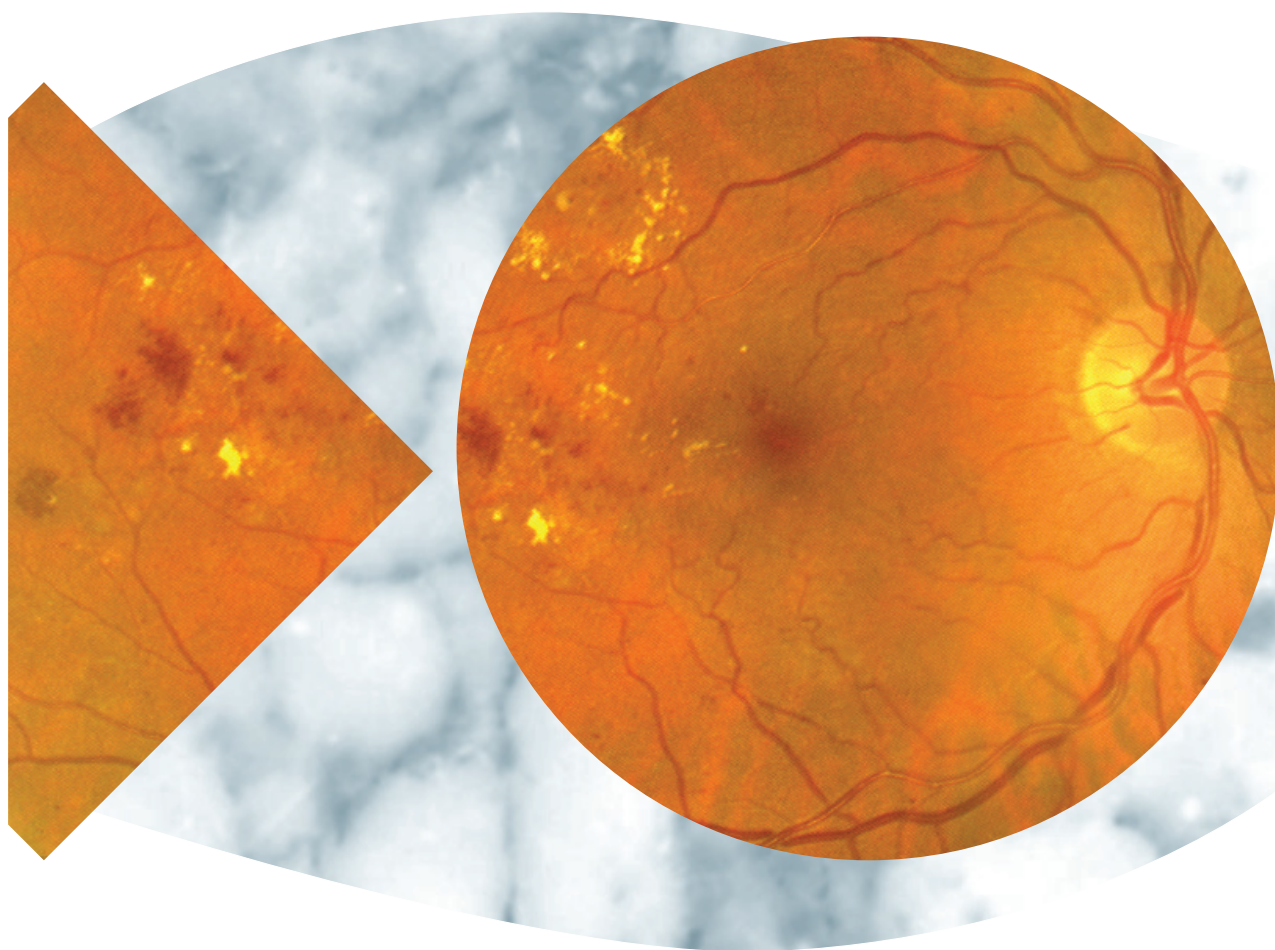


LÁSER EN MONOTERAPIA O EN COMBINACIÓN CON BEVACIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DEL EMD DIFUSO NO TRACCIONAL.

ENSAYO ALBA
Resultados tras un año de seguimiento
2017



AUTORES.

Elena M^a de Armas Ramos

Directora: Dra. Alicia Cristina Pareja Ríos

Tutor: Prof. Manuel Antonio González de la Rosa

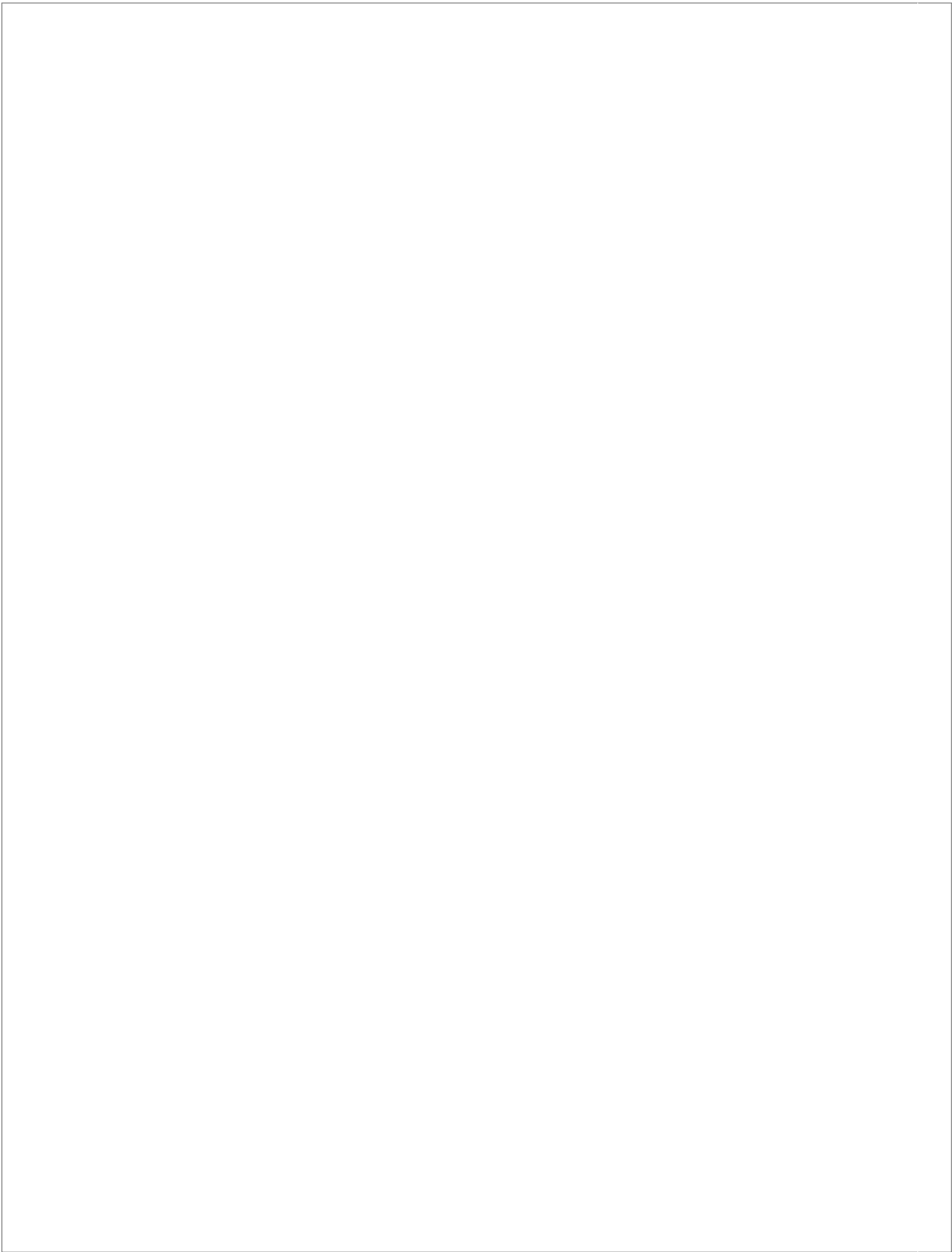
ULL | Universidad
de La Laguna

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

LÁSER EN MONOTERAPIA O EN COMBINACIÓN CON BEVACIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DEL EMD DIFUSO NO TRACCIONAL.

ENSAYO ALBA
Resultados tras un año de seguimiento

TESIS DOCTORAL
2017

Memoria presentada por
ELENA MARÍA DE ARMAS RAMOS
para optar al grado de Doctor

Directora: Dra. Alicia Cristina Pareja Ríos
Tutor: Prof. Manuel Antonio González de la Rosa



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

Dña. ALICIA CRISTINA PAREJA RÍOS, Médica Adjunta del Servicio de Oftalmología,
Sección de Retina y Vítreo del Hospital Universitario de Canarias:

CERTIFICA

Que **D. ELENA M^a DE ARMAS RAMOS** ha realizado su tesis doctoral sobre
“Láser en monoterapia o en combinación con bevacizumab para el tratamiento del EMD
difuso no traccional. **ENSAYO ALBA**. Resultados tras un año de seguimiento” bajo mi
dirección.

El resultado de la investigación queda expuesto en el presente trabajo, para lo cual, una vez
examinado y revisado, doy la conformidad para su defensa como tesis para la obtención del
Título de Doctor en Medicina.

Para que así conste y surta los efectos oportunos donde proceda, se expide el presente
certificado.

En La Laguna a 12 de junio de 2017.

Fdo. Dra. Dña. Alicia Cristina Pareja Ríos



ULL

Universidad de La Laguna

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

AGRADECIMIENTOS

Expresar aquí mi más sincero agradecimiento a todas las personas que sin su ayuda y colaboración no hubiese podido realizar este trabajo de investigación.

En especial agradecer a Alicia Pareja Ríos su orientación, dedicación, conocimiento y motivación, enseñándome que con lucha y trabajo todos los obstáculos se pueden sortear. También, quiero dar las gracias a Manuel Antonio González de la Rosa por el rigor académico, consejos y buena predisposición que me infundió en momentos de incertidumbre en mi formación como investigadora. A mi hermano Adrián, no solo por su apoyo y cariño, sino por su total entrega en la maquetación de este trabajo. A mi compañera Érica por sus consejos, ánimo y comprensión. A mis padres, por el apoyo incondicional que solo ellos saben dar. A mi familia y amigos por llenarme de energía. Y a Nacho, mi compañero de viaje, de paseos, de alegrías y tristezas, que sin él, el camino hubiese sido mucho más rocoso.

No puedo decir otra cosa mas que gracias y gracias.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

ÍNDICE GENERAL

| | | |
|-----------|--|------------|
| 1. | RESUMEN | 17 |
| 2. | INTRODUCCIÓN | 27 |
| | 2.1. DIABETES MELLITUS | 30 |
| | 2.2. EPIDEMIOLOGIA DE LA DM | 34 |
| | 2.3. RETINOPATÍA DIABÉTICA | 36 |
| | 2.4. EDEMA MACULAR DIABÉTICO | 42 |
| 3. | JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO | 67 |
| 4. | MATERIALES Y MÉTODOS | 73 |
| | 4.1. DISEÑO Y OBJETIVO | 75 |
| | 4.2. PACIENTES | 75 |
| | 4.3. PROTOCOLO DEL ESTUDIO | 78 |
| | 4.4. TAMAÑO MUESTRAL | 79 |
| | 4.5. RECLUTAMIENTO DE PACIENTES | 81 |
| | 4.6. ALEATORIZACIÓN | 81 |
| | 4.7. CEGAMIENTO | 82 |
| | 4.8. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS Y PAQUETE ESTADÍSTICO | 82 |
| | 4.9. TRATAMIENTO | 82 |
| | 4.10. EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES | 85 |
| | 4.11. DESARROLLO DE VISITAS | 89 |
| | 4.12. VARIABLES DEL ESTUDIO | 93 |
| | 4.13. ESTADÍSTICA | 110 |
| 5. | RESULTADOS | 113 |
| | 5.1. ESTUDIO DE LA MUESTRA | 115 |
| | 5.2. ESTUDIO DE LA VISIÓN | 118 |
| | 5.3. ESTUDIO DEL GROSOR MACULAR | 137 |
| | 5.4. ESTUDIO DEL VOLUMEN MACULAR | 146 |
| | 5.5. RELACIÓN ANATÓMICO-FUNCIONAL EN PORCENTAJE DE CAMBIO RESPECTO AL VALOR INICIAL. ESTUDIO DESCRIPTIVO | 153 |
| | 5.6. ESTUDIO DEL TIPO DE EDEMA MACULAR DIABÉTICO | 155 |

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

ÍNDICE

| | |
|--|------------|
| 5.7. ESTUDIO DE LAS LESIONES HIPOINTENSAS VALORADAS EN EL CORTE FOVEAL DEL OCT | 174 176 |
| 5.8. ESTUDIO DE LA ANATOMÍA FOVEAL | 180 |
| 5.9. ESTUDIO DE LA LÍNEA IS/OS | 180 |
| 5.10. CORRELACIONES | |
| 5.11. ESTUDIO DE LA NECESIDAD DE RETRATAMIENTOS | 182 |
| 5.12. ESTUDIO DE LA FUNCIÓN VISUAL CON EL TEST NEI VFQ-25 | 189 |
| 5.13. ANÁLISIS POR INTENCIÓN DE TRATAR A 12 MESES DE SEGUIMIENTO | 191 195 |
| 5.14. SEGURIDAD | 213 |
| 6. DISCUSIÓN | |
| 6.1. DATOS DEMOGRÁFICOS EN NUESTRO ESTUDIO | 215 216 |
| 6.2. EFECTO EN LA VISIÓN | 230 |
| 6.3. EFECTO ANATÓMICO | 236 |
| 6.4. NÚMERO DE TRATAMIENTOS | 240 |
| 6.5. ISQUEMIA MACULAR | |
| 6.6. EFECTO SOBRE PROGRESIÓN DE LA RD | 242 |
| 6.7. FUNCIÓN VISUAL. TEST NEI VFQ-25 | 242 |
| 6.8. FACTORES SISTÉMICOS QUE INFLUYEN EN EL EMD Y EN LA RD | 243 |
| 6.9. SEGURIDAD | 244 |
| 6.10. LIMITACIONES DEL ESTUDIO | 248 |
| 6.11. DECLARACIÓN DE INTERÉS | 249 |
| 7. CONCLUSIÓN | 251 |
| 8. ANEXOS | 255 |
| Anexo 1. Cuaderno de recogida de datos. | 257 |
| Anexo 2. Cuestionario NEI VFQ-25. | 279 |
| 9. ABREVIATURAS | 285 |
| 10. BIBLIOGRAFÍA | 291 |

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

ÍNDICE DE TABLAS

2. INTRODUCCION

| | |
|--|----|
| Tabla 2.1.1. Criterios diagnósticos de diabetes y prediabetes según la Organización Mundial de la Salud (OMS)2. | 33 |
| Tabla 2.1.2. Criterios diagnósticos de diabetes y prediabetes según la ADA (American Diabetes Association)9. | 34 |
| Tabla 2.2.1. Prevalencia de diabetes por comunidades autónomas. (Tabla obtenida de la Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud del MSC 20127). | 36 |
| Tabla 2.3.3.1. Clasificación de la retinopatía diabética (GDRPG 36). | 42 |
| Tabla 2.4.3.1. Características del EMCS (según estudio ETDRS39). | 48 |
| Tabla 2.4.3.2. Clasificación de Panozzo del EMD41. | 50 |

4. MATERIALES Y METODOS

| | |
|--|----|
| Tabla 4.11.4.1. Cronograma del estudio para el G1 (láser). | 93 |
| Tabla 4.11.4.2. Cronograma del estudio para el G2 (IVB + láser). | 93 |
| Tabla 4.12.1.1.1. Tabla de conversión de AV. | 99 |

5. RESULTADOS

| | |
|---|-----|
| Tabla 5.1.1. Características demográficas. Variables cualitativas. | 117 |
| Tabla 5.1.2. Características demográficas. Variables cuantitativas. | 118 |
| Tabla 5.2.1.1 Mejor agudeza visual corregida (MAVC). | 120 |
| Tabla 5.2.2.1 Cambio de visión (Δ MAVC). | 122 |
| Tabla 5.2.3.1 Porcentaje de cambio de visión respecto al valor inicial ($\% \Delta$ MAVC) | 124 |
| Tabla 5.2.4.1 Tipo de cambio en agudeza visual: ganancia, estabilidad o pérdida. | 127 |
| Tabla 5.2.5.1 Magnitud de la ganancia visual. | 128 |
| Tabla 5.2.6.1 Magnitud de la pérdida visual. | 129 |
| Tabla 5.3.1.1. Espesor macular central (EMC). | 139 |
| Tabla 5.3.2.1. Cambio de espesor macular central (Δ EMC). | 141 |
| Tabla 5.3.3.1. Porcentaje de cambio de espesor macular central corregido por el valor inicial ($\% \Delta$ EMC). | 142 |

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

ÍNDICE

| | |
|--|-----|
| Tabla 5.3.4.1. Tipo de cambio de espesor macular central (EMC): reducción, estabilidad o engrosamiento. | 145 |
| Tabla 5.3.5.1. Porcentaje de pacientes con normalización del espesor macular central (EMC<300µm) | 146 |
| Tabla 5.4.1.1. Volumen macular (VOL). | 148 |
| Tabla 5.4.2.1. Cambio en el volumen macular (ΔVOL) | 150 |
| Tabla 5.4.3.1. Porcentaje de cambio de volumen macular corregido por el valor inicial (%). | 152 |
| Tabla 5.4.4.1. Tipo de cambio de volumen macular: normal o engrosamiento. | 154 |
| Tabla 5.5.1. Relación anatómico-funcional en porcentajes de cambio de visión (%ΔMAVC). | 155 |
| Tabla 5.6.2.1. Proporción de pacientes según el tipo de cambio visual (ganancia, estabilidad o pérdida visual) a lo largo del tiempo según el tipo de EMD (E1, E2 o E3). | 161 |
| Tabla 5.6.2.2. Proporción de pacientes según la magnitud de la ganancia visual a lo largo del tiempo y según el tipo de EMD (E1, E2 o E3). | 162 |
| Tabla 5.6.2.3. Mejor agudeza visual corregida (MAVC) a lo largo del tiempo y según el tipo de EMD (E1, E2 o E3). | 163 |
| Tabla 5.6.2.4 Cambio en la visión (ΔMAVC) a lo largo del tiempo y según el tipo de tipo de EMD (E1,E2, E3). | 164 |
| Tabla 5.6.3.1.1. Tipo de cambio de espesor macular central (EMC) según el tipo de EMD (E1, E2 o E3). | 167 |
| Tabla 5.6.3.1.2. Espesor macular central (EMC) según el tipo de EMD (E1, E2 o E3). | 168 |
| Tabla 5.6.3.1.3. Cambio del espesor macular central (ΔEMC) | 169 |
| Tabla 5.6.3.1.4. Proporciones de pacientes con normalización del OCT según el tipo de EMD (E1, E2 o E3). | 170 |
| Tabla 5.6.3.2.1. Tipo de volumen macular (VOL) según tipo de EMD (E1, E2 o E3). | 173 |
| Tabla 5.6.3.2.2. Volumen macular (VOL) según tipo de EMD (E1, E2 o E3). | 174 |
| Tabla 5.6.3.2.3. Cambio de volumen macular (ΔVOL) según el tipo de EMD (E1, E2 o E3). | 175 |
| Tabla 5.7.1. Grosor de las lesiones hipointensas valoradas en el corte foveal del OCT. | 176 |
| Tabla 5.8.1 Valoración de la anatomía foveal según su imagen por OCT. | 179 |

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

| | |
|---|-----|
| Tabla 5.8.2. Mejor agudeza visual corregida (MAVC) en los pacientes con EMD quísticos que presentan, o no, un tabique central en la imagen foveal del OCT. | 180 |
| Tabla 5.10.1. Correlaciones. | 182 |
| Tabla 5.11.1.1. Número de tratamientos y retratamientos. | 187 |
| Tabla 5.11.2.1. Porcentaje de pacientes según número de retratamientos. | 188 |
| Tabla 5.11.3.1. porcentaje de tipo de retratamiento aplicado según tipo de EMD (E1, E2, E3). | 188 |
| Tabla 5.11.4.1. Porcentaje de tipo de retratamiento aplicado según el tipo de cambio de espesor macular central encontrado al año de seguimiento: engrosamiento, estabilidad o reducción. | 189 |
| Tabla 5.11.5.1. Porcentaje de tipo de retratamiento aplicado según el tipo de volumen macular, aumento o normalidad, a los doce meses de seguimiento. | 189 |
| Tabla 5.12.1. Test de función visual NEI VFQ-25. | 191 |
| Tabla 5.13.1. Características demográficas en el análisis por intención de tratar: variables cualitativas. | 193 |
| Tabla 5.13.2. Características demográficas en el análisis por intención de tratar. Variables cuantitativas. | 194 |
| Tabla 5.13.3. Análisis de eficacia por intención de tratar. | 195 |
| Tabla 5.14.1.1.1. Estado del cristalino. | 196 |
| Tabla 5.14.1.2.1. Grado de retinopatía diabética. | 197 |
| Tabla 5.14.1.3.1. Presión intraocular (PIO). | 198 |
| Tabla 5.14.1.3.2. Cambio de presión intraocular una hora tras la IVB valorado en las tres dosis por protocolo del G2. | 198 |
| Tabla 5.14.1.4.1. Exudados retinianos por retinografía y por OCT. | 199 |
| Tabla 5.14.1.5.1. Membrana epirretiniana (MER). | 200 |
| Tabla 5.14.1.6.1. Área avascular foveal (FAZ). | 201 |
| Tabla 5.14.1.6.2. Proporción de pacientes con isquemia macular (considerado como $FAZ \geq 1000 \mu$ o 1 mm^2) y de cambio en el FAZ (si éste es $>0,1 \text{ mm}^2$ entre la visita basal y los 12 meses de seguimiento). | 202 |
| Tabla 5.14.2.1.1. Factores sistémicos que influyen en la DM (HbA1c y microalbuminuria). | 202 |
| Tabla 5.14.2.1.1.1. Factores de riesgo cardiovascular (FRCV): tensión arterial sistólica (TAS), tensión arterial diastólica (TAD) y frecuencia cardiaca (FC). | 203 |
| Tabla 5.14.2.1.2.1. Factores de riesgo cardiovascular (FRCV): perfil lipídico (colesterol, HDL, LDL y triglicéridos) y proteínas (proteínas totales y albúmina). | 204 |

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

ÍNDICE

| | |
|---|-----|
| Tabla 5.14.3.1. Motivos de exclusión. | 209 |
| Tabla 5.14.4.1. Acontecimientos adversos sucedidos en los pacientes del estudio. | 212 |
| 6. DISCUSIÓN | |
| Tabla 6.2.1. Publicaciones de tratamiento láser en monoterapia en EMD. | 219 |
| Tabla 6.2.2. Publicaciones que valoran el tratamiento combinado: bevacizumab + láser. | 221 |
| Tabla 6.2.3. Publicaciones que valoran el tratamiento de bevacizumab en monoterapia en el EMD. | 223 |
| Tabla 6.2.4. Publicaciones que valoran el tratamiento combinado de ranibizumab + láser en el EMD. | 225 |
| Tabla 6.2.5. Publicaciones que valoran el tratamiento de ranibizumab en monoterapia en el EMD. | 227 |
| Tabla 6.2.6. Publicaciones que valoran el tratamiento con aflibercept en monoterapia en el EMD. | 229 |
| Tabla 6.2.7. ALBA y pacientes con buena visión inicial del estudio DRRCRnet del año 201056. | 230 |

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

ÍNDICE DE FIGURAS

2. INTRODUCCION

| | |
|--|----|
| Figura 2.4.3.1. Clasificación angiográfica del EMD (Imagen obtenida de la Guía de Práctica Clínica de la SERV 201536). | 49 |
| Figura 2.4.3.2. Isquemia Macular. | 49 |
| Figura 2.4.3.3. Clasificación de Panozzo del EMD según morfología. | 51 |
| Figura 2.4.3.4. Clasificación de Panozzo del EMD según tracción. | 51 |
| Figura 2.4.3.5. Clasificación LET (Imagen obtenida del artículo original42). | 52 |
| Figura 2.4.4.1. Capas de la retina. (Imagen obtenida de The Angiogenic Foundation45). | 54 |
| Figura 2.4.4.2. Desarrollo del edema macular. (Imagen obtenida de The Angiogenic Foundation45). | 54 |

4. MATERIALES Y METODOS

| | |
|--|-----|
| Figura 4.5.1. Imagen de los centros participantes. | 82 |
| Figura 4.6.1. Sobre de aleatorización. | 82 |
| Figura 4.9.2.2.1 Imagen del vial de Avastin®. | 84 |
| Figura 4.10.4.1.1. CirrusTM HD-OCT (Spectral Domain Technology. Carl Zeiss Meditec®). | 87 |
| Figura 4.10.4.1.2. Imagen de OCT standard (Macular cube) o de alta definición (5HD-LINE) de un mismo paciente. | 88 |
| Figura 4.10.4.2.1. Imagen del retinógrafo (Retinal Camera TRC.50IX. TOPCON). | 88 |
| Figura 4.12.1.1.1. Optotipo ETDRS. | 97 |
| Figura 4.12.2.1.1. Obtención de medidas de espesor y volumen macular. | 101 |
| Figura 4.12.4.2.1. Área foveal. | 104 |
| Figura 4.12.4.2.2. Medición del grosor de las regiones hipointensas mediante el OCT. | 104 |
| Figura 4.12.4.3.1. Clasificación de la anatomía foveal valorada por la imagen del OCT. | 104 |
| Figura 4.12.6.1. Claves de puntuación del NEI VFQ-25. | 106 |
| Figura 4.12.6.2. Tabla de conversión del NEI VFQ-25. | 107 |
| Figura 4.12.7.1.1 Clasificación de las cataratas LOCS III. | 107 |
| Figura 4.12.7.1.2. Exudado macular por OCT. | 109 |

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

ÍNDICE

Figura 4.12.7.1.3. Medición del área de isquemia macular. 110

5. RESULTADOS

| | |
|--|-----|
| Figura 5.2.1.1. Mejor agudeza visual corregida (MAVC) | 121 |
| Figura 5.2.2.1. Cambio de visión (Δ MAVC) | 122 |
| Figura 5.2.3.1. Porcentaje de cambio visual ($\%$ Δ MAVC) | 124 |
| Figura 5.2.4.1 Tipo de cambio en agudeza visual: ganancia, estabilidad o pérdida | 127 |
| Figura 5.2.7.1.1. Evolución de la visión en el grupo de pacientes con ganancias visuales al año de seguimiento del G1. | 131 |
| Figura 5.2.7.1.2. Evolución de la visión en el grupo de pacientes con ganancias visuales al año de seguimiento del G2. | 132 |
| Figura 5.2.7.2.1. Evolución visual de los pacientes con estabilidad visual en V11 del G1. | 134 |
| Figura 5.2.7.2.2. Evolución anatómica de los pacientes con estabilidad visual en V11. | 134 |
| Figura 5.2.7.2.3. Pacientes con pérdidas de visión en V11 | 135 |
| Figura 5.2.7.3.1. Evolución de la visión en los pacientes con pérdidas visuales en V11 en ambos grupos. | 136 |
| Figura 5.2.7.3.2. Evolución anatómica de los pacientes con pérdida visual en V11. | 137 |
| Figura 5.3.1.1. Espesor macular central (EMC). | 140 |
| Figura 5.3.2.1. Cambio de espesor macular central (Δ EMC) | 141 |
| Figura 5.3.3.1. Porcentaje de cambio de espesor macular central corregido por el valor inicial ($\%$ Δ EMC). | 143 |
| Figura 5.3.4.1. Tipo de cambio de espesor macular central (EMC): reducción, estabilidad o engrosamiento. | 145 |
| Figura 5.3.5.1. Porcentaje de pacientes con normalización del espesor macular central (EMC<300 μ m). | 146 |
| Figura 5.4.1.1. Volumen macular (VOL). | 149 |
| Figura 5.4.2.1. Cambio del volumen macular (Δ VOL). | 150 |
| Figura 5.4.3.1. Porcentaje de cambio de volumen macular corregido por el valor inicial (%). | 152 |
| Figura 5.4.4.1. Tipo de cambio de volumen macular: normal o engrosamiento. | 154 |
| Figura 5.6.1.1. Proporción de pacientes según tipo de EMD en la visita basal. | 156 |
| Figura 5.8.1 Mejor agudeza visual corregida (MAVC) en los pacientes con EMD quísticos que presentan, o no, un tabique central en la imagen foveal del OCT. | 181 |

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

ÍNDICE

| | |
|--|------------|
| Figura 5.10.1. Correlación entre la agudeza visual (letras ETDRS) – grosor macular central (μm) en el G2. | 182 |
| Figura 5.11.2.1. Proporción de número de retratamientos según grupo (G1 o G2). | 190 |
| Figura 5.14.1.5.1. Membrana epirretiniana en estadio muy incipiente por OCT (con línea hiperreflectiva parcheada). | 201 |
| Figura 5.14.3.1. Diagrama de flujov(Consort 2010 ¹⁴) | 208 |

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

RESUMEN



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

Objetivo

Valorar la eficacia del tratamiento con láser en monoterapia (G1) o en combinación con bevacizumab (G2) en los edemas maculares diabéticos (EMD) difusos no traccionales con afectación central, tras 12 meses de seguimiento.

Diseño

Ensayo clínico aleatorizado, controlado, abierto, de dos grupos paralelos.

Participantes

57 pacientes >18 años, diabéticos tipo 1 o 2 con pérdida visual debida a EMD difuso no traccional con afectación macular central fueron incluidos en el estudio.

Métodos

Los pacientes fueron aleatorizados al G1 (n=32) y al G2 (n=25). En el G1 se aplicó láser macular mediante la técnica de la rejilla modificada en la visita basal y luego en pro re nata (PRN) según normas del estudio ETDRS. En el G2 el tratamiento consistió en 3 inyecciones de bevacizumab (3 IVB) asociada a una sesión de laserterapia un mes tras la última dosis del anti-VEGF, posteriormente se aplicó láser o IVB según criterio del investigador.

Los retratamientos se permitieron si se producía una pérdida visual >5 letras ETDRS asociada a un engrosamiento macular de al menos el 10 % valorado por OCT.

El análisis estadístico se realizó mediante pruebas no paramétricas tanto en las muestras por protocolo como por intención de tratar al año de seguimiento. Las variables fueron expresadas en medianas y en sus rangos intercuartílicos (Q3, Q1) y el p-valor se considera significativo si su valor resulta <0,05.

Variables del estudio

La variable principal es la mejor agudeza visual corregida en letras ETDRS (MAVC), como variables secundarias se valoró la ganancia visual, el espesor macular central (EMC) y el volumen macular.

Resultados***Análisis por protocolo***

La mediana de la MAVC en la visita basal del G1 fue de 67 (69, 58) letras ETDRS y en el G2 de 70 (72, 63) letras ETDRS sin encontrar diferencias entre grupos (p-valor=0,132). Al año

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

1. RESUMEN

de seguimiento la mediana de la MAVC alcanzada en el G1 fue de 65 (73, 63) letras ETDRS y resultó significativamente inferior a la obtenida por el G2 de 75 (80; 69) letras ETDRS (p-valor entre grupos 12 meses=0,010). Únicamente el tratamiento combinado consiguió modificar la MAVC a lo largo del seguimiento (p-valor intra-grupo=0,001). Por otro lado, la ganancia visual al año fue de +4 (7; -3) letras ETDRS en el G1 y de +6 (11; 1,5) letras ETDRS en el G2. Se observó superioridad del tratamiento combinado en la ganancia visual respecto al láser durante los seis primeros meses (p-valor 3 meses = 0,015 y p-valor 6 meses = 0,041), pero no al año de seguimiento (p-valor 12 meses = 0,335). Además se encontró una proporción de pacientes con ganancias visuales ≥ 10 letras ETDRS del 25 % en el G1 y del 37,5 % en el G2 al año de seguimiento.

Respecto a los cambios anatómicos producidos con los tratamientos, se pudo observar que mientras en el G1 no se modificó significativamente el EMC a lo largo del año de seguimiento (con p-valor intra-grupo=0,594), en el tratamiento combinado sí se redujo de forma significativa (p-valor intra-grupo=0,002). En el G1 el EMC pasó de 385 (464; 328) μm en la visita basal a 344 (393; 296) μm al año de seguimiento (p-valor intra-grupo=0,594) y en el G2 se evidenció una reducción significativa del EMC con un cambio de 373 (424; 332) μm al comienzo del estudio a 320 (363; 269) μm al finalizar el estudio (p-valor intra-grupo=0,002). En el grupo de tratamiento combinado (G2) se alcanzó una mayor proporción de pacientes con normalización del OCT durante los seis primeros meses de seguimiento (p-valor 3 meses = 0,038 y p-valor 6 meses = 0,002) Sin embargo, tras 12 meses, el 47,1 % de los pacientes del G2 normalizaron el valor del EMC comparado con el 26,7 % del G1, pero estas diferencias no fueron significativas (p-valor 12meses=0,234).

Por otro lado, el volumen macular no se redujo en el grupo del láser en monoterapia (p-intra-grupo=0,274) y pasó de un volumen macular de 11,3 (11,5; 10) mm^3 en la visita basal a 11 (11,9; 9,8) mm^3 a los doce meses. En el grupo de tratamiento combinado, sin embargo, si se evidenció una reducción significativa de su valor que pasó de 11,2 (12,4; 10,3) a 10,7 (11,5; 10,1) mm^3 al año (p-valor intra-grupo=0,006). Entre ambos grupos se pudo observar superioridad del tratamiento combinado en la reducción de volumen macular a los seis meses de seguimiento con una reducción de -0,1 (0,5; -0,5) mm^3 en el G1 y de -0,8 (-0,35; -1,75) mm^3 en el G2 (p-valor entre grupos a los 6 meses= 0,030).

En cuanto a las variables se observó una correlación significativa entre la MAVC y el EMC en el G2 (Coeficiente de correlación de -0,323 y p-valor de 0,003).

Asimismo se cuantificó el líquido retiniano por OCT y se observó que el tratamiento combinado conseguía una reducción del mismo a lo largo del seguimiento (p-valor intra-grupo= $<0,001$), mientras que el láser no.

Al realizar un análisis por subgrupos según la clasificación del EMD por OCT (clasificación de Panozzo) se pudo observar lo siguiente:

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

- El tratamiento combinado permitió alcanzar mejores resultados que el láser respecto a la MAVC en los EMD E2 (p-valor entre grupos <0,05 durante todo el año), y son estos los únicos pacientes que mostraron un cambio significativo en la MAVC a lo largo del seguimiento (p-valor intra-grupo=0,020).
- Los EMD E3 del G2 fueron los únicos que mostraron cambios significativos en los valores de EMC a lo largo del seguimiento (p-valor intra-grupo=0,027), asimismo, el tratamiento combinado se resultó superior al láser en la reducción del EMC a los 6 meses de seguimiento (p-valor entre grupos 6meses=0,028).
- Respecto al volumen macular únicamente los EMD E2 mostraron un cambio significativo a lo largo del seguimiento (p-valor intra-grupo=0,004), con una mayor reducción en el volumen macular entre sus pacientes del G2 frente a los del G1 a los 3 meses de seguimiento (p-valor entre grupos=0,048).

En relación a los EMD quísticos se evidenció, además, que aquellos pacientes con puentes retinianos centrales alcanzaron mejoras significativas en la MAVC con el tratamiento combinado a lo largo del seguimiento (p-valor intra-grupo=0,031).

La mediana de tratamientos aplicados a lo largo del año de seguimiento del G1 fue de 3 sesiones de láser y en el G2 de 4 IVB asociada a una sesión de láser.

Respecto al tipo de EMD, se observó que en el G2 mientras que todos los EMD E3 precisaron de tratamientos adicionales, el 55,6 % de los pacientes con EMD E2 no los necesitaron.

En cuanto a la satisfacción que tienen los pacientes de su visión, al finalizar el año, se encontró como los pacientes percibieron una buena calidad visual tras los tratamientos aplicados con una puntuación global en el test NEI VFQ-25 de 0,758 en el G1 y de 0,825 en el G2 (con p-valor global=0,938). No obstante en el ítem de visión general el p-valor entre grupos roza la significación estadística a favor del G2 (p-valor=0,053).

Análisis por intención de tratar

Mientras que en el G1 no se consiguió modificar significativamente la MAVC, el EMC ni el volumen macular a lo largo del seguimiento; en el G2 sí se modificaron las 3 variables con p-valor intra-grupo de 0,009 para la MACV, de 0,021 para el EMC y de 0,001 para el volumen macular. Entre grupos se observó superioridad del tratamiento combinado frente al láser al año de seguimiento tanto en la MAVC como en el EMC (con p-valor entre grupos de 0,001 para la MAVC y de 0,037 para el EMC).

Seguridad

No se encontraron endoftalmitis, desprendimiento de retina, desgarros retinianos ni glaucomas descontrolados a lo largo del seguimiento de nuestros pacientes. Dos pacientes precisaron añadir tratamientos hipotensores oculares (uno de cada grupo). Asimismo, se

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

1. RESUMEN

apreció un aumento del desarrollo de MER en ambos grupos de tratamiento, siendo éste más marcado entre los pacientes del tratamiento de láser en monoterapia (G1). Por otro lado, un tercio de los pacientes en ambos grupos evidenciaron un cambio en el FAZ $>0,1 \text{ mm}^3$ y no se apreciaron diferencias significativas entre los dos grupos con respecto a su medición del FAZ ($p\text{-valor}>0,05$ en todos los momentos del seguimiento). Los acontecimientos sistémicos de gravedad sucedidos fueron dos crisis hipertensivas (una en cada grupo), dos cardiopatías (una en cada grupo) y dos fallecimientos por causas aparentemente no relacionadas con el tratamiento de estudio (los dos en el G2, uno de ellos como evolución final de un tumor pulmonar y otro por sepsis meningocócica secundaria como complicación de una infección pulmonar).

Conclusión

El tratamiento combinado IVB + láser parece ser una alternativa eficaz para la mejoría visual y anatómica de los EMD difusos no traccionales con afectación central.

El tratamiento combinado IVB + láser se muestra superior al láser en monoterapia especialmente en la mejora visual a lo largo de todo el seguimiento.

Los resultados del estudio ALBA sugieren que el tipo anatómico de EMD puede influir en la respuesta al tratamiento.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

Objective

To report the efficacy of laser monotherapy (G1) or combined treatment of intravitreal bevacizumab (IVB) plus laser (G2) in patients with diffuse and non-tractional diabetic macular edema (DME) with central involvement. Twelve months outcomes will be analysed.

Design

Open controlled clinical trial with two parallel treatment groups.

Participants

57 patients aged >18 years, with type 1 or 2 diabetes mellitus and visual impairment due to diffuse DME with no traction and central involvement by OCT were included.

Methods

DME patients were randomized to G1 (n=32) or G2 (n=25). In G1 patients received modified ETDRS macular laser treatment and then pro re nata (PRN) (following the ETDRS study recommendations). In G2 3 doses of IVB were given to the patients followed by one laser therapy one month after the last injection, then PRN (with laser or IVB depending on clinician criteria). Retreatment was applied when vision loss was >5 ETDRS letters associated with an increase of at least 10 % in central macular thickness (CMT) measured by OCT..

Statistical analysis was performed by non parametric tests, using per protocol and intention to treat samples at one year follow-up. Outcomes were reported by medians and 75 and 25 quartiles.

Variables of the study

The main variable of the study was the best corrected visual acuity (BCVA). The secondary variables are: change in BCVA, central foveal thickness (CFT) and macular volume. Safety is also recorded.

Results

Per protocol Analysis

At baseline there were no differences between groups, the median of values of the BCVA was 67 (69, 58) ETDRS letters in G1 and 70 (72, 63) ETDRS letters in G2 (p-value=0,132). At the end of the year the median value of the BCVA reached 65 (73, 63) ETDRS letters in G1 and 75 (80; 69) ETDRS letters in G2 (significat difference was found with p-value=0,010). The only group that could modify the BCVA throughout the year was G2 (intra-group p-value= 0,001).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

1. SUMMARY

In addition, the vision gains showed an improvement of +4 (7; -3) ETDRS letters in G1 and +6 (11; 1,5) ETDRS letters in G2 at the end of the year. Superiority of combined treatment was found with regard to vision gains with p-value <0,05 at three and six months of follow-up, but not at the end of the year. Also the proportion of patients with visual improvements ≥ 10 ETDRS letters was 25 % in G1 and 37,5 % in G2 at twelve months.

In relation to the anatomical changes induced by treatments, we could find that while G1 did not modify significantly the CFT over the year (intra-group p-value=0,594), combined therapy did so (with intra-group p-value=0,002). G1 changed CFT from 385 (464; 328) μm at baseline to 344 (393; 296) μm at one year follow-up, and G2 reduced it significantly from 373 (424; 332) μm at the beginning to 320 (363; 269) μm at twelve months follow-up. Furthermore, 47,1 % of the patients in G2 could reach values of normality by OCT at the end of the year, compared to 26,7 % in G1. Although in that measurement there were no differences between groups at the end of the year, we could find it at three and six months (p-values 3months=0,038 and p-value 6months=0,002). With regard to macular volume we could observe that laser therapy alone could not modify its values throughout the year (intra-group p-value=0,274) with a change in the measurement that started with 11,3 (11,5; 10) mm^3 at baseline and achieved 11 (11,9; 9,8) mm^3 at twelve months follow-up. Nevertheless, combined treatment showed a significant change in its macular volume value over the year, with a reduction that started at 11,2 (12,4; 10,3) mm^3 and achieved 10,7 (11,5; 10,1) mm^3 at one year follow-up (intra-group p-value= 0,006). Superiority in volume reduction is suggested at six months, We observed a reduction of -0,1 (0,5; -0,5) mm^3 in G1 y of -0,8 (-0,35; -1,75) mm^3 in G2 (between groups p-value 6months=0,030).

We found a significant correlation between BCVA and CFT in G2 (with a correlation factor of -0,323 and p-value=0,003).

In addition, if we measure directly the intraretinal liquid by OCT, we observed that while combined treatment reduced its values over the year (intra-grupo p-value <0,001), G1 did not.

According to the classification of DME by OCT (Panozzo) we could observe that:

- Combined treatment lead to better visual results than laser therapy with regard to BCVA in DME E2 (intra-group p-value < 0,05 over the year). This type of edema was the only one that showed a significant improvement throughout the twelve months follow-up (intra-group p-value=0,020).
- DME E3 in G2 was the only subgroup that proved a significant change in FCT over the year (intra-group p-value=0,027). In addition, combined treatment appeared to be superior to laser in the reduction of CFT at six months (between groups p-value 6months=0,028)
- DME E2 was the only subgroup to reduce significantly the macular volumen throughout the year (intra-group p-value=0,004). With this value we observed a greater reduction in G2 than in G1 at three months of follow-up (between groups p-value 3months=0,048).

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

1. SUMMARY

With regard to cystoid DME, combined treatment proved to improve BCVA in those patients with retinal central bridging (intra-group p-value=0,031).

The median of the number of treatments applied over the year of follow-up was 3 session of laser in G1 and 4 IVB asociated with one laser treatment in G2. In the combined group while all the DME E3 needed retreats, 55,6 % of the DME E2 did not require additional treatment. At the end of the year, patients considered that, in general, they had good visual quality (with global score 0,758 in G1 and 0,825 in G2 in NEI VFQ-25 test) with no differences between groups. Nevertheless, general visión ítem showed a p-value close to significance (p-value=0,053).

Intention to treat analysis

Throughout the follow-up, laser treatment showed no changes in visual acuity, macular thickness or macular volume; whereas combination treatment did, findings therefore suggested that combination treatment enhances visual improvement with intra-group p-value of 0,009, reduces CFT with intra-group p-value=0,021 and decreases macular volumen with p-value=0,001. In addition, combination treatment is statistically superior to laser treatment to improve visual acuity and to reduce central macular thickness at 1-year follow-up (between group p-value=0,001 in BCVA and p-vaue=0,037 in CFT).

Safety

No endophthalmitis, retinal detachment, retinal breaks, or uncontrolled glaucoma was found in our study. Two patients needed to start ocular antihypertensive therapy (one of each group). Furthermore, although both groups experienced an increase in the proportion of epirretinal membrane, the increase was more pronounced among the patients of the laser therapy group. An increase of the foveal avascular zone (FAZ) in more than 0,1 mm² was observed in one third of the patients in both groups at the end of the year of follow-up. No significant FAZ imbalances were found between the groups (p-value >0,05 in all the moments of the follow-up). Few patients experienced grave systemic reactions: 2 hypertensive crisis (one in each group), 2 heart diseases (one in each group) and 2 deaths (both in G2, one because of a tumor and the other one as a complication of a meningococical infection).

Conclusion

Combination treatment (IVB + laser) seems to be an effective option in visual and anatomical improvement in patients with diffuse and non-tractional DME with central involvement. In addition, combined treatment proved to be superior to laser with regard to visual acuity improvements throughout the follow-up. Also, ALBA outcomes suggest that the type of DME can be related to the treatment response.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

INTRODUCCIÓN



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

2. INTRODUCCIÓN

La *International Diabetes Federation* (IDF) declara que la retinopatía diabética (RD) es una de las causas de ceguera que se puede prevenir. Dicha afectación puede desembocar en una pérdida visual severa entre personas con diabetes, constituyendo el 1 % de las cegueras a nivel mundial. Asimismo, supone una de las causas más frecuentes de pérdida de visión entre la población en edad laboral, dado que con frecuencia se asocia a edema macular diabético (EMD). Este ocasiona una reducción central de la visión que puede suceder en cualquier momento de la evolución de la RD¹.

Por otro lado, la IDF calculó que, en el año 2015, 415 millones de personas a lo largo de todo el mundo padecían diabetes mellitus (DM); y estimaron que un tercio de ellas presentaban algún grado de RD. Es decir, que, en dicho año, 93 millones de personas presentaban alguna lesión ocular por la diabetes¹.

La comparación de las cifras mundiales de diabéticos publicadas en 1980 (108 millones)² con las proporcionadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el 2014 (422 millones)² o con las de la IDF en el 2015 (415 millones)¹ permite interpretar que casi se han cuadruplicado las cifras. Pero, es más, debido a la obesidad, la mala alimentación y el sedentarismo, la IDF estima que para el 2040 el número de diabéticos se aproximará a 642 millones^{1,3}.

El vertiginoso crecimiento de la población diabética se lleva pregonando desde hace años, pero sin embargo, se han superado todas las estimaciones previstas. En el 2004 se estimó que se pasaría de 171 millones de diabéticos a nivel mundial en el año 2000 (con una prevalencia del 2,8 %) a 366 millones en el 2030⁴. Cinco años más tarde (en el 2009), dado que la prevalencia de diabéticos ya había ascendido al 6,4 %, la IDF modificó las estimaciones para el 2030, aumentando el número previsible de diabéticos a 439 millones⁵. Pues bien, 15 años antes de llegar a aquella fecha de estimación ya se han superado los valores previstos, con 415 millones de enfermos en el 2015¹. Es por ello que la IDF cataloga la DM como una de las mayores emergencias mundiales del siglo XXI³ y la OMS, como una epidemia y advierte que la gravedad es aún mayor de lo que se suponía, ya que prevé que la diabetes se convierta en la séptima causa mundial de muerte en el 2030, lo que aumentaría la mortalidad por dicha enfermedad en más de un 50 % en los próximos diez años⁶.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

2. INTRODUCCIÓN

En el 2015, se estimó que cinco millones de personas de edades comprendidas entre los 20 y 79 años murieron por diabetes en el mundo, es decir el equivalente a una muerte cada seis segundos. Esta enfermedad representa el 14,5 % de todas las causas de mortalidad entre las personas de este rango de edad; la proporción asciende a un 46,6 % si se consideran únicamente las personas menores de 60 años³. En España, el Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC) declaró en 2012⁷ que la distribución de mortalidad por diabetes resulta heterogénea según comunidades autónomas; entre ellas, Canarias es la comunidad que presentaba la mayor tasa de mortalidad por DM (con un número de fallecimientos de 32,8 mujeres y 38,8 hombres por cada 100.000 diabéticos).

Con todo ello, el impacto del número de pacientes diabéticos supondrá una avalancha de las complicaciones macro y microvasculares, como es el caso de la RD y el EMD, lo que va a requerir un mayor esfuerzo por parte de los sistemas sociales, económicos y sanitarios.

■ 2.1. DIABETES MELLITUS

Se trata de una enfermedad crónica, que engloba un grupo muy heterogéneo de enfermedades metabólicas, con un denominador común: la hiperglucemia. La causa de esta hiperglucemia se debe al déficit en la secreción de insulina (descenso o ausencia), al defecto en su acción (mecanismos de resistencia a ella) o a ambos factores. La diabetes puede ser clasificada en las siguientes categorías^{8,9}:

- DM tipo 1 (DM1): representa el 5-10 % de los casos de DM. Se produce por ausencia de producción endógena de insulina, por destrucción de las células beta de los islotes pancreáticos. Existen dos formas de DM1: la autoinmune y la idiopática.
- DM tipo 2 (DM2): supone el 90-95 % de todos los casos de DM. Esta forma está muy relacionada con la obesidad, el sedentarismo y el síndrome metabólico. En la DM2 coexisten tres alteraciones:
 - La insulinoresistencia: disminución de la capacidad de respuesta de los tejidos periféricos ante la insulina; constituye uno de los factores determinantes de la enfermedad.
 - La alteración en la secreción de la insulina por las células beta pancreáticas (reducción progresiva en su secreción); no tiene relación con patología autoinmune o infecciosa.
 - El aumento de la producción hepática de glucosa, debido a la incapacidad de detectar el sobrante glucémico por las células receptoras; el hígado aumenta su producción de glucosa empeorando la situación.
- Diabetes gestacional (GDM): de diagnóstico en el segundo o tercer trimestre del embarazo, sin padecer la paciente dicha enfermedad previa a la gestación.

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

- Otros tipos específicos de DM:
 - Por defectos genéticos, como diabetes neonatal o diabetes de inicio en la pubertad (*MODY*), entre otras.
 - Por enfermedades del páncreas exocrino (por ejemplo, la fibrosis quística).
 - Inducido por drogas o químicos, como corticoides o tratamientos para el VIH.
 - Tras trasplante de un órgano: como sucede en el postoperatorio temprano del 90 % de los trasplantados renales.

Independientemente de la etiología y del tratamiento aplicado, la DM evoluciona progresivamente hacia el daño de todo el árbol vascular arterial, lo que da lugar a la disfunción crónica de varios órganos, especialmente la retina, el parénquima renal, el sistema cardiovascular y los sistemas nerviosos periférico y autónomo. Según el calibre de los vasos afectos distinguimos complicaciones micro y macrovasculares.

Por el pequeño calibre de los vasos retinianos, la RD se incluye dentro de las complicaciones microvasculares crónicas de la DM. Las otras complicaciones microvasculares son la nefropatía y la neuropatía.

No obstante, son las complicaciones macrovasculares (coronariopatía, insuficiencia cardiaca congestiva –ICC–, ictus, vasculopatía periférica) las que condicionan la mortalidad prematura en los pacientes diabéticos. Estas están relacionadas con el desarrollo de aterosclerosis y, por tanto, ligadas a otros factores de riesgo cardiovascular (FRCV), como el tabaquismo, la dislipemia o la hipertensión arterial (HTA). Un mal control de estos FRCV empeora el pronóstico de la enfermedad.

Los criterios diagnósticos de la DM establecidos por la OMS² y por la American Diabetes Association (ADA)⁸ se muestran en las tablas 2.1.1 y 2.1.2. Ambas entidades describen además la situación de “prediabetes” (tolerancia alterada a la glucosa –TAG– o glucemia basal alterada –GBA–), que sucede cuando los niveles de glucosa en sangre son más altos de lo normal, pero no lo suficientemente elevados como para ser clasificados como DM. Estas situaciones no se consideran una enfermedad en sí, sino que implican un riesgo elevado de padecer diabetes en el futuro.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

2. INTRODUCCIÓN

Tabla 2.1.1. Criterios diagnósticos de diabetes y prediabetes según la Organización Mundial de la Salud (OMS)².

| | PREDIABETES | | DIABETES |
|---|-------------------------------|--------------------------------------|---|
| | TAG | GBA | |
| Hemoglobina glicosilada (HbA1c) | | | ≥6,5 % (48 mmol/mol) |
| Glucosa plasmática en ayunas (GB)* | ≤125 mg/dl (6,9 mmol/l) | 110-125 mg/dl (6,1-6,9 mmol/l) - GAA | ≥126 mg/dl (7 mmol/l) |
| Test de sobrecarga oral de glucosa (SOG)** | 140-199 mg/dl (7,8-11 mmol/l) | <140 mg/dl (7,8 mmol/l) | ≥200 mg/dl (11,1 mmol/l) |
| Hiper glucemia inequívoca | | | GB ≥200 mg/dl (11,1 mmol/l) a cualquier hora del día + síntomas de DM |
| En pacientes que no presentan hiper glucemia inequívoca, los resultados de los test deben ser confirmados mediante su repetición en días diferentes. | | | |
| *No comer ni beber (excepto agua) en las últimas ocho horas. ** Medición de glucosa posprandial, dos horas tras ingerir una solución de 75 gr de glucosa anhidra disuelta en agua. | | | |

Tabla 2.1.2. Criterios diagnósticos de diabetes y prediabetes según la ADA (American Diabetes Association)⁹.

| | PREDIABETES | | DIABETES |
|---|-------------------------------------|-----|---|
| | TAG | GBA | |
| Hemoglobina glicosilada (HbA1c) | 5,7-6,4 % (39-47 mmol/mol) | | ≥6,5 % (48 mmol/mol) |
| Glucosa plasmática en ayunas (GB)* | 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l)- GAA | | ≥126 mg/dl (7 mmol/l) |
| Test de sobrecarga oral de glucosa (SOG)** | 140-199 mg/dl (7,8-11 mmol/l) | | ≥200 mg/dl (11,1 mmol/l) |
| Hiperglucemia inequívoca | | | GB ≥200 mg/dl (11,1 mmol/l) a cualquier hora del día + síntomas de DM |
| En pacientes que no presentan hiperglucemia inequívoca, los resultados de los test deben ser confirmados mediante su repetición en días diferentes. | | | |
| *No comer ni beber (excepto agua) en las últimas ocho horas. ** Medición de glucosa posprandial, dos horas tras ingerir una solución de 75 gr de glucosa anhidra disuelta en agua. | | | |

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

2. INTRODUCCIÓN

2.2. EPIDEMIOLOGIA DE LA DM

En el 2015 la IDF estimó que la prevalencia mundial de diabéticos era del 8,8 % de la población en edades comprendidas entre los 20 y los 79 años, o lo que es lo mismo, que 1 de cada 11 adultos eran diabéticos; esto significaba un total de 415 millones de personas en todo el mundo. De ellas, 59,8 millones se encontraban en Europa. Asimismo, la entidad advertía que las cifras a nivel mundial podrían ser aún mayores, ya que casi la mitad, el 46,5 %, de los diabéticos en dicho año estaban sin diagnosticar. Mientras que en Europa la proporción de diabéticos no diagnosticados era del 39,5 %, en otras regiones, como África, ascendía hasta el 66,7 %. Al igual que con la diabetes, la IDF mostró interés por las cifras de la población con “prediabetes”, ya que, aunque no implican enfermedad en sí, suponen un predisponente para su desarrollo. Así en el 2015 estimó que 318 millones de adultos presentaban TAG (el 6,7 % de la población mundial), lo que implica que existe un número elevado de personas con alto riesgo de padecer diabetes en un futuro³.

En España, al igual que a nivel mundial, se ha vivido un incremento de la población diabética en las últimas décadas, con una prevalencia que va desde el 4,1 % de la población datada en 1993, asciende al 5,9 % en el 2007 (según datos del MSC), aumenta al 6,4 % en el 2012 (según actualización del MSC) y alcanza valores estimados entre el 7 y el 8 % en el 2015 (según informó la IDF)^{3, 7, 10}.

Entre los estudios para determinar la prevalencia de la diabetes en España cabe destacar di@bet.es¹¹, del Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), realizado entre el 2009 y el 2010. Se determinó una prevalencia de diabetes en España del 13,8 % y se especificó que el 6 % de la población aún no lo sabía, mientras que el 7,8 % eran diabéticos diagnosticados. Asimismo, estudió las situaciones de prediabetes, lo que permitió mostrar que el 3,4 % de la población padece GBA, un 9,2 %, TAG y un 2,2 %, ambas situaciones. Las prevalencias proporcionadas por este estudio se asemejan a las estimadas por la IDF a nivel mundial. Por este motivo, en la actualización de diabetes del 2012, el MSC concluye que los datos del estudio de di@bet.es son coherentes con el resto de publicaciones.

En cuanto a la distribución de la DM por comunidades autónomas, se pueden observar disparidades territoriales, con una prevalencia superior en las regiones del sur del país (ver tabla 2.2.1)⁷.

En Canarias, concretamente, se estimó una prevalencia de diabetes diagnosticada del 6,7 %, según la Encuesta Europea de Salud en España en el 2009⁷. No obstante, estudios realizados en el archipiélago, como el estudio de Cohorte De Canarias (CDC)¹² obtienen cifras superiores, con un 12 % de DM2 entre varones y un 10 % entre mujeres; y advierte que además la población isleña está sometida a frecuentes FRCV, malos hábitos dietéticos, obesidad y sedentarismo, por lo que precisa de una política socio-sanitaria encaminada a potenciar los

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

hábitos de vida saludables para prevenir la diabetes y las enfermedades cardiovasculares en los próximos años.

Como la mayor parte de los pacientes diabéticos son del tipo 2 (90-95 %), se asume que el aumento desorbitado de los diabéticos se debe fundamentalmente a este grupo de pacientes (que son los asociados al envejecimiento, la obesidad, el sedentarismo, y el síndrome metabólico). No obstante, el crecimiento del número de diabéticos no solo se debe a un incremento de pacientes con DM tipo 2 sino también a los del tipo 1. La IDF³ anunció en el 2015 que la DM1 presentaba un aumento del 3 % anual, con una cifra en ese mismo año de 542.000 niños afectados en todo el mundo, la primera vez que se superaba el medio millón. De ellos, una cuarta parte vivían en la región europea (con 140.000 niños afectados), la cual además tiene una de las mayores tasas de incidencia, con 21.600 casos nuevos por año³. Por ello se espera que en Europa se produzca un incremento de DM1 de un 50 % en niños menores de 15 años, de forma que se pasaría de 94.000 pacientes en el 2005 a 160.000 en el 2020⁹. Cinco años antes de lo previsto se alcanzaron los 140.000, por lo que se estima que con alta probabilidad se superarán estas previsiones.

Tabla 2.2.1. Prevalencia de diabetes por comunidades autónomas. (Tabla obtenida de la Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud del MSC 2012)⁷.

| Tabla 3. Porcentaje de personas que declaran haber tenido DM diagnosticada por profesionales de la medicina alguna vez en su vida, según sexo y Comunidad Autónoma de residencia. España. Población mayor de 16 años. | | | |
|--|-------------|------------|------------|
| Comunidad Autónoma | Ambos sexos | Hombres | Mujeres |
| Andalucía | 7,2 | 5,4 | 8,9 |
| Aragón | 6,7 | 6,6 | 6,8 |
| Asturias (Principado de) | 5,8 | 5,9 | 5,8 |
| Baleares (Islas) | 3,3 | 2,9 | 3,7 |
| Canarias | 6,7 | 6,3 | 7,0 |
| Cantabria | 6,4 | 7,5 | 5,4 |
| Castilla y León | 5,9 | 6,0 | 5,9 |
| Castilla-La Mancha | 6,9 | 6,7 | 7,1 |
| Cataluña | 5,4 | 6,3 | 4,5 |
| Comunidad Valenciana | 7,3 | 7,4 | 7,1 |
| Extremadura | 8,3 | 8,3 | 8,3 |
| Galicia | 6,8 | 6,7 | 6,9 |
| Madrid (Comunidad de) | 5,7 | 6,7 | 4,7 |
| Murcia (Región de) | 8,6 | 8,5 | 8,6 |
| Navarra (Comunidad Foral de) | 5,1 | 4,9 | 5,2 |
| País Vasco | 6,8 | 7,2 | 6,5 |
| Rioja (La) | 6,4 | 7,1 | 5,7 |
| TOTAL | 6,4 | 6,4 | 6,5 |

Fuente: Encuesta Europea de Salud en España 2009. IIS (MSSSI) e INE.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

2. INTRODUCCIÓN

■ 2.3. RETINOPATÍA DIABÉTICA

2.3.1. RETINOPATÍA Y DISCAPACIDAD VISUAL

Los daños microangiopáticos ocasionados en el fondo de ojo por la diabetes es lo que se denomina RD y supone una de las complicaciones más limitantes para pacientes con DM⁷.

La RD es una de las causas de discapacidad visual y de ceguera en todo el mundo. Según datos de la OMS, en el 2010, 285 millones de personas padecían discapacidad visual y de ellas 39 millones son ciegas. El mayor número de discapacitados visuales viven en países de baja renta (el 90 %). De forma global, las principales patologías que ocasionan las limitaciones visuales son los defectos refractivos (43 %), seguidos de las cataratas (33 %)^{13,14}; no obstante, la RD se encuentra dentro de las diez primeras causas de discapacidad visual a nivel mundial (2,6 %)6. Si valoramos estas causas en el grupo de personas que viven en los países de renta medio-alta (el 10 % restante), se observa que las enfermedades de la retina suponen su principal etiología¹⁴.

La IDF, por su parte, estima que, de forma global, el 1 % de la ceguera se debe a RD y añade que, con alta probabilidad, esta sea una de las principales causas de ceguera en el mundo dentro de las próximas tres décadas, dado el aumento vertiginoso del número de diabéticos, que en su mayoría viven en países de baja renta¹.

Asimismo, estas cifras coinciden con un metaanálisis publicado en el 2013 sobre ceguera y discapacidad visual. En él se determinó que la RD suponía entre el 2 y el 6 % de todas ceguera y entre el 1 y 9 % de las discapacidades visuales a nivel mundial en el 2010. Concretamente, en la región europea el porcentaje de ceguera por DM se encontraba entre el 3,7 y el 4,2 % y el de discapacidad visual, entre el 2,5 y el 3 %¹⁵.

En España la Fundación ONCE presentó en el 2016, 4.328 personas afiliadas por RD; que suponen el 5,99 % de la ceguera y de la discapacidad visual en nuestro país. Y prevé un incremento de estas cifras en los próximos años¹⁶.

No obstante, no todos los diabéticos que presentan RD desarrollarán una pérdida visual incapacitante, así como tampoco todos los diabéticos desarrollarán RD a lo largo de su vida.

2.3.2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA RD

Como ya hemos señalado, la IDF calcula que hasta un tercio de la población diabética desarrolla algún grado de RD a lo largo de su vida. Este organismo publica en el Diabetic Retinopathy Barometer Report, que el 19,5 % de la población diabética mundial presenta RD diagnosticada y que las cifras en Europa son similares, con un 20 %¹.

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

2. INTRODUCCIÓN

Dichas proporciones de RD tanto a nivel mundial como en la región europea resultan algo superiores en otros estudios publicados. En una revisión sistemática del 2012 sobre la prevalencia global de RD estudiada entre 1980 y el 2010, determina una prevalencia del 34,6 % de RD y del 6,96 % de RD proliferativa (RDP)¹⁷.

Estudios europeos también recogen cifras superiores a las publicadas por la IDF. Uno de los estudios epidemiológicos de retinopatía diabética más relevantes, el *EURODIAB IDDM Complication Study*, publicado en 1997, determinó la prevalencia de la RD en pacientes insulino-dependientes con una muestra de 3250 diabéticos y una media de duración de la diabetes de 14,7 años (de ellos, 2991 fueron elegidos para realización de retinografías). En este estudio se halló que un 25,8 % de los diabéticos presentaban RDNP moderadas, el 9,8 %, RDNP moderada-severa y el 10,6 %, RDP¹⁸.

Por otro lado, en una revisión sistemática realizada en el 2015, determina que la prevalencia de RD tiene grandes variaciones territoriales en Europa. Así, Dinamarca presentaba un 48,8 % de RD sin contar las RDP, mientras que Portugal contaba con el 16,3 %. En España, datos del 2010 revelan una prevalencia del 26,7 % de RD y del 0,59 % de RDP¹⁹.

Sin embargo, el MSC en el 2012 anunciaba cifras aún mayores en el Estado español, en torno al 40 % de la población diabética presenta RD, y entre un 4 y un 6 %, RDP⁷.

