




Facultad de
Ciencias de la Salud
Universidad de La Laguna



EFICACIA DE ANTIANGIOGÉNICOS EN PATOLOGÍA NEUROVASCULAR RETINIANA

Autor:
Ricardo Herrera Noda

Tutores:
Dr. Valentín Tinguaro Díaz Alemán
Dra. Alicia Pareja Ríos



ÍNDICE:

RESUMEN.....	3
SUMMARY.....	3
PALABRAS CLAVES.....	3
INTRODUCCIÓN.....	3
HIPÓTESIS.....	9
OBJETIVOS.....	10
MATERIAL Y MÉTODOS.....	10
RESULTADOS.....	12
DISCUSIÓN.....	21
CONCLUSIÓN	24
APRENDIZAJE.....	24
BIBLIOGRAFÍA.....	25

Resumen:

Algunas patologías oculares tan comunes como la retinopatía diabética (RD), la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) y la oclusión venosa de la retina (OVR) suponen un gran problema para la agudeza visual (AV) de los pacientes, así como para el propio estado debido al coste del tratamiento de estas patologías. Una de las características que estas enfermedades tienen en común es que presentan neovascularización de la retina en sus fases más desarrolladas. El objetivo de este estudio es observar si el uso de antiangiogénicos produce cambios de la agudeza visual y cambios anatómicos a nivel macular en los pacientes que presentan este tipo de patologías.

Summary:

Some common eye pathologies such as diabetic retinopathy (DR), age-related macular degeneration (ARMD) and retinal vein occlusion (RVO) pose a major problem for the visual acuity of patients, as well as for the state due to the cost of treating these pathologies. One of the characteristics that these diseases have in common is that they present neovascularization of the retina in its most developed phases. The objective of this study is to observe if the use of antiangiogenic drugs produces changes in visual acuity and changes at anatomical levels in patients with this type of pathology.

Palabras claves:

DMAE, OVR, TVR, RD, Antiangiogénicos.

Introducción:

Se define como antiangiogénicos a aquellas sustancias que impiden la formación de vasos sanguíneos nuevos. Estos cobran especial relevancia en el tratamiento de determinados tumores, así como de diversas patologías oculares, entre las que se encuentran las que hemos elegido para este estudio. El principal motivo por el que hemos escogido estas patologías se debe a su gran impacto en la población general debido a la alta prevalencia que estas presentan:

- **RD:**

La retinopatía diabética es una de las principales causas de ceguera en los países desarrollados y, en Canarias, se trata de la principal causa de ceguera irreversible en edad laboral activa (de 25 a 65 años). Esto se debe, en parte, a que tenemos la prevalencia de diabetes más grande de España. Entre el 13 y 14% de la población en Canarias es diabética y dentro de este grupo el 20-30% va a tener algún grado de Retinopatía Diabética. La RD se puede clasificar en RD no proliferativa y RD proliferativa. Las características microvasculares distintivas de la RD no proliferativa incluyen hemorragias intrarretinianas, microaneurismas, anomalías en el calibre venoso, la formación de IRMAs, exudados lipídicos de la vasculatura dañada, infartos neuronales acompañados de manchas de algodón... En la RD, la falta de perfusión del lecho vascular de la retina, caracterizada por la pérdida de la integridad de los vasos, conduce a la oclusión o degeneración de los capilares, que a su vez acaba formando zonas isquémicas en la retina. La falta de perfusión de los capilares y la isquemia resultante sustentan la progresión a la RD proliferativa, que es impulsada por la hipoxia y la expresión de factores de crecimiento proangiogénicos, los cuales estimulan la formación de nuevos vasos sanguíneos en la retina que se extienden al espacio prerretiniano (8).

El uso de los antiangiogénicos cobraría importancia cuando la enfermedad llega a la etapa proliferativa, caracterizada por la aparición de nuevos vasos sanguíneos en la retina.

- **DMAE:**

A partir de los 65 años, la principal causa de ceguera irreversible es la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) en países desarrollados. Una forma de presentación de la DMAE es la DMAE exudativa o neovascular, caracterizada, como su nombre indica, por la neovascularización, sin embargo, esta no se presentaría hasta las formas más avanzadas de esta patología. La explicación del paso de una DMAE 'seca' (no neovascular) a una DMAE 'húmeda', se puede explicar mediante la evolución de la lesión más característica de la DMAE, la drusa. La drusogénesis es un proceso complejo y multifactorial que tiene lugar a lo largo de muchos años. La formación de drusas implica la formación de espacios entre el Epitelio pigmentario de la retina (EPR) y la membrana de Bruch, reduciendo la perfusión de la coroides y desplazando el EPR y la capa de

fotorreceptores. De esta manera, las drusas contribuyen a la isquemia de las células del EPR, que, a su vez, liberan estímulos angiogénicos que conducen a la neovascularización coroidea (6). Esta proliferación vascular va a ir desestructurando la arquitectura retiniana y macular, provocando microhemorragias visibles en la retinografía, conduciendo a la pérdida brusca de la agudeza visual.

- **OVR:**

La oclusión venosa de la retina (OVR) representa la segunda causa más frecuente de pérdida de visión por patología vascular de la retina, después de la retinopatía diabética. Su principal causa es la trombosis de las venas retinianas. La trombosis de las venas retinianas provoca un aumento de la presión capilar retiniana, lo que hace que aumente la permeabilidad capilar. Este aumento de permeabilidad produce fuga de fluidos y sangre hacia la retina. Debido a la falta de perfusión de los capilares retinianos, producida por la propia trombosis, se produce isquemia de la retina. Estos cambios dan lugar a una mayor producción de VEGF y otras citocinas, que promueven la formación de nuevos vasos sanguíneos, lo que resulta en un mayor desarrollo de edema macular (7).

Afortunadamente, a día de hoy, existen tratamientos ampliamente estudiados y eficaces para estas patologías, entre los que se encuentran los antiangiogénicos.

El término "antiangiogénico" se refiere a cualquier sustancia o tratamiento que previene o detiene el crecimiento de los vasos sanguíneos nuevos. La angiogénesis es el proceso de formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de los existentes, y es un proceso importante en el crecimiento de tumores y en la progresión de algunas enfermedades como la degeneración macular relacionada con la edad. Los tratamientos antiangiogénicos, por lo tanto, se utilizan para detener la formación de nuevos vasos sanguíneos y limitar la proliferación de células tumorales o la progresión de enfermedades asociadas a la angiogénesis excesiva. Estos tratamientos pueden incluir terapias farmacológicas, radioterapia, y otras técnicas que afectan la formación de vasos sanguíneos.

En el contexto de la oftalmología, cuando nos referimos a antiangiogénicos, nos referimos a sustancias que actúan sobre el receptor del factor de crecimiento endotelial vascular VEGF (anti-VEGF).

Un anti-VEGF es un tipo de tratamiento antiangiogénico que se utiliza para prevenir o detener la formación de nuevos vasos sanguíneos en el cuerpo al bloquear el VEGF.

Los tratamientos anti-VEGF, como el bevacizumab, ranibizumab y aflibercept, se administran mediante inyección intravítrea en el ojo para tratar estas patologías:

Aflibercept (Eylea ®) se trata de una proteína de fusión que consiste en porciones de los dominios extracelulares de los receptores 1 y 2 del VEGF humano fusionados con la porción Fc de la IgG1 humana, y obtenida en células K1 de ovario de hámster chino (CHO) mediante tecnología de DNA recombinante.

El factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) y el factor de crecimiento placentario (PlGF) son miembros de la familia VEGF de factores angiogénicos que pueden actuar como potentes factores mitógenos, quimiotácticos y de permeabilización vascular para las células endoteliales. El VEGF actúa a través de dos receptores tirosina quinasa, VEGFR-1 y VEGFR-2, presentes en la superficie de las células endoteliales. El PlGF se une solamente a VEGFR-1, que también se encuentra en la superficie de los leucocitos. La activación excesiva de estos receptores por el VEGF-A puede provocar una neovascularización patológica y una permeabilidad vascular excesiva. El PlGF puede actuar sinérgicamente con el VEGF-A en estos procesos y se sabe que también favorece la infiltración leucocitaria y la inflamación vascular.

Aflibercept actúa como un receptor anzuelo soluble que se une al VEGF-A y al PlGF con mayor afinidad que sus receptores naturales, por lo que es capaz de inhibir la unión y activación de estos receptores habituales para el VEGF. (9)

Ranibizumab (Lucentis ®) es un fragmento de anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra el VEGF-A humano. Se une con alta afinidad a las isoformas del VEGF-A (p. ej. VEGF₁₁₀, VEGF₁₂₁ y VEGF₁₆₅), impidiendo, por tanto, la unión del VEGF-A a sus receptores VEGFR-1 y VEGFR-2. (10)

Bevacizumab (Avastin ®) es un anticuerpo monoclonal humanizado producido por tecnología del ADN recombinante en células ováricas de hámster chino. Bevacizumab se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor clave de la vasculogénesis y la angiogénesis, inhibiendo así la unión de éste a sus receptores Flt-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2), situados en la superficie de las células endoteliales. (11)

Algunos posibles efectos secundarios de los antiangiogénicos intravítreos pueden incluir (9), (10), (11):

- Infección ocular (endofalmitis): La incidencia de endofalmitis es muy baja (0.08%) según el DRCCR.net Protocol I trial. (1)
- Hemorragia intraocular.
- Desprendimiento de retina.
- Aumento de la presión intraocular.
- Glaucoma.
- Cambios en la visión, como visión borrosa, manchas en la visión o distorsión de las líneas rectas.
- Sensación de cuerpo extraño en el ojo.
- Dolor ocular.
- Enrojecimiento del ojo.
- Lagrimeo.
- Fotofobia (sensibilidad a la luz).
- Se ha estudiado que, a pesar de administrarse intravítreo, pasa a la circulación sistémica. Entre sus efectos adversos cabe destacar que aumentan el riesgo de muerte por Accidente cerebrovascular. Además, pueden ser contraproducentes en

un paciente que tras un infarto agudo de miocardio pues están formándose nuevos vasos para reperfundir el corazón. (3)

El tratamiento antiangiogénico se realiza de la siguiente forma:

Siguiendo los protocolos internacionales sobre el uso de anti-VEGF, en el Hospital Universitario de Canarias se comienza con una pauta de 3 inyecciones mensuales, con revisión pasada la tercera dosis, normalmente. Según resultados de la revisión se pasaría a una pauta bimensual de inyecciones, es decir, a realizar una inyección cada dos meses.

De esta forma, el abanico del tratamiento de estas enfermedades se puede resumir de la siguiente manera:

- **Tratamiento de la RD:**

Para el control de la retinopatía diabética es esencial el control de la glucosa en sangre, la tensión arterial y el colesterol. Sin embargo, cuando la enfermedad avanza estas medidas son insuficientes, ya que no pueden revertir el daño. Las principales opciones terapéuticas para la retinopatía diabética son las siguientes:

- **Anti VEGF:** Desde el 2010 numerosos estudios han demostrado la eficacia del uso de Anti VEGF. Así, fármacos como el ranibizumab han demostrado mejores resultados que el láser en monoterapia tanto en el edema macular diabético como en la retinopatía diabética proliferativa. La principal desventaja del uso de antiangiogénicos es que presentan una vida media muy corta, por lo que se necesitan numerosas inyecciones, lo que conlleva un elevado precio y menor adherencia al tratamiento.
- **Corticosteroides intravítreos:** Se ha demostrado que su uso aumenta la agudeza visual y reduce el grosor de la retina en pacientes con edema macular. Comparados a los Anti VEGF estos presentan menor coste, menor número de inyecciones y mayor adherencia al tratamiento. Sin embargo, su uso se asocia al aumento de la presión intraocular y a la formación de cataratas. Debido a la elevada incidencia de estos efectos adversos su uso ha pasado a un tratamiento de

segunda línea, cobrando principal importancia en aquellos casos que no respondan al uso de antiangiogénicos. (1)

- Antiinflamatorios no esteroideos: La IL-6 es una de las citoquinas inflamatorias de mayor relevancia. Su presencia en la RD permite el tratamiento con anticuerpos contra IL-6 (EBI-031) y el receptor de IL-6 (tocilizumab).
- Láser: Era el “Gold-Standard” antes de la llegada de los antiangiogénicos. La terapia con láser macular focal/de rejilla alivia eficazmente el edema de la mácula y reduce el riesgo de pérdida visual moderada. La fotocoagulación panretiniana (PRP) también se ha utilizado para el tratamiento de la retinopatía diabética proliferativa (RDP) y redujo significativamente el riesgo de pérdida visual grave, especialmente en casos con complicaciones de alto riesgo como la hemorragia vítrea. Puede causar daño permanente a las células de la retina, lo que lleva a efectos secundarios como pérdida leve de la visión central y reducción de la visión nocturna (1).
- **Tratamiento de la DMAE (2):**
 - Anti VEGF: Al igual que con la retinopatía diabética, los antiangiogénicos son el tratamiento de elección para la DMAE debido a que actualmente es la terapia más efectiva y la que menos efectos secundarios produce.
 - Medidas higiénico-dietéticas: Tienen mayor importancia en la fase no exudativa. Se recomienda el abandono del uso de tabaco.
 - Láser: La terapia con láser térmico fue el pilar del tratamiento de la DMAE neovascular. La fotocoagulación con láser de argón reduce la neovascularización mediante el uso de energía térmica para atacar directamente las lesiones neovasculares. Una limitación del láser focal es la aparición de escotomas o pérdida permanente de la visión central en el área tratada.
- **Tratamiento de la OVR (3):**
 - Corticoides: Se pueden aplicar tanto inyecciones intraoculares como implantes DEX. En comparación con los agentes anti-VEGF, el implante DEX requirió

menos inyecciones, pero tiene menor eficacia y se asocia a mayores efectos secundarios. (3), cómo ya se mencionó anteriormente.

- Anti VEGF: Son el tratamiento de elección para el edema macular.
- Láser: Aunque sigue siendo una terapia efectiva, se ha optado por otras líneas de tratamiento en la que la primera opción sería el uso de antiangiogénicos. Su uso cobra importancia en aquellos pacientes que responden mal a los Anti VEGF, pudiendo plantear una terapia combinada junto a estos. (4).

Como se ha explicado previamente el uso de los Anti VEGF en estas patologías está ampliamente estudiado y, aunque en la actualidad ya existen numerosos trabajos que estudian su eficacia y su seguridad, no existe ningún estudio que los analice en la población de referencia del Hospital Universitario de Canarias (área norte de la isla de Tenerife y La Palma). Por esto creemos que nuestro trabajo es original en este aspecto.

