). La prevalencia es desconocida debido a una definición aún por concretar y a falta de reconocimiento por los principales investigadores. Se está estudiando el papel que juega la sinaptofisina y el de los macrófagos (134).

Por tanto, una respuesta anatómica favorable puede no siempre condicionar una respuesta adecuada funcional. El número de pacientes con no respuesta anatómica y/o funcional parece ser superior al 50% de todos los pacientes que se encuentran a tratamiento con fármacos antiangiogénicos en el momento actual.

1.10 Impacto de la DMAE en la calidad de vida

La degeneración macular asociada a la edad es una patología que influye directamente en la calidad de vida de los pacientes que la padecen. Entendiendo la definición de calidad de vida como el bienestar físico, mental y social y no solo la ausencia de enfermedad.

En algunas enfermedades oftalmológicas se ha preferido emplear el término calidad de vida relacionado con la visión. La discapacidad visual impacta enormemente en la relación que tenemos con nuestro entorno.

La discapacidad visual , según la OMS, supone la restricción o ausencia debida a una deficiencia de la capacidad de realizar una actividad en la forma o dentro del margen considerado normal para el ser humano (140). La ceguera legal, es un término que se aplica cuando la AV se encuentra por debajo de un determinado límite, generalmente una visión corregida de 20/200 en el mejor ojo, pero en este caso puede diferir entre los países. Las principales causas de discapacidad visual son las cataratas, el glaucoma, la degeneración macular asociada a la edad, los errores refractivos ... (3)

Entre la clínica más habitual de la DMAE se encuentra la metamorfopsia y/o la presencia de escotomas centrales, que dificulta actividades como la lectura, reconocer caras, cruzar la calle...

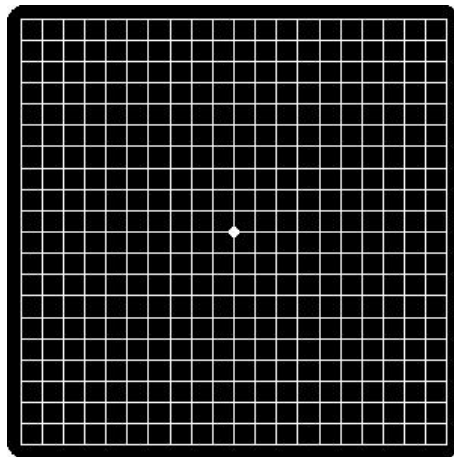


Figura 16. Imagen de una rejilla de Amsler. Es un patrón de cuadrícula con un punto en el medio que se emplea en el control de la metamorfopsia. Es común su uso como herramienta de autocontrol.

Las pruebas visuales son determinantes en el estudio de la discapacidad visual que ocasiona la DMAE. Es esencial medir la mejor AV visual corregida de lejos y cerca (141) y realizar pruebas de campo visual . Aunque recientemente, se ha estudiado la sensibilidad al contraste como un factor más determinante en la calidad de vida relacionada con la visión que la propia agudeza visual (142).



Figura 17. Imagen de prueba de sensibilidad al contraste de Mars.

La dificultad en la lectura es una de las limitaciones más importantes referidas por los pacientes (143), ayudas de aumento entre otras, son efectivas y mejoran los índices de calidad de vida (144). Existen tanto dispositivos ópticos como electrónicos (Figura 18), pero aún no existe la evidencia suficiente para aconsejar un dispositivo común para todos los usuarios de ayuda de baja visión (145). Futuros estudios que pondrán el foco en los resultados a largo plazo y el aprendizaje necesario para el uso de estos podrían ser de gran ayuda.



Figura 18. Lupa electrónica SmartLux^R digital.

Los diferentes tipos de DMAE se han asociado con una disminución de la calidad de vida relacionada con la visión. Este efecto parece ser más pronunciado en aquellos con una DMAE en al menos un ojo (6, 146). Aunque es responsable de la minoría de los casos de DMAE representa la pérdida mayoritaria de visión (147).

Se ha estudiado también la calidad de vida relacionada con la visión en pacientes con atrofia geográfica, cuestionando si este parámetro debiera de ser el empleado para valorar los nuevos fármacos frente a la propia agudeza visual (148).

También se ha analizado la posibilidad de que poseer un cierto grado de discapacidad visual se asocie a unas cifras más elevadas de depresión y ansiedad. Existe cierto grado de inconsistencia entre los diferentes resultados obtenidos en algunos estudios (149, 150). Rezapour et al (151) no hallaron mayores cifras en pacientes con DMAE frente a un grupo control.

Por último, se ha estudiado la DMAE como un factor de riesgo independiente en las cifras de mortalidad, pero aún se desconoce su posible implicación (152).

Es importante señalar que no solo la enfermedad sino el tratamiento supone un impacto en la calidad de vida de estos pacientes y de sus familias. La terapia intravítrea con fármacos anti-VEGF es un tratamiento crónico que precisa de repetidas consultas a lo largo de los años. Además, al tratarse en muchas ocasiones de pacientes mayores con movilidad reducida necesitan de la ayuda de un familiar para acudir a los controles, lo que supone una alta demanda para la familia.

1.11 Justificación del trabajo

La degeneración macula asociada a la edad (DMAE) es una patología muy prevalente en nuestro medio, constituyendo la principal causa de discapacidad visual en mayores de 60 años (3, 9).

El envejecimiento progresivo de la población ocasiona el ascenso del número de personas afectadas, puesto que, la edad constituye el factor de riesgo más relevante (12). Subrayando el importante reto que supone la para la salud pública (7).

Disponemos de cuatro fármacos aprobados para el tratamiento de la DMAE neovascular. En concreto, el ranibizumab (Lucentis^R) y el aflibercept (Eylea^R) ya cuentan con más de una década de experiencia en la práctica clínica habitual.

La incidencia de ceguera y discapacidad visual que ocasiona la DMAE ha disminuido significativamente desde la aparición de la terapia anti-VEGF en la primera década de los dos mil (6). Aunque las cifras de pérdida de agudeza visual permanecen elevadas a largo plazo, casi la mitad de los ojos tras cuatro años de tratamiento experimentan pérdida visual (153). Por tanto, existe aún un amplio margen para mejorar resultados.

Actualmente, también se busca reducir la carga asistencial que ocasiona la terapia intravítrea a los servicios de oftalmología en general y a las subunidades de retina médica en particular.

Se propone un análisis de la respuesta visual y anatómica de forma simultánea en un amplio grupo de estudio con un largo seguimiento con el objetivo de hallar que factores condicionan una respuesta favorable al tratamiento antiangiogénico.

Parece fundamental tratar de identificar el papel que juegan los diferentes factores en la respuesta obtenida. Se plantea un estudio exhaustivo de las variables funcionales y anatómicas, así como de la terapia recibida en práctica clínica habitual.

También es de vital importancia tratar de delimitar a aquellos pacientes no respondedores a la terapia intravítrea que sufren el sobretratamiento y los efectos secundarios sin beneficiarse de esta.

La tendencia necesaria a seguir es a individualizar la terapia anti-VEGF que realizamos, con el objetivo de mejorar los resultados tanto visuales como anatómicos disminuyendo el número de consultas e incluso el de terapias intravítreas cuando sea posible.

En resumen, buscamos una terapia intravítrea más efectiva en la consulta que permita unos mejores resultados a largo plazo reduciendo las complicaciones asociadas al tratamiento.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Hipótesis

La disminución de la respuesta funcional y anatómica en la práctica clínica diaria en el tratamiento con fármacos anti-VEGF en la DMAE neovascular exudativa en comparación con los ensayos clínicos nos hace reconsiderar cuáles son los factores que la condicionan. Diferentes cuestiones pueden influir como muestras poco representativas de los pacientes tratados en las unidades de retina médica, seguimientos menos estrictos por la sobrecarga asistencial, pérdida de pacientes...

El estudio de un grupo extenso de pacientes en un periodo máximo de seguimiento de hasta 70 meses permite conocer como influyen algunos de estos factores en los resultados obtenidos tanto anatómicos como funcionales, permitiéndonos compararlos con aquellos pertenecientes a ensayos clínicos.

La identificación de factores predictores de respuesta y/o de no respuesta es fundamental para mejorar la eficiencia del tratamiento con fármacos antiangiogénicos en la práctica clínica diaria.

2.2 Objetivo principal

El objetivo principal del estudio es analizar el resultado funcional (cifras de agudeza visual) y anatómico (imágenes de OCT) tras el tratamiento con fármacos antiangiogénicos en un grupo de pacientes con diagnóstico de DMAE neovascular que iniciaron el tratamiento entre 1 de enero del año 2016 y 31 de diciembre del año 2022 a seguimiento en la Unidad de Retina Médica y Diabetes Ocular del Servicio de Oftalmología del CHUS.

2.3 Objetivos secundarios

Como objetivos secundarios planteamos el estudio de:

- Tipo de fármaco anti-VEGF administrado y su posible influencia en el resultado anatómico y/o funcional obtenido.
- Número de inyecciones de anti-VEGF administradas y su relación con el resultado anatómico y/o funcional obtenido.

- Estudio del desarrollo de atrofia subfoveal y extrafoveal en los pacientes a tratamiento con fármacos antiangiogénicos mediante el estudio de imágenes de OCT.
- Estudio del desarrollo de fibrosis subfoveal y extrafoveal en los pacientes a tratamiento con fármacos antiangiogénicos mediante el estudio de imágenes de OCT.
- Análisis univariable y multivariable de las variables cuantitativas y cualitativas asociadas al resultado visual y anatómico final.
- Estudio de la influencia de la pandemia SARs-CoV-2 (COVID 19) en los pacientes a seguimiento y tratamiento por DMAE neovascular. Conocer su repercusión en los resultados funcionales y/o anatómicos de estos.
- Análisis de los resultados anatómicos y/o funcionales en relación con los resultados obtenidos en el resto de los centros participantes en el “*FRB! Registry*”.

3.METODOLOGÍA

3. METODOLOGÍA

3.1 Población

Se estudió una serie de casos con Degeneración Macular Asociada a la Edad en su forma neovascular que requirieron tratamiento con inyecciones intravítreas de antiangiogénicos en el Servicio de Oftalmología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS) durante el 1 de enero de 2016 al 31 de diciembre de 2022, previa autorización del comité de investigación del centro.

3.2 Diseño del estudio

Estudio ambispectivo, longitudinal y observacional.

3.3 Criterios de inclusión

Pacientes “naïve”, sin tratamiento previo tales como: terapia fotodinámica, fotocoagulación láser o antiangiogénicos y con seguimiento de al menos seis meses.

La presencia de alguna de las patologías retinianas y/o cirugías definidas a continuación no suponen un criterio de exclusión:

- Oclusiones vasculares retinianas sin edema macular asociado.
- Glaucoma inicial o moderado sin afectación del campo visual central.
- Retinopatía diabética leve o moderada sin edema macular asociado.
- Catarata clínicamente significativa.
- Desprendimiento de retina sin afectación macular.
- Pseudofaquia.

3.4 Criterios de exclusión

La presencia de alguna de las patologías retinianas y/o cirugías definidas a continuación suponen un criterio de exclusión:

- Distrofias retinianas.
- Oclusiones vasculares retinianas con edema macular asociado.
- Glaucoma avanzado, o con afectación del campo visual central.
- Retinopatía diabética proliferante o con edema macular asociado.
- Desprendimiento de retina con afectación macular.
- Fotocoagulación macular focal o panretiniana.
- Neovascularización coroidea atribuible a cualquier otra causa que no sea DMAE.

3.5 Descripción de las variables del estudio

3.5.1 Variables cualitativas

- Lateralidad del ojo afecto: variable nominal.
 - Derecho.
 - Izquierdo.
 - Ambos ojos.
- Género: variable nominal.
 - Masculino.
 - Femenino.
- Hábito tabáquico: variable nominal.
 - No fumador.
 - Exfumador.
 - Fumador.
 - Desconocido.

- Tipo de membrana mediante angiografía: variable nominal, se indica si se realizó o no, en caso positivo se distingue entre NVM oculta, clásica y mixta. El angiógrafo usado fue el Heilderber Eng.
 - No realizada.
 - NVM oculta.
 - NVM clásica.
 - NVM mixta.
- Pseudofaquia: variable nominal, presencia o no en el momento del diagnóstico.
- Catarata clínicamente significativa: variable nominal, presencia o no en el momento del diagnóstico.
- Oclusión vascular: variable nominal, presencia o no en el momento del diagnóstico.
- Glaucoma: variable nominal, presencia o no en el momento del diagnóstico.
- Retinopatía diabética: variable nominal, presencia o no en el momento del diagnóstico.
- Fármaco administrado: variable nominal, solo se administraron dos fármacos de manera intravítrea.
 - Ranibizumab (Lucentis^R).
 - Aflibercept (Eylea^R).
- Régimen “treat and extend” (T&E): variable nominal, sino se ha sufrido un retraso mayor a dos semanas en ninguna de las administraciones de las dosis previstas se considerará estricto sino no.
 - T&E estricto.
 - T&E no estricto.
- “Switch”: variable nominal, se trata de un cambio en el fármaco antiangiogénico administrado por no respuesta / respuesta pobre a lo largo del periodo de seguimiento, se indica el cambio realizado.
 - Ranibizumab (Lucentis^R).
 - Aflibercept (Eylea^R).

- Resultado anatómico: refleja la actividad de la membrana neovascular definida por OCT (Spectralis OCT^R Heilderberg Eng.).
 - Activa: definida por el hallazgo de persistencia de FIR (asociada o no a la presencia de FSR) y/o hemorragia macular “*de novo*”.
 - Activa, únicamente persiste FSR.
 - Inactiva: definida por la ausencia de FSR/FIR y hemorragia maculares, la presencia de atrofia/fibrosis subfoveal, así como un estadio de cicatriz disciforme no supone un criterio de exclusión para la inactividad.
La presencia de atrofia y fibrosis se estudia también de forma independiente.
- Presencia de atrofia: variable nominal, se recoge o no la presencia de atrofia mediante OCT al inicio del tratamiento y en las posteriores consultas, además se especifica si presenta una localización subfoveal o no.
 - No presencia de atrofia.
 - Atrofia subfoveal: en las 250 micras centrales.
 - Atrofia extrafoveal.
- Presencia de fibrosis: variable nominal, se recoge o no la presencia de fibrosis mediante OCT al inicio del tratamiento y en las posteriores consultas, además se especifica si presenta una localización subfoveal o no.
 - No presencia de fibrosis.
 - Fibrosis subfoveal: en las 250 micras centrales.
 - Fibrosis extrafoveal.

Tanto en la atrofia como la fibrosis se estudia el tiempo de aparición en aquellos casos que no la presentan inicialmente, pero que la acaban desarrollando a lo largo del seguimiento. Es importante destacar, que no se trata de una variable excluyente, es decir, se pueden presentar las dos al mismo tiempo.

- Discontinuación del tratamiento: variable nominal, codificada en:
 - No efectivo/ no respuesta.
 - Alta por mejoría: respuesta anatómica y/o visual que no precisa la continuación del tratamiento antiangiogénico requiriendo o no seguimiento en la Unidad de Retina Médica.
 - Otros motivos: entre los que se incluyen la presencia de enfermedades cerebrovasculares que desaconsejan mantener el tratamiento o pérdidas del seguimiento por motivos como cambios de residencia, deterioro del estado general entre otros.

A continuación, se exponen los criterios morfológicos y anatómicos de buena, parcial, pobre y no respuesta a la terapia intravítrea (Tabla 2). La decisión de alta por mejoría y discontinuación por no efectividad/no respuesta son siempre en última instancia decisiones clínico-dependientes.

Respuesta	Morfológica	Funcional (escala ETDRS)
Buena	Ausencia de FSR y FIR	Mejoría de la AV > 5 letras
Parcial	Persistencia de FSR/FIR o aparición de novo	Mejoría de la AV entre 1-5 letras
Pobre	Persistencia de FSR/FIR o aparición de novo	No cambio en la AV o pérdida de AV ≤ 5 letras
No respuesta	Persistencia de FSR/FIR o aparición de novo	Pérdida de AV > 5 letras

Tabla 2. Criterios morfológicos y funcionales de la respuesta a la terapia antiangiogénica.

- Efectos adversos: nominal, presencia o no a lo largo del periodo de estudio. En el caso de que se presenten, se detallará el suceso.

3.5.2 Variables cuantitativas

- Edad: variable numérica, se recoge la fecha de nacimiento en la primera consulta.
- Tiempo de seguimiento: variable numérica, obtenida en meses, desde la fecha que se inicia el seguimiento hasta que se finaliza.
- Número de inyecciones: variable numérica, se recoge el número total de inyecciones administradas durante el periodo de seguimiento. Se especifica la fecha exacta de cada una de las dosis.
- Presión intraocular: variable numérica, recogida al inicio del estudio y al menos una vez al año durante el periodo de seguimiento.

- Retraso de la administración de la terapia antiangiogénica durante el periodo de la primera ola de la pandemia SARs-CoV-2: variable numérica, especificada en semanas desde la fecha prevista de administración del tratamiento hasta la fecha en la que se realmente se puede realizar la terapia. El periodo de la primera ola de la pandemia COVID-19 engloba marzo, abril y mayo del 2020.
- Agudeza visual (AV): variable numérica, se registra la mejor AV corregida en el momento inicial y en cada una de las revisiones realizadas posteriormente hasta finalizar el seguimiento.
 - Escala letras Snellen: es el método utilizado para la recogida de la agudeza visual en el estudio. Se trata de una medición de la AV en términos angulares, desarrollada por Herman Snellen, y con una notación en fracciones. El numerador indica la distancia y el denominador la distancia a la que la letra subtende el ángulo visual estándar de 5 minutos de arco (Figura 19). Es una herramienta muy utilizada en la práctica clínica habitual.

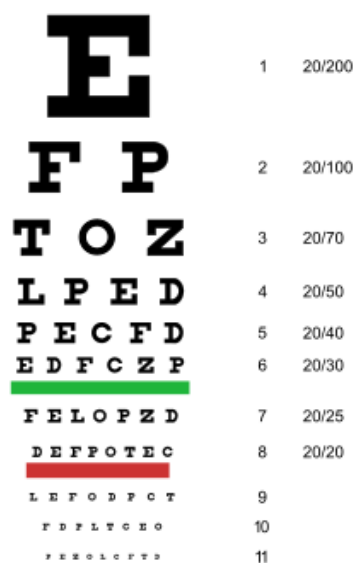


Figura 19. Test de letras Snellen. Se puede apreciar cómo es únicamente el denominador el que varía a lo largo del optotipo si no hay cambios en la distancia a la que se mide la AV.

- Escala ETDRS: es un método logarítmico de recogida de la AV, desarrollada por Frederick Ferris, que permite recoger el número concreto de letras que un individuo es capaz de reconocer (Figura 20). Es una de las técnicas más utilizadas en los ensayos clínicos. Aunque no es la herramienta utilizada para la recogida de la AV, los resultados son también detallados en ETDRS para facilitar el análisis realizado.

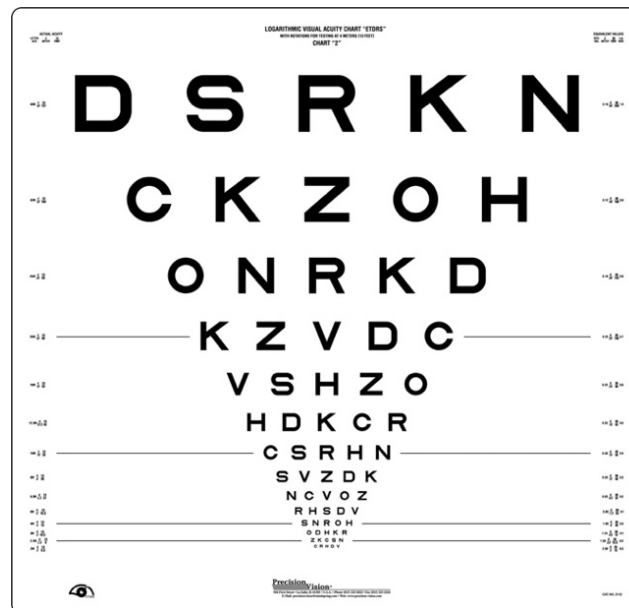


Figura 20. Escala de visión ETDRS. Escala logarítmica que mantiene el mismo número de letras por filas a lo largo del optotipo.

Existen multitud de tablas que permiten la conversión de las diferentes escalas (Figura 21). Puede existir un pequeño grado de variabilidad entre algunas de ellas.

Decimal	Fracción	Snellen (6 m)	Snellen (20 pies)	logMAR
0,10	1/10	6/60	20/200	1,0
0,12	1/8	6/48	20/160	0,9
0,16	4/25	6/37,5	20/125	0,8
0,20	1/5	6/30	20/100	0,7
0,25	1/4	6/24	20/80	0,6
0,32	1/3	6/19	20/63	0,5
0,40	2/5	6/15	20/50	0,4
0,50	1/2	6/12	20/40	0,3
0,63	2/3,2	6/9,5	20/32	0,2
0,80	4/5	6/7,5	20/25	0,1
1,00	1/1	6/6	20/20	0,0
1,25	5/4	6/4,8	20/16	- 0,1

Figura 21. Tabla conversión de la agudeza visual en diferentes escalas de medidas. Obtenida de García Aguado et al, 2016 (154).

En el análisis, no ha sido necesario realizar de forma manual este proceso. La agudeza visual obtenida e incluida mediante Snellen es de forma automática convertida a una escala ETDRS por la aplicación usada para el registro de los datos. En el apartado plan de trabajo se amplía la información sobre la plataforma de registro FRB.

En la figura 22, se expone la equivalencia entre la escala decimal de Snellen y la escala logarítmica utilizadas en el análisis. Las agudezas visuales de percepción de luz, movimiento de manos y contar de dedos son de forma arbitraria asignadas a un valor.

VISUAL ACUITY - LogMAR conversion

ENTER THIS SCORE ↓

SNELLEN READING	SNELLEN DECIMAL	Equivalent # of letters read on chart	LogMAR Score
* Perceives Light (6/240-4)	0.0209		1
* Hand Movements (6/240-3)	0.0219		2
* Count Fingers (6/240-2)	0.0229		3
6/240 (1.5/60)	0.025		5
2/60	0.03		10
6/120 (3/60)	0.05		20
4/60	0.06		25
5/60	0.08		30
6/60	0.1	5	35
6/48	0.125	10	40
6/38	0.16	15	45
6/30	0.2	20	50
6/24	0.25	25	55
6/19	0.3	30	60
6/15	0.4	35	65
6/12	0.5	40	70
6/9.5	0.6	45	75
6/9	0.67	48	76
6/7.5	0.8	50	80
6/7	0.86	53	82
6/6	1.0	55	85
6/4.8	1.25	60	90
6/3.8	1.6	65	95
6/3	2.0	70	100

Enter the Snellen equivalent score as shown in the right-hand column. Scores can be calculated where necessary i.e. $6/15-2 = 35 - 2 + 30 = 63$

*The values for these fields are arbitrary.

Figura 22. Tabla de conversión de las cifras de agudeza visual. Se observa la equivalencia entre las diferentes unidades de medida.

3.6 Plan de trabajo

El registro SSR (*"Save Sight Registries"*), plataforma que se usó para la recogida de la información, es un programa cuyo objetivo principal es recopilar datos relacionados con la salud del paciente en la práctica clínica para comprender mejor determinadas enfermedades oftalmológicas, la eficacia de tratamientos nuevos y existentes, resaltar los patrones de tratamiento que dan lugar a mejores resultados en los pacientes y apoyar la educación de los pacientes sobre su enfermedad. SSR es un proyecto multicéntrico de carácter internacional, en el que participan n análisis tanto diversos centros españoles.

Es uno de los registros oftalmológicos de práctica clínica real más avanzados en el mundo que se desarrolló en *"Save Sight Insitute"*, en colaboración con *"Sydney University"* y el *"Sydney Eye Hospital"*.

Actualmente existen cinco módulos principales de investigación:

- *"Fight Retinal Blindness!"*: recoge información sobre un Amplio rango de tratamientos de la DMAEn, retinopatía DM y oclusiones venosas retinianas.
- *"Fight Glaucoma Blindness!"*: captura los datos de eficacia y seguridad de la cirugía de glaucoma mínimamente invasiva.
- *"Fight Corneal Blindness!"*: pone el foco en la técnica corneal de *"cross-linking"*.
- *"Fight Tumor Blindness!"*: recoge datos de supervivencia y calidad de vida tras el tratamiento del melanoma ocular.
- *"Fight Uveitis Blindness!"*: centrado en la recogida de información cualitativa y cuantitativa del tratamiento de las uveítis.

El registro *"Fight Retinal Blidness!"* (FRB) es el utilizado en el proyecto. La información recogida se incorporó a la plataforma, con el objetivo de realizar un análisis tanto individual como colectivo de la población a estudio.

Los datos demográficos y clínicos se recopilaron a través de la historia clínica electrónica y la información morfológica tanto cuantitativa como cualitativa se obtuvo de la tomografía por coherencia óptica (Spectralis OCT^R (Heidelberg Eng.)) y el angiógrafo HRA (Heilderberg Eng.).

En primer lugar, se realiza un registro inicial individual de cada paciente en la plataforma. Los datos de identificación, etnia, género, fecha de nacimiento, código postal y hábito tabáquico son recogidos en esta fase inicial (Figura 23).

Hospital de Conxo Search patient

New Patient -All fields are mandatory (excluding postcode and smoking status). [Back to Patient's List](#)

CARERS [+ Add Audit Group](#) [Practice settings](#)

Audit Group Primary Clinician Secondary Clinician(s)

PATIENT INFORMATION

Identifier Ethnicity Gender Birth Postcode Smoking status

Figura 23. Primer registro de un paciente en la plataforma FRB. Se observa como variables demográficas e identificación son requeridas en este primer paso.

En segundo lugar, se procede a incluir la información correspondiente a la primera visita realizada por el paciente. Se recoge información respecto a condiciones oculares acompañantes, pretratamientos (en nuestro análisis solo se incluyeron pacientes “86ave”), características angiográficas de la lesión en caso de que se realizara, agudeza visual (escala Snellen decimal), presión intraocular (PIO) y la presencia o no de atrofia y fibrosis. Podemos observar en la Figura 24 en detalle las variables de la primera consulta.

ID: 0000 (New visit)

Please select the following fields BEFORE entering any other data

Date: 6 September 2023

Audit: Wet Age-Related Macular Degeneration

IOP Instrument: Please select IOP method

Right Eye details

Include in audit ☐ Tick to include in audit

Ocular conditions ☐ Yes ☐ No

Pre treatments ☐ Yes ☐ No

Angiography lesion criteria Please select

Visual acuity (Decimal Snellen) mmHg

IOP - Please select IOP method Please select

Geographic Atrophy Please select

Subretinal Fibrosis Checked

Left Eye details

Include in audit ☐ Tick to include in audit

Ocular conditions ☐ Yes ☐ No

Pre treatments ☐ Yes ☐ No

Angiography lesion criteria Please select

Visual acuity (Decimal Snellen) mmHg

IOP - Please select IOP method Please select

Geographic Atrophy Please select

Subretinal Fibrosis Checked

Save visit Finalise visit

Figura 24. Cuestionario de recogida de información en la primera visita en el registro FRB. Se aprecia que es necesario indicar la fecha exacta de la misma.

En las posteriores visitas, se recogen las variables de la agudeza visual y la presión intraocular (PIO), si existe algún cambio en las condiciones oculares o en la presencia de atrofia o fibrosis, la actividad de la NVM, si es necesario o no el tratamiento con fármacos antiangiogénicos y se especifica el fármaco administrado en caso afirmativo, si fue necesario algún procedimiento (por ejemplo si se realizó una cirugía de catarata), si se produjo algún efecto adverso relacionado con el tratamiento y por último si se discontinuó en el tratamiento y el motivo del mismo (Figura 25). También es necesario especificar la fecha de cada consulta.

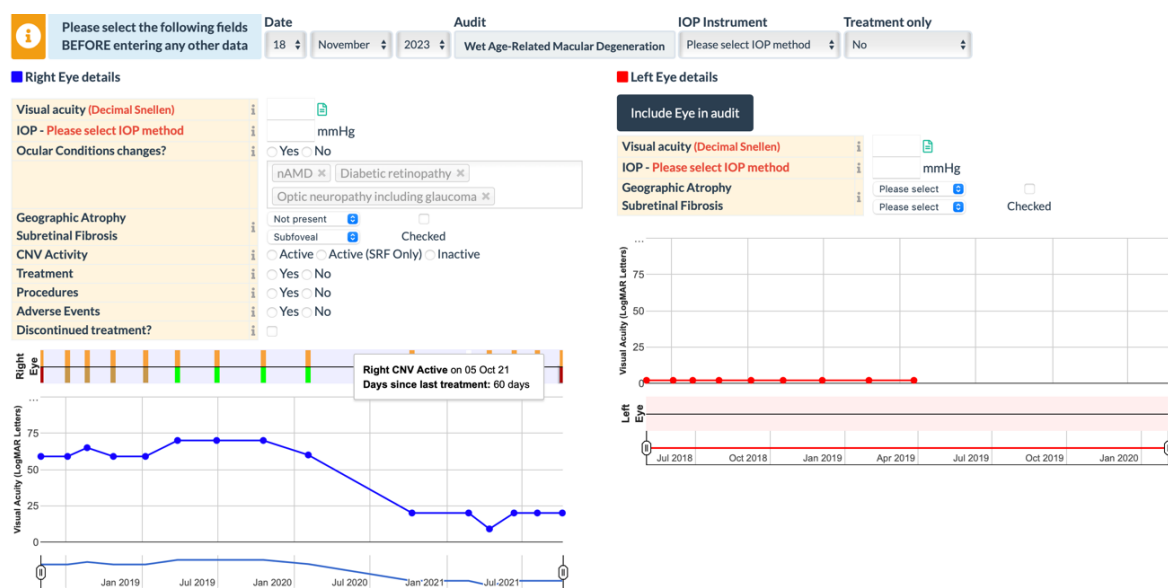


Figura 25. Cuestionario de recogida de información a partir de la primera visita en el registro FRB.

En caso de que solo se trate de una sesión de terapia intravítrea es posible especificarlo y solo se cumplimentará la información relacionada con la misma (Figura 26).

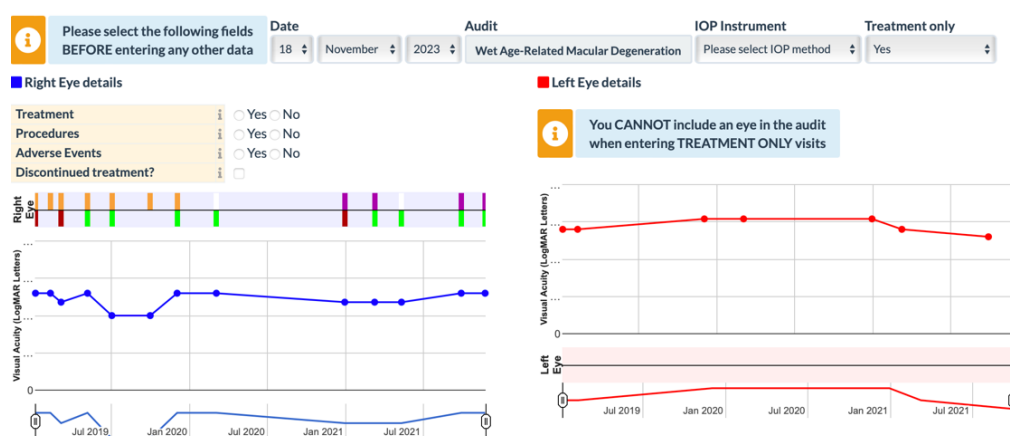


Figura 26. Cuestionario de recogida de información a partir de la primera visita en caso de únicamente administración de fármacos antiangiogénicos en el registro FRB.

Finalmente, el propio programa generará unas gráficas, que podemos apreciar en las figuras 25 y 26, sobre la evolución de diferentes variables de cada ojo incluido. En la figura 27, a diferencia de las anteriores, los dos ojos están incluidos en el análisis. Se representan las variables de la AV, actividad NVM y el tratamiento recibido.

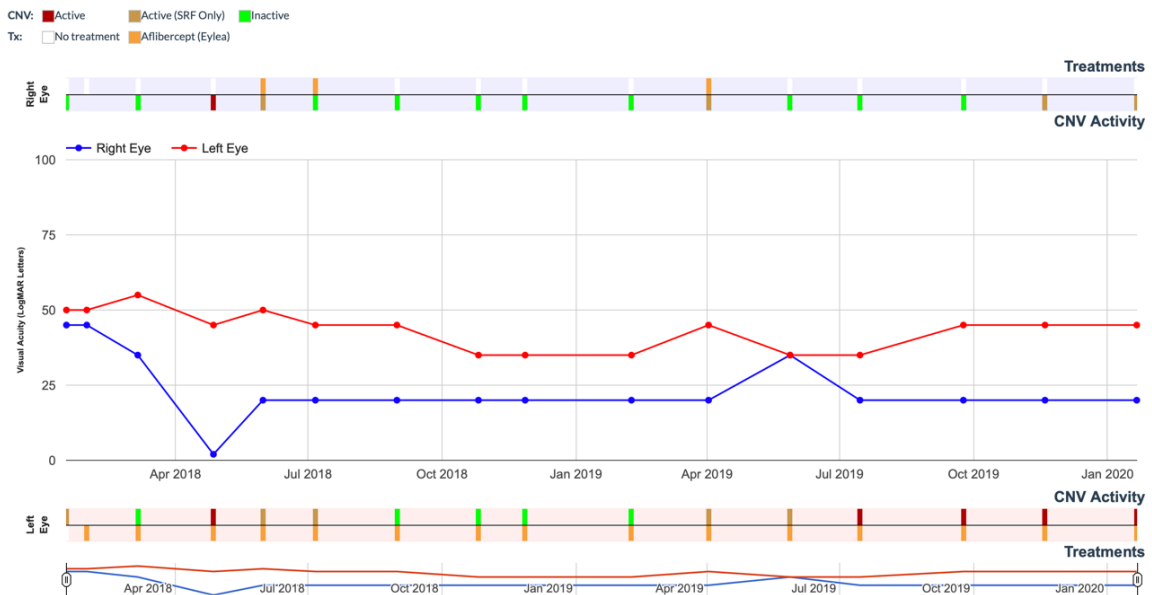


Figura 27. Representación gráfica de las variables de actividad de la neovascularización macular, tratamiento recibido y evolución de la agudeza visual de uno de los ojos incluidos en el estudio.