La prevalencia de la RD resulta variable en función del tipo de diabetes, el tiempo de evolución de la enfermedad, la edad del paciente, el control glucémico, la tensión arterial (TA) y el uso de tratamientos, tales como los fenofibratos o los IECAS (Inhibidores del Enzima Convertidor de Angiotensina II). A continuación, se detallan los factores que influyen en su desarrollo:

- **El tipo de DM:** Mayor prevalencia de RD en DM1.

Uno de los primeros grandes estudios epidemiológicos norteamericanos, el WESDR (*Wisconsin Epidemiological Study of Diabetic Retinopathy*) determinaba que prácticamente la totalidad de los diabéticos tipo 1 (el 97 %) presentaban algún grado de RD tras 25 años de seguimiento²⁰. Así se confirma en publicaciones posteriores, en las que las cifras de RD en pacientes con DM 1 son siempre superiores. Un ejemplo es el *META-EYE Study Group* (META-EYE), que calcula una prevalencia a nivel mundial del 77,3 % de DM1, frente al 25,2 % en el caso de los DM2 entre 1980 y el 2010¹⁷. Establece también un riesgo de padecer RD 2,7 veces superior en caso de DM1 con más de 20 años de evolución, frente al caso de padecer DM2 durante menos de 10 años de enfermedad. En España, el MSC publicó datos similares en 2007, en los que indicó que los pacientes afectados por DM1 presentan un riesgo de desarrollar RD unas 1,79 veces mayor (IC 95 % 1,22-2,63) que los DM2; además, tras 20 años de evolución, prácticamente el 100 % de los DM1 desarrolla algún grado de RD, mientras que en el caso de los DM2 lo alcanzaría el 60 %¹⁰.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

2. INTRODUCCIÓN

- **Tiempo de evolución de la DM:** Aumento de prevalencia de la RD a medida que aumentan los años de evolución de la diabetes.

La IDF estima de forma global que, durante los cinco primeros años de diagnóstico, únicamente el 8,7 % de los pacientes presentan RD. Sin embargo, en diabéticos de más de 21 años de evolución, esta cifra asciende a 39,7 %¹.

En España, los datos del MSC muestran una situación similar, con una prevalencia de RD dos veces superior (IC 95 % 1,62-2,45) en aquellos pacientes con entre cinco y diez años de evolución de DM frente a los que llevan menos de cinco años. Esta probabilidad se incrementa en 5,48 veces (IC 95 % 4,33-6,93) si se trata de pacientes de más de 15 años de evolución.

- **Edad:** A mayor edad, mayor prevalencia de RD.

La IDF publicaba en el 2015 que, mientras el 18 % de los diabéticos presentan RD entre los 18 y 39 años, esta cifra asciende al 21 % en la población mayor de 60 años¹.

- **Glucemia:** Valores de HbA1c <7 % se relacionan con una reducción de la progresión de la RD.

El estudio DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*), publicado en 1993, demostró que pacientes DM1 que cumplieran con un tratamiento intensivo conseguían mejor control de la progresión de la RD que el grupo de pacientes con tratamiento conservador. El tratamiento intensivo consistía en insulina tres o más veces al día o el uso de bombas de insulina, lo que conseguía mantener las cifras de HbA1c <7 %. En este grupo de pacientes, la incidencia de RD aumentó un 10 % frente al grupo de tratamiento convencional durante los primeros meses; se mantuvieron cifras estables a lo largo de los tres primeros años y se observó una reducción en la incidencia de RD en un 50 % tras cinco años de seguimiento. El tratamiento convencional consistió en dos o menos inyecciones de insulina, lo que permitía controles glucémicos con HbA1c >7 %. Además, describen una relación exponencial positiva entre el riesgo de RD y el nivel medio de la HbA1c (a mayor HbA1c, mayor riesgo de progresión de RD) sin que se pueda definir un rango de protección que evite el desarrollo de RD²¹. El estudio establece que por cada 1,0 % de reducción de la HbA1c se produce un descenso de un 39 % en el riesgo de progresión de la RD²². Además, este grupo de investigación publica en el 2000 que el control glucémico estricto inicial tiene efectos protectores a largo plazo, ya que mantiene un menor riesgo de progresión de RD en sus pacientes, a pesar de elevaciones de la glucemia tras cuatro años de seguimiento²³.

Otro de los grandes estudios fue el UKPDS (*United Kingdom Prospective Diabetes Study*), que valoró, al igual que el DCCT, las complicaciones acaecidas en pacientes diabéticos, en este caso en un grupo de pacientes con DM tipo 2, a los que se les aplicó

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

un tratamiento intensivo (tratamiento con antidiabéticos orales –ADO– asociado o no a insulina) o un tratamiento convencional (mediante dieta). Se obtuvieron resultados similares y se apreció una reducción del 25 % de la progresión de RD (valorado como necesidad de tratamiento con laserterapia) tras diez años de seguimiento en pacientes con control intensivo de la glucemia²⁴.

Asimismo, publicaciones posteriores, como el metaanálisis realizado por el grupo META-EYE¹⁷ o el *Diabetic Retinopathy Barometer Report*¹ de la IDF, confirman la estrecha relación entre la glucemia y la RD.

El otro gran estudio epidemiológico en DM tipo 2 fue el ACCORD (*Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*). Este se suma a los resultados de los otros trabajos, al publicar que existe un beneficio del control intensivo de la glucosa en la reducción de la progresión de la RD tras cuatro años de seguimiento^{25, 26}. Indica, además, que es especialmente beneficioso su control en RD leve-moderada²⁶. Asimismo, agrega como novedad que en los pacientes diabéticos tipo 2 con FRCV y peor control glucémico de inicio (HbA1c >8 %), la menor tasa de complicaciones microvasculares alcanzada tras tratamientos hipoglucemiantes intensivos se da a expensas de un aumento en la tasa global de mortalidad. Señalan que no sucede así en caso de pacientes sin FRCV y HbA1c ≤8 % al diagnóstico, que sí se benefician de la terapia intensiva desde el inicio²⁷. Por este motivo, la ADA recomienda establecer la HbA1c diana según el riesgo cardiovascular de los pacientes, de forma que se actúe de forma más estricta en pacientes jóvenes sin FRCV con diabetes de corta duración (con valores de HbA1c <6,5 %) y de manera más laxa con aquellos pacientes con comorbilidades añadidas, para los que se recomiendan valores de HbA1c cercanos al 8 %⁸.

- **Tensión Arterial:** Reducción de la progresión de la RD con TA <140/90 mm Hg y beneficio del uso de antihipertensivos inhibidores de la cascada renina-angiotensina.

El grupo UKPDS demostró una reducción en la progresión de la RD en DM2 del 34 % tras nueve años de seguimiento entre aquellos pacientes con mejor control arterial (<150/85) respecto a los que presentaron tensiones arteriales superiores (<180/105)²⁸. El estudio ACCORD, no obstante, no encontró un beneficio añadido en la progresión de la RD con el control estricto de la TA sistólica (<120 mm Hg)^{25, 26}.

Asimismo, el META-EYE Study publicó que existe una mayor prevalencia de RD en pacientes diabéticos con descontrol tensional (39,6 % de RD en caso de TA >140/90, frente al 30,8 % en caso de TA inferior a estos valores)¹⁷.

Se postula que tratamientos antihipertensivos inhibidores del Enzima Convertidor de la Angiotensina (IECA) o los inhibidores del Receptor de la Angiotensina II (ARA II) tienen un efecto añadido en la prevención de la RD, sin estar relacionado con su acción hipotensora. Este está determinado por una mejora en la barrera hematorretiniana

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

2. INTRODUCCIÓN

(BHR) y una mejora en la disfunción endotelial, al activar mecanismos que inhiben el desarrollo de factores de crecimiento endotelial, y permiten la dilatación vascular, al fomentar otras vías, como la del óxido nítrico²⁹.

De esta forma se gestaron los estudios EUCLID (*EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulindependent Diabetes Mellitus*), realizados con pacientes DM1, en los que se demuestra que, tras dos años de seguimiento, el tratamiento en pacientes normotensos con lisinopril (IECA) frente a placebo consigue reducir la progresión de RD en un 50 %, pero no la incidencia³⁰.

A su vez se desarrollaron estudios con antihipertensivos ARA II, los estudios DIRECT (Diabetic RETinopathy Candesartan Trials). Se realizaron tres estudios: DIRECT-Prevent 1, DIRECT-Protect 1 y DIRECT-Protect 2. Los dos primeros fueron realizados en DM tipo 1; en ellos se demostró que el tratamiento con candesartan en pacientes normotensos consigue reducir la incidencia, pero no la progresión de RD³¹. En los DM tipo 2 se desarrolló el estudio DIRECT-Protect 2. En este caso no se evidenció reducción ni en la progresión ni en la incidencia de la RD tras cuatro años de seguimiento. No obstante, sí se apreció que un 34 % de los pacientes consiguieron regresión de la RD, pero este efecto únicamente sucedía en pacientes con RD leves³². Tras cinco años de seguimiento, los estudios DIRECT mantuvieron los resultados previamente publicados³³.

Por este motivo, en diabéticos normotensos no se recomienda el uso de antihipertensivos IECA o ARA II para la prevención de la RD, ya que los resultados no han sido del todo concluyentes^{19, 29}, pero estos fármacos sí suponen el tratamiento de elección en caso de HTA en pacientes diabéticos, no solo por su acción hipotensora, sino por su efecto añadido de protección vascular¹⁹.

- **Tratamiento con fenofibratos:** El fenofibrato ha demostrado su utilidad en retrasar la progresión de las RDNP leves-moderadas hacia formas más severas.

El estudio CARDS (*Collaborative Atorvastatin Diabetes Study*) probó la necesidad del uso de estatinas en casos de dislipemias en pacientes diabéticos tipo 2 y demostró que su uso produce una reducción en la tasa de mortalidad cardiovascular³⁴. Sin embargo, las estatinas no parecen tener un efecto protector en la retinopatía diabética, hecho que sí sucede con los fenofibratos. Así lo demuestra el estudio ACCORD Eye, que publicó que la asociación de estatinas con fenofibratos consigue reducir la progresión de RD en pacientes diabéticos tipo 2, especialmente en casos con RD incipientes, si se compara con el tratamiento en monoterapia de estatinas (describen un 13,3 % de progresión en el grupo control con estatinas frente al 5,9 % en el caso del tratamiento combinado con fenofibratos)²⁶.

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

Asimismo, el estudio FIELD (*Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes*) se sumó al beneficio del uso de los fenofibratos en pacientes DM2 en la prevención de RD (con una reducción de la necesidad de laserterapia). En este estudio, los pacientes incluidos no presentaban síndrome dislipémico y por tanto añadían como novedad, que el efecto de los fenofibratos en la retina parece no tener relación con el control lipídico³⁵.

No obstante, el uso de fenofibratos está indicado en pacientes con síndromes dislipémicos, pero no como tratamiento preventivo de la RD¹⁹.

2.3.3. CLASIFICACIÓN DE LA RD

La primera clasificación propuesta para la RD la realizó el estudio ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*); se convirtió en un referente en los ensayos clínicos durante muchos años. Sin embargo, resulta compleja y con demasiados niveles o estadios, por lo que, para la práctica clínica, el grupo de expertos GDRPG (*Global Diabetic Retinopathy Project Group*)³⁶ propuso en el 2002 una nueva clasificación simplificada basada en la anterior, la Escala Internacional de Severidad de la Retinopatía, que es la escala que utilizaremos en nuestro estudio (ver figura 2.3.3.1.).

Tabla 2.3.3.1. Clasificación de la retinopatía diabética (GDRPG ³⁶).

| Clasificación de la RD | Definición |
|--|---|
| Sin RD aparente | Sin alteraciones diabéticas en el fondo de ojo (FO). |
| RD no proliferativa (RDNP) leve | Solo microaneurismas (μ A). |
| RDNP moderada | μ A asociado a menos de 20 hemorragias (H) intrarretinianas en cada uno de los cuatro cuadrantes (C), exudados duros (ED), exudados algodonosos (EA), arrosamiento venoso en un solo C. |

2. INTRODUCCIÓN

| Clasificación de la RD | Definición |
|-------------------------------|---|
| RDNP severa | <p>μA junto a uno de los siguientes hallazgos:</p> <ul style="list-style-type: none">- Hemorragias intrarretinianas severas (>20 en cada uno de los C).- Arrosamiento venoso en ≥ 2 C.- Anomalías microvasculares intrarretinianas (AMIR) en ≥ 1 C. <p>No signos de RD proliferante.</p> |
| RD proliferativa (RDP) | Neovasos (NV) o H prerretiniana o Hemovítreo. |

■ 2.4. EDEMA MACULAR DIABÉTICO

Se define como un engrosamiento retiniano en el área macular. Este engrosamiento es debido a la extravasación de líquido vascular al parénquima retiniano justo en el área de máxima visión, lo que genera una pérdida visual asociada.

2.4.1. EMD Y PÉRDIDA VISUAL

A pesar de que la RDP es la causa de amenaza visual más común entre la población con DM1, el EMD es el responsable de la mayor parte de las reducciones visuales de los DM2 y, en consecuencia, de la mayoría de los pacientes diabéticos¹⁹. Esta complicación además puede suceder en cualquier estadio de la enfermedad¹.

Gracias a que existen tratamientos para esta patología, se consigue una mejora en la calidad de vida de los pacientes afectados. Según datos de la IDF, el 85 % de los pacientes con EMD refieren tener limitaciones en su vida diaria, incluidas limitaciones en el propio manejo de su tratamiento para la diabetes. En las personas en edad laboral resulta especialmente problemático, ya que el 70 % de los pacientes afectados (en edades comprendidas entre los 18 y 39 años) precisan de baja laboral, con el consiguiente coste económico.

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

De forma global, los pacientes que acceden al tratamiento para el EM refieren en su mayoría (el 81 %) que sienten que el tratamiento ha sido exitoso, a pesar de que solo un 46 % de ellos refieren alcanzar mejorías visuales. Asimismo, una vez que han padecido esta complicación de la DM, los pacientes se conciencian sobre la problemática visual y la mayoría (el 87 %) de ellos señalan que prefieren tratamientos proactivos para prevenir futuras pérdidas visuales¹.

2.4.2. EPIDEMIOLOGIA DEL EMD

La IDF estimó en el 2015 una prevalencia del 7,6 % de EM entre la población diabética en el mundo¹. Estudios posteriores, como el metaanálisis publicado por el grupo META-EYE en el 2012, determinaron cifras similares, con un 6,81 % de diabéticos afectados de forma global. Así informaban que, según datos del 2010, 20,6 millones de diabéticos en el mundo padecían esta afección ocular¹⁷.

En Europa este porcentaje resulta algo mayor, al ascender a un 8,9 %, según la informes de la IDF¹. En España, el MSC publicó en el 2012 cifras de EMD variables, que resultaron entre el 1,4 y 7,9 %⁷.

La evaluación de la prevalencia del EMD se puede realizar por medio de la oftalmoscopia, a través de imágenes de retinografías o por medio de las alteraciones anatómicas valoradas por Tomografía de Coherencia Óptica (OCT). Sin embargo, los estudios de prevalencia valorados a través del OCT podrían ser cuestionables, ya que no siempre que existen alteraciones anatómicas maculares por OCT implican un EMD clínicamente significativo (que es el susceptible de tratamiento). De esta forma, los estudios epidemiológicos por OCT obtienen porcentajes superiores, con cifras de EMD que rondan entre el 16 y el 65 %¹⁹.

Al igual que sucede en la RD, las cifras de EMD resultan variables según el tiempo de evolución y el tipo de diabetes, el control de la TA y de la glucemia, así como con el tratamiento de fenofibratos. Se añaden otros factores, como el uso de la insulina o la etnia¹⁹. A continuación se detallarán cada uno de ellos:

- **Tipo de DM:** No concluyente.

La prevalencia de EM entre pacientes DM1 se determinó en uno de los estudios epidemiológicos pioneros, el estudio WESDR. Este establece que tras 25 años de seguimiento existe una incidencia del 29 % de EM y del 17 % de EMCS entre sus pacientes, sin influir los años de su evolución³⁷.

Las cifras de prevalencia e incidencia según el tipo de DM resultan variables entre las publicaciones, sin obtener datos concluyentes.

Por un lado, en estudios de revisión como el META-EYE se recogen cifras globales de EM en DM1 superiores a los DM2 (un 77,3 % de EM en los primeros, frente a un 25,16

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

2. INTRODUCCIÓN

% en los segundos). No obstante, estas cifras se equiparan si se ajusta la prevalencia por tipos de diabetes y años de evolución¹⁷. En otras publicaciones, sin embargo, advierten que la proporción de EMD resulta superior entre los DM2, con porcentajes que rondan los 4,2-7,9 % en DM1 y los 1,4-12,8 % en DM2¹⁹.

Por otro lado, se determinó que los DM1 de ≥ 20 años de evolución presentaban 4,83 veces más riesgo de padecer EM que los DM2 de < 10 años de evolución¹⁷, pero este hecho parece estar más influido por los años de seguimiento que por el propio tipo de DM.

- **Tiempo de evolución:** A mayor tiempo de evolución de DM, mayor prevalencia de EMD.

Según la IDF el tiempo de evolución de la DM se relaciona con un aumento de la posibilidad de padecer EMD. Así, en el 2015 publicó que pacientes diabéticos que han sido diagnosticados en un periodo menor de cinco años presentan un 5,5 % de riesgo de padecer EM, no obstante este riesgo asciende a un 13,6 % en caso de pacientes con más de 21 años de evolución de la enfermedad¹.

El estudio de revisión META EYE se suma a lo expuesto. Indistintamente del tipo de DM, la prevalencia de EM en aquellos pacientes con DM de < 10 años de evolución es del 21,9 %, y asciende al 76,32 % si el diagnóstico de la misma se ha realizado hace 20 años o más. A su vez, si se valoran los DM1 y DM2 por separado, se observa que las prevalencias son similares entre ellos según los años de evolución de la diabetes, con una prevalencia de 0,55 % y de 3 % en los DM1 y DM2 respectivamente si llevan < 10 años de diagnóstico y con un ascenso a un 17,31 % y a un 16,47 % respectivamente en aquellos pacientes con más de 20 años de evolución. Si se valoran los riesgos relativos, los pacientes diabéticos de más de 20 años de evolución presentan un riesgo aumentado de padecer EM en 4,83 veces en caso de los DM1 y en 4,56 veces en caso de los DM2¹⁷.

Por otro lado, el estudio WESDR añade que el aumento de prevalencia e incidencia del EMD no resulta lineal con los años de evolución en el caso de los DM1, con un aumento más marcado en los primeros años y un mínimo aumento en los posteriores. En este estudio se observó un 17,7 % de EMD entre los pacientes hasta los dos años de evolución, así como un aumento a un 29,2 % a los tres o cuatro años de diagnóstico (con una incidencia de EMD del 29 % tras 25 años de seguimiento en este grupo de pacientes)³⁷.

- **Tratamiento con insulina:** El tratamiento con insulina aumenta el riesgo de padecer EMD.

Estudios experimentales demostraron en ratones que la insulina tenía un efecto en la exudación vascular, lo que aumenta la extravasación de líquido al activar las vías de los

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

factores de crecimiento. Así, en un metaanálisis publicado en el 2015, se determinó que existe 2,7²⁸ veces más riesgo de presentar EMD en los pacientes que usan insulina³⁸.

- **Tensión arterial:** Cifras de TA<140/80 reducen el riesgo de padecer EMD.

El grupo UKPDS mostró que en DM2 el control tensional estricto con fármacos antihipertensivos b-bloqueantes o IECA (en los que se mantienen valores de TA <150/85) conseguía reducir el deterioro de la agudeza visual (AV) en un 47 % tras nueve años de seguimiento. Aunque no hicieron referencia al EM de forma directa, ha de tenerse en cuenta, ya que es una de las causas principales de pérdida visual entre los pacientes diabéticos²⁸.

Asimismo, el estudio META-EYE muestra una prevalencia de EMD entre pacientes normotensos del 30,84 %, cifra que asciende a 39,55 % en caso de tratarse de pacientes hipertensos¹⁷.

El estudio WESDR, sin embargo, no encuentra relación del EMD con la HTA, pero sí con la tensión arterial sistólica (TAS). Establece que en DM1, por cada 10 mm Hg de aumento de TAS existe 1,15 veces más riesgo de padecer EMD³⁷.

- **Glucemia:** HbA1c <7 % reduce el riesgo de padecer EMD.

La IDF determina que un buen control glucémico permite reducir el riesgo de desarrollar EMD. Así, publicó que, mientras el 7,7 % de los pacientes diabéticos con buen control glucémico desarrollan EMD, esta cifra asciende al 9,5 % si los pacientes no consiguen controles adecuados¹.

Asimismo, el grupo DCCT mostró que el grupo de pacientes con controles glucémicos intensivos (HbA1c <7 %) consiguen una reducción del 23 % en el riesgo de desarrollar EMD tras seis años de seguimiento²¹.

La revisión realizada por el grupo META-EYE se suma a lo expuesto. Publicó que en pacientes con HbA1c ≤7 % existe una prevalencia de EMD del 17,99 %, que asciende progresivamente hasta alcanzar cifras de 51,2 % de EMD en pacientes con valores glucémicos descontrolados (HbA1c >9 %)¹⁷.

El grupo de Wisconsin (WESDR), a su vez, determina que existe relación entre la glucemia y el riesgo de padecer EMD y añade que por cada 1 % de aumento de HbA1c, aumenta en 1,15 el riesgo de padecer EM entre los DM1³⁷.

- **Etnias:** Mayor prevalencia de EMD entre blancos.

Estudios sobre las prevalencias de EMD desde el punto de vista de la pertenencia a

| | |
|--|----------------------------------|
| Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/ | |
| Identificador del documento: 957978 | Código de verificación: B0Zvr/WU |
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

2. INTRODUCCIÓN

distintos grupos étnicos muestran conclusiones diferentes según la fecha de publicación. En el 2012, la revisión del grupo META-EYE estableció que la proporción de pacientes con EMD era mayor en personas de grupos caucásicos (45,76 %), africanos y americanos (49,56 % respectivamente), seguido por los hispanos (34,56 %) y, en último lugar, los asiáticos (19,92 %)¹⁷. En el 2015, la IDF publicó que la mayor prevalencia de EMD se sucedía en la región este del Mediterráneo (11 %), seguido por Europa (8,9 %), y, en tercer lugar, América y Sureste asiático (6,3 %)¹.

- **Tratamientos antihipertensivo con IECAS y ARA II:** No efecto en EMD.

Los estudios DIRECT analizaron el grado de retinopatía y su progresión, pero no el EMD como variable principal de sus estudios^{31, 32}. Aun así, el estudio DIRECT-proyect 2, determinó que el 20 % de sus pacientes DM2 presentaban EMD, sin existir diferencias entre el grupo tratado con candesartán y el grupo tratado con placebo³². Asimismo, estudios de revisión indican que los inhibidores de la vía renina- angiotensina no parecen tener efecto en el EMD¹⁹.

- **Tratamiento con fenofibrato:** Reduce el riesgo de desarrollar EMD.

El estudio FIELD contempló la necesidad de tratamiento con laserterapia para EMD y RDP entre sus pacientes DM2 sin dislipemia, al comparar el tratamiento de fenofibrato con el de placebo. Se detectó a los seis años de seguimiento una reducción en la necesidad de laserterapia para las maculopatías (en un 31 %) con el tratamiento de fenofibratos, lo que indicó que el uso de estos fármacos hipolipemiantes muestran un efecto protector, con hazard ratio (HR) <1, en las afecciones maculares³⁵.

- **Edad:** A mayor edad, mayor riesgo de EMD.

Al igual que sucede en la RD, el porcentaje de pacientes que padecen EMD aumenta con la edad. Mientras el 6,8 % de los pacientes diabéticos con edades comprendidas entre los 18 y 39 años presentan EMD, asciende al 9,1 % en aquellos que tienen entre 60 y 79 años y se alcanzan el 15 % entre los mayores de 80 años¹.

2.4.3. CLASIFICACION DEL EMD

Existen varias clasificaciones del EMD según su morfología por la imagen oftalmoscópica o retinográfica, por su patrón angiográfico o por su anatomía valorada por OCT. Asimismo, resulta de interés conocer si existe o no isquemia macular asociada.

Clásicamente, el estudio pionero ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) definió en 1985 el EM como engrosamiento retiniano localizado en un área de un diámetro de disco (DD) del centro de la mácula o exudados duros en dicha región. No obstante, añadieron que el EM susceptible de tratamiento únicamente es aquel que envuelve o que implica

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

una amenaza al centro de la mácula y lo definieron como el EM clínicamente significativo (EMCS)³⁹. Se trata de una clasificación por imagen, sin tener en cuenta la visión o su patrón de difusión de líquido (ver tabla 2.4.3.1.).

Tabla 2.4.3.1. Características del EMCS (según estudio ETDRS³⁹).

| CARACTERÍSTICAS DEL EMCS (ETDRS 1985) ³⁹ |
|---|
| Engrosamiento de la retina a $\leq 500 \mu\text{m}$ del centro de la mácula. |
| Exudados duros a $\leq 500 \mu\text{m}$ del centro de la mácula asociados a engrosamiento de la retina adyacente. |
| Engrosamiento o engrosamientos retinianos de tamaño \geq a un área de disco (DD) en cualquier localización, siempre que una parte de este se encuentre dentro de un DD del centro de la mácula. |

Por otro lado, según la distribución del líquido en la angiografía fluoresceínica, el EM se puede clasificar como focal, multifocal, difuso o mixto (ver figura 2.4.3.1)³⁶:

- El EM focal se caracteriza por un área de difusión bien delimitada procedente de microaneurismas individuales o asociados o por un área de difusión en la que \geq del 67 % está asociado a microaneurismas.
- El EM multifocal presenta varias zonas de difusión. Este tipo de edema frecuentemente se confunde con el EM difuso.
- El EM difuso se caracteriza por un área de hiperfluorescencia de difusión tardía ≥ 2 diámetros de papila (DD) con afectación foveal o como aquella hiperfluorescencia asociada a microaneurismas en \geq del 33 %. Se asocia con frecuencia al EM quístico (EMQ).
- Por último, el EM mixto, en el que se mezclan tipos de EM focal y difuso.

Asimismo, el EMD puede tener un componente isquémico. La presencia de isquemia macular (IM) es uno de los factores que influyen en una reducción de la visión no justificable por la anatomía foveal y conlleva un pronóstico visual sombrío. La angiofluoresceingrafía (AFG), además de localizar la procedencia del EMD, permite reconocer las áreas de isquemia en las imágenes de las fases precoces del estudio. Concretamente, la IM se describe como (ver figura 1.4.3.2.)⁴⁰:

- Alargamiento del área avascular foveal (ZAF) ≥ 1000 micras.
- Rotura del anillo capilar perifoveal en el borde de la ZAF.
- Pérdida de capilares retinianos en otras áreas maculares o, lo que es lo mismo, dentro de un DD del centro foveal (es lo que se denomina *capillary dropout*).

| | |
|--|----------------------------------|
| Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/ | |
| Identificador del documento: 957978 | Código de verificación: B0Zvr/WU |
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

2. INTRODUCCIÓN

Figura 2.4.3.1. Clasificación angiográfica del EMD (Imagen obtenida de la Guía de Práctica Clínica de la SERV 2015 ³⁶).

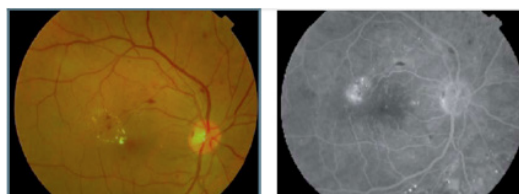


Figura 1. EMCS focal

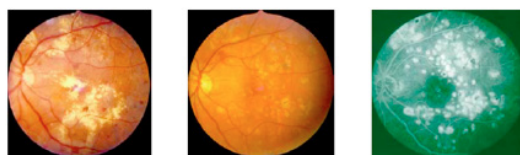


Figura 2. EMCS multifocal antes y después del tratamiento con láser

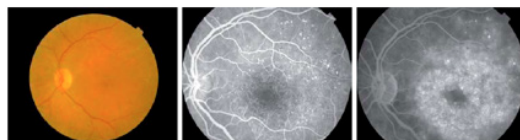
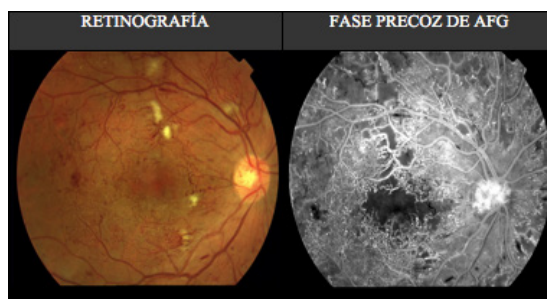


Figura 3. EMCS difuso

Figura 2.4.3.2. Isquemia Macular.



Actualmente, para clasificar el EMD se tiene en cuenta la anatomía macular analizada por medio del OCT. De esta forma se puede determinar si existe o no afectación central, cómo se distribuye el líquido retiniano, así como analizar el estado de la interfase vítreo-macular (existencia de tracciones maculares –TVM– o membranas epirretinianas –MER–).

La clasificación de Panozzo propuesta en el 2004⁴¹ es la clasificación más extendida del EMD basada en la OCT. Divide el EMD según su morfología (en E1, E2 y E3) y según la existencia de tracción vítreo-macular (en T0, T1, T2 y T3) (ver tabla 2.4.3.2. y figuras 2.4.3.3. y 2.4.3.4.).

Tabla 2.4.3.2. Clasificación de Panozzo del EMD ⁴¹.

| CLASIFICACIÓN DE PANOZZO DEL EMD ⁴¹ | |
|--|--|
| Según morfología (Figura 1.4.3.3.): | |
| E1 | Engrosamiento compacto de la retina (espongiforme) sin apreciar espacios cistoides. |
| E2 | Engrosamiento retiniano asociado a quistes, definidos como espacios circulares u ovoides sin reflectividad. La severidad se clasifica de “a” a “c”. <ul style="list-style-type: none"> - E2 a: Leve. Engrosamiento retiniano con entre dos y cuatro quistes de pequeño tamaño. - E2 b: Moderado/intermedio. Engrosamiento retiniano asociado con quistes de configuración petaloide o con un quiste central grande. - E2 c: Severo. Engrosamiento retiniano asociado a coalescencia de quistes con aspecto de retinosquisis. |
| E3 | Desprendimiento del neuroepitelio. El líquido subretiniano desprende la retina sobre el epitelio pigmentario de la retina (EPR). Este patrón puede estar solo o asociado con edemas maculares simples o quísticos. |
| Según tracción epirretiniana (Figura 1.4.3.4.): | |
| T0 | Ausencia de hiperreflectividad epirretiniana. |
| T1 | Presencia de línea hiperreflectante continua y adherida a la retina interna sin que genere distorsión anatómica. |
| T2 | Presencia de línea hiperreflectante continua con múltiples puntos de adhesión a la retina que generan distorsión anatómica. |
| T3 | Tracción antero-posterior macular que crea configuración en “alas de gaviota”. |

| | |
|--|----------------------------------|
| Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/ | |
| Identificador del documento: 957978 | Código de verificación: B0Zvr/WU |
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

2. INTRODUCCIÓN

Figura 2.4.3.3. Clasificación de Panozzo del EMD según morfología.

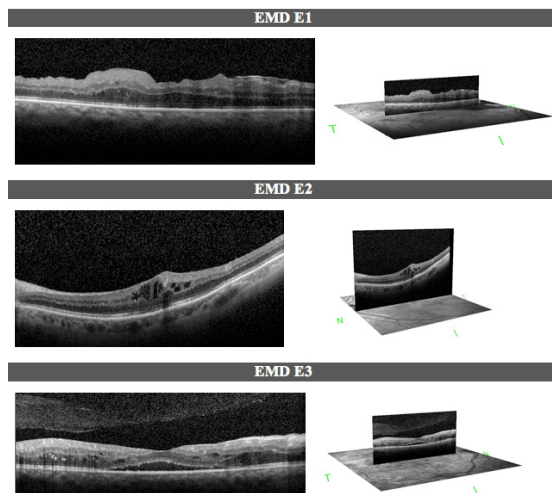
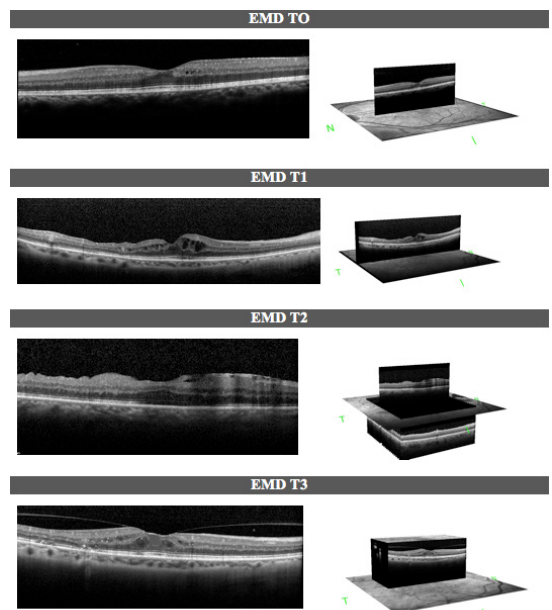


Figura 2.4.3.4. Clasificación de Panozzo del EMD según tracción.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/06/2017 19:58:06

MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/06/2017 20:06:02

ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

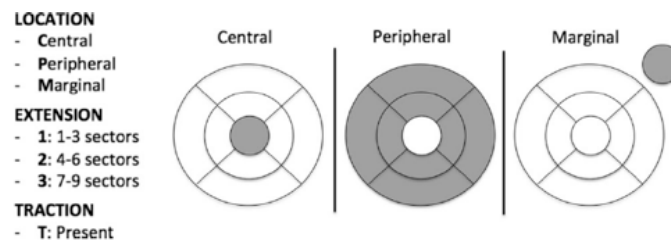
23/06/2017 22:40:44

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

10/07/2017 20:38:14

Otra de las clasificaciones propuestas para el EMD es la clasificación LET (*Location, Extention, Traction*)⁴², que busca facilitar el abordaje del EMD en la práctica clínica. Esta clasificación se basa en la localización topográfica del edema, en la extensión del mismo y en la presencia de tracción analizada por medio del OCT. Según la localización, el EM puede ser central (cuando envuelve el sector ETDRS del centro foveal), periférico (si la afectación se produce en los sectores ETDRS juxtafoveales) o marginal (cuando el edema sucede fuera de los sectores ETDRS). Según la extensión, el edema se gradúa de 1 a 3 (excepto en el caso de los marginales). El número se relaciona con el total de sectores ETDRS afectados. El 1 corresponde con 1-3 sectores afectados, el 2 con 4-6 sectores y el 3 con 7-9. Si se observa tracción, se le añade una T (ver figura 2.4.3.5.).

Figura 2.4.3.5. Clasificación LET (Imagen obtenida del artículo original⁴²).



2.4.4. FISIOPATOLOGÍA DEL EMD

El EMD es un proceso multifactorial y complejo que engloba alteraciones microangiopáticas, neurodegenerativas e inflamatorias con afectación de diferentes estirpes celulares que conlleva acumulación de fluido en el área de máxima visión (la mácula)^{43, 44}.

El punto de partida es la existencia de una hiperglucemia crónica mantenida y la consiguiente desviación del metabolismo de la glucosa desde las vías insulino-dependientes a las no insulino-dependientes. Estas vías alternativas celulares son:

- La ruta del sorbitol, que produce un aumento de dicha molécula e induce edema celular.
- La vía de las hexosaminas, que produce acumulación del glutamato con efecto neurotóxico y favorece la expresión de factores de crecimiento (GF).
- La vía del diacilglicerol-proteincinasa C induce la formación de citocinas proinflamatorias.

Cualquiera de estas vías origina daños oxidativos que a su vez estimulan la producción de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). El VEGF aumenta la permeabilidad vascular al generar brechas entre células endoteliales y modifica sus uniones estrechas (es decir, produce una alteración en la barrera hematorretiniana –BHR– interna).

| | |
|--|----------------------------------|
| Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/ | |
| Identificador del documento: 957978 | Código de verificación: B0Zvr/WU |
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

2. INTRODUCCIÓN

Otro de los efectos de la activación de estas vías alternativas es la destrucción de los pericitos de los vasos retinianos. Con la muerte de los pericitos y las brechas entre las células endoteliales, la pared de los capilares se deforma localmente (lo que da lugar a microaneurismas) y los “agujeros” permiten la extravasación de fluido (que produce el edema), de plasma con lipoproteínas (que forma los exudados duros) y de células sanguíneas (que desarrollan las microhemorragias). Asimismo, la extravasación de líquido en áreas inesperadas hace que el tejido receptor no reciba el aporte sanguíneo adecuado, lo que favorece situaciones de isquemia e hipoxia tisular.

La hipercoagulabilidad sanguínea propia de los pacientes con diabetes desencadena la oclusión de capilares e isquemia tisular, que, a su vez, induce la formación de VEGF y el consiguiente aumento de permeabilidad vascular que favorece el edema. La hipoxia, la isquemia retiniana y la inflamación se asocian a un aumento de la síntesis y liberación del VEGF.

El daño no se produce únicamente en los vasos sanguíneos. El sistema vascular supone tan solo un 5 % de los componentes de la retina, el resto de los componentes corresponden a neuronas y células gliales –células de Müller, astrocitos y microglía– (ver figura 2.4.4.1.). Las diferentes vías alternativas del metabolismo de la glucosa, antes mencionadas, también modifican las células de la glía (los astrocitos se hipertrofian y las células de Müller y la microglía proliferan), lo que da lugar a un aumento en la producción de VEGF y de citocinas proinflamatorias que desembocan en un aumento de la permeabilidad vascular y en alteración de la BHR interna. Asimismo, se produce una reducción en la expresión de los canales de eliminación de agua (Kir4.1), por lo que favorece aún más el edema retiniano.

Las células nerviosas se ven comprometidas debido a que, en primer lugar, existe una alteración en las células que le dan aporte nutricional y lo ayudan con su metabolismo (los astrocitos y células de Müller). En segundo lugar, hay una alteración en las células encargadas de la reparación de daños tisulares retinianos que permiten generar un adecuado impulso nervioso (la microglía)⁴³. En tercer lugar, la disminución de la señalización de la insulina (al reducir sus receptores en la diabetes) da lugar a apoptosis de neuronas de la retina interna y de los fotorreceptores⁴⁴. En cuarto lugar, se produce compresión mecánica por el propio líquido extravasado en las células retinianas (entre ellas, las neurales) y de vasos sanguíneos que a su vez inducen hipoxia tisular (ver figura 2.4.4.2.). Por este motivo, el EM mantenido induce la muerte neuronal con la consiguiente pérdida visual y el adelgazamiento de las capas nerviosas.

Hay que señalar que situaciones sistémicas como la HTA o la disminución de la presión oncótica (hipoalbuminemia) consiguen favorecer la extravasación de fluido. La HTA, por aumento de presión y la segunda, por disminución del gradiente osmótico; por ello resulta importante su control en la prevención del EM⁴³.

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

Figura 2.4.4.1. Capas de la retina. (Imagen obtenida de The Angiogenic Foundation ⁴⁵).

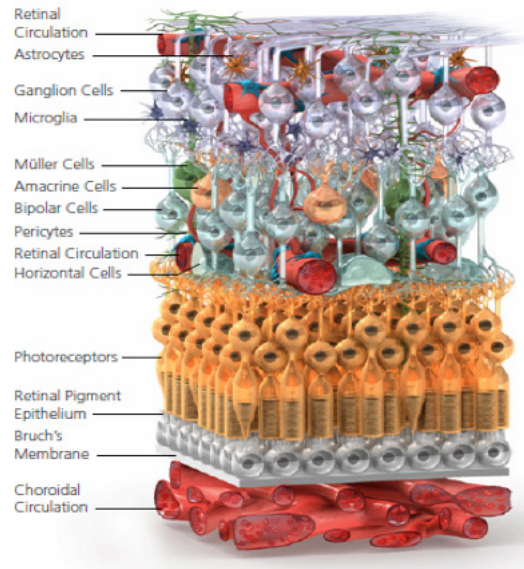
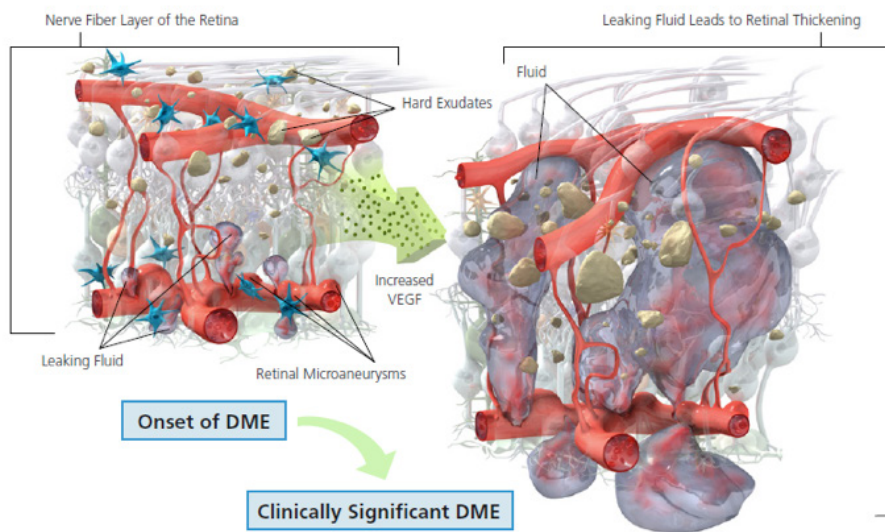


Figura 2.4.4.2. Desarrollo del edema macular. (Imagen obtenida de The Angiogenic Foundation ⁴⁵).



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

2. INTRODUCCIÓN

2.4.5. EL VEGF COMO MOLÉCULA DIANA EN EMD

El VEGF Native es una glicoproteína dimérica de unión a la heparina (heparinebinding homodimeric glycoprotein) que tiene un peso molecular de 45 kDa⁴⁶.

Se produce en las células del epitelio pigmentario de la retina (EPR), los pericitos y las células endoteliales de la retina en respuesta a hipoxia, AGEs (advance glycation end products) o estrés oxidativo^{47, 48}. Es regulado por otras citocinas (factor de crecimiento insulín-like –IGF–, interleukina 6 –IL-6–, proteincinasa C –PKC–, entre otras), que experimentan un aumento en el EMD.

Los VEGF pertenecen a la familia de GF que incluyen a los VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E y los factores de crecimiento placentarios (PlGF). Los VEGF que participan en el desarrollo de las complicaciones oculares de la diabetes son el VEGF-A, el VEGF-B y el PlGF. De ellos, el VEGF-A es, sin duda, el más implicado. Este está formado por ocho exones y un exón alternativo del cual derivan las nueve isoformas de VEGF-A descritas en humanos^{46, 47}. Las cuatro isoformas más conocidas de VEGF-A son ^{46, 48}:

- VEGF-121, VEGF-165: Estas dos, difusibles; la 121 es la única que no se une a la heparina y la 165 se trata de la molécula más estudiada al ser la de mayor expresión en humanos (la más parecida a la molécula *Native*).
- VEGF-189 y VEGF-206: Estas dos, unidas a la matriz extracelular de la superficie de las células, tales como el epitelio pigmentario (EPR), pericitos, células endoteliales, células gliales, células de Müller, células ganglionares y membranas basales.

El número del VEGF hace referencia a la cantidad de aminoácidos que contiene la cadena y por tanto a su longitud.

El VEGF-A se une a dos variantes de receptor III de la tirosin kinasa, denominados receptores 1 y 2 del VEGF (VEGFR-1 y VEGFR-2). Por otro lado, el VEGF-B y el PlGF interactúan únicamente con el VEGFR-1. La acción de la activación del VEGFR-2 está más relacionada con la angiogénesis y la permeabilidad vascular, mientras que la del VEGFR-1 está más ligada al desarrollo de un efecto proinflamatorio ⁴⁷.

Entre las funciones del VEGF se encuentran las siguientes ^{46, 47}:

- En primer lugar, induce la angiogénesis y la linfangiogénesis.
- En segundo lugar, posee un efecto protector sobre las células endoteliales, que las previene de la apoptosis.
- En tercer lugar, tiene actividad proinflamatoria: promueve quimiotaxis de monocitos, aumenta la producción de linfocitos B, induce la diferenciación o maduración de células inflamatorias e induce la expresión de moléculas de adhesión ICAM-1. De hecho, se ha

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

detectado un aumento del recuento de leucocitos y de la inmunorreactividad de ICAM-1 en los vasos retinianos de ojos con RD.

- En cuarto lugar, aumenta la permeabilidad vascular, al inducir cambios en las uniones entre las células endoteliales (por modulación de la expresión de ocludinas y de *zónula occludens-1*), lo que ayuda a la fenestración vascular y a su vez induce vasodilatación.

Existe un conjunto de evidencias científicas que involucra el VEGF en la fisiopatología del EMD (expuesto en el apartado 2.4.4.) y se han demostrado elevaciones del VEGF en vítreo de pacientes con RD, sobretodo en estadios proliferativos, lo cual sitúa esta molécula en el punto de mira como una de las posibles dianas terapéuticas^{46,48}.

2.4.6. POSIBILIDADES TERAPÉUTICAS EN EL EMD

Como el desarrollo del EMD es multifactorial, el abordaje terapéutico resulta complejo. La fotocoagulación macular ha sido ampliamente utilizada, pero no son muchos los pacientes que se pueden beneficiar del tratamiento con láser en solitario. Por este motivo y ante la llegada de nuevas terapias farmacológicas, su papel en la actualidad se está cuestionando. Los corticoides reducen el componente inflamatorio del EM con mejoras visuales; no obstante, el desarrollo de cataratas y la elevación de la presión intraocular han hecho que se administren con cautela. La vitrectomía es otra de las armas terapéuticas en algunos casos de EM en los que existe tracción vitreomacular, pero con resultados visuales no siempre satisfactorios. Es por ello que, en la actualidad, el tratamiento estrella en el EMD son las terapias antiangiogénicas, al actuar sobre uno de sus principales mediadores, el VEGF. A continuación se detallarán cada una de las opciones terapéuticas existentes.

2.4.6.1. LASERTERAPIA

El láser ha sido la única herramienta terapéutica disponible frente al EMD durante muchos años. Tras la publicación del estudio ETDRS en 1985, el láser se convertiría en el tratamiento gold standard. Debe aplicarse únicamente sobre EMCS de forma temprana y no diferida. El tratamiento con láser consigue mantener la visión en aquellos pacientes con visiones buenas de inicio, ganar letras ETDRS en caso de paciente con pérdidas visuales (especialmente en aquellos con visiones <20/40) y, sobretodo, permite reducir el número de pacientes con pérdidas visuales moderadas (≥ 15 letras ETDRS). Así, el láser aplicado a los EM de forma inmediata consiguió reducir al 50 % el porcentaje de pacientes con pérdidas visuales de ≥ 15 letras ETDRS tras un año de seguimiento frente el grupo de pacientes a los que se les aplicaba el láser de forma diferida (5 % frente al 8 % tras un año de seguimiento, y 12 % frente a 24 % tras tres años de seguimiento respectivamente). Sin embargo, son muy pocos los pacientes (<3 %) que con el láser conseguían mejoras visuales ≥ 15 letras ETDRS³⁹.

Tras varias décadas de aplicación, se ha observado que los efectos del láser varían según el tipo de EM tratado; con resultados bastante alentadores en EMD focales, decepcionantes en EMD difusos e ineficaces en caso de EMD traccionales⁴⁹. Así, el estudio DRCR net en 2008

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

2. INTRODUCCIÓN

describía el uso de tratamientos combinados en caso de EM refractarios a los tratamientos establecidos en su protocolo, mediante el uso combinado de láser, antiinflamatorios, antiangiogénicos e incluso cirugía en caso de EM con tracción vitreomacular⁵⁰.

El mecanismo por el cual el láser interactúa con los distintos tejidos y su capacidad para controlar la alteración en la permeabilidad vascular ha sido y es motivo de una fuerte controversia. Actualmente se cree que el láser ejerce su acción por:

- Estabilizar la BHR interna al inducir la proliferación de las células endoteliales y del EPR.
- Cerrar por coagulación algunos de los lugares de filtración de fluido.
- Reducir los requerimientos de oxígeno, mediante la mejora de la situación de isquemia.

Los láseres utilizados para el tratamiento del EMD son el láser de Argón azul-verde (488 y 514 nm), el láser tintado (dye) amarillo (560 a 640 nm), el láser de diodo (805 a 810 nm), incluido el subumbral con micropulsos (810 nm), o el láser Pascal (532 nm). Estos dos últimos consiguen realizar una quemadura con menor tiempo de aplicación y de menor intensidad, por lo que son mejor tolerados y producen menor inflamación.

La laserterapia sobre la retina no está exenta de complicaciones. En el segmento anterior son excepcionales, no obstante, se han descrito erosiones o abrasiones corneales, edema de córnea, atrofia iridiana o la aparición de vacuolas en el cristalino. En el segmento posterior puede desencadenar hemorragias vítreas, subretinianas o coroideas, fotocoagulación accidental de la fovea, con la consecuente pérdida de visión, aparición de membranas neovasculares (MNV), aumento del tamaño de la cicatriz con el tiempo e inducción de fibrosis subretiniana⁴⁹.

2.4.6.2. TRATAMIENTO INTRAVÍTREO

2.4.6.2.1. TERAPIA ANTI-VEGF

El salto a la terapia antiangiogénica ha supuesto un avance en el tratamiento de la patología ocular ocasionada por la DM. Ésta ha conseguido detener la progresión de la RD, retroceder los grados de la misma y mejorar la visión en pacientes con EMD.

Disponemos de cuatro fármacos anti-VEGF con eficacia en el EMD (el pegaptanib sódico, el ranibizumab, el aflibercept y el bevacizumab). No obstante, solo dos de ellos han sido aprobados por la FDA (Food and Drug Administration) y la EMA (European Medicines Agency) para su uso en esta patología (el ranibizumab y el aflibercept).

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

- **2.4.6.2.1.1. Pegaptanib sódico** (Macugen®; Eyetech Pharmaceuticals, Pfizer, New York, NY, USA):

Se trata de un oligonucleótido modificado y pegilado (ARN de 28 bases unidas a dos cadenas de polietilenglicol ramificadas) de 20 kD de peso molecular. Es una proteína aptámera que se une específicamente a la isoforma 165 del VEGF-A, la bloquea y evita su interacción con los receptores VEGF 1 y 2^{47, 51}. Al ser un aptámero (adecuado a la zona), presenta alta afinidad y selectividad por la molécula a la que se une y no resulta inmunogénico ni tóxico⁴⁷. El pegaptanib sódico no se encuentra en plasma cuando se administra de forma intravítrea cada seis semanas. En dosis inferiores a 0,5 mg/ojo, las dosis plasmáticas de pegaptanib probablemente no superen los 10 ng/ml y se elimina por la orina⁵¹. No suele presentar efectos adversos, salvo los propios de las inyecciones intravítreas. Su dosificación intravítrea es 0,3 mg/0,1 ml cada seis semanas^{47, 51}.

Fue el primer fármaco autorizado por la FDA para su uso ocular en el año 2004. Se aprobaba para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), pero no para el EMD. Posteriormente, en el 2006, la EMEA autorizaría su uso para este caso, al igual que la FDA⁴⁷.

El Macugen 1013 study group publicó en el 2011 resultados favorables del uso del Macugen® en EMD tras dos años de seguimiento, comparado con un grupo control de inyecciones simuladas. Con su uso se obtienen ganancias visuales de +5,1 letras ETDRS tras un año de seguimiento y +6,1 después de dos años⁵².

- **2.4.6.2.1.2. Ranibizumab** (Lucentis®; Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, NJ, USA):

Consiste en un fragmento de anticuerpo monoclonal recombinante humanizado, con un peso molecular de 48 kD. Actúa mediante la neutralización de todas las isoformas del VEGF-A e impide la unión del VEGF-A a sus receptores VEGFR 1 y 2^{47, 53}. Tiene una semivida en el vítreo de nueve días de promedio. Un día después de la administración intravítrea de ranibizumab (0,5 mg), se prevé que alcance una concentración máxima plasmática entre 0,79 y 2,90 ng/ml⁵³. Esta concentración es inferior a la necesaria para inhibir la actividad biológica del VEGF en plasma (11-27 ng/ml in vitro)⁴⁷. Se prevé que la concentración alcanzada en vítreo es 90.000 veces superior a la plasmática. La dosificación del producto a nivel ocular ha sido 0,5 mg/0,05 ml cada cuatro semanas⁵³. Ante la evidencia de un posible aumento de eventos sistémicos de gravedad con el uso de los anti-VEGF⁵⁴, se prefiere usar la mínima dosis que resulte eficaz. Los estudios RISE-RIDE⁵⁵ demostraron igual eficacia entre las dosis de 0,3 mg y de 0,5 mg de ranibizumab en el EMD. Por este motivo, en la actualidad se prefiere la inyección de este producto a la dosis de 0,3 mg/0,05 ml cada cuatro semanas. Esta es la dosis empleada en USA para el EMD aunque en Europa las jeringas precargadas contienen la dosis de 0,5 mg/0,05 ml.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

2. INTRODUCCIÓN

En ficha técnica, se describe que la mayor parte de los efectos secundarios están en relación con la inyección intravítrea y que los efectos sistémicos que aparecen con mayor frecuencia son las cefaleas, nasofaringitis y artralgia. La frecuencia global de hemorragias no oculares (efecto potencialmente relacionado con la inhibición sistémica del VEGF) fue ligeramente superior en los pacientes tratados con ranibizumab. Sin embargo, no hubo un patrón constante entre las distintas hemorragias. Asimismo, existe un riesgo teórico de acontecimientos tromboembólicos arteriales, que incluyen accidentes cerebrovasculares e infarto de miocardio. En los ensayos clínicos con ranibizumab se aprecia una incidencia baja en estos efectos adversos, sin diferencias con el grupo control⁵³. No obstante, el estudio RISE- RIDE⁵⁵ y el metaanálisis de Schmid y colaboradores⁵⁴ sí relacionaron el uso de antiangiogénicos (incluido el ranibizumab) con un mayor riesgo de eventos sistémicos de gravedad y con un mayor número de eventos tromboembólicos.

El ranibizumab es el segundo fármaco anti-VEGF autorizado por la FDA para su uso ocular. En el 2006 se aprobó para el tratamiento en DMAE y en el 2010, para el EMD. Desde el 2012 también cuenta con la aprobación de la EMEA⁴⁷.

La eficacia del ranibizumab en el EMD ha sido demostrada en diversas publicaciones (el estudio DRCRnet, el RESTORE, el RISE-RIDE, el RESOLVE, el READ-2, el RELIGHT y el RETAIN). Se trata de ensayos clínicos aleatorizados que obtienen medias de ganancias visuales superiores a las cinco letras ETDRS y en algunos incluso igualan o superan las 10 letras ETDRS (tras uno o dos años de seguimiento)⁵⁵⁻⁶¹. Asimismo, obtienen proporciones de pacientes con mejoras ≥ 15 letras ETDRS que superan el 20 %⁵⁵⁻⁵⁹. Dichos estudios valoran tanto el tratamiento con ranibizumab en solitario (como sucede en los estudios RESTORE⁵⁷, RISE-RIDE⁵⁵, RESOLVE⁵⁸, READ-2⁵⁹, RELIGHT⁶⁰ y RETAIN⁶¹) como tratamientos combinados con láser (como en el DRCRnet⁵⁶, el RESTORE⁵⁷ y el READ-2⁵⁹), en ambos casos con resultados visuales satisfactorios.

- **2.4.6.2.1.3. Afibercept** (Eylea®; Bayer, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Tarrytown, New York, NY, and Bayer Healthcare Pharmaceuticals, Berlin, Germany):

Se trata de una proteína de fusión recombinante de 115 kDa y se le denomina *VEGF-Trap eye*. Permite neutralizar todas las isoformas del VEGF-A y el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PIGF). Este fármaco surge de la fusión de dos elementos. Por un lado, está formado por los dominios de unión de los receptores del VEGF humanos 1 y 2 (que permite unirse tanto a los VEGF-A como a los PIGF, al crear un receptor soluble para estas moléculas). Por otro lado, lo forma el dominio Fc de la inmunoglobulina G1 humana (se trata de la zona constante de la inmunoglobulina que permite unirse a los receptores de los macrófagos)^{47, 62}.

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

Estudios farmacocinéticos refieren valores de aflibercept libre en plasma entre 0,03 y 0,05 mg/ml tras la inyección intravítrea, cifras indetectables dos semanas después de su administración. Se calcula que la concentración en plasma corresponde a una concentración entre 50 y 500 veces inferior a la necesaria para inhibir el VEGF sistémico. Su eliminación, aunque no se ha verificado con estudios, es de esperar que sea por catabolismo proteico.

La dosificación del producto en el ojo es de 2 mg/0,05 ml cada cuatro semanas (entre tres y cinco dosis) luego cada ocho semanas. Concretamente, en el EMD se usan cinco dosis de carga iniciales. No se ha encontrado toxicidad por su uso y, al igual que el resto de fármacos anti-VEGF, la mayor parte de los efectos secundarios están en relación con la inyección intravítrea. Los acontecimientos tromboembólicos arteriales son efectos adversos potencialmente relacionados con el uso de inhibidores del VEGF. No obstante, a pesar de ese aumento de riesgo teórico, se observó una tasa de incidencia baja en los ensayos clínicos con Eylea®⁶². Sin embargo, el metaanálisis de Schmid y colaboradores evidenció un aumento de eventos sistémicos de gravedad con el uso de antiangiogénicos (incluido el aflibercept)⁵⁴.

La FDA aprobó su uso en DMAE en el 2011, pero no fue hasta el 2014 cuando se autorizó su uso en EMD. La EMA permitió su utilización en EMD a partir del 2014⁴⁷.

El estudio DA-VINCI demostró su eficacia en EMD con ganancias visuales en los grupos con aflibercept entre +9,7 y +13,1 letras ETDRS tras un año de seguimiento, así como mejoras ≥ 15 letras ETDRS que superan el 20 %⁶³. Más recientemente, el estudio VIVID en Europa y el VISTA en Estados Unidos se han sumado al beneficio de su uso con ganancias visuales de + 11 letras ETDRS tras dos años de seguimiento, y mejoras ≥ 15 letras ETDRS que superan el 40 % de sus pacientes⁶⁴. Estos beneficios se mantienen similares tras tres años de seguimiento⁶⁵.

- **2.4.6.2.1.4. Bevacizumab** (Avastin®; Genentech, Inc., South San Francisco, CA made for F. Hoffmann-La Roche, Ltd., Basel, Switzerland):

Consiste en un anticuerpo monoclonal no fraccionado que inhibe, al igual que el ranibizumab, todas las isoformas del VEGF-A.

Se trata de un fármaco no diseñado para uso oftalmológico. Su indicación terapéutica es como tratamiento combinado (con otras quimioterapias) en pacientes con tumores metastásicos (carcinoma colorrectal, carcinoma de mama, carcinoma no microcítico de pulmón, carcinoma renal o carcinoma de cérvix) y tumores avanzados no metastásicos (carcinoma no microcítico de pulmón, carcinoma renal, carcinoma de ovario epitelial, de trompa de Falopio o peritoneal primario o carcinoma de cérvix).

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

2. INTRODUCCIÓN

Su administración es parenteral, y se metaboliza por vías proteolíticas (como cualquier inmunoglobulina G). La posología de administración endovenosa es 10 mg/kg cada dos semanas o 15 mg/kg cada tres semanas; tarda en eliminarse unos 18 días en mujeres y 20 en hombres. El fármaco se comercializa en viales que contienen 25 mg de bevacizumab por ml⁶⁶.

En oftalmología, se ha utilizado el bevacizumab como fármaco off label, con administración intravítrea en concentraciones de 1,25 mg/0,05 ml. Presenta una semivida de 4,3 días en vítreo⁴⁷. En animales de experimentación se ha observado que su capacidad para pasar a sangre es baja y se encuentra una concentración plasmática máxima de bevacizumab de 3,3 mcg/ml al tercer día tras la inyección; posteriormente se reduce hasta alcanzar concentraciones <1 mcg/ml al mes⁶⁷.

Su eficacia como tratamiento anti-VEGF en el EMD ha sido demostrada en diversos estudios. Uno de los estudios pioneros en aplicar el bevacizumab en esta patología fue el estudio BOLT (*Bevacizumab or Laser Therapy*). En él se publicaron ganancias visuales de +8 letras ETDRS y una mejora visual ≥ 15 letras ETDRS del 11,9 % tras un año de seguimiento⁶⁸. Estos resultados se mantienen tras dos años con una media de ganancia visual de +9 letras ETDRS y un porcentaje de ganancias visuales ≥ 15 letras del 32 %⁶⁹. El estudio de Soheilian y colaboradores también se sumó y mostró un beneficio del tratamiento con bevacizumab en EMD especialmente a corto plazo⁷⁰. Por su parte, tanto el estudio retrospectivo PACORES (*Panamericana Collaborative Retina Study Group*), como el estudio de Solaiman y colaboradores publicaron su utilidad en el caso de utilizarse en EMD difusos⁷¹⁻⁷³. Asimismo el grupo de Kook y colaboradores mostró su utilidad en casos de EMD difusos que además habían sido refractarios a otros tratamientos (láser o triamcinolona). En estos casos alcanzaron ganancias visuales de +5,1 letras ETDRS con el bevacizumab al año de seguimiento⁷⁴.

Las complicaciones sistémicas derivadas del uso del bevacizumab con vía de administración endovenosa se describen en ficha técnica e incluyen efectos secundarios de gravedad como son⁶⁶:

- Riesgo aumentado de perforación gastrointestinal (1-2 %) y fistula gastroesofágica (<1-2 %).
- Enlentecimiento de la cicatrización (10-20 %).
- Mayor incidencia de HTA (42,1 %), con un efecto dosisdependiente. En la mayoría de los casos se consigue un buen control con tratamiento antihipertensivo sin precisar suspensión del bevacizumab.
- En raros casos se ha descrito el Síndrome de Leucoencefalopatía Posterior Reversible, cuyos síntomas son alteraciones neurológicas como convulsiones, cefaleas, alteración del estado mental, alteraciones visuales o ceguera cortical.
- Aumento del riesgo de proteinuria (0,7 %-54,7 %), que es dosisdependiente.
- Riesgo aumentado de tromboembolismo arterial (3,8 %) caracterizado por

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

accidentes cerebrovasculares (ACV), ataques isquémicos transitorios (AIT) e infartos de miocardio (IAM) en pacientes que recibieron un tratamiento combinado de quimioterapia + bevacizumab sistémico, frente a pacientes que solo recibieron quimioterapia en solitario.

- Mayor riesgo de sufrir acontecimientos tromboembólicos venosos, lo que incluye el embolismo pulmonar (2,8-17,3 %).
- Riesgo aumentado de hemorragia, especialmente hemorragia asociada al tumor, fundamentalmente gastrointestinal en casos de carcinomas colorrectales, pulmonar o hemoptisis en casos de carcinomas microcíticos de pulmón. También se asocian hemorragias mucocutáneas en un 20-40 % (epistaxis, hemorragia gingival o vaginal), que en estos casos pueden ser dosisdependiente.
- Eventos relacionados con Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) con una incidencia de un 3,5 %. La mayoría de los pacientes presentaban factores de riesgo de desarrollo de ICC (enfermedad coronaria previa o efectos cardiotoxicos de terapias concomitantes).
- En caso de usar tratamientos combinados de quimioterapia mielotóxica asociados a bevacizumab, se ha detectado un aumento del riesgo de incidencia de neutropenia grave, febril o infecciones sistémicas graves por la neutropenia, frente al uso de quimioterapia en solitario.

Asimismo, en la ficha técnica se añade que el bevacizumab no está desarrollado para su uso intravítreo. Pero en caso de utilizarse refieren notificaciones de efectos secundarios oculares propios de las inyecciones intravítreas y de efectos sistémicos propios de los anti-VEGF (como hemorragias no oculares y reacciones tromboembólicas arteriales)⁶⁶.