Hipótesis de trabajo:

Como se ha indicado anteriormente, tanto la RD, la DMAE o la OVR destacan porque en sus formas más avanzadas presentan un proceso de neovascularización de la retina propiciado por la isquemia de las células del epitelio pigmentario de la retina, quienes, inducidas por estos cambios, aumentan la producción de VEGF. Hoy en día, uno de los principales fármacos que se usan para tratar estas enfermedades son los antiangiogénicos (anti VEGF) debido a que impiden la formación de neovasos. Planteamos la siguiente hipótesis: Los antiangiogénicos, debido a su capacidad inhibitoria de neovasos, producen mejoría de la agudeza visual y de la anatomía retiniana en los pacientes con RD, DMAE y OVR.

Objetivos:

Objetivos Principales

- Detectar cambios en la agudeza visual al año tras la inyección de Anti VEGF en pacientes con RD, OVR, DMAE.

- Detectar cambios en la anatomía macular (grosor macular en micras) medida por tomografía óptica computarizada (OCT) al año tras la inyección de Anti VEGF en pacientes con RD, OVR, DMAE.

Objetivos secundarios

- Determinar, entre las variables del estudio iniciales, cuáles son las más importantes para predecir un buen resultado funcional al año desde el inicio del tratamiento. Consideramos como buen resultado funcional una agudeza visual superior a 0.5

Material y Métodos:

El presente trabajo se define como un estudio observacional retrospectivo de tipo descriptivo en el que se recogen los datos de agudeza visual y de grosor de la mácula, medida por OCT (tomografía óptica computarizada), de los pacientes con OVR, RD y DMAE que cumplan los criterios de inclusión y que asistieron a las consultas externas del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Canarias (HUC), España, durante el año 2012 y 2023.

Se ha usado como fuente de información las historias clínicas de los pacientes registradas en el sistema informático del HUC (SAP®, Systemanalyse Programmentwicklung, que se traduce como "desarrollo de programas de sistemas de análisis").

Se garantizó el anonimato de los pacientes asignándoles un código aleatorio a aquellos que cumplan los criterios de inclusión. Se recogió de forma retrospectiva los datos de edad, sexo, agudeza visual en la escala de snellen al inicio del tratamiento, a los 6 meses y a un año del seguimiento (tomando siempre la revisión más cercana a estas fechas), entre todos los pacientes que hayan recibido tratamiento intravítreo en horario de mañana o tarde y que cumpliesen los criterios de inclusión entre los años 2012 y 2023. Los datos de OCT se registraron con un OCT de dominio spectral (Spectralis®). Para valorar los cambios morfológicos a nivel macular, se recogió el grosor promedio central de la mácula

medido en micras al inicio del tratamiento, a los 6 meses y a un año del seguimiento. Si los dos ojos cumplen con los criterios de inclusión, se selecciona el ojo con peor agudeza visual al inicio. Hemos calculado que para un nivel de confianza del 95% y una precisión del 6%, necesitamos de una muestra de 153 pacientes, 51 pacientes por cada cohorte.

Las variables recogidas fueron las siguientes: diagnóstico (RD, OVR, DMAE), edad, sexo, ojo (derecho/izquierdo), agudeza visual (inicial/6/12 meses), grosor macular en micras (inicial/6/12 meses), número de inyecciones (6/12 meses), número de pacientes (revisados/incluidos/excluidos) tiempo de tratamiento (Muchas veces las revisiones no coinciden con las fechas preferentes, por tanto, a la hora de tomar los datos se escogen los registros más cercanos a los 6 y 12 meses de tratamiento, dejando constancia de cuando son esas tomas. Asimismo, el número de inyecciones se ha ajustado para que coincidan con las fechas de toma de la agudeza visual. Por ejemplo: Un paciente cuya revisión se haya realizado a los 4 meses, en el número de inyecciones a los 6 meses aparecerá el número de inyecciones que se haya realizado previo a esa revisión. Hubo 2 casos en total de pacientes que no tenían datos de OCT a los 6 meses, para estos pacientes se decidió apuntar como dato el promedio de su OCT al año y su OCT inicial.

Criterios de inclusión.

Se incluyen en el estudio pacientes con OVR, RD y DMAE que hayan recibido una pauta completa mínima de tres dosis con antiangiogénicos. Aunque, la incidencia de estas enfermedades en la población de menor de 18 años es baja, incluiremos por edad sólo a los mayores de 18 años.

Criterios de exclusión.

Se excluyen personas con otro tipo de patología ocular asociada que no sea OVR, RD y DMAE. Por ejemplo, hipertensión intraocular, desprendimiento vítreo, miopía maligna. Los pacientes intervenidos de catarata no serán excluidos del estudio, sin embargo, serán excluidos aquellos pacientes con cataratas que sean operados durante la duración del

estudio, pues puede justificar una mejora de la agudeza visual sin que se deba al efecto de los antiangiogénicos. Asimismo, se descartan pacientes que hayan recibido algún otro tipo de tratamiento para su patología como un implante de corticoides intravítreo de Orzudex® o panfotocoagulación de la retina.

Este trabajo se ha llevado a cabo siguiendo una metodología que se divide en dos etapas: recogida, y análisis de datos.

En la primera etapa de recogida de datos, se tomaron los datos de los pacientes que acudían al módulo de inyecciones intravítreas del HUC, recopilando aquellos que cumplían los criterios de inclusión en una hoja de LibreOffice® para su posterior análisis estadístico.

La segunda y última etapa agrupa las tareas de análisis y visualización de datos, para lo cual se ha empleado la prueba de la T para la comparación de medias, siendo el nivel de significación de $p < 0.05$.

Asimismo, mediante el uso de Machine Learning se analizarán los datos por medio de los algoritmos supervisados ‘Gaussian Naive Bayes’, y ‘Random Forest’ con el objetivo de crear un modelo de inteligencia artificial que sea capaz de clasificar a los pacientes según su agudeza visual final (mayor de 0,5, menor o igual de 0,5) sólo con las variables iniciales del estudio.. También se determinará cuáles son las variables iniciales más importantes asociadas a un resultado funcional satisfactorio.

Finalmente se determinará la correlación de las distintas variables del estudio.

Resultados:

Tras 1432 historias clínicas revisadas, se llega a un total de 169 pacientes que cumplían los criterios de inclusión. Tras revisar estos pacientes se descartan 16 de ellos porque estaban repetidos, pasando a una muestra de 153 pacientes, sin embargo, uno de ellos

quedó registrado como si tuviese 2 enfermedades a la vez, por lo que se decidió tratarlo como resultado nulo y eliminarlo del estudio, quedando una muestra final de 152 pacientes (68 pacientes con DMAE, 52 con RD y 32 con OVR).