3.7 Metodología estadística

El análisis estadístico se realiza mediante el programa SPSS versión 22. En primer lugar, realizamos un análisis descriptivo de las diferentes variables utilizando la media y la desviación típica en las variables cuantitativas, así como las frecuencias relativas y absolutas en las cualitativas.

Para el análisis univariable y multivariable utilizamos pruebas estadísticas paramétricas o no paramétricas según la variable. Es necesario la comprobación del supuesto de normalidad y homogeneidad de varianzas mediante las pruebas de Kolmogorov-Smirnov y de Shapiro-Wilk.

Dividimos el estudio estadístico principalmente en la evaluación de la respuesta visual y anatómica (variables dependientes). Las variables cualitativas y cuantitativas con una significación estadística de $p \leq 0.05$ en el análisis univariable fueron incluidas en el análisis multivariable. Se realizaron análisis de regresión lineal múltiple o logística en función de la variable estudiada. Al igual que en la regresión univariable, se consideraron estadísticamente significativas aquellas variables con una $p \leq 0.05$.

Por último, para conocer el porcentaje de un evento, en nuestro estudio la aparición de fibrosis/atrofia durante el seguimiento, utilizamos una regresión de Cox.

4.RESULTADOS

4. RESULTADOS

El estudio ha contado con una muestra de 267 ojos de 200 pacientes.

4.1 Análisis descriptivos

4.1.1 Análisis descriptivos de los pacientes de la muestra

Se llevaron a cabo análisis descriptivos de los pacientes que formaron parte de la muestra en el presente estudio. En cuanto a la edad, se encontró que la media fue de 83 años, con una desviación estándar de $\pm 7,77$. El rango de edad de los pacientes incluidos en la muestra osciló entre los 50 y los 99 años, tal como se puede observar en la Figura 28.

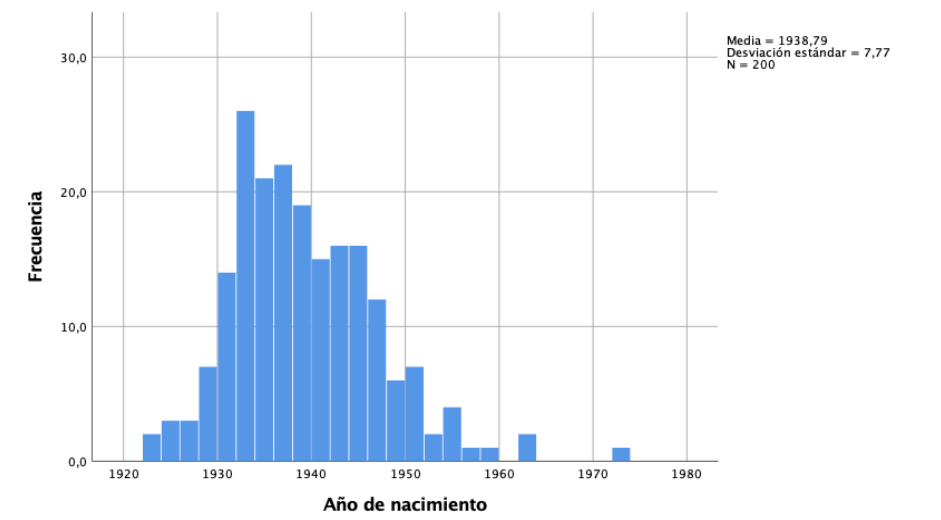


Figura 28. Histograma de la distribución de la muestra en función del año de nacimiento.

En cuanto a la distribución de la muestra de participantes, se encontró que 103 (51,5%) eran mujeres y 97 (48,5%) varones.

En relación con la etnia de los participantes, se observó que la mayoría de ellos (98,5%) pertenecían a la etnia caucásica, mientras que un pequeño porcentaje (1,5%) correspondía a la etnia africana.

El 33,5% de los pacientes incluidos en el análisis presentaban ambos ojos afectados. Aproximadamente el 75% de estos segundos ojos fueron incluidos tras iniciar el tratamiento en el primer ojo.

Respecto al hábito tabáquico de los participantes, se identificaron 11 (5,53%) pacientes con hábito tabáquico activo y 24 (17,59%) exfumadores, mientras que 129 (64,82%) no fumaban. El hábito tabáquico fue desconocido en 24 (12,6%) pacientes. Estos datos están representados gráficamente en la Figura 29 y ofrecen una visión detallada de la distribución de los participantes en relación con su hábito tabáquico.

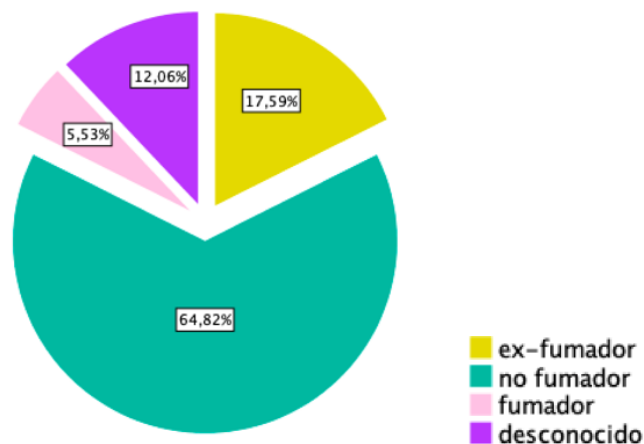


Figura 29. Diagrama circular de la distribución de la variable hábito tabáquico. Existe un porcentaje mayoritario de pacientes no fumadores.

4.1.2 Análisis descriptivos de los ojos de la muestra

La muestra de ojos analizada en el presente estudio se caracterizó por una distribución equilibrada entre ojos derechos (46,8%) y ojos izquierdos (53,2%). En cuanto a la presencia de comorbilidades, se encontró que un 7,9% de los ojos presentaba algún tipo de comorbilidad asociada, siendo las más frecuentes el glaucoma (6%), la retinopatía diabética (1,5%) y las obstrucciones vasculares (0,4%).

En cuanto a la presencia de pseudofaquia y cataratas, se encontró que el 24,7% de los ojos presentaba pseudofaquia y el 5,6% presentaba una catarata clínicamente significativa. Por otro lado, se encontró que la tensión ocular media durante el seguimiento fue de $16,18 \pm 2,24$ mmHg.

En relación con la presencia de neovascularización, se observó que la neovascularización macular oculta fue la más frecuente angiográficamente, presente en el 30% de los ojos analizados, tal y como se puede apreciar en la Tabla 3.

	Frecuencia	Porcentaje (%)	Porcentaje acumulado (%)
NVM oculta	40	15,0	15,0
NVM clásica	14	5,2	20,2
NVM mixta	26	9,7	30,0
No realizada	187	70,0	100,0
Total	267	100,0	

Tabla 3. Tipos de neovascularización según criterio angiográfico.

4.1.3 Tratamiento

4.1.3.1 Fármaco administrado

El fármaco utilizado con mayor frecuencia como tratamiento inicial en la muestra estudiada fue ranibizumab (Lucentis[®]), el cual fue administrado en 155 ojos, lo que representa el 58,1% de la muestra total. Por otro lado, los 122 ojos restantes, es decir el 41,9% de la muestra, recibieron inyecciones de aflibercept (Eylea[®]) como tratamiento inicial (Figura 30).

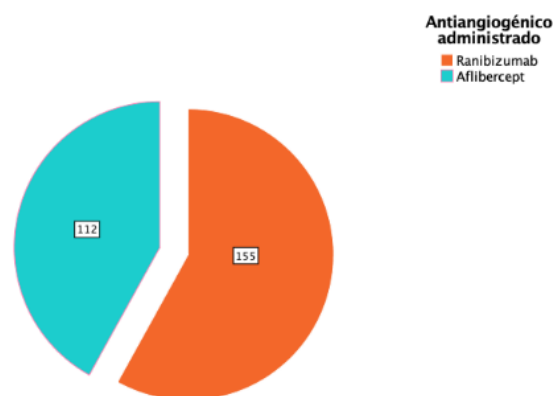


Figura 30. Diagrama circular de la distribución de la variable fármaco antiangiogénico administrado.

4.1.3.2 Número de inyecciones

El promedio del número de inyecciones administradas fue de $10,56 \pm 5,98$, con un máximo de hasta 29 dosis administradas, como se puede apreciar en la Figura 31.

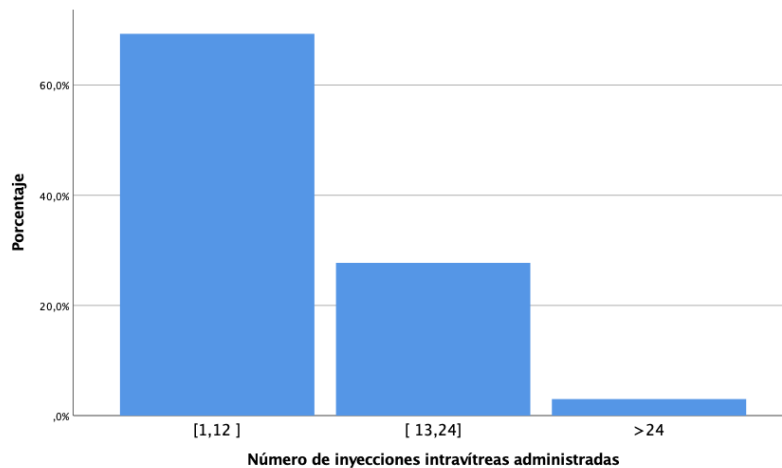


Figura 31. Histograma del número medio de inyecciones administradas.

La distribución de las inyecciones administradas no fue constante a lo largo de los años de seguimiento. El número medio de inyecciones medio durante el primer año de tratamiento fue $6,13 \pm 1,98$, cifra que desciende a $1,85 \pm 1,34$ en el sexto (Tabla 4).

	1ª año	2ª año	3ª año	4ª año	5ª año	6ª año
Número medio de inyecciones	$6,13 \pm 1,98$	$2,93 \pm 2,25$	$3,11 \pm 2,27$	$2,69 \pm 1,57$	$2,90 \pm 2,32$	$1,85 \pm 1,34$
N	267	192	117	66	21	7

Tabla 4. Número medio de inyecciones a lo largo de los años de seguimiento. Se puede observar la disminución del número a lo largo del periodo de seguimiento.

En el primer año de seguimiento, el grupo mayoritario recibió más de seis inyecciones intravítreas. Únicamente 35 de los ojos (13,10%) fueron sometidos a la dosis de carga en exclusiva. En los siguientes años, como se aprecia en la Tabla 5, el grupo más prevalente fue aquel con una administración de 3 dosis o menos.

	% de ojos que recibieron ≤ 3 inyecciones (N)	% de ojos que recibieron entre 4-6 inyecciones (N)	% de ojos que recibieron > 6 inyecciones (N)
Primer año	13,10% (35) * *Todos recibieron 3 inyecciones	41,94% (112)	44,94% (120)
Segundo año	52,60% (101)	42,40% (82)	3,37% (9)
Tercer año	50,42% (59)	42,73% (50)	2,99% (8)
Cuarto año	63,63% (42)	34,84% (23)	1,51% (1)
Quinto año	61,90% (13)	33,33% (7)	4,76% (1)
Sexto año	85,7% (6)	14,28% (1)	-

Tabla 5. Distribución del número de inyecciones intravítreas a lo largo del seguimiento. Se aprecia un cambio de distribución del primer año a los siguientes.

4.1.3.3 Proceso de “switch”

De acuerdo con los hallazgos del presente estudio, se observó que en el 15% de los ojos evaluados se llevó a cabo un proceso de “switch” a lo largo del seguimiento. Específicamente, se encontró que 26 ojos (9,7%) cambiaron a aflibercept (Eylea^R) y 14 ojos (5,2%) cambiaron a ranibizumab (Lucentis^R), tal y como se puede apreciar en la Tabla 6.

	Frecuencia	Porcentaje (%)	Porcentaje acumulado (%)
Aflibercept (Eylea ^R)	26	9,7	9,7
Ranibizumab (Lucentis ^R)	14	5,2	15,0
No switching	227	85,0	100,0
Total	267	100,0	

Tabla 6. Proceso “switch” realizado. El fármaco más frecuente en este proceso fue el aflibercept (Eylea^R), aunque el grupo mayoritario permaneció con su tratamiento inicial.

4.1.3.4 Complicaciones oculares y sistémicas del tratamiento

De las casi 800 inyecciones que se administraron en los 267 ojos a tratamiento con terapia intravítrea se obtuvo un bajo porcentaje de complicaciones oculares y sistémicas. Se observan un total 11 complicaciones oculares, lo que corresponde con un 4,11% de los datos. Las complicaciones oculares más frecuentes fueron 4 casos de subidas de tensión ocular (subidas de PIO > 5 mmHg) ,1 caso de endoftalmitis, 1 caso desprendimiento de retina (DR), 1 caso de hemorragia vítrea (HV) y 3 casos de rotura del epitelio pigmentario (RIP).

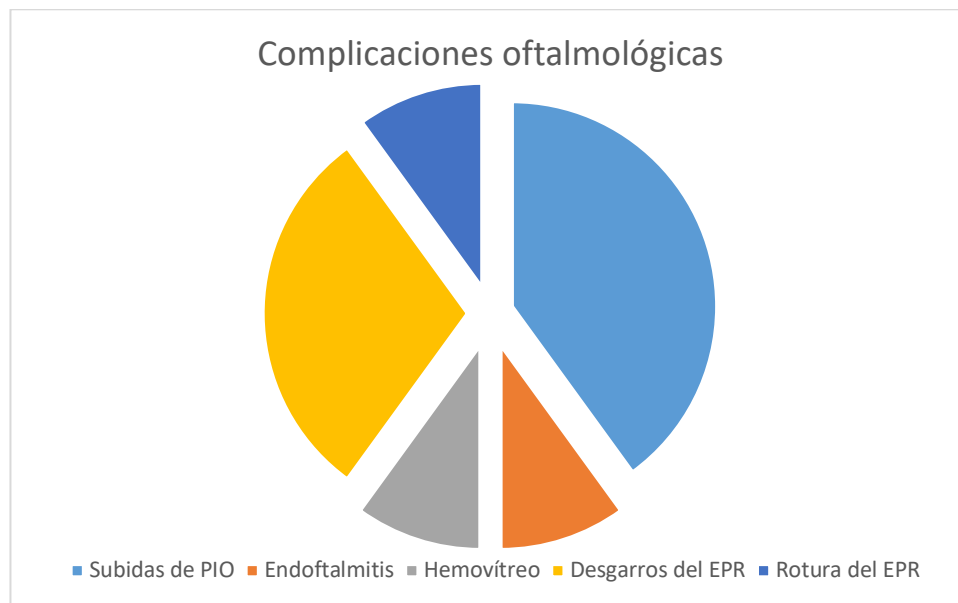


Figura 32. Diagrama circular de las complicaciones más frecuentes tras la administración de la terapia intravítrea.

Las complicaciones sistémicas halladas fueron muy infrecuentes. Se registraron 3 episodios de síncope y 1 accidente cerebrovascular a lo largo del tratamiento. Por tanto, la cifra de complicaciones sistémicas fue del 1,49% de la muestra.

4.1.4 Periodo de seguimiento

El tiempo medio de seguimiento fue de $26,99 \pm 15,32$ meses con un tiempo mínimo de 3 meses y un máximo de 70 meses (Figura 33).

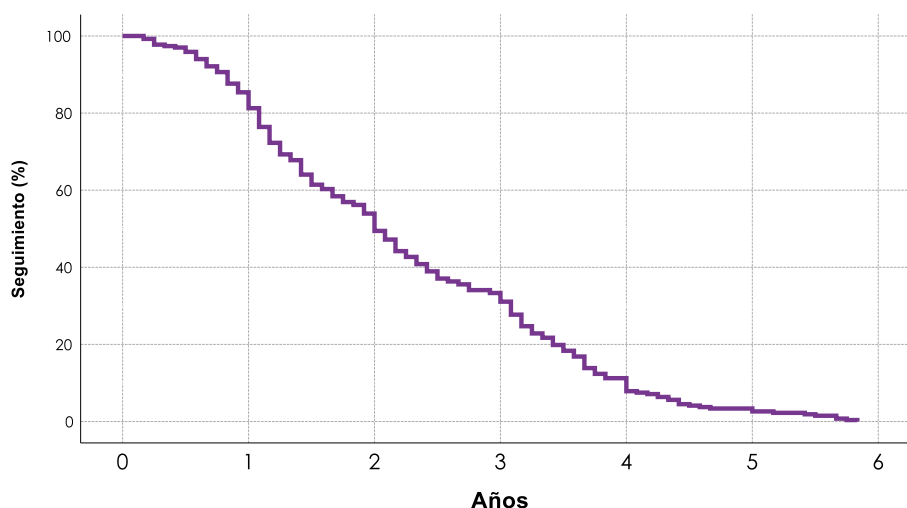


Figura 33. Distribución de la N de la muestra a lo largo del periodo de seguimiento. Se aprecia un descenso claro de los ojos incluidos a lo largo del tiempo.

El porcentaje de pacientes que continuaron recibiendo tratamiento con fármacos antiangiogénicos al concluir el estudio fue del 69,3% de la muestra. Entre los pacientes que interrumpieron el tratamiento, el motivo principal reportado fue la falta de respuesta visual y/o anatómica, tal y como se muestra en la Tabla 7.

Motivo de discontinuación del tratamiento	N (%)
No efectivo	48 (18%)
Otros motivos (enfermedades cerebrovasculares, accidentes cardíacos isquémicos, pérdidas de seguimiento...)	20(7,5%)
Alta de la unidad de la terapia intravítrea por mejoría	14 (5,2%)

Tabla 7. Motivos de discontinuación de la terapia con fármacos intravítreos.

4.2 Análisis univariante

4.2.1 Evolución de la agudeza visual

Durante el desarrollo de la presente investigación, se recogieron las cifras de agudeza visual utilizando dos escalas distintas, específicamente, la escala ETDRS y la escala Snellen. Cabe destacar que, al inicio del tratamiento anti-VEGF, se registró una media de $49,46 \pm 24,65$ letras en la escala ETDRS, mientras que al final del tratamiento se obtuvo una media de $48,63 \pm 25,76$ letras en dicha escala (Tabla 8).

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación
AV inicial (ETDRS)	267	2,00	85,00	49,46	24,65
AV final (ETDRS)	267	2,0	85,00	48,63	25,76
AV inicial (Snellen)	267	0,0125	1,00	0,31	0,25
AV final (Snellen)	267	0,029	1,00	0,31	0,27

Tabla 8. Agudeza visual inicial y final en escala ETDRS y Snellen.

Asimismo, en el marco del presente estudio, se recolectaron las cifras de agudeza visual a los tres, seis, doce y veinticuatro meses a partir del inicio del tratamiento antiangiogénico, en los casos en que fue posible. Cabe destacar que, al extenderse el periodo de seguimiento, se observó una disminución en el número de ojos (n) incluidos en la muestra, lo que implicó una disminución en el número de cifras de agudeza visual recogidas.

Es importante mencionar que, para los 122 ojos que continuaban bajo tratamiento, la agudeza visual a los dos años presentó una media de $57,30 \pm 21,53$ letras en la escala ETDRS, tal y como se detalla en la Tabla 9 y se representa en la Figura 34.

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación
AV inicial	267	2,00	85,00	49,51	24,60
AV a los 3 meses	267	2,00	85,00	51,95	23,24
AV a los 6 mes	252	1,00	85,00	55,78	21,50
AV al año	213	1,00	85,00	56,91	21,11
AV a los dos años	122	3,00	85,00	57,03	21,54

Tabla 9. Evolución de la agudeza visual.

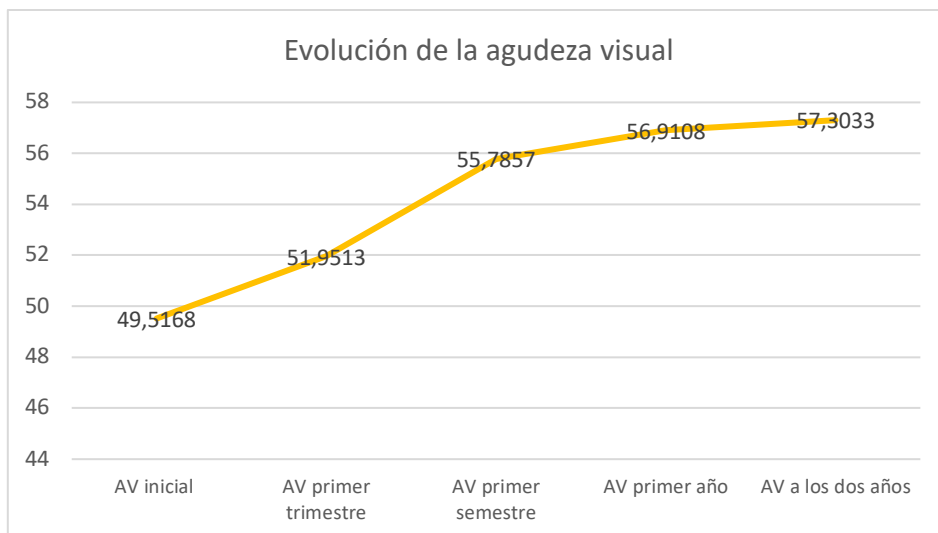


Figura 34. Representación gráfica de las medias de agudeza visual al inicio, 3 meses, 6 meses, al año y a los dos años de inicio de tratamiento antiangiogénico.

También se estudió la evolución de la agudeza visual a partir de los dos años del inicio de la terapia. Las cifras medias de agudeza visual disminuyeron al aumentar el periodo de seguimiento. La cifra de AV visual media al tercer, cuarto, quinto y sexto año de seguimiento se corresponde con $58,81 \pm 23,23$, $51,67 \pm 23,17$, $50,16 \pm 25,90$ y $48,66 \pm 24,46$ letras ETDRS respectivamente (Figura 35).

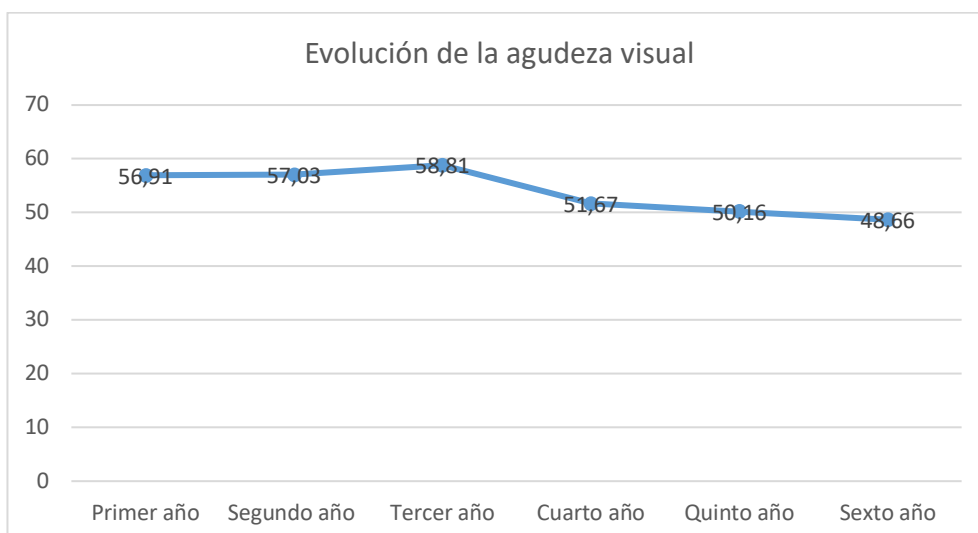


Figura 35. Representación gráfica de las medias de agudeza visual a lo largo del seguimiento.

En este estudio se analizó la diferencia entre la agudeza visual inicial y final de los pacientes evaluados. La media obtenida fue de $-0,82 \pm 22,91$ letras en la escala ETDRS, con un amplio rango que osciló entre -74 y 68 letras (Figura 36).

Asimismo, se observó que el porcentaje de pacientes que experimentó una pérdida de 15 o más letras fue de 19,5%, lo que se tradujo en 52 ojos de la muestra. Por otro lado, el porcentaje de pacientes que presentó una mejora de 15 o más letras en la escala ETDRS fue del 15,7%, lo que equivale a 42 ojos de la muestra.

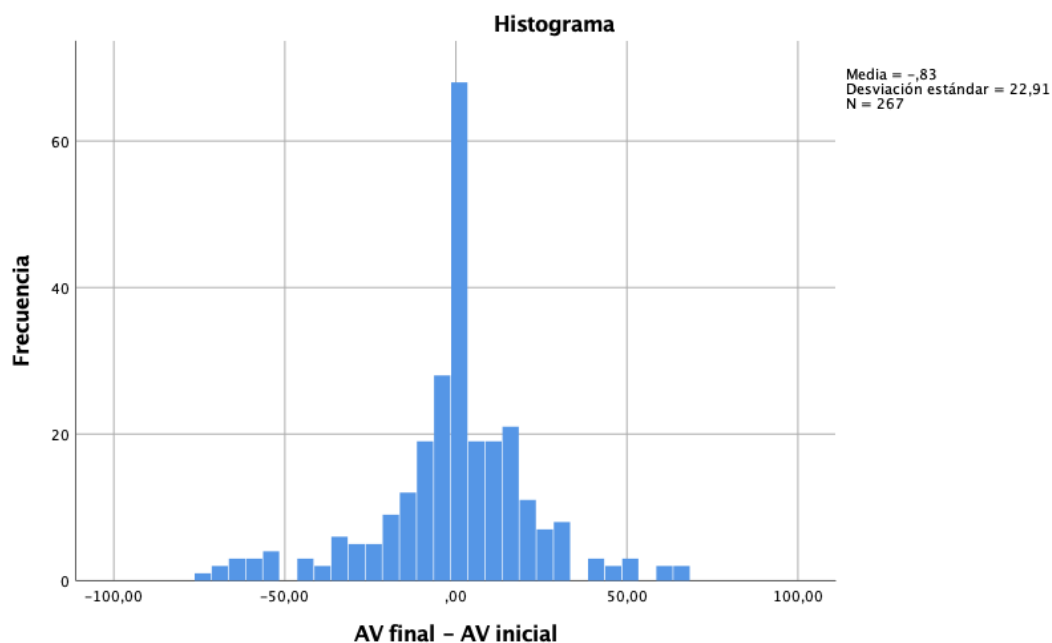


Figura 36. Histograma que muestra la distribución de la variable edad en el estudio. Se pueden observar las frecuencias de las diferentes categorías que conforman la variable.

4.2.2 Análisis de las variables asociadas a la agudeza visual final y a la diferencia de la agudeza visual final y la agudeza visual inicial

Las variables que presentaron un nivel de significancia estadística al evaluarlas frente a la AV final fueron la agudeza visual inicial, el número de inyecciones, el tiempo de seguimiento, la presencia de atrofia inicial y final, la presencia de fibrosis inicial y final, y la tasa de discontinuación de tratamiento. Esta información puede ser encontrada en la Tabla 10 y la Tabla 11.

Variables cuantitativas	N	P	Magnitud de correlación
Agudeza visual inicial	267	< 0,001	0,559
Número de inyecciones	267	< 0,001	0,301
Tiempo de seguimiento	267	< 0,001	0,222
Tensión ocular media	267	0,467	-0,045

Tabla 10. Correlación lineal de variables cuantitativas y la agudeza visual.

Variables cualitativas	N	p
Ojo	267	0,609
Tipo de fármaco antiangiogénico	267	0,807
Presencia de atrofia inicial	267	<0,001
Presencia de atrofia final	267	<0,001
Presencia de fibrosis inicial	267	<0,001
Presencia de fibrosis final	267	<0,001
Tipo de lesión angiográfica	80	0,228
Proceso de “switch”	267	0,813
Discontinuación de tratamiento	267	<0,001
Patología asociada	267	0,607

Tabla 11. Resultados del análisis univariable de la agudeza visual final (variables cualitativas).

La información ha sido representada gráficamente en las Figuras 37,38,39 y 40 que se muestran a continuación.

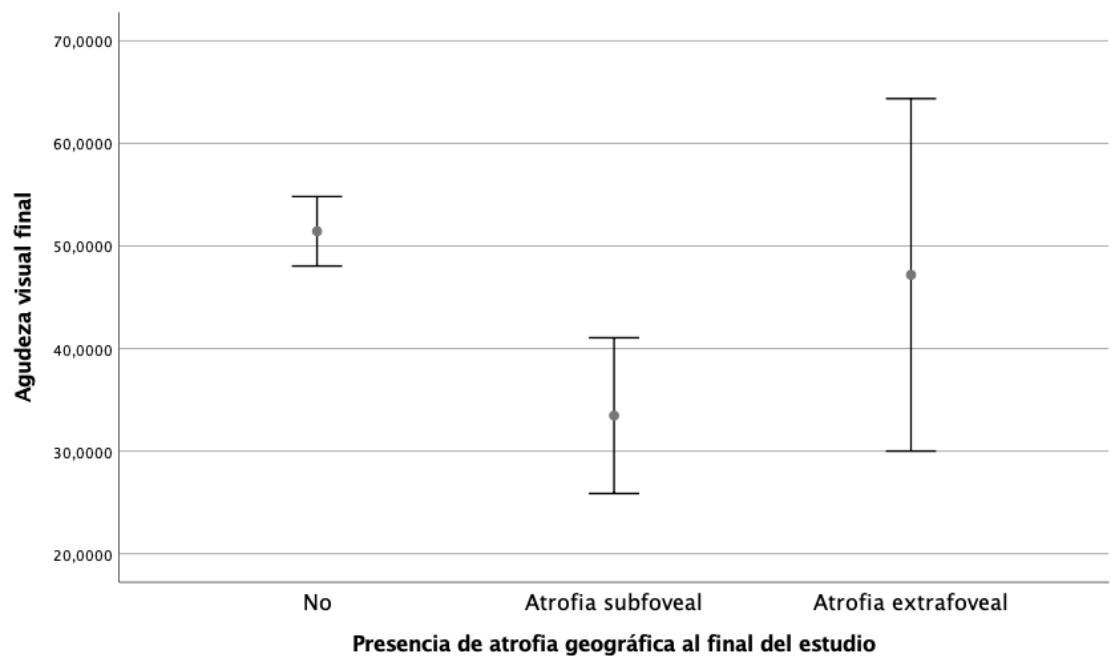
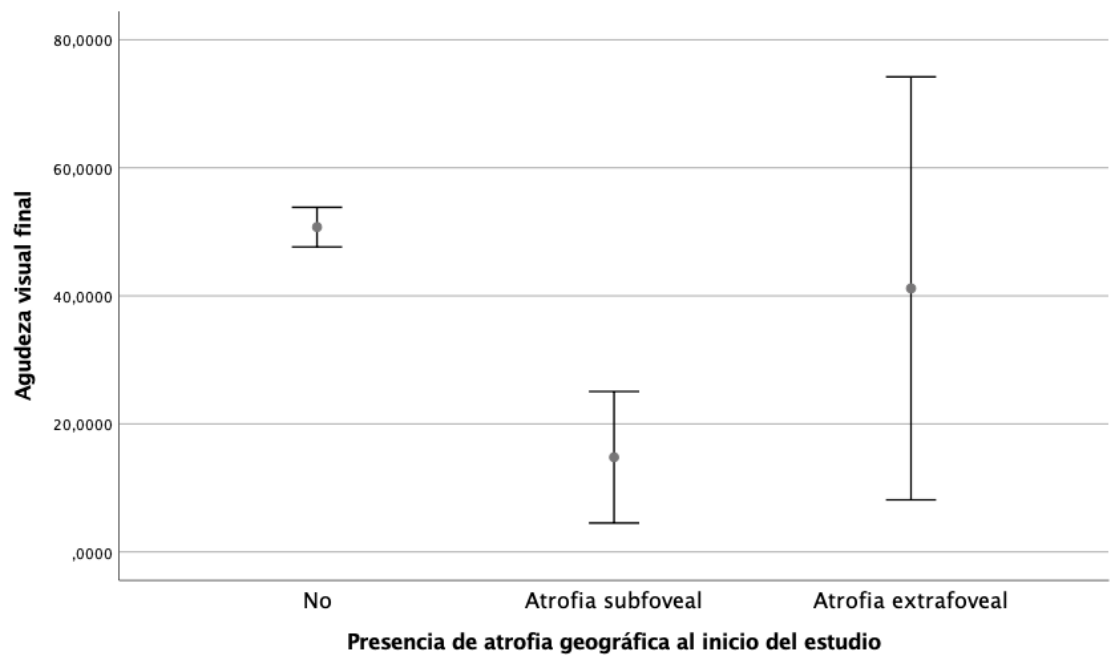


Figura 37 y 38. Distribución de la agudeza final en función de la presencia de atrofia geográfica inicial y final.