Por otro lado, como la dosis empleada en el ojo es muy inferior a la intravenosa, y solo un pequeño porcentaje del bevacizumab intravítreo pasa a sangre, se cree que ambas formas de administración no compartirían la misma tasa de efectos adversos. Para resolver esta cuestión, el estudio del Comité Ético del Centro Médico del Pacífico en California propuso un cuestionario para la recogida de datos de seguridad tras la inyección intravítrea de bevacizumab en el 2005, para recopilar los efectos secundarios de un total de 7.113 inyecciones de bevacizumab (IVB) a lo largo de todo el mundo. De este estudio se desprendieron las siguientes conclusiones⁷⁵:

- En relación con el procedimiento, se pudo observar abrasiones corneales (0,15 %), daños del cristalino (0,01 %), endoftalmitis (0,01 %), desprendimiento de retina (0,04 %) y hemorragias subconjuntivales (0,03 %).
- En relación con el uso del fármaco se notificaron:
 - Eventos oculares: inflamaciones (0,14 %), progresión de la catarata (0,01 %), oclusión de la arteria central de la retina (0,01 %), hemorragia subretiniana (0,06 %) y desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (EPR) (0,06 %).

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

2. INTRODUCCIÓN

- Eventos sistémicos: HTA (0,21 %), accidentes vasculares transitorios (0,01 %) y trombosis venosa profunda (0,01 %).

En el estudio concluyen que, en general, las complicaciones tanto locales como sistémicas del uso de bevacizumab intravítreo son poco frecuentes y demuestran un buen perfil de seguridad para su uso oftalmológico⁷⁵. Por otra parte, el metaanálisis de Schmid y colaboradores observó un riesgo aumentado de eventos sistémicos de gravedad con el uso de los anti-VEGF (incluido el bevacizumab)⁵⁴.

2.4.6.2.2. TERAPIA ANTIINFLAMATORIA

Actúa a través de la reducción de la cascada inflamatoria que se genera en el EMD. El problema que ha planteado el uso de los corticoides intravítreos es el riesgo de desarrollar glaucoma cortisónico y cataratas. Estos efectos secundarios han condicionado su uso, de forma que han quedado relegados a casos de edemas refractarios, a su administración preferentemente en pacientes pseudofáquicos o a su prescripción en aquellos pacientes que desarrollan EM más severos³⁶.

Los tratamientos corticoideos utilizados como fármacos intravítreos son el acetónido de triamcinolona (Trigón®), de utilización *off label*, y más recientemente se han aprobado por las agencias reguladoras de medicamentos los implantes de liberación sostenida de dexametasona (Ozurdex®) o de acetónido de fluocinolona (Iluvien®).

- **2.4.6.2.2.1. Acetónido de Triamcinolona** (Trigón® Bristol-Myers Squibb, S.A, Italy):

Se trata de un fármaco que no fue diseñado para uso intraocular. En ficha técnica describen que los posibles efectos secundarios de la triamcinolona (TAIV) usada dentro del ojo son los propios de las inyecciones intravítreas⁷⁶.

En el EMD, la TAIV surgía como un tratamiento prometedor, utilizado especialmente en EMD difusos refractarios a laserterapia cuando no existían otras alternativas terapéuticas. Para evaluar el verdadero efecto de la triamcinolona en el EMD el grupo DRRCR.net puso en marcha dos ensayos clínicos, en los que se comparaba la triamcinolona frente a otras terapias (como el láser o el ranibizumab):

- El estudio DRRCRnet del 2008 comparó la TAIV (1 mg y 4 mg) frente al láser. La TAIV 4 mg presentó ganancias visuales superiores al láser a corto plazo (tras cuatro meses de seguimiento); con ganancias de +4 letras ETDRS frente a cero, respectivamente. No obstante, tras dos años de seguimiento, el láser se mostró como tratamiento más efectivo y con una menor tasa de complicaciones⁵⁰.
- Posteriormente, en el 2010, el grupo DRRCRnet publicó los resultados que compararon la TAIV 4 mg asociada a láser frente a tratamientos combinados

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

de láser con ranibizumab o de láser en solitario. Se observó que el grupo de tratamiento con ranibizumab alcanzó mejores resultados visuales tras un año de seguimiento con una ganancia de + 9 letras ETDRS, frente a las +4 letras del grupo de TAIV, los resultados visuales tras dos años se mantenían similares⁵⁶.

Además, en estos estudios se apreció una mayor tasa de complicaciones con el uso de TAIV 4 mg (frente al tratamiento con láser o con antiangiogénicos) tras dos años de seguimiento con porcentajes de progresión de cataratas del 50 %⁵⁰, porcentajes de pacientes que precisaron de cirugía de catarata de un 51 %⁵⁶ y aumentos de presión intraocular (PIO) en un porcentaje de pacientes del 40 %⁵⁰.

Dada la ausencia de beneficio a largo plazo tras comparar su uso con el empleo de láser o antiangiogénicos y dada la elevada tasa de complicaciones con elevaciones de PIO y de progresión de cataratas, la TAIV en la actualidad está en desuso³⁶.

• **2.4.6.2.2.2. Implante de dexametasona (Ozurdex®)**, Allergan Inc., Irvine, CA, USA):

El implante de dexametasona (700 mcg) es un polímero biodegradable que, una vez implantado en la cavidad vítrea, dura entre cuatro y seis meses^{36,77}.

Desde el 2014 está autorizado por la FDA y por la EMEA para su uso en EMD. Mientras que la FDA no restringe su uso, la EMEA lo aprueba únicamente para casos de pacientes diabéticos pseudofáquicos, o fáquicos, a los que se les programará la cirugía, o refractarios a tratamientos no corticoideos³⁶, por lo que así aparece en ficha técnica⁷⁷.

Los efectos secundarios descritos son los relacionados con las inyecciones intraoculares, pero se añaden los propios de los tratamientos corticoideos⁷⁷:

- Un aumento de la progresión de la catarata (un 59 % de los pacientes fáquicos precisan de cirugía dentro de los tres años siguientes a la inyección).
- Un 28 % de los pacientes presentan elevación de la PIO >10 mm Hg tras el tratamiento (la mayoría de las elevaciones de la PIO suceden entre los 45 y los 60 días post-inyección). La mayoría de ellos consiguen control con medicación tópica y solo el 1 % precisa intervenciones quirúrgicas para el glaucoma.

La eficacia del fármaco en el EMD fue evaluada en el estudio MEAD. Tras tres años de seguimiento, se observó superioridad visual en los grupos de tratamiento con Ozurdex® (0,7 mg y 0,36 mg) frente a un grupo de control con placebo; con mejoras visuales ≥15 letras ETDRS (en un porcentaje del 22,2 % y del 18,4 % según tratamiento de Ozurdex® 0,7 mg y 0,35 mg) y con medias de ganancias visuales de +3,5 letras y + 3,6 letras ETDRS, respectivamente. Asimismo, se indicaba el beneficio del uso de la posología de Ozurdex® 0,7 mg con mayores tasas de ganancias visuales y similares efectos adversos que Ozurdex® 0,35 mg⁷⁸.

| | |
|--|----------------------------------|
| Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/ | |
| Identificador del documento: 957978 | Código de verificación: B0Zvr/WU |
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

2. INTRODUCCIÓN

Por otro lado, el estudio PLACID valoró la eficacia del tratamiento combinado de Ozurdex® + láser en caso de EMD difusos y lo comparó con el láser (asociado a inyecciones simuladas). Los resultados visuales determinaron un beneficio del tratamiento combinado con Ozurdex® durante los nueve primeros meses y no encontraron diferencias en porcentaje de pacientes con ganancias ≥ 10 letras ETDRS tras un año de seguimiento. Se observó un máximo de ganancia visual a los siete meses de +7,9 letras ETDRS (un mes tras el retratamiento con Ozurdex®)⁷⁹.

Ya por último, el estudio BEVORDEX (*Bevacizumab or Dexametasone*) permitió comparar la dexametasona con antiangiogénicos en EMD, sin encontrar diferencias entre ellos tras uno y dos años de seguimiento^{80, 81}. Detectaron medias de ganancia visual tras un año de +8,9 letras ETDRS en el grupo del bevacizumab frente a +5,6 letras ETDRS en el grupo de Ozurdex® 0,7 mg y porcentajes de ganancias visuales ≥ 15 letras ETDRS del 31 % frente al 22 % en cada grupo, respectivamente⁸⁰.

- **2.4.6.2.2.3. Implante de acetónido de Fluocinolona** (Iluvien®. Alimera Sciences Limited):

Se trata de un dispositivo de liberación prolongada que consiste en un tubo de poliamida que contiene la fluocinolona en una matriz de alcohol de polivinilo, biocompatible con los tejidos oculares y no biodegradable. Dura hasta 36 meses en vítreo. Está permitido reinyectar cada 12 meses según criterio clínico⁸².

Fue aprobado por la FDA en el 2014 para su uso en EMD refractarios^{36, 82}. Al igual que el resto de tratamientos corticoideos intravítreos, produce los efectos propios de las inyecciones intraoculares y los de los corticoideos (en este caso, un 80 % precisó de cirugía de cataratas y un 38 %, de tratamientos hipotensores oculares por elevaciones de la PIO)⁸².

El ensayo clínico FAME (*Fluocinolona Acetonide in Macular Edema*) determinó la eficacia del tratamiento con Iluvien® en el EMD y concluyó que la dosis mínima efectiva de fluocinolona es de 0,2 mcg/día. En este estudio, se mostró una eficacia superior del tratamiento con fluocinolona respecto al grupo control tras tres años de seguimiento. Consiguió un porcentaje del 31,8 % de pacientes con mejoras ≥ 15 letras ETDRS y una media de ganancia visual de +7,6 letras ETDRS. El beneficio visual es superior con la fluocinolona entre los pacientes que no presentaron EM crónicos⁸³.

2.4.6.2.3. RIESGOS LOCALES DE LA INYECCIÓN INTRAVÍTREA

Las complicaciones de la inyección intravítrea, independientemente del tratamiento utilizado, son poco frecuentes. El estudio de Jager y colaboradores en 2004 publicó la revisión más importante de los riesgos oculares relacionados con el procedimiento de la inyección intravítrea. Incluyó 14.866 procedimientos realizados con diferentes fármacos

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

(desde antivirales, corticoides, gas, anti-VEGF o fármacos de uso en reumatología, como el metotrexato) y describió así las complicaciones oculares que sucedieron tras la aplicación de la inyección intraocular. Fueron estas⁸⁴:

- Endoftalmitis y pseudoendofalmitis (0,3 %): Es el riesgo más grave y temido. Si se hace referencia únicamente a las endofalmitis con cultivo positivo la probabilidad de aparición se reduce al 0,2 %. Si se excluyen los casos por el uso de TAIV disminuye al 0,1 %.
- Desarrollo o progresión de las cataratas (9,9 %): La probabilidad aumenta a medida que es mayor el tiempo de seguimiento de los pacientes.
- Hemorragia intraocular (1,3 %).
- Desprendimiento de retina (0,9 %).
- Uveítis/Iritis (6,3 %).
- Hipertensión ocular mantenida (2,4-38,3 %).
- Más raramente: Hipotensión ocular, atrofia óptica, catarata traumática y obstrucción vascular retiniana.

2.4.6.3. CIRUGÍA

La vitrectomía como tratamiento para el EMD únicamente estaría indicada en presencia de tracción vítreo-macular (TVM) o adhesión vítreo-macular (AVM) con engrosamiento del campo macular central objetivable en la OCT y pérdida moderada o severa de la agudeza visual³⁶.

En el caso de EMD difusos no traccionales, la opción quirúrgica es muy controvertida, ya que, aunque en teoría elimina los factores disueltos en vítreo, como el VEGF, y facilita la llegada de oxígeno a la retina, no todos los estudios publicados han demostrado un efecto positivo. Así, el estudio de Figueroa y colaboradores en el 2008 determinaba que en este tipo de edemas la opción quirúrgica con pelado de la membrana limitante interna (ILM) o con el añadido de TAIV al finalizar la cirugía consigue una mejora anatómica temprana, pero sin obtener resultados positivos (ni anatómicos ni funcionales) a largo plazo⁸⁵.

2.4.6.4. OTRAS MODALIDADES DE TRATAMIENTO

Existen múltiples tratamientos que se encuentran en distintas fases de investigación y entre los que se encuentran la inhibición de la transcripción de los VEGF (Bevasiranib sodium)⁴⁷, terapias antioxidantes⁴⁸, la inhibición de la proteínasa C-Beta (ruboxistaurina)⁴⁸, el inhibidor del vascular-endotelial protein tyrosine phosphatase⁸⁶, o el inhibidor de la phospholipasa asociada a lipoproteína A2 (darapladib)⁸⁷.

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La piedra angular de los EMD es el EM difuso no traccional, ya que no existe un tratamiento definido para este tipo de pacientes y hay controversias respecto a la utilización de laserterapia, anti-VEGF, corticoides o alguna combinación de terapias que aún no ha sido determinada. Los resultados visuales en este grupo de pacientes son menos alentadores que en los edemas focales o multifocales.

Debido a los efectos secundarios provocados por los corticoides, se ha optado por un mayor uso de los anti-VEGF. Tanto el bevacizumab como el ranibizumab y el aflibercept son los anti-VEGF más utilizados en el EMD y han demostrado su eficacia en la mejora visual en múltiples publicaciones^{55-61, 63-65, 68-74}.

El grupo DRRCRnet permitió comparar la eficacia de los anti-VEGF (aflibercept, ranibizumab y bevacizumab) en el EMD⁸⁸⁻⁹⁰. No encontraron diferencias importantes en agudeza visual (AV) tras uno o dos años de seguimiento cuando se valoraban pacientes con buena visión inicial (AV mayor o igual de 0,5). Sin embargo, en aquellos pacientes con baja visión (AV menor de 0,5) el aflibercept resultó superior al bevacizumab y al ranibizumab tras un año de seguimiento. En estos casos, tras los dos años se mantenía la superioridad del aflibercept sobre el bevacizumab, pero no sobre el ranibizumab^{88, 89}. Estos resultados han sido evaluados en un análisis *post hoc*, en el que se demostró que en el grupo de pacientes con baja visión inicial se mantiene la superioridad del aflibercept en ganancia visual, tanto después de un año de seguimiento como después de dos⁹⁰. Asimismo, el metaanálisis de Zhang y colaboradores se sumó a lo publicado y sugirió que de forma global, tras un año de seguimiento, el aflibercept resulta superior al ranibizumab (sin poder compararlo con el bevacizumab por heterogeneidad de resultados en su grupo de estudio)⁹¹.

Uno de los aspectos a tener en cuenta es el económico. Dada la alta prevalencia de la DM en nuestro entorno, se debe buscar tratamientos costo efectivos para abordar sus complicaciones. El bevacizumab es el antiangiogénico más barato del mercado. Los precios de los anti-VEGF en centros hospitalarios (según consulta al Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario de Canarias en marzo de 2017) son los siguientes:

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

- El ranibizumab tiene un coste de 462,5 euros por jeringa precargada. En la actualidad no hay posibilidad de fraccionar el producto.
- El aflibercept cuesta 588,76 euros por jeringa precargada. Para ahorrar costes, el fármaco se podría dividir en cuatro dosis, con un precio mínimo por inyección fraccionada de 147,19 euros. Este procedimiento no está avalado por la compañía farmacéutica que fabrica el producto.
- El vial de 100 mg de bevacizumab tiene un precio de 262,43 euros. De este vial se pueden obtener hasta 20 inyecciones intravítreas, de forma que el precio por jeringa precargada sería de 13,1215 euros.

Estudios de costo-efectividad del uso de anti-VEGF en EMD muestran que ni el aflibercept ni el ranibizumab son efectivos en términos económicos si se comparan con el bevacizumab⁹²⁻⁹⁴. Asimismo, en el 2012 el Gobierno de Thailandia incluyó en su lista de Productos Médicos Sanitarios Esenciales el bevacizumab intravítreo para su uso en DMAE y en EMD, al no poder costear el tratamiento anti-VEGF aprobado por las agencias reguladoras de medicamentos en aquel momento⁹⁴. No obstante, se cree que hay que realizar más estudios de costo-efectividad e individualizar los casos, ya que, por ejemplo, en los EMD focales con AV superiores a 20/32 el láser resulta el tratamiento más efectivo en términos económicos, sin precisar inyecciones asociadas⁹³.

Por otro lado, múltiples publicaciones han evaluado la relación existente entre las características tomográficas con la agudeza visual en el EMD⁹⁵⁻⁹⁹. Sin embargo, la asociación con el grosor macular central es pobre⁹⁷⁻⁹⁹. La alteración en la línea IS/OS (línea de unión valorada por OCT entre los segmentos externos e internos de los fotorreceptores) es un importante predictor visual y parece que la capa de segmentos externos de los fotorreceptores ejerce a su vez un papel importante en la función visual en el EMD^{97, 99, 100, 101}.

Uno de los mayores inconvenientes para el paciente con EM en tratamiento con inyecciones intravítreas es la necesidad de repetir los tratamientos de forma periódica para que mantengan su efecto. Algunos autores creen que la opción de combinar los anti-VEGF con el láser consigue un efecto aditivo y la posibilidad de reducir el número de inyecciones. Se estima que la aplicación del láser de forma diferida tras el tratamiento con terapias farmacológicas (que de forma inicial permiten una reducción en el grosor macular) consigue una mejor penetrancia del láser en la retina que mejora su eficacia, así como una reducción en la atrofia inducida por la coagulación⁷³.

La evidencia de un buen perfil de seguridad del uso de bevacizumab intravítreo⁷⁵ y de su eficacia en el EMD⁶⁸⁻⁷⁴ nos permite plantear su utilización en nuestro estudio a pesar de tratarse de una medicación fuera de indicación.

Existen pocos artículos publicados que comparan los efectos de la terapia combinada de bevacizumab asociada a láser frente al láser en solitario en EMD y que informen sobre cambios visuales y variaciones cualitativas en OCT^{72,73,102}. De las tres publicaciones encontradas con

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

3. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

estas características, una se trata de un estudio retrospectivo⁷² y las otras dos, aunque son estudios prospectivos, presentan un bajo tiempo de seguimiento (Lee y colaboradores¹⁰² analizaron los cambios anatómicos tras un mes de tratamiento y Solaiman y colaboradores⁷³ presentaron sus resultados tras seis meses de seguimiento).

El objetivo de este ensayo clínico es estudiar la eficacia del bevacizumab intravítreo asociado a láser macular frente al uso de laserterapia en solitario en pacientes con EMD difuso no traccional con un periodo de seguimiento de doce meses.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |



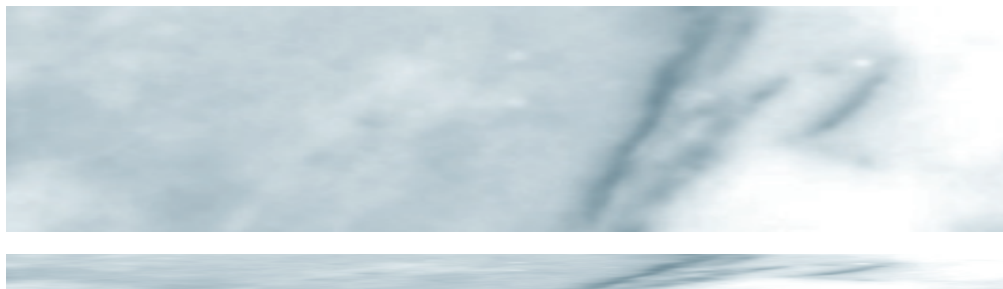
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

MATERIALES Y MÉTODOS



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

■ 4.1. DISEÑO Y OBJETIVO

El estudio ALBA consiste en un ensayo clínico abierto, prospectivo, aleatorizado, controlado de dos grupos paralelos.

El objetivo del estudio es comparar la eficacia del láser en monoterapia frente a su tratamiento combinado con bevacizumab en pacientes diabéticos con edemas maculares clínicamente significativos difusos con afectación central no traccional al año de seguimiento.

■ 4.2. PACIENTES

4.2.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se seleccionaron pacientes diabéticos que residen en las Islas Canarias, con diagnóstico de EMCS difuso con afectación central no traccional que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

1. Edad: mayor o igual de 18 años (según Real decreto ley 33/1978¹⁰⁴).
2. DM tipo 1 o 2 (ver tablas 2.1.1. y 2.1.2. de la Introducción).
3. Claridad de medios oculares y dilatación pupilar suficiente para realizar una adecuada exploración.
4. Cooperación por parte del paciente para realizar pruebas complementarias (OCT, Retinografía, Angiofluoresceingrafía -AFG-).
5. EMCS definido por el estudio ETDRS en 1985³⁹ (ver tabla 2.4.3.1. de la Introducción).
6. EMD con patrón difuso evaluado mediante AFG (ver figura 2.4.3.1. de la Introducción).
7. Mejor agudeza visual corregida (MAVC) medida en la escala ETDRS entre 25 y 75 letras en el ojo de estudio.
8. Espesor macular central (EMC) >300 μm (en Cirrus-OCT) o >250 μm (en Stratus-OCT).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Quedaron excluidos todos aquellos pacientes cuya pérdida de visión no fuese atribuible al EMD, aquellos pacientes sin capacidad de recuperación visual o pacientes analfabetos, por las dificultades intrínsecas tanto para los consentimientos informados como para la aplicación de los optotipos ETDRS usados en este ensayo. Tampoco se permitió la inclusión de pacientes con patologías sistémicas de gravedad, con complicaciones macrovasculares de la diabetes o con gran descontrol glucémico (HbA1c >11 %). Detallaremos a continuación los criterios de exclusión oculares y sistémicos.

4.2.2.1. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DESDE LA PERSPECTIVA OCULAR

1. Pérdida de visión atribuible a otra patología ocular concomitante:

- Inflamación o infección ocular activa.
- Historia de uveítis, ya sea anterior, media o posterior.
- Daño estructural que afecte a un radio de 500 µm del centro macular, como membrana epirretiniana, maculopatía isquémica, atrofia del EPR, fibrosis, neovascularización o DMAE entre otros.
- Alteraciones de la superficie ocular que afecten la visión, como queratopatías, leucomas corneales o descompensación endotelial.
- Opacificación capsular importante.
- Afaquia.
- Catarata que precise intervención quirúrgica:
 - Mala visualización de fondo de ojo.
 - Pérdida de visión superior a la causada por el edema macular.
 - Catarata que pueda suponer una pérdida de al menos tres líneas de visión en el ETDRS.
- Glaucoma no controlado o PIO >24 mm Hg en el momento de la aleatorización. Se permite inclusión de pacientes con glaucoma controlado (estabilidad del campo visual en un periodo de al menos seis meses) con un único fármaco.

2. EM secundarios a otras patologías que no sea la diabética, como trombosis venosas, uveítis, síndrome de Irvine-Gass, retinopatía hipertensiva o desprendimientos serosos de retina.

3. EMD traccional (ver tabla 2.3.4.2. y figura 2.4.3.4. de la Introducción).

4. EMD focal (ver figura 2.4.3.1. de la Introducción).

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

4. MATERIALES Y MÉTODOS

5. RD en estadios avanzados: RDP activa (hemovítreo, neovasos activos sin tratamiento de laserterapia) o RDNP severa con isquemias periféricas retinianas importantes que precisen panretinofotocoagulación.
6. Cirugía retinovítrea previa.
7. Cualquier cirugía ocular en un periodo menor a seis meses desde la aleatorización o en los primeros seis meses tras inclusión en el estudio.
8. Láser YAG en ojo de estudio en los dos meses previos a la aleatorización.
9. El tratamiento láser previo en el ojo de estudio se considera un criterio de exclusión en los siguientes supuestos:
 - Panretinofotocoagulación en los últimos seis meses antes de la aleatorización.
 - Necesidad de panretinofotocoagulación en los próximos meses tras inclusión.
 - Láser focal/rejilla dentro de los últimos tres meses previa aleatorización.
10. El tratamiento antiangiogénico previo en el ojo de estudio se considera criterio de exclusión en los siguientes casos:
 - Inyección en los últimos tres meses previa a la aleatorización.
 - Se ha aplicado un número superior a tres inyecciones.
11. No se permite haber tenido tratamiento previo con corticoides intraoculares ni peribulbares.

4.2.2.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN SISTÉMICOS

1. Tratamiento con fármacos que sean tóxicos para el ojo (nervio óptico, cristalino, retina) o con fármacos experimentales en un periodo menor a cinco semividas.
2. Historia de uso de corticoides vía oral o endovenoso en los últimos cuatro meses previos a la aleatorización.
3. Enfermedad en fase avanzada, grave o inestable.
4. Mujeres embarazadas o en lactancia.
5. Mujeres en edad fértil con test de embarazo positivo al inicio del estudio.
6. Mujeres en edad fértil que no usen anticoncepción durante el estudio.
7. Alergia al bevacizumab o a la fluoresceína.
8. Historia de Accidente Cerebro Vascular (ACV).
9. Insuficiencia renal que precisa diálisis, o trasplante renal.
10. Incapacidad para el cumplimiento de las visitas.
11. Tensión Arterial (TA) >180/110 mm Hg.
12. Diabetes mellitus no tratada o con HbA1c >11 % en el momento de inclusión.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.2.3. RETIRADA PREMATURA DE PACIENTES

Los pacientes podrán ser retirados del estudio en caso de:

1. Aparecer alguno de los criterios de exclusión a lo largo del estudio.
2. Presentar alguna reacción adversa de gravedad ocular: endoftalmitis, desprendimiento de retina, desgarro retiniano, agujero macular, glaucoma incontrolable, isquemia macular, atrofia o fibrosis subfoveal.
3. Presentar alguna reacción adversa de gravedad sistémica.
4. Desarrollar una reacción alérgica.
5. Ser un paciente incumplidor.
6. Abandono voluntario por cualquier motivo.
7. Muerte.
8. Embarazo.
9. Problemas administrativos: pacientes que de forma reiterada no son cumplidores con las pautas de seguimiento o tratamiento.

A su vez, se permitirá aplazar el tratamiento sin llegar a salir del estudio en las siguientes situaciones:

1. Inflamación ocular, siempre que remita.
2. Infección ocular local (no endoftalmitis).
3. Presión intraocular (PIO) ≥ 30 mm Hg (si se controla con tratamiento tópico hipotensor).
4. Hemorragia vítrea ≤ 2 cruces de celularidad hemática vítrea (las de mayor densidad saldrán del estudio).
5. Hemorragia subfoveal de >1 diámetro de disco (DD).

4.3. PROTOCOLO DEL ESTUDIO

El diseño del estudio comprende dos ramas de tratamiento:

- El grupo 1 (G1) valora el tratamiento con laserterapia macular en rejilla modificada.
- El grupo 2 (G2) evalúa el tratamiento combinado de tres inyecciones intravítreas de 1,25 mg/0,05 ml de bevacizumab (Avastin®; Genentech, Inc., South San Francisco, CA made for F. Hoffmann-La Roche, Ltd., Basel, Switzerland) separadas seis semanas entre sí, seguidas de una sesión de laserterapia (un mes tras la última dosis). En esta rama, el láser se pudo aplicar con la técnica de la rejilla modificada o de forma focal según criterio del investigador.

El protocolo del ensayo ALBA cumple los principios de la Declaración de Helsinki (en la versión enmendada por la 59ª Asamblea Médica Mundial, Corea, 2008¹⁰³) y fue aprobado por

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC), de acuerdo a las normas de Buena Práctica Clínica.

El trabajo de investigación desarrollado en esta tesis doctoral (el ensayo clínico de dos grupos paralelos e independientes mencionado previamente), procede de la modificación del estudio registrado en el EU *Clinical Trials Register* con número EudraCT NCT01572350. En su versión original comparaba las tres armas terapéuticas vigentes en el EMD: el láser, los corticoides y los anti-VEGF. Con un primer brazo de tratamiento de laserterapia macular en monoterapia; un segundo brazo que combinaba una dosis de triamcinolona 4mg intravítrea (Triesence® Laboratorios Alcon) seguida de una sesión de láser un mes tras la inyección; y un tercero de tres inyecciones de bevacizumab 1,25 mg/0,05 ml (Avastin® Genentech San Francisco) seguidas de una sesión de laserterapia, un mes tras la última dosis.

El Triesence® (Laboratorios Alcon), está aprobado por la EMA para su uso ocular desde 1967. Los beneficios y las complicaciones derivadas del uso de la TAIV en el EMD han sido expuestos en el apartado 2.4.6.2.2.1. de la Introducción. Por problemas de abastecimiento de este fármaco procedente de EE.UU., se anuló la rama de tratamiento corticoideo y se continuó con las otras dos con el aval del CEIC. Los pacientes que ya habían sido incluidos en este brazo siguieron sus revisiones como si continuaran incluidos en el estudio, pero no hubo retratamientos con corticoides; si se permitió el uso de láser o antiangiogénicos siempre que se precisó y sus datos no son analizados en este trabajo de tesis doctoral.

■ 4.4. TAMAÑO MUESTRAL

4.4.1. ANÁLISIS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO

Para poder realizar un cálculo aproximado del número de pacientes con EMCS difusos no traccionales que acudirían a los hospitales canarios a lo largo del periodo de reclutamiento del ensayo clínico, se realizó una primera estimación del número de pacientes encontrados con dichas características en un periodo de 41 semanas (9 meses y medio).

Se analizaron todos los pacientes derivados por primera vez a dos de los hospitales de la comunidad (el Hospital Universitario de Canarias en Tenerife y el Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín) desde el 1 de junio de 2008 al 15 de marzo de 2009. En las 41 semanas, 311 pacientes diabéticos fueron diagnosticados de EMCS, de los cuales únicamente 25 eran difusos no traccionales y superaban las 250 μm de espesor macular central con el Stratus-OCT o las 300 μm en el caso del Cirrus-OCT.

Por este motivo, se estima que solo el 8 % de todos los EMCS que se remiten a los centros de atención de tercer nivel en Canarias pudieran ser susceptibles de inclusión en el estudio ALBA, lo que supone aproximadamente unos 16 pacientes por hospital y año.

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.4.2. CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL Y DEL PERIODO DE RECLUTAMIENTO

El tamaño de la muestra se calculó en función de su variable principal, la agudeza visual (AV). La fórmula utilizada es la que aparece como expresión 2.12 en la monografía Khan, HA and Sempos CT31 (1989)¹⁰⁵. El cálculo se realizó para conseguir diferencias en AV de 5 letras (0,1 unidad logarítmica) con un error tipo 1 del 0,05 y una potencia de 0,9. Asimismo, en la fórmula se supuso una variabilidad del cambio observado en AV tras el tratamiento de 0,12 unidades logarítmicas (6 letras). Al número de pacientes obtenido, se le añadió el 10 % de pérdidas de pacientes esperables.

El cálculo muestral se realizó en base al diseño original del estudio, que comprendía tres ramas de tratamiento (el ensayo EudraCT NCT01572350, que mencionamos en el apartado 4.3.). Para este trabajo de investigación se estimaron 35 pacientes por grupo, con un total de 105 pacientes. En consecuencia, cada uno de sus cuatro centros hospitalarios colaboradores debía reclutar 27 pacientes. Los centros participantes eran: el Hospital Universitario de Canarias (Tenerife), el Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria (Tenerife), Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín (Gran Canaria) y el Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil (Gran Canaria). Dado que se remiten 16 pacientes con EMCS difusos no traccionales por hospital y año (ver apartado 4.4.1.), para alcanzar el total de pacientes necesarios, se establecía un periodo de reclutamiento de 21 meses.

Tras la anulación de la rama de tratamiento corticoideo por problemas de abastecimiento del Triesence® (Laboratorios Alcon), la ausencia de participación de dos de los hospitales colaboradores en el reclutamiento de pacientes (el Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria y el Hospital Universitario Insular Materno-Infantil) y la avería del láser argón en otro de los hospitales colaboradores durante el periodo de reclutamiento (Hospital de Gran Canaria Doctor Negrín); condicionó que se realizaran modificaciones del ensayo original (EudraCT NCT01572350), tanto en el tamaño muestral, como en el tiempo estimado para poder reclutar un número de pacientes adecuados a la nueva situación del ensayo (con dos ramas de tratamiento y prácticamente un único hospital colaborador).

Por un lado, se recalculó el tamaño muestral para los dos brazos de tratamiento vigentes. Para alcanzar diferencias en AV de 5 letras (0,1 unidad logarítmica) con un error tipo 1 del 0,05 y una potencia de 0,8 (en lugar de 0,9), se precisarían 24 pacientes por grupo de tratamiento. Si añadimos el 10 % de pérdidas (2 pacientes), se requieren de un total de 26 pacientes por grupo de tratamiento o un total de 52 pacientes al agrupar las dos ramas de tratamiento. Y por otro lado, se alargó el tiempo de reclutamiento a 30 meses.

Asimismo, una vez finalizado el periodo de reclutamiento, se realizó un estudio estadístico intermedio para evaluar la viabilidad de la muestra. Aunque teóricamente el número total de pacientes aleatorizados era suficiente (57 pacientes), no se pudo cumplir el objetivo de tener 26 pacientes por grupo (se contó con 32 pacientes en el grupo de laserterapia y 25 en

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

el grupo de tratamiento combinado). Al observar diferencias estadísticamente significativas entre grupos en la variable principal (AV) de este análisis, el responsable de Estadística de la Unidad de Investigación del Hospital Universitario de Canarias, consideró que a pesar de que el estudio ALBA, tiene un bajo número de pacientes, el tamaño muestral resultaba adecuado para establecer diferencias significativas en la visión.

4.5. RECLUTAMIENTO DE PACIENTES

La selección de pacientes se realizó en el Hospital Universitario de Canarias -HUC- (Tenerife) y el Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín (Gran Canaria) (ver figura 4.5.1.). Los datos que se presentan en esta Tesis doctoral son los procedentes de los pacientes reclutados en dichos hospitales a lo largo de 30 meses, en el periodo comprendido desde octubre de 2010 hasta marzo de 2013.

Figura 4.5.1. Imagen de los centros participantes.



4.6. ALEATORIZACIÓN

La aleatorización fue realizada por la unidad de investigación del HUC, por medio de muestreo aleatorio simple. Se utilizaron tablas de números randomizados del tipo 1:1 mediante el uso del programa SPSS 6.1.2. Se trata de una modificación del protocolo del estudio original (EudraCT NCT01572350) cuyo sistema de aleatorización también usaba tablas de números randomizados pero del tipo 1:1:1 para las tres ramas de tratamiento.

En la práctica, el procedimiento de aleatorización se hizo por medio de sobres opacos (ver figura 4.6.1.). De esta manera, el investigador, cuando iba a incluir un paciente en el estudio, no sabía a qué grupo se asignaría el paciente hasta la apertura del sobre.

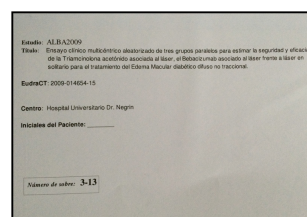


Figura 4.6.1. Sobre de aleatorización.

| | |
|--|----------------------------------|
| Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/ | |
| Identificador del documento: 957978 | Código de verificación: B0Zvr/WU |
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

4. MATERIALES Y MÉTODOS

■ 4.7. CEGAMIENTO

No se realizó cegamiento del clínico, del paciente, ni del evaluador, dado que existen tratamientos diferentes en cada uno de los grupos.

Para minimizar los sesgos, las mediciones de la mejor agudeza visual visual corregida y del OCT se evaluaron antes de comprobar el brazo de tratamiento al que había sido asignado el paciente.

■ 4.8. CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS Y PAQUETE ESTADÍSTICO

Los datos fueron transcritos al cuaderno de recogida de datos (CRD) y a una tabla de cálculo del paquete estadístico SPSS 17.0 (ver CRD en Anexo 1).

A mitad del estudio se hizo un control de calidad de los datos (que corrió a cargo del personal externo adscrito a la Unidad de Investigación del HUC), que permitió comprobar que los datos transcritos eran correctos y adecuados.

El análisis de los datos se realizó a los tres, seis, nueve y doce meses de seguimiento mediante el SPSS 17.0.

■ 4.9. TRATAMIENTO

4.9.1 PAUTAS DE TRATAMIENTO POR PROTOCOLO

- En el Grupo 1 (G1) se aplica una sesión de fotocoagulación macular en rejilla modificada.
- En el Grupo 2 (G2) se inyectan tres dosis de bevacizumab intravítreo (IVB) 1,25 mg/0,05 ml separadas seis semanas entre sí, seguidas de una sesión de laserterapia (un mes tras la última dosis de bevacizumab). El láser se podía aplicar con la técnica de la rejilla modificada o de forma focal según criterio del investigador.

4.9.2. CARACTERÍSTICAS DE LOS TRATAMIENTOS

4.9.2.1. LÁSER MACULAR EN REJILLA MODIFICADA

Técnica empleada

El tratamiento de láser argón se realiza sobre las áreas de engrosamiento retiniano situadas entre las 500 y las 3000 μm del centro de la mácula.

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

4. MATERIALES Y MÉTODOS

Para los EMD difusos, se aplica la técnica de fotocoagulación en rejilla modificada (*Modified ETDRS MLT*) sobre el área de engrosamiento retiniano¹⁰⁶. Los parámetros a utilizar son los siguientes:

- Tiempo de exposición de 0,1 s.
- Tamaño del impacto (spot) de 50 μm (en el estudio se permitió ampliar a 100 μm).
- Potencias subumbrales. Se realizaron impactos poco visibles y separados entre sí a una distancia equivalente a dos impactos, para reducir las complicaciones por la coagulación del láser sobre la retina sobre las áreas de engrosamiento y microaneurismas con exudación.

El procedimiento es realizado bajo anestesia tópica, pero en casos de baja colaboración por parte del paciente se permitiría el uso de anestesia retrobulbar.

4.9.2.2. INYECCIÓN INTRAVÍTREA DE BEVACIZUMAB (IVB)

El bevacizumab (Avastin®, Genentech, Inc., South San Francisco, CA made for F. Hoffmann-La Roche, Ltd., Basel, Switzerland) está disponible en viales de 100 y 400 mg, a concentraciones de 25 mg/ml (ver figura 4.9.2.2.1.).

Fraccionamiento del vial

Bajo campana de flujo laminar y en condiciones de asepsia, el servicio de Farmacología Clínica fracciona el vial de bevacizumab en jeringas que contienen 2,5 mg de bevacizumab en 0,1 ml; se inyecta la mitad de la dosis (0,05 ml) que corresponde a 1,25 mg de bevacizumab. La jeringa de bevacizumab se puede utilizar hasta cinco días posteriores a su fraccionamiento.

Figura 4.9.2.2.1. Imagen del vial de Avastin®.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

4. MATERIALES Y MÉTODOS

Técnica empleada

El procedimiento de inyección intraocular es realizada conforme a la técnica estándar según las guías de manejo de inyecciones intravítreas de la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV)⁸⁴. La inyección IVB se efectúa en condiciones de asepsia, en sala limpia y con material estéril.

En primer lugar, se aplica anestesia tópica con Colirio Colircusi anestésico 0,5 %® (nafazolina hidrocloreto, tetracaína hidrocloreto. Laboratorios Alcon) con tres instilaciones en fondo de saco separadas diez minutos cada una. A continuación, se procede a la aplicación de povidona yodada al 10 % periocular y al 5 % en saco conjuntival, y se espera, al menos tres minutos antes de la inyección. A continuación, se realiza la apertura ocular con blefarostasis y el marcado ocular con un compás o un calibrador a 4 o 3,5 mm desde limbo a *pars plana* (según el paciente sea fáquico o pseudofáquico, respectivamente), en el cuadrante temporal-inferior o temporal-superior. Seguidamente, se desplaza la conjuntiva en el lugar señalado para inyectar 0,05 ml de bevacizumab (1,25 mg) con una aguja de 27 o 30 *gauge* una vez atravesada la esclera. Para la prevención del reflujo vítreo, se hace presión sobre el lugar de la inyección con un bastoncillo estéril al extraer la aguja de la cámara vítrea.

Al finalizar el procedimiento se aplica de nuevo povidona yodada al 5 % y colirio cloranfenicol-dexametasona (Colirio Colircusi De Icol® Laboratorios Alcon) cada dos horas durante el primer día y luego cada seis horas durante cinco días más. En caso de pacientes corticorrespondedores, alergia o intolerancia a alguno de los componentes del colirio de cloranfenicol-dexametasona, se utiliza colirio de Ofloxacino (Colirio Exocin® 0,3 %, Laboratorios Allergan) con la misma pauta.

4.9.3. RETRATAMIENTOS

El criterio para retratar consistió en pérdida de al menos 5 letras de visión en el ETDRS asociado a un incremento de más de un 10 % en el espesor macular central medido por el Cirrus-OCT.

La pauta de retratamiento depende del grupo al que pertenezca el paciente:

- En el G1 solo se puede usar la laserterapia. A diferencia del tratamiento inicial, en los retratamientos se permite utilizar tanto técnica de la rejilla modificada como el láser focal según el criterio del investigador.
- En el G2 se permite elegir entre el uso de IVB o laserterapia (también focal o en rejilla modificada) según criterio del investigador.

Entre las sesiones de láser debe transcurrir al menos un periodo de cuatro meses y se contempló un máximo de cuatro tratamientos por ojo.

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

En el caso del bevacizumab se permitió aplicar tantas inyecciones como fueran necesarias, mientras se cumpliera un periodo mínimo de cuatro semanas entre sí.

Cabe señalar que, en caso de precisarse la técnica del láser focal, la técnica empleada en nuestro estudio se rige por lo siguiente: tiempo de exposición de 0,1 s, tamaño del impacto (*spot*) de 50-100 μm y potencia hasta conseguir un blanqueo suave de la retina en la localización de los microaneurismas que presentan exudación según la descripción del estudio ETDRS³⁹.

■ 4.10. EVALUACIÓN DE LOS PACIENTES

4.10.1. EVALUACIÓN OFTALMOLÓGICA

En todas las visitas del estudio se realizó una exploración ocular completa, que incluyó:

- Evaluación de la mejor agudeza visual corregida (MAVC) mediante optotipos ETDRS retroiluminados, a cuatro metros de distancia.
- Biomicroscopía anterior (BMC) con lámpara de hendidura.
- Presión intraocular (PIO) medida con tonómetro de aplanación de Perkins previa dilatación pupilar.
- Fondo de ojo (FO) bajo midriasis.

4.10.2. EVALUACIÓN DE CONSTANTES VITALES

A los pacientes se les tomó la tensión arterial (TA) y la frecuencia cardiaca (FC) en sedestación en todas las visitas del estudio.

4.10.3. EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN VISUAL CON EL TEST NEI VFQ-25

A los doce meses de seguimiento, se evaluó el test de función visual del *National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire Version 2000* (NEI VFQ-25)¹⁰⁷, prueba validada para su uso en EMD¹⁰⁸. Ver test de función visual NEI VFQ-25 en el Anexo 2.

El NEI VFQ-25 no se pudo realizar al comienzo del estudio dado que no estaba previsto en el protocolo original (se trató de una enmienda al protocolo).

4.10.4. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

4.10.4.1. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT)

Es una prueba no invasiva que permite la visualización de la anatomía retiniana como si se tratase de una imagen histológica. Ha supuesto una revolución en la valoración del EM no solo por la posibilidad de evaluar la interfase vitreoretiniana sino por su capacidad de cuantificar y describir el grado de engrosamiento macular. Por ello resulta de gran utilidad, tanto en

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

4. MATERIALES Y MÉTODOS

el diagnóstico como en el seguimiento del EMD. La OCT se realizó a todos los pacientes para confirmar que cumplían los criterios tomográficos de inclusión (espesor macular central $>300\ \mu\text{m}$) y ninguno de exclusión (EMD traccional) y de forma rutinaria en todas las visitas del estudio.

El OCT utilizado en nuestro estudio es el CirrusTM HD-OCT (Spectral Domain Technology. Carl Zeiss Meditec®); se trata de un OCT de segunda generación (ver figura 4.10.4.1.1.). Permite el análisis de los tejidos por barrido A (*scan* axial) de 1.024 puntos con una profundidad de 2 mm en el tejido a una gran velocidad (27.000 barridos por segundo). De esta forma se obtiene una resolución de imagen axial de $5\ \mu\text{m}$ (barrido A) y de $15\ \mu\text{m}$ en transversal (barrido B).

En el presente estudio usamos las imágenes del cubo macular con 128 líneas horizontales analizadas por 512 barridos en un área de $6 \times 6\ \text{mm}$ que, en este caso, corresponde al área macular (*Macular cube 6 x 6 mm, 512 x 128 scans*). Para una mejor visualización de detalles retinianos se realizó la toma de imagen de alta definición de cinco líneas (*HD5Line Raster*); en la que sobre cada línea de análisis (barrido B o *scan transversal*) se realizaron 4.096 barridos A, de forma que la imagen se procesa con gran nitidez. La diferencia en la resolución se puede observar en la figura 4.10.4.1.2.

Los parámetros del OCT utilizados en este trabajo son el volumen del cubo en milímetros cúbicos (mm^3), el espesor macular central en micras (μm), mediciones manuales de espesor macular (en casos de valores automáticos $<200\ \mu\text{m}$, si la medición automática no estuvo centrada en la fovea o para medir detalles anatómicos específicos), así como la imagen *per se*, para la valoración estructural de la retina.

Figura 4.10.4.1.1. CirrusTM HD-OCT (Spectral Domain Technology. Carl Zeiss Meditec®).



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

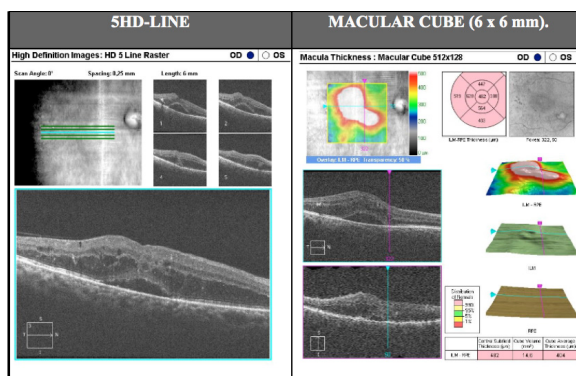
Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

4. MATERIALES Y MÉTODOS

Figura 4.10.4.1.2. Imagen de OCT standard (Macular cube) o de alta definición (SHD-LINE) de un mismo paciente.



4.10.4.2. RETINOGRAFÍA (RET)

La toma de imágenes retinianas se realizó bajo midriasis con el instrumento Retinal Camera TRC.50IX. TOPCON (Figura 4.10.4.2.1.). Se trata de un retinógrafo convencional que permite obtener imágenes de 20°, 35° y 50°; la imagen retinográfica estándar es la realizada con un ángulo de visión de la retina de 50°. A las imágenes de FO no se les aplicó ningún filtro. Tampoco se obtuvo imágenes por autofluorescencia, ya que se carecía de ella. La retinografía se obtuvo por protocolo en la visita basal, a los seis y a los doce meses de seguimiento; fue opcional en el resto de visitas.

Figura 4.10.4.2.1. Imagen del retinógrafo (Retinal Camera TRC.50IX. TOPCON).



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.10.4.3. ANGIOFLUORESCENCIA (AFG)

Se trata de una prueba invasiva en la que se usa una solución acuosa de fluoresceína sódica inyectada en una de las venas del antebrazo (las más usadas son la basilíca o la cefálica). En nuestro estudio se utilizó Fluoresceína Oculos 10 % solución inyectable® (Laboratorios Serb) de uso hospitalario. Esta solución en condiciones normales no atraviesa las BHR interna ni externa. Es metabolizada por el hígado y el riñón, para ser eliminada por la orina, que se teñirá de amarillo. En las primeras horas, la piel puede tornar también a esa tonalidad con un aumento de la fotosensibilidad.

Las reacciones adversas de la fluoresceína descritas en la ficha técnica aparecen en un porcentaje no elevado de pacientes^{109, 110}. De ellas, las náuseas y vómitos son los efectos secundarios más frecuentes; aparecen en un porcentaje inferior al 10 %; le siguen las alteraciones de la piel, como rubor o prurito, en un porcentaje menor al 1 %; de forma excepcional (con un porcentaje por debajo de 0,01 % o como casos aislados) se manifiestan reacciones de hipersensibilidad (urticaria, *shock* anafiláctico e incluso muerte), alteraciones neurológicas (síncope, mareos, ACV, convulsiones), trastornos cardíacos y vasculares (hipotensión, parada cardíaca, IAM, *shock* severo), alteraciones respiratorias (disnea, edema laríngeo, broncoespasmo), alteraciones renales (coloración de la orina durante más de 24 horas), trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración (escalofríos, sofocos, tromboflebitis en el lugar de la inyección, extravasación de la solución).

Las imágenes angiográficas del estudio se realizaron con el retinógrafo convencional Retinal Camera TRC.50IX. TOPCON, al que se le añadió un filtro azul excitador (490 nm) más un filtro amarillo verdoso (520 nm) que actúa como barrera. De esta manera se permite exaltar la fluoresceína. Se tomaron imágenes secuenciales del polo posterior y de la periferia en un sistema digital de imágenes en blanco y negro, el Imagenet 2000 Viewer de TOPCON. Se capturaron múltiples imágenes a lo largo del tiempo para valorar el movimiento de la fluoresceína en la circulación retiniana desde tiempos precoces (durante los primeros 30-40 segundos) hasta tiempos tardíos (10-20 minutos más tarde).

En nuestro estudio, la AFG tiene un papel fundamental para cerciorarse de que se trata de pacientes con verdaderos EMD difusos, para reconocer isquemias periféricas severas, o RD proliferativas (que motivan la exclusión del paciente), así como para el diagnóstico y el seguimiento de la isquemia macular. El estudio angiográfico se realizó al inicio, a los seis y a los doce meses de seguimiento.

4.10.4.4. PRUEBAS DE LABORATORIO (LAB)

Permite evaluar los posibles factores de riesgo sistémicos que influyen en la evolución del EMD y de la RD.

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

4. MATERIALES Y MÉTODOS

Los parámetros analíticos valorados fueron: hemograma (hematocrito, hematíes y hemoglobina), hemoglobina glicosilada (HbA1c), glucemia, creatinina, urea, albúmina, proteínas, perfil lipídico (HDL, LDL, Colesterol, Triglicéridos) y microalbuminuria.

La prueba de embarazo estaría indicada por protocolo en caso de mujeres en edad fértil previa inclusión en el estudio. Posteriormente se podría realizar de nuevo a criterio del investigador. Las analíticas se solicitaron en la visita basal, y luego cada tres meses durante un año (es decir, a los tres, seis, nueve y doce meses de seguimiento).

En caso de alteraciones importantes en los parámetros analíticos, se derivó al médico especialista que correspondiera para su control.

■ 4.11. DESARROLLO DE VISITAS

Los pacientes se evalúan en un total de 11 visitas durante el año de seguimiento. Para abreviar, se designará la visita (V) seguida del número de la visita de la que se trate.

4.11.1. VISITA BASAL (V1-2)

Los pacientes con diagnóstico de EMD son remitidos a su hospital de referencia desde: los centros de atención especializada, a través del servicio de urgencias o desde la unidad de retina hospitalaria.

Antes de realizar cualquier procedimiento, los pacientes fueron debidamente informados acerca de las características del estudio y otorgaron su consentimiento informado para participar en él (el consentimiento informado se puede ver en el Anexo 1).

En la visita basal se recolecta toda la información necesaria de los pacientes al comienzo del estudio, incluidas las pruebas complementarias. Por ello se hace necesario valorar a los pacientes en dos ocasiones:

- **Visita 1 (V1).** Se realiza una anamnesis y exploración oftalmológica completa. Además, se le toma la TA y la FC y se solicitan las pruebas complementarias: LAB, OCT, RET y AFG.
- **Visita 2 (V2).** Se realiza en un periodo inferior a dos semanas. Se valoran las pruebas complementarias solicitadas. Si cumple los criterios de inclusión, y ninguno de exclusión, se procederá a la aleatorización y se le asigna un sobre que indica el tratamiento que le corresponde, que será aplicado ese mismo día o de forma diferida (en un plazo inferior a 15 días). A pesar de que un mismo paciente presentase criterios de inclusión para ambos ojos, únicamente se incluiría un ojo por paciente, con el fin de disminuir la variabilidad intraindividual.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

4. MATERIALES Y MÉTODOS

Además, en la visita basal se debe recopilar información demográfica del paciente y de sus antecedentes clínicos más relevantes, dejando constancia de:

- Edad, sexo, peso, altura, y cálculo de índice de masa corporal (IMC). La talla y el peso fueron medidas a todos los pacientes mediante la báscula electrónica de columna con tallímetro (SECA®).
- Hábitos del paciente en cuanto a tabaco, alcohol, drogas y ejercicio físico.
- Antecedentes personales de HTA, dislipemia, nefropatía y cardiopatía, así como otros antecedentes patológicos de interés.
- Antecedentes oftalmológicos.
- Tratamientos sistémicos y tópicos del paciente.
- Datos sobre la diabetes: antecedentes familiares, tipo de DM y el tratamiento.

Por otro lado se codifican los datos identificativos del paciente. Se deja constancia del investigador que le incluye en el estudio, el sobre asignado en la aleatorización, el grupo de tratamiento adjudicado y su código de paciente con el que será tratado en el estudio.

- **El código del investigador** corresponde:
 - En el Hospital Universitario de Canarias al 01, que hace referencia a la Dra. Alicia Pareja Ríos (Promotora e investigadora principal del Ensayo ALBA), encargada de supervisar y asignar los sobres de aleatorización a los pacientes incluidos en el estudio.
 - En el Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín al 08, asignado al Dr. Miguel Reyes Rodríguez.
- **El número del sobre** está compuesto por tres cifras (ver sobre de aleatorización en figura 4.6.1.):
 - La primera corresponde al Hospital asignado:
 - El 1 es el Hospital Universitario de Canarias.
 - El 3 es el Hospital Universitario Gran Canaria Dr. Negrín.
 - Los otros dos hacen referencia al número que se le ha asignado al paciente.
- **El grupo de tratamiento** en el CRD es codificado como estaba previsto en el protocolo original del estudio EudraCT NCT01572350:
 - Grupo 1 para la rama de tratamiento de láser en monoterapia.
 - Grupo 3 para la rama de tratamiento de IVB + láser.
 - No obstante, la nomenclatura que usaremos a lo largo de este trabajo no corresponde con la utilizada en el CRD. En esta tesis doctoral se presentan

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

los resultados del G1 haciendo referencia a la rama de tratamiento con láser en monoterapia y del G2 en caso del tratamiento combinado de IVB + láser

- **El código del paciente** tiene cinco cifras.
 - Las dos primeras cifras hacen referencia al centro hospitalario de donde procede, que se asigna de la siguiente manera:
 - El 01 al Hospital Universitario de Canarias
 - El 03 al Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín.
 - La tercera cifra es un 0.
 - Las dos cifras finales hacen referencia al número del paciente asignado en el sobre de aleatorización opaco, que, como ya se ha mencionado, son las dos cifras finales del número que aparece en el sobre de aleatorización.

4.11.2. VISITAS INTERMEDIAS (V3-10)

Corresponden al conjunto de visitas desde la tercera a la décima. En ellas, se realiza:

- Una exploración oftalmológica completa que incluye el OCT macular.
- Toma de TA y FC.
- Notificación de acontecimientos adversos.
- La AFG y la RET se realizan a los seis meses de seguimiento, es decir, en la V5 en el G1, y en la V6 en el G2.
- Las pruebas analíticas se hacen a los tres, seis y nueve meses de seguimiento. En el G1 corresponde a las visitas V3, V5 y V8, mientras que, en el G2, a las visitas V4, V6, y V8.

4.11.3. VISITA FINAL (V11)

Se realizan todas las pruebas complementarias (LAB, RET, AFG, OCT), el test de función visual (NEI VFQ-25), toma de TA y FC, notificación de acontecimientos adversos y una exploración oftalmológica completa.

4.11.4. INTERVALO DE TIEMPO ENTRE VISITAS

Cada grupo se rige por su propia pauta de visitas (ver tablas 4.11.4.1. y 4.11.4.2.). No obstante, en ambos grupos se realizan estudios al comienzo y a los tres, seis, nueve y doce meses de seguimiento. Ello permite realizar puntos de corte comparativos. Estas visitas corresponden en el G1 a las V1-2, V3, V5, V8 y V11 y en el G2, a V1-2, V4, V6, V8 y V11 respectivamente.

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

4. MATERIALES Y MÉTODOS

Tabla 4.11.4.1. Cronograma del estudio para el G1 (láser).

| Visita | V1 | V2 | V3 | V4 | V5 | V6 | V7 | V8 | V9 | V10 | V11 |
|-------------|----|----|-----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Mes | 0 | 0 | 3 | 4 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Semana | 0 | 0 | 12 | 16 | 24 | 28 | 32 | 36 | 40 | 44 | 48 |
| Laboratorio | X | | X | | X | | | X | | | X |
| AFG | X | | (x) | (x) | X | (x) | (x) | (x) | (x) | (x) | X |
| LÁSER | | | | | | | | | | | |

X - Realizar por protocolo
(x)- Opcional

Puntos de corte

Láser

Láser opcional

Tabla 4.11.4.2. Cronograma del estudio para el G2 (IVB + láser).

| Visita | V1 | V2 | V3 | V4 | V5 | V6 | V7 | V8 | V9 | V10 | V11 |
|---------------------|----|----|-----|-----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|
| Mes | 0 | 0 | 1 | 3 | 4 | 6 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 |
| Semana | 0 | 0 | 6 | 12 | 16 | 24 | 32 | 36 | 40 | 44 | 48 |
| Laboratorio | X | | | X | | X | | X | | | X |
| AFG | X | | (x) | (x) | (x) | X | (x) | (x) | (x) | (x) | X |
| BEVACIZUMAB + LÁSER | | | | | | | | | | | |

X - Realizar por protocolo
(x)- Opcional

Puntos de corte

Bevacizumab

Láser

Bevacizumab opcional

Láser opcional

■ 4.12. VARIABLES DEL ESTUDIO

De forma esquemática se enumeran las variables del estudio:

Variable principal:

- Mejor agudeza visual corregida (MAVC): evalúa el estado de visión del paciente y se mide en letras ETDRS.

Variables secundarias: se agrupan en diferentes categorías:

- Variables en relación con el estudio de la visión:
 - Cambio de visión (letras ETDRS).
 - Porcentaje de cambio visual (%).
 - Tipo de cambio visual: ganancia, estabilidad o pérdida.
 - Magnitud de la ganancia visual.
 - Magnitud de la pérdida visual.
- Variables en relación con el grosor o espesor macular:
 - Espesor macular central (μm).
 - Cambio de espesor macular central (μm).
 - Porcentaje de cambio de espesor macular central (%).
 - Tipo de cambio de espesor macular central: engrosamiento, estabilidad o reducción.
 - Porcentaje de pacientes con normalización del espesor macular central (%).
- Variables en relación con el volumen macular:
 - Volumen macular (mm^3).
 - Cambio de volumen macular (mm^3).
 - Porcentaje de cambio de volumen (%).
 - Tipo de volumen macular: normal o engrosamiento.
- Variables para la valoración anatómica de los EMD:
 - Tipo de EMD: E1, E2 y E3.
 - Lesiones hipointensas valoradas en el corte foveal del OCT.
 - Anatomía foveal.
 - Afectación de la línea IS/OS.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

4. MATERIALES Y MÉTODOS

- Variables que valoran la necesidad de retratamientos:
 - Retratamiento con láser.
 - Retratamiento con IVB.
 - Retratamiento combinado: láser + IVB.
- Variables para la evaluación de la función visual con el test NEI VFQ-25.
- Variables en relación con la seguridad:
 - Variables que evalúan los cambios oftalmológicos:
 - Estado del cristalino.
 - Grado de retinopatía diabética.
 - Presión intraocular (mm Hg).
 - Cambio de PIO una hora tras inyección de IVB (mm Hg).
 - Exudados retinianos por retinografía.
 - Exudados maculares por retinografía.
 - Exudados maculares por OCT.
 - Membrana epirretiniana.
 - Área avascular Foveal (mm²).
 - Isquemia macular (FAZ >1 mm²).
 - Cambio en el FAZ (mm²).
 - Variables que evalúan el estado sistémico de los pacientes:
 - Parámetros analíticos.
 - Tensión arterial (mm Hg).
 - Frecuencia cardiaca (latidos por minuto –lpm–).
 - Notificación de pacientes excluidos, acontecimientos adversos y reacciones adversas medicamentosas (RAM).

A continuación, se explican cada una de las variables agrupadas según el motivo de su estudio.

4.12.1. VARIABLES PARA EL ESTUDIO DE LA VISIÓN

Salvo la mejor agudeza visual corregida, que es la variable principal; el resto de variables para el estudio de la visión son variables secundarias.

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

4.12.1.1. MEJOR AGUDEZA VISUAL CORREGIDA (MAVC)

Hace referencia a la capacidad del sistema de visión para percibir, detectar e identificar objetos con unas condiciones de iluminación y corrección refractiva adecuadas¹¹¹.

Se trata de una variable cuantitativa, discreta, y se expresa en letras ETDRS. Permite evaluar la eficacia del tratamiento y se mide en todas las visitas de seguimiento.

La toma de visión se realizó con el sujeto sentado con la espalda recta apoyada en el respaldo de la silla y con la mejor corrección óptica para el paciente (añadida en una gafa de montura), que es lo que llamamos mejor agudeza visual corregida (MAVC). Por este motivo, a todos los pacientes se les graduó al comienzo del estudio y siempre que fue necesario en las visitas sucesivas. Siempre se tomó la visión monocular, en ningún caso binocular.

Las figuras o símbolos utilizados para la medición de la agudeza visual (AV) se denominan optotipos. Existen varios modelos de optotipos para la toma de visión, en nuestro estudio se utilizaron los optotipos ETDRS (ver figura 4.12.1.1.1.). Estos son los más extendidos en investigación, aunque no lo son en la práctica clínica diaria en nuestro país.

El optotipo ETDRS fue diseñado por Bailey-Lovie a finales de 1970, para el estudio pivotal sobre RD, el estudio ETDRS³⁹, por el que toma su nombre. Las características más relevantes de estos optotipos son los siguientes¹¹¹:

- Se basan en una escala de progresión logarítmica de 0,1 unidades logarítmicas entre líneas y letras.
- Existe un número estable de optotipos por línea, en este caso de cinco. Es decir, que, aunque varíe el tamaño de la letra, hay cinco letras por línea.
- El tamaño entre letras y filas tiene que ser igual al tamaño de las letras. Es decir, existe una progresión geométrica tanto en las letras como en su espaciado, de forma que las letras de la fila superior son 1,25 veces más grandes y así lo será su espaciado.
- Los optotipos deben ser igualmente legibles en cada nivel de AV.

El optotipo ETDRS está calibrado para su uso a 4 y a 1 metro de distancia, en una pantalla retroiluminada. La anotación de la AV (que en nuestro estudio es la MAVC) se realiza a través del total de letras ETDRS que el paciente es capaz de leer y se denomina puntuación total, con un rango de 0 a 100 letras (a mayor número de letras leídas, mejor visión).

La puntuación total se obtiene de sumar el total de letras que el paciente lee a 4 y a 1 metro de distancia. Es decir, en nuestro estudio $AV = MAVC = \text{PUNTUACIÓN TOTAL DE LETRAS} = \text{letras leídas 4 metros} + \text{letras leídas a 1 metro}$.

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

4. MATERIALES Y MÉTODOS

En la práctica clínica, para simplificar el proceso de toma de visión, se comienza a valorarla a 4 metros de distancia, de esta manera:

- Si el valor obtenido es <20 letras, se evalúa la visión con el optotipo ETDRS a 1 metro de distancia. En este caso, la puntuación total se calcula como se ha explicado previamente.
- Si el valor de letras leídas a 4 metros resulta ≥ 20 , se asume que el paciente es capaz de identificar todas las letras del optotipo a 1 metro de distancia. De esta forma, para el cálculo de la puntuación total, se suman 30 unidades al total de letras que el paciente es capaz de identificar a 4 metros.

Existen otras anotaciones de AV diferentes a la utilizada en nuestro estudio, las más extendidas son la escala decimal, la de Snellen (la más usada en nuestro país en la práctica clínica habitual) o la de LogMAR. Para poder realizar comparaciones entre estudios que utilicen diferentes anotaciones de AV, utilizaremos la tabla de conversión que muestra la tabla 4.12.1.1.1.

En la exposición de resultados se calcula también:

- **EL CAMBIO DE VISION o DELTA DE VISION (Δ MAVC):** surge como resultado de restar dos valores de agudeza visual de dos momentos diferentes; es decir Δ MAVC = MAVC Final – MAVC Inicial. Los valores final e inicial hacen referencia a las visiones de dos momentos evolutivos diferentes que no tienen que coincidir con la primera y la última visión registrada del estudio. Su resultado se expresa en letras ETDRS y su significado es la diferencia en letras o el cambio de visión que se ha producido entre los dos momentos estudiados.
- **EL PORCENTAJE DE CAMBIO VISUAL CORREGIDO POR EL VALOR INICIAL ($\% \Delta$ MAVC):** es el resultado de la división del delta de visión (Δ AV) por su valor de visión inicial y multiplicado por 100, es decir $\% \Delta$ MAVC = [(MAVC Final – MAVC Inicial) / MAVC Inicial] x 100. El significado corresponde al porcentaje de cambio de visión respecto a su valor inicial; los valores positivos indican porcentaje de mejora visual y los valores negativos, porcentaje de empeoramiento visual; se expresa en %.