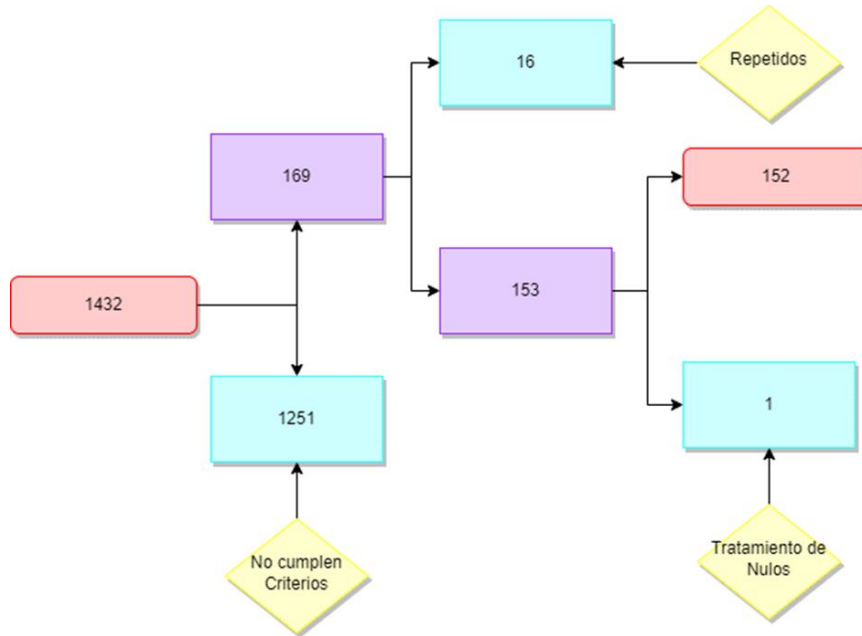


Figura 1. Diagrama de flujo

Las características iniciales de estos 152 pacientes se resumen en la siguiente tabla (figura 2):

	Número de pacientes	EDAD MEDIA	SEXO	OJO	AV INICIAL	OCT INICIAL
GLOBAL	152	Promedio: 70,76 SD:11,01	84 Hombres 64 Mujeres	79 Derecho 73 Izquierdo	Promedio: 0,36 SD: 0,26	Promedio: 429,80 μ M SD: 124,29 μ M
RD	52	Promedio: 64,98 SD: 10,68	35 Hombres 15 mujeres	28 Derecho 24 Izquierdo	Promedio: 0,50 SD: 0,24	Promedio: 421,15 μ M SD: 114,84 μ M
OVR	32	Promedio: 70,15 SD: 10,75	19 Hombres 13 Mujeres	15 Derecho 17 Izquierdo	Promedio: 0,27 SD: 0,25	Promedio: 528,09 μ M SD: 143,96 μ M
DMAE	68	Promedio: 75,48 SD: 9,18	30 Hombres 38 Mujeres	36 Derecho 32 Izquierdo	Promedio: 0,30 SD: 0,24	Promedio: 390,17 μ M SD: 94,45 μ M

Figura 2. Datos basales de la muestra del estudio.

	Inyecciones 6 meses	Inyecciones 12 meses
GLOBAL	Promedio: 4,01 SD: 1,03	Promedio: 7,16 SD: 1,52
RD	Promedio: 4,07 SD: 1,02	Promedio: 6,94 SD: 1,27
OVR	Promedio: 4 SD: 1,07	Promedio: 7,03 SD: 1,17
DMAE	Promedio: 3,98 SD: 1,02	Promedio: 7,39 SD: 1,79

Figura 3. Número de inyecciones a los 6 y 12 meses.

Tras la instauración del tratamiento antiangiogénico (figura 3) se obtienen las siguientes tablas donde se muestra la evolución de la agudeza visual (figura 4) y del grosor macular (figura 5):

	AV INICIAL	AV 6 meses	AV 12 meses	Diferencia 6 meses- inicial	Diferencia 12 meses- inicial
GLOBAL	Promedio: 0,36 SD: 0,26	Promedio: 0,52 SD: 0,29	Promedio: 0,50 SD: 0,30	Promedio: 0,15 SD: 0,22 p-valor: 4,96E-15	Promedio: 0,13 SD: 0,23 p-valor: 2,10E-11
RD	Promedio: 0,50 SD: 0,24	Promedio: 0,60 SD: 0,24	Promedio: 0,61 SD: 0,28	Promedio: 0,1 SD: 0,21 p-valor: 0,0006	Promedio: 0,1 SD: 0,24 p-valor: 0,001
OVR	Promedio: 0,27 SD: 0,25	Promedio: 0,57 SD: 0,30	Promedio: 0,47 SD: 0,29	Promedio: 0,29 SD: 0,24 p-valor: 8,33E-8	Promedio: 0,19 SD: 0,27 p-valor: 0,0002
DMAE	Promedio: 0,30 SD: 0,24	Promedio: 0,43 SD: 0,30	Promedio: 0,42 SD: 29	Promedio: 0,13 SD: 0,2 p-valor: 2,16E-7	Promedio: 0,12 SD: 0,19 p-valor: 8,22E-7

Figura 4. Cambio de la AV a los 6 y 12 meses.

	OCT INICIAL	OCT 6 meses	OCT 12 meses	Diferencia 6 meses- inicial	Diferencia 12 meses- inicial
GLOBAL	Promedio: 429,80 μ M SD: 124,29 μ M	Promedio: 292,86 μ M SD: 69,84 μ M	Promedio: 314,73 μ M SD: 98,52 μ M	Promedio: 136,94 μ M SD: 131,41 μ M p-valor: 2,67E-26	Promedio: 115,07 μ M SD: 138,47 μ M p-valor: 2,47E-19
RD	Promedio: 421,15 μ M SD: 114,84 μ M	Promedio: 315,17 μ M SD: 62,52 μ M	Promedio: 317,13 μ M SD: 69,15 μ M	Promedio: 105,98 μ M SD: 88 μ M p-valor: 6,30E-12	Promedio: 104,01 μ M SD: 93,42 μ M p-valor: 6,55E-11
OVR	Promedio: 528,09 μ M SD: 143,96 μ M	Promedio: 267,37 μ M SD: 67,41 μ M	Promedio: 322,65 μ M SD: 141,37 μ M	Promedio: 260,71 μ M SD: 164,83 μ M p-valor: 2,12E-10	Promedio: 205,43 μ M SD: 207,21 μ M p-valor: 1,87E-06
DMAE	Promedio: 390,17 μ M SD: 94,45 μ M	Promedio: 287,79 μ M SD: 72,06 μ M	Promedio: 309,16 μ M SD: 94,46 μ M	Promedio: 102,38 μ M SD: 105,72 μ M p-valor: 1,27E-11	Promedio: 81,01 μ M SD: 107,38 μ M p-valor: 1,82E-08

Figura 5. Cambio del grosor macular a los 6 y 12 meses. Figura 4. Tabla de AV

Como se puede observar, se realizó la prueba de la T de student para datos apareados entre la diferencia de los valores de AV y grosor macular a los 6 meses y los iniciales, como de la diferencia de los datos a los 12 meses y los datos iniciales, obteniéndose en todos los casos un p-valor inferior al nivel de significación estadística (0,05) (para mayor información consultar las figuras 4 y 5).

Finalmente, mediante el uso de machine learning se realizó un algoritmo para predecir si un paciente va a tener una AV >0.5 a los 12 meses solo con los datos basales. para ello usamos los métodos de aprendizaje supervisado de **Gaussian Naive Bayes** y **Random forest**. Un 80% (121,6) de la muestra fue utilizada como entrenamiento mientras que el 20% restante (30,4) se usó como test.

El algoritmo de Naive Bayes presenta una exactitud del 77% con un área bajo la curva de ROC de un 78%, con una sensibilidad del 81% y una especificidad del 75%.