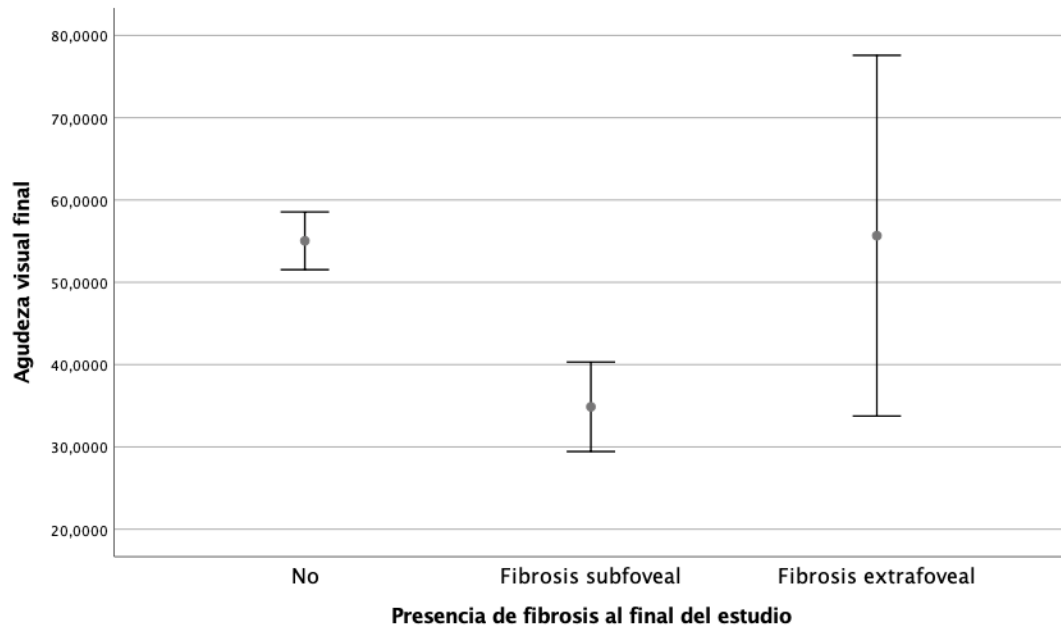
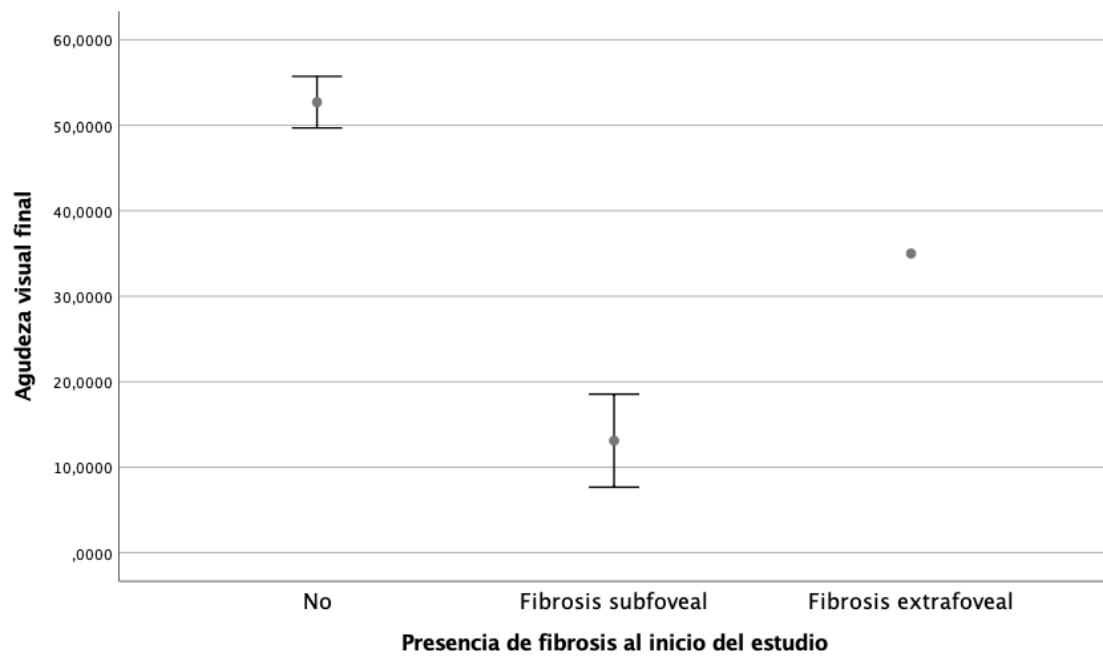


Figura 39 y 40. Distribución de la agudeza visual final en función de la presencia de fibrosis inicial y final.

El factor más determinante de la agudeza visual final es la agudeza visual inicial ($p < 0,05$). Dicha información se aprecia en la Figura 41.

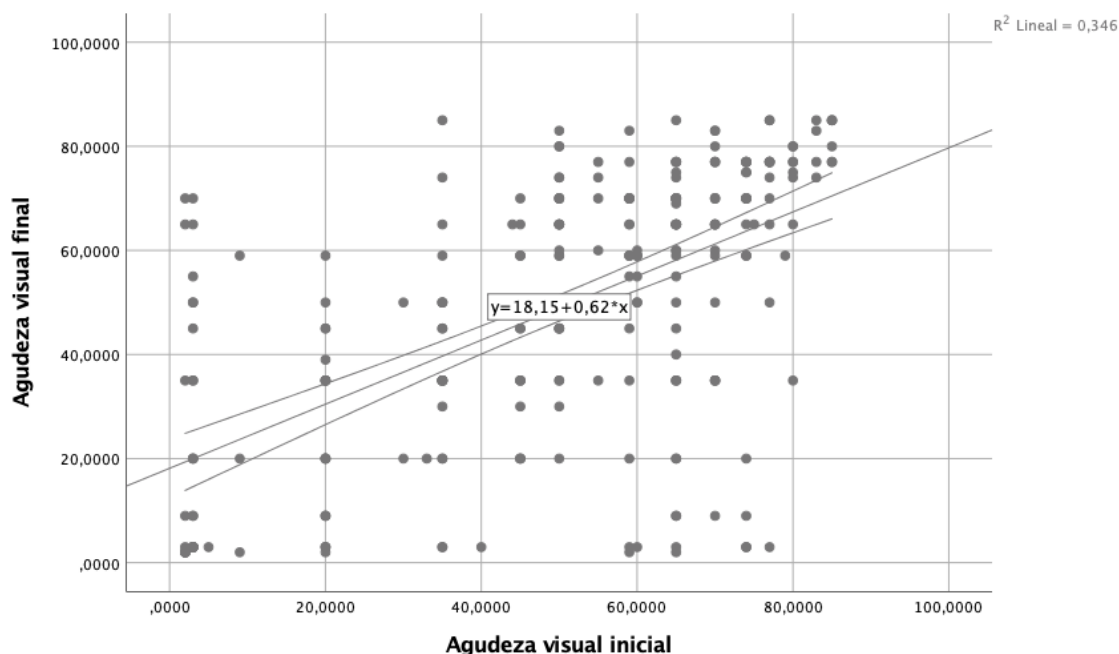


Figura 41. Correlación lineal entre la agudeza visual inicial y final.

A continuación, se llevó a cabo una evaluación de diversas variables cualitativas con el fin de analizar su posible relación con la diferencia entre la agudeza visual final e inicial. De manera específica, se encontró que las variables que presentaron una significancia estadística fueron la agudeza visual inicial, la presencia de atrofia inicial y final, la presencia de fibrosis inicial y la tasa de discontinuación de tratamiento. La información referente a las variables estudiadas puede ser encontrada en la Tabla 12 y Tabla 13 del presente trabajo.

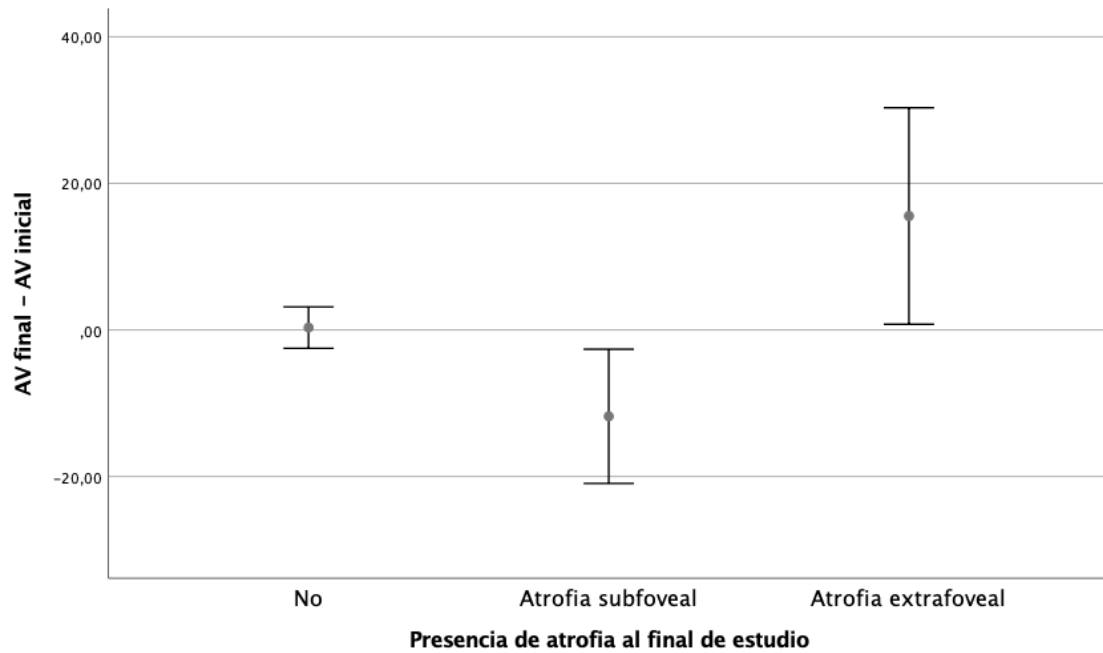
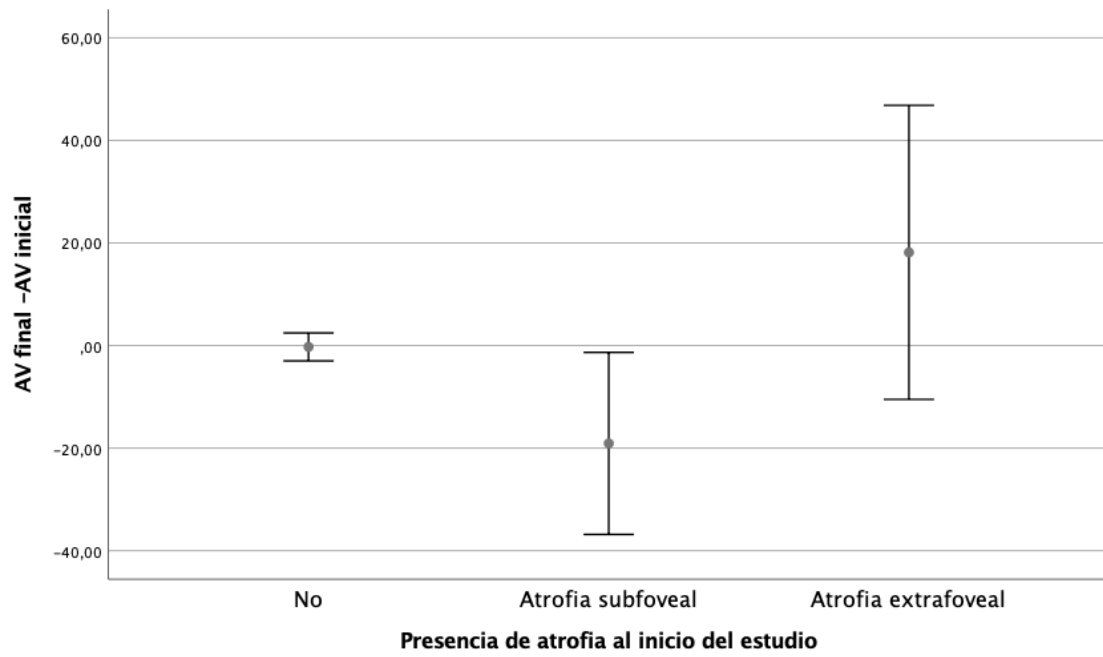
Es importante destacar que la información obtenida en relación con las variables tanto cualitativas como cuantitativas, y su posible relación con la diferencia entre la agudeza visual final e inicial, ha sido representada gráficamente en las Figuras 42,43,44 y 45 correspondientes. Estas Figuras ofrecen una visualización clara y precisa de la relación entre las variables evaluadas y la magnitud de su impacto en la diferencia de agudeza visual, permitiendo así una mejor comprensión y análisis de los resultados obtenidos.

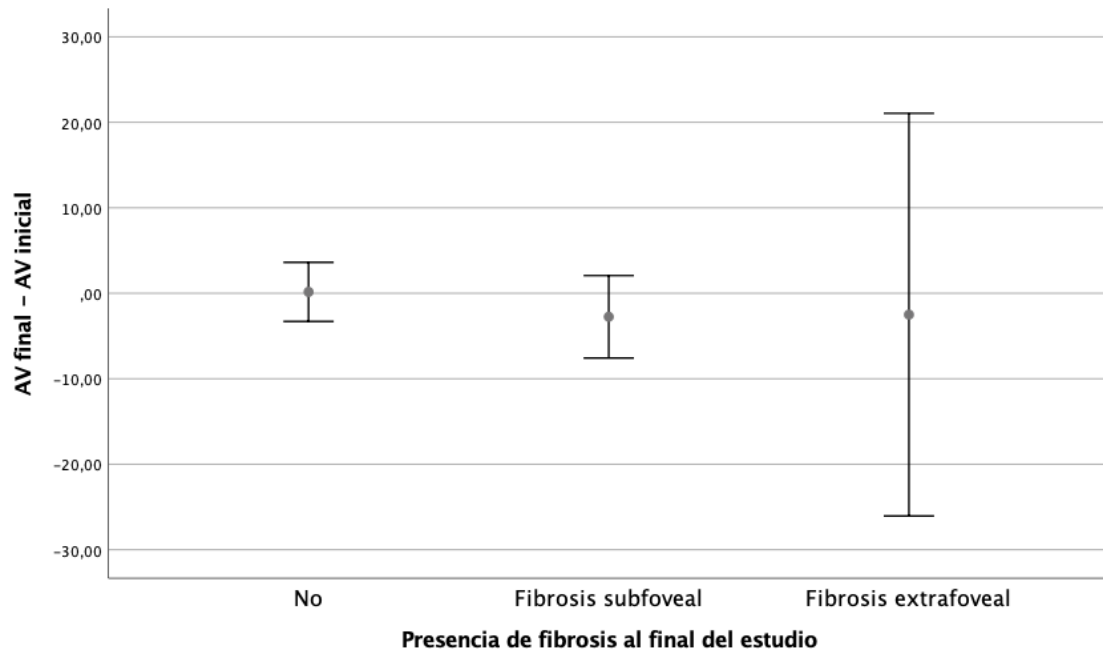
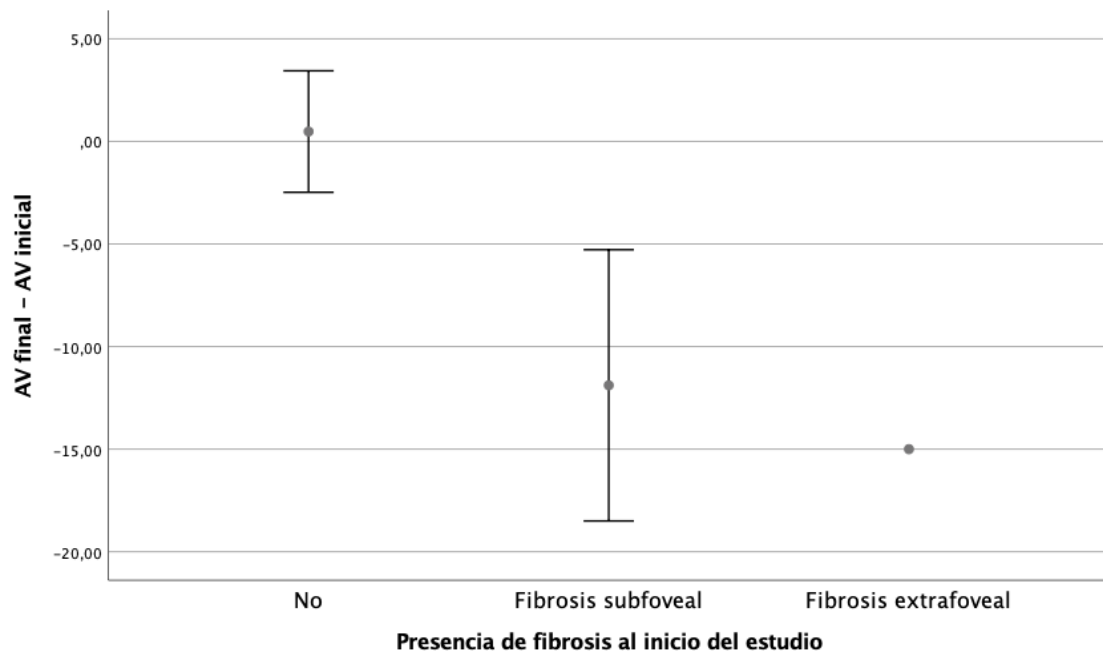
Variables cuantitativas	N	P	Magnitud de correlación
Agudeza visual inicial	267	< 0,001	-0,414
Número de inyecciones	267	0,923	0,006
Tiempo de seguimiento	267	<0,878	-0,009
Tensión ocular media	267	0,189	0,081

Tabla 12. Correlación lineal de variables cuantitativas y la diferencia entre la agudeza visual final e inicial.

Variables cualitativas	N	p
Ojo	267	0,827
Tipo de fármaco antiangiogénico	267	0,133
Presencia de atrofia inicial	267	0,023
Presencia de atrofia final	267	0,001
Presencia de fibrosis inicial	267	0,001
Presencia de fibrosis final	267	0,417
Tipo de lesión angiográfica	80	0,736
Proceso de “switch”	267	0,965
Discontinuación de tratamiento	267	0,001
Patología asociada	267	0,175

Tabla 13. Resultados del análisis univariable de la diferencia entre la agudeza visual e inicial (variables cualitativas).





4.2.3 Evolución del resultado anatómico

Al inicio del tratamiento intravítreo, 20 (7,5%) de los ojos presentaban únicamente fluido subretiniano (Tabla 14).

	Frecuencia	Porcentaje (%)	Porcentaje acumulado (%)
Únicamente presencia de FSR	20	7,5	7,5
Activo	247	92,5	100
Total	267	100,0	

Tabla 14. Actividad anatómica mediante OCT al inicio del tratamiento intravítreo.

Al final del periodo de estudio, se observó que la mayoría de los ojos evaluados, específicamente 164 (61,4%), no presentaban actividad en OCT. No obstante, los 103 ojos restantes aún mostraban actividad en la prueba, de los cuales 36 (13,5%) presentaban únicamente fluido subretiniano, tal como se puede observar en la Tabla 15.

	Frecuencia	Porcentaje (%)	Porcentaje acumulado (%)
Inactivo	164	61,4	61,4
Únicamente presencia de FSR	36	13,5	74,9
Activo	67	25,1	100,0
Total	267	100,0	

Tabla 15. Actividad anatómica mediante OCT al final del tratamiento intravítreo.

4.2.3.1 Estudio de la atrofia

En el inicio del tratamiento con fármacos antiangiogénicos, se observó que el 92,5% de los ojos no presentaban signos de atrofia en la zona macular evaluada. Por otro lado, el porcentaje restante de ojos presentaba principalmente atrofia subfoveal, como se puede apreciar en la Tabla 16 y en la Figura 46 correspondiente.

	Frecuencia	Porcentaje (%)	Porcentaje acumulado (%)
No presente	247	92,5	92,5
Atrofia subfoveal	14	5,2	97,8
Atrofia extrafoveal	6	2,2	100,0
Total	267	100,0	

Tabla 16. Presencia de atrofia al inicio del estudio.

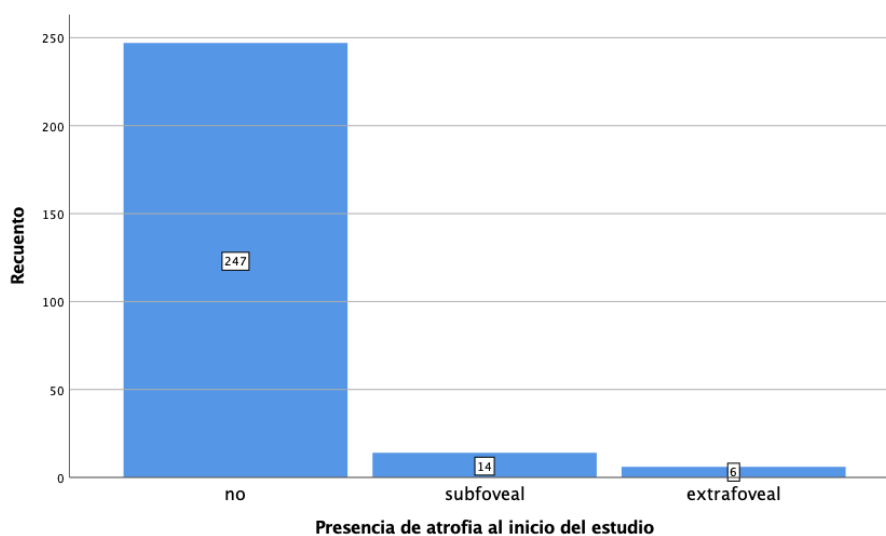


Figura 46. Histograma de la variable presencia de atrofia al inicio del estudio.

Se observó un incremento en el porcentaje de pacientes que presentaban atrofia al finalizar el estudio, tal como se puede apreciar en la Tabla 17 y la Figura 47. En concreto, 39 ojos (14,6%) presentaron atrofia subfoveal, mientras que 11 ojos (4,1%) presentaron atrofia únicamente en localización extrafoveal.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
No presente	217	81,3	81,3
Atrofia subfoveal	39	14,6	95,9
Atrofia extrafoveal	11	4,1	100,0
Total	267	100,0	

Tabla 17. Presencia de atrofia al final del estudio.

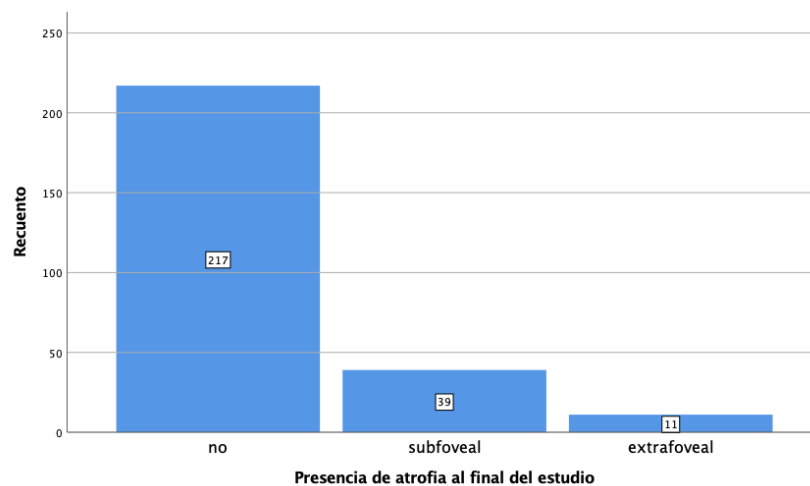


Figura 47. Histograma de la variable presencia de atrofia al final del estudio.

Durante el desarrollo del estudio, se observó una tasa de aparición de atrofia de 5,3 (IC del 95%, 3,7-7,6) por cada 100 persona-año. Se encontró que aquellos ojos que no siguieron un régimen T&E estricto presentaron tasas más elevadas de desarrollo de atrofia, con un HR de 3,15 (IC del 95%, 1.48-6,69) y un valor de $p = 0,002$.

4.2.3.2 Estudio de la fibrosis

En la Tabla 18 y la Figura 48 se puede observar que el porcentaje de fibrosis inicial en la muestra estudiada correspondió al 10,5%. Además, se encontró que específicamente 27 ojos, lo que equivale al 10,1% de la muestra, presentaban atrofia subfoveal al inicio del estudio.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
No presente	239	89,5	89,5
Fibrosis subfoveal	27	10,1	99,6
Fibrosis extrafoveal	1	0,4	100,0
Total	267	100,0	

Tabla 18. Presencia de atrofia al final del tratamiento intravítreo.

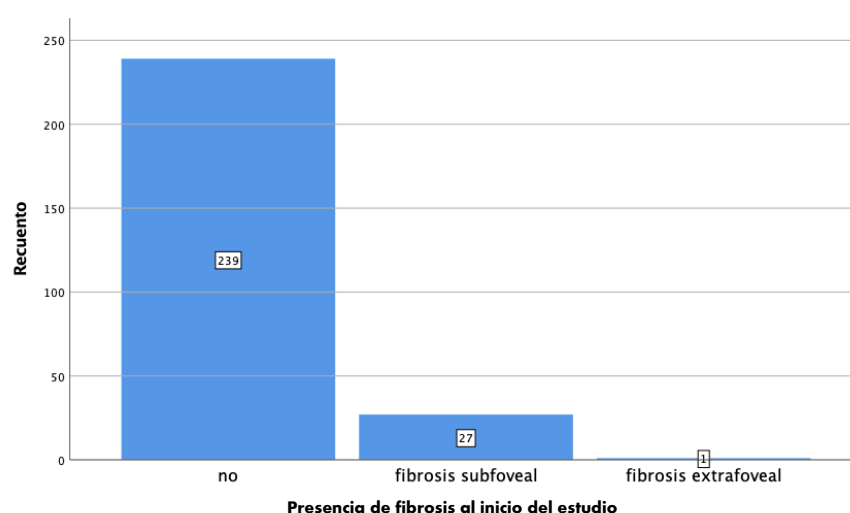


Figura 48. Histograma de la variable presencia de fibrosis al inicio del estudio.

De acuerdo con los resultados obtenidos en este estudio, se pudo observar que el porcentaje de ojos que presentaron fibrosis final fue mayor, estando esta condición presente en un 34% de los casos evaluados. Por otra parte, se encontró que el 31,8% de los ojos presentó atrofia subfoveal. Estos hallazgos se encuentran detallados en la Tabla 19 y en la Figura 49.

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
No presente	176	65,9	65,9
Fibrosis subfoveal	85	31,8	97,8
Fibrosis extrafoveal	6	2,2	100,0
Total	267	100,0	

Tabla 19. Presencia de fibrosis al final del tratamiento intravítreo.

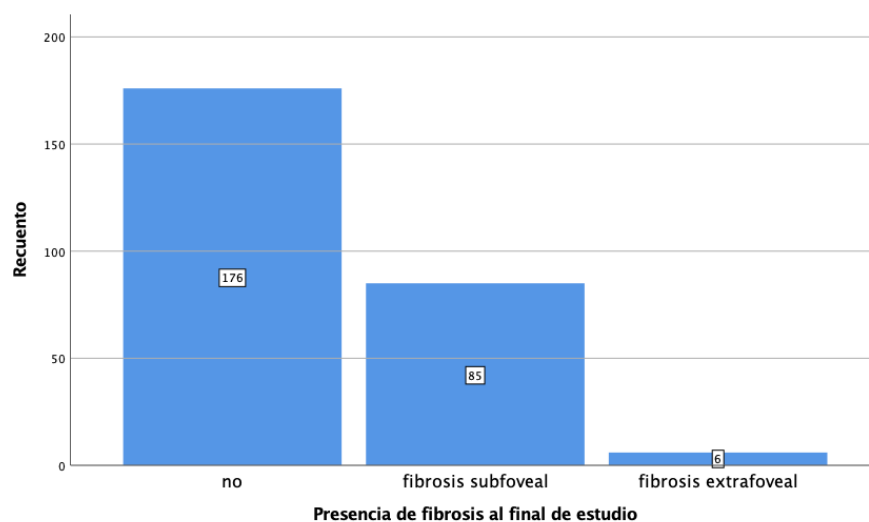


Figura 49. Histograma de la variable presencia de fibrosis al final del estudio.

Durante el periodo de estudio, se observó una tasa de aparición de fibrosis de 12,5 (IC 95%, 9,76-15,99) por cada 100 persona-año. Asimismo, se encontró que aquellos ojos que no siguieron un régimen estricto de tratamiento y seguimiento (T&E) presentaron mayores tasas de fibrosis, con una Hazard Ratio (HR) de 1.93 (IC 95%, 1,11-3,36) y un valor de $p=0,016$.

4.2.4 Análisis de las variables asociadas al resultado anatómico final

Se encontró que las variables del estudio que presentaron una significancia estadística ($p < 0,05$) al ser evaluadas con relación al resultado anatómico final fueron el número de inyecciones, el tiempo de seguimiento y la tasa de discontinuación del tratamiento. Estos resultados se encuentran detallados en la Tabla 20 y Tabla 21 correspondientes. Y representados gráficamente en las Figuras 50 y 51.

Variables cuantitativas	N	P
Agudeza visual inicial	267	0,075
Número de inyecciones	267	< 0,001
Tiempo de seguimiento	267	0,034
Tensión ocular media	267	0,730

Tabla 20. Resultados del análisis de las variables cuantitativas y el resultado anatómico.

Variables cualitativas	N	p
Ojo	267	0,05
Tipo de fármaco antiangiogénico	267	0,360
Presencia de atrofia inicial	267	0,463
Presencia de atrofia final	267	0,402
Presencia de fibrosis inicial	267	0,791
Presencia de fibrosis final	267	0,471
Tipo de lesión angiográfica	80	0,726
Switching	267	0,888
Discontinuación de tratamiento	267	<0,001
Patología asociada	267	0,333

Tabla 21. Resultados del análisis de las variables cualitativas y el resultado anatómico final.

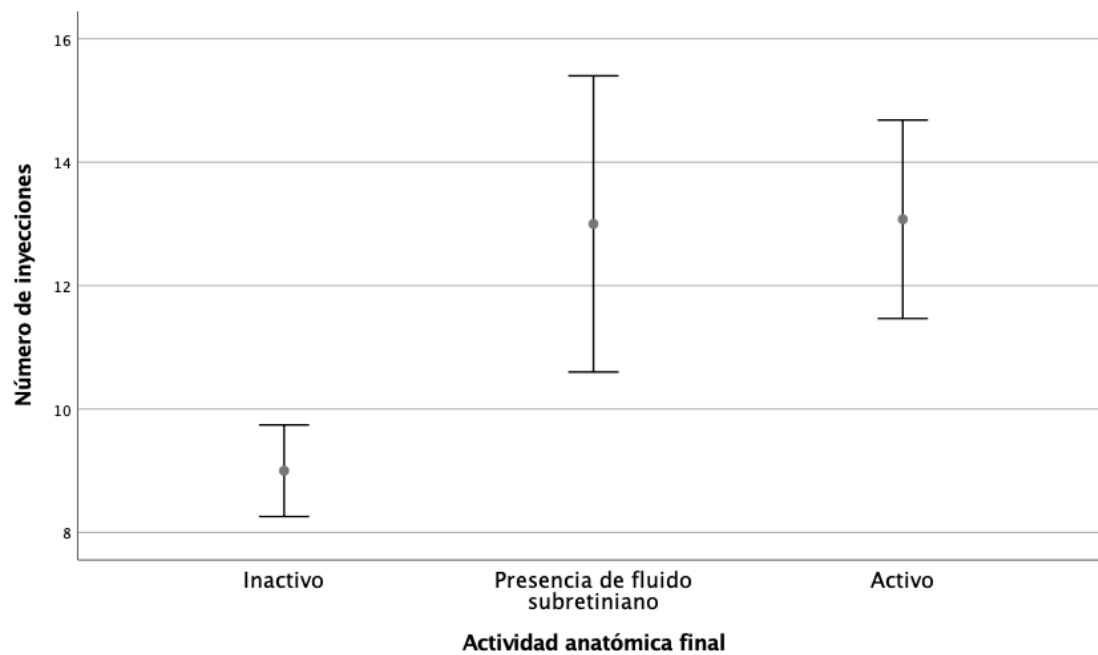


Figura 50. Distribución del resultado anatómico final en función del número de inyecciones.

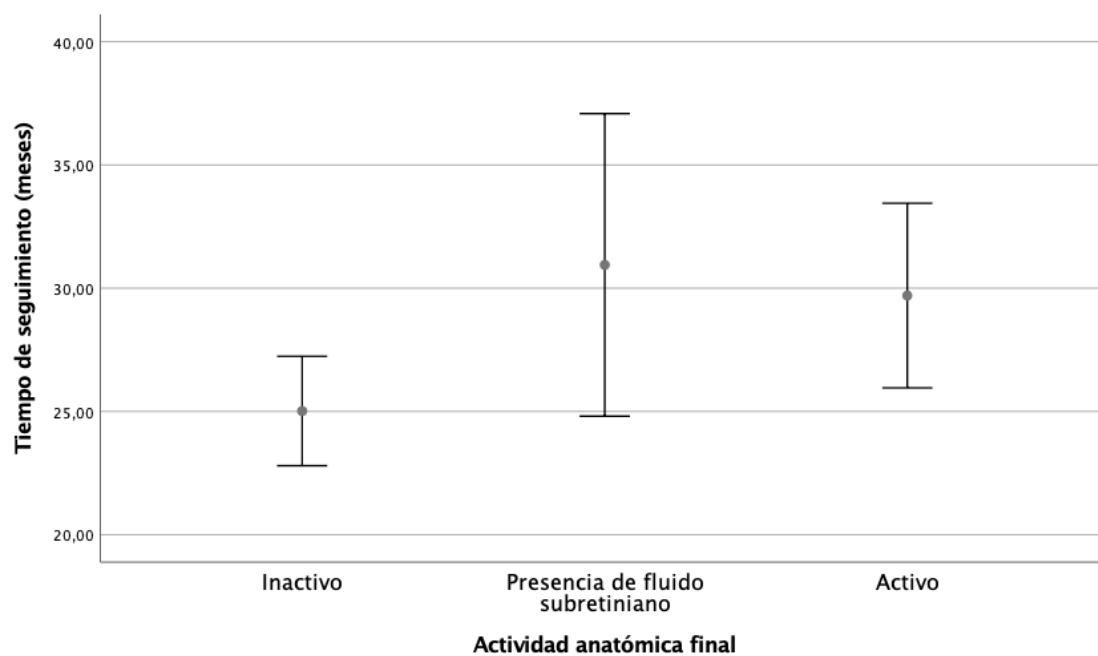


Figura 51. Distribución del resultado anatómico final en función del tiempo de seguimiento.

4.3 Análisis multivariante

En el análisis multivariante, se incluyeron todas aquellas variables que presentaron un resultado con un nivel de significancia estadística igual o menor a 0,05 en el análisis univariable. De esta manera, se buscó explorar posibles relaciones o asociaciones entre estas variables y la variable respuesta de interés en el estudio, de manera simultánea y controlando posibles factores confundidores.