Figura 4.12.1.1.1. Optotipo ETDRS.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

4.12.1.2. TIPO DE CAMBIO VISUAL: GANANCIA, ESTABILIDAD O PÉRDIDA VISUAL

Se trata de una variable cualitativa, ordinal, politómica (con tres categorías).

Esta variable procede de la transformación de una variable cuantitativa, el Δ MAVC (en letras ETDRS), a una variable cualitativa (ganancia, estabilidad o pérdida visual).

Los pacientes se agruparon según la interpretación de los rangos del Δ MAVC en:

- Ganancia visual: Δ MAVC es + y su valor absoluto es >5 letras ETDRS.
- Estabilidad visual: si Δ MAVC en valores absolutos se encuentra entre 0 y 5 letras ETDRS, ambos valores incluidos.
- Pérdida visual: si Δ MAVC es - y su valor absoluto es >5 letras ETDRS.

4.12.1.3. MAGNITUD DE LA GANANCIA VISUAL

Es una variable cualitativa, ordinal, politómica (con tres categorías).

A los pacientes que presentan ganancias visuales (Δ MAVC $>+5$ letras ETDRS), se les agrupa según la magnitud de esa mejora de visión en tres categorías:

- Ganancia visual 6-9 letras ETDRS: Δ MAVC $>+5$ y $<+10$ letras ETDRS.
- Ganancia visual 10-14 letras ETDRS: Δ MAVC $\geq+10$ y $<+15$ letras ETDRS.
- Ganancia visual ≥ 15 letras ETDRS: Δ MAVC $\geq+15$ letras ETDRS.

4.12.1.4. MAGNITUD DE LA PÉRDIDA VISUAL

Es una variable cualitativa, ordinal, politómica (con tres categorías).

De la misma manera que los pacientes que presentan ganancias visuales, aquellos que reducen su visión (Δ MAVC - y en valor absoluto >5 letras ETDRS), se les agrupa según la magnitud de esa pérdida visual en tres categorías:

- Pérdida visual >5 letras ETDRS: Δ MAVC es - y su valor absoluto >5 letras ETDRS.
- Pérdida visual ≥ 10 letras ETDRS: Δ MAVC es - y su valor absoluto ≥ 10 letras ETDRS.
- Ganancia visual ≥ 15 letras ETDRS: Δ MAVC es - y su valor absoluto ≥ 15 letras ETDRS.

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

4. MATERIALES Y MÉTODOS

Tabla 4.12.1.1.1. *Tabla de conversión de AV.*

| Snellen (pies) | Snellen (metros) | LogMar | Escala decimal | ETDRS |
|----------------|------------------|--------|----------------|-------|
| 20/400 | 6/120 | +1,3 | 0,05 | 20 |
| 20/320 | 6/95 | +1,2 | 0,063 | 25 |
| 20/250 | 6/75 | +1,1 | 0,08 | 30 |
| 20/200 | 6/60 | +1 | 0,1 | 35 |
| 20/160 | 6/48 | +0,9 | 0,125 | 40 |
| 20/125 | 6/38 | +0,8 | 0,16 | 45 |
| 20/100 | 6/30 | +0,7 | 0,20 | 50 |
| 20/80 | 6/24 | +0,6 | 0,25 | 55 |
| 20/63 | 6/19 | +0,5 | 0,32 | 60 |
| 20/50 | 6/15 | +0,4 | 0,40 | 65 |
| 20/40 | 6/12 | +0,3 | 0,5 | 70 |
| 20/32 | 6/9,5 | +0,2 | 0,63 | 75 |
| 20/25 | 6/7,5 | +0,1 | 0,80 | 80 |
| 20/20 | 6/6 | 0 | 1 | 85 |
| 20/16 | 6/4,8 | -0,1 | 1,25 | 90 |
| 20/12,5 | 6/3,8 | -0,2 | 1,6 | 95 |
| 20/10 | 6/3 | -0,3 | 2 | 100 |

Measurement of visual acuity- Towards standardization Belley ft. In vision Science Symposium Indiana University 1988. Kooijman et al. Aids Studies in Health Technology and informatics, IOS Press Amsterdam 1994, 552-561.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/06/2017 19:58:06

MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/06/2017 20:06:02

ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

23/06/2017 22:40:44

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

10/07/2017 20:38:14

4.12.2. VARIABLES PARA EL ESTUDIO DEL ESPESOR MACULAR

Para la valoración del grosor o espesor macular se usaron variables secundarias.

4.12.2.1. ESPESOR MACULAR CENTRAL (EMC)

Es una variable cuantitativa, discreta y se mide en micras (μm). Permite evaluar el efecto anatómico del tratamiento en el área central de visión, es decir en la fovea.

La medición del EMC se realiza en todas las visitas de estudio a partir de la imagen obtenida por OCT y corresponde a la distancia en μm entre la membrana limitante interna (MLI) y la capa del epitelio pigmentario (EPR) medida en la fovea. En el modo *Macular Cube* del Cirrus HD-OCT® se obtiene el valor del EMC de forma automática. Se trata del valor denominado *Central Subfield Thickness* y corresponde al valor central que aparece en el mapa ETDRS de espesores maculares; se puede observar en la figura 4.12.2.1.1.

En ocasiones estos valores son erróneos, por fallos en la delimitación de las capas retinianas por el OCT. En estos casos realizamos la medición de forma manual con la opción de medida que provee el *software* del Cirrus HD-OCT® (ver figura 4.12.2.1.1.).

Los valores de normalidad del EMC en el Cirrus HD-OCT® se encuentran en un rango entre las 220,5 μm y las 294,8 μm ¹². Se considera que el espesor macular central es patológico cuando su valor supera las 300 μm .

Al igual que para la agudeza visual, en la exposición de resultados se obtiene:

- **EI CAMBIO O DELTA DEL ESPESOR MACULAR CENTRAL (ΔEMC):** surge como resultado de restar a un valor EMC final, otro inicial. Su resultado se expresa en micras (μm). De forma general, los valores negativos implicarán mejoría o reducción del espesor macular y los positivos, empeoramiento o aumento del espesor macular. No se considera relevante cualquier variación en el OCT; en patología macular variaciones menores a un 10 % del EMC se consideran como una variación de la medición por azar (por variabilidad intraindividual de la fluctuación test-retest).
- **EI PORCENTAJE DE CAMBIO DEL ESPESOR MACULAR CENTRAL (ΔEMC) CORREGIDO POR EL VALOR INICIAL (% ΔEMC):** surge de la siguiente operación matemática; % ΔEMC = [(EMC Final – EMC Inicial) / EMC Inicial] x 100. Su resultado corresponde al porcentaje de cambio de grosor o espesor macular respecto a su valor inicial. De esta forma, valores negativos indicarían porcentaje de reducción del espesor macular, mientras los valores positivos harán referencia al porcentaje de su engrosamiento; se expresa en %.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

4. MATERIALES Y MÉTODOS

- **PORCENTAJE DE PACIENTES CON NORMALIZACIÓN DEL ESPESOR MACULAR CENTRAL:** se valora el porcentaje de pacientes con valores de EMC <math><300 \mu\text{m}</math>¹¹².

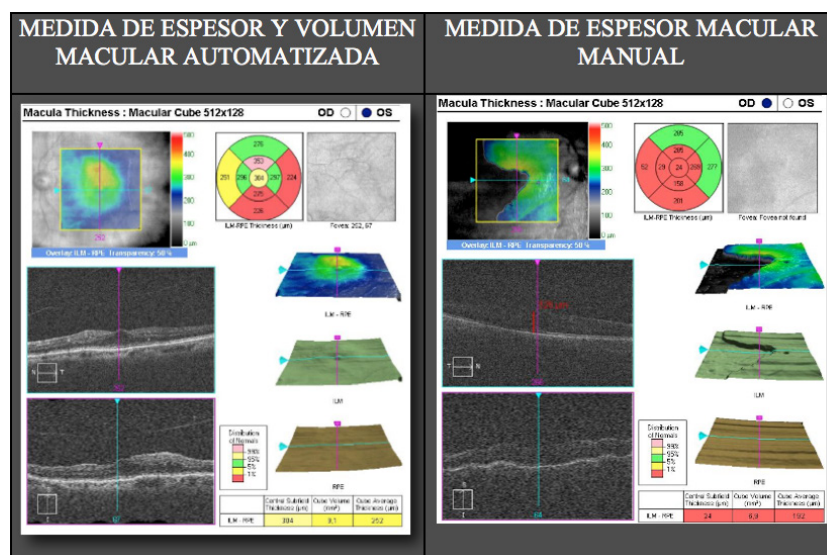
4.12.2.2. TIPO DE CAMBIO DE ESPESOR MACULAR CENTRAL: REDUCCIÓN, ESTABILIDAD O ENGROSAMIENTO

Para interpretar el ΔEMC , transformamos dicha variable cuantitativa en una variable cualitativa ordinal politómica con las siguientes tres categorías:

- Reducción del espesor macular: si ΔEMC es - y su valor absoluto es $>40 \mu\text{m}$.
- Estabilidad del espesor macular: si los valores absolutos del ΔEMC son $\leq 40 \mu\text{m}$.
- Engrosamiento del espesor macular: si ΔEMC es + y además su valor absoluto es $>40 \mu\text{m}$.

El valor de $40 \mu\text{m}$ procede de calcular el 10 % de un valor de espesor macular teórico en pacientes con EMD, que se establece en $400 \mu\text{m}$.

Figura 4.12.2.1.1. Obtención de medidas de espesor y volumen macular.



100

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

4.12.3. VARIABLES PARA EL ESTUDIO DEL VOLUMEN MACULAR

Todas son variables secundarias.

4.12.3.1. VOLUMEN MACULAR (VOL)

Se trata de una variable cuantitativa, continua y se mide en milímetros cúbicos (mm³). Permite evaluar el efecto anatómico del tratamiento no solo en el área central (foveal), sino en toda el área macular.

El volumen macular se obtiene en todas las visitas de estudio a partir de la medición automática realizada por el Cirrus HD-OCT®. El valor proporcionado por el OCT se halla en el apartado *Cube Volume* de la imagen obtenida en el modo *Macular Cube* (ver figura 4.12.2.1.1.).

Si estos valores son erróneos por una mala calidad de la toma de imagen, rechazamos la medida para el análisis, pues no lo podemos calcular ni medir de forma manual.

Los valores de normalidad de volumen macular en el Cirrus HD-OCT® se hallan en un rango entre los 9,26 y los 10,62 mm³¹¹². Valores >10,62 mm³ son considerados como patológicos. Al igual que con la visión y con el grosor macular, para la expresión de los resultados del volumen macular se calcularon:

- **EL CAMBIO O DELTA DE VOLUMEN MACULAR (ΔVOL):** procede del cálculo de $\Delta VOL = VOL \text{ Final} - VOL \text{ Inicial}$; se expresa en milímetros cúbicos (mm³). De forma general, los valores negativos implican una reducción o mejoría del volumen macular y los valores positivos, su empeoramiento o aumento. El ΔVOL obtendrá valores absolutos de pequeña cuantía.
- **EIPORCENTAJE DE CAMBIO DE VOLUMEN MACULAR (ΔVOL) CORREGIDO POR EL VALOR INICIAL (%ΔVOL):** surge como resultado del cálculo del ΔVOL dividido por el VOL Inicial y multiplicado por 100; expresado en %. Hace referencia al porcentaje de cambio de volumen macular respecto a su valor inicial: valores negativos indicarían porcentaje de reducción o mejora de volumen macular, mientras que valores positivos harán referencia al porcentaje de su aumento o empeoramiento.
- **TIPO DE VOLUMEN MACULAR: NORMAL O ENGROSAMIENTO:** los pacientes se agruparán según sus valores de volumen macular se encuentren en rango de normalidad (volumen macular ≤10,67 mm³), o no (valores superiores al que se ha mencionado).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.12.4. VARIABLES PARA EL ESTUDIO ANATÓMICO DEL EMD

Todas son variables secundarias.

4.12.4.1. TIPO DE EMD: E1, E2 y E3

Es una variable cualitativa politómica con tres categorías: E1, E2 y E3.

La clasificación del EMD se realiza según la clasificación por OCT propuesta por Panozzo⁴¹ (ver tabla 2.4.3.2. y figuras 2.4.3.3. y 2.4.3.4. de la Introducción).

4.12.4.2. LESIONES HIPOINTENSAS VALORADAS EN EL CORTE FOVEAL DEL OCT

Consiste en una variable cuantitativa discreta y se mide en micras (μm).

Las lesiones hipointensas se observan en el OCT como regiones oscuras/negras y se corresponden con áreas donde no se aprecian los componentes normales de la retina, bien porque contienen “líquido o exudación” o bien por corresponder a un “vacío” estructural residual tras un daño retiniano.

En el caso de los EMD se asocian en su mayoría con líquido intrarretiniano y, como tal, puede ser modificable con tratamiento.

La medición del grosor de estas lesiones hipointensas se realizó de forma manual a través de la opción de medida que provee el *software* del Cirrus HD-OCT®. Las imágenes utilizadas proceden del modo *Macular Cube* o el *5HD-LINE*, aunque preferimos este último si estaba disponible. Únicamente se midieron las lesiones hipointensas presentes en el corte retiniano que valora la fovea. Se midió de forma vertical desde la capa más interna hasta la capa más externa de la retina, en donde el líquido se halla. Entendemos como área foveal la región situada bajo la depresión foveal o, lo que es lo mismo, el tercio central de la imagen obtenida por OCT (siempre que la imagen esté centrada en la fovea). Así en el modo *Macular Cube* (con un corte retiniano de 6 mm), esta región corresponde a los 2 mm centrales (ver figura 4.12.4.2.1.).

En caso de existir varias áreas hipointensas independientes, la medición se realizó en la de mayor tamaño. No se midió la misma zona en las visitas sucesivas, sino la lesión de mayor tamaño hallada en cada visita de forma independiente, ya que el patrón del edema puede fluctuar. Estas áreas hipointensas pueden estar bien delimitadas como en el caso de los EMD E2 o E3 o peor delimitadas, como sucede en los EMD E1 (ver figura 4.12.4.2.2.).

El valor mínimo de “0” indicaría que no existe líquido en el corte foveal por OCT.

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

Figura 4.12.4.2.1. Área foveal.

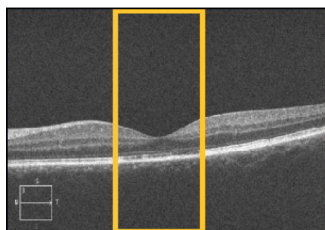
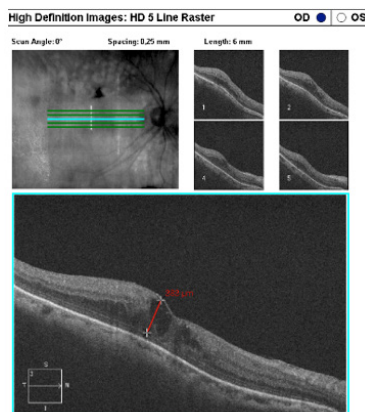


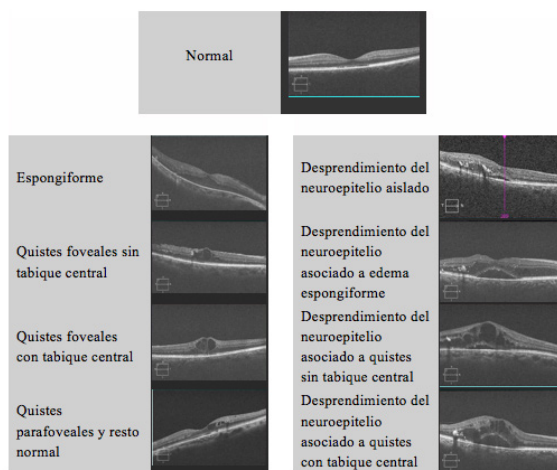
Figura 4.12.4.2.2. Medición del grosor de las regiones hipointensas mediante el OCT.



4.12.4.3. ANATOMÍA FOVEAL

Es una variable cualitativa politómica con nueve categorías. Los pacientes se clasifican según la descripción anatómica que se aprecia en la figura 4.12.4.3.1.

Figura 4.12.4.3.1. Clasificación de la anatomía foveal valorada por la imagen del OCT.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.12.4.4. AFECTACIÓN DE LA LÍNEA IS/OS

Se trata de una variable cualitativa dicotómica (afectación: sí o no).

La línea IS/OS se valora en el corte foveal del OCT; corresponde a la línea que aparece delimitada entre la capa de los segmentos internos (IS) y externos (OS) de los fotorreceptores con implicación en el pronóstico visual^{99, 100} (ver figura 4.12.4.3.1.).

4.12.5. VARIABLES PARA EL ESTUDIO DE LA NECESIDAD DE RETRATAMIENTO

Todas son variables secundarias.

4.12.5.1. RETRATAMIENTO CON LÁSER, IVB O COMBINADO (LÁSER + IVB)

Corresponden a tres variables cuantitativas, discretas e independientes.

Se cuantifica el total de retratamientos que necesitan los pacientes al completar el año de seguimiento, ya sea con láser, con IVB o con la combinación de ambas.

Los criterios para retratar, así como el tipo de retratamiento permitido por grupo se expusieron con anterioridad (ver apartado 4.9. Tratamiento).

4.12.6. VARIABLE PARA LA EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN VISUAL CON EL TEST NEI VFQ-25

Se trata de una variable secundaria, cuantitativa, discreta, cuyos valores proceden de los resultados obtenidos en el test de función visual del *National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire Version 2000* (NEI VFQ-25)¹⁰⁷ realizado al año de seguimiento.

Este cuestionario fue diseñado con preguntas específicas para valorar trastornos oculares en pacientes con cataratas, glaucoma, DMAE, retinitis por citomegalovirus, o RD y tiene validación en el EMD¹⁰⁸.

Existe un test funcional previo más largo de 51 *items*, el *National Eye Institute Vision Function Questionnaire* (NEI-VFQ). Pero la fiabilidad y validez del test de 25 *items* (NEI VFQ-25) resultó similar a la del test inicial (NEI-VFQ), y fue más cómodo de responder para los encuestados, al tener menos preguntas.

El cuestionario NEI VFQ-25 (se puede observar en el Anexo 2) cuenta con 25 *items* o preguntas que se agrupan en las siguientes subescalas:

- Salud general (una pregunta).
- Visión general (una pregunta).

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

4. MATERIALES Y MÉTODOS

- Dolor ocular (dos preguntas).
- Actividades que usen visión cercana (tres preguntas).
- Actividades que utilicen la visión lejana (tres preguntas).
- Preguntas específicas sobre visión en la que se valora la función social (dos preguntas).
- Salud mental (cuatro preguntas).
- Dificultad en su rol (dos preguntas) o dependencia (dos preguntas).
- Conducción (tres preguntas).
- La visión del color (una pregunta).
- La visión periférica (una pregunta).

Cada respuesta se valora de una forma concreta, según tablas de referencia. Existe una tabla general de puntuación de las respuestas (ver figura 4.12.6.1.). Sin embargo, a esta tabla no podemos acceder directamente con nuestra pregunta o *ítem*, sino que necesitamos una tabla de conversión que se muestra en la figura 4.12.6.2. Es en esta tabla de conversión donde localizaremos nuestro *ítem* (según la subescala y el número de la pregunta) y nos los codifica con un valor. Este valor es el que nos permite acceder a la tabla general de valoración de las respuestas, para así obtener la puntuación de cada una de las respuestas a nuestra pregunta en cuestión.

Con todas las calificaciones de las respuestas se genera una puntuación global y una puntuación por cada subescala de 0 a 100; su interpretación hace referencia al porcentaje de la máxima (100) o de la mínima (0) puntuación posible.

El test de función visual se realizó en una sola ocasión: al finalizar el año de seguimiento (se trató de una enmienda al protocolo).

Figura 4.12.6.1. Claves de puntuación del NEI VFQ-25.

| Item Numbers | Change original response category ^(a) | To recoded value of: |
|--|--|----------------------|
| 1,3,4,15c ^(b) | 1 | 100 |
| | 2 | 75 |
| | 3 | 50 |
| | 4 | 25 |
| | 5 | 0 |
| 2 | 1 | 100 |
| | 2 | 80 |
| | 3 | 60 |
| | 4 | 40 |
| | 5 | 20 |
| | 6 | 0 |
| 5,6,7,8,9,10,11,12,13,14,16,16a A3,A4,A5,A6,A7,A8,AP ^(c) | 1 | 100 |
| | 2 | 75 |
| | 3 | 50 |
| | 4 | 25 |
| | 5 | 0 |
| | 6 | * |
| 17,18,19,20,21,22,23,24,25, A11a,A11b,A12,A13 | 1 | 0 |
| | 2 | 25 |
| | 3 | 50 |
| | 4 | 75 |
| | 5 | 100 |
| A1,A2 | 0 | 0 |
| | to | to |
| | 10 | 100 |

^(a) Preceded response choices as printed in the questionnaire.

^(b) Item 15c has four-response levels, but is expanded to a five-levels using item 15b.
Note: If 15b=1, then 15c should be recoded to "0".
If 15b=2, then 15c should be recoded to missing.
If 15b=3, then 15c should be recoded to missing.

^(c) "A" before the item number indicates that this item is an optional item from the Appendix. If optional items are used, the NEI-VFQ developers encourage users to use *all* items for a given sub-scale. This will greatly enhance the comparability of sub-scale scores across studies.

* Response choice "0" indicates that the person does not perform the activity because of non-vision related problems. If this choice is selected, the item is coded as "missing."

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/06/2017 19:58:06

MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/06/2017 20:06:02

ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

23/06/2017 22:40:44

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

10/07/2017 20:38:14

4. MATERIALES Y MÉTODOS

Figura 4.12.6.2. *Tabla de conversión del NEI VFQ-25.*

| Table 3. Step 2: Averaging of Items to Generate VFQ-25 Sub-Scales | | |
|---|-----------------|---|
| Scale | Number of items | Items to be averaged (after recoding per Table 2) |
| General Health | 1 | 1 |
| General Vision | 1 | 2 |
| Ocular Pain | 2 | 4, 19 |
| Near Activities | 3 | 5, 6, 7 |
| Distance Activities | 3 | 8, 9, 14 |
| Vision Specific: | | |
| Social Functioning | 2 | 11, 13 |
| Mental Health | 4 | 3, 21, 22, 25 |
| Role Difficulties | 2 | 17, 18 |
| Dependency | 3 | 20, 23, 24 |
| Driving | 3 | 15c, 16, 16a |
| Color Vision | 1 | 12 |
| Peripheral Vision | 1 | 10 |

| Table 4. Step 2: Averaging of Items to Generate VFQ-39 Sub-Scales (VFQ-25 + Optional Items) | | |
|---|-----------------|---|
| Scale | Number of items | Items to be averaged (after recoding per Table 2) |
| General Health | 2 | 1, A1 |
| General Vision | 2 | 2, A2 |
| Ocular Pain | 2 | 4, 19 |
| Near Activities | 6 | 5, 6, 7, A3, A4, A5 |
| Distance Activities | 6 | 8, 9, 14, A6, A7, A8 |
| Vision Specific: | | |
| Social Functioning | 3 | 11, 13, A9 |
| Mental Health | 5 | 3, 21, 22, 25, A12 |
| Role Difficulties | 4 | 17, 18, A11a, A11b |
| Dependency | 4 | 20, 23, 24, A13 |
| Driving | 3 | 15c, 16, 16a |
| Color Vision | 1 | 12 |
| Peripheral Vision | 1 | 10 |

4.12.7. VARIABLES PARA EL ESTUDIO DE SEGURIDAD

Todas son variables secundarias.

4.12.7.1. VARIABLES QUE EVALÚAN CAMBIOS OFTALMOLÓGICOS

- **Estado del cristalino**

Se trata de una variable cualitativa, politómica.

Para graduar las opacidades cristalinas se utilizó la clasificación LOCS III (*The Lens Opacities Classification system III*)¹¹³, que permite la clasificación de las cataratas seniles con el uso de lámparas de hendidura y retroiluminación. Las cataratas nucleares se valoran de 1 a 6, las corticales de 1 a 5, y las subcapsulares posteriores de 1 a 5. A menor opacidad menor número. Se puede ver la relación en la figura 4.12.7.1.1.

Figura 4.12.7.1.1 *Clasificación de las cataratas LOCS III.*



• **Grado de retinopatía diabética**

Es una variable cualitativa politómica (de seis categorías).

La RD se agrupó por severidad según la Escala Internacional de Severidad de la Retinopatía propuesta por el *Global Diabetic Retinopathy Project Group* (GDRPG)³⁶ que se describe en la tabla 2.3.3.1. de la Introducción.

• **Presión intraocular (PIO)**

Se trata de una variable cuantitativa discreta, y se mide en milímetros de mercurio (mm Hg). La medida es tomada con el tonómetro de aplanación de Perkins. Se evalúa en todas las visitas de seguimiento así como también se mide la PIO una hora tras la inyección del IVB.

• **Cambio de PIO una hora tras inyección de IVB**

Este valor se calcula como $\Delta\text{PIO} = \text{PIO postratamiento} - \text{PIO pretratamiento}$; se mide en mm Hg. El ΔPIO se calcula en las visitas en las que se aplican las 3 IVB por protocolo (es decir en V2, V3 y V4 del G2). Valores positivos indican aumento de PIO, mientras que valores negativos implican su reducción. La medición se realizó antes de la IVB y una hora después de la misma.

• **Exudados retinianos por retinografía**

Se trata de una variable cualitativa dicotómica (presencia o ausencia de exudados sin importar su localización).

Los exudados duros son depósitos intrarretinianos de color amarillento y de bordes bien definidos que se corresponden con el depósito de lípidos y de lipoproteínas secundarios al aumento de la permeabilidad vascular. Su número y extensión está relacionado con el EM y tratamientos hipolipemiantes con fenofibratos consiguen reducir la tasa de maculopatías entre sus pacientes³⁵.

La presencia de exudados se analiza en la visita basal, a los seis y a los doce meses de seguimiento, visitas en las que se hizo la retinografía por protocolo.

• **Exudados maculares por retinografía**

Se trata de una variable cualitativa dicotómica. Evalúa los exudados localizados en un radio $\leq 500 \mu\text{m}$ del centro. La presencia de exudados maculares se realiza en la visita basal, a los seis y a los doce meses de seguimiento.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

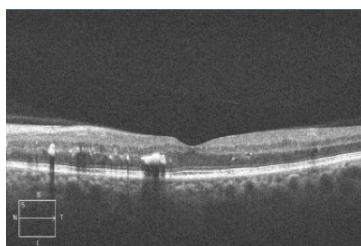
4. MATERIALES Y MÉTODOS

- **Exudados maculares por OCT**

Es una variable cualitativa dicotómica (presencia o ausencia). Los exudados se evalúan como lesiones hiperintensas que dejan una sombra hipointensa bajo ellas en el corte foveal del OCT.

Se evaluaron en la visita basal, a los seis, a los nueve y a los doce meses de seguimiento (ver figura 4.12.7.1.2.).

Figura 4.12.7.1.2. *Exudado macular por OCT.*



- **Membrana epirretiniana (MER)**

Se trata de una variable cualitativa dicotómica (presencia o ausencia).

La presencia de MER se determina por medio del OCT según describe Panozzo⁴¹ en la visita basal, a los tres, seis, nueve y doce meses de seguimiento (ver tabla 2.4.3.2. y figura 2.4.3.4 de la Introducción).

- **Área avascular foveal (FAZ) e isquemia macular (IM)**

Es una variable cuantitativa continua.

El componente isquémico macular se ha relacionado con resultados visuales sombríos⁴⁰. La IM se evalúa a través de la medición del área avascular foveal (FAZ), que se mide en micras (μm) o en milímetros cuadrados (mm^2). Las características angiográficas que definen la IM se describen en el apartado 2.4.3. de la Introducción y consideramos IM si el valor de la FAZ es $\geq 1000 \mu\text{m}$ o $\geq 1 \text{ mm}^2$.

El FAZ se mide manualmente en los tiempos precoces de la angiografía (en las primeras imágenes realizadas) de la visita basal. Esta medición se compara con el valor que se obtiene de forma automática a los seis meses y al año de seguimiento, a través del programa de análisis de imágenes del angiógrafo (Imagenet 2000 Viewer, TOPCON).

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

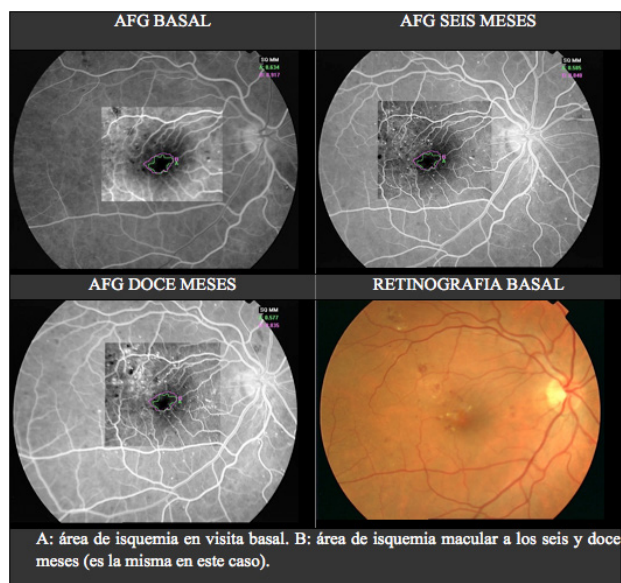
El procedimiento de la medición del FAZ es el que se describe a continuación. En primer lugar, se realiza el marcado de los puntos que se utilizarán como referencia en todas las imágenes que se van a comparar, lo que permite superponer las diferentes imágenes angiográficas. Posteriormente, se realiza la medición manual del FAZ en la imagen angiográfica de la visita basal. Automáticamente se marca el área dibujada en las tres imágenes angiográficas que se van a comparar (la basal y la de los seis y doce meses de seguimiento). Si el área marcada de forma manual (FAZ basal) coincide con el FAZ de las otras dos imágenes, implica que no ha habido cambio. En caso de observar que el FAZ basal no coincide con el que le correspondería en las imágenes del sexto o del duodécimo mes, se considera que hay un cambio en el FAZ y se medirá manualmente en aquellas imágenes donde se aprecia el cambio (ver figura 4.12.7.1.3.).

- **Cambio en el FAZ**

Se trata de una variable cualitativa dicotómica (cambio, sí o no).

Consideramos que hay cambio en el FAZ cuando se produce un aumento en más de 0,1 mm² desde la visita basal al año de seguimiento.

Figura 4.12.7.1.3. Medición del área avascular foveal (FAZ).



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

4. MATERIALES Y MÉTODOS

4.12.7.2. VARIABLES QUE EVALÚAN EL ESTADO SISTÉMICO DE LOS PACIENTES

- Parámetros analíticos: HbA1c (%), LDL (mg/dl), HDL (mg/dl), Colesterol (mg/dl), TG (mg/dl), Creatinina (mg/dl), microalbuminuria (mg/l), albúmina (gr/dl), proteínas (gr/dl).
- TA: sistólica y diastólica (mm Hg).
- Frecuencia cardiaca (FC): en latidos por minuto (lpm).

Todas las variables son cuantitativas independientes. Mientras que los parámetros analíticos son variables continuas; la TA y la FC son variables discretas. Todas se estudian en la visita basal, a los tres, seis, nueve y doce meses de seguimiento.

4.12.7.3. NOTIFICACIÓN DE PACIENTES EXCLUIDOS, ACONTECIMIENTOS ADVERSOS Y REACCIONES ADVERSAS MEDICAMENTOSAS

Se describen los motivos de exclusión de los pacientes que abandonan el estudio, así como todos los acontecimientos adversos acaecidos en los pacientes incluidos a lo largo de todo el año de seguimiento. En el caso de que estos acontecimientos adversos se relacionen con el tratamiento aplicado, se considerarán reacciones adversas medicamentosas (RAM).

Los datos del progreso de las fases del ensayo clínico se muestran en un diagrama de flujo según indica el Consort en el año 2010¹⁴.

■ 4.13. ESTADÍSTICA

4.13.1. EXPRESIÓN DE VARIABLES

Las variables cualitativas son expresadas en proporciones (%); las cuantitativas, en medias con su desviación estándar (media (DS) y las medianas, con los valores intercuartílicos del 75 % y del 25 % de los valores de la muestra (mediana Q3-Q1).

4.13.2. POBLACIÓN DE ESTUDIO

El análisis de los datos se realiza con la muestra por cumplimiento del protocolo (análisis por protocolo).

No obstante, para el análisis de la eficacia de los tratamientos se realiza además el análisis de la muestra completa al año de seguimiento (es lo que se denomina análisis por intención de tratar). Se analizan las variables mejor agudeza visual corregida, espesor macular central y volumen macular. El tratamiento de los datos ausentes del estudio en el análisis por intención de tratar se lleva a cabo mediante el arrastre simple del último valor observado (*LOCF: last observation carried forward*)¹⁰.

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

4.13.3. TIPO DE ESTUDIO ESTADÍSTICO

El análisis estadístico comprende tanto un estudio descriptivo como un estudio analítico.

4.13.4. COMPARACIÓN DE GRUPOS MUESTRALES

Se determinan diferencias significativas entre grupos muestrales cuando al aplicar los test estadísticos se obtiene un p-valor $<0,05$.

Los test de comparación de muestras empleados en nuestro estudio son:

- Para la comparación de grupos muestrales independientes (comparación entre grupos):
 - En caso de variables cualitativas, se usa el test χ^2 de Pearson.
 - En caso de variables cuantitativas, todas se analizan mediante test no paramétricos debido a la naturaleza de no normalidad de las variables y el pequeño tamaño muestral (ninguna de las variables presenta $n_i > 30$).
 - El test de Kruskal-Wallis se emplea en caso de comparar más de dos variables cuantitativas.
 - El test de U-Mann Whitney es para la comparación de dos variables cuantitativas.
- Para la comparación de grupos muestrales dependientes o relacionados (cambio de una variable intra-grupo) se utilizan los siguientes test estadísticos:
 - El test de Friedman, para las comparaciones globales de todos los seguimientos (basal, uno, tres, seis, nueve y doce meses) de variables cuantitativas.
 - El test de Wilcoxon, en caso de comparar solo la variable en dos sesiones de seguimiento.
- En el caso de comparaciones múltiples (intra-grupo), se aplica el test de Bonferroni ($\alpha(p)/kappa$ (n° de variables a analizar).

4.13.5. RELACIÓN ENTRE VARIABLES

El análisis de correlaciones se hace mediante el coeficiente de correlación bivariada rho Spearman para pruebas no paramétricas (al presentar $n_i < 30$). Solo se considera que existe relación significativa entre dos variables con una probabilidad inferior al 5 % de que esta relación no se deba al azar, cuando el p-valor hallado entre las variables a estudio es $<0,05$.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |



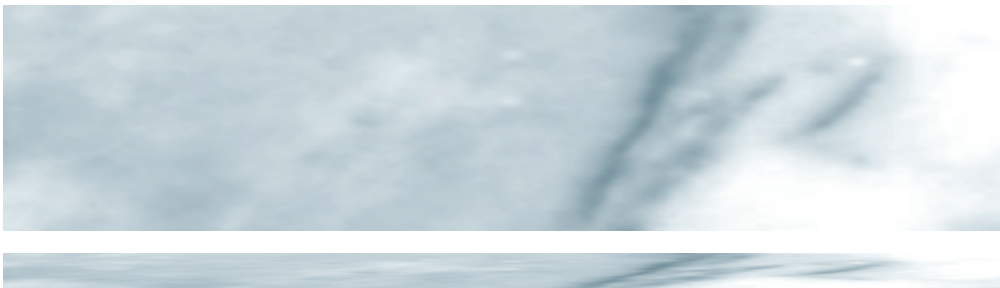
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

RESULTADOS



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

■ 5.1. ESTUDIO DE LA MUESTRA

Características demográficas

En el total de 32 pacientes (15 en el G1 y 17 en el G2) la media de edad es de $65,2 \pm 10,6$ años; un 50 % son hombres y el 93,8 % tiene DM2; de ellos, el 25 % está tratado con insulina y el 46,9 % la combina con ADO. El 58,1 % de los pacientes presentan valores de HbA1c ≤ 8 %. Por grupos, predominan las mujeres en el G1 (66,7 %) y los hombres en el G2 (64,7 %). En general, se trata de pacientes no fumadores, obesos, afectados de HTA, dislipémicos y que no han desarrollado aún nefropatía ni cardiopatía. Presentan defectos refractivos leves, con RD moderada y en menor medida severa, sin haber tenido tratamientos con terapias anti-VEGF previas, aunque sí con laserterapia. Otras características destacables son presiones intraoculares dentro de normalidad, visiones basales inferiores o iguales a 70 letras ETDRS, espesor macular central próximo a las 400 μm y volumen macular superior a 11,2 mm^3 . En las tablas 5.1.1. y 5.1.2. se pueden observar las medias con las desviaciones estándar (DS) y las medianas con los valores intercuartílicos (25 y 75) de cada una de las variables cuantitativas, así como las proporciones en el caso de las variables cualitativas de cada grupo y su significación.

En 30 de las 34 variables recopiladas no se demuestran diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Sin embargo, las variables hemoglobina, hematocrito, frecuencia cardiaca y antecedentes familiares de DM alcanzan la significación con p-valor $< 0,05$. Asimismo, el hábito de ingesta alcohólica se aproxima a éste con un p-valor=0,058. Se trata de variables no principales, que no suponen una relevancia clínica.

Cabe señalar que a un paciente del G1 no se le pudo realizar la analítica basal; pero, dado que fue un paciente cumplidor y que una vez realizada la analítica se mantenía dentro de los criterios de inclusión, se decidió no excluirlo del estudio.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

5. RESULTADOS

Tabla 5.1.1. Características demográficas: variables cualitativas. * Significación estadísticamente significativa con p -valor $<0,05$. (ADO=Antidiabéticos orales; DM=Diabetes Mellitus; HTA=Hipertensión arterial; ICC=Insuficiencia cardiaca congestiva; IMC=Índice de masa corporal; RDNP=Retinopatía diabética no proliferativa; RDP=Retinopatía diabética proliferativa).

| CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS. Variables cualitativas. | | | |
|---|-----------------|------------------|---------|
| | G1 | G2 | p-valor |
| Tipo de DM (DM2) — % (n de N) | 93,3 (14 de 15) | 100,0 (16 de 16) | 0,294 |
| Tratamiento de la DM — % (n de N) | | | 0,162 |
| ▪ ADO | 40,0 (6 de 15) | 12,5 (2 de 17) | |
| ▪ Insulina | 26,7 (4 de 15) | 25,0 (4 de 17) | |
| ▪ ADO + Insulina | 33,3 (5 de 15) | 62,5 (10 de 17) | |
| Antecedentes familiares DM (sí) — % (n de N) | 33,3 (5 de 15) | 68,8 (11 de 17) | 0,049* |
| Retinopatía Diabética — % (n de N) | | | 0,242 |
| ▪ RDNP moderada | 66,7 (10 de 15) | 82,4 (14 de 17) | |
| ▪ RDNP severa | 33,3 (5 de 15) | 11,8 % (2 de 17) | |
| ▪ RDP panretinofotocoagulada | 0 | 5,9 (1 de 17) | |
| Antecedentes oftalmológicos (no) — % (n de N) | 53,3 (8 de 15) | 47,1 (8 de 17) | 0,723 |
| Laser previo (sí) — % (n de N) | 40,0 (6 de 15) | 29,4 (5 de 17) | 0,529 |
| Sexo (hombre) — % (n de N) | 33,3 (5 de 15) | 64,7 (11 de 17) | 0,077 |
| Ojo (derecho) — % (n de N) | 33,3 (5 de 15) | 47,1 (8 de 17) | 0,430 |
| Fumador (no) — % (n de N) | 80,0 (12 de 15) | 68,8 (11 de 17) | 0,603 |
| Ingesta de alcohol (no) — % (n de N) | 80,0 (12 de 15) | 46,7 (7 de 17) | 0,058 |
| Drogas (no) — % (n de N) | 100 (15 de 15) | 100 (15 de 15) | 0,999 |
| Ejercicio (no) — % (n de N) | 33,3 (5 de 15) | 53,3 (8 de 17) | 0,269 |
| IMC — % (n de N) | | | 0,986 |
| ▪ Normopeso (IMC <25) | 11,1 (1 de 9) | 13,3 (2 de 15) | |
| ▪ Sobrepeso (IMC 25-30) | 33,3 (3 de 9) | 33,3 (5 de 15) | |
| ▪ Obesidad (>30) | 55,6 (5 de 9) | 53,3 (8 de 15) | |
| HTA (sí) — % (n de N) | 80,0 (12 de 15) | 70,6 (12 de 17) | 0,539 |
| Dislipemia (sí) — % (n de N) | 86,7 (13 de 15) | 64,7 (11 de 17) | 0,152 |
| Nefropatía — % (n de N) | | | 0,133 |
| ▪ No | 86,7 (13 de 17) | 88,2 (15 de 17) | |
| ▪ Sí | 0 | 11,8 (2 de 17) | |
| ▪ Prediálisis | 13,3 (2 de 15) | 0 | |
| Cardiopatía — % (n de N) | | | 0,570 |
| ▪ No | 80,0 (12 de 15) | 87,5 (14 de 17) | |
| ▪ Antecedente de ICC | 13,3 (2 de 15) | 12,5 (2 de 17) | |
| ▪ Antecedente de Síndrome Anginoso | 6,7 (1 de 15) | 0 | |

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

Tabla 5.1.2. Características demográficas. Variables cuantitativas. *Significación estadísticamente significativa con p -valor $<0,05$. EMC=Espesor Macular Central; FC=Frecuencia cardiaca; MAVC=Mejor Agudeza Visual Corregida; PIO=Presión Intraocular; TAD=Tensión arterial diastólica; TAS=Tensión arterial sistólica; ; VOL=Volumen macular.

| CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS. Variables cuantitativas. | | | | | |
|--|--------------|-------------------|---------------|-------------------|---------|
| | G1 | | G2 | | p-valor |
| | Media (DS) | Mediana (Q3, Q1) | Media (DS) | Mediana (Q3, Q1) | |
| Edad (años) | 66 (11,52) | 66 (76; 56) | 64,5 (10,1) | 63 (71; 55,5) | 0,762 |
| MAVC basal (letras ETDRS) | 62,3 (11,0) | 67 (69; 58) | 67,9 (6,9) | 70 (72; 63) | 0,132 |
| EMC basal (μm) | 398,5 (88) | 385 (464; 328) | 393,9 (84,6) | 373 (424; 332) | 0,999 |
| VOL basal (mm^3) | 11,4 (1,8) | 11,3 (11,5; 10) | 11,7 (1,9) | 11,2 (12,4; 10,3) | 0,720 |
| Graduación (dioptrías) | | | | | |
| ▪ Esfera | +0,4 (2,58) | +0,9 (+1,4; +0,4) | +0,6 (1,35) | +1 (1,8; -0,4) | 0,747 |
| ▪ Cilindro | -1,2 (0,97) | -1,3(-0,75 ; | -0,5 (1,2) | -0,8 (-0,3; -1,3) | 0,106 |
| PIO | 18,1 (2,3) | 18 (20; 17) | 17,4 (2,0) | 17 (19,5; 16) | 0,293 |
| Analítica | | | | | |
| Hematies ($10^6/\text{mm}^3$) | 4,4 (0,4) | 4,4 (4,7; 4,1) | 4,6 (0,4) | 4,6 (4,9; 4,3) | 0,134 |
| HbA1c (%) | 8,0 (1,1) | 8,2 (8,5; 7,6) | 7,8 (1,3) | 7,6 (8,8; 6,9) | 0,292 |
| Glucosa (mg/dl) | 142 (41,8) | 139,5 (167, 108) | 170,5 (86,7) | 147 (234; 112,5) | 0,427 |
| Creatinina (mg/dl) | 0,9 (0,61) | 0,8 (0,9, 0,6) | 1,1 (0,71) | 0,9 (1,1; 0,7) | 0,251 |
| Albúmina (gr/dl) | 4,8 (1,4) | 4,5 (4,7; 4,2) | 4,3 (0,2) | 4,3 (4,5; 4,2) | 0,120 |
| Colesterol (mg/dl) | 183,4 (32,1) | 177,5 (202, | 186,5 (55,6) | 193 (217; 145) | 0,736 |
| Triglicéridos (mg/dl) | 124,1 (44,3) | 118,5 (156; 94,8) | 149,9 (55,9) | 140 (198,5; 104) | 0,249 |
| LDL (mg/dl) | 105,6 (35,6) | 91 (128,5; 77,8) | 111 (48) | 108 (140; 69,5) | 0,592 |
| HDL (mg/dl) | 52,4 (14,2) | 50,5 (66,5; 39,5) | 45,2 (12,0) | 44 (54; 35,5) | 0,176 |
| Microalbuminuria (mg/l) | 58,7 (76,9) | 21,2 (67; 10,8) | 102,2 (169,4) | 36,0 (166,1; 4,2) | 0,806 |
| BUN (mg/dl) – UREA | 22,2 (10,7) | 22 (24,3; 16) | 26,8 (23,1) | 20 (22,5; 15,5) | 0,676 |
| Proteínas (g/dl) | 7,0 (0,3) | 7,2 (7,3; 6,7) | 6,9 (0,4) | 6,7 (7,3; 6,6) | 0,332 |
| Hematocrito (%) | 38,1 (3,2) | 38,5 (40,9; 35,6) | 41,3 (3,5) | 39,7 (44; 38,7) | 0,047* |
| Hemoglobina (g/dl) | 12,9 (1,4) | 12,9 (14,2; 12,1) | 14,0 (1,3) | 13,6 (15; 12,9) | 0,047* |
| Constantes vitales | | | | | |
| TAS (mm Hg) | 153 (12,8) | 157 (162; 144) | 153,9 (15,1) | 154 (166,5; 145) | 0,850 |
| TAD (mm Hg) | 77 (10,1) | 80 (83; 74) | 83,2 (10,4) | 84 (90; 74,5) | 0,125 |
| FC (lpm) | 72,4 (11,5) | 76 (80; 65) | 80,1 (6,1) | 80 (84,5; 75) | 0,026* |

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

5. RESULTADOS

En resumen:

Las características demográficas de los pacientes en la visita basal resultan similares en ambos grupos de tratamiento excepto en las variables hemoglobina, hematocrito, frecuencia cardiaca y antecedentes familiares de DM.

In summary:

The characteristics of patients at the baseline visit are similar in both treatment groups, with the exception of the variables of haemoglobin, haematocrit, heart rate and history of diabetes.

■ 5.2. ESTUDIO DE LA VISIÓN

5.2.1. MEJOR AGUDEZA VISUAL CORREGIDA (MAVC)

Los pacientes incluidos en el estudio parten de unas medianas de visión similares: 67 letras ETDRS en el G1 y 70 letras ETDRS en el G2 con p-valor entre grupos de 0,132.

Como se puede observar en la tabla y figura 5.2.1.1., una vez aplicados los tratamientos, la mediana de la MAVC alcanzada por el G2 resulta estadísticamente superior a la adquirida por el G1 en todos los momentos del seguimiento, con p-valor entre grupos $\leq 0,01$ en cualquiera de ellos. Mientras que la mediana de visión del G1 es < 70 letras ETDRS en todo el año, la del G2 la supera con valores ≥ 75 letras ETDRS tras el tratamiento.

Por otro lado, al analizar los cambios en la MAVC que se producen dentro de cada grupo se obtiene que:

- El G1 no consigue modificar significativamente la visión a lo largo del año (p-valor intra-grupo=0,209). En este sentido, se observa que la mediana de la MAVC inicial resulta similar a las encontradas en los diferentes momentos del seguimiento.
- El G2 sí consigue realizar un cambio significativo en la visión durante el año de seguimiento respecto a su valor basal (p-valor intra-grupo=0,001). La mediana de la MAVC pasa de 70 letras ETDRS al inicio a 75 letras ETDRS al año. Asimismo, se observa que la mejora alcanzada en la visión sucede de forma temprana, desde el tercer mes. Momento que coincide con la máxima MAVC conseguida, de 78 letras ETDRS. Después del tercer mes se mantiene la mejora de la visión respecto a su valor de partida, con p-valor $< 0,01$ hasta el año de seguimiento. Al aplicar la corrección de Bonferroni para comparaciones múltiples ($0,05/7=0,007$) se obtiene que la mejora en la visión comparada con la inicial es significativa a los tres, seis y nueve meses, pero no al año.

5. RESULTADOS

En resumen:

- El tratamiento combinado se muestra superior al láser en la mejora de la visión (MAVC) a lo largo de todo el año de seguimiento.
- La mejora en la MAVC alcanzada en el G2 sucede desde el tercer mes y se mantiene hasta el noveno. La máxima mediana de MAVC conseguida es de 78 letras ETDRS y sucede al tercer mes de seguimiento.
- El G1, sin embargo, no consigue modificar la MAVC a lo largo del año.

In summary:

- Combined treatment proved to be superior to laser with regard to visual acuity improvements throughout the follow-up.
- The visual acuity improvements obtained in G2 occur at an early stage (from the 3rd month), this improvement remains until the 9th month. The maximum BCVA median is 78 ETDRS letters and it is achieved at the 3-month follow-up.
- In contrast, laser treatment is not able to modify its BCVA values.

Tabla 5.2.1.1. Mejor agudeza visual corregida (MAVC). *Significación estadística si p-valor <0,05

| MAVC (Letras ETDRS) | | | | | | |
|---|------------------|-------------|------------------|------------------|------------|---------|
| | G1 | | G2 | | P-valor | |
| | Mediana (Q3; Q1) | Media (DS) | Mediana (Q3; Q1) | Media (DS) | | |
| Comparación entre grupos | | | | | | |
| Basal | 67 (69; 58) | 62,3 (11,0) | 70 (72; 63) | 67,9 (6,9) | 0,132 | |
| 3 Meses | 62 (72; 55) | 63,1 (9,2) | 78 (80; 71) | 75,1 (7,5) | 0,001* | |
| 6 Meses | 66 (73; 61) | 64,7 (9,6) | 75 (79; 68,5) | 74,6 (6,8) | 0,003* | |
| 9 Meses | 64 (73; 59) | 64,1 (11,1) | 75 (78; 68,5) | 74,2 (6,9) | 0,002* | |
| 12 Meses | 65 (73; 63) | 65,3 (8,7) | 75 (80; 69) | 73,0 (9,3) | 0,010* | |
| Comparación intra-grupo: G1 p-valor=0,209 y G2 p-valor=0,001 | | | | | | |
| | G1 | | P-valor | G2 | | P-valor |
| | Mediana (Q3; Q1) | Media (DS) | | Mediana (Q3; Q1) | Media (DS) | |
| Basal-3 Meses | 1 (4; -2) | 0,8 (7,9) | -- | 6 (12; 1) | 7,2 (7,0) | 0,001* |
| Basal-6 Meses | 2 (4; 0) | 2,4 (2,9) | -- | 7 (12; 2) | 6,7 (7,7) | 0,004* |
| Basal-9 Meses | 0 (6; -5) | 1,8 (7,4) | -- | 8 (12,5; 2,5) | 6,2 (7,2) | 0,004* |
| Basal-12 Meses | 4 (7; -3) | 3 (8,2) | -- | 6 (11; 1,5) | 5,1 (7,3) | 0,008* |
| 3Meses-6Meses | 1 (5; -1) | 1,6 (6,9) | -- | 1 (6; -7) | -0,5 (6,4) | 0,740 |
| 3Meses-9Meses | 1 (8; -5) | 1,0 (9,6) | -- | 0 (3,5; -5,5) | -0,9 (5,8) | 0,587 |
| 3Meses-12Meses | 3 (8; -4) | 2,2 (6,9) | -- | -2 (2; -7) | -2,1 (9,6) | 0,318 |

119

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

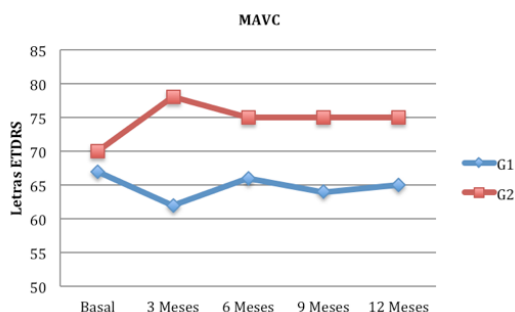
Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

5. RESULTADOS

Figura 5.2.1.1. Mejor agudeza visual corregida (MAVC).



5.2.2. CAMBIO DE VISIÓN (Δ MAVC)

En ambos grupos, las medianas de cambio de visión alcanzadas a lo largo de todo el año de seguimiento presentan valores en positivo. Mientras que las medianas del G1 son <5 letras ETDRS, las del G2 las superan en cualquiera de los momentos del seguimiento. Ver tabla y figura 5.2.2.1. Con ello se insinúa que mientras el láser posiblemente tenga utilidad en la estabilidad de la visión, el tratamiento combinado permite alcanzar ganancias visuales >5 letras ETDRS durante el primer año.

Además, en la comparación entre grupos, se observa superioridad del tratamiento combinado respecto al láser en cuanto a la ganancia visual que obtienen durante los seis primeros meses, con p -valor $<0,05$ en cada uno de los momentos señalados. En los últimos seis meses de seguimiento, no se encuentran diferencias en el cambio visual que se produce entre ellos, aunque a los nueve meses el p -valor se aproxima a la significación (p -valor= $0,061$).

Al valorar el cambio visual que se produce en el seguimiento dentro de cada grupo se aprecia que:

- En el G1 se insinúa una tendencia ascendente de ganancia visual, con un aumento del cambio visual en letras ETDRS que parte desde 1 letra ETDRS a los tres meses y alcanza las 4 a los doce meses de seguimiento. No se puede demostrar que esta tendencia de mejora observada sea un cambio real, ya que no se aprecian diferencias estadísticamente significativas intra-grupo.
- En el G2 también se sugiere una tendencia ascendente de ganancia de visión. En este caso, el cambio en la visión comienza con valores superiores, de 6 letras ETDRS, a los 3 meses y alcanza su máximo de 8 letras ETDRS a los nueve. Al año, sin embargo, la mediana de ganancia visual regresa al valor alcanzado a los tres meses. En el G2, al igual que sucede en el G1, tampoco se pueden demostrar que estas variaciones en el cambio de visión a lo largo del año sean ciertas (p -valor intra-grupo= $0,803$).

5. RESULTADOS

En resumen:

- El tratamiento combinado permite alcanzar medianas de cambio de visión >5 letras ETDRS en todo el seguimiento. El láser en monoterapia, sin embargo, no lo consigue.
- El tratamiento combinado resulta superior al láser en ganancia visual durante los seis primeros meses de seguimiento.

In summary:

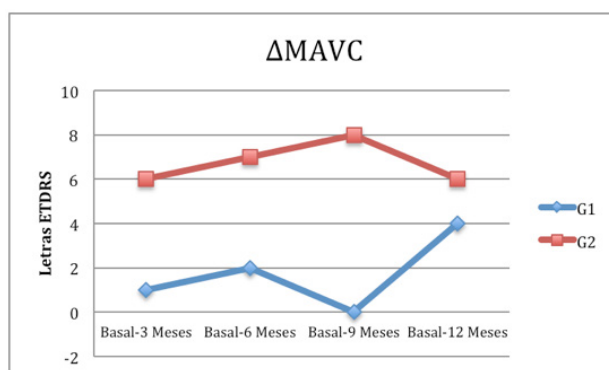
- Combined treatment allows for a visual gain which is superior to 5 ETDRS letters throughout the follow-up. Laser treatment, nevertheless, cannot achieve it.
- Combined treatment is superior to laser treatment with regard to visual change over the first 6 months of follow-up.

Tabla 5.2.2.1. Cambio de visión (Δ MAVC). * Significación estadística si p-valor <0,05.

| | Δ MAVC (Letras ETDRS) | | | | P-valor |
|---------------------------------|------------------------------|------------|------------------|------------|---------|
| | G1 | | G2 | | |
| | Mediana (Q3; Q1) | Media (DS) | Mediana (Q3; Q1) | Media (DS) | |
| Comparación entre grupos | | | | | |
| Basal-3 Meses | 1 (4; -2) | 0,8 (7,9) | 6 (12; 1) | 7,2 (7,0) | 0,015* |
| Basal-6 Meses | 2 (4; 0) | 2,4 (2,9) | 7 (12; 2) | 6,7 (7,7) | 0,041* |
| Basal-9 Meses | 0 (6; -5) | 1,8 (7,4) | 8 (12,5; 2,5) | 6,2 (7,2) | 0,061 |
| Basal-12 Meses | 4 (7; -3) | 3 (8,2) | 6 (11; 1,5) | 5,1 (7,3) | 0,335 |

Comparación intra-grupo: G1 p-valor=0,412 y G2 p-valor=0,803

Figura 5.2.2.1. Cambio de visión (Δ MAVC).



121

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/06/2017 19:58:06

MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/06/2017 20:06:02

ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

23/06/2017 22:40:44

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

10/07/2017 20:38:14

5. RESULTADOS

5.2.3. PORCENTAJE DE CAMBIO VISUAL CORREGIDO POR EL VALOR INICIAL (% Δ MAVC)

Permite valorar el porcentaje del cambio visual que sucede en los pacientes al tomar como referencia su visión al comienzo del estudio.

Como se puede observar en la tabla y figura 5.2.3.1., tanto el G1 como el G2 obtienen valores positivos en todo el seguimiento, lo que sugiere porcentajes de mejora visual.

Mientras que el G2 adquiere medianas de porcentajes de cambio de visión $>7\%$ a lo largo de todo el seguimiento, el G1 no consigue alcanzar este valor.

También en esta variable, el tratamiento combinado resulta superior respecto al láser. No obstante, esta superioridad únicamente sucede de forma inicial, a los tres meses de seguimiento (con p -valor=0,022). Con posterioridad, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, aunque el p -valor se aproxima a la significación a los seis y a los nueve meses.

Por otro lado, el porcentaje de cambio de visión respecto a su valor inicial, muestra una tendencia ascendente dentro de cada grupo que no se puede demostrar como cierta al presentar un p -valor intra-grupo $>0,05$. Se describe de la misma manera que en la variable de cambio de visión.

- En el G1 los pacientes presentan un aumento progresivo, pero modesto, de las medianas de porcentajes de aumento de visión que va desde el 1,7 % en el tercer mes al 6,8 % al año de seguimiento.
- En el G2 se comienza con una mediana de porcentaje de mejora visual superior a la que se aprecia en el G1, del 8,8 % al tercer mes. Éste aumenta hasta el noveno mes de seguimiento, cuando se alcanza el máximo porcentaje de mejora visual (del 13 %). Con posterioridad se produce una reducción en su mediana con un valor de 9,5 %, a los doce meses.

Resumen:

- *El tratamiento combinado permite alcanzar medianas de porcentaje de cambio visual respecto a su valor inicial $>7\%$ en todo el seguimiento. El láser en monoterapia, no obstante, no lo consigue.*
- *El tratamiento combinado resulta superior al láser en este porcentaje de mejora visual únicamente al tercer mes.*

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

5. RESULTADOS

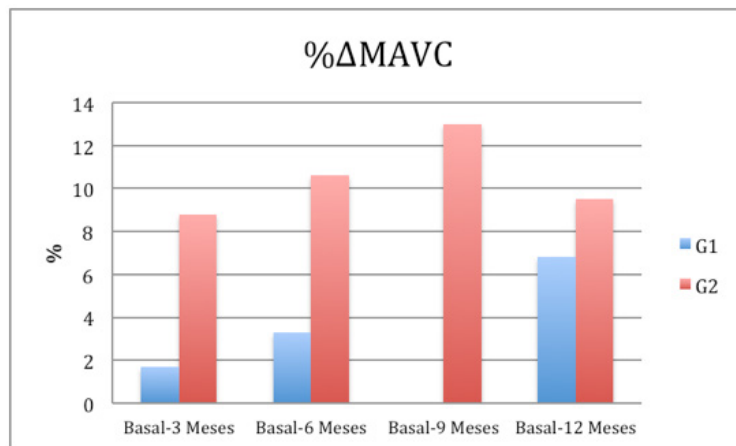
In summary:

- The percentage of changes in visual acuity with regard to its baseline visual acuity, is superior to 7 % in G2 throughout the follow-up; this value is not achieved it by G1 in any of the moments of the year.
- The percentage of change in visual acuity in the combined group is statistically superior to laser only at early stages (at 3-month follow-up).

Tabla 5.2.3.1. Porcentaje de cambio de visión respecto al valor inicial (% Δ MAVC). * Significación estadística si p-valor <0,05.

| | % Δ MAVC (%) | | | | P-valor |
|--|---------------------|------------|------------------|-------------|---------|
| | G1 | | G2 | | |
| | Mediana (Q3; | Media (DS) | Mediana (Q3; | Media (DS) | |
| Comparación entre grupos | | | | | |
| Basal-3 Meses | 1,7 (5,3; -3,0) | 3,1 (16,2) | 8,8 (17,9; 1,4) | 11,2 (12,0) | 0,022* |
| Basal-6 Meses | 3,3 (6,9; 0,0) | 4,6 (6,5) | 10,6 (18,7; 2,9) | 10,7 (12,3) | 0,093 |
| Basal-9 Meses | 0 (9,0; -8,0) | 3,7 (14,8) | 13,0 (18,6; 3,5) | 9,8 (11,1) | 0,082 |
| Basal-12 Meses | 6,8 (15,4; -4,5) | 6,7 (15,7) | 9,5 (16,0; 2,1) | 7,6 (10,7) | 0,497 |
| Comparación intra-grupo: G1 p-valor =0,412 y G2 p-valor=0,803 | | | | | |

Figura 5.2.3.1. Porcentaje de cambio visual (% Δ MAVC).



5. RESULTADOS

5.2.4. TIPO DE CAMBIO VISUAL: GANANCIAS, ESTABILIDAD Y PÉRDIDA VISUAL

El tipo de cambio visual procede de interpretar los rangos del cambio de visión (Δ MAVC) en:

- Ganancia visual: si el Δ MAVC es + y su valor absoluto es >5 letras ETDRS.
- Estabilidad visual: si el Δ MAVC en valores absolutos se encuentra entre 0 y 5 letras ETDRS, ambos valores incluidos.
- Pérdida visual: si Δ MAVC es - y su valor absoluto es >5 letras ETDRS.

Al finalizar el año de seguimiento, el 90,6 % de los pacientes del estudio (29 de 32), estabilizan o ganan visión. En el G1 corresponde al 86,7 % de los pacientes (13 de 15) mientras que en el G2 la cifra asciende a un 94,1 % (16 de 17 pacientes).

Como se puede observar en la tabla y figura 5.2.4.1., fueron pocos los pacientes que desarrollaron pérdidas visuales a lo largo de todo el año, con proporciones <12 % en el G2, y superiores a este valor en el G1 (salvo a los seis meses).

Por otro lado, más del 50 % de los pacientes del G2 a lo largo de todo el seguimiento alcanzan ganancias visuales. El G1, sin embargo, no la alcanza en ninguno de los momentos.

De manera descriptiva, se puede apreciar:

- Una tendencia ascendente en el porcentaje de pacientes con ganancias de visión en el G1 a lo largo del año de seguimiento: se comienza con un 13 % de pacientes al tercer mes y alcanza el 40 % al finalizar el año. Lo que sugiere, que la ganancia visual se obtiene de forma progresiva y tardía.
- En el G2, sin embargo, la tendencia es descendente. La máxima proporción de pacientes con ganancias visuales se logra tras el tratamiento, con un 64,7 % de pacientes. Con posterioridad, el porcentaje se va reduciendo hasta llegar al 52,9 % al noveno y al duodécimo mes. En consecuencia, se insinúa que la ganancia visual adquirida con el tratamiento combinado sucede fundamentalmente de forma precoz.

Se demuestran diferencias estadísticamente significativas entre grupos a los tres y a los seis meses de seguimiento (con p-valor de 0,012 y de 0,005 respectivamente). Para identificar en qué categorías difieren los grupos, si era en ganancia, estabilidad o pérdida visual, se realizó una comparación de proporciones múltiples corregidas por Bonferroni. Se obtuvo que, tanto a los tres como a los seis meses de seguimiento, la proporción de pacientes con estabilidad visual es significativamente superior en el G1 si se compara con el G2, así como el G2

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

resulta significativamente superior al G1 en el caso de analizar la proporción de pacientes con ganancias visuales (con p-valor <0,05 en cada uno de ellos). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos en la proporción de pacientes con pérdida visual durante los seis primeros meses de seguimiento.