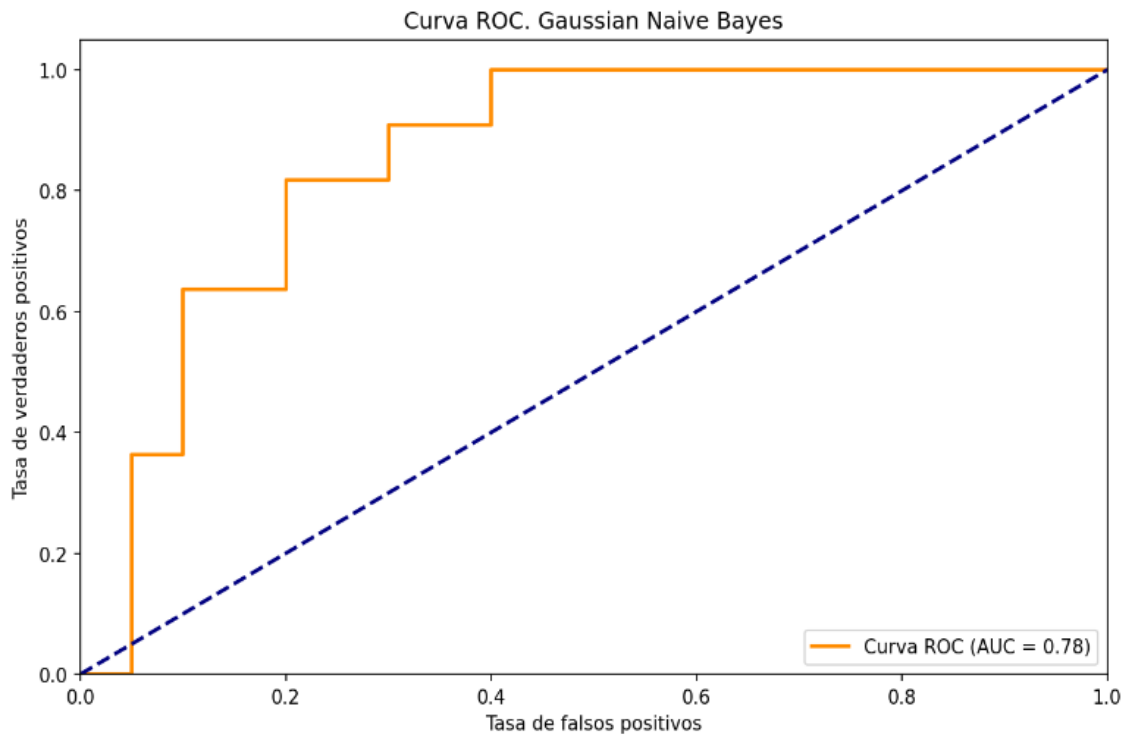


Figura 6. Curva Roc Naive Bayes

Asimismo, el propio algoritmo clasificó las variables según su correlación con la agudeza visual final (los resultados positivos indican una correlación positiva con la AV final, como por ejemplo una mayor agudeza visual inicial) , mientras que los negativos indican lo contrario, una correlación negativa, como por ejemplo, un mayor grosor inicial de la retina). En la siguiente figura se representan las correlaciones entre las variables iniciales y la AV final, (figura 7).

RD	0,16
OVR	-0,03
DMAE	-0,13
Edad	-0,25
Sexo	-0,10
OJO	-0,03
AV Basal	0,54
Grosor Inicial	-0,12

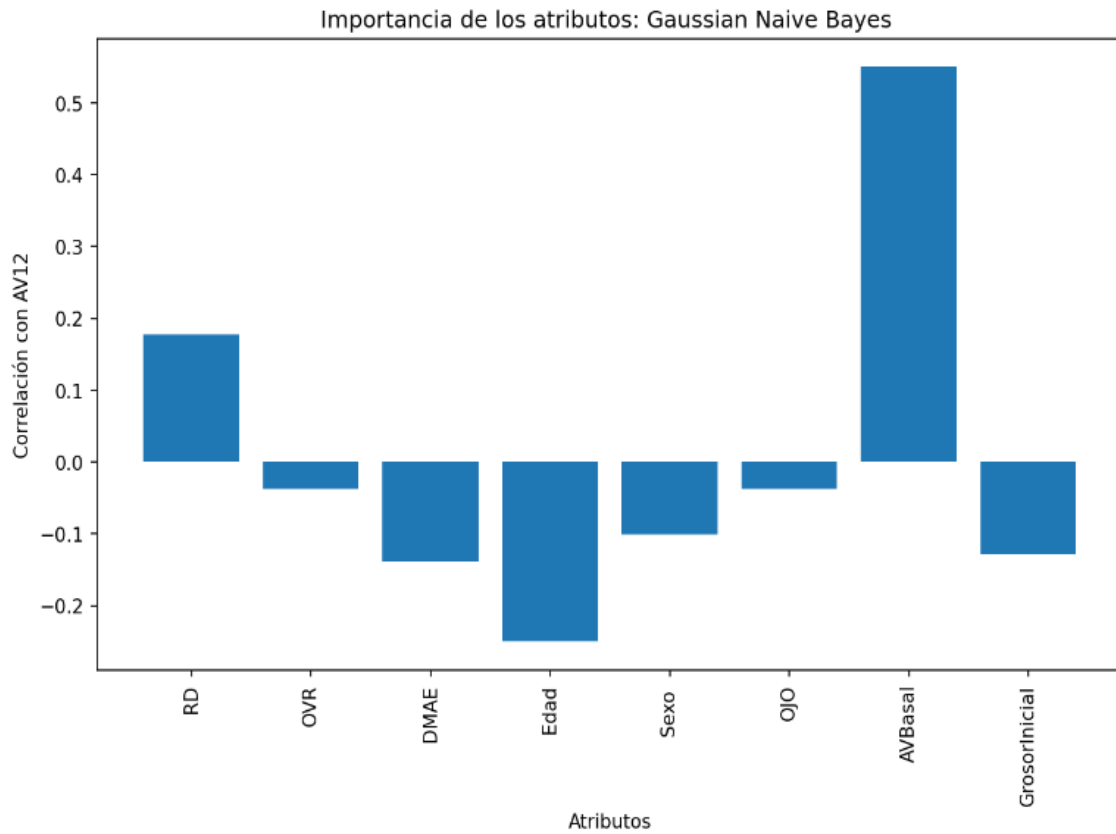


Figura 7. Importancia de las variables iniciales para el algoritmo Naive Bayes

Por otro lado, el algoritmo de Random Forest presenta una mayor exactitud del 90% con un área bajo la curva de ROC de un 90%, con una sensibilidad del 90% y una especificidad del 90%.