4.3.1 Análisis multivariable de las variables asociadas al resultado visual final

Los resultados obtenidos en dicho análisis indican que las variables que presentaron un valor de $p < 0,05$ y, por lo tanto, una posible asociación con el resultado de la agudeza visual final, fueron la agudeza visual inicial, la presencia de fibrosis al inicio de la terapia antiangiogénica y la tasa de discontinuación del tratamiento.

La información detallada sobre las variables evaluadas y sus respectivos valores de significancia estadística puede ser encontrada en la Tabla 22.

Variable	p
Agudeza visual inicial	<0,001
Presencia de atrofia inicial	0,294
Presencia de atrofia final	0,163
Presencia de fibrosis inicial	<0,001
Discontinuación del tratamiento	<0,001

Tabla 22. Resultados del análisis multivariable para el estudio del resultado de la agudeza visual.

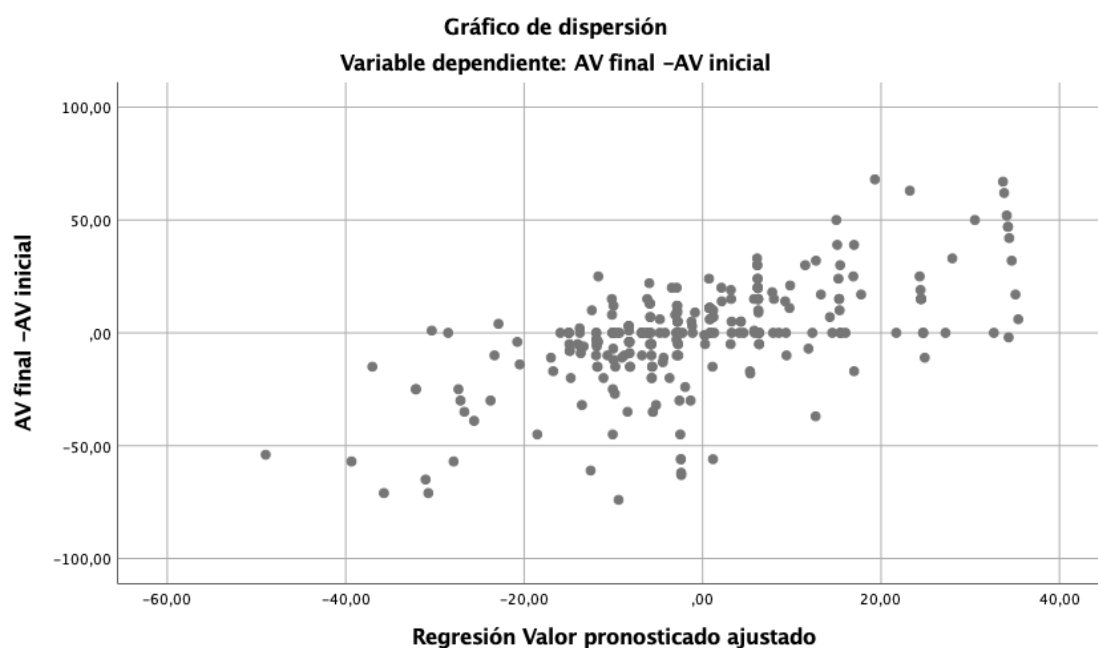


Figura 52. Gráfico de dispersión del análisis multivariable para el estudio del resultado de la agudeza visual.

4.3.2 Análisis multivariable de las variables asociadas al resultado anatómico final

Se realizó un análisis multivariable con el fin de determinar las variables que se encuentran asociadas con el resultado anatómico final. Para ello, se utilizó un modelo de regresión logística y se evaluaron diversas variables.

Los resultados obtenidos indican que las variables que presentaron un valor de $p < 0,05$ en relación con el resultado anatómico final fueron el número de inyecciones y la tasa de discontinuación del tratamiento. Esta información se puede encontrar detallada en la Tabla 23.

Variable	p
Número de inyecciones	<0,001
Tiempo de seguimiento	0,352
Discontinuación del tratamiento	<0,001

Tabla 23. Resultados del análisis multivariable para el estudio del resultado anatómico.

4.4 Análisis por subgrupos

4.4.1 Subgrupos en función de la agudeza visual inicial

Se llevó a cabo una subdivisión de los participantes en dos grupos distintos, en función de su agudeza visual inicial. Se conformó un grupo de participantes con agudezas visuales iguales o inferiores a 20 letras en la escala ETDRS (n=53), y otro grupo con agudezas visuales superiores a 20 letras en la misma escala (n=214).

Se evaluaron diversas variables para analizar la evolución de la agudeza visual en ambos grupos, incluyendo el número de inyecciones administradas, el tiempo medio de seguimiento, el desarrollo de atrofia y fibrosis subfoveal, la actividad anatómica final y la tasa de suspensión del tratamiento por falta de respuesta.

Los resultados indican que el grupo de participantes con agudezas visuales iniciales iguales o inferiores a 20 letras en la escala ETDRS presentó peores tasas de respuesta anatómica, con una mayor presencia de atrofia y fibrosis al final del seguimiento. Por otro lado, los participantes con agudezas visuales iniciales superiores a 20 letras en la escala ETDRS presentaron un mayor número de inyecciones administradas y periodos de seguimiento más largos.

Toda esta información puede ser consultada en la Tabla 24 del presente estudio.

AV inicial (ETDRS)	N	Tiempo medio de seguimiento (meses)	AV inicial media (ETDRS)	AV final media (ETDRS)	Nº inyecciones	Actividad anatómica final (% no actividad)	Atrofia y fibrosis final (%)
≤ 20	53	20,11	9,3 ± 8,21	23,03 ± 21,27	7,57	56,6%	24,5% / 57,6%
>20	214	28,33	60,31 ± 14,26	55,84 ± 22,34	11,31	62,4%	4,3% / 28,6%

Tabla 24. Resultados en función de la agudeza visual al inicio de la terapia antiangiogénica (ETDRS).

4.4.2 Subgrupos en función del periodo de seguimiento

Se divide la muestra en dos subgrupos en función del periodo del seguimiento, el primer subgrupo se compone de ojos con un seguimiento de al menos 12 meses (n=87) y un segundo subgrupo con un seguimiento de al menos 24 meses (n= 147).

Se evaluó la evolución de la agudeza visual en ambos grupos, las cifras de AV visual inicial y final son mejores para aquellos pacientes con seguimientos más largos (Tabla 25).

	12 meses	24 meses
AV inicial media (ETDRS)	46,4	53,3
AV final media (ETDRS)	43,6	54,4

Tabla 25. Resultados de AV media en función del periodo de seguimiento.

El porcentaje de ojos con AV iniciales y finales más bajas es mayor en el subgrupo con un periodo de seguimiento de 12 meses (Tabla 26).

	12 meses	24 meses
AV ≤ 35 Inicio/Final	39,1%/39,1%	19,7%/19,9%
AV ≥ 70 Inicio/ Final	17,2%/ 18,4%	20,4%/22,4%

Tabla 26. Resultados de AV media en función del periodo de seguimiento.

La mediana de inyecciones es superior en el subgrupo con un periodo de seguimiento más largo (Tabla 27).

	12 meses	24 meses
Mediana inyecciones	8	13

Tabla 27. Mediana de inyecciones en función del periodo de seguimiento.

4.4.3 Subgrupos en función de la presencia de atrofia y fibrosis al inicio del tratamiento con fármacos antiangiogénicos

Se ha llevado a cabo un análisis específico de los subgrupos de pacientes en función de la presencia de atrofia y fibrosis al inicio del tratamiento con fármacos antiangiogénicos.

Previamente, se ha analizado la posible relación entre la presencia de atrofia y fibrosis inicial y la agudeza visual final, sin embargo, no se ha encontrado una relación estadísticamente significativa entre el número de inyecciones y el deterioro de la agudeza visual final, excepto en un subgrupo específico.

En este subgrupo, en el que los pacientes presentaban fibrosis al inicio del tratamiento, se ha observado una relación positiva significativa ($p=0,031$) entre el número de inyecciones y el deterioro de la agudeza visual final, lo cual ha quedado reflejado en la Figura 53 correspondiente.

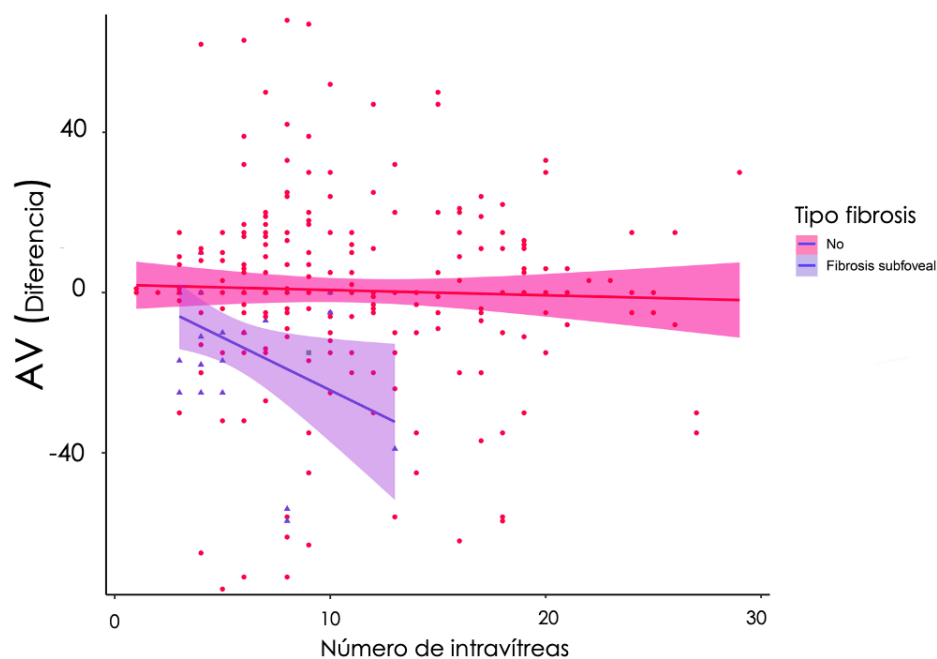


Figura 53. Representación de la asociación entre deterioro de agudeza visual y administración de inyecciones intravítreas en ojos con fibrosis subfoveal inicial.

En la Figura 55 del presente estudio se evidencia que no se encontró una relación significativa entre el número total de inyecciones y el deterioro de las cifras de agudeza visual inicial en los ojos que presentaban atrofia subfoveal/extrafoveal al inicio de la terapia anti-VEGF.

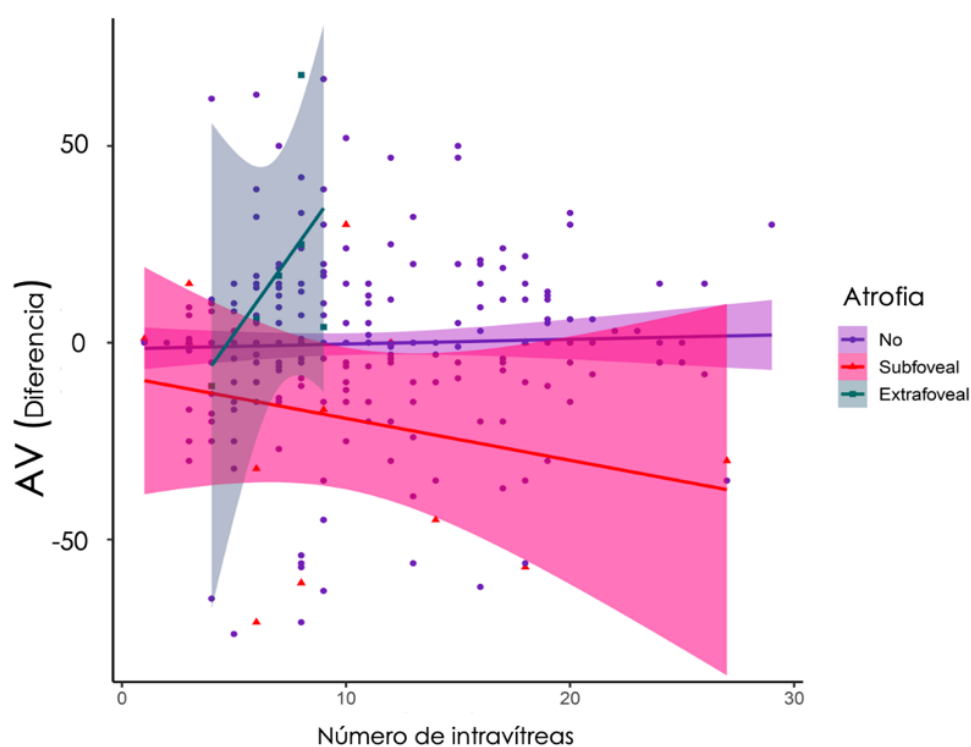


Figura 54. Representación de la asociación entre deterioro de agudeza visual y administración de inyecciones intravítreas en ojos con atrofia inicial.

4.5 Análisis de la influencia de la pandemia SARS-CoV-2

Se llevó a cabo un estudio del manejo ocular de pacientes tratados con fármacos antiangiogénicos durante los meses de marzo, abril y mayo de 2020, que corresponden a la primera ola de la pandemia SARS-CoV-2. La muestra estuvo compuesta por 100 ojos con características similares en cuanto a edad, género y etnia. El fármaco más frecuentemente utilizado fue el ranibizumab (Lucentis[®]) en un 63% de la muestra, mientras que el aflibercept (Eylea[®]) se utilizó en el 47% de los casos. Además, se encontró que el número medio de inyecciones previas al inicio de la pandemia fue de $7,88 \pm 3,83$.

Se establecieron tres grupos según el retraso en la administración del tratamiento anti-VEGF, a saber: menos de 4 semanas, de 4 a 8 semanas y más de 8 semanas. Se evaluó la relación entre el cambio en la agudeza visual y el retraso en el tratamiento. De los ojos estudiados, el 66% experimentó un retraso inferior a 8 semanas en la administración del tratamiento anti-VEGF, tal y como se muestra en la Figura 55. Además, se observó que los cinco pacientes que se encontraban en fase de carga no sufrieron ningún retraso en la administración del tratamiento.

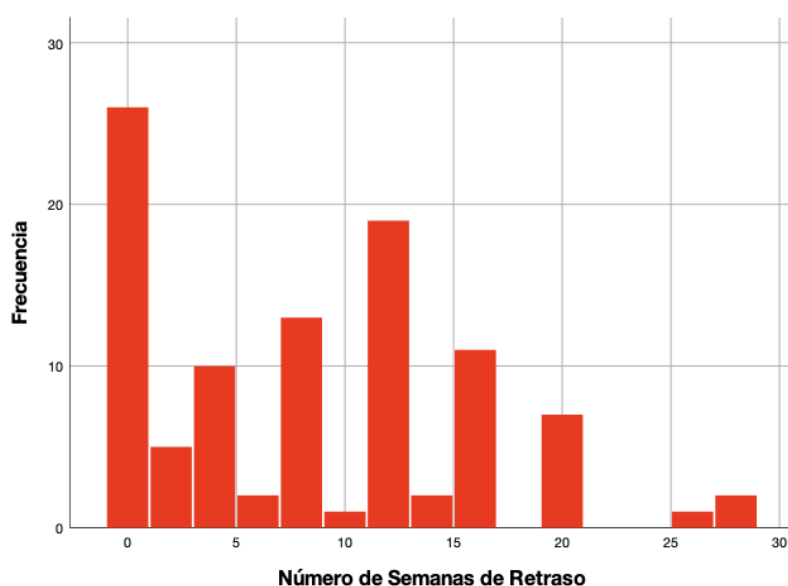


Figura 55. Histograma de las semanas de retraso en la administración del tratamiento antiangiogénico en la de la pandemia SARS-CoV-2. Se pueden observar las frecuencias de las diferentes categorías que conforman la variable.

En relación con la evaluación de la agudeza visual (AV) en función de los tres grupos de estudio (< 4 semanas, 4-8 semanas, > 8 semanas), se obtuvieron los siguientes resultados: para el primer grupo, el 61,3% de los participantes mantuvo su nivel de AV, el 25,8% experimentó una mejora en su AV, mientras que el 12,9% empeoró su nivel de AV. Para el segundo grupo, el 56% mantuvo su nivel de AV, el 12% experimentó una mejora en su AV, mientras que el 32% empeoró su nivel de AV. Finalmente, para el tercer grupo, el 40,9% mantuvo su nivel de AV, el 13,6% experimentó una mejora en su AV, mientras que el 45,5% empeoró su nivel de AV.

Estos resultados se encuentran representados gráficamente en la Figura 56.

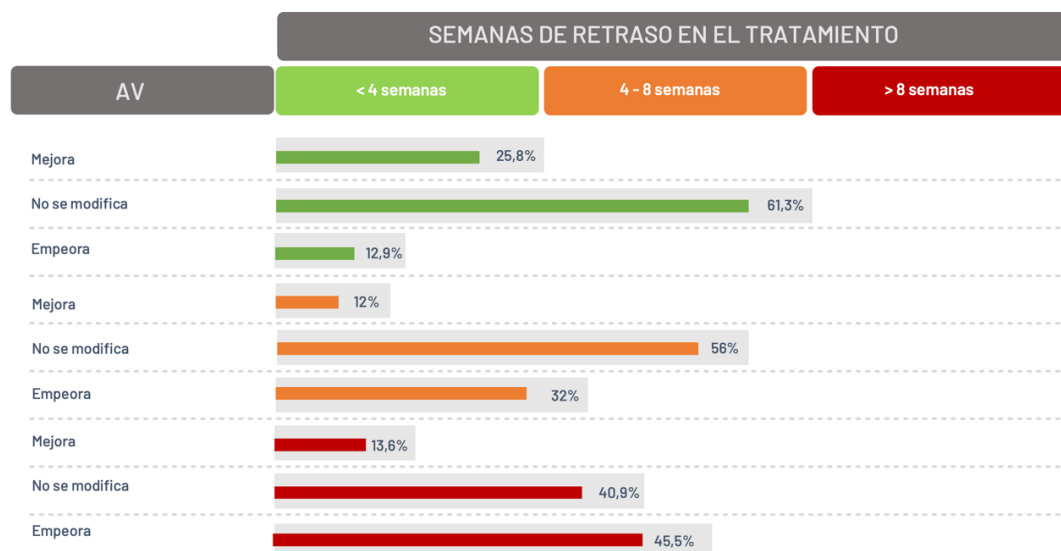


Figura 56. Representación de las semanas de retraso en la administración del tratamiento antiangiogénico y su relación con la evolución de la agudeza visual en la primera ola de la pandemia SARS-CoV-2.

Se obtuvo una correlación significativa entre semanas de retraso y cambio de agudeza visual ($p=0,045$).

5.DISCUSIÓN

5. DISCUSIÓN

La degeneración macular asociada a la edad es actualmente considerada la principal causa de discapacidad visual y ceguera legal en países desarrollados en personas mayores de 60 años, se calcula en cerca de los 200 millones de personas afectadas en todo el mundo (4).

La DMAE supone entre un 10-15% de los casos de DMAE, produce un rápido e importante deterioro de la visión central sin tratamiento.

La introducción de la terapia intravítrea ha permitido mejorar o mantener la pérdida visual que sufren estos pacientes (90, 91, 110). Los resultados de la introducción de estos fármacos a la práctica clínica real han sido claramente positivos. Aunque parece difícil poder alcanzar los resultados anatómicos y visuales reportados por los ensayos clínicos (155-157).

La aplicación de la terapia intravítrea supone una alta presión asistencial para los servicios de Oftalmología. El número de revisiones oftalmológicas que requieren estos pacientes es muy elevado.

Para un adecuado seguimiento de la evolución visual y anatómica a lo largo del tratamiento, es necesario realizar de forma periódica medidas de AV y PIO, exploraciones del segmento anterior y posterior mediante lámpara de hendidura y/o oftalmoscopia indirecta, pruebas de imagen como OCT o AGF ...Todo ello, además de la aplicación de la propia terapia intravítrea, supone un reto para las unidades de Retina Médica en la actualidad.

A continuación, se realiza un análisis de la respuesta anatómica y visual obtenida en un estudio ambispectivo de largo seguimiento realizado en la práctica clínica real en un grupo de 200 pacientes a tratamiento en la Unidad de Retina Médica del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS).

Utilizaremos el acrónimo EFTRA-DMAE a lo largo del apartado de la discusión para poder referirnos al análisis que hemos realizado, se corresponde con las siglas que dan título a la tesis.

5.1 Análisis de la agudeza visual

La evolución de la agudeza visual es uno de los pilares en el seguimiento de la respuesta al tratamiento antiangiogénico. La implicación de estas cifras en la calidad de vida del paciente es determinante.

5.1.1 Análisis de las cifras de agudeza visual

Los estudios pioneros MARINA(90) y ANCHOR (91) describieron mejorías en las cifras de AV medias superiores a 5 letras respecto al grupo control, lo que supuso la aprobación del ranibizumab (Lucentis^R) en el año 2006 por la FDA como tratamiento para la degeneración macular neovascular de tipo exudativo. Su implementación en la práctica a lo largo de los años en la actividad diaria ha supuesto un cambio de paradigma en la enfermedad.

Los resultados en la práctica clínica son más modestos que en los estudios clínicos (158), Chong et al (159) publican en el año 2016 una revisión de diferentes estudios de práctica clínica habitual (LUMIERE, AURUS, HELIOS, WAVE y MEDISOFT) con una ganancia media de cifras de AV de 2,9 letras en la escala ETDRS.

La diferencia entre la agudeza visual inicial y final en nuestro estudio fue algo menor, con un valor negativo de $-0,82 \pm 22,91$ letras en la escala ETDRS, aunque con un amplio rango de desviación que osciló entre una pérdida y una ganancia amplia, 74 y 68 letras respectivamente. Arrigo y col (157) coincide en no encontrar cambios significativos en la agudeza visual inicial y final en un estudio también de práctica clínica real.

En la línea del estudio COMPASS, el tratamiento antiangiogénico en la DMAE permite ralentizar la pérdida de agudeza visual, consiguiendo un mantenimiento de las cifras al menos durante unos años(160).

Respecto a la distribución de la agudeza visual final, el porcentaje de ojos de la muestra con una ganancia de 15 letras o más en la escala ETDRS fue de un 15,7% mientras que los que presentaron una pérdida igual o mayor a 15 letras en la escala ETDRS fue 19,5% (Tabla 28). Esta última cifra es superior a los ensayos clínicos y aquellos de práctica clínica habitual con buena adherencia al tratamiento (90, 91, 94, 155, 161).

AV final (ETDRS)	Chong et al 2016 n=3689, n (%)	RAINBOW n=354, n (%)	EFTRA-DMAE n=267, n (%)
Ganancia ≥ 15 letras	735 (19)	89 (25,2)	40(15,7)
Pérdida ≥ 15 letras	-	17(4,8)	52(19,5)

Tabla 28. Resultados por subgrupos de agudeza visual final en estudios de práctica clínica habitual. Se aprecia que el subgrupo con una mejoría visual de 15 letras o más en la escala ETDRS es inferior en nuestro análisis (EFTRA-DMAE).

Tal como hemos descrito, los estudios de práctica clínica habitual presentan cifras de agudeza visual final inferiores a los estudios clínicos. Aunque los resultados son más modestos en comparación a lo esperado, es una terapia efectiva para el tratamiento de la DMAE neovascular exudativa.

5.1.2 Evolución del resultado visual a lo largo del seguimiento

La respuesta al tratamiento intravítreo es indiscutiblemente eficaz a corto y medio plazo. Dada la necesidad de que estos tratamientos perduren por largos periodos e incluso de forma indefinida en algunos casos, es necesario mantener un seguimiento más largo en los análisis (162).

El estudio SEVEN-UP (92), amplía el seguimiento de los estudios MARINA, ANCHOR y HORIZON, estableciendo un porcentaje del 36,9% de los ojos con agudeza visuales finales objetivo ($\geq 20/70$). Los resultados visuales finales que hemos obtenido son mejores como se puede apreciar en la Tabla 29, pero esto se encuentra en probable relación con un periodo de seguimiento medio que no alcanza los tres años.

AV final (Snellen)	SEVEN-UP n=65, n (%)	EFTRA-DMAE n=267, n (%)
$\geq 20/40$	15 (23,1)	79(29,9)
$\geq 20/70$ (AV objetivo SEVEN-UP)	24(36,9)	132 (49,4)
$\geq 20/100$	30 (46,2)	157 (58,8)
$< 20/100$	35 (54,8)	110 (41,2)
$\leq 20/200$	24 (36,9)	94 (35,2)

Tabla 29. Distribución de la AV final en el estudio SEVEN-UP y en nuestro estudio. Se observa unas AV finales medias ligeramente superiores en nuestra serie (EFTRA-DMAE).

En cambio, el seguimiento medio del estudio SEVEN-UP (92) es de 7,3 años. Y dibuja una clara ganancia inicial de agudeza visual que disminuye a lo largo de los años.

El grupo de investigación CATT reitera la dificultad del mantenimiento de las cifras de agudeza visual conseguidas a los dos años (163). Aun así, a los cinco años las cifras de AV finales $\geq 20/40$ y $\leq 20/200$ son del 50% y del 20% respectivamente. Pendel y col (164) observan a los 5, 6 y 7 años, unas AV finales $< 20/200$ del 22%, 25,3% y 22,7% de los ojos.

En el año 2019, Solomon et al (81) publicó una revisión sistemática con datos de 16 ensayos clínicos aleatorizados con ranibizumab, bevacizumab y pegantanib. Los resultados de la revisión reportaron una ganancia de agudeza visual únicamente durante el primer año de tratamiento. Otros estudios incrementan este periodo hasta los dos o tres años tras el inicio de la terapia intravítrea.

En nuestro análisis la disminución paulatina de la agudeza visual se produce a partir del tercer año, aproximándose a la agudeza inicial en el sexto año tras el inicio de la terapia intravítrea. Corazza (156) y Engelbert (165) coinciden en ese inicio del descenso a partir del tercer año de tratamiento.

Dicha tendencia se mantiene también en otros estudios de práctica rutinaria (166). Se ha postulado un descenso de entre 1,5-2 letras al año a partir de los cinco años de seguimiento (167).

Vogt et al (155), estudio retrospectivo de práctica clínica real, presenta unas agudezas visuales iniciales ligeramente superiores a las de nuestro estudio pero que acaban aproximándose a lo largo de los años en una pendiente descendente (Figura 57).

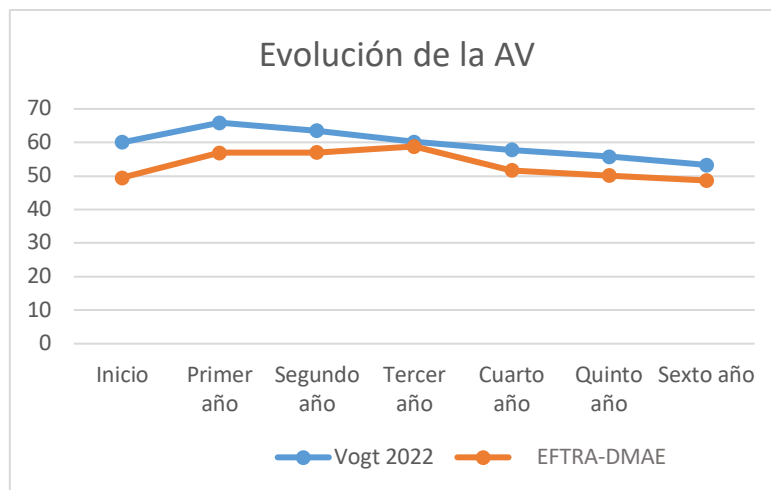


Figura 57. Evolución de la AV visual a lo largo de los años de seguimiento comparando Vogt et al con nuestros resultados (EFTRA-DMAE). En ambos se observa un ascenso inicial seguido de un descenso más prolongado y menos acusado.

En conclusión, el periodo de seguimiento puede ser un factor determinante en la evolución de las cifras de AV, según los diferentes análisis, a partir del segundo, tercer o cuarto año de tratamiento podemos observar una disminución de la mejoría visual obtenida inicialmente.

5.1.3 Influencia de las cifras de agudeza visual inicial en el resultado visual final

Las características de los ojos incluidos en los ensayos clínicos y en la práctica real no son siempre comparables. Es común la no inclusión de agudezas visuales iniciales inferiores a 20/320 en los ensayos. Como determinamos de forma estadística la agudeza visual inicial es un factor determinante en la agudeza visual final obtenida.

Las AV iniciales inferiores se correlacionan con una mayor ganancia de AV en multitud de estudios (168, 169). Lo que no implica que las AV finales sean mejores a aquellas obtenidas por AV iniciales superiores, ni que exista una mejor respuesta al tratamiento antiangiogénico (170, 171).

El subtipo de NVM es señalado como uno de los factores determinantes en la AV inicial, en concreto las NVM de tipo 2 presentan unas AV iniciales y a los 12 meses del inicio de la terapia intravítrea inferiores a los otros subtipos (172). Las NVM de tipo 2 representan el grupo mayoritario en nuestra serie.

En el análisis realizado por subgrupos, las agudezas visuales iniciales inferiores a 20 letras en la escala ETDRS obtienen una agudeza visual final media $23,03 \pm 21,27$ letras, con una ganancia media de casi 3 letras, mientras que las agudezas visuales superiores a 20 letras presentan una media de $55,84 \pm 22,34$ letras, con una pérdida media de 4 letras.

Es importante destacar el efecto “*plateau*” de las AV iniciales >20 con menor capacidad de mejora por presentar agudezas visuales ya elevadas al inicio del tratamiento. Este suceso también ha sido descrito en otros estudios (173).

El término “first eye gap” se refiere a una mejor agudeza visual media al inicio del tratamiento anti-VEGF en el segundo ojo, que desarrolla la enfermedad a posteriori, respecto al primero (174). En muchas ocasiones identificada la presencia de una DMAEn exudativa mediante técnicas de imagen, generalmente por OCT, sin presencia de sintomatología visual asociada (175). Se estima que en el análisis que hemos realizado 50 de los ojos incluidos pudieron sufrir este fenómeno.

Se ha sugerido la necesidad de desarrollar un screening poblacional que permita detectar la enfermedad en fases más precoces con mejores AV visuales iniciales. Permitiendo reducir la futura carga económica y social, así como mejorando la calidad de vida en la vejez (176).

En resumen, las posibilidades de una mejor respuesta al tratamiento aumentan en aquellos ojos con un inicio precoz, lo que se correlaciona en la mayoría de los casos con unas agudezas visuales iniciales más elevadas.

5.1.4 Relación entre la edad y las cifras visuales obtenidas

Existe una discrepancia entre la edad media de pacientes de los estudios y aquellos que seguimos diariamente en nuestras consultas. Coco et al (177) informan de unos mejores resultados en pacientes con una edad inferior a 75 años, lo que supone el grupo minoritario en la práctica habitual (178), pero se acerca a la media de muchos de los ensayos clínicos publicados. La edad media de los pacientes incluidos en nuestro estudio fue de 83 años.

Recientemente, Relton et al (179) publican una AV visual inicial media 5 letras ETDRS inferior por cada 10 años más de edad del paciente en el momento del diagnóstico. Por el contrario, otra gran cantidad de estudios no han hallado correlación alguna entre la edad y la AV final obtenida tras la terapia intravítrea (180).

Por tanto, parece que aún son necesarios más estudios para conocer la verdadera implicación de la edad en los resultados visuales.

5.1.5 Implicación de otros factores oftalmológicos en el resultado visual conseguido

Se ha estudiado la posible relación entre la cirugía de catarata y la aparición de una DMAE exudativa. Así como, su implicación en la respuesta de esta a la terapia o incluso el resultado visual obtenido tras el tratamiento.

No se ha podido concluir que la cirugía influya en los aspectos previamente mencionados (181). La cirugía de catarata permite mejorías visuales en los pacientes con DMAE y no ha demostrado afectar la pauta de tratamiento anti-VEGF que estén realizando (182). El ligero aumento registrado de fluido intraretiano no se acompaña de peores cifras de AV ni de necesidad de dosis extra de terapia intravítrea (182). Tampoco se ha relacionado con este resultado la presencia de catarata (183).

También se ha discutido sobre la importancia de la presencia de glaucoma en el resultado visual. Las cifras de tensión ocular, incluso la presencia de un glaucoma avanzado parece que no presenta peor tasa de respuesta al tratamiento (184). En nuestro análisis no hemos hallado ninguna correlación entre las cifras de tensión ocular y las agudezas visuales obtenidas.

Los factores oftalmológicos acompañantes analizados parecen no tener una clara influencia directa en las cifras de AV finales.

5.1.6 Análisis del resultado visual en función de la terapia antiangiogénica

Uno de los factores más importantes a considerar es el tratamiento antiangiogénico administrado. El estudio VIEW (94) demuestra la no inferioridad de aflibercept frente a ranibizumab, aunque sí se observa un menor número inyecciones con el primer fármaco. En nuestro análisis tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas. Los dos fármacos administrados fueron el ranibizumab (Lucentis^R) y el aflibercept (Eylea^R), en un 58% y 42% de los ojos respectivamente.

El número de inyecciones administradas en los ensayos clínicos es claramente superior a las recibidas en la clínica diaria. Se ha postulado que este infratratamiento puede ser un factor contribuyente a este empeoramiento de la AV (177).

Los ojos incluidos en los estudios MARINA y ANCHOR (90, 91) recibieron 24 inyecciones en dos años de seguimiento. Asimismo, VIEW(94) tras una dosis de carga mensual establece inyecciones bimensuales. Alrededor de las 6 inyecciones de media durante el primer año de terapia intravítrea reportan los estudios de práctica clínica habitual (155-157, 185). Similar a las $6,13 \pm 1,98$ intravítreas de media recibidas en los ojos que hemos estudiado.

Holz y col (186) analizan los datos del estudio AURA y proponen la necesidad de 5 o más inyecciones durante el primer año para mantener las cifras de agudeza visual inicial. Lo que implicaría que existen una proporción importante de ojos (19,85%) infratratados en nuestro análisis.

Asimismo, se describe una tendencia clara a la disminución de estas a lo largo del seguimiento (155-157). En nuestro estudio, el número medio de inyecciones en el segundo año fue de $2,93 \pm 1,98$. En el sexto año la media se sitúa por debajo de las dos inyecciones anuales, en concreto en $1,85 \pm 1,34$ inyecciones.