A partir del sexto mes, ambos tratamientos se muestran similares respecto a la proporción de pacientes con ganancias, estabilidad y pérdida visual adquiridas (con p-valor entre grupos >0,05).

Resumen:

- *No se demostraron diferencias entre grupos en la proporción de pacientes con pérdida visual a lo largo de todo el año de seguimiento.*
- *El tratamiento combinado resulta superior al láser respecto a la obtención de una mayor proporción de pacientes con ganancias visuales a los tres y a los seis meses de seguimiento.*
- *El tratamiento con láser en monoterapia, por su parte, resulta superior a su combinación con anti-VEGF respecto al mayor porcentaje de pacientes con estabilidad visual en los seis primeros meses.*
- *Mientras que la máxima proporción de pacientes con ganancias visuales en el G1 sucede al finalizar el año (con un 40 %), en el G2 se produce de forma precoz, al tercer mes (con un 64,7 %).*
- *A partir del sexto mes de seguimiento, no se aprecian diferencias entre grupos respecto a las proporciones de pacientes con ganancias, pérdidas o estabilidad visual alcanzadas.*

In summary:

- *There are no differences between groups in relation to the proportion of patients with visual loss throughout the follow-up.*
- *Combine treatment is superior to laser treatment with regard to the proportion of patients with visual improvement at 3- and 6-month follow-up.*
- *In addition, the proportion of patients with visual stability is statistically superior in the laser therapy group than in the combined treatment group over the first 6 months of follow-up.*
- *Whereas the proportion of patients with visual improvement is maximum at the end of the year in G1 (40 %), in G2 it is achieved it at an early stage, 3-month follow-up, with a proportion of 64,7 %.*
- *After the 6-month follow-up, no differences are found between groups with regard to the proportions of patients with visual improvement, loss or stability.*

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

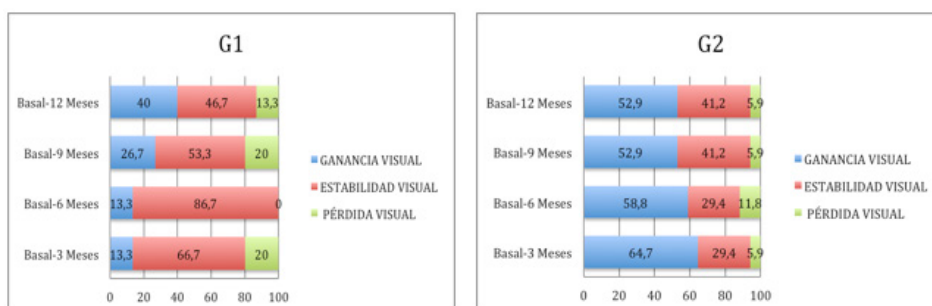
| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

5. RESULTADOS

Tabla 5.2.4.1. Tipo de cambio en agudeza visual: ganancia, estabilidad o pérdida. * Significación estadística si p-valor <0,05. L=Letras ETDRS.

| | TIPO DE CAMBIO VISUAL SEGÚN SU VALOR DE ΔMAVC (letras ETDRS) | | | | | | |
|----------------|--|--------------------|-----------------|----------------|--------------------|-----------------|---------|
| | G1 | | | G2 | | | P-valor |
| | Pérdida visual | Estabilidad visual | Ganancia visual | Pérdida visual | Estabilidad visual | Ganancia visual | |
| Basal-3 Meses | 20 % (3) | 66,7 % (10) | 13,3 % (2) | 5,9 % (1) | 29,4 % (5) | 64,7 % (11) | 0,012* |
| Basal-6 Meses | 0 % (0) | 86,7 % (13) | 13,3 % (2) | 11,8 % (2) | 29,4 % (5) | 58,8 % (10) | 0,005* |
| Basal-9 Meses | 20 % (3) | 53,3 % (8) | 26,7 % (4) | 5,9 % (1) | 41,2 % (7) | 52,9 % (9) | 0,237 |
| Basal-12 Meses | 13,3 % (2) | 46,7 % (7) | 40 % (6) | 5,9 % (1) | 41,2 % (7) | 52,9 % (9) | 0,666 |

Figura 5.2.4.1. Tipo de cambio en agudeza visual: ganancia, estabilidad o pérdida.



5.2.5. MAGNITUD DE LA GANANCIA VISUAL

Los pacientes con ganancias visuales ($\Delta\text{MAVC} \geq 5$ letras ETDRS) se subdividieron en tres grupos según obtuviesen ganancias de visión: entre 6 y 9 letras ETDRS; entre 10 y 14 letras ETDRS; o ≥ 15 letras ETDRS (ver tabla 5.2.5.1.).

Más del 30 % de los pacientes del G2 obtienen ganancias visuales ≥ 10 letras ETDRS a lo largo de todo el año. El G1, sin embargo, no consigue alcanzar este valor en ninguno de los momentos del seguimiento.

Por otro lado, el tratamiento combinado consigue que $\geq 50\%$ de los pacientes que alcanzan mejoras visuales en su grupo, éstas sean ≥ 10 letras ETDRS a lo largo de todo el año. Este porcentaje corresponde con el 54,4 % (6 de 11) al tercer mes, el 50 % (5 de 10) al sexto mes, 77,8 % (7 de 9) al noveno mes y el 66,7 % (6 de 9) al doceavo mes de seguimiento.

5. RESULTADOS

En el grupo de laserterapia, también se aprecia que en $\geq 50\%$ de los pacientes que adquieren una ganancia visual, ésta resulta ≥ 10 letras ETDRS (excepto a los seis meses que no se observan pacientes con ganancias visuales); sin embargo se debe valorar con cautela por el bajo número de pacientes analizados. De esta forma, se adquiere un porcentaje del 100 % (2 de 2) a los tres, y del 50 % a los nueve (2 de 4) y a los doce (3 de 6) meses de seguimiento.

Por otro lado, más del 10 % de los pacientes del G2 alcanzan ganancias visuales ≥ 15 letras ETDRS tanto a los tres como a los seis y nueve meses de seguimiento. Sin embargo, no se encuentran pacientes con estas ganancias de visión al año. En el G1, solo se supera este valor a los tres meses de seguimiento.

A pesar de estas disparidades descriptivas, no se demostraron diferencias estadísticamente significativas entre grupos al comparar las magnitudes de ganancia visual (con p-valor $> 0,05$).

Tabla 5.2.5.1. Magnitud de la ganancia visual. *Significación estadística si p-valor $< 0,05$. L=Letras ETDRS.

| | MAGNITUD DE GANANCIA VISUAL (letras ETDRS) - % (N) | | | | | | P-valor |
|----------------|--|----------|-------------|----------|----------|-------------|---------|
| | G1 | | | G2 | | | |
| | 6-9 L | 10-14 L | ≥ 15 L | 6-9 L | 10-14 L | ≥ 15 L | |
| Basal-3 Meses | 0 (0) | 0 (0) | 16,7 (2) | 31,3 (5) | 18,8 (3) | 18,8 (3) | 0,151 |
| Basal-6 Meses | 16,7 (2) | 0 (0) | 0 (0) | 31,3 (5) | 12,5 (2) | 18,8 (3) | 0,424 |
| Basal-9 Meses | 16,7 (2) | 8,3 (1) | 8,3 (1) | 12,5 (2) | 31,3 (5) | 12,5 (2) | 0,532 |
| Basal-12 Meses | 25 (3) | 16,7 (2) | 8,3 (1) | 18,8 (3) | 37,5 (6) | 0 (0) | 0,287 |

Resumen:

- No se encuentran diferencias entre grupos entre las categorías de ganancia visual (6-9 letras ETDRS, 10-14 letras ETDRS y ≥ 15 letras ETDRS).
- El tratamiento combinado consigue ganancias visuales de ≥ 10 letras ETDRS en $> 30\%$ de sus pacientes a lo largo de todo el seguimiento, mientras que el tratamiento con laserterapia no logra alcanzar dicho valor.
- El tratamiento combinado consigue ganancias visuales de ≥ 15 letras ETDRS en $> 10\%$ de sus pacientes entre los tres y nueve meses de seguimiento, mientras que el tratamiento con laserterapia únicamente lo supera a los tres meses.
- Tanto en el G1 como en el G2 en $\geq 50\%$ de los pacientes que ganan visión, ésta es ≥ 10 letras ETDRS a lo largo de todo el seguimiento (excepto en el G1 a los seis meses).

5. RESULTADOS

In summary:

- No differences are found between groups within the categories of visual gains (6-9 ETDRS letters, 10-14 ETDRS letters and ≥ 15 ETDRS letters).
- Combined treatment achieves visual gains of ≥ 10 ETDRS letters in $>30\%$ of the patients, while treatment with laser therapy does not reach this value throughout the follow-up.
- Combined treatment achieves visual gains of ≥ 15 ETDRS letters in $>10\%$ of the patients at 3, 6 and 9 months, whereas in laser therapy group, it only occurs at the 3rd month.
- In both groups, $\geq 50\%$ of the patients who gain vision, achieve an improvement of ≥ 10 ETDRS letters throughout the follow-up; except for G1 at 6 months.

5.2.6. MAGNITUD DE LA PÉRDIDA VISUAL

Como se puede apreciar en la tabla 5.2.6.1., fueron muy pocos los pacientes que sufrieron pérdidas visuales en ambos grupos a lo largo de todo el seguimiento.

En el G1 las pérdidas ≥ 10 letras ETDRS se aprecian al tercer y al doceavo mes, y en el G2 a partir del sexto mes de seguimiento.

Al año de seguimiento, de los tres pacientes con pérdida visual, dos (un paciente en cada grupo), presentaron una pérdida de visión ≥ 15 letras ETDRS. La causa del descenso visual sucedido en estos pacientes se analizará en el apartado 5.2.7.

Tabla 5.2.6.1. Magnitud de la pérdida visual. L=Letras ETDRS.

| | MAGNITUD DE LA PÉRDIDA VISUAL (n) | | | | | |
|----------------|-----------------------------------|------------------|------------|-----------|------------------|------------|
| | G1 | | | G2 | | |
| | >5L, <10L | $\geq 10L, <15L$ | $\geq 15L$ | >5L, <10L | $\geq 10L, <15L$ | $\geq 15L$ |
| Basal-3 Meses | 2 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Basal-6 Meses | 0 | 0 | 0 | 2 | 0 | 0 |
| Basal-9 Meses | 3 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 |
| Basal-12 Meses | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |

En resumen:

- Fueron muy pocos los pacientes que sufrieron pérdidas visuales ≥ 10 letras ETDRS en ambos grupos a lo largo de todo el seguimiento. Al año se encontró un paciente en el G1 y otro en el G2.

In summary:

- *Only two patients, one of each group, lost ≥ 10 ETDRS letters of vision at the end of the year. At the other moments of the follow-up very few patients were found with visual loss.*

5.2.7. EVOLUCIÓN DEL CAMBIO VISUAL (Δ MAVC)

Al finalizar el estudio, tanto los pacientes del G1 como los del G2 se agruparon según obtuviesen ganancias, estabilidad o pérdida visual, para así elaborar una descripción de la evolución visual de cada una de estas tres categorías. Para facilitar su comprensión se utilizarán figuras que muestran el cambio de visión que se ha producido en cada uno de los pacientes (identificado con su código del estudio) a lo largo de todo el año de seguimiento.

5.2.7.1. PACIENTES CON GANANCIAS DE VISIÓN EN V11

Los pacientes que alcanzaron mejoras visuales, éstas las pudieron adquirir desde momentos iniciales o de forma diferida en el tiempo.

El 66,6% de los pacientes del G1 que ganaron visión al finalizar el estudio (4 de 6), alcanzaron esta mejora de forma tardía (a partir del sexto mes), además se trata de una ganancia visual modesta y progresiva. Se corresponden con los pacientes 01008, 01045, 01048 y 01077, que toman coloración azul en la figura 5.2.7.1.1. Los dos pacientes restantes (el 33,4 %, 2 de 6) sí permitieron mejoras visuales al inicio; sin embargo, no la pudieron mantener a lo largo de todo el seguimiento. Son los pacientes 01019 y 01021 de coloración violácea de la figura antes mencionada.

Por otro lado, en el G2 el 66,7 % de los pacientes que ganaron visión al finalizar el año (6 de 9), experimentaron esta mejoría de forma precoz, al tercer mes. Con posterioridad, todos los pacientes, salvo uno (el 01087), consiguen mantener esta ganancia o aumentarla a lo largo del seguimiento. Se corresponden con los pacientes de coloración roja de la figura 5.2.7.1.2. El 33,3 % restante (3 de 9), adquieren la mejora visual de forma tardía. De ellos, dos aumentaron la visión progresivamente alcanzando su máximo de ganancia visual a los doce meses (los paciente 01053 y 01084). El otro paciente (el 01038) simplemente mejora la visión de forma tardía pero sin que ésta sea progresiva. Se corresponden con los pacientes de coloración anaranjada de la figura 5.2.7.1.2.

No se encuentra relación entre las ganancias visuales tempranas o tardías con el tipo de EMD en ninguno de los dos grupos de estudio.

- Los pacientes que alcanzan ganancias visuales de forma tardía presentan tanto EMD E2 (el paciente 01045 del G1 y el 01084 del G2) como EMD E3 (los pacientes 01048 y 01077 del G1 y el 01053 del G2).
- Aquellos, con mejoras visuales precoces tienen tanto EMD E1 (los pacientes 01008 y

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

5. RESULTADOS

01019 del G1) como EMD E2 (en este caso los pacientes 01087, 01046, 01038 y 01001 del G2) y EMD E3 (los pacientes 01016, 01029 y 01044 del G2 y el paciente 01021 del G1).

En resumen:

- El 66,7 % de los pacientes que ganan visión con el tratamiento combinado lo hacen de forma precoz (desde el tercer mes). De ellos la mayoría la consiguen mantener o superar hasta los 12 meses de seguimiento.
- En el grupo de laserterapia, sin embargo, el 66,6 % de los pacientes que obtienen ganancias visuales al finalizar el año alcanzan esta mejoría visual de forma tardía.
- No encontramos predilección de ningún tipo de edema macular diabético en la respuesta visual precoz o tardía en ninguno de los grupos de tratamiento.

In summary:

- 66,7 % of the patients who gain vision with the combined treatment do so early on (from the 3rd month). Most of them, maintain or improve their vision until the 12-month follow-up.
- In the laser therapy group, nevertheless, 66,6 % of the patients who gain vision at the end of the 12-month follow-up achieve this improvement belatedly.
- No predilection is observed of any kind of diabetic macular edema in the early or late visual response in any of the treatment groups.

Figura 5.2.7.1.1. Evolución de la visión en el grupo de pacientes con ganancias visuales al año de seguimiento del G1.

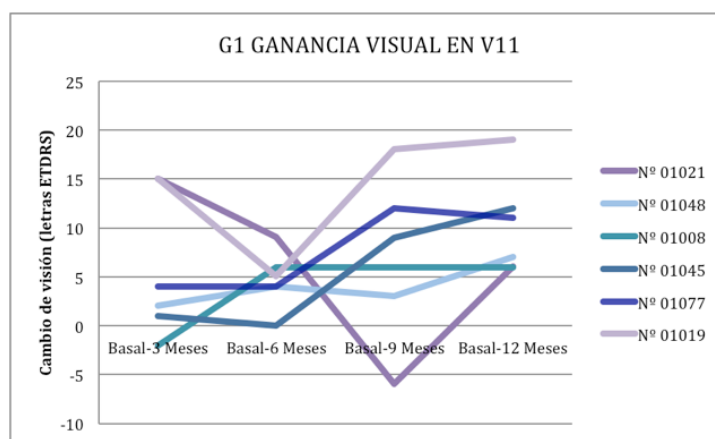
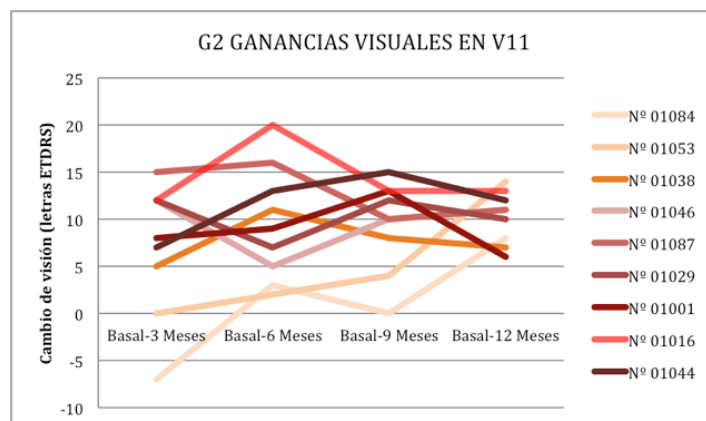


Figura 5.2.7.1.2. Evolución de la visión en el grupo de pacientes con ganancias visuales al año de seguimiento del G2.



5.2.7.2. PACIENTES CON ESTABILIDAD VISUAL EN V11

Entre los pacientes que presentan estabilidad visual al finalizar el estudio pueden suceder tres supuestos de evolución visual:

1. Que se mantenga estable la visión durante todo el año de seguimiento.
 - Este hecho se puede apreciar en el 71,4 % de los pacientes con estabilidad visual del G1 (5 de 7). Se corresponden a los pacientes de coloración azul de la figura 5.2.7.2.1. De ellos, dos, perdieron visión a los nueve meses, que se cree relacionada a una fluctuación de la visión propia de los pacientes diabéticos y no a un empeoramiento del EMD, al no presentar un engrosamiento del espesor macular central. Se trata de los pacientes 01005 y 01072 cuya evolución visual, como ya se ha expuesto, se puede observar en la figura 5.2.7.2.1. y la anatómica en la figura 5.2.7.2.3.
 - En el G2, también se aprecia estabilidad visual entre sus pacientes, pero en un porcentaje inferior (en un 28,6 %, 2 de 7). En ambos casos, la estabilidad visual se observa en todo el año salvo a los seis meses, momento en el que uno de ellos pierde visión (el paciente 01036) y el otro la gana (el paciente 01067). Se trata de los pacientes de coloración anaranjada de la figura 5.2.7.2.2.
2. Que aumente la visión de forma inicial con una pérdida posterior hasta alcanzar la visión basal.
 - El único grupo que permite ganancias visuales a los tres meses es el G2, y sucede en el 71,4 % de sus pacientes con estabilidad visual (5 de 7). Corresponde a los pacientes de color rojo de la figura 5.2.7.2.2. Los pacientes que antes reducen su visión son los que

5. RESULTADOS

obtienen las ganancias visuales más modestas. Asimismo, la pérdida visual de los dos pacientes que ganaron ≥ 15 letras ETDRS de forma temprana (los pacientes 01006 y 01033) se justifica por alteraciones anatómicas observables en el OCT. En ninguno de los dos casos se consigue la resolución anatómica macular y, además, el paciente 01033 asocia un exudado, como se puede observar en la figura 5.2.7.2.3.

3. Que se produzca una pérdida de visión inicial con una mejora posterior hasta obtener la visión de partida.
 - Únicamente se aprecia entre los pacientes con estabilidad visual del G1, en un porcentaje del 28,6 % (2 de 7). Se trata de los pacientes de coloración violácea de la figura 5.2.7.2.1.

Por otro lado no se encuentra relación entre la evolución de la visión de los pacientes con estabilidad visual y el tipo de EMD en ninguno de los dos grupos de estudio. Quizás se sugiere que los pacientes con pérdidas iniciales y mejora posterior hasta su estabilización son EMD E2, no obstante son pocos los pacientes para poderse demostrar. A continuación detallamos la relación con el tipo de EMD.

- Los pacientes con estabilidad visual a lo largo de todo el seguimiento son EMD E1 (el paciente 01013), EMD E2 (los pacientes 01028, 01072 y 01038 del G1 y el 01067 del G2) y EMD E3 (el paciente 01005 del G1 y el 01036 del G2).
- Los pacientes con ganancias visuales son tanto EMD E2 (los pacientes 01006, 01018 y 01052) como EMD E3 (01003 y 01033), todos del G2.
- Los pacientes con pérdidas visuales iniciales y ganancias posteriores son EMD E2 (los pacientes 01075 y 01078), ambos del G1.

En resumen:

De los pacientes con estabilidad visual al año de seguimiento:

- *En el G1, el 71,4 % de estos pacientes mantienen la visión estable a lo largo de todo el seguimiento. El 28,6 % restante, sufren una pérdida de visión inicial que posteriormente recuperan hasta lograr la estabilidad visual.*
- *En el G2, el 71,4 % de estos pacientes permiten mejoras visuales tempranas, con una posterior pérdida visual hasta alcanzar valores de visión similares a los de partida. El 28,6 % restante, mantiene estable la visión a lo largo de prácticamente todo el seguimiento.*
- *No se encuentra relación entre la evolución de la visión de los pacientes con estabilidad visual y el tipo de EMD en ninguno de los dos grupos de estudio.*

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

In summary:

- In the laser therapy group, 71,4 % of the patients who have similar visual acuity to baseline at the end of the 12-month follow-up maintain it stable over the follow-up. The remaining 28,6 %, experience an initial visual loss and a subsequently improvement until achieving visual stability.
- In the combined therapy group, 71,4 % of patients with stable vision at 1-year follow-up initially experience visual gain, followed by a subsequent progressive loss until regaining baseline visions. The remaining 28,6% (2 of 7) maintain stable their vision throughout the majority of the follow-up.
- No predilection is observed of any kind of diabetic macular edema in the visual progression in any of the treatment groups.

Figura 4.2.7.2.1. Evolución visual de los pacientes con estabilidad visual en V11 del G1.

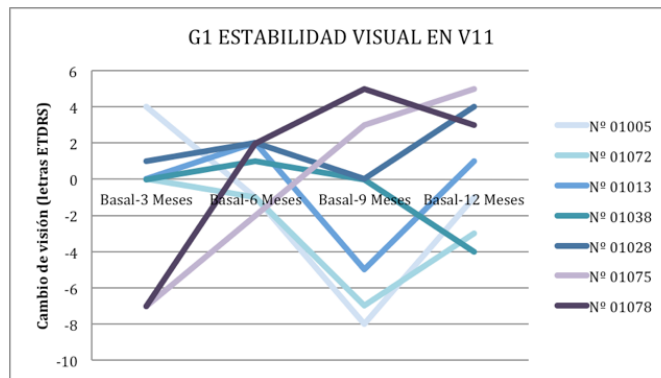
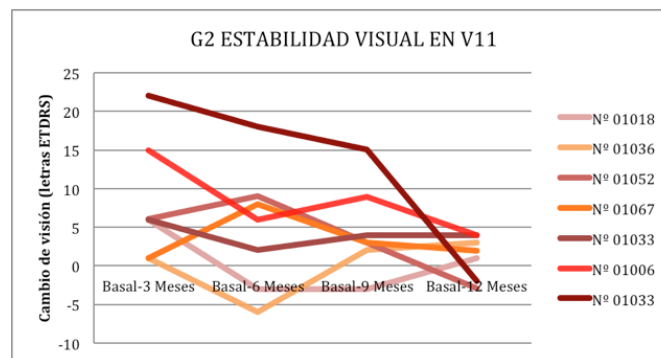


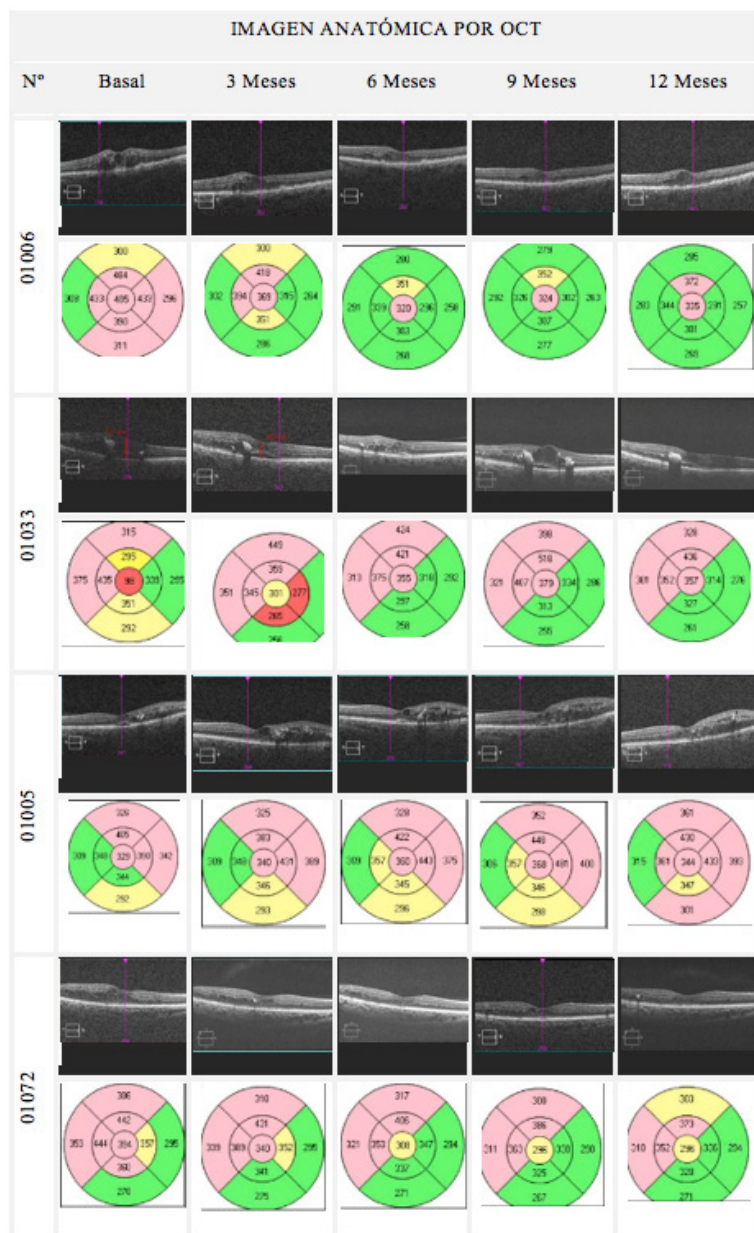
Figura 4.2.7.2.2. Evolución visual de los pacientes con estabilidad visual en V11 del G2.



| | |
|--|----------------------------------|
| Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/ | |
| Identificador del documento: 957978 | Código de verificación: B0Zvr/WU |
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

5. RESULTADOS

Figura 5.2.7.2.3. Evolución anatómica de los pacientes con estabilidad visual en VII.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/06/2017 19:58:06

MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/06/2017 20:06:02

ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

23/06/2017 22:40:44

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

10/07/2017 20:38:14

5.2.7.3. PACIENTES CON PÉRDIDAS DE VISIÓN EN V11

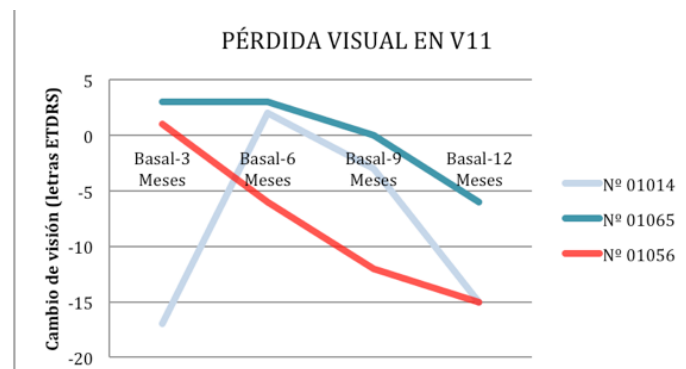
Solo hubo tres pacientes que empeoraron la visión al finalizar el estudio; dos del G1 y uno del G2. La evolución visual de estos pacientes se muestra en la figura 5.2.7.3.1. y la anatómica en la figura 5.2.7.3.2.

Los dos pacientes que pertenecen al G1 se señalan con color azul en la figura antes mencionada y son:

- El paciente nº 01014 se trata de un EMD E3. La pérdida visual sucede de forma progresiva y se justifica por el empeoramiento del EMD valorado mediante el OCT. En este caso, no hay progresión del área avascular foveal.
- El paciente nº 01065 es un EMD E2. A pesar del empeoramiento de visión inicial severo, obtuvo una mejora posterior, pero sin llegar a alcanzar la visión de partida. La causa esta pérdida visual, puede estar relacionada con la incapacidad de conseguir una resolución anatómica completa, el desarrollo de una alteración del neuroepitelio que se aprecia en la imagen del OCT al año de seguimiento, así como un empeoramiento de la isquemia macular que pasó de 0,7 a 1,1 mm³.

Por otro lado, el paciente con pérdida visual al año de seguimiento del G2 se muestra con color rojo en la figura 5.2.7.3.1. Se trata del paciente 01056 con EMD E3 de inicio. La pérdida de visión se produce de forma progresiva y no se encuentra relación con el control anatómico del EMD. En este caso, la pérdida visual se justificaría por: la alteración del neuroepitelio en el área foveal que se aprecia a los nueve meses de seguimiento de contenido lechoso ocasionando un daño residual; un empeoramiento del grado de la RD, que pasa de moderada a severa, y un empeoramiento de la catarata con aumento del componente nuclear.

Figura 5.2.7.3.1. Evolución de la visión de los pacientes con pérdidas visuales en V11 de ambos grupos.



| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

5. RESULTADOS

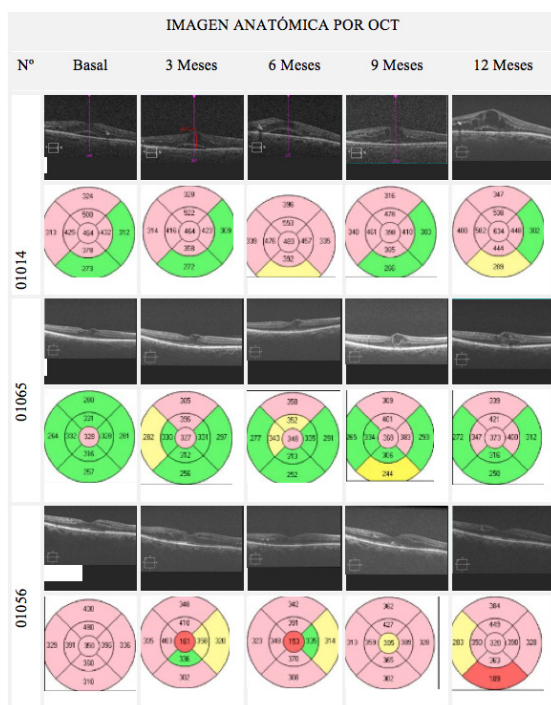
En resumen:

- Son pocos los pacientes con pérdidas visuales al finalizar el estudio, solo tres.
- En los dos pacientes del G1 la pérdida visual se asocia a la incapacidad de conseguir una resolución anatómica del EMD.
- En el G2, sin embargo, la pérdida visual producida se justificaría por causas no relacionadas con el control del EMD.

In summary:

- There are few patients with visual loss at the end the study, only 3.
- Two of them, belong to the laser therapy group, and in these cases visual loss is associated with the failure of the treatment applied in the control of macular exudation.
- On the other hand, the visual loss of the patient in G2 is not related to the poor control of macular edema, given that anatomical resolution is achieved, hence visual loss is caused by other factors.

Figura 5.2.7.3.2. Evolución anatómica de los pacientes con pérdida visual en VII.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/06/2017 19:58:06

MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/06/2017 20:06:02

ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

23/06/2017 22:40:44

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

10/07/2017 20:38:14

■ 5.3. ESTUDIO DEL ESPESOR MACULAR

5.3.1. ESPESOR MACULAR CENTRAL (EMC)

Ambos grupos de tratamiento parten de medianas de EMC similares: 385 μm en el G1 y 373 μm en el G2, con p-valor entre grupos de 0,999. Se puede observar en la tabla y figura 5.3.1.1. Los valores de normalidad del EMC, valorado en el Cirrus HD-OCT®, son aquellos <300 μm .

Tras aplicar los tratamientos, el único grupo que consigue alcanzar medianas de EMC en rangos de normalidad es el G2 y lo logra a los tres y a los seis meses de seguimiento. El G1, sin embargo, no permite normalizar sus medianas de EMC en ninguno de los momentos del seguimiento.

Por otro lado, el tratamiento combinado se demuestra estadísticamente superior al láser, en la reducción del EMC a los seis meses, con p-valor entre grupos de 0,031.

En el cambio que se produce en las medianas de EMC a lo largo del seguimiento se observa que:

- En el G1 no se demuestra variación en las medianas de EMC en los diferentes momentos del seguimiento si se compara con la basal (con p-valor intra-grupo=0,594). Por este motivo, la tendencia a la reducción en las medianas de EMC que se aprecia en la tabla 4.3.1.1. (pasando de 385 μm al inicio a 344 μm al año), no se puede justificar por el tratamiento aplicado, sino por el azar.
- En el G2 sí se encuentra un cambio estadísticamente significativo en las medianas de EMC a lo largo del año de seguimiento, con p-valor intra-grupo de 0,002. Si se compara los valores de EMC obtenidos en cada uno de los momentos del seguimiento respecto a su valor basal, se observa significación estadística en cada uno de ellas. No obstante, al realizar la corrección por Bonferroni para comparaciones múltiples ($0,05/7=0,007$), se obtiene que la reducción en el valor de las medianas de EMC es atribuible al tratamiento aplicado solo durante los seis primeros meses de seguimiento. De forma descriptiva, el tratamiento combinado produce una reducción del espesor macular de forma temprana (al tercer mes) que se mantiene hasta los seis meses con medianas de EMC dentro de rango de normalidad. Con posterioridad asciende de forma modesta hasta el año (sin demostrarse cambios significativos respecto al valor alcanzado al tercer mes).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

5. RESULTADOS

En resumen:

- Se observa superioridad del tratamiento combinado respecto al láser en monoterapia en conseguir una mayor reducción del EMC a los seis meses de seguimiento.
- El G2 muestra un cambio significativo del EMC a lo largo del seguimiento. El G1, sin embargo, no muestra cambios intra-grupo en esta variable.

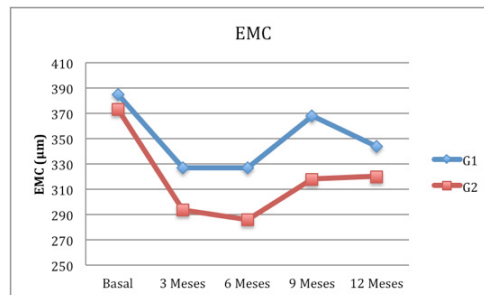
In summary:

- Among the groups, combined therapy is superior to laser therapy at the 6-month follow-up with regard to reduction of the central macular thickness.
- Only the combined treatment shows a significant reduction of intra-group macular thickness when compared with baseline. No change is found in that variable in G1.

Tabla 5.3.1.1. *Espesor macular central (EMC).*

| EMC (µm) | | | | | | |
|--|---------------|---------------|--------------------|---------------------|---------------|---------|
| G1 | | | G2 | | | P-valor |
| Mediana (Q3; Q1) | Media (DS) | | Mediana (Q3; Q1) | Media (DS) | | |
| Comparación entre grupos | | | | | | |
| Basal | 385 (464-328) | 398,5 (88,0) | 373 (424-332) | 393,9 (84,6) | | 0,999 |
| 3 Meses | 327 (447-304) | 357,7 (87,2) | 293,5(365,8-256,5) | 318,3 (88,1) | | 0,149 |
| 6 Meses | 327 (372-309) | 347,9 (50,6) | 286 (351,5-265) | 307,8 (53,4) | | 0,031* |
| 9 Meses | 368 (381-296) | 353,5 (80,5) | 318 (364,5-268,5) | 323,5 (72,9) | | 0,299 |
| 12 Meses | 344 (393-296) | 360,2 (96,2) | 320 (363-269) | 327,7 (83,2) | | 0,234 |
| Comparación intra-grupo: G1 p-valor=0,594 y G2 p-valor=0,002* | | | | | | |
| G1 | | G2 | | p-valor | | |
| Mediana (Q3; Q1) | Media (DS) | | Mediana (Q3; Q1) | Media (DS) | | p-valor |
| Basal-3 Meses | -23 (2; -68) | -40,7 (87,5) | -- | -91,5 (-31,8; -128) | -79,9 (76,6) | 0,003* |
| Basal-6 Meses | -6 (19; -115) | -50,6 (87,1) | -- | -94 (-36; -140,5) | -86,1 (85,2) | 0,002* |
| Basal-9 Meses | -34 (25; -84) | -45 (85,2) | -- | -102(-37,5; -131,5) | -70,4 (99,6) | 0,025* |
| Basal-12 Meses | -22 (32; -98) | -38,3 (102,4) | -- | -92 (-36; -125,5) | -66,2 (110,7) | 0,013* |
| 3 Meses-6 Meses | 17 (21; -47) | -9,9 (69,7) | -- | -4 (23,5; -28) | -8,4 (69,2) | 0,717 |
| 3 Meses-9 Meses | 15 (42; -42) | -4,3 (62,6) | -- | 2,5 (52,8; -29,5) | 5,5 (70,5) | 0,569 |
| 3 Meses-12 Meses | 5 (49; -30) | 2,5 (79,9) | -- | -1,5 (33,8; -17,3) | 12,4 (97,8) | 0,717 |

Figura 5.3.1.1. Espesor macular central (EMC).



5.3.2. CAMBIO DE ESPESOR MACULAR CENTRAL (Δ EMC)

En ambos grupos de tratamiento, las medianas del cambio de EMC son negativas a lo largo de todo el año, lo que implica que se produce una reducción en esta variable y por tanto una supuesta mejora anatómica. Se puede observar en la tabla y figura 5.3.2.1.

No obstante, no todos los cambios se consideran relevantes o reales. Se considera que existe un cambio real en la reducción del EMC (y no una variación test-retest) cuando el valor absoluto de este cambio resulta $>40 \mu\text{m}$.

Las medianas de cambio de EMC en el G1 resultan en valor absoluto $<40 \mu\text{m}$ a lo largo de todo el seguimiento, por lo que sugiere que este cambio pudiese ser producido por la variabilidad test-retest y no por un cambio anatómico. El G2, sin embargo, presenta medianas superiores a dicho valor durante todo el año, insinuando que el tratamiento combinado es capaz de modificar el EMC.

Entre grupos no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la reducción del EMC con p-valor $>0,05$ a lo largo del seguimiento. Aunque a los tres meses el p-valor entre grupos roza la significación (p-valor=0,075).

Asimismo, tampoco se aprecian cambios intra-grupo estadísticamente significativos en ninguno de los grupos de tratamiento. Esto implica que el cambio en el EMC producido al tercer mes se mantiene hasta el año tanto en el G1 como en el G2.

En resumen:

- *El G2 consigue reducciones de EMC en valor absoluto $>40 \mu\text{m}$ a lo largo de todo el seguimiento. El G1, sin embargo, no alcanza este valor en ninguno de los momentos del seguimiento.*

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

5. RESULTADOS

- Ambos tratamientos se muestran similares en el cambio del EMC con p-valor entre grupos $>0,05$.
- En ambos grupos de tratamiento el cambio del EMC que se produce al tercer mes se mantiene hasta el año de seguimiento.

In summary:

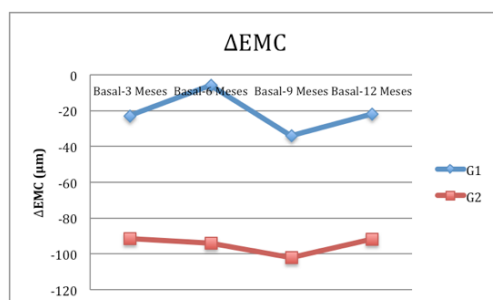
- The combined therapy group obtains absolute values of macular thickness reduction $>40 \mu\text{m}$ over the follow-up; inferior values are found in G1.
- No statistically significant differences in macular thickness change are observed between groups.
- In both groups, the change in thickness that is produced on the third month is maintained over the year of follow-up without significant changes.

Tabla 5.3.2.1. Cambio de espesor macular central (ΔEMC). * Significación estadística si p-valor $<0,05$.

| | ΔEMC (μm) | | | | P-valor |
|---------------------------------|--------------------------------------|---------------|--------------------|---------------|---------|
| | G1 | | G2 | | |
| | Mediana (Q3; Q1) | Media (DS) | Mediana (Q3; Q1) | Media (DS) | |
| Comparación entre grupos | | | | | |
| Basal-3 Meses | -23 (2;-68) | -40,7 (87,5) | -91,5 (-31,8;-128) | -79,9 (76,6) | 0,075 |
| Basal-6 Meses | -6 (19;-115) | -50,6 (87,1) | -94 (-36;-140,5) | -86,1 (85,2) | 0,199 |
| Basal-9 Meses | -34 (25;-84) | -45 (85,2) | -102(-37,5;-131,5) | -70,4 (99,6) | 0,177 |
| Basal-12 Meses | -22 (32;-98) | -38,3 (102,4) | -92 (-36;-125,5) | -66,2 (110,7) | 0,234 |

Comparación intra-grupo: G1 p-valor=0,759 y G2 p-valor=0,717

Figura 5.3.2.1. Cambio de espesor macular central (ΔEMC).



5.3.3. PORCENTAJE DE CAMBIO DEL ESPESOR MACULAR CENTRAL CORREGIDO POR EL VALOR INICIAL (% Δ EMC)

Esta variable permite evaluar el porcentaje de cambio de EMC que se produce si se ajusta a su valor de partida.

En ambos grupos se muestran valores negativos a lo largo de todo el seguimiento, lo que sugiere una reducción en el EMC. Ver tabla y figura 5.3.3.1.

Mientras que las medianas de los porcentajes de reducción del EMC alcanzan valores absolutos $<12\%$ en el G1 en todo el año, en el G2 son $>20\%$ en cualquiera de los momentos del seguimiento.

No obstante, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre grupos a lo largo del seguimiento con p-valor $>0,05$. Aunque, a los tres meses, el p-valor se aproxima a la significación (p-valor entre grupos de 0,069).

Tampoco se aprecian diferencias significativas en esta variable intra-grupo ni en el G1 ni en el G2 con p-valor $>0,05$. Lo que indica que el porcentaje de cambio de EMC en relación a su valor inicial alcanzado a los tres meses, se mantiene hasta el año.

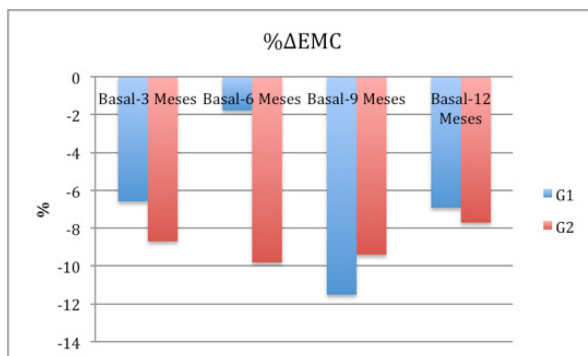
Tabla 5.3.3.1. Porcentaje de cambio de espesor macular central corregido por el valor inicial (% Δ EMC). * Significación estadística si p-valor $<0,05$.

| | % Δ EMC (%) | | | | P-valor |
|---------------------------------|--------------------|-------------|----------------------|--------------|---------|
| | G1 | | G2 | | |
| | Mediana (Q3; Q1) | Media (DS) | Mediana (Q3; Q1) | Media (DS) | |
| Comparación entre grupos | | | | | |
| Basal-3 Meses | -6,6 (0,6; -16,0) | -8,7 (18,5) | -23,8 (-8,1; -33,5) | -19 (19,2) | 0,069 |
| Basal-6 Meses | -1,8 (4,1; -27,1) | -9,8 (17,9) | -25,7(-11,1; -31,4) | -19,7 (18,1) | 0,117 |
| Basal-9 Meses | -11,5 (7,9; -24,9) | -9,4 (19,1) | -23,9 (-11,6; -33,1) | -15,4 (25,0) | 0,146 |
| Basal-12 Meses | -6,9 (7,6; -22,7) | -7,7 (21,8) | -21,8 (-9,4; -30,6) | -14,2 (27,9) | 0,157 |

Comparación intra-grupo: G1 p-valor =0,759 y G2 p-valor=0,717

5. RESULTADOS

Figura 5.3.3.1. Porcentaje de cambio de espesor macular central corregido por el valor inicial (% Δ EMC).



En resumen:

- Se produce más de un 20 % de cambio en el EMC de los pacientes del G2 a lo largo de todo el seguimiento. En el G1, sin embargo, este porcentaje resulta inferior al 12 %.
- Ambos grupos se muestran similares en cuanto al porcentaje de cambio de EMC corregido por el valor inicial, aunque el p-valor entre grupos roza la significación al tercer mes de seguimiento.
- En ambos grupos, el porcentaje de cambio de EMC alcanzado al tercer mes se mantiene a lo largo del año de seguimiento sin cambios significativos (p -valor intra-grupo $>0,05$).

In summary:

- The median percentage of reduction in thickness in the combined therapy group is over 20 % at any point of time over the follow-up, whereas in the laser therapy group it is lower than 12 %.
- There are no significant differences between the groups with regard to percentage of macular thickness reduction corrected by its initial value (the p -value is closed to signification at the third month).
- In both groups, the percentage of change in macular thickness that is produced on the third month is maintained over the year of follow-up without significant changes (intra-group p -value $>0,05$).

5.3.4. TIPO DE CAMBIO DEL ESPESOR MACULAR CENTRAL: REDUCCIÓN, ESTABILIDAD O ENGROSAMIENTO

Permite interpretar los cambios de EMC (Δ EMC) según su agrupación en:

Reducción del EMC: si Δ EMC es – y en valor absoluto $>40 \mu\text{m}$.

Estabilidad del EMC: si Δ EMC es tanto + como – y en valor absoluto es $\leq 40 \mu\text{m}$.

Engrosamiento del EMC: si Δ EMC es + y en valor absoluto $>40 \mu\text{m}$.

El 80 % de los pacientes del G1 (13 de 15) y el 88,2 % de los pacientes del G2 (15 de 17) consiguen estabilizar o reducir el EMC al año de seguimiento. Ver tabla y figura 4.3.4.1.

Si analizamos el conjunto de pacientes con reducción del EMC, se puede observar que el G2 consigue que $>65 \%$ de sus pacientes alcancen estas mejoras anatómicas a lo largo de todo el año de seguimiento. El G1 aunque permite reducciones del EMC en el seguimiento, lo hace con porcentajes $<50 \%$.

Por otro lado, entre grupos no se aprecian diferencias estadísticamente significativas en cuanto a las proporciones de pacientes con reducción, estabilidad o engrosamiento del EMC en ninguno de los momentos del seguimiento, con p-valor $>0,05$.

En resumen:

- *Más del 65 % de los pacientes del G2 alcanzan una reducción del EMC a lo largo de todo el año de seguimiento. En el G1 este valor resulta inferior al 50 %. No obstante, no se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre grupos en ninguno de los momentos del seguimiento.*

In summary:

- *The proportion of patients with macular thickness reduction in the combined group exceeds 65 % of the patients over the year of follow-up, whereas in the laser therapy group, this value is lower than 50%. However, no significant differences between groups are observed.*

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

5. RESULTADOS

Tabla 5.3.4.1. Tipo de cambio de espesor macular central (EMC): reducción, estabilidad o engrosamiento. * Significación estadística con p-valor<0,05.

| | TIPO DE CAMBIO DE EMC (µm) - % (N) | | | | | | P-valor |
|----------------|------------------------------------|---------------------|-----------------------|-------------------|---------------------|-----------------------|---------|
| | G1 | | | G2 | | | |
| | REDUCCION DE EMC | ESTABILIDAD DEL EMC | ENGROSAMIENTO DEL EMC | REDUCCION DEL EMC | ESTABILIDAD DEL EMC | ENGROSAMIENTO DEL EMC | |
| Basal-3 Meses | 40 % (6) | 53,3 % (8) | 6,7 % (1) | 68,8 % (11) | 25 % (4) | 6,3 % (1) | 0,250 |
| Basal-6 Meses | 46,7 % (7) | 46,7 % (7) | 6,7 % (1) | 76,5 % (13) | 11,8 % (2) | 11,8 % (2) | 0,090 |
| Basal-9 Meses | 46,7 % (7) | 40 % (6) | 13,3 % (2) | 70,6 % (12) | 17,6 % (3) | 11,8 % (2) | 0,333 |
| Basal-12 Meses | 46,7 % (7) | 33,3 % (5) | 20 % (3) | 76,5 % (13) | 11,8 % (2) | 11,8 % (2) | 0,205 |

Figura 5.3.4.1. Tipo de cambio de espesor macular central (EMC): reducción, estabilidad o engrosamiento. * Significación estadística con p-valor<0,05.



5.3.5. PORCENTAJE DE PACIENTES CON NORMALIZACIÓN DEL ESPESOR MACULAR CENTRAL

Como ya se ha expuesto, los valores de normalidad del EMC valorado en el Cirrus HD-OCT®, son aquellos <300 µm.

En la tabla y figura 5.3.5.1. se observa que más del 40 % de los pacientes del G2 alcanzan valores de normalidad de EMC a lo largo de todo el seguimiento. En el G1, estos valores resultan inferiores al 30 %.

Además, se observa superioridad del tratamiento combinado respecto al láser, en conseguir normalizar los valores de EMC entre sus pacientes con p-valor <0,05 durante los seis primeros meses.

De forma descriptiva, el G1 alcanza un mayor porcentaje de resoluciones anatómicas de forma tardía (a partir del sexto mes). Y en el G2, sin embargo, éstas se logran de forma precoz (durante los seis primeros meses de seguimiento).

En resumen:

- El G2 permite que un mayor número de pacientes comparado con el láser alcancen resoluciones anatómicas durante los seis primeros meses de seguimiento (con p-valor <0,05).

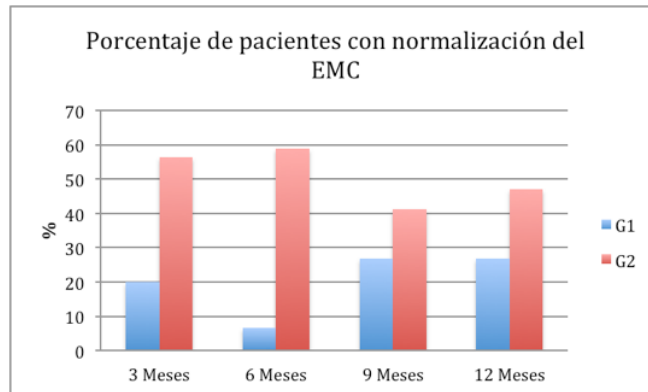
In summary:

- Combine therapy is superior to laser therapy with regard to the higher proportion of patients that achieve anatomical resolution by OCT over the first 6 month of follow-up.

Tabla 5.3.5.1. Porcentaje de pacientes con normalización del espesor macular central (EMC <300 μm). * Significación estadística si p-valor <0,05.

| PACIENTES CON EMC NORMAL (<300 μm) - % (N) | | | |
|--|----------|-----------|---------|
| | G1 | G2 | P-valor |
| 3 Meses | 20 (3) | 56,3 (9) | 0,038* |
| 6 Meses | 6,7 (1) | 58,8 (10) | 0,002* |
| 9 Meses | 26,7 (4) | 41,2 (7) | 0,388 |
| 12 Meses | 26,7 (4) | 47,1 (8) | 0,234 |

Figura 5.3.5.1. Porcentaje de pacientes con normalización del espesor macular central (EMC <300 μm).



5. RESULTADOS

■ 5.4. ESTUDIO DEL VOLUMEN MACULAR

5.4.1. VOLUMEN MACULAR (VOL)

Al comienzo del estudio ambos grupos parten de medianas de volumen macular similares: 11,3 mm³ en el G1 y 11,2 mm³ en el G2 (p-valor entre grupos de 0,720). Ver tabla y figura 5.4.1.1.

Los valores de normalización del volumen macular son aquellos $\leq 10,62$ mm³. En el estudio, ninguno de los dos grupos consigue normalizar sus medianas de volumen macular a lo largo de todo el seguimiento, únicamente se aproximan a este valor los pacientes del G2 a los doce meses de seguimiento, con un valor de volumen macular de 10,7 mm³.

No se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre grupos en cuanto a los valores de volumen macular con p-valor $>0,05$ a lo largo de todo el seguimiento.

Al analizar el cambio de volumen macular que se produce a lo largo del año de seguimiento, se puede observar que, mientras el G1 se mantiene con volúmenes similares al basal a lo largo del año seguimiento (p-valor intra-grupo de 0,274 en el G1), el G2 sí consigue desarrollar una reducción estadísticamente significativa en sus medianas de volumen macular (p-valor intra-grupo de 0,006 en el G2). Cuando se compara las medianas de volumen respecto a su valor basal, se aprecia que esta reducción es significativa a los tres, seis y doce meses de seguimiento con p-valor intra-grupo $<0,05$. No obstante, al corregir el alfa por Bonferroni para comparaciones múltiples ($0,05/7=0,007$), la reducción del volumen macular en el G2 no se puede atribuir al tratamiento aplicado (ya que ninguno de los p-valor es $<0,007$).

Descriptivamente, la reducción del volumen macular en el G2 comprende dos etapas:

- Una primera fase de reducción de volumen macular temprana, que se observa desde el tercer mes de seguimiento y que se mantiene sin cambios hasta el noveno mes.
- Y una segunda fase de reducción de volumen macular tardía, que sucede al año de seguimiento y resulta aún más eficaz que la producida al tercer mes (con p-valor que compara las medianas de volumen macular entre el tercer y el doceavo mes del G2 de 0,038, aunque éste perdería la significación si se le aplica la corrección por Bonferroni). Por tanto, el máximo efecto del tratamiento combinado sobre el volumen macular se insinúa al año de seguimiento.

En las tablas adjuntas realizamos una anotación con el número de pacientes analizados (N) si no estuviese la totalidad de los pacientes. Esto es así porque se retiraron todos aquellos valores de volumen macular que no eran congruentes.

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

5. RESULTADOS

En resumen:

- No existen diferencias estadísticamente significativas en las medianas de volumen macular entre grupos a lo largo del seguimiento.
- Con el tratamiento combinado, se evidencia una reducción en las medianas del volumen macular con p-valor intra-grupo significativo a lo largo del año de seguimiento; sin embargo, no sucede así con el láser.

In summary:

- There are no statistical differences between groups in macular volume during follow-up.
- With the combined treatment, a significant reduction of intra-group macular volume is observed over time, whereas this fact does not occur in the laser therapy group.

Tabla 5.4.1.1. Volumen macular (VOL). *Significación estadística si $p < 0,05$. (a implica que los resultados se analizan con $N=14$ pacientes, b indica que los resultados se calculan con $N=16$ pacientes).

| VOLUMEN MACULAR (mm ³) | | | | | | |
|--|--------------------------------|---------------------------|--------------------------------|----------------------------------|---------------------------|---------|
| | G1 | | G2 | | | |
| | Mediana (Q3; Q1) | Media (DS) | Mediana (Q3; Q1) | Media (DS) | P-valor | |
| Comparación entre grupos | | | | | | |
| Basal | 11,3 (11,5; 10) | 11,4 (1,8) | 11,2 (12,4; 10,3) | 11,7 (1,9) | 0,720 | |
| 3 Meses | 11,0 (11,5; 9,6) ^a | 11,0 (1,8) ^a | 10,9(11,7; 10) ^b | 10,9 (1,6) ^b | 0,632 | |
| 6 Meses | 11,2(11,9; 10,1) | 11,3 (2,1) | 11,0 (11,7; 10) | 10,8 (1,4) | 0,663 | |
| 9 Meses | 11,5(11,9; 10,1) ^a | 11,5 (2,3) ^a | 11,0(11,7; 10,5) | 11,0 (1,2) | 0,663 | |
| 12 Meses | 11,1(11,9; 9,8) | 10,9 (2,6) | 10,7 (11,5; 10,1) ^b | 10,8 (0,9) ^b | 0,526 | |
| | G1 | | G2 | | | |
| | Mediana (Q3; Q1) | Media (DS) | P-valor | Mediana (Q3; Q1) | Media (DS) | P-valor |
| Comparación intra-grupo: G1 P-valor=0,274 y G2 P-valor=0,006* | | | | | | |
| Basal-3 Meses | -0,30 (0; -0,63) ^a | -0,41 (0,56) ^a | -- | -0,7 (-0,23; -1,78) ^b | -0,74 (1,28) ^b | 0,034* |
| Basal-6 Meses | -0,10 (0,5; -0,5) | -0,07 (0,83) | -- | -0,8 (-0,35 ; -1,75) | -0,86 (1,27) | 0,020* |
| Basal-9 Meses | -0,05 (0,5; -0,6) ^a | -0,02 (0,92) ^a | -- | -0,6(0;-1,4) | -0,63 (1,29) | 0,088 |
| Basal-12 Meses | 0 (0,4; -0,7) | -0,47 (1,71) | -- | -0,7 (-0,33; -1,8) ^b | -1,01(1,45) ^b | 0,023* |
| 3Meses-6 Meses | 0,1 (0,7; -0,1) | 0,3 (0,5) N14 | -- | -0,2 (0,3; -0,3) | -0,2 (0,5) N16 | 0,409 |
| 3Meses-9 Meses | 0,2 (0,8; -0,2) | 0,3 (0,7) N13 | -- | -0,1 (0,5 ; -0,4) | -0,1 (0,8) N16 | 0,864 |
| 3Meses-12 Meses | 0,2 (0,7; -0,4) | -0,2 (1,7) N14 | -- | -0,3 (0,1 ; -0,9) | -0,4 (0,8) N15 | 0,038* |

147

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

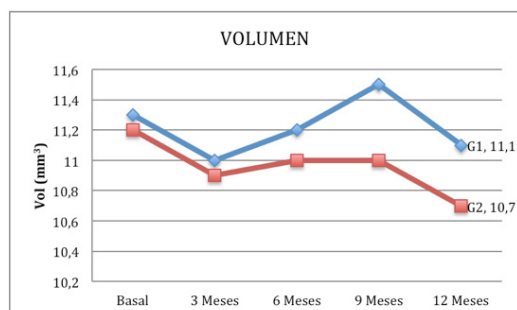
Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

5. RESULTADOS

Figura 5.4.1.1. *Volumen macular (VOL).*



5.4.2. CAMBIO EN EL VOLUMEN MACULAR (Δ VOL)

El cambio en el volumen macular obtiene como resultado valores de pequeña cuantía, de forma que las medianas en valores absolutos son $<1 \text{ mm}^3$ en ambos grupos a lo largo del seguimiento, como se puede observar en la tabla y figura 5.4.2.1.

Todas las medianas de cambio de volumen en ambos grupos, excepto la del año de seguimiento en el G1, alcanzan valores negativos, lo que sugiere una reducción en el volumen macular de sus pacientes.

Mientras que las medianas de cambios de volumen macular en el G1 son $<0,5 \text{ mm}^3$ a lo largo del año de seguimiento; éstas resultan $>0,5 \text{ mm}^3$ en el caso del G2.

El tratamiento combinado demuestra superioridad respecto al láser en la reducción del volumen macular con significación estadística a los seis meses (con p-valor entre grupos de 0,030). En este momento del seguimiento, el G2 obtiene una mediana de cambio de volumen de $-0,8 \text{ mm}^3$, frente al $-0,1 \text{ mm}^3$ del G1.

En ninguno de los grupos de tratamiento se aprecia cambios estadísticamente significativos intra-grupo. En consecuencia, el cambio en volumen que se adquiere al tercer mes resulta similar a los alcanzados en el resto del año seguimiento tanto en el G1 como en el G2. En el G2 señalar que el p-valor intra-grupo se aproxima a la significación ($p=0,088$), lo que pudiese sugerir que el descenso de las medianas de cambio del volumen macular a los nueve meses pudiese ser real, aunque no es demostrable en este estudio.

En resumen:

- *En la reducción del volumen macular, el tratamiento combinado muestra superioridad significativa respecto al láser en solitario a los seis meses de seguimiento.*

5. RESULTADOS

- No se aprecian variaciones intra-grupo en el cambio de volumen macular en ninguno de los grupos de tratamiento, aunque en el G2 el p-valor roza la significación.

In summary:

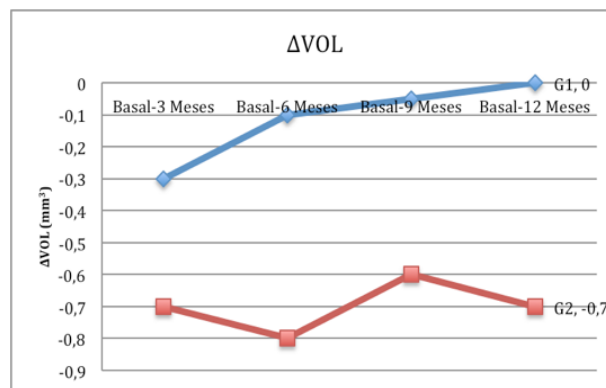
- The combined treatment shows significant superiority with regard to laser alone in the reduction of macular volume at the 6-month follow-up.
- There are no intra-group variations in the macular volume change in any of the groups, although G2 bordered on significant.

Tabla 5.4.2.1. Cambio en el volumen macular (Δ VOL). * Significación estadística si p-valor <0,05. (a implica que los resultados se analizan con N=14 pacientes, b indica que los resultados se calculan con N=16 pacientes).

| CAMBIO EN EL VOLUMEN MACULAR (mm ³) | | | | | |
|---|--------------------------------|---------------------------|---------------------------------|---------------------------|---------|
| | G1 | | G2 | | |
| Comparación entre grupos | Mediana (Q3; Q1) | Media (DS) | Mediana (Q3; Q1) | Media (DS) | P-valor |
| Basal-3 Meses | -0,30 (0; -0,63) ^a | -0,41 (0,56) ^a | -0,7(-0,23; -1,78) ^b | -0,74 (1,28) ^b | 0,139 |
| Basal-6 Meses | -0,10 (0,5; -0,5) | -0,07 (0,83) | -0,8 (-0,35; -1,75) | -0,86 (1,27) | 0,030* |
| Basal-9 Meses | -0,05 (0,5; -0,6) ^a | -0,02(0,92) ^a | -0,6(0;-1,4) | -0,63 (1,29) | 0,107 |
| Basal-12 Meses | 0 (0,4; -0,7) | -0,47 (1,71) | -0,7 (-0,33; -1,8) ^b | -1,01(1,45) ^b | 0,127 |

Comparación intra-grupo: G1 p-valor=0,292 y G2 p-valor=0,088

Figura 5.4.2.1. Cambio en el volumen macular (Δ VOL).



149

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/06/2017 19:58:06

MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/06/2017 20:06:02

ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

23/06/2017 22:40:44

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

10/07/2017 20:38:14

5. RESULTADOS

5.4.3. PORCENTAJE DE CAMBIO EN EL VOLUMEN MACULAR CORREGIDO POR EL VALOR INICIAL (%ΔVOL)

Los valores de porcentaje de cambio de volumen en negativo sugieren reducción del volumen macular; por el contrario, los positivos aluden a un aumento de éste.

El G2 permite reducir en >5 % su volumen macular a lo largo de todo el seguimiento. El G1, sin embargo, solo consigue reducirlo durante los seis primeros meses y en un porcentaje <3 %. Ver tabla y figura 5.4.3.1.

Se observa superioridad del tratamiento combinado frente al láser a los seis meses de seguimiento, en alcanzar un mayor porcentaje de reducción del volumen macular, con p-valor entre grupos de 0,036. Mientras el G1 muestra un porcentaje de reducción de volumen en valor absoluto del 1 % a los seis meses, en el G2 éste asciende al 7,1 %.

Al valorar el porcentaje de cambio de volumen macular a lo largo del año de seguimiento dentro de cada grupo, no se observan cambios significativos en ninguno de los grupos. Esto indica que el porcentaje de cambio experimentado a los tres meses resulta similar al del resto del seguimiento en ambos grupos. No obstante, en el G2 el p-valor intra-grupo roza la significación (p-valor=0,088).