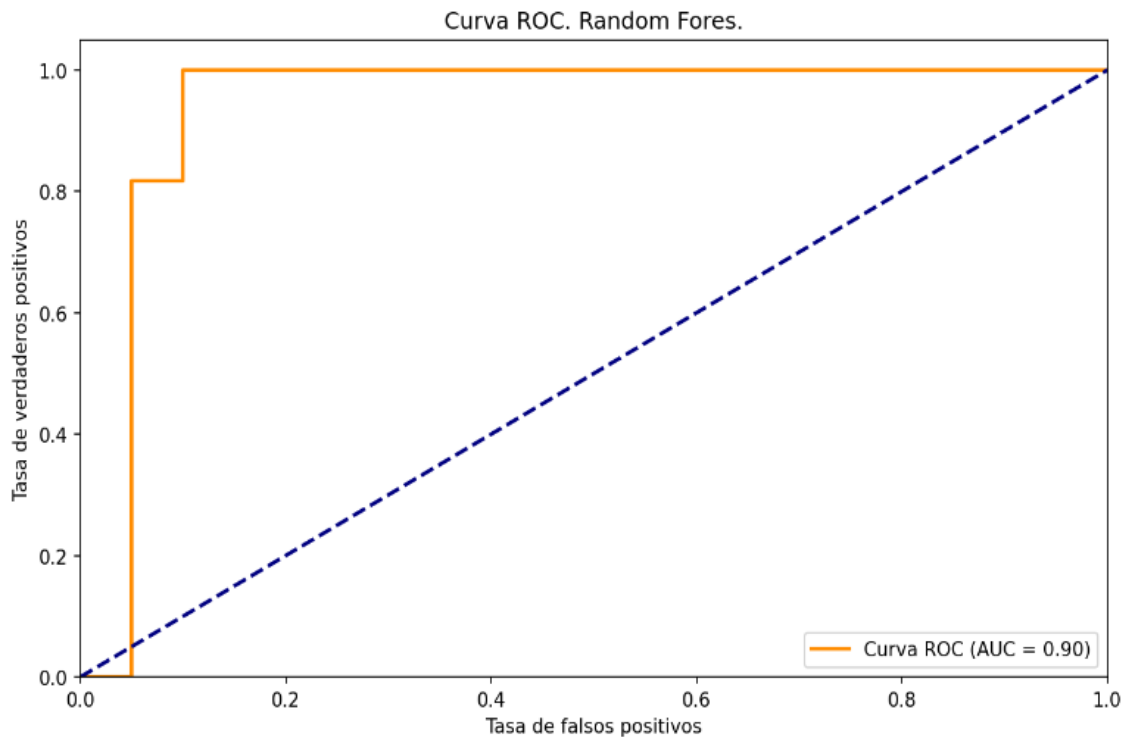


Figura 8. Curva Roc Random Forest

De igual forma el algoritmo clasificó los atributos según su relevancia

RD	0,028
OVR	0,01
DMAE	0,02
Edad	0,23
Sexo	0,04
OJO	0,04
AV Basal	0,32
Grosor Inicial	0,28

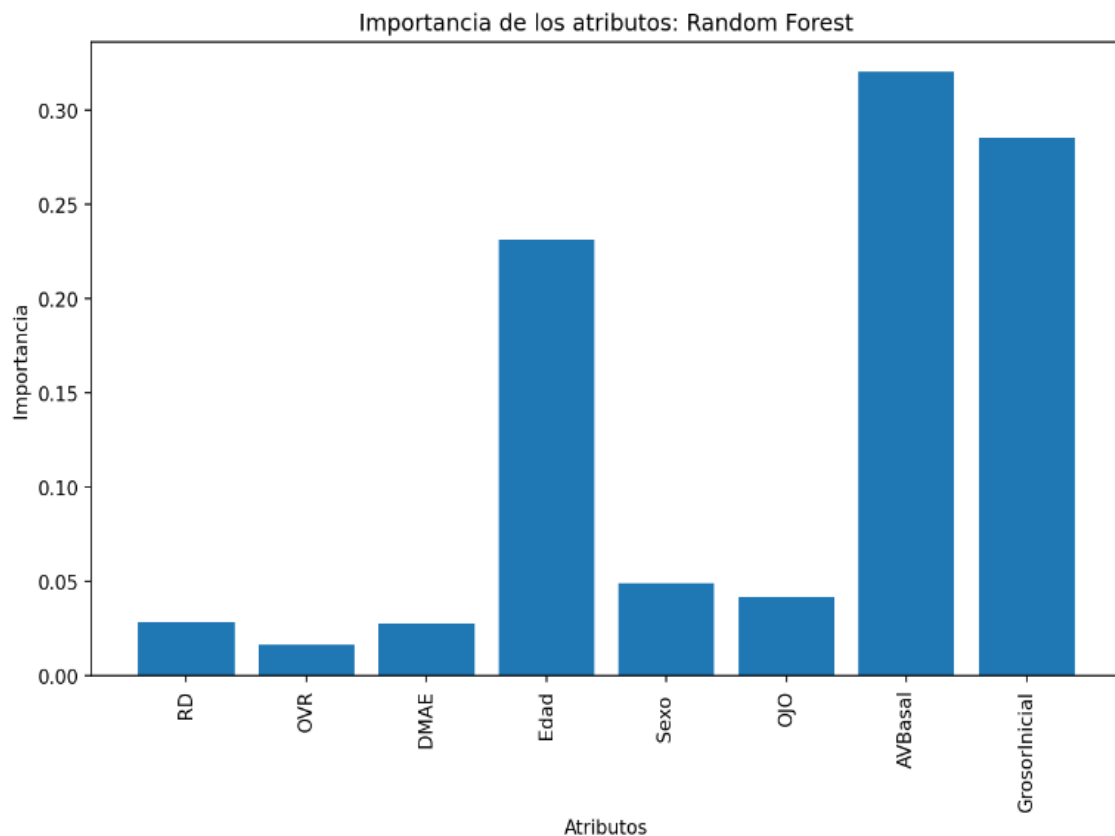


Figura 9. Importancia de las variables iniciales para el algoritmo Random Forest

Finalmente, todos los datos fueron analizados obteniéndose una tabla de correlación de atributos (Figura 10). Para las variables edad un resultado positivo hablaría de mayor edad mientras que uno negativo representa menos edad. En el caso de grosor de la retina, sería igual, un resultado negativo indica reducción del grosor de la misma, mientras que uno positivo indicaría su aumento. Para la variable sexo, un resultado positivo habla de predominancia de sexo masculino, mientras que uno negativo habla de la predominancia del sexo femenino, Para la variable ojo, un valor positivo indica la predominancia del ojo derecho, mientras que uno negativo indica predominancia del izquierdo. Para la agudeza visual, una mejoría de la misma se vería reflejada como un resultado positivo, mientras que la disminución de la misma aparecería como un resultado negativo.