El proceso de “switch” se observó en el 15% de los ojos del estudio, mayoritariamente el aflibercept (Eylea^R) es el fármaco escogido. Los datos varían mucho entre los diferentes estudios, un amplio rango del 10-60%, pero generalmente el cambio es el mismo, aflibercept por ranibizumab (155, 157). Probablemente en relación con que el ranibizumab (Lucentis^R) suele ser el fármaco más administrado de primera intención, factores como el mayor conocimiento del fármaco por parte de los clínicos y el coste influyen en esta actitud.

En el análisis realizado, no se pudo confirmar que el proceso de “switch” obtuviera mejores agudezas visuales finales. Arrigo et al (157) tampoco encuentran diferencias en la agudeza visual, aunque si un mayor número de visitas durante el primer año. Por el contrario, Vogt et al (155) establecen que aquellos ojos que han sufrido algún proceso de “switch” presentan mejores AV durante el seguimiento y que esto podría estar en relación con un número mayor de inyecciones en el primer año.

En el análisis multivariable que hemos realizado no se ha podido establecer la significancia estadística suficiente para considerar el número de inyecciones como un factor determinante para la agudeza visual final. Aun así, parece necesario considerar que el infratratamiento podría ser una de las causas de unos resultados visuales más modestos en la práctica clínica.

5.1.7 Tasa de discontinuación del tratamiento y su implicación en el resultado visual final

En los diferentes estudios podemos observar como el número de ojos (N) a seguimiento disminuye a lo largo de los años. Aunque en la mayoría se desconocen las causas entre los principales motivos se encuentran la no respuesta al tratamiento, la presencia de comorbilidades asociadas que dificultan acudir al centro o el propio tratamiento, factores relacionados con el sistema de salud... Aunque es difícil conocer el porcentaje atribuible a cada una de ellas (155, 156, 185, 186).

Aproximadamente el 70% de los ojos en los que iniciamos la terapia intravítrea continuaban en seguimiento al finalizar el estudio. Es una cifra difícil de comparar con otros estudios dando que se trata de un estudio ambispectivo, es decir, no todos los casos iniciaron el tratamiento en el mismo momento.

En centros no españoles participantes del registro FRB se aportaron unas cifras de discontinuación del tratamiento del 53% a los cinco años (187). Durante los dos primeros años, esta tasa fue inferior al 10%.

El principal motivo de discontinuar el tratamiento fue una no respuesta al tratamiento, definida en la metodología del estudio como una combinación de factores visuales y anatómicos, y representa el 18% de los ojos incluidos. Una miscelánea de causas, como accidentes cardíacos o cerebrales isquémicos recientes o pérdidas de seguimiento no filiadas, ocupan el segundo lugar con un 7,5% de los datos. Lamentablemente solo el 5,2% de los ojos que abandonaron el tratamiento fue por una mejoría que no precisó la continuación de este.

Otros estudios aportan unos motivos muy similares (187). La principal causa de discontinuación es el criterio clínico del médico, por considerar inútil el continuar tratando, con el 20% de los datos recogidos. Entre otras razones menos frecuentes se encuentran las enfermedades intercurrentes, la dificultad del desplazamiento, el rechazo del propio paciente en continuar el tratamiento...

La no continuación del tratamiento es un factor estadísticamente significativo relacionado con la agudeza visual final, dado que no existe otro tratamiento alternativo tan efectivo en el momento actual como la terapia intravítrea.

5.1.8 Influencia de la presencia de la atrofia y fibrosis al inicio de la terapia en el resultado visual final

Diversos autores señalan la presencia de atrofia (188) y fibrosis (189) como factores determinantes en las cifras de AV. Se confirma una disminución de la sensibilidad retiniana mediante microperimetría en presencia fibrosis y atrofia (190). En algunos casos, la fibrosis es señalada como el factor más importante para la predicción de la agudeza visual final (191).

Coincidiendo con el resultado estadísticamente significativo que hemos obtenido en el análisis multivariable de la relación entre la presencia de fibrosis inicial y las cifras de agudeza visual finales. No se ha obtenido la misma relación significativa estadística en el caso de la atrofia.

Enríquez-Fuentes et al (192) señalan a la atrofia y a la fibrosis como las principales causantes del deterioro de la AV a largo plazo.

Otros estudios, sin embargo, inciden en la dificultad de predecir un resultado visual final mediante las características anatómicas iniciales, tanto si son recogidas mediante OCT como por AGF (193).

En el siguiente apartado, se estudia con más detalle la evolución de la atrofia y fibrosis a lo largo del seguimiento.

En conclusión, parece prudente afirmar que las cifras de atrofia y fibrosis iniciales pueden influir en las cifras de agudeza visual obtenida, siendo necesario ampliar el número de estudios realizados en este subgrupo.

5.1.9 Análisis de los resultados visuales durante el periodo de pandemia SARS-CoV-2

Durante el periodo de pandemia SARS-CoV-2, se produjo un retraso tanto en las consultas como en el tratamiento de multitud de patologías.

La terapia antiangiogénica es un tratamiento crónico que requiere un seguimiento estricto. El tratamiento subóptimo parece encontrarse entre las causas del deterioro de la agudeza visual (194).

No todos los pacientes atendidos incluso en el mismo centro sufrieron el mismo retraso, variables como la distancia al hospital o la movilidad del paciente influyeron en este (195). El periodo de pandemia SARS-CoV-2 se asoció a peores resultados visuales al menos a corto plazo (196-198) .

La media del retraso sufrido fue de $7,88 \pm 3,83$ semanas, pero el 66% experimentó un retraso inferior a las 8 semanas en nuestro análisis. Borreli et al (196) informan de un retraso medio menos acusado en torno a las 4 semanas de tratamiento. Otros estudios no aportan información sobre las semanas de retraso, pero hablan de una reducción del tratamiento programado del 50%-75% entre abril y marzo 2020 (198, 199). O una pérdida del seguimiento de forma temporal del 66% y hasta un 15% que no retornaron a la terapia pasados 6 meses (197).

Se pudo establecer una correlación estadísticamente significativa entre las semanas de retraso y la AV obtenida tras el periodo de pandemia. En concreto, el 12,9% de los ojos con un retraso inferior a 4 semanas sufrieron deterioro de la AV frente al 45,5% con un retraso superior a 8 semanas. Otros estudios analizaron también la correlación (200).

Arnon et al (198) coinciden en el empeoramiento de AV sufrido por aquellos que no pudieron mantener su tratamiento programado. Una cifra del 49% frente al 25% que pudo mantener un tratamiento adecuado.

Aunque también existen algún estudio que ha reportado no encontrar diferencias significativas en las cifras de AV durante el año 2019 y 2020 en pacientes a tratamiento antiangiogénico (201). Wickam et al (202) señalaron su capacidad de implementar el tratamiento intravítreo, excluyendo las tomas repetidas de AV, ayudando a reducir los retrasos y manteniendo las cifras de AV durante el periodo de pandemia.

El impacto negativo de la interrupción del tratamiento durante el periodo de pandemia podría no solo interferir de forma temporal, sino que podría permanecer a largo plazo(200).

En resumen, el periodo de pandemia SARS-CoV-2 supuso un periodo de tratamiento subóptimo en la mayor parte del mundo, lo que ocasionó unos resultados visuales inferiores a lo esperado en muchos de los pacientes a tratamiento.

5.1.10 Análisis de los resultados visuales en relación con los obtenidos en otros centros participantes del registro FRB

El objetivo de este apartado es comparar nuestros resultados visuales frente a los obtenidos en otros centros nacionales e internacionales participantes en el registro FRB (187, 203) .

Las cifras de AV finales obtenidas en nuestro análisis son ligeramente inferiores a los datos aportados por otros registros FRB. Es importante destacar que la AV inicial es de media entre 5-10 letras ETDRS inferior en nuestro estudio.

Guilles et al (187) estudian los resultados visuales en un grupo extenso, más de 1000 ojos incluidos, de pacientes DMAE “naïve” a lo largo de hasta 7 años de seguimiento, pertenecientes a diferentes centros en Australia, Nueva Zelanda y Suiza. Como se puede apreciar en la figura 58, las cifras visuales describen un ascenso inicial seguido de una meseta que se mantiene a lo largo del seguimiento.

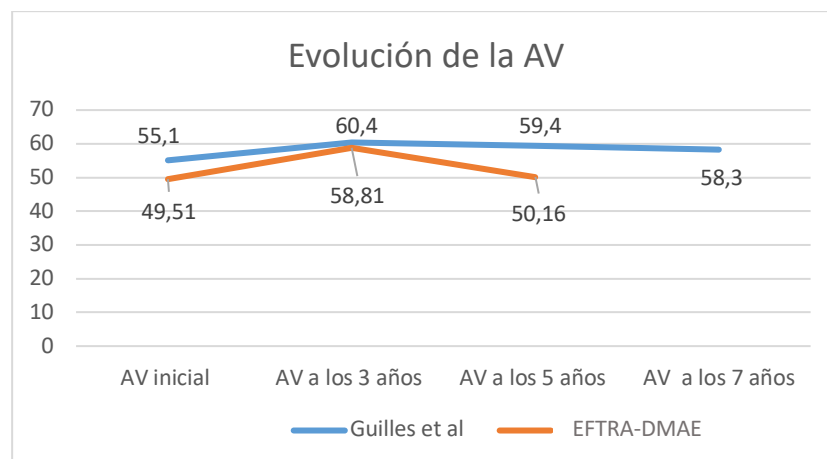


Figura 58. Evolución de la AV visual a lo largo de los años de seguimiento comparando Guilles et al con nuestros resultados. En ambos se observa un ascenso inicial seguido de un descenso más acusado en nuestro estudio (EFTRA-DMAE).

Entre algunos de los factores implicados en este descenso más acusado de las cifras de AV que experimentan nuestros datos se puede encontrar el número de inyecciones medias recibidas, que es el mismo durante el primer año pero que desciende de forma drástica a partir del segundo (Tabla 30), o el menor número de consultas realizadas en nuestro seguimiento.

	1ª año	2ª año	3ª año	4ª año	5ª año	6ª año
Guilles et al	6,1 ± 2,9	4,9 ± 3,1	4,9 ± 3,5	5,4 ± 3,3	5,5 ± 3,5	1,85 ± 1,34
EFTRA-DMAE	6,1 ± 2,9	2,9 ± 2,2	3,1 ± 2,3	2,7 ± 1,6	2,9 ± 2,3	1,8 ± 1,3

Tabla 30. Número medio de inyecciones recibidas durante el seguimiento de Guilles et al y de nuestro análisis. Se aprecia un descenso claro del número inyecciones a lo largo del segundo año que se mantiene hasta finalizar el seguimiento.

“Fight Retinal Blindness Spain. Report 1: Visual outcomes” (203) estudia los resultados visuales obtenidos en un grupo de ojos DMAE mayoritariamente “naïve” a nivel nacional. Establece dos grupos principales de estudio: 12 y 24 meses.

Las cifras de AV son inferiores para el análisis que hemos realizado en ambos subgrupos, aunque la ganancia media en letras ETRDS en el subgrupo de 24 meses es bastante similar. El porcentaje de AV iniciales inferiores ≤ 35 es significativamente superior en el subgrupo de 12 meses en nuestro análisis (Tabla 31).

	FRB! Spain 12 meses (n=1148)	FRB! Spain 24 meses (n=876)	EFTRA- DMAE 12 meses (n=87)	EFTRA-DMAE 24 meses (n=147)
AV inicial (ETDRS)	56,6	57,5	46,4	53,3
AV final (ETDRS)	60,8	60,4	43,6	54,4
AV ≤ 35 Inicio/Final (%)	16,8%/14,1%	15,3%/15,2%	39,1%/39,1%	19,7%/19,9%
AV ≥ 70 Inicio/ Final (%)	32,8%/46%	34,8%/47%	17,2%/ 18,4%	20,4%/22,4%

Tabla 31: Resultados visuales por subgrupos (12 y 24 meses) de *“Fight Retinal Blindness Spain. Report 1: Visual outcomes”* y de la muestra (EFTRA-DMAE). Se puede apreciar un porcentaje mayor en AV inferiores ≤ 35 letras ETDRS y uno menor en AV ≥ 70 letras ETDRS tanto en 12 como en 24 meses

En esta ocasión, no existen grandes diferencias en el tratamiento antiangiogénico recibido entre ambos grupos. No se estudiaron factores como el tratamiento previo recibido o las tasas de atrofia y fibrosis al inicio de la terapia y que podrían influir, entre otros, en las diferencias de las agudezas obtenidas.

Aunque los registros estudiados no sean siempre comparables, el carácter multicéntrico e internacional de la plataforma permite conocer el manejo de la enfermedad que se está realizando en diferentes partes del mundo. Además, es una herramienta que permite el seguimiento y autoevaluación de la práctica clínica diaria.

En resumen, el registro FRB es una herramienta en auge que ayuda a ampliar el conocimiento de patologías tan relevantes como la DMAE.

5.2 Análisis de la respuesta anatómica

La respuesta anatómica supone el otro gran pilar en la evaluación de la respuesta al tratamiento con fármacos antiangiogénicos.

5.2.1 Evaluación de la actividad de la neovascularización macular

Es importante destacar que no siempre existe una respuesta morfológica acompañada de una mejoría en la agudeza visual y viceversa. La tomografía de coherencia óptica (OCT) ha revolucionado el diagnóstico y el seguimiento de la DMAEn (65).

Se estima entre un 19,7-36,6% de pacientes con actividad anatómica a pesar de un tratamiento adecuado con fármacos antiangiogénicos (92, 135). Ligeramente superior el dato del 38,6% de actividad anatómica que hemos obtenido en nuestro análisis. Aunque claramente inferiores a las tasas de actividad de VIEW (94) que se sitúan 45-55% de los ojos a las 96 semanas de seguimiento.

La presencia de fluido en OCT ha sido extensamente estudiada como un marcador de actividad (204). En cambio, se debate la implicación del fluido subretiniano aislado, señalado como negativo en algunos estudios (205, 206) y considerado positivo o protector por otros (207-209).

La presencia de FSR no es exclusiva de la DMAEn exudativa, es necesario en estos casos completar el estudio con otras técnicas de imagen, como el OCTA, para evitar el inicio de terapias anti-VEGF innecesarias (210).

Entre otros, Chaudhary et al (211) sugiere que la presencia de FSR se asocia a un resultado visual mejor, mientras que el FIR se relaciona con AV finales inferiores en la DMAEn. Además, es propuesto como un factor para tener en cuenta en las decisiones de extensión de tratamiento en la terapia intravítrea.

Al finalizar el análisis, un 13,5% de los ojos incluidos en el estudio presentaban únicamente FSR. Otros estudios elevan la cifra al 25-30% tras el tratamiento antiangiogénico (185, 212, 213). Esta discrepancia podría tener su origen en que la presencia de FSR en algunos casos puede estar asociada también a la presencia de FIR y no cuantificada de manera aislada.

Por tanto, el 61,4% de los ojos incluidos en el análisis respondieron anatómicamente al tratamiento con fármacos antiangiogénicos. Estas cifras son muy similares a otros análisis recientes (214, 215). Aunque algunos estudios aproximan el resultado al 70-80% de los ojos analizados (216, 217).

La frecuencia y la regularidad del tratamiento antiangiogénico podría influir en la respuesta anatómica obtenida (218, 219). Existiendo un diferente patrón de respuesta a la terapia anti-VEGF en función de la presencia de FSR, FIR o la presencia de desprendimientos del EPR (219). El subtipo de NVM podría también condicionar la respuesta a la terapia (172). En el análisis multivariable realizado, hemos establecido una relación estadísticamente significativa entre el número de inyecciones recibidas y el resultado anatómico obtenido, en cambio no se ha podido establecer relación con el tipo de lesión angiográfica.

Por tanto, las lesiones que mantienen actividad a largo plazo deben continuar recibiendo tratamiento anti-VEGF, porque, aunque tarden en responder se benefician de este (180). Al igual que en el análisis de la evaluación de la respuesta visual, la discontinuación del tratamiento es un factor determinante en el resultado anatómico dado que la terapia antiangiogénica es el tratamiento más efectivo para la DMAE neovascular exudativa en el momento actual.

Se ha relacionado el proceso de “switching” con una mejor respuesta anatómica, aunque esta no se acompaña de mejores cifras de AV (220, 221). El término taquifilaxis hace referencia a una pérdida de sensibilidad a un fármaco, es decir, después de su administración repetida se produce un notable debilitamiento de su efecto y los síntomas de la enfermedad reaparecen a pesar de una respuesta positiva de manera inicial al tratamiento (222). La taquifilaxis afecta alrededor del 10% de los ojos tratados y podría ser la responsable de que aquellos ojos sometidos a un cambio de terapia obtengan mejores tasas de respuesta.

No se halló una relación significativamente estadística entre el proceso de “switching” y el resultado anatómico en nuestros datos. Otros estudios de práctica clínica real no establecieron dicha asociación (223).

Tampoco el tipo de anti-VEGF utilizado influye en el resultado medido mediante OCT obtenido según el análisis realizado. Otros estudios coinciden en no encontrar diferencias entre ambos fármacos administrados (80, 224).

Algunas características anatómicas iniciales como la presencia de atrofia y fibrosis subfoveal se han asociado a una no respuesta (225). Al contrario que en la respuesta funcional, no se ha podido establecer dicha relación en nuestro estudio.

Recientemente, se ha estudiado la vascularización y el grosor coroideo como medida de respuesta al tratamiento anti-VEGF (226). Se ha relacionado una mayor neovascularización y un mayor grosor coroideo con el comienzo de la exudación y una reducción de estos tras la terapia intravítrea. No se ha medido en el análisis actual, pero podría ser una herramienta más a considerar para valorar la actividad anatómica de la lesión.

La inteligencia artificial (IA) se ha utilizado para tratar predecir la presencia de fluido intraretiniano tras la terapia anti-VEGF permitiendo seleccionar el mejor fármaco en cada caso (227).

Por tanto, la terapia intravítrea permite unas tasas de respuesta anatómica elevadas siendo un factor determinante una adecuada frecuencia y regularidad de esta. Otros factores, como por ejemplo el subtipo de neovascularización, podrían jugar un papel en el resultado tomográfico obtenido tras la terapia antiangiogénica. Los nuevos avances nos acercan a una medicina más personalizada en un futuro próximo.

5.2.2 Análisis de la atrofia

El incremento de las cifras de atrofia tras el inicio de la terapia intravítrea ha sido descrito en varios estudios (228, 229). Mares et al (230) refiere que la mitad de los ojos a tratamiento antiangiogénico la desarrollaron tras cuatro años. Se pueden observar marcadores iniciales de atrofia hasta en un 65% de los ojos en tratamiento (231). Otros estudios, presentan unas cifras más bajas, un desarrollo de atrofia en el 10% en ojos que no la presentaban al inicio de la terapia (232).

En nuestros resultados, el 7,4% de los ojos la presentaban en el momento de inicio del tratamiento y el 18,7% al final del seguimiento. La localización subfoveal duplica a la extrafoveal en ambos datos. La atrofia generalmente aparece en la mácula perifoveal extendiéndose y fusionándose para incluir a fovea posteriormente (37). La herramienta utilizada en el estudio fue el OCT para su registro, lo que puede ocasionar cierta discrepancia con otros análisis que utilizan la autofluorescencia y la retinografía (58, 126). El OCT permite la oportunidad de realizar un diagnóstico más inicial y proporciona un adecuado seguimiento (121).

La tasa de aparición que obtuvimos fue de 5,3 nuevos casos por cada 100 persona-año de seguimiento. Kennan y col (233) presentan unas cifras cercanas. La tasa de crecimiento medio de la atrofia varía entre 0,25-0,30 mm por año (233, 234). Esta última variable no fue registrada en el estudio. La tasa de aparición y progresión de la atrofia puede variar entre la diferente población a estudio. Se han descrito unas tasas de progresión inferiores en el continente asiático (235).

La incidencia de la atrofia según el análisis realizado aumentó en aquellos en ojos que no realizaron un T&E estricto. Por tanto, un adecuado tratamiento de la NVM parece que no aumenta la aparición de la atrofia, sino que incluso podría disminuirla. Gemenetzi et al (236) también destacaron mayores cifras de atrofia en aquellos ojos que permanecían con fluido intraretiniano.

Otro análisis reciente no encontró diferencias en la aparición de la atrofia entre aquellos que iniciaron periodos de extensión de 12 semanas en el primer año de terapia frente a aquellos con un inicio posterior (237).

La atrofia es también considerada como parte del proceso natural de evolución de la propia enfermedad (178). En el año 2023, Cedro et al (238) hace hincapié en el no aumento de las tasas de atrofia por la terapia antiangiogénica.

La patogénesis del desarrollo de la atrofia en la DMAE aún es desconocida. Además de ser considerada como parte del proceso de la enfermedad se ha barajado el posible impacto neurotrófico secundario a la terapia anti-VEGF o un daño secundario a la propia NVM (239, 240).

La progresión de la atrofia macular se ha asociado a peores cifras de AV (241), algunos autores la han señalado como la responsable del deterioro de la AV a lo largo del seguimiento (242). También, se ha estudiado la posible implicación de la terapia antiangiogénica, sugiriéndose que la frecuencia de esta podría ser un factor asociado (87, 243). El estudio CATT no encontró diferencias significativas entre aquellos ojos que estuvieron a tratamiento (244). TREX-AMD (232) tampoco halló diferencias con el tipo de fármaco ni con el número de dosis recibidas. Del mismo modo no hemos podido hallar diferencias en la agudeza visual en función del número de inyecciones recibidas, incluso en aquellos ojos que ya la presentaban al inicio del seguimiento.

En cualquier caso, los beneficios de la terapia anti-VEGF superan los riesgos de los cambios morfológicos que pudieran producir (241, 245).

5.2.3 Análisis de la fibrosis

La fibrosis es la secuela más común de la DMAE neovascular que ocasiona un daño irreversible a nivel de los fotorreceptores, EPR y la coriocapilar. Cheung et al (191), reportaron un incremento en las cifras de fibrosis en un grupo de DMAE n “naïve” del 13% al 37,8% en el primer año de tratamiento.

Similar al 10,5% de los ojos que la presentaban al inicio del tratamiento y el 34% que la desarrollaron al final del seguimiento en nuestros datos. Además, 9 de cada 10 casos, presentan una localización subfoveal de la fibrosis. Se ha analizado el riesgo a desarrollar fibrosis subfoveal en ojos a tratamiento con fármaco antiangiogénicos, una cifra aproximada del 45% la presentan tras dos años (246).

Diferentes técnicas de imagen se han utilizado en el estudio de la fibrosis como la angiografía fluoresceína (246), la OCT (86) y la retinografía (178). Al igual que la atrofia, se ha analizado en el estudio esta variable con OCT, es una herramienta muy útil que permite optimizar el manejo de la enfermedad(247).

Entre los factores de riesgo implicados en la aparición de fibrosis, se encuentra el tipo de NVM mediante AGF (246). Parece que este es mayor en aquellas con una neovascularización clásica o predominantemente clásica que se corresponden con NVM de tipo 2. En nuestro análisis, mediante AGF, las membranas clásicas son las menos frecuentes, aunque un número muy elevado de los ojos estudiados no fueron sometidos a la técnica. No se encontró relación entre el tipo de neovascularización AGF y el resultado anatómico en los datos estudiados.

La tasa de aparición de la fibrosis fue de 12,5 nuevos casos por cada 100 persona-año de seguimiento. Es más elevada que la tasa de aparición de la atrofia. Un dato en consonancia al 1 de cada 2 ojos que la desarrollaron al finalizar el seguimiento de otros análisis (86). Similar a la atrofia, aquellos ojos que no realizaron un tratamiento con fármacos anti-VEGF mediante T&E estricto obtuvieron una mayor tasa de aparición de fibrosis.

El tratamiento temprano de la NVM puede ayudar a prevenir la fibrosis subretiniana. Probablemente esto se deba a la reducida infiltración de células inmunitarias y al grado de respuesta inflamatoria (248).

También la presencia de una cicatriz fibrótica se ha relacionado con unas cifras de AV visual finales inferiores (241). La terapia y el número de dosis parece que no influyen de manera significativa en la formación fibrosa (246). En esta ocasión, en el subanálisis realizado de aquellos ojos que ya presentaban fibrosis al inicio de la terapia, un mayor número de inyecciones ha tenido como consecuencia unas peores cifras de AV finales.

Como se mencionó previamente los beneficios de la terapia son superiores a los cambios morfológicos, el resultado obtenido en el análisis multivariable nos hace cuestionarnos si todos los ojos incluso aquellos con fibrosis inicial se benefician de una terapia antiangiogénica intensiva.

5.2.4 Perfil de seguridad

De las casi 800 inyecciones que se administraron en los 267 ojos a tratamiento con terapia intravítrea se obtuvo un bajo porcentaje de complicaciones oculares y sistémicas.

La complicación ocular más frecuente ha sido la subida de la tensión ocular inmediatamente tras la administración de la terapia al igual que en otros análisis (249). El motivo principal es el aumento que se produce del volumen vítreo tras la inyección del fármaco. Un total de un 1,5% de los ojos sufrieron subidas de PIO mayores a 5 mmHg tras recibir una dosis de anti-VEGF.

La rotura del EPR puede ocurrir de forma espontánea o tras el tratamiento anti-VEGF (250). No se ha establecido el aumento de la incidencia por la terapia (251). El porcentaje registrado de rotura del EPR en nuestro análisis ha sido de un 1,12 %, lo que se corresponde con 3 casos documentados. Se han reportado unas tasas del 0,06-27% según los estudios (252).

Otras complicaciones menos frecuentes son los desprendimientos de retina, las endoftalmitis y los hemovítreos. La endoftalmitis es probablemente la complicación más temida del tratamiento intravítreo por su repercusión funcional. Afortunadamente es muy poco frecuente, se estima 1 caso o menos por cada 1000 inyecciones administradas (253). Únicamente un caso fue reportado en nuestro análisis de las 800 inyecciones intravítreas que se realizaron.

Las complicaciones sistémicas halladas también fueron infrecuentes, no llegaron al 2% de los datos. El síncope fue la complicación más habitual y con menor repercusión funcional registrada.

Algunos estudios han incidido en el aumento del riesgo de presentarse un evento vascular isquémico que existe en pacientes mayores, diabéticos y/o con antecedentes vasculares previos sometidos al tratamiento anti-VEGF (254). Además de la presencia de eventos tromboembólicos también se ha descrito un aumento de las cifras de tensión arterial (255).

A lo largo del seguimiento, se produjo un único episodio de evento cerebrovascular agudo. Las cifras reflejadas por los diferentes estudios son similares, inferiores al 1% (254).

El estudio SECURE (256) describe entre los efectos adversos oculares más frecuentes la hemorragia retiniana, la catarata y la hipertensión ocular y dentro de los no oculares la hipertensión arterial.

La terapia intravítrea permite un buen perfil de seguridad, pero es necesario continuar explorando otras posibles vías de administración como sistemas de liberación prolongada (257) o incluso la vía la tópica (258).

En conclusión, la terapia antiangiogénica es un tratamiento con un bajo índice de complicaciones oculares y sistémicas. Aun así, conviene individualizar el beneficio del tratamiento en relación con el riesgo de complicaciones.

5.3 Fortalezas y limitaciones del estudio

Con el objetivo de mejorar el conocimiento sobre el tratamiento de la DMAE neovascular exudativa, analizando la respuesta funcional y anatómica obtenida en la práctica clínica real, se realiza un estudio ambiespectivo de largo seguimiento con más de 250 ojos analizados.

El análisis simultáneo de la respuesta funcional y anatómica es común en los resultados de los ensayos clínicos, aunque no tanto en los análisis de vida real. Y permite estudiar las alteraciones subyacentes a los cambios en la agudeza visual a lo largo del tiempo, así como, la incidencia de los efectos secundarios concurrentes.

En la literatura, la mayor parte de los estudios de práctica clínica real tienen un seguimiento de entre uno y dos años. Un estudio con un seguimiento amplio de hasta seis años como nuestro análisis es relevante para confirmar la efectividad del tratamiento antiangiogénico en periodos largos.

La agudeza visual, la actividad de la lesión, el desarrollo de atrofia y/o fibrosis y la necesidad de administración de la terapia intravítrea entre otras variables son recogidas en cada una de las visitas realizadas, lo que permite no sólo ver un resultado al final del estudio, sino conocer en detalle su evolución y los factores implicados.

El análisis realizado de atrofia y la fibrosis relacionado con la NVM no es la perspectiva más habitual, pero aporta mucha información. Se profundiza en aspectos como el riesgo individual a desarrollarlas, su relación con el tratamiento intravítreo y los factores que pueden modificar el tiempo de aparición.

La utilización de la plataforma FRB, herramienta usada en la recogida de datos, permite no solo compararse con otros centros participantes sino obtener una visión global de la práctica clínica que se está realizando a lo largo del mundo. Además, es posible realizar un análisis individualizado de cada ojo registrado en la aplicación.

También existen algunas limitaciones reseñables en el estudio. La flexibilidad de los criterios de inclusión y exclusión permiten por un lado una muestra bastante representativa de la población diana real de la terapia anti-VEGF, pero por otro hace que el grupo analizado no sea totalmente homogéneo.

El diseño ambispectivo del estudio genera limitaciones en la recogida de algunas variables. Esto fue más destacable en aquellas variables recogidas a través de las imágenes del OCT, la calidad era bastante pobre en algunas de ellas. También, es destacable la pérdida del seguimiento que se registra a partir del cuarto año.

Por último, es conveniente señalar el periodo de realización del estudio, enero del 2016 a diciembre del 2022, por tanto, incluye también el periodo de pandemia SARS-CoV-2. Se produjo un cese parcial de la actividad clínica en estas fechas. Algunos de los resultados obtenidos pudieron verse afectados por este suceso.

En conclusión, el estudio presenta resultados reales de pacientes a tratamiento y seguimiento por una DMAE neovascular exudativa con algunas limitaciones que no permiten generalizar los resultados a otros centros, pero como un punto de partida para realizar otros análisis y continuar aumentando el conocimiento de la enfermedad.

6.CONCLUSIONES

6. CONCLUSIONES

1. Los resultados conseguidos en la práctica médica habitual son inferiores a los obtenidos en los ensayos clínicos.
2. En nuestro estudio, de práctica clínica real, la terapia anti-VEGF permite una mejoría visual en los tres primeros años de tratamiento con un descenso paulatino de las cifras obtenidas en los siguientes años.
3. Más de la mitad de los ojos incluidos en la serie obtuvieron un resultado anatómico favorable. El número de inyecciones administradas y la discontinuación del tratamiento influyen en el resultado conseguido.
4. Las cifras de agudeza visual iniciales del análisis son inferiores a las de los ensayos clínicos y otros estudios de práctica clínica real publicados, siendo esta determinante en el resultado visual final.
5. Los pacientes del estudio presentaban una edad mayor y una tasa de comorbilidades asociadas más elevada. Aunque aún se desconoce la implicación de estos factores sobre el resultado anatómico y visual.
6. Los ojos incluidos en nuestro estudio de práctica clínica habitual presentan unas cifras de atrofia y fibrosis subfoveal más elevadas al inicio de la terapia en relación con otros datos publicados.
7. En el análisis realizado aquellos ojos con fibrosis inicial que fueron sometidos a un número mayor de inyecciones obtuvieron peores resultados visuales. No se pudo establecer la misma relación con la atrofia. En cambio, se asoció una mayor tasa de aparición de fibrosis y atrofia en aquellos sometidos a un régimen de T&E estricto.
8. El tratamiento subóptimo, un menor número medio de inyecciones, no se pudo correlacionar estadísticamente con el resultado anatómico o visual obtenido. Aunque en el análisis de la influencia de la pandemia SARS-CoV-2 sí se pudo establecer una relación estadística entre las semanas de retraso y el resultado visual.
9. La terapia anti-VEGF es un tratamiento con una baja tasa de complicaciones oftalmológicas y generales.

7.BIBLIOGRAFÍA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR, Staurenghi G, et al. Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data: Consensus on Neovascular Age-Related Macular Degeneration Nomenclature Study Group. *Ophthalmology*. 2020;127(5):616-36.
2. Gass JD. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. *Am J Ophthalmol*. 1967;63(3):Suppl:1-139.
3. Blindness GBD, Vision Impairment C, Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease S. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health*. 2021;9(2):e144-e60.
4. Wong WL, Su X, Li X, Cheung CM, Klein R, Cheng CY, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2014;2(2):e106-16.
5. Rein DB, Wittenborn JS, Burke-Conte Z, Gulia R, Robalik T, Ehrlich JR, et al. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in the US in 2019. *JAMA Ophthalmol*. 2022;140(12):1202-8.
6. Amini MA, Karbasi A, Vahabirad M, Khanaghaei M, Alizamir A. Mechanistic Insight into Age-Related Macular Degeneration (AMD): Anatomy, Epidemiology, Genetics, Pathogenesis, Prevention, Implications, and Treatment Strategies to Pace AMD Management. *Chonnam Med J*. 2023;59(3):143-59.
7. Li JQ, Welchowski T, Schmid M, Mauschwitz MM, Holz FG, Finger RP. Prevalence and incidence of age-related macular degeneration in Europe: a systematic review and meta-analysis. *Br J Ophthalmol*. 2020;104(8):1077-84.
8. Zapata MA, Bures A, Gallego-Pinazo R, Gutierrez-Sanchez E, Olenik A, Pastor S, et al. Prevalence of age-related macular degeneration among optometric telemedicine users in Spain: a retrospective nationwide population-based study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021;259(7):1993-2003.
9. Colijn JM, Buitendijk GHS, Prokofyeva E, Alves D, Cachulo ML, Khawaja AP, et al. Prevalence of Age-Related Macular Degeneration in Europe: The Past and the Future. *Ophthalmology*. 2017;124(12):1753-63.
10. Pugazhendhi A, Hubbell M, Jairam P, Ambati B. Neovascular Macular Degeneration: A Review of Etiology, Risk Factors, and Recent Advances in Research and Therapy. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3).