En resumen:

- *El tratamiento combinado muestra superioridad respecto al láser en solitario en el porcentaje de reducción del volumen macular a los seis meses de seguimiento con p-valor <0,05.*
- *No se aprecian variaciones significativas intra-grupo en el cambio del volumen macular en ninguno de los grupos, aunque en el G2 el p-valor se aproxima a la significación*

In summary:

- *Combined treatment shows significant superiority with regard to only laser therapy in the percentage of macular volume reduction at the 6-month follow-up.*
- *There are no intra-group significant variations in the macular volume change in any of the groups, although G2 bordered on significant.*

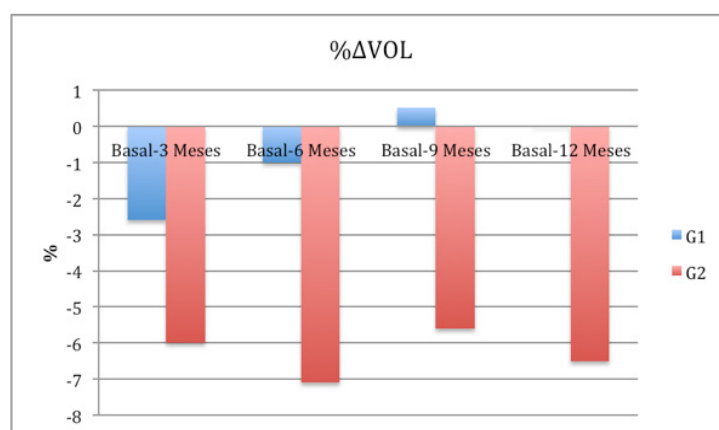
| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

Tabla 5.4.3.1. Porcentaje de cambio de volumen macular corregido por el valor inicial (%). * Significación estadística si p-valor <0,05. (a implica que los resultados se analizan con N=14 pacientes, b indica que los resultados se calculan con N=16 pacientes).

| | %ΔVOL (%) | | | | P-valor |
|--------------------------|------------------------------|-------------------------|---------------------------------|--------------------------|---------|
| | G1 | | G2 | | |
| Comparación entre grupos | Mediana (Q3; Q1) | Media (DS) | Mediana (Q3; Q1) | Media (DS) | |
| Basal-3 Meses | -2,6 (0; -6,2) ^a | -3,5 (4,3) ^a | -6 (-2,1; -14,5) ^b | -5,5 (11,2) ^b | 0,157 |
| Basal-6 Meses | -1 (4,3; -5,1) | -0,6 (6,2) | -7,1(-3; -13,2) | -6,6 (10,6) | 0,036* |
| Basal-9 Meses | 0,5 (4,7; -5,5) ^a | -0,4 (7,0) ^a | -5,6 (0; -10,7) | -4,4 (10,1) | 0,131 |
| Basal-12 Meses | 0 (3,5; -6,1) | -4,5 (16,7) | -6,5 (-3,1; -15,5) ^b | -7,3 (10,7) ^b | 0,128 |

Comparación intra-grupo: G1 p-valor=0,292 y G2 p-valor=0,088

Tabla 5.4.3.1. Porcentaje de cambio de volumen macular corregido por el valor inicial (%).



5. RESULTADOS

5.4.4. TIPO DE CAMBIO EN EL VOLUMEN MACULAR: NORMALIDAD O ENGROSAMIENTO

Se considera un valor de volumen macular normal, aquel valor $\leq 10,62 \text{ mm}^3$. En caso de tratarse de engrosamiento macular, sus valores han de ser superiores a dicho valor.

Los EMD incluidos en el estudio pueden presentar, o no, aumentos del volumen macular en la visita basal. Como se puede observar en la tabla y figura 5.4.4.1., al inicio del estudio en torno un tercio de los pacientes tienen EMD sin alteración del volumen macular (y, por tanto, solo afectos del espesor macular central), sin apreciarse diferencias estadísticamente significativas entre grupos. Se corresponde con el 33,3 % de los pacientes del G1 (5 de 15) y del 41,2 % de los pacientes del G2 (7 de 17).

Tras aplicar los tratamientos, mientras que en el G2 se sugiere una tendencia ascendente en el número de pacientes con normalización del volumen macular a lo largo del año de seguimiento; en el G1 no se aprecia eso. En este caso, se observa valores similares con fluctuaciones modestas a lo largo del seguimiento.

Entre grupos, tampoco se demuestran diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la proporción de pacientes con volumen macular normales o engrosado, con p-valor $> 0,05$ en cualquiera de los momentos del seguimiento.

En resumen:

- *Al inicio del estudio existen pacientes con volúmenes maculares normales (lo que sugiere que estos pacientes presentan EMD con una afectación anatómica fundamentalmente con alteraciones en el EMC).*
- *No se observan diferencias estadísticas entre grupos en cuanto a las proporciones de pacientes con volumen macular normal o engrosado a lo largo del seguimiento.*

In summary:

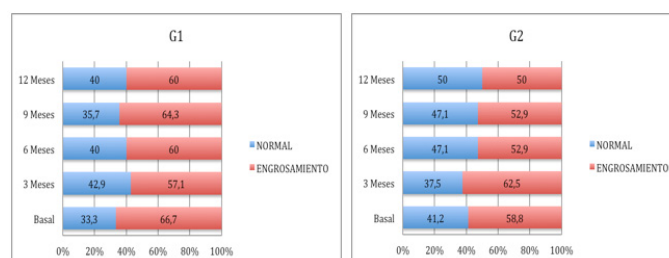
- *At the beginning of the study there are patients with normal macular volumes (indicating that these patients had diabetic macular edema with only central macular thickening alterations).*
- *There are no statistical differences between groups in the proportions of patients with normal or increased macular volume over the follow-up.*

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

Tabla 5.4.4.1. Tipo de cambio de volumen macular: normal o engrosamiento.

| TIPO DE VOLUMEN MACULAR: NORMAL O ENGROSAMIENTO - % (N) | | | | | |
|---|----------|---------------|----------|---------------|---------|
| | G1 | | G2 | | P-valor |
| | NORMAL | ESGROSAMIENTO | NORMAL | ENGROSAMIENTO | |
| Basal | 33,3 (5) | 66,7 (7) | 41,2 (7) | 58,8 (10) | 0,209 |
| 3 Meses | 42,9 (6) | 57,1 (8) | 37,5 (6) | 62,5 (10) | 0,089 |
| 6 Meses | 40 (6) | 60 (9) | 47,1 (8) | 52,9 (9) | 0,161 |
| 9 Meses | 35,7 (5) | 64,3 (9) | 47,1 (8) | 52,9 (9) | 0,406 |
| 12 Meses | 40 (6) | 60 (9) | 50 (8) | 50 (8) | 0,313 |

Figura 5.4.4.1. Tipo de cambio de volumen macular: normal o engrosamiento.



5.5. RELACIÓN ANATÓMICO-FUNCIONAL EN PORCENTAJE DE CAMBIO RESPECTO AL VALOR INICIAL. ESTUDIO DESCRIPTIVO

Para comparar el efecto del cambio de las variables visión, espesor y volumen macular se utilizan los valores del porcentaje de cambio respecto a su valor inicial de cada una de ellas. En la tabla 5.5.1. se expone de forma simplificada los valores obtenidos en las tres variables antes mencionadas (los datos se obtienen de las tablas 5.2.3.1., 5.3.3.1. y 5.4.3.1.).

En ambos grupos de tratamiento el grosor macular es la variable que consigue el mayor porcentaje de cambio en valores absolutos, seguida por la visión y, en último lugar, por el volumen macular. Por este motivo se sugiere que existe un mayor efecto anatómico (de cambio de grosor) comparado con el efecto funcional (de cambio de visión). El volumen macular es la variable que menor porcentaje de cambio experimenta.

En todas las variables los valores absolutos alcanzados por el G2 son superiores a los adquiridos por el G1.

5. RESULTADOS

Descriptivamente, en el G1, al valorar el máximo efecto alcanzado por las variables, se aprecia que en primer lugar sucede el efecto anatómico (la reducción del grosor y volumen macular) y posteriormente, la mejora visual, al duodécimo mes. En el grupo G2, al igual que sucede en el G1, sugiere que primero se consigue la mejora anatómica y en segundo lugar, la funcional (que en este caso de adelanta al noveno mes).

En resumen:

- *En ambos grupos el efecto anatómico (valorado en porcentaje de reducción de espesor macular) resulta superior al efecto funcional (porcentaje de mejora de visión), mientras que el volumen macular es la variable que menor porcentaje de cambio experimenta. En todos ellos, los valores absolutos del G2 resultan superiores comparados con los del G1.*
- *En ambos grupos de tratamiento el efecto anatómico sucede en primer lugar, seguido por el efecto funcional.*

In summary:

- *The anatomical effect (percentage of macular thickness reduction) is higher than the functional effect (percentage of vision increase), the lowest percentage of change occurs in macular volume. In all of them, the absolute values of the combined group are higher than those of the laser therapy group.*
- *In both groups, the anatomical effect occurs first, followed by the functional effect.*

Tabla 5.5.1. *Relación anatómico-funcional en porcentajes de cambio de visión (% Δ MAVC), de espesor (% Δ EMC), y de volumen macular (% Δ VOL), respecto a su valor inicial.*

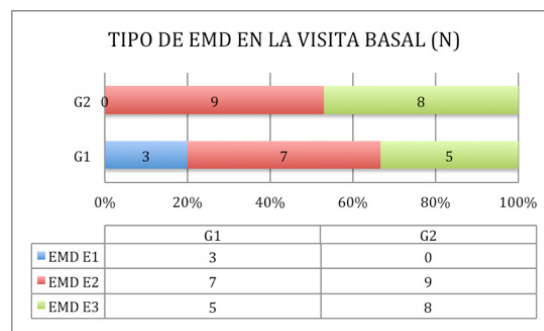
| | RELACIÓN ANATÓMICO-FUNCIONAL EN PORCENTAJE DE CAMBIO RESPECTO A SU VALOR INICIAL (%) | | | | | |
|----------------|--|----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|
| | G1 | | | G2 | | |
| | % Δ MAVC | % Δ EMC | % Δ VOL | % Δ MAVC | % Δ EMC | % Δ VOL |
| Basal-3Meses | <7% | >-12% | >-3% | >7% | <-20% | <-5% |
| Basal-6Meses | <7% | >-12% | >-3% | >7% | <-20% | <-5% |
| Basal-9Meses | <7% | >-12% | >-3% | >7% | <-20% | <-5% |
| Basal-12Meses | <7% | >-12% | >-3% | >7% | <-20% | <-5% |
| Máxima MEDIANA | 12 Meses | 9 Meses | 3 Meses | 9 Meses | 6 Meses | 6 Meses |
| Máxima MEDIA | 12 Meses | 6 Meses | 12 Meses | 3 Meses | 6 Meses | 12 Meses |

5.6. ESTUDIO DEL TIPO DE EDEMA MACULAR DIABÉTICO

5.6.1. PROPORCIÓN DE PACIENTES SEGÚN TIPO DE EMD AL INICIO DEL ESTUDIO.

En la visita basal se puede observar que la mayoría de los pacientes presentan EMD E2 y EMD E3. Asimismo, mientras que en el G1 se encuentran pacientes con EMD E1, en el G2 no los hay. Ver figura 5.6.1.1.

Figura 5.6.1.1. Proporción de pacientes según tipo de EMD en la visita basal.



5.6.2. TIPO DE EDEMA MACULAR Y VISIÓN

En este apartado se valora la respuesta visual de los distintos tipos de EMD (E1, E2 y E3) existentes al inicio del estudio, a los tratamientos aplicados. Los resultados se muestran en las tablas 5.6.2.1., 5.6.2.2., 5.6.2.3. y 5.6.2.4.

VISIÓN ALCANZADA EN LOS EMD E1

Son tres pacientes los que presentan EMD E1 al inicio del estudio y los tres se encuentran incluidos en el G1.

Tras un año de seguimiento, dos de los tres pacientes (el 66,6 %) experimentan ganancias visuales, mientras que el paciente restante (el 33,4 %) mantiene la visión similar a la basal. Solo uno de sus pacientes alcanza visiones ≥ 15 letras ETDRS al año de seguimiento. Ver tabla 5.6.2.1. y 5.6.2.2.

Entre los pacientes con EMD E1, la mediana visual alcanzada al año de seguimiento es moderada de 63 letras ETDRS, con una mediana de ganancia visual de +6 letras ETDRS, como se puede apreciar en las tablas 5.6.2.3. y 5.6.2.4.

5. RESULTADOS

Sin embargo, el tratamiento con láser no consigue modificar significativamente la visión de los pacientes con EMD E1 a lo largo del seguimiento, con un p-valor intra-grupo de 0,231. Obsérvese en la tabla 5.6.2.3.

VISIÓN OBTENIDA EN LOS EMD E2

Al inicio del estudio, se cuenta con siete pacientes en el G1 y nueve en el G2 .

El tratamiento combinado se demuestra eficaz en la mejora visual de los EMD E2 a lo largo del seguimiento y además se manifiesta superior al láser en cuanto:

- A la proporción de pacientes con ganancias visuales >5 letras ETDRS.
- Al cambio de visión.
- A la MAVC.

De forma descriptiva, el G2 obtiene una mayor proporción de pacientes con ganancias visuales (>5 letras ETDRS), entre sus pacientes con EMD E2, a lo largo de todo el seguimiento si se compara con el G1; se observa valores >50 % en el G2 frente a cifras <15 % en el G1 en cualquiera de los momentos del seguimiento. Asimismo, se alcanza significación estadística entre los grupos de tratamiento a los seis meses (con p-valor <0,05). En este momento, mientras que el tratamiento combinado permite mejorar la visión a más del 65 % de sus pacientes, el láser se muestra ineficaz, sin conseguir ganancias de visión entre sus pacientes. Ver tabla 5.6.2.1.

Al analizar las medianas de cambio visual, se aprecia algo similar a los porcentajes de tipo de cambio de visión. Mientras en el G2 se alcanzan medianas >5 letras ETDRS a lo largo de todo el seguimiento, este hecho no sucede en el G1. Asimismo, se demuestra superioridad del tratamiento combinado frente al láser en sus medianas de cambio visual a los tres y a los seis meses de seguimiento con p-valor entre grupos <0,05. Obsérvese en tabla 5.6.2.4.

Por otro lado, al valorar las ganancias visuales ≥ 10 letras ETDRS que se obtienen entre los pacientes con EMD E2, se aprecia que su proporción en el G2 es superior a la observada en el G1. Mientras en el G2 se consigue que >20 % de sus pacientes alcancen ganancias visuales ≥ 10 letras ETDRS en todo el seguimiento, el G1 solo logra que uno de sus pacientes adquiera dichas ganancias y ésta sucede solo en una ocasión, a los doce meses. A pesar de observar estas disparidades descriptivas, no se demuestran diferencias estadísticamente significativas entre grupos, aunque el p-valor se aproxima a la significación a los tres y seis meses de seguimiento (p-valor=0,058 respectivamente). Ver tabla 5.6.2.2.

Respecto a la MAVC, el tratamiento combinado consigue una mediana de visión significativamente superior al láser a lo largo de todo el seguimiento (con p-valor <0,05 en cada uno de los momentos del seguimiento). De esta forma se observa que mientras el G2

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

obtiene medianas de MAVC ≥ 70 letras ETDRS en todo el año, el G1 no alcanza este valor en ninguno de ellos (tabla 5.6.2.3).

Por último, al analizar el cambio que se produce en la MAVC de los pacientes con EMD E2 dentro de cada grupo se observa que, mientras el G1 no demuestra cambios en la visión a lo largo del seguimiento (p-valor intragrupo=0,894), el G2 sí lo hace, permitiendo una mejora visual (con p-valor intra-grupo= 0,020). Por otro lado, la ganancia visual que se adquiere al tercer mes, no muestra cambios hasta finalizar el año de seguimiento en ninguno de los grupos de tratamiento (con p-valor intra-grupo $>0,05$). Observar tablas 5.6.2.3 y 5.6.2.4.

VISIÓN ADQUIRIDA EN LOS EMD E3

Al comienzo del estudio se cuenta con cinco pacientes con EMD E3 en el G1 y con ocho en el G2.

En este tipo de pacientes, ni el tratamiento combinado ni el láser, se demuestran efectivos en conseguir una mejora visual a lo largo del tiempo.

Asimismo, a pesar de apreciarse cierto beneficio en la mejora visual con el uso del tratamiento combinado, no se puede demostrar que ésta sea superior a la alcanzada con el láser en monoterapia.

Descriptivamente, en cuanto a la proporción de pacientes con EMD E3 y ganancias visuales >5 letras ETDRS se observa que, en el G2 $>50\%$ de sus pacientes consiguen mejoras visuales a lo largo de todo el seguimiento. En el G1, sin embargo esta cifra se alcanza únicamente al doceavo mes. A pesar de estas disparidades descriptivas, no se demuestran diferencias estadísticamente significativas entre grupos con p-valor $>0,05$. Ver tabla 5.6.2.1.

Respecto a la proporción de pacientes que consiguen mejoras visuales ≥ 10 letras ETDRS, mientras que el G2 obtiene proporciones $>30\%$ en todo el seguimiento, en el G1 no se alcanza este valor. Aún así, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre grupos (con p-valor $>0,05$ a lo largo de todo el seguimiento). Se puede observar en la tabla 5.6.2.2.

Es de destacar que, de los cuatro pacientes del G2 que al finalizar el estudio obtienen ganancias visuales ≥ 10 letras ETDRS, dos de ellos, se encuentran entre los tres pacientes con las mejores MAVC obtenidas a los doce meses de seguimiento (los pacientes 01016 y 01044).

Por otro lado, señalar que de los tres pacientes que perdieron visión al finalizar el estudio, dos de ellos son EMD E3: uno pertenece al G1 (el paciente 01014) y otro, al G2 (el paciente 01056). Mientras que en el caso del paciente del G1 la pérdida de visión sí es atribuible a un empeoramiento progresivo del EMD, en el del paciente del G2, no sucede así (este hecho se analiza con detalle en el apartado 5.2.7.3.).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

5. RESULTADOS

En cuanto a la MAVC, se observa que mientras que los valores de las medianas de la MAVC del G2 son ≥ 70 letras ETDRS en cualquiera de los momentos del seguimiento, en el G1 no se alcanza este valor. Tampoco se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre grupos en esta variable (con p-valor $> 0,05$ a lo largo del seguimiento). No obstante, a los tres meses el p-valor roza la significación (p-valor 0,056). Ver tabla 5.6.2.3.

Al valorar las medianas de cambio de visión que se obtiene tras el tratamiento aplicado, se aprecia que en el G2 sus medianas alcanzan valores > 5 letras ETDRS (lo que sugiere ganancias visuales) a los tres, nueve y doce meses de seguimiento; en el G1, sin embargo, solo consiguen medianas superiores este valor al año. Entre grupos tampoco se demuestran diferencias estadísticamente significativas (con p-valor $> 0,05$ a lo largo de todo el seguimiento). Obsérvese tabla 5.6.2.4.

Ya por último, al analizar las medianas de la MAVC a lo largo del seguimiento dentro de cada grupo, se observa que ni el G1 ni el G2 demuestran un cambio significativo en su visión a lo largo del año con p-valor intra-grupo $> 0,05$. No obstante, en el G2 el p-valor se aproxima a la significación (con p-valor=0,089), como se puede observar en la tabla 5.6.2.3.

Asimismo, el cambio de la visión que se adquiere al tercer mes, se mantiene hasta el año de seguimiento tanto en el G1 como en el G2 (con p-valor intra-grupo $> 0,05$). Ver tabla 5.6.2.4.

TRATAMIENTO DE LÁSER EN MONOTERAPIA Y SU VISIÓN SEGÚN TIPO DE EMD

Se sugiere que el láser en monoterapia consigue resultados visuales similares independientemente del tipo de EMD que se trate (ya sea E1, E2 o E3). Esto es así, al no apreciarse diferencias entre las medianas de la MAVC de los distintos EMD que fueron tratados con el láser en monoterapia con p-valor $> 0,05$ a lo largo de todo el seguimiento. Tampoco se encuentran diferencias estadísticamente significativas si la variable analizada es el cambio de visión en cada uno de los tipos de EMD.

TRATAMIENTO COMBINADO (ANTI-VEGF + LÁSER) Y SU VISIÓN SEGÚN TIPO DE EMD

Se insinúa que el tratamiento combinado, al igual que sucede con el láser, alcanza resultados visuales similares independientemente de si son EMD E2 o E3. No se demuestran diferencias entre las medianas de la MAVC de los EMD E2 y E3 del G2 con p-valor $> 0,05$ en todo el año. Tampoco se aprecian diferencias estadísticamente significativas si la variable analizada es el cambio de visión en cada uno de los tipos de EMD del G2.

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

En resumen:

- *EMD E1: Solo son tres pacientes en el estudio, todos ellos pertenecientes al G1. En este tipo de pacientes, el tratamiento con láser no consigue modificar su visión a lo largo del tiempo con p-valor intra-grupo $>0,05$.*
- *EMD E2: El tratamiento combinado se demuestra eficaz en la mejora visual de este tipo de pacientes a lo largo del seguimiento (con p-valor intra-grupo $<0,05$), hecho que no se aprecia en el G1. Asimismo, el G2 se manifiesta superior al láser en cuanto a la proporción de pacientes con ganancias visuales >5 letras ETDRS (a los tres y seis meses), al cambio de visión (durante los primeros seis meses) y a la MAVC (en todo el año) con p-valor entre grupos $<0,05$ en cada uno de ellos.*
- *EMD E3: En este tipo de pacientes, ni el tratamiento combinado ni el láser, se demuestran efectivos en conseguir una mejora visual a lo largo del tiempo con p-valor intra-grupo $<0,05$ en cada uno de ellos (no obstante en el G2 su p-valor se aproxima a la significación). Asimismo, a pesar de apreciarse cierto beneficio en la mejora visual con el uso del tratamiento combinado de forma descriptiva, no se puede demostrar que ésta sea superior a la alcanzada con el láser en monoterapia, al no demostrar diferencias con p-valor entre grupos $>0,05$ en ninguna de las variables de visión estudiadas.*
- *El tratamiento con láser en monoterapia obtiene resultados visuales similares con independencia del tipo de EMD tratado (ya sea E1, E2 o E3).*
- *El tratamiento combinado también alcanza resultados visuales similares independientemente que el EMD sea E2 o E3.*

In summary:

- *DME E1: There are only 3 patients in the study, all belonging to the laser therapy group. In those patients, the laser treatment does not significantly modify vision over time.*
- *DME E2: The combined treatment is more beneficial than laser treatment with regard to visual improvement (producing an overall significant intra-group change). G2 shows significant superiority to G1 with regard to: the proportion of patients with visual gain >5 ETDRS letters (at 3 and 6 months), the vision change over the first six months and the BCVA throughout the follow up.*
- *DME E3: In this kind of edema, neither laser therapy nor combined therapy show significant change in visual acuity over time (although intra-group p-values in G2 bordered on significance). In addition there are no differences between groups in regard to visual improvement. Perhaps combine treatment suggests that it could be more beneficial in comparison to laser at early stages.*
- *Laser therapy achieve similar visual results in any kind of DME (E1, E2 and E3).*
- *Combined therapy also achieves similar visual outcomes in any of the DME studied (E2 and E3).*

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

5. RESULTADOS

Tabla 5.6.2.1. Proporción pacientes según el tipo de cambio visual (ganancia, estabilidad o pérdida visual) a lo largo del tiempo según el tipo de EMD (E1, E2 o E3). *Significación estadística si p-valor <0,05. (Ganancia visual= Δ MAVC >+5 letras ETDRS; Estabilidad visual= Δ MAVC en valor absoluto \leq 5 letras ETDRS; pérdida visual= Δ MAVC es - y en valor absoluto >5 letras ETDRS).

| PROPORCIÓN DE PACIENTES SEGÚN TIPO DE CAMBIO VISUAL (Δ MAVC) - % (N) | | | | | | | | |
|--|----|----------------|--------------------|-----------------|----------------|--------------------|-----------------|---------|
| | | G1 | | | G2 | | | |
| | | Pérdida visual | Estabilidad visual | Ganancia visual | Pérdida visual | Estabilidad visual | Ganancia visual | P-valor |
| Comparación entre grupos | | | | | | | | |
| 3 Meses | E1 | 0 (0) | 66,7 (2) | 33,3 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | - |
| | E2 | 28,6 (2) | 71,4 (5) | 0 (0) | 11,1 (1) | 22,2 (2) | 66,7 (6) | 0,024* |
| | E3 | 20 (1) | 60 (3) | 20 (1) | 0 (0) | 37,5 (3) | 62,5 (5) | 0,208 |
| 6 Meses | E1 | 0 (0) | 66,7 (2) | 33,3 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | - |
| | E2 | 0 (0) | 100 (7) | 0 (0) | 0 (0) | 33,3 (3) | 66,7 (6) | 0,006* |
| | E3 | 0 (0) | 80 (4) | 20 (1) | 25 (2) | 25 (2) | 50 (4) | 0,136 |
| 9 Meses | E1 | 33,3 (1) | 0 (0) | 66,7 (2) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | - |
| | E2 | 14,3 (1) | 71,4 (5) | 14,3 (1) | 0 (0) | 44,4 (4) | 55,6 (5) | 0,167 |
| | E3 | 40 (2) | 40 (2) | 20 (1) | 12,5 (1) | 37,5 (3) | 50 (4) | 0,420 |
| 12 Meses | E1 | 0 (0) | 33,3 (1) | 66,7 (2) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | - |
| | E2 | 14,3 (1) | 71,4 (5) | 14,3 (1) | 0 (0) | 44,4 (4) | 55,6 (5) | 0,167 |
| | E3 | 20 (1) | 20 (1) | 60 (3) | 12,5 (1) | 37,5 (3) | 50 (4) | 0,788 |

Tabla 5.6.2.2. Proporción pacientes según la magnitud de la ganancia visual a lo largo del tiempo y según el tipo de EMD (E1, E2 o E3). *Significación estadística si p-valor <0,05. (L=Letras ETDRS)

| MAGNITUD DE LA GANANCIA VISUAL (letras ETDRS) - % (N) | | | | | | | | |
|---|----|----------|----------|----------|----------|----------|----------|---------|
| | | G1 | | | G2 | | | |
| | | 6-9 L | 10-14 L | ≥15L | 6-9 L | 10-14 L | ≥15L | P-valor |
| Comparación entre grupos | | | | | | | | |
| 3 Meses | E1 | 0 (0) | 0 (0) | 33,3 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | - |
| | E2 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 33,3 (3) | 11,1 (1) | 22,2 (2) | 0,058 |
| | E3 | 0 (0) | 0 (0) | 20 (1) | 25 (0) | 25 (2) | 12,5 (1) | 0,302 |
| 6 Meses | E1 | 33,3 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | - |
| | E2 | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 44,4 (4) | 11,1 (1) | 11,1 (1) | 0,058 |
| | E3 | 20 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 12,5 (1) | 12,5 (1) | 25 (2) | 0,487 |
| 9 Meses | E1 | 33,3 (1) | 0 (0) | 33,3 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | - |
| | E2 | 14,3 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 22,2 (2) | 33,3 (3) | 0 (0) | 0,170 |
| | E3 | 0 (0) | 20 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 25 (2) | 25 (2) | 0,420 |
| 12 Meses | E1 | 33,3 (1) | 0 (0) | 33,3 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | - |
| | E2 | 0 (0) | 14,3 (1) | 0 (0) | 33,3 (3) | 22,2 (2) | 0 (0) | 0,170 |
| | E3 | 40 (2) | 20 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 50 (4) | 0 (0) | 0,136 |

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

5. RESULTADOS

Tabla 5.6.2.3. *Mejor agudeza visual corregida (MAVC) a lo largo del tiempo y según el tipo de EMD (E1, E2 o E3). *Significación estadística si p-valor <0,05.*

| | | MAVC (letras ETDRS) | | | | |
|---------------------------------|----|---------------------|------------------|---------------|-------------------|---------|
| | | G1 | | G2 | | |
| | | Media (DS) | Mediana (Q3; Q1) | Media (DS) | Mediana (Q3; Q1) | P-valor |
| Comparación entre grupos | | | | | | |
| Basal | E1 | 56,67 (13,81) | 62 (67; 41) | 0 (0) | 0 (0) | -- |
| | E2 | 65,43 (8,02) | 67 (73; 59) | 68,56 (6,56) | 70 (72; 64) | 0,458 |
| | E3 | 61,40 (13,90) | 67 (68; 58) | 67,25 (7,59) | 69,50 (72; 64,5) | 0,462 |
| 3 Meses | E1 | 61,00 (4,58) | 62 (65; 56) | 0 (0) | 0 (0) | -- |
| | E2 | 64,14 (9,46) | 62 (73; 55) | 75,33 (9,03) | 78 (84; 71) | 0,038* |
| | E3 | 63,00 (12,21) | 62 (72; 54) | 74,88 (5,94) | 75,5 (79,5; 72,5) | 0,056 |
| 6 Meses | E1 | 61 (13,75) | 64 (73; 46) | 0 (0) | 0 (0) | -- |
| | E2 | 66,14 (8,36) | 66 (74; 61) | 75,67 (4,12) | 77 (78; 73) | 0,023* |
| | E3 | 65 (10,54) | 69 (72; 62) | 73,50 (9,07) | 71 (81; 65,5) | 0,271 |
| 9 Meses | E1 | 63 (8,72) | 59 (73; 57) | 0 (0) | 0 (0) | -- |
| | E2 | 66,86 (6,77) | 65 (73; 60) | 74,44 (4,88) | 75 (77; 73) | 0,026* |
| | E3 | 61 (17,25) | 64 (67; 61) | 73,87 (9,01) | 75,5 (80; 66,5) | 0,164 |
| 12 Meses | E1 | 65,33 (6,81) | 63 (73; 60) | 0 (0) | 0 (0) | -- |
| | E2 | 67,00 (4,16) | 66 (70; 63) | 73,78 (6,14) | 73 (78; 69) | 0,033* |
| | E3 | 63,00 (14,37) | 65 (74; 52) | 72,12 (12,38) | 76,5 (80; 65,5) | 0,186 |

Comparación intra-grupo:

E1: G1 p-valor=0,231

E2: G1 p-valor=0,894 y G2 p-valor=0,020*

E3: G1 p-valor=0,736 y G2 p-valor=0,089.

Tabla 5.6.2.4. Cambio en la visión (Δ MAVC) a lo largo del tiempo y según el tipo de EMD (E1, E2 o E3). *Significación estadística si p -valor $< 0,05$.

| Δ MAVC (Letras ETDRS) | | | | | | |
|---------------------------------|----|--------------|------------------|--------------|------------------|---------|
| | | G1 | | G2 | | |
| | | Media (DS) | Mediana (Q3; Q1) | Media (DS) | Mediana (Q3; Q1) | P-valor |
| Comparación entre grupos | | | | | | |
| Basal-3 Meses | E1 | 4,33 (9,29) | 0 (15; -2) | 0 (0) | 0 (0) | -- |
| | E2 | -1,29 (4,03) | 0 (1; -7) | 6,78 (7) | 6 (12; 5) | 0,012* |
| | E3 | 1,60 (11,59) | 4 (4; 2) | 7,62 (7,5) | 6,5 (12; 1) | 0,557 |
| Basal-6 Meses | E1 | 4,33 (2,08) | 5 (6; 2) | 0 (0) | 0 (0) | -- |
| | E2 | 0,71 (1,80) | 1 (2; -1) | 7,11 (5,33) | 8 (9;5) | 0,011* |
| | E3 | 3,60 (3,65) | 4 (4; 2) | 6,25 (10,07) | 4,5 (15,5; -2) | 0,768 |
| Basal-9 Meses | E1 | 6,33 (11,50) | 6 (18; -5) | 0 (0) | 0 (0) | -- |
| | E2 | 1,43 (5) | 0 (5; 0) | 5,89 (5,35) | 8 (10;3) | 0,120 |
| | E3 | -0,40 (8,08) | -3 (3;-6) | 6,63 (9,20) | 8 (14;3) | 0,123 |
| Basal-12 Meses | E1 | 8,67 (9,29) | 6 (19;1) | 0 (0) | 0 (0) | -- |
| | E2 | 1,57 (6,29) | 3 (5;-4) | 5,22 (4,68) | 6 (8;2) | 0,222 |
| | E3 | 1,60 (10,24) | 6 (7;-1) | 4,88 (9,80) | 7 (12,5;0,5) | 0,509 |

Comparación intra-grupo:

E1: G1 p -valor=0,801.

E2: G1 p -valor=0,522 y G2 p -valor=0,930.

E3: G1 p -valor=0,585 y G2 p -valor=0,284.

5. RESULTADOS

5.6.3. TIPO DE EDEMA MACULAR Y RESPUESTA ANATÓMICA.

El objetivo de este apartado es valorar la respuesta anatómica (en espesor y en volumen macular) de los diferentes tipos de EMD (E1, E2 y E3) tras los tratamientos aplicados. Como ya se comentó previamente, los EMD tipo E1 solo se pueden analizar en el G1, ya que no existen pacientes con este tipo de EMD en la visita basal del G2.

5.6.3.1 ESPESOR MACULAR CENTRAL Y TIPO DE EMD

EMC Y EMD E1

Los tres pacientes con EMD E1 del G1 consiguen reducir o estabilizar el EMC a lo largo de prácticamente todo el seguimiento, salvo en una ocasión a los tres meses (ver tabla 5.6.3.1.1.).

El tratamiento con láser no demuestra que puede modificar el valor del EMC a lo largo del tiempo (con p-valor intra-grupo 0,308) como se puede apreciar en la tabla 5.6.3.1.2.

Descriptivamente se observa que las medianas de EMC superan las 300 μm a lo largo de todo el seguimiento, excepto a los nueve meses. Lo que sugiere que persiste engrosamiento macular en los momentos señalados. Asimismo las medianas de cambio de EMC, insinúan que no se producen cambios clínicamente relevantes ni a los tres, ni a los seis y ni a los doce meses de seguimiento (con valores inferiores a las 40 μm). Obsérvese en las tablas 5.6.3.1.2. y 5.6.3.1.3.

Por último, se observa dificultad para conseguir normalizar los valores de OCT en un porcentaje $>50\%$ de sus pacientes, especialmente durante los seis primeros meses de seguimiento. Ver tabla 5.6.3.1.4.

EMC Y EMD E2

En los EMD E2 ninguno de los tratamientos estudiados consigue demostrar que es efectivo en producir una mejora en el espesor macular central.

Mientras que en el G2 $\geq 50\%$ de sus pacientes consiguen reducir el EMC a lo largo de todo el año de seguimiento, en el G1 únicamente lo logran a los doce meses. A pesar de estas disparidades descriptivas, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento a lo largo de todo el año con p-valor $>0,05$. Se puede observar en la tabla 5.6.3.1.1.

En cuanto a la normalización del EMC (con valores $<300\ \mu\text{m}$) se aprecia:

- Por un lado, mientras que el G2 permite obtener valores de medianas de EMC normales a los seis y a los doce meses, el G1 no lo logra en ninguno de los momentos del seguimiento.

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

No obstante, no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en el EMC entre grupos con p -valor $>0,05$ a lo largo de todo el año. Ver tabla 5.6.3.1.2.

- Por otro lado, tampoco se encuentran diferencias entre ambos grupos en cuanto a la proporción de pacientes que obtienen valores de EMC dentro de normalidad, con p -valor $>0,05$ a lo largo de todo el seguimiento. Sin embargo el p -valor entre grupos a los seis meses se aproxima a la significación (p -valor=0,091). Descriptivamente se observa que durante los nueve primeros meses el tratamiento combinado sugiere un beneficio en conseguir un mayor número de pacientes con resolución anatómica: el G2 muestra porcentajes de normalización $>40\%$, comparado con los valores $<30\%$ del G1. Ver tabla 5.6.3.1.4.

Respecto a las medianas de cambio en el EMC, se aprecia que mientras que el G2 obtiene valores que sugieren reducción del EMC en todo el año (con valores absolutos $>40\ \mu\text{m}$), el G1 solo lo consigue a los doce meses. No obstante, tampoco se encuentran diferencias significativas entre grupos a lo largo del tiempo con p -valor $>0,05$ (ver tabla 5.6.3.1.3.).

Por último, intra-grupo no se demuestra un cambio de EMC significativo a lo largo del año de seguimiento en ninguno de los dos grupos (con p -valor $>0,05$). No obstante, en el G2 el p -valor intra-grupo roza la significación (p -valor=0,058). Obsérvese en la tabla 5.6.3.1.2.

EMC Y EMD E3

El tratamiento combinado se demuestra eficaz en la reducción del espesor macular central de los EMD E3 a lo largo del seguimiento y además se manifiesta superior al láser en cuanto:

- A la proporción de pacientes con reducciones del EMC.
- A la reducción del EMC.
- A la proporción de pacientes con normalización del EMC.

Mientras que en el G2 $\geq 75\%$ de sus pacientes consiguen reducir el EMC a lo largo de todo el año, en el G1 no logran alcanzar estas cifras en ningún momento del seguimiento (ver tabla 5.6.3.1.1). En este sentido, el tratamiento combinado sí resulta superior al láser a los nueve meses de seguimiento con p -valor entre grupos $<0,05$, además el p -valor entre grupos roza la significación a los tres meses (p -valor=0,071).

En cuanto a la normalización del EMC, se observa que:

- Por un lado, mientras que el tratamiento combinado sí consigue normalizar sus medianas de grosor macular de forma precoz (a los tres y a los seis meses), el tratamiento con láser no lo logra en ninguno de los momentos del seguimiento. De esta forma, el tratamiento combinado resulta significativamente superior al láser a los seis meses con p -valor $<0,05$, asimismo se aproxima a la significación a los tres y a los doce meses de seguimiento (p -valor=0,079 en ambos casos). Ver tabla 5.6.3.1.2.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

5. RESULTADOS

- Por otro lado, mientras que el láser solo permite normalizar el OCT de un paciente a los tres meses, el tratamiento combinado, sin embargo, permite que >50 % de sus pacientes adquieran valores de normalidad del OCT durante los seis primeros meses. En este sentido, a los seis meses se demuestra que el G2 es superior al G1 con p-valor de 0,024. Obsérvese tabla 5.6.3.1.4.

Respecto al cambio de EMC en valores absolutos, aunque se aprecia que el tratamiento combinado consigue reducir el EMC a lo largo de todo el seguimiento (con valores absolutos >100 μm), y el tratamiento con láser únicamente logra reducirlo a los seis meses (con un valor absoluto de 48 μm), no se encuentran diferencias entre grupos en ninguno de los momentos del seguimiento con p-valor >0,05 (ver tabla 5.6.3.1.3). Por otro lado, se sugiere que el láser no consigue modificar los valores de EMC a lo largo del año (con p-valor intra-grupo de EMC >0,05). Ver tabla 5.6.3.1.3.

Por último, se insinúa que el tratamiento combinado sí resulta eficaz en la reducción del EMC en los EMD E3 (con un p-valor intra-grupo de EMC de 0,027). Y que la mejora producida al tercer mes, se mantiene hasta el año de seguimiento (así lo sugiere el p-valor intra-grupo del cambio del EMC >0,05). Ver tablas 5.6.3.1.3. y 5.6.3.1.4.

Tabla 5.6.3.1.1. Tipo de cambio de espesor macular central (EMC) según el tipo de EMD (E1, E2 o E3). *Significación estadística si p-valor <0,05. (Aumento del EMC= $\Delta\text{EMC} +$ y en valor absoluto >40 μm ; Estabilidad del EMC= ΔEMC en valor absoluto $\leq 40 \mu\text{m}$; Reducción del EMC= $\Delta\text{EMC} -$ y en valor absoluto >40 μm).

| | | TIPO DE CAMBIO DE EMC (ΔEMC) - % (n) | | | | | | |
|---------------------------------|----|--|---------------------|-------------------|-----------------|---------------------|-------------------|---------|
| | | G1 | | | G2 | | | |
| | | Aumento del EMC | Estabilidad del EMC | Reducción del EMC | Aumento del EMC | Estabilidad del EMC | Reducción del EMC | P-valor |
| Comparación entre grupos | | | | | | | | |
| 3 Meses | E1 | 33,3 (1) | 33,3 (1) | 33,3 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | - |
| | E2 | 0 (0) | 57,1 (4) | 42,9 (3) | 12,5 (1) | 37,5 (3) | 50 (4) | 0,542 |
| | E3 | 0 (0) | 60 (3) | 40 (2) | 0 (0) | 12,5 (1) | 87,5 (7) | 0,071 |
| 6 Meses | E1 | 0 (0) | 66,7 (2) | 33,3 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | - |
| | E2 | 14,3 (1) | 42,9 (3) | 42,9 (3) | 11,1 (1) | 22,2 (2) | 66,7 (6) | 0,617 |
| | E3 | 0 (0) | 40 (2) | 60 (3) | 12,5 (1) | 0 (0) | 87,5 (7) | 0,127 |
| 9 Meses | E1 | 0 (0) | 33,3 (1) | 66,7 (2) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | - |
| | E2 | 28,6 (2) | 28,6 (2) | 42,9 (3) | 11,1 (1) | 33,3 (3) | 55,6 (5) | 0,672 |
| | E3 | 0 (0) | 60 (3) | 40 (2) | 12,5 (1) | 0 (0) | 87,5 (7) | 0,040* |
| 12 Meses | E1 | 0 (0) | 66,7 (2) | 33,3 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | - |
| | E2 | 28,6 (2) | 14,3 (1) | 57,1 (4) | 11,1 (1) | 11,1 (1) | 77,8 (7) | 0,633 |
| | E3 | 20 (1) | 40 (2) | 40 (2) | 12,5 (1) | 12,5 (1) | 75 (6) | 0,420 |

Tabla 5.6.3.1.2. *Espesor macular central (EMC) según el tipo de EMD (E1, E2 o E3). *Significación estadística si p-valor <0,05.*

| | | EMC (µm) | | | | |
|---------------------------------|----|----------------|--------------------|-----------------|------------------------|---------|
| | | G1 | | G2 | | |
| | | Media (DS) | Mediana (Q3; Q1) | Media (DS) | Mediana (Q3; Q1) | P-valor |
| Comparación entre grupos | | | | | | |
| Basal | E1 | 333 (46,35) | 318 (385; 296) | 0 (0) | 0 (0) | -- |
| | E2 | 375,86 (63,77) | 349 (424; 328) | 375,89 (56,71) | 373 (418,5; 329) | 0,958 |
| | E3 | 469,40 (97,58) | 464 (562; 379) | 414,13 (108,66) | 375 (488,75; 334,5) | 0,306 |
| 3 Meses | E1 | 345 (133,31) | 304 (494; 237) | 0 (0) | 0 (0) | -- |
| | E2 | 320 (25,19) | 326 (340; 304) | 319,5 (64,24) | 305 (378; 278,25) | 0,817 |
| | E3 | 418,2 (97,89) | 447 (502,5; 319,5) | 317,13 (111,87) | 286 (351; 241,75) | 0,079 |
| 6 Meses | E1 | 319,33 (13,20) | 322 (331; 305) | 0 (0) | 0 (0) | -- |
| | E2 | 330,14 (36,38) | 320 (348; 308) | 312,33 (59,70) | 293 (368; 268) | 0,314 |
| | E3 | 389,8 (59,44) | 372 (445; 343,5) | 302,63 (48,95) | 285,5 (353,25; 261,75) | 0,028* |
| 9 Meses | E1 | 270,67 (41,68) | 262 (316; 234) | 0 (0) | 0 (0) | -- |
| | E2 | 340,43 (50,09) | 369 (375; 296) | 320 (64,81) | 318 (337; 272) | 0,266 |
| | E3 | 421,40 (82,66) | 398 (497; 357,5) | 327,38 (85,51) | 326,5 (381,25; 247,75) | 0,107 |
| 12 Meses | E1 | 303,33 (7,02) | 304 (310; 296) | 0 (0) | 0 (0) | -- |
| | E2 | 323,43 (54,86) | 302 (376; 277) | 325,33 (63,06) | 292 (383; 274) | 0,958 |
| | E3 | 445,8 (117,92) | 452 (543; 345,5) | 330,38 (106,21) | 325 (355,25; 243) | 0,079 |

Comparación intra-grupo:

E1: G1 p-valor=0,308.

E2: G1 p-valor=0,308 y G2 p-valor=0,054.

E3: G1 p-valor=0,654 y G2 p-valor=0,027*.

5. RESULTADOS

Tabla 5.6.3.1.3. Cambio del espesor macular central (Δ EMC) según el tipo de EMD (E1, E2 o E3).
*Significación estadística si p-valor <0,05.

| | | Δ EMC (μ m) | | | | |
|---------------------------------|----|-------------------------|--------------------|-----------------|------------------------|---------|
| | | G1 | | G2 | | |
| | | Media (DS) | Mediana (Q3; Q1) | Media (DS) | Mediana (Q3; Q1) | P-valor |
| Comparación entre grupos | | | | | | |
| Basal-3 Meses | E1 | 12 (95,06) | 8 (109; -81) | 0 (0) | 0 (0) | -- |
| | E2 | -55,86 (71,91) | -26 (-11; -68) | -62,88 (86,25) | -62,5 (-8,25; -113,5) | 0,602 |
| | E3 | -51,2 (109,14) | 0 (14,5; -142,5) | -97 (66,79) | -105 (-66,5; -153,75) | 0,242 |
| Basal-6 Meses | E1 | -13,67 (35,02) | 4 (9; -54) | 0 (0) | 0 (0) | -- |
| | E2 | -45,71 (88,25) | -6 (20; -115) | -63,56 (73,31) | -51 (-18; -127,5) | 0,560 |
| | E3 | -79,6 (110,14) | -48 (20,5; -195,5) | -111,5 (95,1) | -107 (-70,5; -151) | 0,661 |
| Basal-9 Meses | E1 | -62,33 (25,66) | -69 (-34; -84) | 0 (0) | 0 (0) | -- |
| | E2 | -35,43 (105,42) | 24 (41; -98) | -55,89 (87,7) | -61 (-21; -117,5) | 0,315 |
| | E3 | -48 (89,65) | -29 (24; -129,5) | -86,75 (115,34) | -107,5 (-52,25; -132) | 0,241 |
| Basal-12 Meses | E1 | -29,67 (47,96) | -22 (14; -81) | 0 (0) | 0 (0) | -- |
| | E2 | -52,43 (97,87) | -54 (44; -98) | -50,56 (63,88) | -44 (-14,5; -103,5) | 0,958 |
| | E3 | -23,6 (143,28) | 6 (101; -163) | -83,75 (150,55) | -103,5 (-45,5; 141,75) | 0,464 |

Comparación intra-grupo:

E1: G1 p-valor=0,284.

E2: G1 p-valor=0,619 y G2 p-valor=0,440.

E3: G1 p-valor=0,373 y G2 p-valor=0,392.

Tabla 5.6.3.1.4. *Proporciones de pacientes con normalización del OCT según el tipo de EMD (E1, E2 o E3). *Significación estadística si p-valor <0,05.*

| PACIENTES CON EMC NORMAL (<300 µm) O AUMENTADO (≥300 µm) - % (N) | | | | | | |
|--|----|------------|---------------|------------|---------------|---------|
| | | G1 | | G2 | | |
| | | EMC NORMAL | EMC AUMENTADO | EMC NORMAL | EMC AUMENTADO | P-valor |
| Comparación entre grupos | | | | | | |
| 3 Meses | E1 | 33,3 (1) | 66,7 (2) | 0 (0) | 0 (0) | -- |
| | E2 | 14,3 (1) | 85,7 (6) | 50 (4) | 50 (4) | 0,143 |
| | E3 | 20 (1) | 80 (4) | 62,5 (5) | 37,5 (3) | 0,135 |
| 6 Meses | E1 | 0 (0) | 100 (3) | 0 (0) | 0 (0) | -- |
| | E2 | 14,3 (1) | 85,7 (6) | 55,6 (5) | 44,4 (4) | 0,091 |
| | E3 | 0 (0) | 100 (5) | 62,5 (5) | 37,5 (3) | 0,024* |
| 9 Meses | E1 | 66,7 (2) | 33,3 (1) | 0 (0) | 0 (0) | -- |
| | E2 | 28,6 (2) | 71,4 (5) | 44,4 (4) | 55,6 (5) | 0,515 |
| | E3 | 0 (0) | 100 (5) | 37,5 (3) | 62,5 (5) | 0,118 |
| 12 Meses | E1 | 33,3 (1) | 66,7 (2) | 0 (0) | 0 (0) | -- |
| | E2 | 42,9 (3) | 57,1 (4) | 55,6 (5) | 44,4 (4) | 0,614 |
| | E3 | 0 (0) | 100 (5) | 37,5 (3) | 62,5 (5) | 0,118 |

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

5. RESULTADOS

5.6.3.2 VOLUMEN MACULAR Y TIPO DE EMD

VOLUMEN MACULAR Y EMD E1

En la visita basal de los EMD E1, se observa que las medianas de volumen macular se encuentran dentro de valores de normalidad. Ver tabla 5.6.3.2.2. Asimismo, se aprecia que hay un porcentaje elevado de pacientes con normalización de su valor por OCT (un 66,7 %). Ver tabla 5.6.3.2.1.

El tratamiento con láser en monoterapia sugiere que no produce modificaciones en el volumen macular a lo largo del seguimiento (con p-valor intra-grupo $>0,05$), con valores de medianas dentro de rangos de normalidad durante todo el año. Así como tampoco se aprecia modificación en el porcentaje de pacientes con volumen macular normalizado (manteniéndose en el 66,7 % al año de seguimiento). Ver tablas 5.6.3.2.1. y 5.6.3.2.2.

Por último, la reducción de volumen macular presenta valores absolutos $<0,5\text{mm}^3$ en todo el año, sin mostrar diferencias intra-grupo en este valor (ver tabla 5.6.3.2.3).

VOLUMEN MACULAR Y EMD E2

El tratamiento combinado permite mejorar los valores del volumen macular a lo largo del tiempo, y se demuestra superior al láser su cambio de forma temprana.

Descriptivamente, el tratamiento combinado muestra una mayor proporción de pacientes con normalización del volumen macular si lo comparamos con el tratamiento de láser a lo largo de todo el seguimiento. Esta diferencia se hace más evidente a partir del sexto mes, que el G2 consigue que ≥ 75 % de sus pacientes normalicen el volumen macular (valor no alcanzado por el G1). A pesar de estas diferencias descriptivas, no se demuestra significación entre grupos con p-valor $>0,05$ a lo largo del seguimiento. Ver tabla 5.6.3.2.1.

Respecto a las medianas de volumen macular se aprecia que, tras la aplicación del tratamiento combinado, sus valores se normalizan (con valores $\leq 10,62\text{mm}^3$) hasta el año de seguimiento. El G1, sin embargo, no lo consigue, y mantiene sus valores aumentados durante todo el año de seguimiento (aproximándose a valores de normalidad al año). A pesar de estas diferencias entre grupos, no se demuestran como significativas con p-valor $>0,05$ a lo largo de todo el seguimiento. Obsérvese la tabla 5.6.3.2.2.

A su vez, se aprecia que el tratamiento combinado presenta mayores reducciones en el volumen macular comparado con el láser, con valores absolutos $\geq 0,5\text{mm}^3$ en el G2 a lo largo de todo el seguimiento, mientras que en el G1 resultan inferiores a este valor. Esta reducción se demuestra estadísticamente significativa de forma temprana (al tercer mes) con p-valor entre grupos $<0,05$ y al sexto mes el p-valor roza la significación (0,056). Ver tabla 5.6.3.2.3.

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

Por último, mientras que el tratamiento con láser no demuestra poder mejorar el volumen macular entre sus pacientes con EMD E2 (p-valor intra-grupo $>0,05$), el tratamiento combinado sí lo consigue (p-valor intra-grupo=0,004). Y el cambio que se produce en el volumen macular al tercer mes, se mantiene a lo largo del seguimiento (p-valor intra-grupo $>0,05$). Ver tablas 5.6.3.2.2. y 5.6.3.2.3.

VOLUMEN MACULAR Y EMD E3

Los EMD E3, son los que muestran menores proporciones de normalización de volumen macular tras el tratamiento. Pudiese estar relacionado con el hecho de que ninguno de los tratamientos consigue producir cambios en él.

Las proporciones de pacientes con normalización del volumen macular son $\leq 25\%$ a lo largo del seguimiento tanto en el G1 como en el G2 (ver tabla 5.6.3.2.1).

Los valores de las medianas de volumen macular, sugieren que en ambos grupos de tratamiento los volúmenes maculares se encuentran aumentados a lo largo de todo el seguimiento (con valores $>10,62\text{ mm}^3$). No se encuentran diferencias entre grupos con p-valor $>0,05$ (ver tabla 5.6.2.2.2).

Descriptivamente, el tratamiento combinado consigue un mayor efecto en el cambio del volumen macular frente al obtenido con el tratamiento de láser. Mientras que el G2 reduce el volumen en valores absolutos $>1\text{ mm}^3$ en todo el seguimiento, en el G1 éstos son $\leq 0,5\text{ mm}^3$ en cualquiera de los momentos. Entre grupos, sin embargo, no se encuentran diferencias significativas con p-valor $>0,05$ (ver tabla 5.6.3.2.3).

Por último, ni el láser ni el tratamiento combinado demuestran ser capaces de modificar el volumen macular en los EMD E3 a lo largo del seguimiento (p-valor intra-grupo $>0,05$ en ambos casos).

En resumen:

- *En cuanto al tipo de EMD y su respuesta anatómica se puede decir que:*
 - *El láser no muestra cambios anatómicos en ninguno de los tipos de EMD (ni en EMC ni en volumen macular).*
 - *El tratamiento combinado sugiere ser efectivo en alcanzar mejoras anatómicas: en los EMD E2 consigue reducir el volumen macular, sin producir cambios en su EMC (aunque el p-valor intra-grupo roza la significación); y en los EMD E3, permite reducir el EMC sin modificar el volumen.*
 - *Los EMD E3, si se comparan con el resto de EMD, son los EMD que menor proporción de normalización de volumen macular alcanzan a lo largo de todo el año y los que mayor proporción de normalización de EMC adquieren durante los seis primeros meses.*

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

5. RESULTADOS

In summary:

- *Laser treatment does not show anatomical changes in any of the types of DME, neither in thickness nor in macular volume.*
 - *Combined treatment anatomically produces: in the DME E2, a reduction in macular volume, without variation in macular thickness (although the intra-group p-value bordered significance); and in the DME E3, a reduction of macular thickness without affecting the volume.*
 - *The DME E3, in comparison to the other kind of DME, achieve the lowest proportion of patients with normal macular volume over the year; and also are the ones with the highest proportion of patients with normal macular thickness during the first 6 months of follow-up.*

Tabla 5.6.3.2.1. Tipo de volumen macular (VOL) según tipo de EMD (E1, E2 o E3). * Significación estadística si p-valor <0,05. (Volumen aumentado =VOL>10,62 mm³; Volumen normal=VOL≤10,62mm³).

| TIPO DE VOLUMEN MACULAR: NORMAL O ENGROSAMIENTO - % (N) | | | | | | |
|---|----|------------|------------|------------|------------|---------|
| | | G1 | | G2 | | P-valor |
| | | Normal | Aumentado | Normal | Aumentado | |
| Comparación entre- grupos | | | | | | |
| Basal | E1 | 66,7 % (2) | 33,3 % (1) | 0 % (0) | 0 % (0) | -- |
| | E2 | 28,6 % (2) | 71,4 % (5) | 44,4 % (4) | 55,6 % (5) | 0,515 |
| | E3 | 20 % (1) | 80 % (4) | 37,5 % (3) | 62,5 % (5) | 0,506 |
| 3 Meses | E1 | 66,7 % (2) | 33,3 % (1) | 0 % (0) | 0 % (0) | -- |
| | E2 | 42,9 % (3) | 57,1 % (4) | 62,5 % (5) | 37,5 % (3) | 0,447 |
| | E3 | 25 % (1) | 75 % (3) | 12,5 % (1) | 87,5 % (7) | 0,584 |
| 6 Meses | E1 | 66,7 % (2) | 33,3 % (1) | 0 % (0) | 0 % (0) | -- |
| | E2 | 42,9 % (3) | 57,1 % (4) | 77,8 % (7) | 22,2 % (2) | 0,152 |
| | E3 | 20 % (1) | 80 % (4) | 12,5 % (1) | 87,5 % (7) | 0,715 |
| 9 Meses | E1 | 50 % (1) | 50 % (1) | 0 (0) | 0 (0) | -- |
| | E2 | 42,9 % (3) | 57,1 % (4) | 77,8 % (7) | 22,2 % (2) | 0,152 |
| | E3 | 20 % (1) | 80 % (4) | 12,5 % (1) | 87,5 % (7) | 0,715 |
| 12 Meses | E1 | 66,7 % (2) | 33,3 % (1) | 0 (0) | 0 (0) | -- |
| | E2 | 42,9 % (3) | 57,1 % (4) | 75 % (6) | 25 % (2) | 0,205 |
| | E3 | 20 % (1) | 80 % (4) | 25 % (2) | 75 % (6) | 0,835 |

172

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

Tabla 5.6.3.2.2. Volumen macular (VOL) según tipo de EMD (E1, E2 o E3). *Significación estadística si p-valor <0,05.

| | | VOLUMEN MACULAR (mm ³) | | | | |
|----------------------------------|----|------------------------------------|-------------------|--------------|---------------------|---------|
| | | G1 | | G2 | | |
| | | Media (DS) | Mediana (Q3-Q1) | Media (DS) | Mediana (Q3-Q1) | P-valor |
| Comparación entre- grupos | | | | | | |
| Basal | E1 | 10,3 (0,87) | 9,9 (11,3-9,7) | 0 (0) | 0 (0) | -- |
| | E2 | 10,91 (0,95) | 11 (11,5-10) | 10,96 (0,74) | 11,1 (11,5-10,3) | 0,958 |
| | E3 | 12,76 (2,55) | 11,5 (15,35-10,8) | 12,46 (2,48) | 11,9 (14,8-10,2) | 0,608 |
| 3 Meses | E1 | 9,97 (0,83) | 9,7 (10,9-9,3) | 0 (0) | 0 (0) | -- |
| | E2 | 10,67 (0,84) | 11,1 (11,2-9,9) | 10,11 (1,23) | 10,45 (10,78-9,75) | 0,385 |
| | E3 | 12,35 (3,02) | 11,8 (15,43-9,83) | 11,78 (1,51) | 11,61 (12,4-11,08) | 0,865 |
| 6 Meses | E1 | 10,13 (1,18) | 9,5 (11,5-9,4) | 0 (0) | 0 (0) | -- |
| | E2 | 10,73 (0,75) | 10,9 (11,5-10,2) | 10,06 (1,26) | 10,2 (10,75-9,55) | 0,243 |
| | E3 | 12,92 (2,99) | 12,1 (15,25-11) | 11,65 (1,08) | 11,5 (12,78-11,1) | 0,304 |
| 9 Meses | E1 | 10,4 (1,84) | 10,4 (11,7-9,1) | 0 (0) | 0 (0) | -- |
| | E2 | 10,76 (0,98) | 10,8 (11,7-9,6) | 10,43 (0,86) | 10,4 (10,85-9,75) | 0,458 |
| | E3 | 12,96 (3,16) | 12,3 (15,4-10,85) | 11,7 (1,2) | 11,5 (12,78-11,03) | 0,558 |
| 12 Meses | E1 | 8,3 (3,78) | 9,8 (11,1-4) | 0 (0) | 0 (0) | -- |
| | E2 | 10,73 (0,9) | 10,7 (11,5-9,6) | 10,38 (0,66) | 10,2 (10,68-10,1) | 0,384 |
| | E3 | 12,8 (2,49) | 12,3 (14,85-11) | 11,15 (1,07) | 10,75 (12,25-10,63) | 0,212 |

Comparación intra-grupo:

E1: G1 p-valor=0,597.

E2: G1 p-valor=0,805 y G2 p-valor=0,004*.

E3 G1 p-valor=0,406 y G2 p-valor=0,279.

5. RESULTADOS

Tabla 5.6.3.2.3. Cambio de volumen macular (ΔVOL) según tipo de EMD (E1, E2 o E3).
*Significación estadística si p -valor $< 0,05$.

| CAMBIO DE VOLUMEN MACULAR (ΔVOL) en mm^3 | | | | | | |
|--|------------|------------------|--------------------|------------------|----------------------|--------|
| | | G1 | | G2 | | |
| | Media (DS) | Mediana (Q3; Q1) | Media (DS) | Mediana (Q3; Q1) | P-valor | |
| Comparación entre grupos | | | | | | |
| B - 3 Meses | E1 | -0,33 (0,31) | -0,4 (0; -0,6) | 0 (0) | 0 (0) | -- |
| | E2 | -0,24 (0,31) | -0,2 (0; -0,5) | -0,79 (0,73) | -0,65 (-0,32; -0,85) | 0,048* |
| | E3 | -0,75 (0,93) | -0,5(-0,03; -1,73) | -0,69 (1,72) | -1,25 (1,03; -2,25) | 0,999 |
| B- 6 Meses | E1 | -0,17 (0,35) | -0,2 (0,2; -0,5) | 0 (0) | 0 (0) | -- |
| | E2 | -0,19 (0,46) | -0,3 (0,2; -0,6) | -0,9 (0,72) | -0,6 (-0,4; -1,3) | 0,056 |
| | E3 | 0,16 (1,4) | 0,5 (1,25; -1,1) | -0,81 (1,75) | -1,2 (0,9; -2,05) | 0,463 |
| B- 9 Meses | E1 | -0,1 (0,71) | -0,1 (0,4; -0,6) | 0 (0) | 0 (0) | -- |
| | E2 | -0,16 (0,67) | 0 (0,5; -0,6) | -0,52 (0,44) | -0,5 (-0,15; -0,8) | 0,183 |
| | E3 | 0,2 (1,37) | 0,1 (1,4; -0,95) | -0,76 (1,88) | -1,05 (1; -2,53) | 0,463 |
| B- 12 Meses | E1 | -2 (3,20) | -0,2 (-0,1; -5,7) | 0 (0) | 0 (0) | -- |
| | E2 | -0,19 (0,70) | 0,2 (0,4; -0,7) | -0,71 (0,4) | -0,6 (-0,43; -1) | 0,199 |
| | E3 | 0,04 (1,45) | 0,4 (1,1; -1,2) | -1,31 (2,04) | -1,8 (0,85; -3,08) | 0,339 |

Comparación intra-grupo:

E1: G1 p -valor=0,615.

E2: G1 p -valor=0,828 y G2 p -valor=0,277.

E3: G1 p -valor=0,287 y G2 p -valor=0,099.

5.7. ESTUDIO DE LESIONES HIPOINTENSAS VALORADAS EN EL CORTE FOVEAL DEL OCT

En este apartado se analiza si el líquido retiniano presente en el área foveal se modifica tras los tratamientos aplicados. Este estudio se lleva a cabo a través de la medición del grosor de las regiones hipointensas encontradas en la imagen del OCT en el corte foveal.

En ambos grupos se parte de medianas de grosor de líquido retiniano similares: con 335 μm en el G1 y con 319 μm en el G2 (p -valor entre grupos $> 0,05$). Ver tabla 5.7.1.

De forma descriptiva, el tratamiento combinado, consigue reducir la cantidad de líquido presente en la fovea con medianas de grosor de líquido retiniano (lesiones hipointensas) $< 200 \mu m$ a lo largo de todo el seguimiento, incluso permite alcanzar valores de normalidad anatómica, considerada como valor 0, en sus rangos intercuartílicos a los tres, seis, y nueve

5. RESULTADOS

meses. El láser, sin embargo, mantiene más cantidad de líquido en el área foveal con medianas >200 μm a lo largo de todo el año, y sin conseguir valores de normalidad en sus rangos. Asimismo, no se aprecian diferencias entre grupos a lo largo del seguimiento con p-valor >0,05, aunque a los doce meses el p-valor se aproxima a la significación (0,056).

Por otro lado, mientras que el láser en monoterapia sugiere que no modifica la cantidad de líquido en el área foveal (con p-valor intra-grupo=0,102), el tratamiento combinado sí insinúa que lo reduce (con p-valor intra-grupo=0,001). Además, este cambio es significativo en el G2 en todo el seguimiento con p-valor=0,001 en cada uno de ellos y se mantiene al aplicar la corrección por Bonferroni (0,05/4=0,0125).