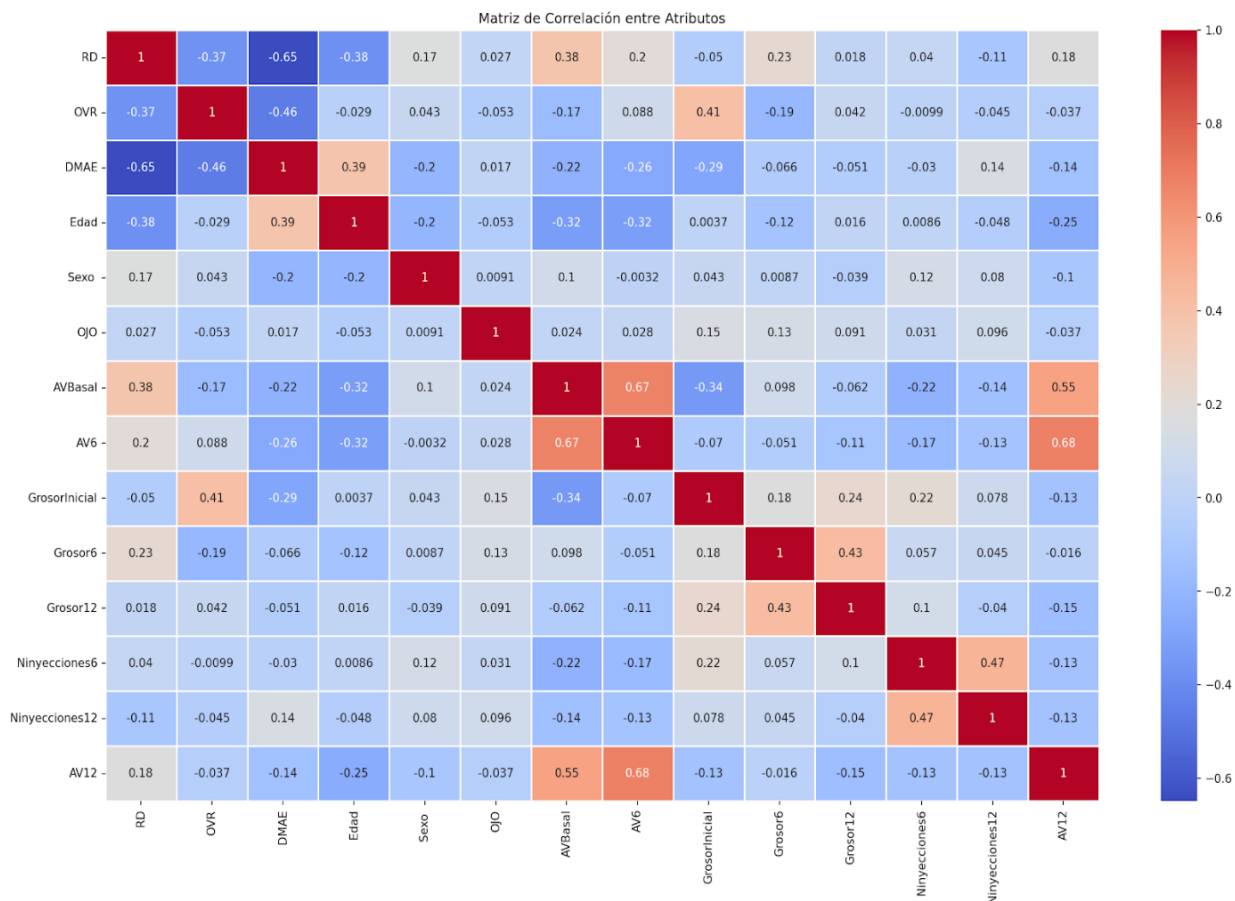


Figura 10. Tabla de correlación de atributos.

A lo largo del estudio se encontraron diversas reacciones adversas al tratamiento con antiangiogénicos:

- Inflamación palpebral acompañada de dolor ocular ambos ojos unas horas después de haber recibido tratamiento con anti-VEGF bilateral y tras iniciar tratamiento con colirio gentadexa.
- Inflamación y ojo rojo con presencia de un micro-habón de antiangiogénico avascular en la zona del último pinchazo, y con zona de entrada siendo fluoxetina positiva (no seidel).

- Sensación de cuerpo extraño y ojo rojo con leve hiperemia conjuntival, mínima desepitelización (fluoxetina positiva) redondeada, yuxta límbica en hora 5 no infiltrada, sin fenómeno de tyndall, sin signos de infección, LIO cp
- Miodesopsia tras recibir inyección intravítrea en ojo izquierdo. Se aprecia hiposfagma temporal en el ojo derecho.

Se procedió a notificar al Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV-H, Ministerio de Sanidad) de estos casos.

Discusión:

Cuando realizamos este estudio, nos planteamos la hipótesis de que estas enfermedades mejoran gracias al uso de anti-VEGF. Para poder demostrar este hecho, tal y como se explicó en el apartado de Materiales y métodos, se realizó la prueba de la T de student para datos apareados.

De esta manera, se pudo apreciar que tanto el conjunto global de las enfermedades como cada una de ellas mejora en cuanto a AV y grosor de la retina con el tratamiento de antiangiogénicos. Obteniendo todas una diferencia estadísticamente significativa (T student para datos apareados).

Estos resultados, al obtener la significación estadística, demuestran que el uso de antiangiogénicos mejora la AV y la anatomía de los pacientes con RD, OVR y DMAE. Todos estos hallazgos son compatibles con la mayoría de los estudios que se han realizado sobre el uso de antiangiogénicos en estas patologías (5) (4) (3) (2) (1).

Tal y como se puede observar en los algoritmos, los valores que más peso tienen sobre el pronóstico de los pacientes son la agudeza visual y el grosor de la retina inicial, así como la edad del paciente. De tal forma que iniciar el tratamiento con una mayor agudeza visual supone un factor de buen pronóstico (probabilidad de acabar con una AV superior a 0,5),

mientras que la edad y el grosor de la retina influyen negativamente (a mayor edad y grosor peor pronóstico).

La tabla de correlaciones (figura 10) desvela varios puntos bastante interesantes, como la ya mencionada relación de la AV inicial y las AV futuras (0,67 a los 6 meses y 0,55 al año) o la propia relación entre la AV a los 6 meses y el año (0,68).

El hecho de que la agudeza visual inicial sea un valor pronóstico tan importante pone en descubierto la necesidad de realizar un diagnóstico precoz para el mejor control de estas patologías.

La enfermedad con mejor pronóstico sería la retinopatía diabética, siendo referenciada en el algoritmo de Random Forest como factor de buen pronóstico (figura 9). Sin embargo, esto puede estar influenciado por las características de los pacientes con RD, pues se trata del grupo de enfermos con menor promedio de edad (64,98 años) así como los que presentan una mayor agudeza visual basal (0,50) frente a los 75,48 años y 0,3 de agudeza visual de media de los pacientes con DMAE, así como de los 70,15 años y 0,27 de AV de los pacientes con OVR. El hecho de que los pacientes con RD conserven una mayor AV, puede explicarse debido a los programas de cribado de los pacientes diabéticos, pues reciben numerosas revisiones sistemáticas desde atención primaria, siendo una gran parte de los pacientes de este estudio pacientes derivados por su MAP debido a hallazgos compatibles con RD.

A pesar de que el grupo de RD sea el que mejor AV acaba obteniendo, se tratan del conjunto de pacientes que peor responden al tratamiento, teniendo una mejora media a los seis y doce meses de 0,1, frente a los 0,13 (6 meses) y 0,12 (12 meses) de la DMAE o los 0,29 (6 meses) y 0,19 (12 meses) de la OVR.

Los pacientes con OVR también serían el grupo que presenta mayor mejoría de la estructura anatómica de la retina: con una mejora a los 6 meses de 260,71 μM y 205,46 μM a los 12. Por otro lado, los pacientes con RD presentan una mejora media de 105,98

μM y $104,01 \mu\text{M}$ a los 6 y 12 meses respectivamente. En el caso de los pacientes con DMAE su grosor de la retina disminuye en $102,38 \mu\text{M}$ a los 6 meses y en $81,01 \mu\text{M}$ a los 12 meses (respecto al valor inicial). Aunque los pacientes con DMAE hayan sido los peores respondedores en este aspecto, se trata del grupo que presenta mejor grosor de base $390,17 \mu\text{M}$ frente a las $421,15$ y $528,09 \mu\text{M}$ de base RD y OVR respectivamente.