11. Hallak JA, de Sisternes L, Osborne A, Yaspan B, Rubin DL, Leng T. Imaging, Genetic, and Demographic Factors Associated With Conversion to Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 2019;137(7):738-44.
12. Heesterbeek TJ, Lores-Motta L, Hoyng CB, Lechanteur YTE, den Hollander AI. Risk factors for progression of age-related macular degeneration. *Ophthalmic Physiol Opt.* 2020;40(2):140-70.
13. Huang JD, Presley JB, Chimento MF, Curcio CA, Johnson M. Age-related changes in human macular Bruch's membrane as seen by quick-freeze/deep-etch. *Exp Eye Res.* 2007;85(2):202-18.
14. Joachim N, Mitchell P, Kifley A, Rochtchina E, Hong T, Wang JJ. Incidence and progression of geographic atrophy: observations from a population-based cohort. *Ophthalmology.* 2013;120(10):2042-50.
15. Lechanteur YT, van de Ven JP, Smailhodzic D, Boon CJ, Klevering BJ, Fauser S, et al. Genetic, behavioral, and sociodemographic risk factors for second eye progression in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2012;53(9):5846-52.
16. McGuinness MB, Karahalios A, Simpson JA, Guymer RH, Robman LD, Hodge AM, et al. Past physical activity and age-related macular degeneration: the Melbourne Collaborative Cohort Study. *Br J Ophthalmol.* 2016;100(10):1353-8.
17. Klein BE, Klein R, Lee KE. Reproductive exposures, incident age-related cataracts, and age-related maculopathy in women: the beaver dam eye study. *Am J Ophthalmol.* 2000;130(3):322-6.
18. Vingerling JR, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. Age-related macular degeneration and smoking. The Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol.* 1996;114(10):1193-6.
19. Merle BM, Silver RE, Rosner B, Seddon JM. Adherence to a Mediterranean diet, genetic susceptibility, and progression to advanced macular degeneration: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(5):1196-206.
20. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science.* 2005;308(5720):385-9.
21. Thakkestian A, Han P, McEvoy M, Smith W, Hoh J, Magnusson K, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between complement factor H Y402H polymorphisms and age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet.* 2006;15(18):2784-90.

22. Fritsche LG, Igl W, Bailey JN, Grassmann F, Sengupta S, Bragg-Gresham JL, et al. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants. *Nat Genet.* 2016;48(2):134-43.
23. Yan Q, Ding Y, Liu Y, Sun T, Fritsche LG, Clemons T, et al. Genome-wide analysis of disease progression in age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet.* 2018;27(5):929-40.
24. Thee EF, Colijn JM, Cougnard-Gregoire A, Meester-Smoor MA, Verzijden T, Hoyng CB, et al. The Phenotypic Course of Age-Related Macular Degeneration for ARMS2/HTRA1: The EYE-RISK Consortium. *Ophthalmology.* 2022;129(7):752-64.
25. den Hollander AI, Mullins RF, Orozco LD, Voigt AP, Chen HH, Strunz T, et al. Systems genomics in age-related macular degeneration. *Exp Eye Res.* 2022;225:109248.
26. de Breuk A, Acar IE, Kersten E, Schijvenaars M, Colijn JM, Haer-Wigman L, et al. Development of a Genotype Assay for Age-Related Macular Degeneration: The EYE-RISK Consortium. *Ophthalmology.* 2021;128(11):1604-17.
27. Kersten E, Paun CC, Schellevis RL, Hoyng CB, Delcourt C, Lengyel I, et al. Systemic and ocular fluid compounds as potential biomarkers in age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol.* 2018;63(1):9-39.
28. Grossniklaus HE, Green WR. Choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol.* 2004;137(3):496-503.
29. Cai J, Nelson KC, Wu M, Sternberg P, Jr., Jones DP. Oxidative damage and protection of the RPE. *Prog Retin Eye Res.* 2000;19(2):205-21.
30. van Leeuwen R, Boekhoorn S, Vingerling JR, Witteman JC, Klaver CC, Hofman A, et al. Dietary intake of antioxidants and risk of age-related macular degeneration. *JAMA.* 2005;294(24):3101-7.
31. Age-Related Eye Disease Study 2 Research G, Chew EY, Clemons TE, Sangiovanni JP, Danis RP, Ferris FL, 3rd, et al. Secondary analyses of the effects of lutein/zeaxanthin on age-related macular degeneration progression: AREDS2 report No. 3. *JAMA Ophthalmol.* 2014;132(2):142-9.
32. Ugarte M, Osborne NN. Recent advances in the understanding of the role of zinc in ocular tissues. *Metallomics.* 2014;6(2):189-200.
33. Age-Related Eye Disease Study Research G. The Age-Related Eye Disease Study (AREDS): design implications. AREDS report no. 1. *Control Clin Trials.* 1999;20(6):573-600.

34. Romero S, Llorens V, Soler-Boronat A, Figueras-Roca M, Adán A, Molins B. Interlink between Inflammation and Oxidative Stress in Age-Related Macular Degeneration: Role of Complement Factor H. *Biomedicines*. 2021;9:763.
35. Ferris FL, 3rd, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(4):844-51.
36. Ruan Y, Jiang S, Gericke A. Age-Related Macular Degeneration: Role of Oxidative Stress and Blood Vessels. *Int J Mol Sci*. 2021;22(3).
37. Fleckenstein M, Mitchell P, Freund KB, Sadda S, Holz FG, Brittain C, et al. The Progression of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2018;125(3):369-90.
38. Spanish Eyes Epidemiological Study G. Prevalence of age-related macular degeneration in Spain. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(7):931-6.
39. Holz FG, Strauss EC, Schmitz-Valckenberg S, van Lookeren Campagne M. Geographic atrophy: clinical features and potential therapeutic approaches. *Ophthalmology*. 2014;121(5):1079-91.
40. Jaffe GJ, Westby K, Csaky KG, Mones J, Pearlman JA, Patel SS, et al. C5 Inhibitor Avacincaptad Pegol for Geographic Atrophy Due to Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Pivotal Phase 2/3 Trial. *Ophthalmology*. 2021;128(4):576-86.
41. Wykoff CC, Rosenfeld PJ, Waheed NK, Singh RP, Ronca N, Slakter JS, et al. Characterizing New-Onset Exudation in the Randomized Phase 2 FILLY Trial of Complement Inhibitor Pegcetacoplan for Geographic Atrophy. *Ophthalmology*. 2021;128(9):1325-36.
42. U.S Food and Drug Administration. SYFOVRE (Pegcetacoplan) ; Apellis Pharmaceuticals, Inc.: Waltham, MA, USA. 2023.
43. U.S Food and Drug Administration. IZERVAY(Avacincaptad pegol) ; IVERIC bio, Inc.: Parsippany, NJ, USA. 2023.
44. Blasiak J. Senescence in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 2020;77.
45. Bhisitkul RB, Mendes TS, Rofagha S, Enanoria W, Boyer DS, Sadda SR, et al. Macular atrophy progression and 7-year vision outcomes in subjects from the ANCHOR, MARINA, and HORIZON studies: the SEVEN-UP study. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(5):915-24 e2.

46. Shibuya M. Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) and Its Receptor (VEGFR) Signaling in Angiogenesis: A Crucial Target for Anti- and Pro-Angiogenic Therapies. *Genes Cancer*. 2011;2(12):1097-105.
47. Srivastava SK, Csaky KG. Identification of well-defined intrachoroidal neovascularization by high-speed indocyanine green angiography. *Retina*. 2003;23(5):712-4.
48. Tang K, Si JK, Guo DD, Cui Y, Du YX, Pan XM, et al. Ranibizumab alone or in combination with photodynamic therapy vs photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy: a systematic review and Meta-analysis. *Int J Ophthalmol*. 2015;8(5):1056-66.
49. Wang W, He M, Zhang X. Combined intravitreal anti-VEGF and photodynamic therapy versus photodynamic monotherapy for polypoidal choroidal vasculopathy: a systematic review and meta-analysis of comparative studies. *PLoS One*. 2014;9(10):e110667.
50. Fenner BJ, Cheung CMG, Sim SS, Lee WK, Staurenghi G, Lai TYY, et al. Evolving treatment paradigms for PCV. *Eye (Lond)*. 2022;36(2):257-65.
51. Viola F, Massacesi A, Orzalesi N, Ratiglia R, Staurenghi G. Retinal angiomatous proliferation: natural history and progression of visual loss. *Retina*. 2009;29(6):732-9.
52. Yannuzzi LA, Negrao S, Iida T, Carvalho C, Rodriguez-Coleman H, Slakter J, et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. 2001. *Retina*. 2012;32 Suppl 1:416-34.
53. Inoue M, Arakawa A, Yamane S, Kadonosono K. Long-term results of intravitreal ranibizumab for the treatment of retinal angiomatous proliferation and utility of an advanced RPE analysis performed using spectral-domain optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(7):956-60.
54. Matsumoto H, Sato T, Morimoto M, Mukai R, Takahashi M, Hiroe T, et al. Treat-and-Extend Regimen with Aflibercept for Retinal Angiomatous Proliferation. *Retina*. 2016;36(12):2282-9.
55. Querques G, Srouf M, Massamba N, Georges A, Ben Moussa N, Rafaeli O, et al. Functional characterization and multimodal imaging of treatment-naïve "quiescent" choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013;54(10):6886-92.
56. Heiferman MJ, Fawzi AA. Progression of subclinical choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *PLoS One*. 2019;14(6):e0217805.

57. de Oliveira Dias JR, Zhang Q, Garcia JMB, Zheng F, Motulsky EH, Roisman L, et al. Natural History of Subclinical Neovascularization in Nonexudative Age-Related Macular Degeneration Using Swept-Source OCT Angiography. *Ophthalmology*. 2018;125(2):255-66.
58. Schmitz-Valckenberg S, Sahel JA, Danis R, Fleckenstein M, Jaffe GJ, Wolf S, et al. Natural History of Geographic Atrophy Progression Secondary to Age-Related Macular Degeneration (Geographic Atrophy Progression Study). *Ophthalmology*. 2016;123(2):361-8.
59. Nittala MG, Ruiz-Garcia H, Sadda SR. Accuracy and reproducibility of automated drusen segmentation in eyes with non-neovascular age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(13):8319-24.
60. Schmidt-Erfurth U, Klumscha S, Waldstein SM, Bogunovic H. A view of the current and future role of optical coherence tomography in the management of age-related macular degeneration. *Eye (Lond)*. 2017;31(1):26-44.
61. Waldstein SM, Vogl WD, Bogunovic H, Sadeghipour A, Riedl S, Schmidt-Erfurth U. Characterization of Drusen and Hyperreflective Foci as Biomarkers for Disease Progression in Age-Related Macular Degeneration Using Artificial Intelligence in Optical Coherence Tomography. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138(7):740-7.
62. Vogl WD, Bogunovic H, Waldstein SM, Riedl S, Schmidt-Erfurth U. Spatio-temporal alterations in retinal and choroidal layers in the progression of age-related macular degeneration (AMD) in optical coherence tomography. *Sci Rep*. 2021;11(1):5743.
63. Ho AC, Saroj N, Baker K, Vitti R, Berliner AJ, Thompson D, et al. Impact of Baseline Characteristics on Treatment Response to Intravitreal Aflibercept Injection for Wet Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Retina*. 2018;2(7):676-83.
64. Chakravarthy U, Havilio M, Syntosi A, Pillai N, Wilkes E, Benyamini G, et al. Impact of macular fluid volume fluctuations on visual acuity during anti-VEGF therapy in eyes with nAMD. *Eye (Lond)*. 2021;35(11):2983-90.
65. Metrangolo C, Donati S, Mazzola M, Fontanel L, Messina W, D'Alterio G, et al. OCT Biomarkers in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Narrative Review. *J Ophthalmol*. 2021;2021:9994098.
66. Wylegala A, Teper S, Dobrowolski D, Wylegala E. Optical coherence angiography: A review. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(41):e4907.

67. Wilde C, Patel M, Lakshmanan A, Amankwah R, Dhar-Munshi S, Amoaku W, et al. The diagnostic accuracy of spectral-domain optical coherence tomography for neovascular age-related macular degeneration: a comparison with fundus fluorescein angiography. *Eye (Lond)*. 2015;29(5):602-9; quiz 10.
68. Coscas GJ, Lupidi M, Coscas F, Cagini C, Souied EH. OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY ANGIOGRAPHY VERSUS TRADITIONAL MULTIMODAL IMAGING IN ASSESSING THE ACTIVITY OF EXUDATIVE AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION: A New Diagnostic Challenge. *Retina*. 2015;35(11):2219-28.
69. Khatri A, Pandey A, Joshi K, Singh K, Prasai G, Pradhan E, et al. Redefining response in wet AMD to anti VEGF therapy based on non-OCTA versus OCTA evaluation. *Eur J Ophthalmol*. 2022;32(5):2719-25.
70. Sarks JP, Sarks SH, Killingsworth MC. Evolution of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium. *Eye (Lond)*. 1988;2 (Pt 5):552-77.
71. Xu K, Tzankova V, Li C, Sharma S. Intravenous fluorescein angiography-associated adverse reactions. *Can J Ophthalmol*. 2016;51(5):321-5.
72. Tomi A, Marin I. Angiofluorographic aspects in age-related macular degeneration. *J Med Life*. 2014;7 Spec No. 4(Spec Iss 4):4-17.
73. Jeong A, Yao X, Lee K, Park SH, Sagong M. Clinical implications of choroidal vascular brightness using ultra-widefield indocyanine green angiography in polypoidal choroidal vasculopathy. *Sci Rep*. 2023;13(1):6400.
74. Sen P, Manayath G, Shroff D, Salloju V, Dhar P. Polypoidal Choroidal Vasculopathy: An Update on Diagnosis and Treatment. *Clin Ophthalmol*. 2023;17:53-70.
75. Mullins RF, Schoo DP, Sohn EH, Flamme-Wiese MJ, Workamelahu G, Johnston RM, et al. The membrane attack complex in aging human choriocapillaris: relationship to macular degeneration and choroidal thinning. *Am J Pathol*. 2014;184(11):3142-53.
76. Sarkar A, Jayesh Sodha S, Junnuthula V, Kolimi P, Dyawanapelly S. Novel and investigational therapies for wet and dry age-related macular degeneration. *Drug Discov Today*. 2022;27(8):2322-32.
77. Bakri SJ, Bektas M, Sharp D, Luo R, Sarda SP, Khan S. Geographic atrophy: Mechanism of disease, pathophysiology, and role of the complement system. *J Manag Care Spec Pharm*. 2023;29(5-a Suppl):S2-S11.
78. Ribatti D. Napoleone Ferrara and the saga of vascular endothelial growth factor. *Endothelium*. 2008;15(1):1-8.

79. Eng VA, Rayess N, Nguyen HV, Leng T. Complete RPE and outer retinal atrophy in patients receiving anti-VEGF treatment for neovascular age-related macular degeneration. *PLoS One*. 2020;15(5):e0232353.
80. Bakri SJ, Thorne JE, Ho AC, Ehlers JP, Schoenberger SD, Yeh S, et al. Safety and Efficacy of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapies for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2019;126(1):55-63.
81. Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;3(3):CD005139.
82. U.S. Food and Drug administration. Macugen; Gilead Sciences, Inc.: San Simas, CA, USA. 2004.
83. Schmid-Kubista KE, Krebs I, Ansari-Shahrezaei S, Haas P, Hagen S, Binder S. Comparing treatment of neovascular age-related macular degeneration with sequential intravitreal Avastin and Macugen versus intravitreal mono-therapy--a pilot study. *Curr Eye Res*. 2011;36(10):958-63.
84. U.S Food and Drug Administration. AVASTIN (Bevacizumab) ; Genentech, Inc.: South San Francisco, CA, USA. 2004.
85. Tufail A, Patel PJ, Egan C, Hykin P, da Cruz L, Gregor Z, et al. Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC Trial): multicentre randomised double masked study. *BMJ*. 2010;340:c2459.
86. Group CR, Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2011;364(20):1897-908.
87. Investigators IS, Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, et al. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1399-411.
88. Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G, Mauget-Faysse M, Behar-Cohen F, Decullier E, et al. Ranibizumab versus Bevacizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Results from the GEFAL Noninferiority Randomized Trial. *Ophthalmology*. 2013;120(11):2300-9.
89. U.S Food and Drug Administration. LUCENTIS (Ranibizumab) ; Genentech, Inc.: South San Francisco, CA, USA. 2006.

90. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419-31.
91. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009;116(1):57-65 e5.
92. Rofagha S, Bhisitkul RB, Boyer DS, Sadda SR, Zhang K, Group S-US. Seven-year outcomes in ranibizumab-treated patients in ANCHOR, MARINA, and HORIZON: a multicenter cohort study (SEVEN-UP). *Ophthalmology*. 2013;120(11):2292-9.
93. U.S. Food and Drug Administration. EYLEA (Aflibercept); Regeneron Pharmaceuticals, Inc.: Tarrytown, NY, USA. 2018.
94. Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik JF, Brown DM, Chong V, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration: ninety-six-week results of the VIEW studies. *Ophthalmology*. 2014;121(1):193-201.
95. Ohji M, Takahashi K, Okada AA, Kobayashi M, Matsuda Y, Terano Y, et al. Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept Treat-and-Extend Regimens in Exudative Age-Related Macular Degeneration: 52- and 96-Week Findings from ALTAIR : A Randomized Controlled Trial. *Adv Ther*. 2020;37(3):1173-87.
96. Yannuzzi NA, Freund KB. Brolucizumab: evidence to date in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol*. 2019;13:1323-9.
97. European Medicines Agency. Assessment Report; Novartis Europharm Limited: Dublin, Ireland. 2019.
98. Agostini H, Mulyukov Z, Tsilimbaris M, Calvo P, Bucher F, Gaucher D, et al. Comparison of the Efficacy of Brolucizumab with Natural Disease Progression in Wet AMD Using Clinical Data from the Phase III HAWK and HARRIER Trials and Modelled Placebo Data. *Curr Eye Res*. 2020;45(10):1298-301.
99. U.S Food and Drug Administration. Vabysmo(Faricimab) ; Genentech, Inc.: South San Francisco, CA, USA. 2022.
100. Heier JS, Khanani AM, Quezada Ruiz C, Basu K, Ferrone PJ, Brittain C, et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*. 2022;399(10326):729-40.

101. Samelska K, Kupis M, Izdebska J, Kaminska A, Skopinski P. Novel approach to antiangiogenic factors in age-related macular degeneration therapy. *Cent Eur J Immunol.* 2022;47(1):117-23.
102. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1991;109(8):1109-14.
103. Evans JR, Igwe C, Jackson TL, Chong V. Radiotherapy for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;8(8):CD004004.
104. Oshima H, Iwase T, Ishikawa K, Yamamoto K, Terasaki H. Long-term results after limited macular translocation surgery for wet age-related macular degeneration. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177241.
105. Wormald R, Evans J, Smeeth L, Henshaw K. Photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(3):CD002030.
106. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, Korobelnik JF, Schlingemann RO, Axer-Siegel R, et al. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology.* 2011;118(5):831-9.
107. Holz FG, Amoaku W, Donate J, Guymer RH, Kellner U, Schlingemann RO, et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology.* 2011;118(4):663-71.
108. Singer MA, Awh CC, Sadda S, Freeman WR, Antoszyk AN, Wong P, et al. HORIZON: an open-label extension trial of ranibizumab for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2012;119(6):1175-83.
109. Mones J. A review of ranibizumab clinical trial data in exudative age-related macular degeneration and how to translate it into daily practice. *Ophthalmologica.* 2011;225(2):112-9.
110. Richard G, Mones J, Wolf S, Korobelnik JF, Guymer R, Goldstein M, et al. Scheduled versus Pro Re Nata Dosing in the VIEW Trials. *Ophthalmology.* 2015;122(12):2497-503.
111. Haga A, Kawaji T, Ideta R, Inomata Y, Tanihara H. Treat-and-extend versus every-other-month regimens with aflibercept in age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol.* 2018;96(3):e393-e8.
112. Stattin M, Haas AM, Ahmed D, Graf A, Krepler K, Ansari-Shahrezaei S. Evaluation of a calculation model to estimate the impact of the COVID-19 pandemic lockdown on visual acuity in neovascular AMD. *Eur J Ophthalmol.* 2022;32(4):2312-8.

113. Han X, Chen Y, Gordon I, Safi S, Lingham G, Evans J, et al. A Systematic Review of Clinical Practice Guidelines for Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmic Epidemiol.* 2023;30(3):213-20.
114. Day S, Acquah K, Mruthyunjaya P, Grossman DS, Lee PP, Sloan FA. Ocular complications after anti-vascular endothelial growth factor therapy in Medicare patients with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2011;152(2):266-72.
115. Meyer CH, Michels S, Rodrigues EB, Hager A, Mennel S, Schmidt JC, et al. Incidence of rhegmatogenous retinal detachments after intravitreal antivascular endothelial factor injections. *Acta Ophthalmol.* 2011;89(1):70-5.
116. Bressler NM, Boyer DS, Williams DF, Butler S, Francom SF, Brown B, et al. Cerebrovascular accidents in patients treated for choroidal neovascularization with ranibizumab in randomized controlled trials. *Retina.* 2012;32(9):1821-8.
117. Christakis PG, Agron E, Klein ML, Clemons TE, Campbell JP, Ferris FL, et al. Incidence of Macular Atrophy after Untreated Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Age-Related Eye Disease Study Report 40. *Ophthalmology.* 2020;127(6):784-92.
118. Schmitz-Valckenberg S. The Journey of "Geographic Atrophy" through Past, Present, and Future. *Ophthalmologica.* 2017;237(1):11-20.
119. Age-Related Eye Disease Study Research G. The Age-Related Eye Disease Study system for classifying age-related macular degeneration from stereoscopic color fundus photographs: the Age-Related Eye Disease Study Report Number 6. *Am J Ophthalmol.* 2001;132(5):668-81.
120. Curcio CA, Zanzottera EC, Ach T, Balaratnasingam C, Freund KB. Activated Retinal Pigment Epithelium, an Optical Coherence Tomography Biomarker for Progression in Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58(6):BIO211-BIO26.
121. Sadda SR, Guymer R, Holz FG, Schmitz-Valckenberg S, Curcio CA, Bird AC, et al. Consensus Definition for Atrophy Associated with Age-Related Macular Degeneration on OCT: Classification of Atrophy Report 3. *Ophthalmology.* 2018;125(4):537-48.
122. Guymer RH, Rosenfeld PJ, Curcio CA, Holz FG, Staurenghi G, Freund KB, et al. Incomplete Retinal Pigment Epithelial and Outer Retinal Atrophy in Age-Related Macular Degeneration: Classification of Atrophy Meeting Report 4. *Ophthalmology.* 2020;127(3):394-409.
123. Ji MH, Callaway NF, Ludwig CA, Vail D, Al-Moujahed A, Rosenblatt TR, et al. Visual acuity and progression of macular atrophy in patients receiving intravitreal anti-VEGF for age-related macular degeneration. *Eur J Ophthalmol.* 2022;32(1):429-35.

124. Kaszubski P, Ben Ami T, Saade C, Smith RT. Geographic Atrophy and Choroidal Neovascularization in the Same Eye: A Review. *Ophthalmic Res.* 2016;55(4):185-93.
125. Long D, Kanan Y, Shen J, Hackett SF, Liu Y, Hafiz Z, et al. VEGF/VEGFR2 blockade does not cause retinal atrophy in AMD-relevant models. *JCI Insight.* 2018;3(10).
126. Gillies MC, Hunyor AP, Arnold JJ, Guymer RH, Wolf S, Pecher FL, et al. Macular Atrophy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Clinical Trial Comparing Ranibizumab and Aflibercept (RIVAL Study). *Ophthalmology.* 2020;127(2):198-210.
127. Gune S, Abdelfattah NS, Karamat A, Balasubramanian S, Marion KM, Morgenthien E, et al. Spectral-Domain OCT-Based Prevalence and Progression of Macular Atrophy in the HARBOR Study for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 2020;127(4):523-32.
128. Richardson QR, Zhang Y, Deiner MS, Wang ST, Bhisitkul JM, Arnold BF, et al. Macular Atrophy Incidence, Progression, and Visual Acuity Effects in 5-Year Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina.* 2022;53(10):546-52.
129. Little K, Ma JH, Yang N, Chen M, Xu H. Myofibroblasts in macular fibrosis secondary to neovascular age-related macular degeneration - the potential sources and molecular cues for their recruitment and activation. *EBioMedicine.* 2018;38:283-91.
130. Tenbrock L, Wolf J, Boneva S, Schlecht A, Agostini H, Wieghofer P, et al. Subretinal fibrosis in neovascular age-related macular degeneration: current concepts, therapeutic avenues, and future perspectives. *Cell Tissue Res.* 2022;387(3):361-75.
131. Bachmeier I, Armendariz BG, Yu S, Jager RJ, Ebner A, Glittenberg C, et al. Fibrosis in neovascular age-related macular degeneration: A review of definitions based on clinical imaging. *Surv Ophthalmol.* 2023;68(5):835-48.
132. Ishikawa K, Kannan R, Hinton DR. Molecular mechanisms of subretinal fibrosis in age-related macular degeneration. *Exp Eye Res.* 2016;142:19-25.
133. Cheong KX, Cheong CMG, Teo KYC. Review of Fibrosis in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2023;246:192-222.
134. Mettu PS, Allingham MJ, Cousins SW. Incomplete response to Anti-VEGF therapy in neovascular AMD: Exploring disease mechanisms and therapeutic opportunities. *Prog Retin Eye Res.* 2021;82:100906.
135. Heier JS, Brown DM, Chong V, Korobelnik JF, Kaiser PK, Nguyen QD, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2012;119(12):2537-48.

136. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, Jaffe GJ, Schmidt-Erfurth U, Brown DM, et al. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2020;127(1):72-84.
137. Amoaku WM, Chakravarthy U, Gale R, Gavin M, Ghanchi F, Gibson J, et al. Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD. *Eye (Lond)*. 2015;29(6):721-31.
138. Rosenfeld PJ. Bevacizumab versus ranibizumab for AMD. *N Engl J Med*. 2011;364(20):1966-7.
139. Curcio CA, Medeiros NE, Millican CL. Photoreceptor loss in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996;37(7):1236-49.
140. Organization WH. Definitions of blindness and visual impairment.2012. Aviable from : [https:// www.who.int](https://www.who.int).
141. Daiber HF, Gnugnoli DM. Visual Acuity. StatPearls. Treasure Island (FL) ineligible companies. Disclosure: David Gnugnoli declares no relevant financial relationships with ineligible companies.2023.
142. Vingopoulos F, Bannerman A, Zhou P, Koch T, Wescott HE, Kim L, et al. Towards the validation of quantitative contrast sensitivity as a clinical endpoint: correlations with vision-related quality of life in bilateral AMD. *Br J Ophthalmol*. 2023.
143. Krogh Nielsen M, Hinnerskov JMV, Sorensen TL. Geographic atrophy - Signs, symptoms, and quality of life. *Acta Ophthalmol*. 2023;101(8):896-902.
144. Kaltenegger K, Kuester S, Altpeter-Ott E, Eschweiler GW, Cordey A, Ivanov IV, et al. Effects of home reading training on reading and quality of life in AMD-a randomized and controlled study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2019;257(7):1499-512.
145. Virgili G, Acosta R, Bentley SA, Giacomelli G, Allcock C, Evans JR. Reading aids for adults with low vision. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4(4):CD003303.
146. Abdin AD, Eppinger A, Aljundi W, Abu-Dail Y, Munteanu C, Weinstein I, et al. Vision-Related Quality of Life among Patients with Different Types of Age-Related Macular Degeneration. *Klin Monbl Augenheilkd*. 2023.
147. Gabrielle PH, Maitrias S, Nguyen V, Arnold JJ, Squirrell D, Arnould L, et al. Incidence, risk factors and outcomes of submacular haemorrhage with loss of vision in neovascular age-related macular degeneration in daily clinical practice: data from the FRB! registry. *Acta Ophthalmol*. 2022;100(8):e1569-e78.

148. Kunzel SH, Moller PT, Lindner M, Goerdts L, Nadal J, Schmid M, et al. Determinants of Quality of Life in Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2020;61(5):63.
149. Ryu SJ, Lee WJ, Tarver LB, Shin YU, Kang MH, Seong M, et al. Depressive Symptoms and Quality of Life in Age-related Macular Degeneration Based on Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES). *Korean J Ophthalmol.* 2017;31(5):412-23.
150. Jacob L, Spiess A, Kostev K. Prevalence of depression, anxiety, adjustment disorders, and somatoform disorders in patients with age-related macular degeneration in Germany. *Ger Med Sci.* 2017;15:Doc04.
151. Rezapour J, Schuster AK, Nickels S, Korb CA, Elbaz H, Peto T, et al. Prevalence and new onset of depression and anxiety among participants with AMD in a European cohort. *Sci Rep.* 2020;10(1):4816.
152. Blasiak J, Watala C, Tuuminen R, Kivinen N, Koskela A, Uusitalo-Jarvinen H, et al. Expression of VEGFA-regulating miRNAs and mortality in wet AMD. *J Cell Mol Med.* 2019;23(12):8464-71.
153. Johnston RL, Lee AY, Buckle M, Antcliff R, Bailey C, McKibbin M, et al. UK Age-Related Macular Degeneration Electronic Medical Record System (AMD EMR) Users Group Report IV: Incidence of Blindness and Sight Impairment in Ranibizumab-Treated Patients. *Ophthalmology.* 2016;123(11):2386-92.
154. García Aguado J SR-CF, Colomer Revuelta J, Cortés Rico O, Esparza Olcina MJ, Galbe Sánchez-Ventura J, et al. . Valoración de la agudeza visual. . *Rev Pediatr Aten Primaria* 2016;18:267-74.
155. Vogt D, Deiters V, Herold TR, Guenther SR, Kortuem KU, Priglinger SG, et al. Optimal Patient Adherence and Long-Term Treatment Outcomes of Neovascular Age-Related Macular Degeneration in Real-Life. *Curr Eye Res.* 2022;47(6):889-96.
156. Corazza P, D'Alterio FM, Kabbani J, Alam MMR, Mercuri S, Orleans HO, et al. Long-term outcomes of intravitreal anti-VEGF therapies in patients affected by neovascular age-related macular degeneration: a real-life study. *BMC Ophthalmol.* 2021;21(1):300.
157. Arrigo A, Saladino A, Aragona E, Mercuri S, Intorini U, Bandello F, et al. Different Outcomes of Anti-VEGF Treatment for Neovascular AMD according to Neovascular Subtypes and Baseline Features: 2-Year Real-Life Clinical Outcomes. *Biomed Res Int.* 2021;2021:5516981.
158. Zarbin M. Real Life Outcomes vs. Clinical Trial Results. *J Ophthalmic Vis Res.* 2019;14(1):88-92.

159. Chong V. Ranibizumab for the treatment of wet AMD: a summary of real-world studies. *Eye (Lond)*. 2016;30(2):270-86.
160. Wolf A, Kampik A. Efficacy of treatment with ranibizumab in patients with wet age-related macular degeneration in routine clinical care: data from the COMPASS health services research. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2014;252(4):647-55.
161. Weber M, Kodjikian L, Coscas F, Faure C, Aubry I, Dufour I, et al. Impact of intravitreal aflibercept dosing regimens in treatment-naïve patients with neovascular age-related macular degeneration in routine clinical practice in France: results from the RAINBOW study. *BMJ Open Ophthalmol*. 2020;5(1):e000377.
162. Vaze A, Fraser-Bell S, Gillies M. Consequences of long-term discontinuation of vascular endothelial growth factor inhibitor therapy in the patients with neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(8):e697-8.
163. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research G, Maguire MG, Martin DF, Ying GS, Jaffe GJ, Daniel E, et al. Five-Year Outcomes with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*. 2016;123(8):1751-61.
164. Peden MC, Suner IJ, Hammer ME, Grizzard WS. Long-term outcomes in eyes receiving fixed-interval dosing of anti-vascular endothelial growth factor agents for wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2015;122(4):803-8.
165. Engelbert M, Zweifel SA, Freund KB. "Treat and extend" dosing of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy for type 3 neovascularization/retinal angiomatous proliferation. *Retina*. 2009;29(10):1424-31.
166. Wecker T, Ehlken C, Buhler A, Lange C, Agostini H, Bohringer D, et al. Five-year visual acuity outcomes and injection patterns in patients with pro-re-nata treatments for AMD, DME, RVO and myopic CNV. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(3):353-9.
167. Keenan TD, Vitale S, Agron E, Domalpally A, Antoszyk AN, Elman MJ, et al. Visual Acuity Outcomes after Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Age-Related Eye Disease Study 2 Report Number 19. *Ophthalmol Retina*. 2020;4(1):3-12.
168. Kwon YH, Lee DK, Kim HE, Kwon OW. Predictive findings of visual outcome in spectral domain optical coherence tomography after ranibizumab treatment in age-related macular degeneration. *Korean J Ophthalmol*. 2014;28(5):386-92.
169. van Asten F, Rovers MM, Lechanteur YT, Smailhodzic D, Muether PS, Chen J, et al. Predicting non-response to ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Epidemiol*. 2014;21(6):347-55.