En resumen:

- *El tratamiento combinado sugiere que consigue reducir significativamente el líquido presente en la región foveal a lo largo del tiempo, mientras que el láser no lo logra. Sin embargo, no se encuentran diferencias entre grupos en cuanto a las medianas de grosor de líquido retiniano del área foveal, aunque a los doce meses roza la significación.*

In summary:

- *Combined treatment significantly reduces the fluid present at foveal area over time, whereas laser treatment does not. No differences are found between groups in terms of reduction of foveal fluid, however at 12 months, the p-value bordered significant.*

Tabla 5.7.1. Grosor de las lesiones hipointensas valoradas en el corte foveal del OCT. *Significación estadística si p-valor <0,05. (El valor mínimo “cero” implica que no existe líquido a nivel retiniano y, por tanto, se aprecia una anatomía foveal normal).

| GROSOR DE LAS LESIONES HIPOINTENSAS VALORADAS EN EL CORTE FOVEAL DEL OCT (μm) | | | | | |
|--|-----------------|-----------------|-------------------|-----------------|---------|
| | G1 | | G2 | | |
| | Mediana (Q3-Q1) | Media (DS) | Mediana (Q3-Q1) | Media (DS) | P-valor |
| Comparación entre grupos: | | | | | |
| Basal | 335 (465-252) | 359,5 (165,07) | 319 (389,5-263,5) | 331,57 (94,60) | 0,637 |
| 3 Meses | 222 (364-134) | 227,93 (144,55) | 167 (292,5-0) | 163,23 (150,98) | 0,264 |
| 6 Meses | 230 (341-148) | 232,47 (127,66) | 156 (250,5-0) | 166,06 (145,46) | 0,218 |
| 9 Meses | 289 (341-160) | 263,73 (131,05) | 166 (315-0) | 175,29 (154,83) | 0,112 |
| 12 Meses | 230 (333-141) | 253,73 (143,96) | 142 (244,5-16,5) | 152,12 (134,75) | 0,056 |

Comparación intra-grupo: G1 p-valor=0,102 y G2 p-valor <0,001*

5. RESULTADOS

■ 5.8. ESTUDIO DE LA ANATOMÍA FOVEAL

La clasificación de la anatomía macular basada en el OCT según describe Panozzo⁴¹ divide los EMD en tres categorías: E1 (espongiformes), E2 (quísticos), E3 (desprendimiento del neuroepitelio). Dado que anatómicamente los pacientes con EMD quísticos pueden asociar tabiques en la fovea, o no; y los EMD con alteración del neuroepitelio pueden presentar sobre dicha alteración una retina normal, o mostrar edemas espongiformes, o quistes con y sin tabique central, se analiza la respuesta a los tratamientos aplicados en cada uno de estos supuestos anatómicos valorados en la imagen correspondiente al corte foveal del OCT.

En ambos grupos de tratamiento, los EMD quísticos con un tabique central son el subgrupo anatómico que obtiene una mayor proporción de pacientes en la visita basal. No se encuentran diferencias entre ambos grupos en la distribución global de los pacientes según su anatomía a lo largo del seguimiento (con p-valor >0,05 para cada uno de los momentos).

En relación a los EMD E1, en el capítulo 5.6. expusimos que solo hay pacientes con este tipo de EMD en el G1 al comienzo del estudio, sin embargo en la tabla 5.8.1. se puede observar que sí se encuentran pacientes con estas características en el G2. Esta discordancia se debe a que las características anatómicas descritas en este apartado se realizan en base a la imagen de un único corte retiniano por OCT, en este caso el foveal, mientras que la clasificación anatómica realizada en el apartado 5.6. se hace por medio del análisis (en barrido) del conjunto de imágenes maculares adquiridas.

En cuanto al conjunto de pacientes con EMD E3, son muy pocos los pacientes que se obtienen en cada uno de los subgrupos mencionados como para poder demostrar conclusiones relevantes. Por este motivo no se realiza ningún análisis estadístico en este subgrupo anatómico.

Respecto al conjunto de pacientes con EMD E2, si se analiza el efecto en la visión de la presencia o ausencia del tabique central (se describe en la tabla 5.8.2.).

- Por un lado, el láser no consigue modificar la visión de los pacientes con quistes foveales y tabique central a lo largo del año de seguimiento (con p-valor intra-grupo=0,525), sin poderse estudiar su efecto entre los pacientes con quistes pero sin tabicación central, ya que no se encuentran pacientes con estas características en la visita basal.
- Por otro lado, el tratamiento combinado sugiere que sí permite mejorar la visión de forma significativa entre sus pacientes con EMD quísticos con tabicación central a lo largo del seguimiento (con p-valor intra-grupo de 0,031). En este sentido se pasa de una mediana de visión de 63 letras ETDRS en la visita basal a visiones >70 letras ETDRS tras el tercer mes. En el caso de los EMD E2 sin tabique central, el tratamiento combinado, no consigue mejorar sino mantener su buena visión de partida (con una mediana de 72 letras ETDRS) a lo largo del seguimiento, con visiones que alcanzan valores ≥ 77 letras ETDRS en el resto del año ETDRS (con p-valor intra-grupo de 0,360).

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

5. RESULTADOS

- Asimismo, dentro del G2 se observó que el conjunto de pacientes con EM quístico sin tabique central presentaban una mayor visión al inicio, frente a aquellos que sí tienen tabique (p -valor=0,014). No obstante, gracias al tratamiento combinado, se consiguió igualar las visiones entre ellos en el resto de las visitas de seguimiento sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas, con p -valor $>0,05$.
- Ya, por último, entre los pacientes con EMD quísticos con tabicación central, no se encuentran diferencias entre ambos grupos (G1 y G2) en las medianas de visión con p -valor $>0,05$ a lo largo de todo el seguimiento. No obstante, el p -valor entre grupos se aproxima a la significación a los tres y a los nueve meses de seguimiento. No se pudo comparar el efecto visual de los pacientes con EM quísticos sin tabique entre las ramas de tratamiento, ya que no hubo pacientes en el G1.

En resumen:

- *No se analizan los pacientes con EMD espongiiformes o con alteración del neuroepitelio, por el bajo número de pacientes.*
- *En los EMD quísticos (con 9 pacientes en total), se estudia el efecto de la presencia o ausencia del tabique foveal en su respuesta visual tras los tratamientos aplicados.*
 - *El láser en monoterapia permite mantener la visión de partida de los pacientes que presentan EMD quísticos y tabiques centrales, sin poder evaluar aquellos pacientes con EMD quísticos sin tabicación central, por no hallarse pacientes de estas características en la visita basal.*
 - *Con el tratamiento combinado se sugiere que, por un lado, se consigue mejorar la visión de los pacientes que tienen EMD quísticos y tabiques centrales, y que, por otro lado, permite mantener la buena visión de partida de aquellos EMD quísticos sin tabicación. Se observa que la visión de partida de los pacientes con EMD quísticos sin tabiques es superior a laos que no los tienen, sin embargo ésta se equipara tras la aplicación del tratamiento combinado.*
 - *Ya, por último, entre grupos no se encuentran diferencias estadísticamente significativas en la visión de los pacientes con EM quísticos con tabicación. No obstante, el p -valor roza la significación a los tres y nueve meses.*

In summary:

- *A study of vision among patients with DME with simple thickening alteration or neuroepithelial detachment is not conducted due to insufficient subjects.*
- *With regard to the cystoid DME (9 patients), visual response in the presence or absence of central foveal bridging retinal processes is assessed. On the one hand, laser therapy maintains baseline vision of those patients with cystoid DME with a central bridging. There are no patients with cystoid DME without retinal bridging in G1 at the beginning of the study, hence assessment is not possible. On the other hand, combined treatment suggests that is able to improve vision in those patients with cystoid DME and retinal bridging, and maintain the vision stable of those who do not have retinal bridging. It is*

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

5. RESULTADOS

found that patients with cystoid DME without retinal bridging have better vision at the beginning compared to those with this central bridging, afterwards vision achieve similar values in both groups.

- After treatments, vision in patients with cystoid DME and retinal bridging is similar in both groups (although the p-value bordered significant at 3 and 9 months).

Tabla 5.8.1 Valoración de la anatomía foveal según su imagen por OCT.

| ANATOMÍA FOVEAL SEGÚN SU IMAGEN POR OCT - % (n) | | | |
|---|----------|----------|----------|
| | | G1 | G2 |
| Comparación entre grupos | | | |
| Normal | Basal | 6,7 (1) | 0 (0) |
| | 3 Meses | 13,3 (2) | 11,8 (2) |
| | 6 Meses | 6,7 (1) | 23,5 (4) |
| | 9 Meses | 6,7 (1) | 17,6 (3) |
| | 12 Meses | 6,7 (1) | 23,5 (4) |
| Espongiforme | Basal | 26,7 (4) | 17,6 (3) |
| | 3 Meses | 13,3 (2) | 29,4 (5) |
| | 6 Meses | 26,7 (4) | 17,6 (3) |
| | 9 Meses | 33,3 (5) | 17,6 (3) |
| | 12 Meses | 33,3 (5) | 11,8 (2) |
| Quistes foveales sin tabique central | Basal | 0 (0) | 23,5 (4) |
| | 3 Meses | 20 (3) | 23,5 (4) |
| | 6 Meses | 13,3 (2) | 11,8 (2) |
| | 9 Meses | 6,7 (1) | 17,6 (3) |
| | 12 Meses | 13,3 (2) | 11,8 (2) |
| Quistes foveales con tabique central | Basal | 40 (6) | 29,4 (5) |
| | 3 Meses | 26,7 (4) | 17,6 (3) |
| | 6 Meses | 33,3 (5) | 35,3 (6) |
| | 9 Meses | 26,7 (4) | 23,5 (4) |
| | 12 Meses | 33,3 (5) | 23,5 (4) |
| Desprendimiento del neuroepitelio aislado | Basal | 0 (0) | 0 (0) |
| | 3 Meses | 13,3 (2) | 0 (0) |
| | 6 Meses | 0 (0) | 0 (0) |
| | 9 Meses | 0 (0) | 0 (0) |
| | 12 Meses | 0 (0) | 0 (0) |
| Desprendimiento del neuroepitelio asociado a edema espongiforme | Basal | 6,7 (1) | 17,6 (3) |
| | 3 Meses | 0 (0) | 0 (0) |
| | 6 Meses | 0 (0) | 0 (0) |
| | 9 Meses | 0 (0) | 0 (0) |
| | 12 Meses | 0 (0) | 0 (0) |

5. RESULTADOS

| | | | |
|--|----------|----------|----------|
| Desprendimiento neuroepitelio asociado a quistes sin tabique central | Basal | 0 (0) | 5,9 (1) |
| | 3 Meses | 6,7 (1) | 5,9 (1) |
| | 6 Meses | 0 (0) | 0 (0) |
| | 9 Meses | 0 (0) | 0 (0) |
| | 12 Meses | 0 (0) | 0 (0) |
| Desprendimiento neuroepitelio asociado a quistes con tabique central | Basal | 20 (3) | 5,9 (1) |
| | 3 Meses | 0 (0) | 0 (0) |
| | 6 Meses | 13,3 (2) | 11,8 (2) |
| | 9 Meses | 20 (3) | 11,8 (2) |
| | 12 Meses | 6,7 (1) | 5,9 (1) |
| Quistes parafoveales y resto normal | Basal | 0 (0) | 0 (0) |
| | 3 Meses | 6,7 (1) | 11,8 (2) |
| | 6 Meses | 6,7 (1) | 0 (0) |
| | 9 Meses | 6,7 (1) | 5,9 (1) |
| | 12 Meses | 6,7 (1) | 17,6 (3) |

Tabla 5.8.2. Mejor agudeza visual corregida (MAVC) en los pacientes con EMD quísticos que presentan, o no, un tabique central en la imagen foveal del OCT.

| MAVC (letras ETDRS) EN LOS EMD E2 | | | | | |
|-----------------------------------|---------------------|--------------|------------------|--------------|--------------------------|
| | | G1 | | G2 | |
| | | Media (DS) | Mediana (Q3; Q1) | Media (DS) | Mediana (Q3; Q1) P-valor |
| Comparación entre grupos | | | | | |
| Basal | Sin tabique central | 0 (0) | 0 (0; 0) | 72,25 (2,06) | 72 (74,5; 70,5) -- |
| | Con tabique central | 63,83 (8,23) | 63 (70,75; 57) | 63,2 (4,27) | 63 (66,5; 60) 0,927 |
| 3 Meses | Sin tabique central | 0 (0) | 0 (0; 0) | 76,5 (9,33) | 79,5 (83,25; 66,75) -- |
| | Con tabique central | 63,83 (8,38) | 61 (70; 58,75) | 71,8 (9,68) | 71 (81,5; 62,5) 0,098 |
| 6 Meses | Sin tabique central | 0 (0) | 0 (0; 0) | 77 (3,27) | 77 (80; 74) -- |
| | Con tabique central | 64,83 (8,33) | 64 (70; 59,25) | 72 (5,87) | 72 (77,5; 66,5) 0,100 |
| 9 Meses | Sin tabique central | 0 (0) | 0 (0; 0) | 76,5 (5,20) | 77 (81,25; 71,2) -- |
| | Con tabique central | 65,17 (7,08) | 62 (73; 59,75) | 72 (5,70) | 74 (77; 66) 0,082 |
| 12 Meses | Sin tabique central | 0 (0) | 0 (0; 0) | 77,25 (5,91) | 78,5 (82; 71,25) -- |
| | Con tabique central | 67 (4,20) | 65,5 (71; 63,75) | 71,6 (5,18) | 73 (76; 66,5) 0,170 |

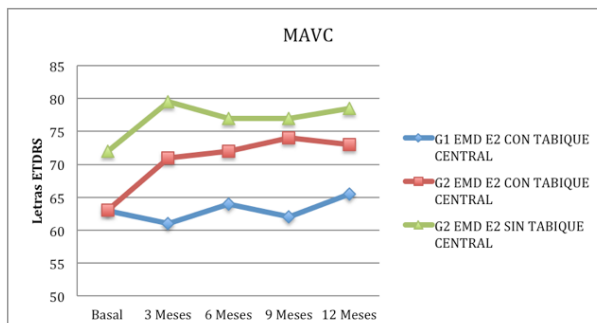
Comparación intra-grupo:

EMD E2 SIN TABIQUE CENTRAL: G2 p-valor=0,360

EMD E2 CON TABIQUE CENTRAL: G1 p-valor=0,525 y G2 p-valor=0,031*

5. RESULTADOS

Figura 5.8.1 Mejor agudeza visual corregida (MAVC) en los pacientes con EMD quísticos que presentan, o no, un tabique central en la imagen foveal del OCT.



5.9. ESTUDIO DE LA LÍNEA IS/OS

Al inicio del estudio se observa que todos los pacientes analizados presentan la línea IS/OS intacta. Por este motivo no se puede realizar determinaciones entre la integridad de la línea IS/OS y la visión en nuestro estudio.

En resumen:

- Todos los pacientes conservan la integridad de la línea IS/OS al inicio del estudio.

In summary:

- All patients maintain the integrity of the line IS/OS at the beginning of the study.

5.10. CORRELACIONES

Como se puede observar en la tabla 5.10.1., en el G1 no se aprecian correlaciones significativas entre la MAVC y el espesor macular central, así como tampoco entre la MAVC y el volumen macular.

En el caso del G2, sí se observa una correlación significativa negativa entre la visión y el espesor macular central, con un coeficiente de correlación rho -0,323 y p-valor de 0,003. No obstante, no se halla asociación estadísticamente significativa entre la visión y el volumen macular. Ver tabla y figura 5.10.1.

En ambos grupos de tratamiento, se encuentra una correlación significativa positiva entre el espesor y el volumen macular, al tratarse de variables dependientes.

En resumen:

- En el grupo de tratamiento combinado se encuentra una correlación significativa negativa entre la MAVC y el espesor macular central.

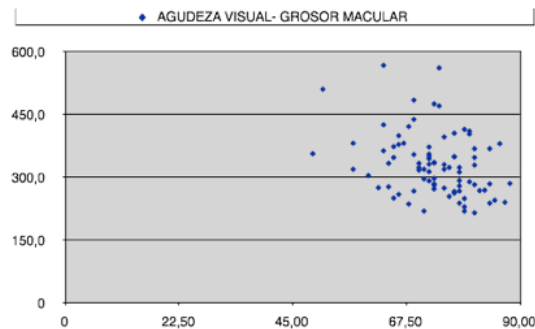
In summary:

- In the combined group, a significant negative correlation between BCVA and central macular thickness is observed.

Tabla 5.10.1. Correlaciones. * Significación estadísticamente significativa si p-valor <0,05. (Coef. Correlación=coeficiente de correlación; EMC=espesor macular central; MAVC=mejor agudeza visual corregida; VOL=volumen macular).

| CORRELACIONES - Coef. correlación (p-valor) | | | |
|---|-----------------|-----------------|----------------|
| | MAVC | EMC | VOL |
| Correlaciones G1 | | | |
| MAVC | 1 (0,999) | -0,113 (0,333) | -0,061 (0,608) |
| EMC | -0,113 (0,333) | 1 (0,999) | 0,302 (0,009)* |
| VOL | -0,061 (0,608) | 0,302 (0,009)* | 1 (0,999) |
| Correlaciones G2 | | | |
| MAVC | 1 (0,999) | -0,323 (0,003)* | 0,077 (0,487) |
| EMC | -0,323 (0,003)* | 1 (0,999) | 0,342 (0,002)* |
| VOL | 0,077 (0,487) | 0,342 (0,002)* | 1 (0,999) |

Figura 5.10.1. Correlación entre la agudeza visual (letras ETDRS) – grosor macular central (μm) en el G2.



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

5. RESULTADOS

■ 5.11. ESTUDIO DE LA NECESIDAD DE RETRATAMIENTOS

El tratamiento protocolizado consiste en una sesión de laserterapia macular en el G1 y tres IVB asociadas a una sesión de láser al cuarto mes en el G2.

Asimismo, los tratamientos adicionales se permiten en caso de pérdida de MAVC de al menos cinco letras ETDRS asociadas a un engrosamiento macular del 10 % medido por OCT. Mientras en el G1 solo se permitieron retratamientos con láser, en el G2 es decisión del investigador usar el láser o la IVB según estime conveniente.

En la valoración de los tratamientos aplicados, distinguiremos entre el número total de tratamientos (aquellos realizados por protocolo más los adicionales) y el número total de retratamientos (únicamente los extraordinarios).

5.11.1. NÚMERO TOTAL DE TRATAMIENTOS Y RETRATAMIENTOS

Mientras que en el G1 se aplica una mediana de 3 sesiones de láser por paciente, en el G2 consiste en 4 IVB junto a 1 tratamiento de láser por paciente. Ver tabla 5.11.1.1.

Como también se puede observar en la misma tabla, la mediana de tratamientos adicionales del G2 resulta inferior a la del G1; mientras que en el G1 se observa una mediana de 2 retratamientos, en el G2 es de un único tratamiento adicional.

5.11.2. PROPORCIONES DE RETRATAMIENTOS Y DE TIPO DE RETRATAMIENTO

Por un lado, el tratamiento combinado consigue que una mayor proporción de sus pacientes no necesiten tratamientos adicionales si se compara con el láser: un 29,4 % en el G2 frente a un 6,7 % en el G1. Ver tabla y figura 5.11.2.1.

En esta misma línea se observa que el tratamiento de laserterapia aplicado por protocolo, resulta insuficiente en el control del EMD, ya que un mayor porcentaje de pacientes precisan de 2 o más tratamientos adicionales: el 73,3 % de los pacientes del G1, frente al 47 % del G2. A pesar de estas diferencias descriptivas, entre grupos no se encuentran diferencias significativas (con p -valor=0,283).

En la tabla señalada también se describen todas las posibilidades de tratamientos adicionales aplicados durante el estudio. Por un lado, en el G1 dado que solo se permite el uso de laserterapia, en los tratamientos de rescate solo se observan retratamientos en esta modalidad. No obstante, en el G2 se observa que, a criterio del investigador, se necesitan tanto retratamientos con láser en solitario (en un 17,7 %) como IVB (en un 29,5 %) o tratamientos combinados (en un 23,6 %).

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

Respecto al número máximo de terapias adicionales se observa que se precisan 3 sesiones de láser en el G1 y 3 IVB asociadas a una sesión de laserterapia en el G2. Esto supone un máximo de tratamientos aplicados de 4 sesiones de láser en el G1 y de 6 IVB asociadas a dos sesiones de láser en el G2 a lo largo de un año de seguimiento.

5.11.3. RETRATAMIENTOS SEGÚN TIPO DE EMD

En este apartado se valora el número de tratamientos adicionales necesarios según el tipo de EMD que presentaron los pacientes al inicio del estudio. Ver tabla 5.11.3.1.

Por un lado, de los seis pacientes que no precisan de tratamientos adicionales, uno es un EMD E1 (que pertenece al G1) y los cinco restantes son EMD E2 (del G2). Es por ello que la mayor proporción de pacientes que no necesitan retratamientos son EMD quísticos a los que se les aplicó el tratamiento combinado.

Por otro lado, los pacientes que requieren un mayor número de tratamientos adicionales son los EMD E3 seguidos de los EMD E2 en ambos grupos de tratamientos; estas proporciones son mayores en el G1 que en el G2. En el G1 los pacientes que precisan de dos o más retratamientos son el 100 % de los EMD E3, el 71,4 % de los EMD E2 y el 33,3 % de los EMD E1. Por su parte, en el G2 se señala el 62,5 % de los EMD E3 y el 33,3 % de los EMD E2. Asimismo, los valores de las medianas de retratamientos que se observan en la tabla 5.11.1.1. coinciden con lo anteriormente expuesto.

Respecto a la pauta de tratamiento elegida en el G2 según el tipo de EMD, se puede observar como en caso de los EMD E2 se opta por el tratamiento de anti-VEGF (asociado o no a láser, el 11 % frente al 33,3 %, respectivamente), pero no se elige láser en solitario. Sin embargo, a los pacientes con EMD E3 se les aplican todas las posibilidades terapéuticas plausibles, tanto tratamientos con laserterapia en solitario (37,5 %), como IVB (25 %) o tratamientos combinados (37,5 %), lo que sugiere que este tipo de EMD precisa de un manejo más complejo.

5.11.4. RETRATAMIENTOS Y TIPO DE CAMBIO DE ESPESOR MACULAR CENTRAL

El siguiente aspecto que se valora es la relación entre el número de retratamientos y el cambio producido en el EMC al año de seguimiento, valorado como: engrosamiento, estabilidad o reducción del espesor macular central. Ver tabla 5.11.4.1.

Por un lado, respecto a los pacientes que consiguen reducir el espesor macular, 7 de ellos pertenecen al G1 y 13 al G2. Mientras que todos los pacientes del G1 necesitan retratarse, no sucede así en el G2. El 38,5 % de los del G2 (5 de 13) no precisan tratamientos adicionales.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

5. RESULTADOS

Por otro lado, en cuanto a los pacientes con engrosamiento o estabilidad macular al año, se observa que en ambos grupos la mayoría de los pacientes necesitan dos o más tratamientos adicionales (todos los pacientes del G2, y todos los del G1 excepto uno, el cual presenta estabilidad macular y no se le llega a aplicar ningún tratamiento).

Ya, por último, se evidencia que la reducción del espesor macular en el G2 no parece ir relacionada con ningún tipo de tratamiento de rescate, ya que se observa que a estos pacientes se les aplica cualquiera de las modalidades terapéuticas (tanto láser como antiangiogénicos en solitario o en su combinación). En cuanto a los pacientes que presentan engrosamiento macular al año, precisan IVB, y los que alcanzan estabilidad macular, tratamientos combinados.

5.11.5. RETRATAMIENTO Y VOLUMEN MACULAR

Otro de los aspectos que se valora es si el número de retratamientos aplicados presenta relación con la normalización del volumen macular ($\leq 10,62 \text{ mm}^3$) o su aumento ($> 10,62 \text{ mm}^3$) al año de seguimiento (ver tabla 5.11.5.1.).

Por un lado, la proporción de pacientes que normalizaron el volumen macular sin necesidad de retratamientos es superior en el G2 que en el G1: un 16,7 % en el G1, frente al 35,7 % en el G2. También resulta superior en el G2 la proporción de pacientes que necesitan únicamente uno o ningún tratamiento adicional: el 75 % de los pacientes del G2 (6 de 8), frente al 50 % del G1 (3 de 6).

Por otro lado, se aprecia que en aquellos pacientes en los que existe un aumento del volumen macular, se necesita un mayor número de retratamientos, y este hecho se observa en ambos grupos de tratamiento. El 88,9 % (8 de 9) de los pacientes del G1 y el 75 % (6 de 8) de los del G2 necesitan dos o más tratamientos adicionales.

En cuanto al tipo de tratamiento adicional aplicado en el grupo de tratamiento combinado, tanto en los casos de normalización como de aumento de volumen se usan todas las pautas posibles (láser, antiangiogénicos o tratamientos combinados).

En resumen:

- *El tratamiento combinado consigue una mayor proporción de pacientes que no precisan tratamientos adicionales (un 29,4 % frente al 6,7 % del grupo de laserterapia).*
- *El tratamiento de laserterapia, sin embargo, muestra un mayor porcentaje de pacientes que requieren dos o más retratamientos (73,3 % en el G1 frente al 47 % en el G2).*
- *Los pacientes del G1 solo se retratan con laserterapia; sin embargo, los pacientes del G2, se les puede aplicar tratamientos adicionales solo con IVB, solo con láser o con tratamientos combinados de IVB + láser.*

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

5. RESULTADOS

- *El máximo de tratamientos aplicados durante el año de seguimiento es de cuatro sesiones de láser en el G1 y de seis inyecciones de bevacizumab asociadas a dos sesiones de láser en el G2.*
- *Todos los pacientes con EMD E2 y E3 del grupo de laserterapia precisan de tratamientos adicionales. Únicamente un paciente con EMD E1 no precisó de tratamientos de rescates.*
- *En el grupo combinado, mientras que todos los EMD E3 necesitan retratamientos, el 55,6 % de los EMD E2 no precisan tratamientos de rescate.*
- *En ambos grupos, el tipo de EMD que requiere más tratamientos son los EMD E3, seguidos de los EMD E2 y, en el caso del G1, en último lugar estarían los EMD E1.*
- *En el grupo combinado, se detecta que los pacientes con EMD E2 se retratan en mayor proporción con IVB. Por su parte, en el caso de los EMD E3, los retratamientos son más variados, al aplicarse láser, IVB o tratamientos combinados en proporciones similares.*
- *Se detecta que los pacientes del grupo combinado que reducen el espesor macular central, en su mayoría lo hacen con un único retratamiento o ninguno. Todos los pacientes con engrosamiento o estabilidad del OCT necesitan dos o más retratamientos. En el grupo de laserterapia, sin embargo, la mayoría de los pacientes requieren dos o más retratamientos ya sea para reducir, engrosar o estabilizar el grosor macular central.*
- *La reducción del espesor macular central en el grupo combinado no se relaciona con ningún tipo de tratamiento adicional, ya que se aplican tanto láser, como inyecciones antiangiogénicas o tratamientos combinados.*
- *Los pacientes que alcanzan el año de seguimiento con un volumen macular normal, lo hacen en más de la mitad de los casos con un número de un retratamientos de uno o ninguno (en ambos grupos). En el caso de presentar volúmenes aumentados al año, la mayoría de sus pacientes han precisado de dos o más retratamientos (también en ambos grupos).*
- *En el G2 se consigue alcanzar valores normales de volumen macular con cualquiera de los tipos de tratamientos de rescate (láser, antiangiogénicos o tratamientos combinados).*

In summary:

- *The combined treatment obtains a higher proportion of patients who does not require additional treatments (29,4 % compared to 6,7 % of the laser therapy group).*
- *Those treated with laser therapy show a higher proportion of patients that required a greater number of retreats (two or more): 73,3 % in G1 in comparison to 47 % in G2.*
- *In G1 only can be retreated with laser, however in G2, the clinician can choose the type of retreatment needed (anti-VEGF injections exclusively, laser therapy exclusively or combined treatments of anti-VEGF injections with laser therapy).*
- *The maximum number of treatments applied over the year of follow-up is: 4 session of laser in G1 and 6 injections of bevacizumab with 2 sessions of laser in G2.*
- *All patients with DME E2 and E3 in the laser therapy group required additional treatments. Only 1 patient with DME E1 did not require retreatment.*
- *In the combined group while all the DME E3 needed retreats, 55,6 % of the DME E2 did not require additional treatment.*

185

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

5. RESULTADOS

- In both groups the DME E3 are the DME that require more retreats, followed by the DME E2 and in the case of G1, DME E1 would be in last position.
- In the combined group, the EM E2 were retreated mainly with bevacizumab injections, whereas the EM E3 retreats varied: laser, bevacizumab or combined treatments in similar proportions.
- Patients in the combined group who experienced a reduction of central macular thickness mainly did so after one retreat or none. All patients who experienced thickening or stability of the OCT needed 2 or more retreats. However, most of the patients in the laser therapy group required 2 or 3 retreats to reduce, increase or stabilize the central macular thickness.
- The reduction of macular thickness in the combined group is not related to any specific additional treatment, given that antiangiogenic injections, laser therapy and combined treatment were applied.
- >50 % of patients with normal macular volume at the end of the study in any of the groups achieved it with no treatment or just one. In case of increase of macular volume at the end of the year, two or more retreatments are needed in both groups.
- The normalization of macular volume in the combined group is not related to any specific additional treatment.

Tabla 5.11.1.1. Número de tratamientos y retratamientos.

| TRATAMIENTOS Y RETRATAMIENTOS | | | | |
|----------------------------------|-------------|-----------------|-------------|-----------------|
| | G1 | | G2 | |
| | Media (DS) | Mediana (Q3-Q1) | Media (DS) | Mediana (Q3-Q1) |
| Número de tratamientos: | | | | |
| LÁSER | 2,87 (0,83) | 3 (3-2) | 1,47 (0,62) | 1 (2-1) |
| IVB | - | - | 4 (1,12) | 4 (5-3) |
| Número de retratamientos: | | | | |
| LÁSER | 1,87 (0,83) | 2 (2-1) | 0,47 (0,62) | 0 (1-0) |
| IVB | - | - | 1 (1,12) | 1 (2-0) |
| TOTAL (L + IVB) | 1,87 (0,83) | 2 (2-1) | 1,47 (1,28) | 1 (2,5-0) |
| EMD E1 | 1 (1) | 1 (2-0) | - | - |
| EMD E2 | 1,71 (0,49) | 2 (2-1) | 0,89 (1,17) | 0 (0-2) |
| EMD E3 | 2,6 (0,55) | 3(3-2) | 2,13 (1,13) | 2 (3-1) |

5. RESULTADOS

Tabla 5.11.2.1. Porcentaje de pacientes según número de retratamientos.

| PORCENTAJE DE PACIENTES SEGÚN NÚMERO DE RETRATAMIENTOS - % (n) | | |
|--|------------|------------|
| | G1 | G2 |
| NO retratamiento | 6,7 % (1) | 29,4 % (5) |
| Nº de retratamientos: | | |
| ▪ 1 | 20 % (3) | 23,5 % (4) |
| ▪ 2 | 53,3 % (8) | 23,5 % (4) |
| ▪ 3 | 20 % (3) | 17,6 % (3) |
| ▪ 4 | 0 % (0) | 5,9 % (1) |
| Tipo de retratamiento: | | |
| ▪ 1 Láser | 20 % (3) | 11,8 % (2) |
| ▪ 2 Láser | 53,3 % (8) | 5,9 % (1) |
| ▪ 3 Láser | 20 % (3) | 0 % (0) |
| ▪ 1 IVB | 0 % (0) | 11,8 % (2) |
| ▪ 2 IVB | 0 % (0) | 11,8 % (2) |
| ▪ 3 IVB | 0 % (0) | 5,9 % (1) |
| ▪ 1 Láser+1 IVB | 0 % (0) | 5,9 % (1) |
| ▪ 1 Láser+2 IVB | 0 % (0) | 11,8 % (2) |
| ▪ 1 Láser+3 IVB | 0 % (0) | 5,9 % (1) |

Tabla 5.11.3.1. Porcentaje de tipo de retratamiento aplicado según tipo de EMD (E1, E2, E3).

| | RETRATAMIENTOS SEGÚN TIPO DE EMD | | | | | |
|-------------------------|----------------------------------|----|------------|------------|----------|------------|
| | EMD E1 | | EMD E2 | | EMD E3 | |
| | G1 | G2 | G1 | G2 | G1 | G2 |
| NO retratamiento | 33,3 % (1) | - | 0 % (0) | 55,6 % (5) | 0 % (0) | 0 % (0) |
| 1 Láser | 33,3 % (1) | - | 28,6 % (2) | 0 % (0) | 0 % (0) | 25 % (2) |
| 2 Láser | 33,3 % (1) | - | 71,4 % (5) | 0 % (0) | 40 % (2) | 12,5 % (1) |
| 3 Láser | 0 % (0) | - | 0 % (0) | 0 % (0) | 60 % (3) | 0 % (0) |
| 1 IVB | - | - | - | 11,1 % (1) | - | 12,5 % (1) |
| 2 IVB | - | - | - | 11,1 % (1) | - | 12,5 % (1) |
| 3 IVB | - | - | - | 11,1 % (1) | - | 0 % (0) |
| 1 Láser+1 IVB | - | - | - | 11,1 % (1) | - | 0 % (0) |
| 1 Láser+2 IVB | - | - | - | 0 % (0) | - | 25 % (2) |
| 1 Láser+3 IVB | - | - | - | 0 % (0) | - | 12,5 % (1) |

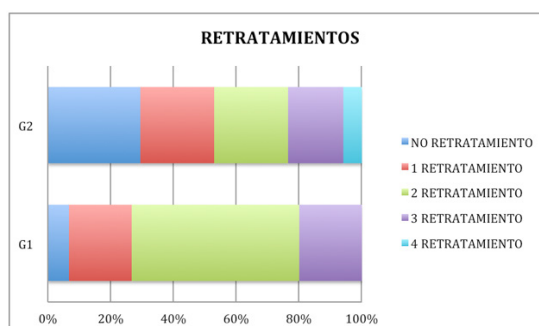
5. RESULTADOS

Tabla 5.11.4.1. Porcentaje de tipo de retratamiento aplicado según el tipo de cambio de espesor macular central encontrado al año de seguimiento: engrosamiento, estabilidad o reducción. (Engrosamiento=si ΔEMC es + y en valor absoluto $>5 \mu m$; Estabilidad=si ΔEMC en valor absoluto $\leq 5 \mu m$; Reducción= si ΔEMC es - y en valor absoluto $>5 \mu m$).

| | RETRATAMIENTOS SEGÚN TIPO DE CAMBIO EN EL EMC | | | | | |
|-------------------------|---|----------|-------------|----------|------------|------------|
| | ENGROSAMIENTO | | ESTABILIDAD | | REDUCCIÓN | |
| | G1 | G2 | G1 | G2 | G1 | G2 |
| NO retratamiento | 0 % (0) | 0 % (0) | 20 % (1) | 0 % (0) | 0 % (0) | 38,5 % (5) |
| 1 Láser | 0 % (0) | 0 % (0) | 0 % (0) | 0 % (0) | 42,9 % (3) | 15,4 % (2) |
| 2 Láser | 66,7 % (2) | 0 % (0) | 60 % (3) | 0 % (0) | 42,9 % (3) | 7,7 % (1) |
| 3 Láser | 33,3 % (1) | 0 % (0) | 20 % (1) | 0 % (0) | 14,3 % (1) | 0 % (0) |
| 1 IVB | - | 0 % (0) | - | 0 % (0) | - | 15,4 % (2) |
| 2 IVB | - | 50 % (1) | - | 0 % (0) | - | 7,7 % (1) |
| 3 IVB | - | 50 % (1) | - | 0 % (0) | - | 0 % (0) |
| 1 Láser+1 IVB | - | 0 % (0) | - | 50 % (1) | - | 0 % (0) |
| 1 Láser+2 IVB | - | 0 % (0) | - | 0 % (0) | - | 15,4 % (2) |
| 1 Láser+3 IVB | - | 0 % (0) | - | 50 % (1) | - | 0 % (0) |

Tabla 5.11.5.1. Porcentaje de tipo de retratamiento aplicado según el tipo de volumen macular, aumento o normalidad, a los doce meses de seguimiento. (Aumentado= volumen macular $>10,62 mm^3$; Normal=volumen macular $\leq 10,62 mm^3$).

| | RETRATAMIENTOS SEGÚN TIPO DE VOLUMEN MACULAR | | | |
|-------------------------|--|------------|------------|------------|
| | NORMAL | | AUMENTADO | |
| | G1 | G2 | G1 | G2 |
| NO retratamiento | 16,7 % (1) | 37,5 % (3) | 0 % (0) | 12,5 % (1) |
| 1 Láser | 33,3 % (2) | 12,5 % (1) | 11,1 % (1) | 12,5 % (1) |
| 2 Láser | 50 % (3) | 0 % (0) | 55,6 % (5) | 12,5 % (1) |
| 3 Láser | 0 % (0) | 0 % (0) | 33,3 % (3) | 0 % (0) |
| 1 IVB | 0 % (0) | 25 % (2) | 0 % (0) | 0 % (0) |
| 2 IVB | 0 % (0) | 0 % (0) | 0 % (0) | 25 % (2) |
| 3 IVB | 0 % (0) | 12,5 % (1) | 0 % (0) | 0 % (0) |
| 1 Láser+1 IVB | 0 % (0) | 12,5 % (1) | 0 % (0) | 0 % (0) |
| 1 Láser+2 IVB | 0 % (0) | 0 % (0) | 0 % (0) | 25 % (2) |
| 1 Láser+3 IVB | 0 % (0) | 0 % (0) | 0 % (0) | 12,5 % (1) |

Figura 5.11.2.1. Proporción de número de retratamientos según grupo (G1 o G2).

5.12. ESTUDIO DE LA FUNCIÓN VISUAL CON EL TEST NEI VFQ-25

La evaluación de la calidad visual de los pacientes se contempla en la visita final del estudio por medio del test de función visual NEI VFQ-25 versión 2000.

En él se obtiene una puntuación global y una puntuación por cada subescala, cuya interpretación es el porcentaje de la máxima (100) o de la mínima (0) puntuación posible. Se recopiló la información de los test de función visual de 12 pacientes del G1 y de 16 del G2; los resultados se muestran en la tabla 5.12.1.

De forma global, en ambos grupos de tratamiento, los pacientes consideran que tienen una buena calidad visual al año, con una puntuación global ≥ 75 . Los otros parámetros con puntuaciones elevadas, también ≥ 75 , corresponden con los ítems relacionados con el dolor ocular, la visión lejana, la función social, la dificultad en su rol, la conducción, la visión del color y la visión periférica en ambos grupos, además, en el G2 también se incluyen la visión cercana y la dependencia. Lo que sugiere un buen nivel de satisfacción en todos estos parámetros.

Por otro lado, el peor ítem valorado fue la salud general, con una puntuación < 40 en ambos grupos de tratamiento.

Entre grupos no se aprecian diferencias estadísticamente significativas. El único parámetro cuyo p-valor se aproxima a la significación es la visión general (p-valor=0,053), que, a pesar de presentar valores de medianas similares en ambos grupos, el G2 muestra valores en su rango intercuartílico que sugiere una mayor satisfacción.

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

5. RESULTADOS

En resumen:

- *Los pacientes refieren una buena calidad visual al finalizar el año de seguimiento con puntuaciones globales en el test NEI VFQ-25 de 0,758 en el G1 y de 0,825 en el G2, sin poderse demostrar diferencias significativas entre los grupos de tratamientos.*

In summary:

- *At the end of the year, patients considered that, in general, have good visual quality (with global score 0,758 in G1 and 0,825 in G2 in NEI VFQ-25 test) with no differences between groups.*

Tabla 5.12.1. *Test de función visual NEI VFQ-25.*

| TEST DE FUNCIÓN VISUAL NEI VFQ-25 - Mediana (Q3-Q1) | | | | |
|---|----------|------------------|------------------|---------|
| SUBESCALAS VFQ-25 | Nº ITEMS | G1 | G2 | P-valor |
| SALUD GENERAL | 1 | 25 (25-25) | 37,5 (50-25) | 0,143 |
| VISIÓN GENERAL | 1 | 60 (60-60) | 60 (80-60) | 0,053 |
| DOLOR OCULAR | 2 | 87,5 (100-75) | 75 (100-62,5) | 0,860 |
| VISIÓN CERCANA | 3 | 58,3 (83,3-41,7) | 75 (91,7-58,3) | 0,158 |
| VISIÓN LEJANA | 3 | 91,7 (100-81,3) | 91,7 (100-75) | 0,775 |
| VISIÓN ESPECÍFICA | | | | |
| ▪ Función social | 2 | 100 (100-90,6) | 100 (100-78,1) | 0,385 |
| ▪ Salud mental | 4 | 56,3 (67,2-46,9) | 56,3 (68,8-56,3) | 0,600 |
| ▪ Dificultad en su rol | 2 | 87,5 (100-53,1) | 75 (100-62,5) | 0,839 |
| ▪ Dependencia | 3 | 66,7 (75-52,1) | 75 (75-58,3) | 0,226 |
| CONDUCCIÓN | 3 | 87,5 (97,9-33,3) | 87,5 (97,9-68,8) | 0,951 |
| VISIÓN DEL COLOR | 1 | 100 (100-100) | 100 (100-100) | 0,136 |
| VISIÓN PERIFÉRICA | 1 | 100 (100-75) | 87,5 (100-75) | 0,659 |
| SCORE GLOBAL | 25 | 75,8 (88,2-65,5) | 82,5 (87,8-62,3) | 0,938 |

■ 5.13. ANÁLISIS POR INTENCIÓN DE TRATAR A 12 MESES DE SEGUIMIENTO

Todos los pacientes aleatorizados en el estudio se incluyen en el análisis por Intención de Tratar (ITT).

En primer lugar, se evalúan las características demográficas de los pacientes incluidos en este tipo de análisis. Como se puede observar en las tablas 5.13.1. y 5.13.2., no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre grupos en ninguna de las variables estudiadas salvo en una, la frecuencia cardíaca. Entre todas ellas, destacar que, en ambos grupos de tratamiento se parte de valores similares de agudeza visual, de espesor macular central y de volumen macular (p-valor >0,05).

Tras los tratamientos aplicados, se observa superioridad del tratamiento combinado en la mejora de la agudeza visual y en la reducción del espesor macular central frente al tratamiento con el láser en monoterapia, con p-valor<0,05 en cada una de ellas; sin hallar diferencias entre grupos en cuanto al valor alcanzado de volumen macular al año de seguimiento.

Por otro lado se observa que, mientras que el tratamiento con laserterapia no consigue modificar la visión, el espesor ni el volumen macular, el tratamiento combinado sí lo logra en las tres variables antes mencionadas de forma significativa. Lo que sugiere que el tratamiento combinado, al año de seguimiento, es capaz de mejorar la visión, así como reducir el espesor y el volumen macular.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

5. RESULTADOS

Tabla 5.13.1. Características demográficas en el análisis por intención de tratar: variables cualitativas. * Significación estadísticamente significativa con p-valor <0,05. (ADO=Antidiabéticos orales; DM=Diabetes Mellitus; HTA=Hipertensión arterial; ICC=Insuficiencia cardiaca congestiva; IMC=Índice de masa corporal; RDNP=Retinopatía diabética no proliferativa; RDP=Retinopatía diabética proliferativa).

| CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS. Variables cualitativas | | | |
|--|-----------------|-----------------|-------|
| | G1 | G2 | p |
| Tipo de DM (DM2) — % (n de N) | 90,9 (20 de 22) | 100 (20 de 20) | 0,385 |
| Tratamiento de la DM — % (n de N) | | | 0,158 |
| ▪ ADO | 36,4 (8 de 22) | 10,5 (2 de 19) | |
| ▪ Insulina | 22,7 (5 de 22) | 31,6 (6 de 19) | |
| ▪ ADO+Insulina | 40,9 (9 de 22) | 57,9 (11 de 19) | |
| Antecedentes familiares DM (sí) — % (n de N) | 36,4 (8 de 22) | 65 (13 de 20) | 0,064 |
| Retinopatía Diabética — % (n de N) | | | 0,132 |
| ▪ RDNP moderada | 59,1 (13 de 22) | 71,4 (15 de 21) | |
| ▪ RDNP severa | 40,9 (9 de 22) | 19 (4 de 21) | |
| ▪ RDP panfotocoagulada | 0 (0 de 0) | 9,5 (2 de 21) | |
| Antecedentes oftalmológicos (no) — % (n de N) | 37,5 (12 de 32) | 32 (13 de 25) | 0,229 |
| Láser previo (sí) — % (n de N) | 31,8 (7 de 22) | 33,3 (7 de 21) | 0,916 |
| Sexo (hombre) — % (n de N) | 45,5 (10 de 22) | 61,9 (13 de 21) | 0,280 |
| Ojo (derecho) — % (n de N) | 40,9 (9 de 22) | 52,4 (11 de 21) | 0,451 |
| Fumador (no) — % (n de N) | 72,7 (16 de 22) | 65 (13 de 20) | 0,337 |
| Ingesta de alcohol (no) — % (n de N) | 81,8 (18 de 22) | 57,9 (11 de 19) | 0,093 |
| Drogas (no) — % (n de N) | 100 (22 de 22) | 100 (19 de 19) | 0,999 |
| Ejercicio (no) — % (n de N) | 40,9 (9 de 22) | 52,6 (10 de 19) | 0,453 |
| IMC — % (n de N) | | | |
| ▪ Sobrepeso (IMC 25-30) | 20 (3 de 15) | 47,1 (8 de 17) | 0,108 |
| ▪ Obesidad (>30) | 73,3 (11 de 15) | 58,8 (10 de 17) | 0,388 |
| HTA (sí) — % (n de N) | 81,8 (18 de 22) | 76,2 (16 de 21) | 0,650 |
| Dislipemia (sí) — % (n de N) | 77,3 (17 de 22) | 61,9 (13 de 21) | 0,273 |
| Nefropatía — % (n de N) | | | 0,299 |
| ▪ No | 90,9 (20 de 22) | 85,7 (18 de 21) | |
| ▪ Sí | 0 (0 de 0) | 9,5 (2 de 21) | |
| ▪ Prediálisis | 9,1 (2 de 22) | 4,8 (1 de 21) | |
| Cardiopatía — % (n de N) | | | 0,544 |
| ▪ No | 86,4 (19 de 22) | 85 (17 de 20) | |
| ▪ Antecedente de ICC | 9,1 (2 de 22) | 15 (3 de 20) | |
| ▪ Antecedente de Síndrome Anginoso | 4,5 (1 de 22) | 0 (0 de 0) | |

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

Tabla 5.13.2. Características demográficas en el análisis por intención de tratar. Variables cuantitativas. * Significación estadísticamente significativa con p -valor $<0,05$. (EMC=Espesor Macular Central; FC=Frecuencia cardiaca; MAVC=Mejor Agudeza Visual Corregida; PIO=Presión Intraocular; TAD=Tensión arterial diastólica; TAS=Tensión arterial sistólica; ; Vol=Volumen macular).

| CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS. Variables cuantitativas. | | | | | |
|--|---------------|------------------|--------------|------------------|--------|
| | G1 | | G2 | | P |
| | Media (DS) | Mediana (Q3, Q1) | Media (DS) | Mediana (Q3, Q1) | |
| Edad (años) | 66,4 (9, 5) | 66 (72, 58) | 66,1 (9, 8) | 66 (72; 59) | 0,981 |
| MAVC basal (letras ETDRS) | 63,5 (10, 7) | 67 (72,5; 58,3) | 67,8 (7, 1) | 70 (72; 63) | 0,164 |
| EMC basal (μm) | 392,3 (82, 1) | 386,5 | 389,7 (72,1) | 373 | 0,885 |
| VOL basal (mm^3) | 11,6 (1, 59) | 11,5 | 11,4 (1,67) | 11,1 | 0,403 |
| Graduación (dioptrías) | | | | | |
| ▪ Esfera | +0,6 (3,02) | +1,1 | +0,5 (1,80) | +1 (1,7; -1,1) | 0,548 |
| ▪ Cilindro | -1,3 (1,24) | -1,3 | -0,7 (1,3) | -0,8 | 0,240 |
| Analítica | | | | | |
| HbA1c (%) | 8,0 (1,1) | 8,2 (8,8; 7,5) | 7,8 (1,1) | 7,6 (8,1; 7,1) | 0,131 |
| Glucosa (mg/dl) | 159,0 (48,4) | 152,0 | 166,5 (81,2) | 146 | 0,782 |
| Creatinina (mg/dl) | 0,9 (0,5) | 0,8 (0,9; 0,6) | 1,1 (0,6) | 0,9 (1,1; 0,7) | 0,127 |
| Albúmina (g/dl) | 4,7 (1,2) | 4,5 (4,6; 4,3) | 4,4 (0,2) | 4,4 (4,5; 4,2) | 0,137 |
| Colesterol (mg/dl) | 176,0 (36,8) | 166 | 182,9 (54,9) | 189 | 0,696 |
| Triglicéridos (mg/dl) | 127,8 (40,3) | 124 (156; 97) | 154,0 (59,5) | 140 | 0,187 |
| LDL (mg/dl) | 101,2 (36,7) | 91 | 107,8 (45,5) | 106 | 0,514 |
| HDL (mg/dl) | 49,8 (13,0) | 44 (59,8; 40) | 44,0 (11,9) | 43 | 0,196 |
| Microalbuminuria (mg/l) | 52,6 (65,9) | 24,4(67,4; 9) | 86,7 (153,8) | 36 | 0,921 |
| BUN (mg/dl) – UREA | 21,7 (9,4) | 20 (24,5; 16) | 28,1 (22,5) | 20 (32; 15,5) | 0,950 |
| Proteínas (g/dl) | 7,0 (0,35) | 7,2 (7,3; 6,8) | 6,9 (0,4) | 6,8 (7,3; 6,6) | 0,226 |
| Hematocrito (%) | 38,5 (3,0) | 38,5 | 40,6 (3,5) | 39,6 | 0,188 |
| Hemoglobina (g/dl) | 13,0 (1,22) | 13,4 | 13,7 (1,3) | 13,7 | 0,215 |
| Constantes vitales | | | | | |
| TAS (mm Hg) | 154,5 (12,4) | 154 (166,5; 145) | 153,5 (16,2) | 154 | 0,981 |
| TAD (mm Hg) | 76,9 (9,7) | 78 (83,3; 70) | 81,5 (11,1) | 80 (90; 74) | 0,158 |
| FC (lpm) | 73,7 (11,2) | 76,5 (80; 65) | 80,1 (6,0) | 80 (85; 75) | 0,030* |

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/06/2017 19:58:06

MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/06/2017 20:06:02

ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

23/06/2017 22:40:44

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

10/07/2017 20:38:14

5. RESULTADOS

Tabla 5.13.3. Análisis de eficacia por intención de tratar.

| ANÁLISIS POR INTENCIÓN DE TRATAR | | | | | |
|---|--------------------|----------------|-------------------|----------------|---------|
| | G1 | | G2 | | |
| | Mediana (Q3-Q1) | Media (DS) | Mediana (Q3-Q1) | Media (DS) | P-valor |
| Comparación entre grupos | | | | | |
| MAVC basal | 67 (72,5-58,3) | 63,5 (10,7) | 70 (72-63) | 67,8 (7,1) | 0,164 |
| MAVC 1 año | 64,5 (72,5-53,5) | 61,5 (15,2) | 73 (78-68,5) | 72,24 (8,19) | 0,002* |
| EMC basal | 386,5 (423-328,8) | 392,3 (82,1) | 373 (420,5-336) | 389,7 (72,1) | 0,885 |
| EMC 1 año | 358 (422,75-302,5) | 366,22 (84,57) | 322 (353,5-274) | 325,96 (71,78) | 0,037* |
| VOL basal | 11,5 (12,5-10,4) | 11,6 (1,59) | 11,1 (11,9-10,3) | 11,4 (1,67) | 0,403 |
| VOL 1 año | 11,2 (12,3-10,2) | 11,12 (2,09) | 10,6 (10,48-10,1) | 10,83 (1,15) | 0,249 |
| Comparación intra-grupos | | | | | |
| MAVC: G1 p-valor=0,906; G2 p-valor=0,009* | | | | | |
| EMC: G1 p-valor=0,294; G2 p-valor=0,021* | | | | | |
| VOL: G1 p-valor=0,186; G2 p-valor=0,001* | | | | | |

En resumen:

- Las muestras de ambos grupos de estudio son similares para todas las variables salvo la frecuencia cardiaca.
- El tratamiento combinado resulta estadísticamente superior al láser en mejorar la agudeza visual y en reducir el espesor macular central al año de seguimiento; pero no se encuentran diferencias estadísticas entre grupos respecto a sus valores de volumen macular.
- A lo largo del seguimiento, mientras que el láser no consigue cambios en la MAVC, EMC ni volumen macular, el tratamiento combinado sí lo logra, lo que sugiere que este último tratamiento produce una mejora visual y una reducción en el espesor y en el volumen macular.

In summary:

- The samples of both study groups are similar except for heart rate.
- Combination treatment is statistically superior to laser treatment to improve visual acuity and to reduce central macular thickness at 1-year follow-up; no statistical differences between groups were found in macular volume.
- Throughout the follow-up, laser treatment shows no changes in visual acuity, macular thickness or macular volume; whereas combination treatment does, findings therefore suggests that combination treatment enhances visual improvement and reduction in macular thickness and volume.

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

5.14. SEGURIDAD

5.14.1. CAMBIOS OFTALMOLÓGICOS

5.14.1.1. ESTADO DEL CRISTALINO

En el estudio se permite la participación de pacientes tanto fáquicos como pseudofáquicos, con un número de pacientes sin intervenir de cataratas superior en ambos grupos de tratamiento (ver tabla 5.14.1.1.1.).

El bajo tamaño muestral no permite extraer datos concluyentes en cuanto a la progresión de las cataratas. Sin embargo, descriptivamente, mientras que en los pacientes del G1 no se evidencian cambios en el estado del cristalino a lo largo del seguimiento, en los del G2 sí se produce un incremento de cataratas nucleares (NO3), sin variaciones en el grado de las corticales y las subcapsulares posteriores.

Cabe señalar que no se permitía la realización de cirugías de cataratas a lo largo del ensayo.

Tabla 5.14.1.1.1. Estado del cristalino.

| ESTADO DEL CRISTALINO - % (n) | | | | | | | | |
|-------------------------------|-----------|-----|-----|-----|-------------|-----|-----|-----|
| | G1 | | | | G2 | | | |
| LIO | 20 % (3) | | | | 35,3 % (6) | | | |
| CATARATA | 80 % (12) | | | | 64,7 % (11) | | | |
| | NO1 | NO2 | NO3 | NO4 | NO1 | NO2 | NO3 | NO4 |
| Basal | 0 | 5 | 3 | 3 | 1 | 6 | 4 | 0 |
| 3 Meses | 0 | 4 | 3 | 3 | 1 | 4 | 4 | 0 |
| 6 Meses | 0 | 4 | 3 | 3 | 0 | 4 | 7 | 0 |
| 9 Meses | 2 | 5 | 2 | 4 | 1 | 3 | 7 | 0 |
| 12 Meses | 1 | 5 | 4 | 2 | 2 | 1 | 9 | 0 |
| | C1 | C2 | C3 | C4 | C1 | C2 | C3 | C4 |
| Basal | 0 | 2 | 4 | 0 | 0 | 1 | 5 | 0 |
| 3 Meses | 1 | 1 | 4 | 0 | 0 | 1 | 4 | 0 |
| 6 Meses | 1 | 1 | 3 | 0 | 0 | 0 | 7 | 0 |
| 9 Meses | 2 | 1 | 6 | 0 | 0 | 1 | 5 | 0 |
| 12 Meses | 1 | 2 | 4 | 0 | 1 | 0 | 6 | 0 |
| | P1 | P2 | P3 | P4 | P1 | P2 | P3 | P4 |
| Basal | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 3 Meses | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 6 Meses | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 9 Meses | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 12 Meses | 1 | 0 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |

5. RESULTADOS

5.14.1.2. GRADO DE RETINOPATÍA DIABÉTICA

Tres pacientes son retirados del estudio por progresión de la retinopatía diabética a estadios severos o proliferativos. Los tres pacientes pertenecían al G1; uno de ellos fue excluido por hemovítreo y los dos restantes, por isquemias periféricas severas. Entre los pacientes del G2 no se observa progresión del grado de RD y no fue necesaria ninguna salida prematura del ensayo por este motivo. En la tabla 5.14.1.2.1., se muestra la evolución de la RD de los pacientes analizados por protocolo.

Tabla 5.14.1.2.1. Grado de retinopatía diabética.

| | GRADO DE RETINOPATIA DIABÉTICA - % (n) | | | | | | | |
|---------|--|---------------|-------------|--------|-----------|---------------|-------------|---------|
| | G1 | | | | G2 | | | |
| | RDNP leve | RDNP moderada | RDNP severa | RD PFC | RDNP leve | RDNP moderada | RDNP severa | RD PFC |
| Basal | 0 (0) | 66,7 (10) | 33,3 (5) | 0 (0) | 0 (0) | 82,4 (14) | 11,8 (2) | 5,9 (1) |
| 3 Meses | 0 (0) | 73,3 (11) | 26,7 (4) | 0 (0) | 0 (0) | 88,2 (15) | 5,9 (1) | 5,9 (1) |
| 6 Meses | 0 (0) | 73,3 (11) | 26,7 (4) | 0 (0) | 0 (0) | 82,4 (14) | 11,8 (2) | 5,9 (1) |
| 9 Meses | 0 (0) | 73,3 (11) | 26,7 (4) | 0 (0) | 0 (0) | 70,6 (12) | 23,5 (4) | 5,9 (1) |
| 12 | 0 (0) | 80 (12) | 20 (3) | 0 (0) | 0 (0) | 76,5 (13) | 17,6 (3) | 5,9 (1) |

5.14.1.3. PRESIÓN INTRAOCULAR

Los valores de presión intraocular (PIO) se encuentran dentro de los límites de normalidad a lo largo de todo el seguimiento en ambos grupos de tratamiento, sin evidenciarse diferencias estadísticas entre grupos, ni intra-grupo con p-valor >0,05 (ver tabla 5.14.1.3.1.).

Asimismo, al analizar las presiones intraoculares antes de la IVB y una hora después de la misma (en las tres dosis pautadas por protocolo del G2), se puede observar que se produce un aumento de la PIO tras la inyección que resulta estadísticamente significativo (con p-valor <0,05 en todas las dosis). No obstante, el ascenso de la PIO fue sutil (sin alcanzar valores fuera del rango de normalidad) y reversible (de forma que retomaron los valores de inicio en la siguiente medición). Ver tabla 5.14.1.3.2.

Por otro lado, durante el estudio se permitía el uso de tratamientos hipotensores oculares. Dado que estos fármacos pueden suponer un sesgo en la valoración de la PIO, se detallarán los pacientes con tratamiento previo a la inclusión y aquellos que los iniciaron durante el estudio. Ninguno de los pacientes que presentaban tratamientos hipotensores previa a la inclusión, necesitaron modificarlo. No obstante, el 0,035 % de los pacientes (2 de 57) sí presentaron elevaciones de la PIO a lo largo del seguimiento. Uno de los pacientes pertenecía al G1 (el número 01013) y el otro al G2 (el número 01087). En ambos casos necesitaron de un elevado número de tratamientos durante este primer año de seguimiento (3 sesiones de láser

en el paciente del G1 y 6 IVB + 1 sesión de láser en el del G2). Asimismo en ambos casos la elevación de la PIO se produjo de forma tardía (al octavo y al doceavo mes respectivamente) y obtuvieron un buen control tensional tras su tratamiento con betabloqueantes tópicos.

Tabla 5.14.1.3.1. Presión intraocular (PIO). * Significación estadística si p -valor $< 0,05$.

| | PIO (mm Hg) | | | | P-valor |
|---------------------------------|-----------------|------------|-----------------|------------|---------|
| | G1 | | G2 | | |
| | Mediana (Q3-Q1) | Media (DS) | Mediana (Q3-Q1) | Media (DS) | |
| Comparación entre grupos | | | | | |
| Basal | 18 (20-17) | 18,1 (2,3) | 17 (19,5-16) | 17,4 (2,0) | 0,293 |
| 3 Meses | 18 (20-16) | 18,3 (2,4) | 17 (19-15,5) | 16,9 (3,2) | 0,201 |
| 6 Meses | 18 (20-16) | 17,9 (1,9) | 17 (19-15) | 17,2 (2,7) | 0,458 |
| 9 Meses | 18 (21-17) | 18,6 (1,9) | 17 (19-15,5) | 17,1 (2,9) | 0,107 |
| 12 Meses | 18 (18-16) | 17,5 (2,0) | 17 (19,5-14) | 17,1 (2,7) | 0,591 |

Comparación intra-grupo: G1 p -valor= 0,477; G2 p -valor=0,935

Tabla 5.14.1.3.2. Cambio de presión intraocular una hora tras la IVB valorado en las tres dosis por protocolo del G2. * Significación estadística si p -valor $< 0,05$.

| | CAMBIO DE PIO (mm Hg) 1 HORA TRAS LA IVB | | | | P-valor |
|---------------------------------|--|------------|------------------|------------|---------|
| | PRETRATAMIENTO | | POSTRATAMIENTO | | |
| | Mediana (Q3-Q1) | Media (DS) | Mediana (Q3-Q1) | Media (DS) | |
| Comparación entre grupos | | | | | |
| 1ª dosis IVB | 17 (18,5-16) | 17,3 (1,7) | 18 (19,75-16,25) | 18,3 (2,2) | 0,026* |
| 2ª dosis IVB | 17 (19,5-16) | 17,5 (2,3) | 19 (20,75-18) | 19,4 (2,5) | 0,012* |
| 3ª dosis IVB | 17 (19-16,5) | 16,9 (3,2) | 18 (21,75-16,25) | 18,8 (2,8) | 0,008* |

5.14.1.4. EXUDADOS RETINIANOS POR RETINOGRAFÍA Y POR OCT

Exudación retiniana se considera cuando se aprecia un cúmulo lipídico (exudado) en la retina, independientemente del lugar donde se presente (ya sea central o periférico). En el caso de referirnos a la exudación macular, hace mención exclusivamente a los exudados localizados a ≤ 500 μm del centro foveal (en nuestro estudio se distingue entre exudación a 500 μm y exudación a < 500 μm).

La valoración de la exudación se determinó mediante retinografías. A los seis meses, esta prueba no se le realizó a todos los pacientes, por lo que sus resultados han de analizarse con cautela.

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

5. RESULTADOS

De forma descriptiva, el grupo de laserterapia reduce la proporción de pacientes con exudados retinianos a lo largo del tiempo; no obstante, muestran un aumento del número de pacientes con exudados maculares, al pasar de un 33,3 % a un 46,7 %. El grupo de tratamiento combinado no presenta modificaciones en la proporción de pacientes con exudados retinianos a lo largo de todo el seguimiento, pero sí consigue reducir la proporción de sus pacientes con exudados maculares, que pasa de un 71 % a un 52,9 %. Las proporciones de pacientes con exudados maculares valorados por retinografía están en consonancia con las halladas por medio del OCT que: aumentan a lo largo del seguimiento en el grupo de laserterapia y se reducen en el grupo de tratamiento combinado (ver tabla 5.14.1.4.1.).

A pesar de estas tendencias descriptivas, no se encuentran diferencias entre grupos en cuanto a proporciones de exudados retinianos, ni maculares, ni por OCT a lo largo del seguimiento con p-valor >0,05.

Tabla 5.14.1.4.1. Exudados retinianos por retinografía y por OCT. * Significación estadística si p-valor <0,05.

| PROPORCIÓN DE EXUDADOS RETINIANOS Y MACULARES - % (n) | | | |
|---|-------------|-------------|---------|
| | G1 | G2 | P-valor |
| Comparación entre grupos | | | |
| EXUDADOS RETINIANOS | | | |
| Basal | 66,7 % (10) | 82,4 % (14) | 0,306 |
| 6 Meses | 77,8 % (7) | 75 % (3) | 0,913 |
| 12 Meses | 57,1 % (8) | 87,5 % (7) | 0,141 |
| EXUDADOS MACULARES <500 micras | | | |
| Basal | 13,3 % (2) | 35,3 % (6) | 0,196 |
| 6 Meses | 21,4 % (3) | 42,9 % (6) | 0,109 |
| 12 Meses | 26,7 % (4) | 29,4 % (5) | 0,936 |
| EXUDADOS MACULARES=500 micras | | | |
| Basal | 20 % (3) | 35,3 % (6) | 0,196 |
| 6 Meses | 14,3 % (2) | 35,7 % (5) | 0,109 |
| 12 Meses | 20 % (3) | 23,5 % (4) | 0,936 |
| EXUDADOS EN OCT | | | |
| Basal | 26,7 % (4) | 35,3 % (6) | 0,599 |
| 3 Meses | 33,3 % (5) | 41,2 % (7) | 0,647 |
| 6 Meses | 26,7 % (4) | 29,4 % (5) | 0,863 |
| 9 Meses | 40 % (6) | 35,3 % (6) | 0,784 |
| 12 Meses | 46,7 % (7) | 29,4 % (5) | 0,314 |

Por último, mencionar que los exudados retinianos están relacionados tanto con las alteraciones lipídicas como con el uso de fenofibratos. En nuestro estudio, ninguno de los pacientes incluidos ha sido tratado con fenofibratos, ni antes ni durante el seguimiento, y tampoco se determinaron cambios en los valores sistémicos de HDL, LDL o Triglicéridos en ninguno de los grupos de tratamiento (como se verá en el apartado 5.14.2.).