Teniendo todos estos datos en cuenta, podemos hacer perfiles de los pacientes de cada enfermedad:

Los pacientes con RD serían varones de 65 años, que todavía conservan una agudeza visual de 0,5 y un grosor de retina de $421 \mu\text{M}$ aproximadamente. En el caso de los pacientes con OVR, se trataría de varones de 70 años que presentan una AV inicial de 0,27 y un grosor de retina de $528 \mu\text{M}$, siendo el grupo de pacientes que más se encuentra deteriorado al inicio del cuadro clínico. Finalmente, el paciente típico de DMAE se trataría de una mujer de 75 años que presenta una AV de 0,3 y un grosor de retina de $390 \mu\text{M}$. Es bastante probable que haya un mayor número de pacientes mujeres con DMAE debido a la estrecha relación de esta patología con la edad, así como la mayor esperanza de vida de la población femenina. De hecho, esta relación entre enfermedad y edad se puede ver reflejada en la misma figura 10, donde la DMAE y la edad obtienen un valor de 0,39 comparado con el -0,38 de la RD y el -0,02 de la OVR.

Asimismo, cabe destacar una correlación leve-moderada entre la AV y la edad de los pacientes (-0,32 basal y a los 6 meses y -0,25 al año). Esto quiere decir que los pacientes con mayor edad serían los que peor AV conservan, siendo la edad el factor que más influye, negativamente, sobre la AV.

Un aspecto interesante sería la no correlación entre la AV y el grosor de la retina, apreciándose valores no significativos de correlación entre ambas variables, es decir, que la mejoría del grosor de la retina no implica una mejoría de la agudeza visual. Esto se trata de un factor contrastado en múltiples estudios, donde se establece que el edema

macular de larga duración se asocia con discapacidad visual irreversible y la resolución de este se acompaña de atrofia macular debido al daño permanente de los fotorreceptores, por lo que el grosor del central no es un indicador fiable de la agudeza visual, ni como factor pronóstico ni predictivo de resultados (4).

Otro dato interesante que se obtiene de este estudio es que no parece existir una relación lineal entre el número de inyecciones intravítreas que se aplica a cada paciente y la mejoría de la agudeza visual (comprobar valores en la figura 10), aunque no tenga explicación para este suceso, a lo largo de la recogida de datos se objetiva que algunos pacientes responden muy bien al tratamiento, a pesar de un número bajo de administraciones, mientras que otros siguen empeorando a pesar del tratamiento. Varios estudios indican que a pesar de los éxitos de la terapia anti-VEGF en la prevención de la pérdida de la visión, los pacientes que han sido tratados con éxito pueden seguir perdiendo la visión por neurodegeneración retiniana atrófica, en lugar de neovascularización, asimismo, se sospecha que la inhibición continua de VEGF puede generar mejores resultados visuales a largo plazo (5). Hecho que también se objetiva durante la recogida de datos, pues muchos pacientes empeoran cuando pasan de la pauta mensual a la bimensual de administración de anti-VEGF. Es decir, se trata de patologías que pueden requerir más de un año de tratamiento.

Conclusión:

El uso de antiangiogénicos aumenta la agudeza visual y mejora la anatomía de la retina de los pacientes que presentan RD, DMAE y OVR. Como bien se indicó al principio del trabajo, este es un hecho que ha sido contrastado numerosas veces, y tal como se demuestra en este estudio, no es diferente para la población del Hospital Universitario de Canarias, por lo tanto, se confirma la hipótesis.

Otra conclusión a la que se puede llegar con este estudio es que el pronóstico de estas patologías está ligado fuertemente al estado con el que se presentan, es decir, al grado de

afectación inicial, de ahí la importancia de realizar un correcto cribado de estas enfermedades para poder aplicar un tratamiento precoz.

¿QUÉ HE APRENDIDO EN EL TFG?

En este trabajo, he tenido la oportunidad de desarrollar habilidades fundamentales relacionadas con la investigación, incluyendo la búsqueda y análisis crítico de bibliografía científica. Durante el proceso, he aprendido a identificar fuentes fiables y relevantes, así como a sintetizar información de diversas fuentes para construir una comprensión clara del tema.

Además, he adquirido conocimientos importantes sobre enfermedades oftalmológicas como la degeneración macular, retinopatía diabética y Trombosis venosa de la retina.

En cuanto a las habilidades adquiridas, me siento más cómodo en el ámbito de la investigación, he desarrollado la capacidad de analizar y evaluar la información disponible y he mejorado mi capacidad de escritura y síntesis.

Este trabajo ha sido una experiencia valiosa que me ha permitido mejorar mis habilidades de investigación y adquirir conocimientos importantes en el ámbito de la oftalmología.

Para finalizar quiero expresar mi más profundo agradecimiento a mi tutor Valentin Tinguaro Diaz Aleman por el tiempo, la energía y el compromiso que ha dedicado a este proyecto. Su constante apoyo y guía han sido un gran ejemplo de dedicación y profesionalismo, y me siento muy afortunado de haber tenido la oportunidad de trabajar con un tutor tan excepcional.

Bibliografía:

1

Wang W, Lo A. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *International Journal of Molecular Sciences* [Internet]. 2018 Jun 20;19(6):1816. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms19061816>

2

Thomas CJ, Mirza RG, Gill MK. Age-related macular degeneration. *Med Clin North Am* [Internet]. 2021;105(3):473–91. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025712521000031>

3

Ming S, Xie K, Yang M, He H, Li Y, Lei B. Comparison of intravitreal dexamethasone implant and anti-VEGF drugs in the treatment of retinal vein occlusion-induced oedema: a meta-analysis and systematic review. *BMJ Open* [Internet]. 2020;10(6):e032128. Disponible en: <https://bmjopen.bmj.com/content/10/6/e032128>

4

Grzybowski A, Markeviciute A, Zemaitiene R. Treatment of Macular Edema in Vascular Retinal Diseases: A 2021 Update. *Journal of Clinical Medicine* [Internet]. 2021 Nov 15;10(22): 5300. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10225300>

5

Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in signaling and disease: Beyond discovery and development. *Cell* [Internet]. 2019;176(6):1248–64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30849371/>

6

Deng Y, Qiao L, Du M, Qu C, Wan L, Li J, et al. Age-related macular degeneration: Epidemiology, genetics, pathophysiology, diagnosis, and targeted therapy. *Genes Dis* [Internet]. 2022;9(1):62–79. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gendis.2021.02.009>

7

Nicholson L, Talks SJ, Amoaku W, Talks K, Sivaprasad S. Retinal vein occlusion (RVO) guideline: executive summary. *EYE* [Internet]. 2022;36(5):909–12. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41433-022-02007-4>

8

Duh EJ, Sun JK, Stitt AW. Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies. JCI Insight [Internet]. 2017;2(14). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.93751>

9

FICHA TÉCNICA EYLEA 40 MG/ML SOLUCIÓN INYECTABLE EN VIAL [Internet]. Aemps.es. [citado el 6 de mayo de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/112797002/FT_112797002.html

10

FICHA TÉCNICA LUCENTIS 10 MG/ML SOLUCION INYECTABLE EN JERINGA PRECARGADA [Internet]. Aemps.es. [citado el 6 de mayo de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/106374003/ft_106374003.html

11

FICHA TÉCNICA AVASTIN 25 MG/ML CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA PERFUSION [Internet]. Aemps.es. [citado el 6 de mayo de 2023]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/04300002/FT_04300002.html