170. Lovestam Adrian M, Vassilev ZP, Westborg I. Baseline visual acuity as a prognostic factor for visual outcomes in patients treated with aflibercept for wet age-related macular degeneration: data from the INSIGHT study using the Swedish Macula Register. *Acta Ophthalmol.* 2019;97(1):91-8.
171. Kim LN, Mehta H, Barthelmes D, Nguyen V, Gillies MC. Metaanalysis of Real-World Outcomes of Intravitreal Ranibizumab for the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Retina.* 2016;36(8):1418-31.
172. Izquierdo-Serra J, Martin-Pinardel R, Moll-Udina A, Bernal-Morales C, Garay-Aramburu G, Sanchez-Monroy J, et al. Macular Neovascularization Type Influence on Anti-VEGF Intravitreal Therapy Outcomes in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Retina.* 2023.
173. Kang S, Roh YJ. One-year results of intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration and clinical responses of various subgroups. *Jpn J Ophthalmol.* 2009;53(4):389-95.
174. Fasler K, Fu DJ, Moraes G, Wagner S, Gokhale E, Kortuem K, et al. Moorfields AMD database report 2: fellow eye involvement with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol.* 2020;104(5):684-90.
175. Hernandez R, Kennedy C, Banister K, Goulao B, Cook J, Sivaprasad S, et al. Early detection of neovascular age-related macular degeneration: an economic evaluation based on data from the EDNA study. *Br J Ophthalmol.* 2022;106(12):1754-61.
176. Chaudhuri M, Hassan Y, Bakka Vemana PPS, Bellary Pattanashetty MS, Abdin ZU, Siddiqui HF. Age-Related Macular Degeneration: An Exponentially Emerging Imminent Threat of Visual Impairment and Irreversible Blindness. *Cureus.* 2023;15(5):e39624.
177. Mehta H, Kim LN, Mathis T, Zalmay P, Ghanchi F, Amoaku WM, et al. Trends in Real-World Neovascular AMD Treatment Outcomes in the UK. *Clin Ophthalmol.* 2020;14:3331-42.
178. Coco RM, Sanabria MR, Castrejon M, Lopez-Galvez MI, Monje-Fernandez L, Fernandez-Munoz M, et al. Funduscopy results after 4-year follow-up treatment with ranibizumab for age-related macular degeneration in a region of Spain. *BMC Ophthalmol.* 2014;14:138.
179. Relton SD, Chi GC, Lotery AJ, West RM, Real world AMDtoEMRUG, McKibbin M. Associations with baseline visual acuity in 12,414 eyes starting treatment for neovascular AMD. *Eye (Lond).* 2023;37(8):1652-8.
180. Gale R, Korobelnik JF, Yang Y, Wong TY. Characteristics and Predictors of Early and Delayed Responders to Ranibizumab Treatment in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Retrospective Analysis from the ANCHOR, MARINA, HARBOR, and CATT Trials. *Ophthalmologica.* 2016;236(4):193-200.

181. Casparis H, Lindsley K, Kuo IC, Sikder S, Bressler NB. Surgery for cataracts in people with age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;6(6):CD006757.
182. Tang HY, Rosen M, Granstam E. Cataract surgery in neovascular AMD: impact on visual acuity and disease activity. *BMC Ophthalmol*. 2023;23(1):276.
183. Rosenfeld PJ, Shapiro H, Ehrlich JS, Wong P, Marina, Groups AS. Cataract surgery in ranibizumab-treated patients with neovascular age-related macular degeneration from the phase 3 ANCHOR and MARINA trials. *Am J Ophthalmol*. 2011;152(5):793-8.
184. Saleh R, Karpe A, Zinkernagel MS, Munk MR. Inner retinal layer change in glaucoma patients receiving anti-VEGF for neovascular age related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(4):817-24.
185. Weber M, Velasque L, Coscas F, Faure C, Aubry I, Cohen SY, et al. 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*. 2019;4(1):e000109.
186. Holz FG, Tadayoni R, Beatty S, Berger AR, Cereda MG, Hykin P, et al. Determinants of visual acuity outcomes in eyes with neovascular AMD treated with anti-VEGF agents: an instrumental variable analysis of the AURA study. *Eye (Lond)*. 2016;30(8):1063-71.
187. Gillies MC, Campain A, Barthelmes D, Simpson JM, Arnold JJ, Guymer RH, et al. Long-Term Outcomes of Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Data from an Observational Study. *Ophthalmology*. 2015;122(9):1837-45.
188. Daniel E, Pan W, Ying GS, Kim BJ, Grunwald JE, Ferris FL, 3rd, et al. Development and Course of Scars in the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*. 2018;125(7):1037-46.
189. Llorente-Gonzalez S, Hernandez M, Gonzalez-Zamora J, Bilbao-Malave V, Fernandez-Robredo P, Saenz-de-Viteri M, et al. The role of retinal fluid location in atrophy and fibrosis evolution of patients with neovascular age-related macular degeneration long-term treated in real world. *Acta Ophthalmol*. 2022;100(2):e521-e31.
190. Roh M, Lains I, Shin HJ, Park DH, Mach S, Vavvas DG, et al. Microperimetry in age-related macular degeneration: association with macular morphology assessed by optical coherence tomography. *Br J Ophthalmol*. 2019;103(12):1769-76.
191. Cheung CMG, Grewal DS, Teo KYC, Gan A, Mohla A, Chakravarthy U, et al. The Evolution of Fibrosis and Atrophy and Their Relationship with Visual Outcomes in Asian Persons with Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Retina*. 2019;3(12):1045-55.

192. Enriquez-Fuentes JE, Oribio-Quinto C, Pascual-Santiago MA, Alarcon-Garcia AD, Fernandez-Vigo JI. Long-term results of treatment of neovascular age-related macular degeneration using antiangiogenic drugs: A review of the literature. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed)*. 2024.
193. Unver YB, Yavuz GA, Bekiroglu N, Presti P, Li W, Sinclair SH. Relationships between clinical measures of visual function and anatomic changes associated with bevacizumab treatment for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Eye (Lond)*. 2009;23(2):453-60.
194. Evans RN, Reeves BC, Phillips D, Muldrew KA, Rogers C, Harding SP, et al. Long-term Visual Outcomes after Release from Protocol in Patients who Participated in the Inhibition of VEGF in Age-related Choroidal Neovascularisation (IVAN) Trial. *Ophthalmology*. 2020;127(9):1191-200.
195. Sanabria MR, Calles-Monar PS, Alonso-Tarancon AM, Coco-Martin RM, Mayo-Iscar A. Impact of COVID-19 Confinement on Quality of Life of Patients with Age-Related Macular Degeneration: A Two-Wave Panel Study. *J Clin Med*. 2023;12(6).
196. Borrelli E, Grosso D, Vella G, Sacconi R, Battista M, Querques L, et al. Short-term outcomes of patients with neovascular exudative AMD: the effect of COVID-19 pandemic. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020;258(12):2621-8.
197. Arruabarrena C, Montejano-Milner R, de Aragon F, Allendes G, Teus MA. Results of the treatment of patients with exudative AMD during the COVID-19 pandemic. *Arch Soc Esp Oftalmol (Engl Ed)*. 2022;97(4):184-90.
198. Arnon R, Pikkell J, Yahalomi T, Stanescu N, Wood K, Leshno A, et al. The negative impact of COVID-19 pandemic on age-related macular degeneration patients treated with intravitreal bevacizumab injections. *Int Ophthalmol*. 2022;42(11):3387-95.
199. Wasser LM, Weill Y, Brosh K, Magal I, Potter M, Strassman I, et al. The Impact of COVID-19 on Intravitreal Injection Compliance. *SN Compr Clin Med*. 2020;2(12):2546-9.
200. Stattin M, Ahmed D, Graf A, Haas AM, Kicking S, Jacob M, et al. The Effect of Treatment Discontinuation During the COVID-19 Pandemic on Visual Acuity in Exudative Neovascular Age-Related Macular Degeneration: 1-Year Results. *Ophthalmol Ther*. 2021;10(4):935-45.
201. Shor R, Segal O, Mimouni M, Greenbaum E, Zur D, Trivizki O, et al. Impact of cCOVID-19 pandemic lockdowns on visual acuity of patients with neovascular AMD: A Large Cohort. *Retina*. 2022;42(8):1529-35.
202. Wickman I, Lovestam-Adrian M, Granstam E, Kjellstrom U, Schroeder M. The impact of COVID-19 on aflibercept treatment of neovascular AMD in Sweden - data from the Swedish Macula Register. *BMC Ophthalmol*. 2024;24(1):49.

203. Zarranz-Ventura J, Parrado-Carrillo A, Nguyen V, Sararols L, Garay-Aramburu G, Puzo M, et al. Creation of a neovascular age-related macular degeneration national database using a web-based platform: Fight Retinal Blindness Spain. Report 1: Visual outcomes. *Clin Exp Ophthalmol*. 2022;50(3):312-24.
204. Wickremasinghe SS, Janakan V, Sandhu SS, Amirul-Islam FM, Abedi F, Guymer RH. Implication of Recurrent or Retained Fluid on Optical Coherence Tomography for Visual Acuity during Active Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration with a Treat and Extend Protocol. *Retina*. 2016;36(7):1331-9.
205. Golbaz I, Ahlers C, Stock G, Schutze C, Schriefl S, Schlanitz F, et al. Quantification of the therapeutic response of intraretinal, subretinal, and subpigment epithelial compartments in exudative AMD during anti-VEGF therapy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52(3):1599-605.
206. Hoerster R, Muether PS, Sitniska V, Kirchhof B, Fauser S. Fibrovascular pigment epithelial detachment is a risk factor for long-term visual decay in neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2014;34(9):1767-73.
207. Schmidt-Erfurth U, Waldstein SM, Deak GG, Kundi M, Simader C. Pigment epithelial detachment followed by retinal cystoid degeneration leads to vision loss in treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2015;122(4):822-32.
208. Dirani A, Ambresin A, Marchionno L, Decugis D, Mantel I. Factors Influencing the Treatment Response of Pigment Epithelium Detachment in Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2015;160(4):732-8 e2.
209. Siedlecki J, Fischer C, Schworm B, Kreutzer TC, Luft N, Kortuem KU, et al. Impact of Sub-Retinal Fluid on the Long-Term Incidence of Macular Atrophy in Neovascular Age-related Macular Degeneration under Treat & Extend Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors. *Sci Rep*. 2020;10(1):8036.
210. Santana A, Romero-Morales V, Abraham N, Somisetty S, Fogel-Levin M, Bousquet E, et al. Non-neovascular fluid in age-related macular degeneration: observe-and-extend regimen in a case-series study. *Can J Ophthalmol*. 2023;58(6):592-600.
211. Chaudhary V, Holz FG, Wolf S, Midena E, Souied EH, Allmeier H, et al. Association Between Visual Acuity and Fluid Compartments with Treat-and-Extend Intravitreal Aflibercept in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: An ARIES Post Hoc Analysis. *Ophthalmol Ther*. 2022;11(3):1119-30.
212. Kim KT, Chae JB, Lee S, Seo EJ, Kim DY. Analyses of the effects of persistent subretinal fluid on visual/anatomic outcomes according to the type of macular neovascularization during the relaxed treat-and-extend protocol in age-related macular degeneration patients. *BMC Ophthalmol*. 2021;21(1):294.

213. Ricci F, Parravano M, Regine F, Sciamanna M, Tedeschi M, Missiroli F, et al. Aflibercept in persistent neovascular AMD: comparison of different treatment strategies in switching therapy. *Eye (Lond)*. 2017;31(1):163-4.
214. Hussein ZR, Omar SK, Alkazraji RAM, Alsamarrai AN, Alrubaye HS, Al-Hussaniy HA. Efficacy of Aflibercept as initial treatment for neovascular age-related macular degeneration in an Iraqi patient sample. *J Med Life*. 2023;16(2):235-43.
215. Chandra S, Arpa C, Menon D, Khalid H, Hamilton R, Nicholson L, et al. Ten-year outcomes of anti-vascular endothelial growth factor therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Eye (Lond)*. 2020;34(10):1888-96.
216. Zinkernagel MS, Wolf S, Ebner A. Fluctuations in Pigment Epithelial Detachment and Retinal Fluid Using a Bimonthly Treatment Regimen with Aflibercept for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmologica*. 2016;235(1):42-8.
217. Ohji M, Okada AA, Sasaki K, Moon SC, Machewitz T, Takahashi K, et al. Relationship between retinal fluid and visual acuity in patients with exudative age-related macular degeneration treated with intravitreal aflibercept using a treat-and-extend regimen: subgroup and post-hoc analyses from the ALTAIR study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021;259(12):3637-47.
218. Qin VL, Young J, Silva FQ, Conti FF, Singh RP. Outcomes of patients with exudative age-related macular degeneration treated with anti-vascular endothelial growth factor therapy for three or more years : A Review of Current Outcomes. *Retina*. 2018;38(8):1500-8.
219. Simader C, Ritter M, Bolz M, Deak GG, Mayr-Sponer U, Golbaz I, et al. Morphologic parameters relevant for visual outcome during anti-angiogenic therapy of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2014;121(6):1237-45.
220. Ertan E, Efe N, Sabaner MC, Dogan M. Results of the switch from intravitreal ranibizumab to intravitreal aflibercept therapy in patients with neovascular age-related macular degeneration: A 42-month retrospective real-world study. *Niger J Clin Pract*. 2021;24(12):1824-7.
221. Spooner K, Hong T, Wijeyakumar W, Chang AA. Switching to aflibercept among patients with treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration: a systematic review with meta-analysis. *Clin Ophthalmol*. 2017;11:161-77.
222. Amoaku WM, Chakravarthy U, Gale R, Gavin M, Ghanchi F, Gibson J, et al. Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD. *Eye (Lond)*. 2015;29(10):1397-8.

223. Rouvas A, Datseris I, Androudi S, Tsilimbaris M, Kabanarou SA, Pharmakakis N, et al. A Real-World, Multicenter, 6-Month Prospective Study in Greece of the Effectiveness and Safety of Ranibizumab in Patients with Age-Related Macular Degeneration Who Have Inadequately Responded to Aflibercept: The "ELEVATE" Study. *Clin Ophthalmol*. 2022;16:2579-93.
224. Zuber-Laskawiec K, Kubicka-Trzaska A, Karska-Basta I, Pocij-Marciak W, Romanowska-Dixon B. Non-responsiveness and tachyphylaxis to anti-vascular endothelial growth factor treatment in naive patients with exudative age-related macular degeneration. *J Physiol Pharmacol*. 2019;70(5).
225. Broadhead GK, Hong T, Chang AA. Treating the untreatable patient: current options for the management of treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2014;92(8):713-23.
226. Shen M, Zhou H, Lu J, Li J, Jiang X, Trivizki O, et al. Choroidal Changes After Anti-VEGF Therapy in AMD Eyes With Different Types of Macular Neovascularization Using Swept-Source OCT Angiography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2023;64(13):16.
227. Moon S, Lee Y, Hwang J, Kim CG, Kim JW, Yoon WT, et al. Prediction of anti-vascular endothelial growth factor agent-specific treatment outcomes in neovascular age-related macular degeneration using a generative adversarial network. *Sci Rep*. 2023;13(1):5639.
228. Grunwald JE, Daniel E, Huang J, Ying GS, Maguire MG, Toth CA, et al. Risk of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*. 2014;121(1):150-61.
229. Jaffe GJ, Martin DF, Toth CA, Daniel E, Maguire MG, Ying GS, et al. Macular morphology and visual acuity in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*. 2013;120(9):1860-70.
230. Mares V, Schmidt-Erfurth UM, Leingang O, Fuchs P, Nehemy MB, Bogunovic H, et al. Approved AI-based fluid monitoring to identify morphological and functional treatment outcomes in neovascular age-related macular degeneration in real-world routine (FRB!). *Br J Ophthalmol*. 2023.
231. Schutze C, Wedl M, Baumann B, Pircher M, Hitzenberger CK, Schmidt-Erfurth U. Progression of retinal pigment epithelial atrophy in antiangiogenic therapy of neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2015;159(6):1100-14 e1.

232. Abdelfattah NS, Hariri AH, Al-Sheikh M, Pitetta S, Ebraheem A, Wykoff CC, et al. Topographic Correspondence of Macular Atrophy With Choroidal Neovascularization in Ranibizumab-treated Eyes of the TREX-AMD Trial. *Am J Ophthalmol*. 2018;192:84-90.
233. Keenan TD, Agron E, Domalpally A, Clemons TE, van Asten F, Wong WT, et al. Progression of Geographic Atrophy in Age-related Macular Degeneration: AREDS2 Report Number 16. *Ophthalmology*. 2018;125(12):1913-28.
234. Yehoshua Z, Rosenfeld PJ, Gregori G, Feuer WJ, Falcao M, Lujan BJ, et al. Progression of geographic atrophy in age-related macular degeneration imaged with spectral domain optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2011;118(4):679-86.
235. Sato Y, Ueda-Arakawa N, Takahashi A, Miyara Y, Hara C, Kitajima Y, et al. Clinical Characteristics and Progression of Geographic Atrophy in a Japanese Population. *Ophthalmol Retina*. 2023;7(10):901-9.
236. Gemenetzi M, Lotery AJ, Patel PJ. Risk of geographic atrophy in age-related macular degeneration patients treated with intravitreal anti-VEGF agents. *Eye (Lond)*. 2017;31(1):1-9.
237. Leroux P, Agard E, Billant J, Levron A, Bouvarel H, Badri Y, et al. Long Intervals between Intravitreal Injections Using a Treat-and-Extend Protocol in a Real-Life Context in AMD: The LIRE Study. *Ophthalmologica*. 2024;247(1):44-57.
238. Cedro L, Hoffmann L, Hatz K. Geographic Atrophy in AMD: Prognostic Factors Based on Long-Term Follow-Up. *Ophthalmic Res*. 2023;66(1):791-800.
239. Airaldi M, Cozzi M, Staurenghi G. Regression of aneurysmal type 1 neovascularization after brolucizumab injections. *Can J Ophthalmol*. 2022;57(5):e163.
240. Abdin AD, Devenijn M, Fulga R, Langenbucher A, Seitz B, Kaymak H. Prevalence of Geographic Atrophy in Advanced Age-Related Macular Degeneration (AMD) in Daily Practice. *J Clin Med*. 2023;12(14).
241. Jaffe GJ, Ying GS, Toth CA, Daniel E, Grunwald JE, Martin DF, et al. Macular Morphology and Visual Acuity in Year Five of the Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*. 2019;126(2):252-60.
242. Gayadine-Harricham Y, Rufin V, Law-Koune S, Tran THC. Four-Year Outcome of Aflibercept Treatment-Naive Patients for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Evidence from a Clinical Setting. *J Ophthalmol*. 2020;2020:7465270.
243. Abdelfattah NS, Zhang H, Boyer DS, Sadda SR. Progression of Macular Atrophy in Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration Undergoing Antivascular Endothelial Growth Factor Therapy. *Retina*. 2016;36(10):1843-50.

244. Grunwald JE, Pistilli M, Ying GS, Maguire MG, Daniel E, Martin DF, et al. Growth of geographic atrophy in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*. 2015;122(4):809-16.
245. Garweg JG. [Atrophy of the macula in the context of its wet, age-related degeneration : An inescapable consequence of anti-VEGF therapy?]. *Ophthalmologie*. 2016;113(12):1036-45.
246. Daniel E, Toth CA, Grunwald JE, Jaffe GJ, Martin DF, Fine SL, et al. Risk of scar in the comparison of age-related macular degeneration treatments trials. *Ophthalmology*. 2014;121(3):656-66.
247. Roberts P, Sugita M, Deak G, Baumann B, Zotter S, Pircher M, et al. Automated Identification and Quantification of Subretinal Fibrosis in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Using Polarization-Sensitive OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2016;57(4):1699-705.
248. Liu D, Zhang C, Zhang J, Xu GT, Zhang J. Molecular pathogenesis of subretinal fibrosis in neovascular AMD focusing on epithelial-mesenchymal transformation of retinal pigment epithelium. *Neurobiol Dis*. 2023;185:106250.
249. Mansoori T, Agraharam SG, Manwani S, Balakrishna N. Intraocular Pressure Changes after Intravitreal Bevacizumab or Ranibizumab Injection: A Retrospective Study. *J Curr Ophthalmol*. 2021;33(1):6-11.
250. Ersoz MG, Karacorlu M, Arf S, Sayman Muslubas I, Hocaoglu M. Retinal pigment epithelium tears: Classification, pathogenesis, predictors, and management. *Surv Ophthalmol*. 2017;62(4):493-505.
251. Cunningham ET, Jr., Feiner L, Chung C, Tuomi L, Ehrlich JS. Incidence of retinal pigment epithelial tears after intravitreal ranibizumab injection for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2011;118(12):2447-52.
252. Chang LK, Sarraf D. Tears of the retinal pigment epithelium: an old problem in a new era. *Retina*. 2007;27(5):523-34.
253. Torres-Costa S, Ramos D, Brandao E, Carneiro A, Rosas V, Rocha-Sousa A, et al. Incidence of endophthalmitis after intravitreal injection with and without topical antibiotic prophylaxis. *Eur J Ophthalmol*. 2021;31(2):600-6.
254. Chou YI, Chang HY, Lin MY, Tseng CH, Wang TJ, Lin IC. Risk analysis for patients with arterial thromboembolic events after intravitreal ranibizumab or aflibercept injections. *Sci Rep*. 2023;13(1):7597.
255. Dedania VS, Bakri SJ. Systemic safety of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor agents in age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol*. 2016;27(3):224-43.

256. Silva R, Axer-Siegel R, Eldem B, Guymer R, Kirchhof B, Papp A, et al. The SECURE study: long-term safety of ranibizumab 0.5 mg in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(1):130-9.
257. Huang X, Zhang L, Fu Y, Zhang M, Yang Q, Peng J. Rethinking the potential and necessity of drug delivery systems in neovascular age-related macular degeneration therapy. *Front Bioeng Biotechnol*. 2023;11:1199922.
258. Pierre M, Lamaa D, Fabre M, Ronco C, Benhida R, Demange L, et al. [Topical treatment for age-related macular degeneration: Where are we now?]. *Med Sci (Paris)*. 2023;39(12):958-66.

ANEXO



XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Secretaría Xeral Técnica

Edificio
15703
Teléfono
celic@sergas.es

Lázaro
IPOSTELA

galicia

**DICTAMEN DEL Comité de ética de la investigación con medicamentos de Galicia
(CEIm-G)**

Paula M. López Vázquez, Secretaria del Comité de ética de la investigación con medicamentos de Galicia (CEIm-G)

CERTIFICA:

Que este Comité evaluó en su reunión del día 29/08/19:

Título: Proyecto FIGHT RETINAL BLINDNESS! Registro de pacientes con enfermedades de la retina en tratamiento con terapias intravítreas.
Estudio posautorización observacional nacional multicéntrico.
Promotor: FUNDACIÓ CLÍNICA PER A LA RECERCA BIOMÈDICA
Tipo de estudio: EPA-SP
Version: versión 5 de fecha 05-Jun-2019 y Hoja de información al paciente y Consentimiento informado, versión 5 de 13-Jun-2019
Código del Promotor: JZV-BEV-2018-01
Código de Registro: 2019/423

Y, tomando en consideración las siguientes cuestiones:

- La pertinencia del estudio, teniendo en cuenta el conocimiento disponible, así como los requisitos legales aplicables.
- La idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio, justificación de los riesgos y molestias previsibles para el sujeto, así como los beneficios esperados.
- Los principios éticos de la Declaración de Helsinki vigente.
- Los Procedimientos Normalizados de Trabajo del CEIm-G de Galicia

Emite un **INFORME FAVORABLE** para la realización del estudio por el/la investigador/a del centro:

Centros	Investigadores Principales
Centro de Ojos de La Coruña; C.H. Universitario de Santiago; Hospital do Meixoeiro; POVISA	Pablo Camota; Maximino J. Abalde López-Veiga; Marta Rodríguez Núñez; Daniel Velázquez Villoria

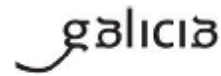


Xacobeo 2021



XUNTA DE GALICIA
CONSELLERÍA DE SANIDADE
Secretaría Xeral Técnica

Edificio Administrativo San Lázaro
15703 SANTIAGO DE COMPOSTELA
Teléfono: 881546425
ceic@sergas.es



Y HACE CONSTAR QUE:

1. El comité cumple los requisitos legales vigentes aplicables a los Comités de ética de investigación.
2. El comité tanto en su composición como en sus PNTs cumple las Normas de Buena Práctica Clínica (CPMP/ICH/135/95).
3. La composición actual del comité es:

Susana María Romero Yuste (Presidenta). Médico Especialista en Reumatología.
Irene Zarra Ferro. (Vicepresidenta). Farmacéutica de Atención Especializada.
Paula Mª López Vázquez, (Secretaria). Médico Especialista en Farmacología Clínica.
Belen Pérez Marcos (Vicesecretaria). Farmacéutica de Atención Especializada
Rosendo Bugarín González. Médico Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Juan Casariego Rosón. Médico Especialista en Cardiología.
Nuria Carballeda Feijóo. Miembro lego. Representante de los intereses de los pacientes.
Juana Mª Cruz del Río. Trabajadora Social.
Ana Belen Cruz Valiño. Licenciada en Derecho.
Juan Fernando Cueva Bañuelos. Médico Especialista en Oncología Médica.
José Álvaro Fernández Rial. Médico Especialista en Medicina Interna.
José Luis Fernández Trisac. Médico Especialista en Pediatría.
Mª José Ferreira Díaz. Diplomada Universitaria de Enfermería.
Agustín Pía Morandeira. Farmacéutico de Atención Primaria
Jorge Prado Casal. Licenciado en CC. Físicas. Experto en Protección de Datos.
Carmen Rodríguez-Tenreiro Sánchez. Licenciada en Farmacia.
Diego Santos García. Médico Especialista en Neurología.
Juan Vázquez Lago. Médico Especialista en Medicina Preventiva y Salud Pública.
Mª Asunción Verdejo González. Médico Especialista en Farmacología Clínica..

En Santiago de Compostela,

Documento firmado digitalmente por:
Paula López Vázquez (03/08/2019 14:28)
<https://sede.xunta.gal/ceic/135/95-SACD-ZAGA-B04H-DFHQ-A33-P155-7165-0071-76>



Xacobeo 2021



ANEXO II

PERMISOS Y LICENCIAS DE FIGURAS USADAS EN LA TESIS DOCTORAL

En la siguiente tabla se indican los correspondientes permisos/licencias que permiten el uso de las figuras en el proyecto de tesis doctoral. Únicamente aquellas subsidiarias de permiso son mostradas en la tabla.

FIGURAS	PERMISOS/ LICENCIAS
FIGURA 1	CC BY 4.0
FIGURA 2	CC BY 4.0
FIGURA 3	CC BY 4.0
FIGURA 4	CC BY 4.0
FIGURA 5	CC BY-NC-ND 4.0
FIGURA 6	CC BY-NC-ND 4.0
FIGURA 7	CC BY-NC-ND 4.0
FIGURA 12	*
FIGURA 13	CC BY-NC-SA 4.0
FIGURA 15	CC BY 4.0
FIGURA 19	CC BY-NC-ND 4.0

*

Reuse of Content Within a Thesis or Dissertation

Content (full-text or portions thereof) may be used in print and electronic versions of a dissertation or thesis without formal permission from the Massachusetts Medical Society (MMS), Publisher of the *New England Journal of Medicine*.

The following credit line must be printed along with the copyrighted material:

Reproduced with permission from (scientific reference citation), Copyright Massachusetts Medical Society.

La figura 12 permite el uso en tesis doctorales sin ser necesario la solicitud de un permiso formal.

Las siglas CC BY 4.0, CC-NC-ND 4.0 y CC BY-NC-SA 4.0 se corresponden con los siguientes códigos legales: “Creative Commons Attribution 4.0 International”, “Creative Commons Attribution NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International” y “Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International” respectivamente.

A continuación, en las páginas siguientes se procede a exponer los detalles de las licencias previamente mencionadas.

=====

Creative Commons Corporation ("Creative Commons") is not a law firm and does not provide legal services or legal advice. Distribution of Creative Commons public licenses does not create a lawyer-client or other relationship. Creative Commons makes its licenses and related information available on an "as-is" basis. Creative Commons gives no warranties regarding its licenses, any material licensed under their terms and conditions, or any related information. Creative Commons disclaims all liability for damages resulting from their use to the fullest extent possible.

Using Creative Commons Public Licenses

Creative Commons public licenses provide a standard set of terms and conditions that creators and other rights holders may use to share original works of authorship and other material subject to copyright and certain other rights specified in the public license below. The following considerations are for informational purposes only, are not exhaustive, and do not form part of our licenses.

Considerations for licensors: Our public licenses are intended for use by those authorized to give the public permission to use material in ways otherwise restricted by copyright and certain other rights. Our licenses are irrevocable. Licensors should read and understand the terms and conditions of the license they choose before applying it. Licensors should also secure all rights necessary before applying our licenses so that the public can reuse the material as expected. Licensors should clearly mark any material not subject to the license. This includes other CC-licensed material, or material used under an exception or limitation to copyright. More considerations for licensors: wiki.creativecommons.org/Considerations_for_licensors

Considerations for the public: By using one of our public licenses, a licensor grants the public permission to use the licensed material under specified terms and conditions. If the licensor's permission is not necessary for any reason--for example, because of any applicable exception or limitation to copyright--then that use is not regulated by the license. Our licenses grant only permissions under copyright and certain other rights that a licensor has authority to grant. Use of the licensed material may still be restricted for other reasons, including because others have copyright or other rights in the material. A licensor may make special requests, such as asking that all changes be marked or described. Although not required by our licenses, you are encouraged to respect those requests where reasonable. More considerations for the public: wiki.creativecommons.org/Considerations_for_licensees

Creative Commons Attribution 4.0 International Public License

By exercising the Licensed Rights (defined below), You accept and agree to be bound by the terms and conditions of this Creative Commons Attribution 4.0 International Public License ("Public License"). To the extent this Public License may be interpreted as a contract, You are granted the Licensed Rights in consideration of Your acceptance of these terms and conditions, and the Licensors grants You such rights in consideration of benefits the Licensors receive from making the Licensed Material available under these terms and conditions.

Section 1 -- Definitions.

- a. Adapted Material means material subject to Copyright and Similar Rights that is derived from or based upon the Licensed Material and in which the Licensed Material is translated, altered, arranged, transformed, or otherwise modified in a manner requiring permission under the Copyright and Similar Rights held by Licensors. For purposes of this Public License, where the Licensed Material is a musical work, performance, or sound recording, Adapted Material is always produced where the Licensed Material is synched in timed relation with a moving image.
- b. Adapter's License means the license You apply to Your Copyright and Similar Rights in Your contributions to Adapted Material in accordance with the terms and conditions of this Public License.
- c. Copyright and Similar Rights means copyright and/or similar rights closely related to copyright including, without limitation, performance, broadcast, sound recording, and Sui Generis Database Rights, without regard to how the rights are labeled or categorized. For purposes of this Public License, the rights specified in Section 2(b)(1)-(2) are not Copyright and Similar Rights.
- d. Effective Technological Measures means those measures that, in absence of proper authority, may not be circumvented under laws fulfilling obligations under Article 11 of the WIPO Copyright Treaty adopted on December 20, 1996, and/or similar international agreements.
- e. Exceptions and Limitations means fair use, fair dealing, and/or any other exception or limitation to Copyright and Similar Rights that applies to Your use of the Licensed Material.
- f. Licensed Material means the artistic or literary work, database, or other material to which the Licensors applied this Public License.
- g. Licensed Rights means the rights granted to You subject to the terms and conditions of this Public License, which are limited to all Copyright and Similar Rights that apply to Your use of the Licensed Material and that the Licensors has authority to license.
- h. Licensors means the individual(s) or entity(ies) granting rights under this Public License.

- i. Share means to provide material to the public by any means or process that requires permission under the Licensed Rights, such as reproduction, public display, public performance, distribution, dissemination, communication, or importation, and to make material available to the public including in ways that members of the public may access the material from a place and at a time individually chosen by them.
- j. Sui Generis Database Rights means rights other than copyright resulting from Directive 96/9/EC of the European Parliament and of the Council of 11 March 1996 on the legal protection of databases, as amended and/or succeeded, as well as other essential equivalent rights anywhere in the world.
- k. You means the individual or entity exercising the Licensed Rights under this Public License. Your has a corresponding meaning.

Section 2 -- Scope.

a. License grant.

- 1. Subject to the terms and conditions of this Public License, the Licensor hereby grants You a worldwide, royalty-free, non-sublicensable, non-exclusive, irrevocable license to exercise the Licensed Rights in the Licensed Material to:
 - a. reproduce and Share the Licensed Material, in whole or in part; and
 - b. produce, reproduce, and Share Adapted Material.
- 2. Exceptions and Limitations. For the avoidance of doubt, where Exceptions and Limitations apply to Your use, this Public License does not apply, and You do not need to comply with its terms and conditions.
- 3. Term. The term of this Public License is specified in Section 6(a).
- 4. Media and formats; technical modifications allowed. The Licensor authorizes You to exercise the Licensed Rights in all media and formats whether now known or hereafter created, and to make technical modifications necessary to do so. The Licensor waives and/or agrees not to assert any right or authority to forbid You from making technical modifications necessary to exercise the Licensed Rights, including technical modifications necessary to circumvent Effective Technological Measures. For purposes of this Public License, simply making modifications authorized by this Section 2(a)(4) never produces Adapted Material.
- 5. Downstream recipients.
 - a. Offer from the Licensor -- Licensed Material. Every recipient of the Licensed Material automatically receives an offer from the Licensor to exercise the Licensed Rights under the terms and conditions of this Public License.

- b. No downstream restrictions. You may not offer or impose any additional or different terms or conditions on, or apply any Effective Technological Measures to, the Licensed Material if doing so restricts exercise of the Licensed Rights by any recipient of the Licensed Material.

6. No endorsement. Nothing in this Public License constitutes or may be construed as permission to assert or imply that You are, or that Your use of the Licensed Material is, connected with, or sponsored, endorsed, or granted official status by, the Licensor or others designated to receive attribution as provided in Section 3(a)(1)(A)(i).

b. Other rights.

1. Moral rights, such as the right of integrity, are not licensed under this Public License, nor are publicity, privacy, and/or other similar personality rights; however, to the extent possible, the Licensor waives and/or agrees not to assert any such rights held by the Licensor to the limited extent necessary to allow You to exercise the Licensed Rights, but not otherwise.
2. Patent and trademark rights are not licensed under this Public License.
3. To the extent possible, the Licensor waives any right to collect royalties from You for the exercise of the Licensed Rights, whether directly or through a collecting society under any voluntary or waivable statutory or compulsory licensing scheme. In all other cases the Licensor expressly reserves any right to collect such royalties.

Section 3 -- License Conditions.

Your exercise of the Licensed Rights is expressly made subject to the following conditions.

a. Attribution.

1. If You Share the Licensed Material (including in modified form), You must:
 - a. retain the following if it is supplied by the Licensor with the Licensed Material:
 - i. identification of the creator(s) of the Licensed Material and any others designated to receive attribution, in any reasonable manner requested by the Licensor (including by pseudonym if designated);
 - ii. a copyright notice;
 - iii. a notice that refers to this Public License;

- iv. a notice that refers to the disclaimer of warranties;
 - v. a URI or hyperlink to the Licensed Material to the extent reasonably practicable;
 - b. indicate if You modified the Licensed Material and retain an indication of any previous modifications; and
 - c. indicate the Licensed Material is licensed under this Public License, and include the text of, or the URI or hyperlink to, this Public License.
- 2. You may satisfy the conditions in Section 3(a)(1) in any reasonable manner based on the medium, means, and context in which You Share the Licensed Material. For example, it may be reasonable to satisfy the conditions by providing a URI or hyperlink to a resource that includes the required information.
 - 3. If requested by the Licensor, You must remove any of the information required by Section 3(a)(1)(A) to the extent reasonably practicable.
 - 4. If You Share Adapted Material You produce, the Adapter's License You apply must not prevent recipients of the Adapted Material from complying with this Public License.

Section 4 -- Sui Generis Database Rights.

Where the Licensed Rights include Sui Generis Database Rights that apply to Your use of the Licensed Material:

- a. for the avoidance of doubt, Section 2(a)(1) grants You the right to extract, reuse, reproduce, and Share all or a substantial portion of the contents of the database;
- b. if You include all or a substantial portion of the database contents in a database in which You have Sui Generis Database Rights, then the database in which You have Sui Generis Database Rights (but not its individual contents) is Adapted Material; and
- c. You must comply with the conditions in Section 3(a) if You Share all or a substantial portion of the contents of the database.

For the avoidance of doubt, this Section 4 supplements and does not replace Your obligations under this Public License where the Licensed Rights include other Copyright and Similar Rights.

Section 5 -- Disclaimer of Warranties and Limitation of Liability.

- a. UNLESS OTHERWISE SEPARATELY UNDERTAKEN BY THE LICENSOR, TO THE EXTENT POSSIBLE, THE LICENSOR OFFERS THE LICENSED MATERIAL AS-IS AND AS-AVAILABLE, AND MAKES NO REPRESENTATIONS OR WARRANTIES OF ANY KIND CONCERNING THE LICENSED MATERIAL, WHETHER EXPRESS, IMPLIED, STATUTORY, OR OTHER. THIS INCLUDES, WITHOUT LIMITATION, WARRANTIES OF TITLE, MERCHANTABILITY, FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE, NON-INFRINGEMENT, ABSENCE OF LATENT OR OTHER DEFECTS, ACCURACY, OR THE PRESENCE OR ABSENCE OF ERRORS, WHETHER OR NOT

KNOWN OR DISCOVERABLE. WHERE DISCLAIMERS OF WARRANTIES ARE NOT ALLOWED IN FULL OR IN PART, THIS DISCLAIMER MAY NOT APPLY TO YOU.

- b. TO THE EXTENT POSSIBLE, IN NO EVENT WILL THE LICENSOR BE LIABLE TO YOU ON ANY LEGAL THEORY (INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, NEGLIGENCE) OR OTHERWISE FOR ANY DIRECT, SPECIAL, INDIRECT, INCIDENTAL, CONSEQUENTIAL, PUNITIVE, EXEMPLARY, OR OTHER LOSSES, COSTS, EXPENSES, OR DAMAGES ARISING OUT OF THIS PUBLIC LICENSE OR USE OF THE LICENSED MATERIAL, EVEN IF THE LICENSOR HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH LOSSES, COSTS, EXPENSES, OR DAMAGES. WHERE A LIMITATION OF LIABILITY IS NOT ALLOWED IN FULL OR IN PART, THIS LIMITATION MAY NOT APPLY TO YOU.
- c. The disclaimer of warranties and limitation of liability provided above shall be interpreted in a manner that, to the extent possible, most closely approximates an absolute disclaimer and waiver of all liability.

Section 6 -- Term and Termination.

- a. This Public License applies for the term of the Copyright and Similar Rights licensed here. However, if You fail to comply with this Public License, then Your rights under this Public License terminate automatically.
- b. Where Your right to use the Licensed Material has terminated under Section 6(a), it reinstates:
 - 1. automatically as of the date the violation is cured, provided it is cured within 30 days of Your discovery of the violation; or
 - 2. upon express reinstatement by the Licensor.

For the avoidance of doubt, this Section 6(b) does not affect any right the Licensor may have to seek remedies for Your violations of this Public License.

- c. For the avoidance of doubt, the Licensor may also offer the Licensed Material under separate terms or conditions or stop distributing the Licensed Material at any time; however, doing so will not terminate this Public License.
- d. Sections 1, 5, 6, 7, and 8 survive termination of this Public License.

Section 7 -- Other Terms and Conditions.

- a. The Licensor shall not be bound by any additional or different terms or conditions communicated by You unless expressly agreed.
- b. Any arrangements, understandings, or agreements regarding the Licensed Material not stated herein are separate from and independent of the terms and conditions of this Public License.

Section 8 -- Interpretation.

- a. For the avoidance of doubt, this Public License does not, and shall not be interpreted to, reduce, limit, restrict, or impose conditions on any use of the Licensed Material that could lawfully be made without permission under this Public License.
- b. To the extent possible, if any provision of this Public License is deemed unenforceable, it shall be automatically reformed to the minimum extent necessary to make it enforceable. If the provision cannot be reformed, it shall be severed from this Public License without affecting the enforceability of the remaining terms and conditions.
- c. No term or condition of this Public License will be waived and no failure to comply consented to unless expressly agreed to by the Licensor.
- d. Nothing in this Public License constitutes or may be interpreted as a limitation upon, or waiver of, any privileges and immunities that apply to the Licensor or You, including from the legal processes of any jurisdiction or authority.

=====
Creative Commons is not a party to its public licenses. Notwithstanding, Creative Commons may elect to apply one of its public licenses to material it publishes and in those instances will be considered the "Licensor." The text of the Creative Commons public licenses is dedicated to the public domain under the CC0 Public Domain Dedication. Except for the limited purpose of indicating that material is shared under a Creative Commons public license or as otherwise permitted by the Creative Commons policies published at creativecommons.org/policies, Creative Commons does not authorize the use of the trademark "Creative Commons" or any other trademark or logo of Creative Commons without its prior written consent including, without limitation, in connection with any unauthorized modifications to any of its public licenses or any other arrangements, understandings, or agreements concerning use of licensed material. For the avoidance of doubt, this paragraph does not form part of the public licenses.

Creative Commons may be contacted at creativecommons.org.

=====

Creative Commons Corporation ("Creative Commons") is not a law firm and does not provide legal services or legal advice. Distribution of Creative Commons public licenses does not create a lawyer-client or other relationship. Creative Commons makes its licenses and related information available on an "as-is" basis. Creative Commons gives no warranties regarding its licenses, any material licensed under their terms and conditions, or any related information. Creative Commons disclaims all liability for damages resulting from their use to the fullest extent possible.

Using Creative Commons Public Licenses

Creative Commons public licenses provide a standard set of terms and conditions that creators and other rights holders may use to share original works of authorship and other material subject to copyright and certain other rights specified in the public license below. The following considerations are for informational purposes only, are not exhaustive, and do not form part of our licenses.

Considerations for licensors: Our public licenses are intended for use by those authorized to give the public permission to use material in ways otherwise restricted by copyright and certain other rights. Our licenses are irrevocable. Licensors should read and understand the terms and conditions of the license they choose before applying it. Licensors should also secure all rights necessary before applying our licenses so that the public can reuse the material as expected. Licensors should clearly mark any material not subject to the license. This includes other CC-licensed material, or material used under an exception or limitation to copyright. More considerations for licensors: wiki.creativecommons.org/Considerations_for_licensors

Considerations for the public: By using one of our public licenses, a licensor grants the public permission to use the licensed material under specified terms and conditions. If the licensor's permission is not necessary for any reason--for example, because of any applicable exception or limitation to copyright--then that use is not regulated by the license. Our licenses grant only permissions under copyright and certain other rights that a licensor has authority to grant. Use of the licensed material may still be restricted for other reasons, including because others have copyright or other rights in the material. A licensor may make special requests, such as asking that all changes be marked or described. Although not required by our licenses, you are encouraged to respect those requests where reasonable. More considerations for the public: wiki.creativecommons.org/Considerations_for_licensees

Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0
International Public License

By exercising the Licensed Rights (defined below), You accept and agree to be bound by the terms and conditions of this Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International Public License ("Public License"). To the extent this Public License may be interpreted as a contract, You are granted the Licensed Rights in consideration of Your acceptance of these terms and conditions, and the Licensor grants You such rights in consideration of benefits the Licensor receives from making the Licensed Material available under these terms and conditions.

Section 1 -- Definitions.

- a. Adapted Material means material subject to Copyright and Similar Rights that is derived from or based upon the Licensed Material and in which the Licensed Material is translated, altered, arranged, transformed, or otherwise modified in a manner requiring permission under the Copyright and Similar Rights held by the Licensor. For purposes of this Public License, where the Licensed Material is a musical work, performance, or sound recording, Adapted Material is always produced where the Licensed Material is synched in timed relation with a moving image.
- b. Copyright and Similar Rights means copyright and/or similar rights closely related to copyright including, without limitation, performance, broadcast, sound recording, and Sui Generis Database Rights, without regard to how the rights are labeled or categorized. For purposes of this Public License, the rights specified in Section 2(b) (1)-(2) are not Copyright and Similar Rights.
- c. Effective Technological Measures means those measures that, in the absence of proper authority, may not be circumvented under laws fulfilling obligations under Article 11 of the WIPO Copyright Treaty adopted on December 20, 1996, and/or similar international agreements.
- d. Exceptions and Limitations means fair use, fair dealing, and/or any other exception or limitation to Copyright and Similar Rights that applies to Your use of the Licensed Material.
- e. Licensed Material means the artistic or literary work, database, or other material to which the Licensor applied this Public License.
- f. Licensed Rights means the rights granted to You subject to the terms and conditions of this Public License, which are limited to all Copyright and Similar Rights that apply to Your use of the Licensed Material and that the Licensor has authority to license.
- g. Licensor means the individual(s) or entity(ies) granting rights under this Public License.
- h. NonCommercial means not primarily intended for or directed towards commercial advantage or monetary compensation. For purposes of this Public License, the exchange of the Licensed Material for other material subject to Copyright and Similar Rights by digital file-sharing or similar means is NonCommercial provided there is

no payment of monetary compensation in connection with the exchange.

- i. Share means to provide material to the public by any means or process that requires permission under the Licensed Rights, such as reproduction, public display, public performance, distribution, dissemination, communication, or importation, and to make material available to the public including in ways that members of the public may access the material from a place and at a time individually chosen by them.
- j. Sui Generis Database Rights means rights other than copyright resulting from Directive 96/9/EC of the European Parliament and of the Council of 11 March 1996 on the legal protection of databases, as amended and/or succeeded, as well as other essentially equivalent rights anywhere in the world.
- k. You means the individual or entity exercising the Licensed Rights under this Public License. Your has a corresponding meaning.

Section 2 -- Scope.

a. License grant.

1. Subject to the terms and conditions of this Public License, the Licensor hereby grants You a worldwide, royalty-free, non-sublicensable, non-exclusive, irrevocable license to exercise the Licensed Rights in the Licensed Material to:
 - a. reproduce and Share the Licensed Material, in whole or in part, for NonCommercial purposes only; and
 - b. produce and reproduce, but not Share, Adapted Material for NonCommercial purposes only.
2. Exceptions and Limitations. For the avoidance of doubt, where Exceptions and Limitations apply to Your use, this Public License does not apply, and You do not need to comply with its terms and conditions.
3. Term. The term of this Public License is specified in Section 6(a).
4. Media and formats; technical modifications allowed. The Licensor authorizes You to exercise the Licensed Rights in all media and formats whether now known or hereafter created, and to make technical modifications necessary to do so. The Licensor waives and/or agrees not to assert any right or authority to forbid You from making technical modifications necessary to exercise the Licensed Rights, including technical modifications necessary to circumvent Effective Technological Measures. For purposes of this Public License, simply making modifications authorized by this Section 2(a)(4) never produces Adapted Material.
5. Downstream recipients.
 - a. Offer from the Licensor -- Licensed Material. Every recipient of the Licensed Material automatically receives an offer from the Licensor to exercise the

Licensed Rights under the terms and conditions of this Public License.

- b. No downstream restrictions. You may not offer or impose any additional or different terms or conditions on, or apply any Effective Technological Measures to, the Licensed Material if doing so restricts exercise of the Licensed Rights by any recipient of the Licensed Material.

- 6. No endorsement. Nothing in this Public License constitutes or may be construed as permission to assert or imply that You are, or that Your use of the Licensed Material is, connected with, or sponsored, endorsed, or granted official status by, the Licensor or others designated to receive attribution as provided in Section 3(a)(1)(A)(i).

b. Other rights.

- 1. Moral rights, such as the right of integrity, are not licensed under this Public License, nor are publicity, privacy, and/or other similar personality rights; however, to the extent possible, the Licensor waives and/or agrees not to assert any such rights held by the Licensor to the limited extent necessary to allow You to exercise the Licensed Rights, but not otherwise.
- 2. Patent and trademark rights are not licensed under this Public License.
- 3. To the extent possible, the Licensor waives any right to collect royalties from You for the exercise of the Licensed Rights, whether directly or through a collecting society under any voluntary or waivable statutory or compulsory licensing scheme. In all other cases the Licensor expressly reserves any right to collect such royalties, including when the Licensed Material is used other than for NonCommercial purposes.

Section 3 -- License Conditions.

Your exercise of the Licensed Rights is expressly made subject to the following conditions.

a. Attribution.

- 1. If You Share the Licensed Material, You must:
 - a. retain the following if it is supplied by the Licensor with the Licensed Material:
 - i. identification of the creator(s) of the Licensed Material and any others designated to receive attribution, in any reasonable manner requested by the Licensor (including by pseudonym if designated);
 - ii. a copyright notice;
 - iii. a notice that refers to this Public License;

- iv. a notice that refers to the disclaimer of warranties;
- v. a URI or hyperlink to the Licensed Material to the extent reasonably practicable;
- b. indicate if You modified the Licensed Material and retain an indication of any previous modifications; and
- c. indicate the Licensed Material is licensed under this Public License, and include the text of, or the URI or hyperlink to, this Public License.

For the avoidance of doubt, You do not have permission under this Public License to Share Adapted Material.

- 2. You may satisfy the conditions in Section 3(a)(1) in any reasonable manner based on the medium, means, and context in which You Share the Licensed Material. For example, it may be reasonable to satisfy the conditions by providing a URI or hyperlink to a resource that includes the required information.
- 3. If requested by the Licensor, You must remove any of the information required by Section 3(a)(1)(A) to the extent reasonably practicable.

Section 4 -- Sui Generis Database Rights.

Where the Licensed Rights include Sui Generis Database Rights that apply to Your use of the Licensed Material:

- a. for the avoidance of doubt, Section 2(a)(1) grants You the right to extract, reuse, reproduce, and Share all or a substantial portion of the contents of the database for NonCommercial purposes only and provided You do not Share Adapted Material;
- b. if You include all or a substantial portion of the database contents in a database in which You have Sui Generis Database Rights, then the database in which You have Sui Generis Database Rights (but not its individual contents) is Adapted Material; and
- c. You must comply with the conditions in Section 3(a) if You Share all or a substantial portion of the contents of the database.

For the avoidance of doubt, this Section 4 supplements and does not replace Your obligations under this Public License where the Licensed Rights include other Copyright and Similar Rights.

Section 5 -- Disclaimer of Warranties and Limitation of Liability.

- a. UNLESS OTHERWISE SEPARATELY UNDERTAKEN BY THE LICENSOR, TO THE EXTENT POSSIBLE, THE LICENSOR OFFERS THE LICENSED MATERIAL AS-IS AND AS-AVAILABLE, AND MAKES NO REPRESENTATIONS OR WARRANTIES OF ANY KIND CONCERNING THE LICENSED MATERIAL, WHETHER EXPRESS, IMPLIED, STATUTORY, OR OTHER. THIS INCLUDES, WITHOUT LIMITATION, WARRANTIES OF TITLE, MERCHANTABILITY, FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE, NON-INFRINGEMENT, ABSENCE OF LATENT OR OTHER DEFECTS,

ACCURACY, OR THE PRESENCE OR ABSENCE OF ERRORS, WHETHER OR NOT KNOWN OR DISCOVERABLE. WHERE DISCLAIMERS OF WARRANTIES ARE NOT ALLOWED IN FULL OR IN PART, THIS DISCLAIMER MAY NOT APPLY TO YOU.

- b. TO THE EXTENT POSSIBLE, IN NO EVENT WILL THE LICENSOR BE LIABLE TO YOU ON ANY LEGAL THEORY (INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, NEGLIGENCE) OR OTHERWISE FOR ANY DIRECT, SPECIAL, INDIRECT, INCIDENTAL, CONSEQUENTIAL, PUNITIVE, EXEMPLARY, OR OTHER LOSSES, COSTS, EXPENSES, OR DAMAGES ARISING OUT OF THIS PUBLIC LICENSE OR USE OF THE LICENSED MATERIAL, EVEN IF THE LICENSOR HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH LOSSES, COSTS, EXPENSES, OR DAMAGES. WHERE A LIMITATION OF LIABILITY IS NOT ALLOWED IN FULL OR IN PART, THIS LIMITATION MAY NOT APPLY TO YOU.
- c. The disclaimer of warranties and limitation of liability provided above shall be interpreted in a manner that, to the extent possible, most closely approximates an absolute disclaimer and waiver of all liability.

Section 6 -- Term and Termination.

- a. This Public License applies for the term of the Copyright and Similar Rights licensed here. However, if You fail to comply with this Public License, then Your rights under this Public License terminate automatically.
- b. Where Your right to use the Licensed Material has terminated under Section 6(a), it reinstates:
 - 1. automatically as of the date the violation is cured, provided it is cured within 30 days of Your discovery of the violation; or
 - 2. upon express reinstatement by the Licensor.

For the avoidance of doubt, this Section 6(b) does not affect any right the Licensor may have to seek remedies for Your violations of this Public License.

- c. For the avoidance of doubt, the Licensor may also offer the Licensed Material under separate terms or conditions or stop distributing the Licensed Material at any time; however, doing so will not terminate this Public License.
- d. Sections 1, 5, 6, 7, and 8 survive termination of this Public License.

Section 7 -- Other Terms and Conditions.

- a. The Licensor shall not be bound by any additional or different terms or conditions communicated by You unless expressly agreed.
- b. Any arrangements, understandings, or agreements regarding the Licensed Material not stated herein are separate from and independent of the terms and conditions of this Public License.

Section 8 -- Interpretation.

- a. For the avoidance of doubt, this Public License does not, and shall not be interpreted to, reduce, limit, restrict, or impose conditions on any use of the Licensed Material that could lawfully be made without permission under this Public License.
- b. To the extent possible, if any provision of this Public License is deemed unenforceable, it shall be automatically reformed to the minimum extent necessary to make it enforceable. If the provision cannot be reformed, it shall be severed from this Public License without affecting the enforceability of the remaining terms and conditions.
- c. No term or condition of this Public License will be waived and no failure to comply consented to unless expressly agreed to by the Licensor.
- d. Nothing in this Public License constitutes or may be interpreted as a limitation upon, or waiver of, any privileges and immunities that apply to the Licensor or You, including from the legal processes of any jurisdiction or authority.

=====

Creative Commons Corporation ("Creative Commons") is not a law firm and does not provide legal services or legal advice. Distribution of Creative Commons public licenses does not create a lawyer-client or other relationship. Creative Commons makes its licenses and related information available on an "as-is" basis. Creative Commons gives no warranties regarding its licenses, any material licensed under their terms and conditions, or any related information. Creative Commons disclaims all liability for damages resulting from their use to the fullest extent possible.

Using Creative Commons Public Licenses

Creative Commons public licenses provide a standard set of terms and conditions that creators and other rights holders may use to share original works of authorship and other material subject to copyright and certain other rights specified in the public license below. The following considerations are for informational purposes only, are not exhaustive, and do not form part of our licenses.

Considerations for licensors: Our public licenses are intended for use by those authorized to give the public permission to use material in ways otherwise restricted by copyright and certain other rights. Our licenses are irrevocable. Licensors should read and understand the terms and conditions of the license they choose before applying it. Licensors should also secure all rights necessary before applying our licenses so that the public can reuse the material as expected. Licensors should clearly mark any material not subject to the license. This includes other CC-licensed material, or material used under an exception or limitation to copyright. More considerations for licensors: wiki.creativecommons.org/Considerations_for_licensors

Considerations for the public: By using one of our public licenses, a licensor grants the public permission to use the licensed material under specified terms and conditions. If the licensor's permission is not necessary for any reason--for example, because of any applicable exception or limitation to copyright--then that use is not regulated by the license. Our licenses grant only permissions under copyright and certain other rights that a licensor has authority to grant. Use of the licensed material may still be restricted for other reasons, including because others have copyright or other rights in the material. A licensor may make special requests, such as asking that all changes be marked or described. Although not required by our licenses, you are encouraged to respect those requests where reasonable. More considerations for the public: wiki.creativecommons.org/Considerations_for_licensees

Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International Public License

By exercising the Licensed Rights (defined below), You accept and agree to be bound by the terms and conditions of this Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International Public License ("Public License"). To the extent this Public License may be interpreted as a contract, You are granted the Licensed Rights in consideration of Your acceptance of these terms and conditions, and the Licensor grants You such rights in consideration of benefits the Licensor receives from making the Licensed Material available under these terms and conditions.

Section 1 -- Definitions.

- a. Adapted Material means material subject to Copyright and Similar Rights that is derived from or based upon the Licensed Material and in which the Licensed Material is translated, altered, arranged, transformed, or otherwise modified in a manner requiring permission under the Copyright and Similar Rights held by the Licensor. For purposes of this Public License, where the Licensed Material is a musical work, performance, or sound recording, Adapted Material is always produced where the Licensed Material is synched in timed relation with a moving image.
- b. Adapter's License means the license You apply to Your Copyright and Similar Rights in Your contributions to Adapted Material in accordance with the terms and conditions of this Public License.
- c. BY-NC-SA Compatible License means a license listed at creativecommons.org/compatiblelicenses, approved by Creative Commons as essentially the equivalent of this Public License.
- d. Copyright and Similar Rights means copyright and/or similar rights closely related to copyright including, without limitation, performance, broadcast, sound recording, and Sui Generis Database Rights, without regard to how the rights are labeled or categorized. For purposes of this Public License, the rights specified in Section 2(b)(1)-(2) are not Copyright and Similar Rights.
- e. Effective Technological Measures means those measures that, in the absence of proper authority, may not be circumvented under laws fulfilling obligations under Article 11 of the WIPO Copyright Treaty adopted on December 20, 1996, and/or similar international agreements.
- f. Exceptions and Limitations means fair use, fair dealing, and/or any other exception or limitation to Copyright and Similar Rights that applies to Your use of the Licensed Material.
- g. License Elements means the license attributes listed in the name of a Creative Commons Public License. The License Elements of this Public License are Attribution, NonCommercial, and ShareAlike.
- h. Licensed Material means the artistic or literary work, database, or other material to which the Licensor applied this Public License.

- i. Licensed Rights means the rights granted to You subject to the terms and conditions of this Public License, which are limited to all Copyright and Similar Rights that apply to Your use of the Licensed Material and that the Licensor has authority to license.
- j. Licensor means the individual(s) or entity(ies) granting rights under this Public License.
- k. NonCommercial means not primarily intended for or directed towards commercial advantage or monetary compensation. For purposes of this Public License, the exchange of the Licensed Material for other material subject to Copyright and Similar Rights by digital file-sharing or similar means is NonCommercial provided there is no payment of monetary compensation in connection with the exchange.
- l. Share means to provide material to the public by any means or process that requires permission under the Licensed Rights, such as reproduction, public display, public performance, distribution, dissemination, communication, or importation, and to make material available to the public including in ways that members of the public may access the material from a place and at a time individually chosen by them.
- m. Sui Generis Database Rights means rights other than copyright resulting from Directive 96/9/EC of the European Parliament and of the Council of 11 March 1996 on the legal protection of databases, as amended and/or succeeded, as well as other essentially equivalent rights anywhere in the world.
- n. You means the individual or entity exercising the Licensed Rights under this Public License. Your has a corresponding meaning.

Section 2 -- Scope.

a. License grant.

- 1. Subject to the terms and conditions of this Public License, the Licensor hereby grants You a worldwide, royalty-free, non-sublicensable, non-exclusive, irrevocable license to exercise the Licensed Rights in the Licensed Material to:
 - a. reproduce and Share the Licensed Material, in whole or in part, for NonCommercial purposes only; and
 - b. produce, reproduce, and Share Adapted Material for NonCommercial purposes only.
- 2. Exceptions and Limitations. For the avoidance of doubt, where Exceptions and Limitations apply to Your use, this Public License does not apply, and You do not need to comply with its terms and conditions.
- 3. Term. The term of this Public License is specified in Section 6(a).
- 4. Media and formats; technical modifications allowed. The Licensor authorizes You to exercise the Licensed Rights in all media and formats whether now known or hereafter created, and to make technical modifications necessary to do so. The

Licensor waives and/or agrees not to assert any right or authority to forbid You from making technical modifications necessary to exercise the Licensed Rights, including technical modifications necessary to circumvent Effective Technological Measures. For purposes of this Public License, simply making modifications authorized by this Section 2(a)(4) never produces Adapted Material.

5. Downstream recipients.

- a. Offer from the Licensor -- Licensed Material. Every recipient of the Licensed Material automatically receives an offer from the Licensor to exercise the Licensed Rights under the terms and conditions of this Public License.
- b. Additional offer from the Licensor -- Adapted Material. Every recipient of Adapted Material from You automatically receives an offer from the Licensor to exercise the Licensed Rights in the Adapted Material under the conditions of the Adapter's License You apply.
- c. No downstream restrictions. You may not offer or impose any additional or different terms or conditions on, or apply any Effective Technological Measures to, the Licensed Material if doing so restricts exercise of the Licensed Rights by any recipient of the Licensed Material.

6. No endorsement. Nothing in this Public License constitutes or may be construed as permission to assert or imply that You are, or that Your use of the Licensed Material is, connected with, or sponsored, endorsed, or granted official status by, the Licensor or others designated to receive attribution as provided in Section 3(a)(1)(A)(i).

b. Other rights.

1. Moral rights, such as the right of integrity, are not licensed under this Public License, nor are publicity, privacy, and/or other similar personality rights; however, to the extent possible, the Licensor waives and/or agrees not to assert any such rights held by the Licensor to the limited extent necessary to allow You to exercise the Licensed Rights, but not otherwise.
2. Patent and trademark rights are not licensed under this Public License.
3. To the extent possible, the Licensor waives any right to collect royalties from You for the exercise of the Licensed Rights, whether directly or through a collecting society under any voluntary or waivable statutory or compulsory licensing scheme. In all other cases the Licensor expressly reserves any right to collect such royalties, including when the Licensed Material is used other than for NonCommercial purposes.

Section 3 -- License Conditions.

Your exercise of the Licensed Rights is expressly made subject to the following conditions.

a. Attribution.

1. If You Share the Licensed Material (including in modified form), You must:
 - a. retain the following if it is supplied by the Licensor with the Licensed Material:
 - i. identification of the creator(s) of the Licensed Material and any others designated to receive attribution, in any reasonable manner requested by the Licensor (including by pseudonym if designated);
 - ii. a copyright notice;
 - iii. a notice that refers to this Public License;
 - iv. a notice that refers to the disclaimer of warranties;
 - v. a URI or hyperlink to the Licensed Material to the extent reasonably practicable;
 - b. indicate if You modified the Licensed Material and retain an indication of any previous modifications; and
 - c. indicate the Licensed Material is licensed under this Public License, and include the text of, or the URI or hyperlink to, this Public License.
2. You may satisfy the conditions in Section 3(a)(1) in any reasonable manner based on the medium, means, and context in which You Share the Licensed Material. For example, it may be reasonable to satisfy the conditions by providing a URI or hyperlink to a resource that includes the required information.
3. If requested by the Licensor, You must remove any of the information required by Section 3(a)(1)(A) to the extent reasonably practicable.

b. ShareAlike.

In addition to the conditions in Section 3(a), if You Share Adapted Material You produce, the following conditions also apply.

1. The Adapter's License You apply must be a Creative Commons license with the same License Elements, this version or later, or a BY-NC-SA Compatible License.
2. You must include the text of, or the URI or hyperlink to, the Adapter's License You apply. You may satisfy this condition in any reasonable manner based on the medium, means, and context in which You Share Adapted Material.
3. You may not offer or impose any additional or different terms

or conditions on, or apply any Effective Technological Measures to, Adapted Material that restrict exercise of the rights granted under the Adapter's License You apply.

Section 4 -- Sui Generis Database Rights.

Where the Licensed Rights include Sui Generis Database Rights that apply to Your use of the Licensed Material:

- a. for the avoidance of doubt, Section 2(a)(1) grants You the right to extract, reuse, reproduce, and Share all or a substantial portion of the contents of the database for NonCommercial purposes only;
- b. if You include all or a substantial portion of the database contents in a database in which You have Sui Generis Database Rights, then the database in which You have Sui Generis Database Rights (but not its individual contents) is Adapted Material, including for purposes of Section 3(b); and
- c. You must comply with the conditions in Section 3(a) if You Share all or a substantial portion of the contents of the database.

For the avoidance of doubt, this Section 4 supplements and does not replace Your obligations under this Public License where the Licensed Rights include other Copyright and Similar Rights.

Section 5 -- Disclaimer of Warranties and Limitation of Liability.

- a. UNLESS OTHERWISE SEPARATELY UNDERTAKEN BY THE LICENSOR, TO THE EXTENT POSSIBLE, THE LICENSOR OFFERS THE LICENSED MATERIAL AS-IS AND AS-AVAILABLE, AND MAKES NO REPRESENTATIONS OR WARRANTIES OF ANY KIND CONCERNING THE LICENSED MATERIAL, WHETHER EXPRESS, IMPLIED, STATUTORY, OR OTHER. THIS INCLUDES, WITHOUT LIMITATION, WARRANTIES OF TITLE, MERCHANTABILITY, FITNESS FOR A PARTICULAR PURPOSE, NON-INFRINGEMENT, ABSENCE OF LATENT OR OTHER DEFECTS, ACCURACY, OR THE PRESENCE OR ABSENCE OF ERRORS, WHETHER OR NOT KNOWN OR DISCOVERABLE. WHERE DISCLAIMERS OF WARRANTIES ARE NOT ALLOWED IN FULL OR IN PART, THIS DISCLAIMER MAY NOT APPLY TO YOU.
- b. TO THE EXTENT POSSIBLE, IN NO EVENT WILL THE LICENSOR BE LIABLE TO YOU ON ANY LEGAL THEORY (INCLUDING, WITHOUT LIMITATION, NEGLIGENCE) OR OTHERWISE FOR ANY DIRECT, SPECIAL, INDIRECT, INCIDENTAL, CONSEQUENTIAL, PUNITIVE, EXEMPLARY, OR OTHER LOSSES, COSTS, EXPENSES, OR DAMAGES ARISING OUT OF THIS PUBLIC LICENSE OR USE OF THE LICENSED MATERIAL, EVEN IF THE LICENSOR HAS BEEN ADVISED OF THE POSSIBILITY OF SUCH LOSSES, COSTS, EXPENSES, OR DAMAGES. WHERE A LIMITATION OF LIABILITY IS NOT ALLOWED IN FULL OR IN PART, THIS LIMITATION MAY NOT APPLY TO YOU.
- c. The disclaimer of warranties and limitation of liability provided above shall be interpreted in a manner that, to the extent possible, most closely approximates an absolute disclaimer and waiver of all liability.

Section 6 -- Term and Termination.

- a. This Public License applies for the term of the Copyright and

Similar Rights licensed here. However, if You fail to comply with this Public License, then Your rights under this Public License terminate automatically.

- b. Where Your right to use the Licensed Material has terminated under Section 6(a), it reinstates:
 - 1. automatically as of the date the violation is cured, provided it is cured within 30 days of Your discovery of the violation; or
 - 2. upon express reinstatement by the Licensor.

For the avoidance of doubt, this Section 6(b) does not affect any right the Licensor may have to seek remedies for Your violations of this Public License.

- c. For the avoidance of doubt, the Licensor may also offer the Licensed Material under separate terms or conditions or stop distributing the Licensed Material at any time; however, doing so will not terminate this Public License.
- d. Sections 1, 5, 6, 7, and 8 survive termination of this Public License.

Section 7 -- Other Terms and Conditions.

- a. The Licensor shall not be bound by any additional or different terms or conditions communicated by You unless expressly agreed.
- b. Any arrangements, understandings, or agreements regarding the Licensed Material not stated herein are separate from and independent of the terms and conditions of this Public License.

Section 8 -- Interpretation.

- a. For the avoidance of doubt, this Public License does not, and shall not be interpreted to, reduce, limit, restrict, or impose conditions on any use of the Licensed Material that could lawfully be made without permission under this Public License.
- b. To the extent possible, if any provision of this Public License is deemed unenforceable, it shall be automatically reformed to the minimum extent necessary to make it enforceable. If the provision cannot be reformed, it shall be severed from this Public License without affecting the enforceability of the remaining terms and conditions.
- c. No term or condition of this Public License will be waived and no failure to comply consented to unless expressly agreed to by the Licensor.
- d. Nothing in this Public License constitutes or may be interpreted as a limitation upon, or waiver of, any privileges and immunities that apply to the Licensor or You, including from the legal processes of any jurisdiction or authority.

La degeneración macular asociada a la edad neovascular (DMAEn) supone una causa importante discapacidad visual en mayores de 60 años.

El objetivo es analizar el resultado funcional y anatómico obtenido en 200 pacientes a tratamiento con fármacos antiangiogénicos con DMAEn en la práctica clínica real.

Se trata de un estudio ambispectivo, longitudinal y observacional que incluye 267 ojos .

Los resultados obtenidos en la práctica clínica real son inferiores a los conseguidos en los ensayos clínicos.

La terapia antiangiogénica permitió una mejoría de las cifras visuales en los tres primeros años de tratamiento y una respuesta anatómica del 60% . La agudeza visual inicial, la presencia de fibrosis al inicio de la terapia y el número de inyecciones son factores que pueden influir el resultado.