5.14.1.5. MEMBRANA EPIRETINIANA

Uno de los criterios de exclusión del estudio ALBA es la presencia de MER. En la tabla 5.14.1.5.1., se puede apreciar como en la visita basal hay pacientes con esta alteración. No obstante se tratan de pacientes con MER en estadios muy incipientes, caracterizada por no ser oftalmoscópicamente visible y por poseer una alteración parcheada de las capas más internas de la retina en la OCT, sin llegar a visualizarse una línea continua hiperreflectiva, como sucedería en el T1 según describe Panozzo⁴¹ (ver figura 5.14.1.5.1.).

Descriptivamente se aprecia un aumento de la proporción de pacientes con MER en ambos grupos de tratamiento; este es más llamativo en el G1, en el que se pasa de un 13,3 % a un 40 %. En el G2, sin embargo, este aumento resulta más discreto, con un cambio de un 23,5 % a un 35,3 % (ver tabla 5.14.1.5.1.).

No obstante, no se hallaron diferencias entre grupos en la proporción de pacientes con MER a lo largo del seguimiento con p-valor >0,05.

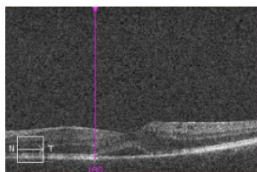
Cabe señalar que se excluyó a un paciente del G2 por la evolución de la MER (en la quinta visita), sin tener que sacar a ningún paciente del G1 por este motivo.

Tabla 5.14.1.5.1. Membrana epirretiniana (MER). * Significación estadística si p-valor <0,05.

| Comparación entre grupos | MER EN OCT - % (n) | | |
|--------------------------|--------------------|------------|---------|
| | G1 | G2 | P-valor |
| Basal | 13,3 % (2) | 23,5 % (4) | 0,461 |
| 3 Meses | 13,3 % (2) | 29,4 % (5) | 0,272 |
| 6 Meses | 20 % (3) | 29,4 % (5) | 0,539 |
| 9 Meses | 33,3 % (5) | 35,3 % (6) | 0,907 |
| 12 Meses | 40 % (6) | 35,3 % (6) | 0,784 |

5. RESULTADOS

Figura 5.14.1.5.1. Membrana epirretiniana en estadio muy incipiente por OCT (con línea hiperreflectiva parcheada).



5.14.1.6. ÁREA AVASCULAR FOVEAL E ISQUEMIA MACULAR

Se considera que existe isquemia macular cuando los valores del área avascular foveal (FAZ) son $\geq 1000 \mu\text{m}^2$ o 1 mm^2 .

Al inicio del estudio, no se evidencian signos de isquemia macular (con valores FAZ $< 1 \text{ mm}^2$) en ambos grupos de tratamiento. Sin embargo, a los seis y doce meses de seguimiento, mientras que el grupo de tratamiento combinado consigue mantener las medianas de FAZ por debajo de la unidad, el grupo de laserterapia no lo muestra, lo que indica la presencia de isquemia macular en este último grupo (ver tabla 5.14.1.6.1).

A pesar de esta diferencia descriptiva, no se aprecian diferencias estadísticas entre grupos a lo largo del seguimiento p-valor $> 0,05$.

Asimismo, la proporción de pacientes con isquemia macular (valores FAZ $\geq 1 \text{ mm}^2$) en nuestro estudio es cuantiosa desde el inicio: con un 35,7 % de los pacientes del G1 y un 47,1 % de los del G2. Estas proporciones aumentan sutilmente en el G1, mientras que se mantienen estables en el G2 a lo largo del año de seguimiento, como se puede observar en la tabla 5.14.1.6.2.

Por último, un tercio de los pacientes modifican el FAZ (aumentándolo en al menos $0,1 \text{ mm}^2$) a lo largo del seguimiento, sin encontrarse diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento con p-valor $> 0,05$.

Tabla 5.14.1.6.1. Área avascular foveal (FAZ). * Significación estadística si p-valor $< 0,05$.

| | FAZ (mm^2) | | | | P-valor |
|--------------------------|-----------------------|-------------|------------------|-------------|---------|
| | G1 | | G2 | | |
| Comparación entre grupos | Mediana (Q3-Q1) | Media (DS) | Mediana (Q3-Q1) | Media (DS) | |
| Basal | 0,87 (1,29-0,67) | 0,95 (0,44) | 0,83 (1,59-0,49) | 1,08 (0,66) | 0,905 |
| 6 Meses | 1 (1,21-0,71) | 0,99 (0,40) | 0,97 (1,89-0,54) | 1,13 (0,69) | 0,812 |
| 12 Meses | 1,01 (1,29-0,71) | 1,04 (0,38) | 0,78 (1,89-0,45) | 1,09 (0,71) | 0,772 |

200

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/06/2017 19:58:06

MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/06/2017 20:06:02

ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

23/06/2017 22:40:44

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

10/07/2017 20:38:14

Tabla 5.14.1.6.2. Proporción de pacientes con isquemia macular (considerado como FAZ $\geq 1000 \mu\text{m}^2$ o 1 mm^2) y de cambio en el FAZ (si éste es $>0,1 \text{ mm}^2$ entre la visita basal y los 12 meses de seguimiento). * Significación estadística si p-valor $<0,05$.

| PROPORCIÓN DE PACIENTES CON ISQUEMIA MACULAR Y CAMBIO EN FAZ | | | |
|--|------------|------------|---------|
| | G1 | G2 | P-valor |
| Isquemia macular (sí) - % (n) | | | |
| Basal | 35,7 % (5) | 47,1 % (8) | 0,524 |
| 6 Meses | 53,3 % (8) | 50 % (8) | 0,853 |
| 12 Meses | 53,3 % (8) | 43,8 % (7) | 0,594 |
| Cambio en el faz (sí) - % (n) | | | |
| Basal-12 Meses | 33,3 % (5) | 31,3 % (5) | 0,901 |

5.14.2. INFLUENCIA DE FACTORES SISTÉMICOS

5.14.2.1. FACTORES SISTÉMICOS RELACIONADOS CON LA DM

No se encuentran diferencias entre grupos ni intra-grupo a lo largo del periodo de seguimiento en cuanto a los valores analíticos que evalúan el control sistémico de la diabetes (la HbA1c y la microalbuminuria). Ver tabla 5.14.9 y 5.14.10).

Tabla 5.14.2.1.1. Factores sistémicos que influyen en la DM (HbA1c y microalbuminuria). * Significación estadística si p-valor $<0,05$.

| FACTORES SISTÉMICOS QUE INFLUYEN EN LA DM | | | | | |
|--|-----------------|---------------|-------------------|---------------|---------|
| | G1 | | G2 | | P-valor |
| | Mediana (Q3-Q1) | Media (DS) | Mediana (Q3-Q1) | Media (DS) | |
| HbA1c (%) | | | | | |
| Comparación entre grupos | | | | | |
| Basal | 8,2 (8,5-7,6) | 8,0 (1,1) | 7,6 (8,8-6,9) | 7,8 (1,3) | 0,292 |
| 3 Meses | 7,7 (8,6-7,1) | 7,7 (0,9) | 7,3 (9,0-6,7) | 7,7 (1,3) | 0,895 |
| 6 Meses | 8,2 (8,8-7,5) | 8 (1,1) | 7,4 (8,9-7,0) | 8,0 (1,7) | 0,342 |
| 9 Meses | 8,4 (9,1-7,4) | 8,2 (1,3) | 7,1 (9,4-6,7) | 7,8 (1,6) | 0,427 |
| 12 Meses | 7,8 (8,5-7,3) | 7,8 (1,1) | 7,4 (8,4-7,0) | 7,8 (1,2) | 0,662 |
| Comparación intra-grupo: p-valor G1=0,181; p-valor G2=0,954 | | | | | |
| Microalbuminuria (mg/l) | | | | | |
| Comparación entre grupos | | | | | |
| Basal | 21,2 (67-10,8) | 58,7 (76,9) | 36,0 (166,1-4,2) | 102,2 (169,4) | 0,806 |
| 3 Meses | 22,9 (82,8-12) | 105,9 (249,9) | 47,3 (186,1-8,2) | 100,9 (119,2) | 0,901 |
| 6 Meses | 22,1 (70,2-6,5) | 83,1 (154,6) | 29,7 (108,5-11) | 143,7 (289,6) | 0,650 |
| 9 Meses | 17,4 (78-7,1) | 49,4 (70,8) | 36,9 (104,3-13,2) | 171,8 (379,9) | 0,346 |
| 12 Meses | 15,6 (42,1-3,8) | 65,8 (129,4) | 25,6 (93,1-6,9) | 105,6 (218,1) | 0,419 |
| Comparación intra-grupo: G1 p-valor=0,202; G2 p-valor=0,275 | | | | | |

5. RESULTADOS

5.14.2.1. FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

5.14.2.1.1. TENSIÓN ARTERIAL Y FRECUENCIA CARDIACA

No se aprecian diferencias estadísticas entre grupos en los valores de tensión arterial sistólica (TAS) ni en los de presión diastólica (TAD) a lo largo del año de seguimiento. Ver tabla 5.14.2.1.1.1.

No obstante, se encuentran diferencias significativas entre grupos en los valores de frecuencia cardiaca (FC) en la visita basal y a los doce meses. Al hallarse diferencias entre los grupos de estudio al inicio, se debe analizar con cautela la significación en el resto del año.

En cuanto a las variaciones intra-grupo, no se observan cambios significativos en los valores de TAS ni en los de FC en ninguno de los dos grupos. En el caso de la TAD sugiere que en el G1 sí se produce un cambio en sus valores a lo largo del seguimiento, hecho que no sucede en el G2.

Tabla 5.14.2.1.1.1. Factores de riesgo cardiovascular (FRCV): tensión arterial sistólica (TAS), tensión arterial diastólica (TAD) y frecuencia cardiaca (FC). * Significación estadística si p-valor <0,05.

| FRCV: TAS, TAD Y FC | | | | | |
|---|-----------------|--------------|-----------------|--------------|---------|
| | G1 | | G2 | | |
| | Mediana (Q3-Q1) | Media (DS) | Mediana (Q3-Q1) | Media (DS) | P-valor |
| TAS (mm Hg) | | | | | |
| Comparación entre grupos | | | | | |
| Basal | 157 (162-144) | 153 (12,8) | 154 (166,5-145) | 153,9 (15,1) | 0,850 |
| 3 Meses | 160 (171-140) | 160 (16,0) | 150 (171-146) | 155,2 (17,0) | 0,999 |
| 6 Meses | 152 (165-140) | 152,4 (15,9) | 153 (161-144,5) | 152,8 (11,9) | 0,895 |
| 9 Meses | 153 (175-145) | 157,5 (15,5) | 150 (166-137) | 151,4 (17,1) | 0,406 |
| 12 Meses | 148 (165-130) | 148,7 (17,6) | 156 (170-138) | 153 (16,9) | 0,406 |
| Comparación intra-grupo: G1 p-valor=0,084; G2 p-valor=0,970 | | | | | |
| TAD (mm Hg) | | | | | |
| Comparación entre grupos | | | | | |
| Basal | 80 (83-74) | 77 (10,1) | 84 (90-74,5) | 83,2 (10,4) | 0,125 |
| 3 Meses | 80 (92-62) | 79,3 (16,0) | 83 (87,5-76,5) | 81,6 (8,2) | 0,720 |
| 6 Meses | 80 (85-72) | 77,5 (14,1) | 81 (87,5-76) | 80,9 (7,6) | 0,427 |
| 9 Meses | 81 (84-77) | 78,6 (9,4) | 80 (85-74) | 80 (7,1) | 0,895 |
| 12 Meses | 73 (82-59) | 72,4 (11,2) | 79 (86-73) | 79,3 (8,4) | 0,100 |
| Comparación intra-grupo: G1 p-valor=0,018*; G2 p-valor=0,414 | | | | | |

5. RESULTADOS

FC (lpm)

Comparación entre grupos

| | G1 | G2 | G3 | G4 | P-valor |
|----------|------------|-------------|--------------|-------------|---------|
| Basal | 76 (80-65) | 72,4 (11,5) | 80 (84,5-75) | 80,1 (6,1) | 0,026* |
| 3 Meses | 76 (81-64) | 73 (9,3) | 79 (85-70) | 78,2 (10,1) | 0,174 |
| 6 Meses | 76 (82-60) | 73,1 (11,8) | 75 (81-70) | 77,5 (9,2) | 0,405 |
| 9 Meses | 77 (83-63) | 74,2 (11,4) | 79 (88-72,5) | 79,2 (10,4) | 0,198 |
| 12 Meses | 77 (76-62) | 69,5 (9,2) | 75 (80,5-72) | 77,4 (9,1) | 0,016* |

Comparación intra-grupo: G1 p-valor=0,337; G2 p-valor=0,630

5.14.2.1.2. PERFIL LIPÍDICO Y PROTEÍNAS

No se aprecian diferencias entre grupos en cuanto a los valores analíticos de colesterol, triglicéridos, HDL, LDL, albúmina o proteínas.

Tampoco se encuentran cambios intra-grupo en ninguna de estas variables a lo largo del seguimiento. Ver tabla 5.14.2.1.2.1.

Tabla 5.14.2.1.2.1. Factores de riesgo cardiovascular (FRCV): perfil lipídico (colesterol, HDL, LDL y triglicéridos) y proteínas (proteínas totales y albúmina). * Significación estadística si p-valor < 0,05.

| FRCV: PERFIL LIPÍDICO Y PROTEÍNAS | | | | | |
|---|-----------------|------------|-----------------|------------|---------|
| | G1 | | G2 | | |
| | Mediana (Q3-Q1) | Media (DS) | Mediana (Q3-Q1) | Media (DS) | P-valor |
| Albúmina (g/dl) | | | | | |
| Comparación entre grupos | | | | | |
| Basal | 4,5 (4,7-4,2) | 4,8 (1,4) | 4,3 (4,5-4,2) | 4,3 (0,2) | 0,120 |
| 3 Meses | 4,4 (4,6-4,1) | 4,3 (0,4) | 4,5 (4,8-4,4) | 4,8 (1,2) | 0,170 |
| 6 Meses | 4,5 (4,6-4,4) | 4,6 (0,6) | 4,4 (4,6-4,2) | 4,5 (0,5) | 0,616 |
| 9 Meses | 4,5 (4,5-4,2) | 4,3 (0,3) | 4,5 (4,7-4,3) | 4,6 (0,6) | 0,269 |
| 12 Meses | 4,4 (4,6-4,2) | 4,4 (0,3) | 4,4 (4,6-4,2) | 5,0 (2,6) | 0,739 |
| Comparación intra-grupo: G1 p-valor=0,164; G2 p-valor=0,424 | | | | | |
| Proteínas (mg/dl) | | | | | |
| Comparación entre grupos | | | | | |
| Basal | 7,2 (7,3-6,7) | 7,0 (0,3) | 6,7 (7,3-6,6) | 6,9 (0,4) | 0,332 |
| 3 Meses | 6,9 (7,2-6,7) | 6,9 (0,3) | 7 (7,5-6,7) | 6,9 (0,7) | 0,558 |
| 6 Meses | 6,8 (7,2-6,7) | 6,9 (0,4) | 7,2 (7,5-6,6) | 7,6 (2,4) | 0,272 |
| 9 Meses | 6,9 (7,2-6,7) | 6,9 (0,4) | 7,0 (7,5-6,7) | 7,0 (0,5) | 0,753 |
| 12 Meses | 7 (7,1-6,7) | 6,9 (0,4) | 7,1 (7,6-6,7) | 7,1 (0,5) | 0,446 |
| Comparación intra-grupo: G1 p-valor=0,517; G2 p-valor=0,825 | | | | | |

5. RESULTADOS

Colesterol (mg/dl)

Comparación entre grupos

| | | | | | |
|----------|-------------------|--------------|-------------------|--------------|-------|
| Basal | 177,5 (202-155,8) | 183,4 (32,1) | 193 (217-145) | 186,5 (55,6) | 0,736 |
| 3 Meses | 172 (184-156) | 170,7 (20,8) | 187 (197,5-134) | 165,2 (76,1) | 0,473 |
| 6 Meses | 163 (210-150) | 181,5 (43,5) | 176 (224,5-166,6) | 188,7 (43,5) | 0,473 |
| 9 Meses | 163 (199,3-145,5) | 177,5 (38,2) | 179 (203,5-158) | 181,4 (39,1) | 0,578 |
| 12 Meses | 170 (196-154) | 177,9 (40,7) | 188 (201-144,5) | 184,6 (50,7) | 0,777 |

Comparación intra-grupo: G1 p-valor=0,749; G2 p-valor=0,769

TG (mg/dl)

Comparación entre grupos

| | | | | | |
|----------|------------------|--------------|-------------------|--------------|-------|
| Basal | 118,5 (156-94,8) | 124,1 (44,3) | 140 (198,5-104) | 149,9 (55,9) | 0,249 |
| 3 Meses | 106 (133-87) | 116,1 (48,7) | 133 (175,5-99,5) | 147,8 (74,9) | 0,168 |
| 6 Meses | 113 (145-79) | 126,9 (65,7) | 156 (225,5-105,5) | 171,4 (70,3) | 0,076 |
| 9 Meses | 105 (138,5-90,5) | 127,5 (83,7) | 129 (182-92,5) | 143,3 (61,6) | 0,302 |
| 12 Meses | 120 (164-94) | 127,7 (43,2) | 141 (178-123,5) | 147,9 (35,6) | 0,168 |

Comparación intra-grupo: G1 p-valor=0,729; G2 p-valor=0,122

LDL (mg/dl)

Comparación entre grupos

| | | | | | |
|----------|-----------------|--------------|------------------|--------------|-------|
| Basal | 91 (128,5-77,8) | 105,6 (35,6) | 108 (140-69,5) | 111 (48) | 0,592 |
| 3 Meses | 92 (110-78) | 94,4 (22,1) | 110 (132,5-83,4) | 110,5 (42) | 0,199 |
| 6 Meses | 93 (120-71) | 101,3 (36,7) | 95 (127-79,3) | 105,1 (38,8) | 0,777 |
| 9 Meses | 84 (107,5-77,5) | 96,9 (35,1) | 105 (121-75) | 102,9 (32,4) | 0,427 |
| 12 Meses | 86 (105-72) | 98,7 (35,4) | 104,8 (128-70,3) | 107,3 (47,5) | 0,623 |

Comparación intra-grupo: G1 p-valor=0,786; G2 p-valor=0,397

HDL (mg/dl)

Comparación entre grupos

| | | | | | |
|----------|------------------|-------------|----------------|-------------|-------|
| Basal | 50,5 (66,5-39,5) | 52,4 (14,2) | 44 (54-35,5) | 45,2 (12,0) | 0,176 |
| 3 Meses | 56 (68-39) | 53,3 (13,7) | 47 (60-37) | 48,6 (11,8) | 0,299 |
| 6 Meses | 51 (68-43) | 54,5 (14,7) | 52 (56,2-36,5) | 49,1 (13,6) | 0,406 |
| 9 Meses | 50,5 (73,3-41) | 54,7 (16,5) | 51 (56-40) | 49,5 (11,8) | 0,500 |
| 12 Meses | 48 (67-39) | 53,3 (16,1) | 46 (56,5-39,1) | 47,4 (10,9) | 0,427 |

Comparación intra-grupo: G1 p-valor=0,251; G2 p-valor=0,397

Resumen:

- *Descriptivamente se aprecia un incremento de las cataratas nucleares en el G2, pero no en el G1. Entre las cataratas corticales y subcapsulares posteriores no se encuentran cambios en ninguno de los grupos a lo largo del año de seguimiento.*
- *No se observa progresión de la retinopatía diabética en el G2, sin embargo en el G1 tres pacientes fueron excluidos por RD proliferativas o con isquemias periféricas severas.*
- *Tres pacientes fueron excluidos del G1 por progresión de la RD a estadios proliferativos*

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

o por presentar isquemias periféricas severas. Sin embargo, en el G2 no se observa dicha progresión en ninguno de sus pacientes.

- No se encuentran diferencias en PIO entre ambos tratamientos.
- El tratamiento con IVB produce un aumento significativo de la PIO una hora tras su aplicación. No obstante, este aumento de PIO se mantiene dentro de rangos de normalidad y regresa a sus valores iniciales en su siguiente medición.
- Los pacientes que iniciaron el estudio con tratamiento hipotensor ocular no precisaron modificarlo durante el seguimiento. Dos pacientes del estudio sí aumentaron su PIO durante el seguimiento, uno del G1 y otro del G2. En ambos casos se logra un buen control de la PIO con tratamiento hipotensor (con un betabloqueante). Asimismo, en ambos casos se trata de pacientes que precisaron de un número elevado de tratamientos a lo largo del año de seguimiento.
- No se encuentran diferencias entre grupos en la presencia de exudados retinianos ni maculares a lo largo del seguimiento. Tampoco se aprecian diferencias entre grupos en la presencia de exudación macular valorada en el corte foveal del OCT. No obstante, sí se halla una tendencia al aumento en la proporción de pacientes con exudados maculares en el G1 y a la reducción en el G2, si se valoran tanto con la retinografía como con el OCT.
- No existen diferencias entre grupos en la presencia de MER. Aunque en ambos grupos hay un aumento de la proporción de MER, este aumento es más marcado entre los pacientes del grupo de laserterapia. Solo se excluyó un paciente por este motivo y pertenecía al G2.
- Un tercio de los pacientes de ambos grupos presentan cambio en el FAZ a lo largo del año de seguimiento, sin encontrar diferencias significativas entre grupos. Asimismo, al finalizar el año de seguimiento, mientras que las medianas del FAZ en el G2 se mantienen en valores que indican ausencia de isquemia macular, en el G1 sugieren la presencia de isquemia macular.
- No se aprecian diferencias estadísticas entre grupos en el control de la mayoría de los parámetros usados para valorar los FRCV a lo largo del seguimiento, así como tampoco en el control de la DM valorado a través de la HbA1c y la microalbuminuria. Únicamente se encuentran cambios significativos entre grupos en la FC en la visita basal y al año de seguimiento, e intra-grupo en la TAD del G1.

In summary:

- An increase of nuclear cataracts is observed in G2 but not in G1. There are no changes observed in cortical and posterior subcapsular cataracts in any of the groups during the year of follow-up.
- No progression of diabetic retinopathy was observed in G2, however, in G1, 3 patients are excluded due to proliferative DR or DR with severe peripheral ischemia.
- There are no IOP imbalances in both treatments.
- On comparing IOP before and one hour after the injection of bevacizumab, a significant increase is observed. This increase remains within the normal range of IOP and initial values are restored at the following visit.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

5. RESULTADOS

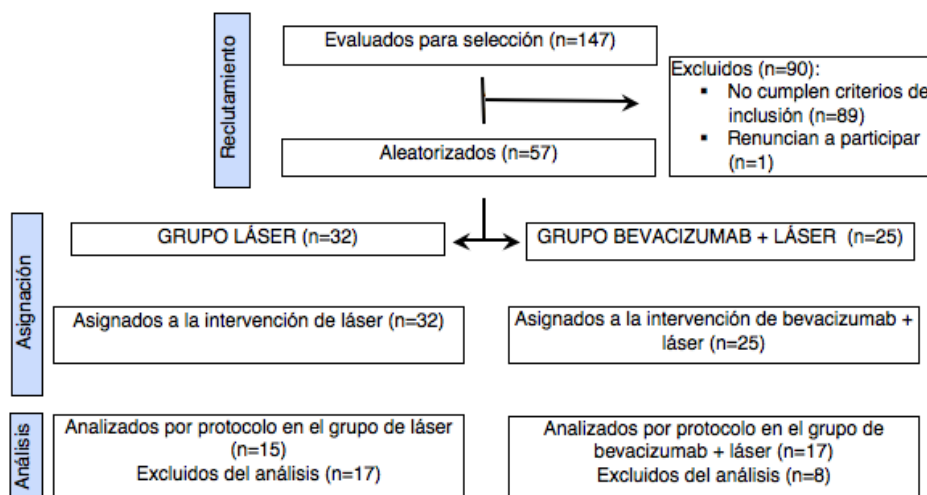
- *Patients with ocular antihypertensive therapy at baseline did not require modifications over the follow-up. There were 2 patients who additionally received monotherapy treatment with a beta-blocker, with good control of blood pressure subsequently. One of the subjects belonged to G1 and the other to G2, both of which required a large number of retreats.*
- *No differences are found between groups in the presence of retinal or macular exudates during follow-up. Neither difference is observed between groups in the presence of foveal exudation valued by OCT. However, an increase in the proportion of patients with macular exudates in G1 is observed, and a reduction in G2 not only when are examined with retinography but also when measuring the exudates by OCT.*
- *There are no differences between groups in the presence of epiretinal membrane (ERM). However, although both groups experienced an increase in the proportion of ERM, the increase is more pronounce among the patients of the laser therapy group. Only one patient was excluded for this reason, the subject in question was in G2.*
- *An increase of the foveal avascular zone (FAZ) in more than 0,1 mm² is observed in one third of the patients in both groups at the end of the year of follow-up. No significant FAZ imbalances are found between the groups. The median values of FAZ in G2 suggest absence of ischaemia whereas the values in G1 are suggestive of macular ischaemia at the end of the year of follow-up.*
- *No statistical imbalances were found between groups in the control of CVRF during follow-up, as well as in the control of diabetes measured using analytical parameters such as HbA1c and microalbuminuria. Only is found differences between groups in the heart rate at baseline and at 12 months follow-up, also in p-value of diastolic blood pressure in G1.*

5.14.3. PACIENTES EXCLUIDOS

De los 147 pacientes con EMD que fueron seleccionados durante el periodo de reclutamiento del ensayo ALBA, 90 fueron excluidos: 89, por no cumplir criterios de inclusión y uno, por no querer participar en él. Los 57 pacientes restantes fueron aleatorizados e incluidos en el estudio (32 pertenecieron al G1 y 25 al G2), este conjunto de pacientes fueron analizados por Intención de Tratar.

No obstante, de los 57 pacientes, 25 fueron excluidos a lo largo del estudio (el 43,8 %); 17 pertenecían al G1 y 8 al G2. Únicamente los pacientes restantes fueron los analizados en el estudio por protocolo: 15 en el G1 y 17 en el G2, como se observa en el diagrama de flujo según el Consort en el año 2010¹⁴ de la figura 5.14.3.1.

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

Figura 5.14.3.1. Diagrama de flujo (Consort 2010¹¹⁴).

Al analizar los motivos de exclusión, se observa que el 68 % de ellos (17 de 25), se debió a errores de inclusión, a pacientes incontrolados, a la avería del láser o a la propia voluntad del paciente de salir. El 32 % restante (8 de 25), sin embargo se debieron a patologías que envuelven al paciente: progresión de la RD, desarrollo de DMAE, MER, IAM, cáncer o fallecimiento (ver tabla 5.14.3.1.).

Si desglosamos las causas de exclusión según el grupo de pertenencia de los pacientes se observa que en el G1, de los 17 pacientes retirados del estudio, el 17,6 % (3) se excluyeron por necesidad de PFC (por isquemias periféricas severas o hemovítreo), mientras que 82,4 % restante (14 de 17) lo hicieron por causas ajenas a la aparición de patologías en el paciente. En el G2, sin embargo de los ocho pacientes excluidos, el 62,5 % estuvo motivado por patologías concomitantes: el 37,5 % (3) se excluyeron por aparición de acontecimientos adversos de gravedad (IAM o muerte) y el 25 % (2) por el desarrollo de alguna patología ocular no relacionada con la RD (MER o DMAE). El 37,5 % restante del G2 (3), fueron excluidos por causas ajenas a patologías del paciente.

Cabe señalar que el paciente que fue excluido por cáncer falleció con posterioridad.

5. RESULTADOS

En resumen:

- Hubo una proporción elevada de pacientes excluidos en el estudio (43,8 %), en su mayoría, por causas ajenas al paciente (el 68 % de ellos). Las exclusiones motivadas por patologías concomitantes de los pacientes corresponden al 18 % de los pacientes del G1 (todas relacionadas con la progresión de la RD) y al 62,5 % de los pacientes del G2 (ningún caso relacionado con la progresión de la RD).

In summary:

- The percentage of patients excluded from the study was high (43,8 %) mainly related to causes beyond the control of the patients (68 % of them). Among those excluded in relation to concomitant pathologies of the patients, 18 % of the patients were in G1 that were excluded in relation to the progression of RD and 62,5 % were patients from G2 (exclusion was not related to RD progression).

Tabla 5.14.3.1. Motivos de exclusión.

| Motivos de exclusión - % (n) | | | | |
|----------------------------------|----------------------|------------|------------|------------|
| | Número de visita (V) | Total | G1 | G2 |
| No cumple criterios de inclusión | V1-V2 | 32 % (8) | 41 % (7) | 12,5 % (1) |
| Voluntariedad | V1-V2 | 8 % (2) | 6 % (1) | 12,5 % (1) |
| Incontrolado | V2, V2, V6, V8, V9 | 20 % (5) | 23 % (4) | 12,5 % (1) |
| Avería láser | V1-V2 | 8 % (2) | 12 % (2) | 0 % (0) |
| Hemovítreo | V5 | 4 % (1) | 6 % (1) | 0 % (0) |
| Necesidad de PFC | V6 | 8 % (2) | 12 % (2) | 0 % (0) |
| MER | V5 | 4 % (1) | 0 % (0) | 12,5 % (1) |
| DMAE | V1 | 4 % (1) | 0 % (0) | 12,5 % (1) |
| IAM | V8 | 4 % (1) | 0 % (0) | 12,5 % (1) |
| Fallecimiento | V7 y V9 | 8 % (2) | 0 % (0) | 25 % (2) |
| Total de excluidos | | 100 % (25) | 100 % (17) | 100 % (8) |

5.14.4. ACONTECIMIENTO ADVERSO Y REACCIÓN ADVERSA MEDICAMENTOSA (RAM)

Se recopilaron los efectos adversos acaecidos en todos los pacientes incluidos en el estudio, es decir de los 57 pacientes.

El 62,5 % de los pacientes incluidos en el G1 (20 de 32) y el 68 % de los pacientes incluidos en el G2 (17 de 25) padecieron alguna patología intercurrente durante el ensayo clínico (ver tabla 5.14.4.1.).

5. RESULTADOS

Por un lado, distinguiremos entre los acontecimientos adversos sistémicos y oculares, y por otro lado, se señalarán los que se creen que pudiesen estar relacionados con el tratamiento pautado (es decir sospecha de RAM).

Acontecimientos adversos sistémicos:

En el 93,8 % de los pacientes del G1 y en el 84 % de los del G2, los acontecimientos sistémicos relacionados fueron de poca gravedad, como se puede observar en la tabla 5.14.4.1. Se trataron de patologías diversas como patologías virales (síndromes gripales o gastroenteritis vírica), flemones, cefaleas o mareos, estreñimiento, vértigo, infección del tracto urinario, bronquitis e inflamación de miembros. Cabe señalar que el paciente del G1 con episodio de vértigo, era un paciente ya diagnosticado de vértigo que tuvo una recaída durante el estudio. En cuanto a las caídas, todas sucedieron en pacientes del G2: dos de ellas sucedieron por un accidente fortuito, sin pérdida de conciencia asociada; la otra caída estuvo asociada a un desvanecimiento previo. En este último caso, la pérdida de conciencia se relacionó con una alteración en los parámetros glucémicos.

En menor medida se apreciaron acontecimientos sistémicos de gravedad (en el 6,2 % de los pacientes del G1 -2 de 32-, y en el 16 % de los del G2 -4 de 25-). Los eventos acaecidos de gravedad en nuestro estudio fueron crisis hipertensivas, cardiopatías (angor o infarto) y fallecimientos.

De los cuatro pacientes con descontrol tensional, tres de ellos pertenecían al G1 y el otro, al G2. Entre los tres pacientes del G1, uno fue diagnosticado de HTA de bata blanca, otro debutó con HTA durante el estudio e inició tratamiento con antihipertensivos, y el tercero padeció una crisis hipertensiva (que en este caso como pertenecía al G1 no se relacionó con el tratamiento aplicado). El paciente perteneciente al G2 también padeció una crisis hipertensiva, el motivo se asoció a un olvido en la toma de su tratamiento antihipertensivo habitual.

En cuanto a los dos pacientes que padecieron una cardiopatía, uno (perteneciente al G1) desarrolló un ángor, mientras que el otro (perteneciente al G2) tuvo un IAM a los nueve meses de seguimiento (seis meses tras la última IVB).

En cuanto a los dos fallecimientos, ambos correspondieron con pacientes incluidos en el G2. El primero sucedió tras una bronquitis que se complicó al evolucionar a una sepsis por meningococo; y el otro, como evolución final de un tumor pulmonar avanzado diagnosticado durante el ensayo.

Por último, cabe señalar que hubo dos pacientes que presentaron cambios en la evolución de su diabetes, uno, perteneciente al G1 y otro, perteneciente al G2. El paciente del G1 fue diagnosticado de polineuropatía diabética en la V6; y el paciente del G2 progresó su nefropatía, con alteración de sus parámetros de creatinina, que precisó la modificación de su

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

5. RESULTADOS

tratamiento sistémico por parte de nefrología en la V9.

Acontecimientos adversos oculares:

Los efectos adversos oculares de gravedad (desgarros retinianos, endoftalmitis, inflamaciones oculares, glaucomas no controlados o desprendimientos de retina) no se observaron en ninguno de los pacientes del estudio.

Únicamente se observó lagrimeo con molestias propias de la alteración de la superficie ocular en un paciente del G1 en la V7, clínica que cedió con posterioridad; y en otro paciente del G1 se observó edema palpebral en la V11 (en probable relación con retención de líquidos).

En resumen:

- *El 62,5 % de los pacientes incluidos en el G1 y el 68 % de los pacientes incluidos en el G2 presentaron algún acontecimiento sistémico adverso durante el estudio. La mayoría de ellos, fueron leves.*
- *De los pocos acontecimientos sistémicos de gravedad sucedidos (2 crisis hipertensivas -un paciente de cada grupo-, 2 cardiopatías -un paciente de cada grupo- y 2 fallecimientos por causas aparentemente no relacionadas con el tratamiento de estudio (los dos del G2, uno secundario a cáncer y el otro por sepsis).*
- *No se observaron efectos secundarios oculares de gravedad en ninguno de los grupos.*

In summary:

- *62,5 % of the patients included in G1 and 68 % of the patients included in G2 experienced some adverse event throughout the study, which were mainly mild or not severe.*
- *Few patients experienced grave systemic reactions (2 hypertensive crisis -one in each group-, 2 heart diseases -one in each group- and 2 deaths (both in G2, due to cancer and sepsis).*
- *No ocular adverse events were observed in any of the groups.*

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

Tabla 5.14.4.1. Acontecimientos adversos sucedidos en los pacientes del estudio

| ACONTECIMIENTOS ADVERSOS - n (Visita de estudio) | | |
|--|----------------|-------------|
| | G1 | G2 |
| Acontecimiento adverso sistémico | | |
| Bronquitis | 1 (V5) | 1 (V5) |
| Caída con desvanecimiento | - | 1 (V6) |
| Caída sin desvanecimiento | - | 2 (V9, V11) |
| Procesos víricos (síndrome gripal, gastroenteritis, faringitis) | 8 (V6 A V11) | 3 (V3, V6) |
| Cefalea o mareo | 1 (V9) | 1 (V9) |
| Inicio de polineuropatía | 1 (V6) | - |
| Hinchazón de pies y manos o dolor en miembro inferior no filiado | 1 (V4) | 1(V?) |
| Descontrol de HbA1c y de creatinina | - | 1 (V9) |
| ITU | 1 (V6) | - |
| Flemón | - | 2 (V9) |
| Vértigo | 1 (V7) | - |
| Estreñimiento | - | 1 (V11) |
| Descontrol tensional | 3 (V6, V7, V8) | 1 (V6) |
| IAM | - | 1 (V8) |
| Ángor | 1 (V6) | - |
| Fallecimiento | - | 2 (V7, V9) |
| Acontecimiento adverso ocular | | |
| Lagrimo | 1 (V7) | - |
| Edema palpebral | 1 (V11) | - |

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/06/2017 19:58:06

MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/06/2017 20:06:02

ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

23/06/2017 22:40:44

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

10/07/2017 20:38:14



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

DISCUSIÓN



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

■ 6.1. DATOS DEMOGRÁFICOS EN NUESTRO ESTUDIO

En el análisis por protocolo, las características de los pacientes diabéticos al inicio del estudio resultaron similares en ambos grupos de tratamiento, excepto para las variables que midieron el hematocrito, los hematíes, la frecuencia cardíaca, los antecedentes familiares de DM y el hábito de ingesta alcohólica. Se debe señalar que no se tratan de variables principales y, por tanto, no conllevan relevancia clínica.

Respecto a la significación estadística hallada en la FC, los valores medios en ambos grupos de tratamiento se encuentran dentro del rango de normalidad establecido por la American Heart Association (AHA)¹¹⁶, que corresponde a valores entre los 60 y 100 lpm en estado de reposo.

El resto de las variables cuantitativas con significación estadística (el hematocrito y la hemoglobina) se pueden explicar por la diferencia en las proporciones por sexo que se aprecian en los grupos de tratamiento. Se observa una mayor proporción de mujeres en el G1 (66,7 %) y un mayor porcentaje de hombres en el G2 (64,7 %), aunque estadísticamente no se encuentran diferencias entre grupos en esta variable.

En el caso del hematocrito, los valores de normalidad, según las Guías del Medical Council de Canadá¹¹⁷, oscilan en los hombres entre el 38-50 % y en las mujeres, entre el 37-46 %. Consideramos que nuestros valores de la visita basal también se encuentran dentro de la normalidad en ambos grupos de tratamiento. El G1 mantuvo un valor normal propio de las mujeres, por tener una mayor proporción de féminas (con hematocrito de 38,1 %), mientras que el G2 presentó un valor de normalidad propio del hombre, por contar con un mayor porcentaje de varones, como ya se ha explicado (con hematocrito de 41,3 %).

Por otro lado, la variable hemoglobina se explica de forma similar a la del hematocrito. Las Guías del Medical Council de Canadá¹¹⁷ refieren que la hemoglobina en las mujeres oscila entre 12,3-15,7 g/dl y en hombres entre 13-17 g/dl. En el G1 se aprecia un valor medio de 12,9 g/dl (normal, al considerar que son en una mayoría mujeres) y en el G2, 14 g/dl (también normal, debido a su mayor proporción de hombres).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

6. DISCUSIÓN

En cuanto a la significación en las variables sobre el hábito de ingesta alcohólica y a los antecedentes familiares de diabetes, consideramos que no son clínicamente relevantes en nuestra muestra.

Asimismo, cabe comentar que la frecuencia cardiaca es la única variable que mantiene significación al aplicar el análisis por intención de tratar, entre todas las variables con diferencias estadísticamente significativas encontradas en el estudio por protocolo. No obstante, al igual que se explicó previamente, estas diferencias no resultan clínicamente relevantes, ya que los valores de ambos grupos se encuentran dentro de los rangos de normalidad según la AHA¹¹⁶.

■ 6.2. EFECTO EN LA VISIÓN

Los resultados del estudio ALBA, con un año de seguimiento, sugieren que el tratamiento combinado de inyecciones IVB + láser es superior al láser en monoterapia en mejorar la AV y reducir el edema en pacientes con disminución visual debida a EMD difuso no traccional.

Los resultados de eficacia de nuestro estudio son consistentes con los que presentan otros autores, tanto en lo que se refiere a los resultados del láser en monoterapia como a los del tratamiento combinado de bevacizumab + láser. .

La evidencia respalda el uso de los anti-VEGF en el EMD, al demostrar su superioridad frente al láser, que ha sido el tratamiento *gold standard* desde la publicación del estudio ETDRS en 1985. En la actualidad los anti-VEGF han sustituido a la laserterapia como tratamiento de elección para el EMD con afectación central, debido a que estos fármacos consiguen mejores resultados visuales^{91, 118}. En este sentido, los tres anti-VEGF, tanto el ranibizumab^{56, 57, 59} como el bevacizumab^{68, 70, 72, 73} y el aflibercept^{63, 119}, han demostrado ser más efectivos que el tratamiento con láser macular.

Algunos autores han estudiado la posibilidad de combinar estos fármacos con el láser para intentar reducir el número de inyecciones necesarias en el control del EMD, especialmente durante el primer año que se requiere de un mayor número de inyecciones (de 7-9). Con la finalidad de disminuir las posibles complicaciones derivadas de este procedimiento invasivo, la incomodidad que supone para el paciente la aplicación de inyecciones repetidas así como los costes derivados del tratamiento con anti-VEGF.

En este sentido, el tratamiento combinado de anti-VEGF + láser también ha demostrado ser superior al láser en monoterapia⁹¹, tanto en el caso del bevacizumab^{68, 70, 72, 73} como en el de ranibizumab^{56, 57, 59} en el manejo del EMD. No se encontraron publicaciones que valorasen las pautas de tratamiento (por protocolo) de la combinación de aflibercept + láser.

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

En esta misma línea, nuestro estudio también demuestra una mayor eficacia del tratamiento combinado (anti-VEGF + láser) respecto al láser en monoterapia, en cuanto a la mejora visual.

Una vez aclarado el hecho de que los anti-VEGF, tanto en monoterapia como en su combinación con el láser, resultan superiores al láser en solitario, la siguiente cuestión que se plantea es cómo modifica el uso del láser, la pauta de inyecciones de anti-VEGF.

Una de las publicaciones pioneras que trató de dar respuesta a este asunto fue el estudio de Solaiman⁷³, que demostró que el láser consigue prolongar en el tiempo el efecto del anti-VEGF (en este caso, del bevacizumab). Con una única IVB se conseguían mejoras anatómicas y visuales solo durante el primer mes de seguimiento. Sin embargo, si a la IVB se le añadía una sesión de laserterapia macular, se prolongaba el efecto de mejora visual hasta el tercer mes y la mejora de reducción anatómica hasta el sexto.

Otro de los aspectos a considerar es cuál de las dos opciones terapéuticas que han demostrado su superioridad respecto al láser macular es más eficaz en el tratamiento del EMD, ya sea el tratamiento con anti-VEGF en monoterapia o la combinación de anti-VEGF + láser. En este sentido, la evidencia respalda que los anti-VEGF en monoterapia presentan una eficacia similar a la que alcanza su combinación con el láser¹¹⁸. Este hecho se demuestra tanto con el bevacizumab^{72, 73, 102} como con el ranibizumab^{57, 59, 61, 91}.

Otro asunto importante a tener en cuenta es si alguno de los anti-VEGF vigentes es superior a los demás en el manejo del EMD. En el año 2014, la Cochrane publicó un metaanálisis¹¹⁸ en el que valoraba las diferentes opciones terapéuticas anti-VEGF en esta patología y, sobre esta cuestión en particular, añadía que no se encontraba superioridad del tratamiento de ranibizumab respecto al aflibercept o el bevacizumab, si se analizaban las ganancias visuales ≥ 3 líneas adquiridas con cada uno de ellos. No obstante, estudios publicados con posterioridad demostraron superioridad del aflibercept en casos de pacientes con bajas visiones de inicio ($\leq 20/50$)^{88, 90}. Así, el estudio de la DRCRnet publicado en el año 2015⁸⁸ mostró que, mientras que los pacientes con AV $\geq 20/40$ se benefician por igual de cualquiera de los tres anti-VEGF, en el caso de los pacientes con AV $\leq 20/50$, el aflibercept resulta superior al ranibizumab y al bevacizumab en su mejora visual. Asimismo, el metaanálisis de Zhang y colaboradores⁹¹, publicado en el año 2016, se sumó a lo expuesto e indicó que el aflibercept resultaba superior al ranibizumab al año de seguimiento sin hacer mención a su visión de partida. En esta comparación, no se incluyó al bevacizumab por presentar heterogeneidad en su muestra de estudio.

De acuerdo con esta evidencia, y dado que en nuestro trabajo se parte de una buena AV (70 letras ETDRS), es posible que no hubiésemos encontrado mayor beneficio con otro anti-VEGF distinto al utilizado.

| | |
|--|----------------------------------|
| Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/ | |
| Identificador del documento: 957978 | Código de verificación: B0Zvr/WU |
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

6. DISCUSIÓN

Otro asunto que requiere atención es si los láseres actuales en monoterapia son más eficaces en el control del EMD que los utilizados por los estudios ETDRS hace más de 30 años. Como puede observarse en la tabla 6.2.1., los resultados visuales con los láseres actuales continúan siendo muy modestos, al permitir, sobre todo, estabilizar la agudeza visual. Al igual que en nuestro estudio, al año de seguimiento las ganancias visuales no superan las 5 letras ETDRS en ninguna de las publicaciones. Sin embargo, los resultados visuales del READ-2⁵⁹, a los dos años de seguimiento, superan este valor (+5,1 letras ETDRS). Esto se debe a que se permitió el uso de ranibizumab en el brazo del láser a partir del sexto mes (con una media de 4,4 IVR hasta el mes 24).

Por otro lado, en cuanto al porcentaje de pacientes con ganancias visuales ≥ 10 letras ETDRS alcanzadas con el láser en monoterapia, nuestro estudio obtuvo resultados similares a los publicados por el DRCRnet en el año 2010⁵⁶ (25 % y 28 % respectivamente). En ambos estudios, aplicaron tres sesiones de laserterapia durante el primer año de seguimiento. Los estudios RESTORE⁵⁷ y BOLT⁶⁸ obtuvieron un porcentaje inferior al nuestro. En el primer trabajo, probablemente se deba al menor número de tratamientos aplicados (2,1 sesiones de láser) y en el segundo, se cree que pudiese haber influido el hecho de aplicarse el láser por diferentes médicos especialistas, aunque este punto puede ser discutible.

Tabla 6.2.1. Publicaciones de tratamiento de láser en monoterapia en EMD. (AV=agudeza visual, ΔAV =cambio en visión, L=láser; Letras=letras ETDRS, Prosp=prospectivo, Retrosp=retrospectivo).

| ESTUDIO | Tipo de estudio | Seguimiento | Protocolo | AV basal | AV final | ΔAV letras | 2 o 3 líneas Snellen | ≥ 10 letras (%) | ≥ 15 letras (%) | L |
|------------------------------|-----------------|-------------|-----------|----------------------------|----------------------------|--------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----|
| PACORES 2 años ⁷² | Retrosp. | 1 año | 1 L | 45-50 letras (0,77 logMAR) | 45-50 letras (0,71 logMAR) | +4,4 | | | | |
| | | 2 años | | | 55-60 letras (0,65 logMAR) | +4,82 | 30 % 2 líneas | 29 % | 21 % | 2,2 |
| DRCRnet 2010 ⁵⁶ | Prosp. | 1 año | 1 L | 65 letras | 69 letras | +3 | | 28 % | 15 % | 3 |
| | | 2 años | | | 71 letras | +2 | | 30 % | 17 % | 6 |
| RESTORE ⁵⁷ | Prosp. | 1 año | 1 L | 62,4 letras | | +0,8 | | 15,5 % | 8,2 % | 2,1 |
| READ-2 ⁵⁹ | Prosp. | 1 año | 1 L | | | +2,39 | | | | |
| | | 2 años | | | | +5,10 | | | 18 % | 1,3 |
| Soheilian ⁷⁰ | Prosp. | 2 años | 1 L | 55-60 letras (0,55 logMAR) | 55-60 letras (0,53 logMAR) | | 23,7 % 3 líneas | | | 1 |
| Solaiman ⁷³ | Prosp. | 6 meses | 1 L | 40-45 letras (0,84 logMAR) | 40-45 letras (0,85 logMAR) | | | | | |
| BOLT ⁶⁸ | Prosp. | 1 año | 1 L | 54,6 letras | 50 letras | -0,5 | | 7,9 % | 5,3 % | 3 |
| ALBA | Prosp. | 6 meses | 1 L | 67 letras | 66 letras | +2 | | 0 % | 0 % | |
| | | 1 año | | | 65 letras | +4 | | 25 % | 8,3 % | 3 |

La siguiente cuestión que se nos plantea es si el tratamiento de bevacizumab + láser, aplicado en nuestro estudio permite obtener resultados coherentes con otros trabajos de investigación de cierta similitud. En este sentido, como se puede observar en la tabla 5.2.2, nuestros resultados visuales son consistentes con el resto de publicaciones en las que también se aplica un tratamiento combinado de IVB + láser^{72, 73, 102}.

Nuestra investigación consiste en el ensayo clínico que valora el efecto de la combinación de IVB + láser con mayor tiempo de seguimiento (un año), ya que el otro estudio prospectivo publicado solo tiene un seguimiento de seis meses (Solaiman⁷³). Los otros dos trabajos que se señalan en la tabla, el de PACORES⁷² y el de Lee¹⁰², son estudios retrospectivos.

Las características de los pacientes incluidos en los estudios de PACORES⁷² y Solaiman⁷³ coinciden con las del nuestro, ya que también estudiaron el efecto en EMD difusos con afectación central. En el caso de la publicación de Solaiman⁷³, se excluyeron los EMD cistoides, que sí fueron incluidos en nuestro trabajo. Por otro lado, el estudio de Lee¹⁰² permitió la inclusión de todos los tipos de EMD sin excluir pacientes con EMD focales y sin tener en consideración la afectación macular central.

De las tres publicaciones, a priori, el estudio de Solaiman⁷³ sería el que más semejanza tiene con el nuestro, al incluir el mismo tipo de EMD y tratarse de un ensayo clínico. No obstante, el planteamiento de su investigación difiere de nuestro trabajo. En este estudio, se evaluó el efecto de la aplicación de una IVB asociada a una sesión de laserterapia en la AV, para compararla con el resultado alcanzado de una IVB o de una sesión de laserterapia macular de forma aislada, sin permitir retratar a aquellos pacientes que lo precisaran durante los seis meses de seguimiento.

En consecuencia, la rama de tratamiento combinado a los seis meses obtuvo resultados de AV inferiores a los obtenidos en nuestro trabajo (40-45 letras ETDRS frente a 75 letras ETDRS, respectivamente). Este hecho es propiciado por las bajas AV de partida del estudio Solaiman⁷³ si se comparan con las nuestras (40-45 letras ETDRS frente a 70 letras ETDRS) y por el bajo número de tratamientos aplicados durante los seis primeros meses (1 láser + 1 IVB frente a 1 láser + 3 IVB establecido por protocolo en nuestro trabajo, aunque se pudo asociar algún tratamiento más en aquellos pacientes que así lo necesitaron). Aún así, el estudio de Solaiman⁷³ demostró que se produce una mejora en AV al mes tras los tratamientos con IVB y que, únicamente cuando se combina con el láser, permite que esta mejora visual se prolongue hasta el tercer mes. En el estudio ALBA, la mejora en AV también se apreció desde fases tempranas. En este caso, el primer momento valorado fue el tercer mes y se mantuvo hasta finalizar el año de seguimiento.

En el caso de la investigación de Lee y colaboradores¹⁰², la rama de tratamiento de IVB + láser obtuvo AV inferiores a las de nuestro estudio a los seis meses de seguimiento (65-70 letras ETDRS frente a las 75 letras ETDRS del nuestro). Asimismo, solo encontraron mejoras significativas en la AV al mes tras el tratamiento. Sin embargo, en el estudio ALBA, la mejora sucedió a lo largo de todo el año. Dado que las AV de partida eran similares a las nuestras, es posible que el motivo de la menor visión alcanzada y el menor tiempo de la mejora visual se relacione con el bajo número de tratamientos anti-VEGF aplicados: 1,3 IVB, frente a las 3 IVB por protocolo + los retratamientos necesarios de nuestro estudio.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

6. DISCUSIÓN

La última de las tres publicaciones que valoran el efecto del tratamiento combinado de IVB + láser, es la Pan Americana o PACORES⁷². La ganancia visual adquirida en este estudio al año de seguimiento resultó mínimamente superior a la del nuestro (+7,44 letras ETDRS frente a +6 letras ETDRS del ALBA), con un número de seis tratamientos anti-VEGF aplicados a lo largo de los dos años de seguimiento. Esta diferencia en la visión pudiese estar relacionada con las AV de partida (45-50 letras ETDRS frente a las 70 letras ETDRS del nuestro) o pudiese estar motivada por tratarse de un estudio retrospectivo.

Por otro lado, destacar que tanto los autores de la Pan Americana⁷², como los del estudio de Lee¹⁰², sugieren que el láser macular podría usarse para consolidar los resultados visuales alcanzados con las IVB y disminuir así la necesidad de reinyecciones.

Tabla 6.2.2. Publicaciones que valoran el tratamiento combinado: bevacizumab + láser. (AV=agudeza visual, ΔAV=cambio en visión, IVB=inyección intravítrea de bevacizumab, L=láser, prosp=prospectivo, Retros=retrospectivo).

| ESTUDIO | Tipo de estudio | Seguimiento | Protocolo | AV basal | AV final | ΔAV letras | 2 o 3 líneas Snellen | ≥10 letras (%) | ≥15 letras (%) | IVB |
|------------------------------|-----------------|-------------|-------------------------|----------------------------|----------------------------|------------|----------------------|----------------|----------------|-----|
| PACORES 2 años ⁷² | Retros. | 1 año | 1 IVB + 1 L | 45-50 letras (0,76 logMAR) | 50-55 letras (0,65 logMAR) | +7,44 | | | | |
| | | 2 años | | | 55 letras (0,60 logMAR) | +8,18 | 36,9 % 2 líneas | | | 6,2 |
| Solaiman ⁷¹ | Prosp. | 6 meses | 1 IVB + 1 L (3ª semana) | 40-45 letras (0,83 logMar) | 45-50 letras (0,74 logMar) | | | | | |
| Lee ¹⁰² | Prosp. | 6 meses | 1 IVB + 1 L (4ª semana) | 70 letras (0,32 logMAR) | 65-70 letras (0,36 logMAR) | | | | | 1,3 |
| ALBA | Prosp. | 6 meses | 3 IVB + 1 L (4ª mes) | 70 letras | 75 letras | +7 | | 31,3 % | 18,8 % | |
| | | 1 año | | | 75 letras | +6 | | 35,7 % | 0 % | 4 |

Otro de los aspectos que consideramos de interés es valorar si los resultados alcanzados con el tratamiento combinado de nuestro estudio (bevacizumab + láser) pudieran ser coherentes con los publicados por otros autores que también utilizan el bevacizumab pero, en este caso, solo en monoterapia, ya que nuestro estudio no lo pudo comparar de forma directa.

En la tabla 6.2.3 se puede observar que los resultados en visión de las publicaciones que valoran el tratamiento del bevacizumab en monoterapia en el EMD son consistentes con los nuestros.

De las diez publicaciones, dos presentaron un tiempo de seguimiento escaso: los estudios de Solaiman⁷³ y de Lee¹⁰² cuentan con seis meses de seguimiento. En ambos, la AV resultó inferior a la nuestra y la mejora de la visión únicamente se mostró significativa al mes tras el tratamiento, perdiéndose al tercer mes. En nuestro estudio la mejora de la AV, como ya se ha mencionado, se adquirió desde fases tempranas y se mantuvo hasta el año de seguimiento. La causa fundamental de los peores resultados visuales publicados por estos autores parece ser

el menor número de tratamientos aplicados comparados con el nuestro (1,7 en el estudio de Lee¹⁰² y 1 en el de Solaiman⁷³, mientras que en el nuestro se aplicaron 3 IVB + 1 láser + los retratamientos necesarios en los seis primeros meses).

El resto de las publicaciones que valoran el bevacizumab en monoterapia presentaron periodos de seguimiento de al menos un año, adecuado para la valoración de los tratamientos en el EMD.

En la mayoría de ellos, se obtuvo AV finales inferiores a las publicadas por nuestro estudio al año de seguimiento (Nepomuceno¹²⁰, BOLT⁶⁸, PACORES a uno ⁷¹ y dos años⁷², Soheilian⁷⁰, BEVORDEX⁸⁰ y DRCRnet del 2015⁸⁸ en su grupo con AV inicial $\leq 20/50$). Esto se debe probablemente a que todos ellos parten de AV basales inferiores a las de nuestro estudio.

El único grupo de tratamiento que consiguió AV finales superiores al nuestro es la rama de tratamiento de IVB con visión $\geq 20/40$ al comienzo del estudio del DRCRnet⁸⁸. Estos pacientes lograron AV de 79,9 letras ETDRS al año de seguimiento tras partir de una AV basal de 72,8 letras ETDRS (en el ALBA se alcanzaron las 75 letras ETDRS y se partió de 70). Esta mayor visión alcanzada en el estudio DRCRnet⁸⁸, se justificaría por comenzar con casi tres letras más de visión al inicio y por un mayor número de tratamientos anti-VEGF aplicados (10 frente a 4 en nuestro caso).

En cuanto a las ganancias visuales, la mayor parte de las publicaciones que ofrecen este dato alcanzan mejoras en visión entre 5-10 letras ETDRS, como sucede en nuestro estudio (BOLT⁶⁸, BEVORDEX⁸⁰, DRCRnet⁸⁸ en el grupo de AV $\geq 20/40$ de inicio, Kook⁷⁴).

Se puede observar que las mayores ganancias visuales son alcanzadas por aquellos que más inyecciones recibieron a lo largo del primer año. El único estudio que no cumple esta regla es el PACORES⁷², con ganancias de +11,13 letras ETDRS al año con un número de inyecciones aplicadas de 5,8 a lo largo de los dos años de seguimiento. En este caso, comenzó con una de las AV iniciales más bajas (40-45 letras ETDRS) publicadas en los trabajos. El otro estudio que partió de visiones similares fue el estudio de Kook⁷⁴ (40,3 letras ETDRS) El resto de las publicaciones que ofrecen datos sobre ganancias visuales comenzaron con AV superiores a este valor (BOLT⁶⁸, BEVORDEX⁸⁰, DRCRnet⁸⁸).

Existen datos que sugieren que los grupos de pacientes que adquieren una mayor ganancia visual tras el tratamiento con anti-VEGF son aquellos que presentan bajas visiones al inicio (Nepomuceno¹²⁰, DRCRnet 2015⁸⁸, RESTORE⁵⁷ y RELIGHT⁶⁰). Este hecho se explica por el *ceiling effect*: cuando la visión de partida se aproxima a la máxima visión que se puede alcanzar, solo es posible tener pequeñas ganancias visuales a pesar de aplicar tratamientos efectivos. Se considera que este es el motivo por el que el estudio de la Pan Americana (PACORES⁷²) obtuvo valores más altos de ganancias visuales que el resto de los estudios. Por esta misma explicación, el estudio de Kook⁷⁴ debería haber alcanzado valores similares a los de la Pan Americana⁷²; sin embargo, sus ganancias de visión fueron modestas (+5,1 letras

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

6. DISCUSIÓN

ETDRS). La causa de ello reside en que incluyeron pacientes refractarios a tratamientos previos y en el 44 % de ellos se apreció isquemia macular (con FAZ >800 μ m).

En cuanto al porcentaje de pacientes con ganancias ≥ 10 letras ETDRS, se puede observar que los resultados son variables entre las publicaciones. En nuestro estudio se observó que el 35,7 % de los pacientes alcanzaron esta mejora visual al año de seguimiento. Resultados similares se aprecian en el BOLT⁶⁸, el BEVORDEX⁸⁰ y en el DRRCRnet⁸⁸ entre aquellos pacientes con buenas visiones de inicio. Por otro lado, los dos estudios con las mayores proporciones de pacientes con ganancias ≥ 10 letras ETDRS fueron el estudio de Nepomuceno¹²⁰ y el DRRCRnet⁸⁸ en su grupo de pacientes con AV $\leq 20/50$ de inicio. En ambos casos mostraron proporciones en torno al 60 % de sus pacientes, lo que se justifica en gran medida por la baja visión de partida y por el *ceiling effect*.

En relación al porcentaje de pacientes con ganancias de visión ≥ 15 letras ETDRS, en nuestro estudio, aunque no hubo pacientes con dichas ganancias al año de seguimiento, sí los hubo a los tres, seis y nueve meses, con porcentajes >10 %. Resultados similares a los obtenidos en nuestro estudio antes del año de seguimiento han sido publicados al año por los estudios de Nepomuceno¹²⁰, BOLT⁶⁸, y el grupo de alta visión inicial del estudio DRRCRnet⁸⁸. El BEVORDEX⁸⁰ y el grupo de la DRRCRne⁸⁸ con bajas AV iniciales consiguen porcentajes de ganancias de visión de ≥ 15 letras ETDRS, en más del 30 % de sus pacientes, posiblemente en relación con la baja visión que tienen al comienzo del estudio.

Tabla 6.2.3. Publicaciones que valoran el tratamiento de bevacizumab en monoterapia en el EMD. (AV=agudeza visual, Δ AV=cambio en visión, IVB=inyección intravítrea de bevacizumab, prosp=prospectivo, Retros=retrospectivo).

| ESTUDIO | Tipo de estudio | Seguimiento | Protocolo | AV basal | AV final | Δ AV letras | 2 o 3 líneas Snellen | ≥ 10 letras (%) | ≥ 15 letras (%) | IVB |
|------------------------------|-----------------|-------------|--------------------------|----------------------------|----------------------------|-------------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------|
| PACORES 2 años ⁷² | Retros | 1 año | 1 IVB | 40-45 letras (0,87 logMAR) | 50-55 letras (0,65 logMAR) | +11,13 | | | | |
| | | 2 años | | | 50-55 letras (0,65 logMAR) | +11,84 | 52,5 % 2 líneas | | 5,8 | |
| PACORES 1 año ⁷¹ | Retros | 1 año | 1 IVB | 35-40 letras (0,97 logMAR) | 55-60 letras (0,58 logMAR) | | 58,3 % | | | >3 IVB |
| | | | | 1,25 mg | 72,8 letras | 79,9 letras | +7,5 | 45 % | 16 % | 10 |
| | | | | 2,5 mg | 45-50 letras (0,76 logMAR) | 55 letras (0,62 logMAR) | | 41,5 % | | >3 IVB |
| Nepomuceno ¹²⁰ | Prosp. | 1 año | 1 IVB | 55 letras (0,6 logMAR) | 65-70 letras (0,36 logMAR) | | | 61 % | 15 % | 9,84 |
| BOLT ⁶⁸ | Prosp. | 1 año | 3 IVB | 55,7 letras | 61,3 letras (0,49 logMAR) | +8 | | 31 % | 11,9 % | 9 |
| Sohcilian ⁷⁰ | Prosp. | 1 año | 1 IVB | 50 letras (0,71 logMAR) | 60 letras (0,49 logMAR) | | | | | |
| | | 2 años | | | 55 letras (0,60 logMAR) | | 41 % 3 líneas | | 3,1 | |
| BEVORDEX ⁸⁰ | Prosp. | 1 año | 1 IVB | 56,3 letras | 65 letras (en figura) | +8,9 | | 41 % | 31 % | 8,6 |
| DRRCRnet 2015 ⁸⁸ | Prosp. | 1 año | 3 IVB | 56,6 letras | 68,5 letras | +11,8 | | 60 % | 41 % | |
| Solaiman ⁷³ | Prosp. | 6 meses | 1 IVB | 40-45 letras (0,84 logMAR) | 40-45 letras (0,82 logMAR) | | | | | |
| Lee ¹⁰² | Prosp. | 6 meses | 1 IVB | 70-75 letras (0,29 logMAR) | 65-70 letras (0,32 logMAR) | | | | | 1,7 |
| Kook ⁷⁴ | Prosp. | 1 año | 1 IVB | 40,3 letras | 45,4 letras | +5,1 | | | | 2,7 |
| A Comparar con: | | | | | | | | | | |
| ALBA | Prosp. | 6 meses | 3 IVB + | 70 letras | 75 letras | +7 | | 31,3 % | 18,8 % | |
| | | 1 año | 1 L (4 ^o mes) | | 75 letras | +6 | | 35,7 % | 0 % | 4 |

Después de lo expuesto, consideramos que nuestro estudio presenta resultados visuales coherentes con aquellas publicaciones sobre el manejo del EMD, que también valoran el tratamiento con el bevacizumab (ya sea en monoterapia o en combinación con el láser).

La siguiente cuestión que nos planteamos es la siguiente: ¿obtendríamos resultados visuales similares si en lugar del bevacizumab se usaran otros anti-VEGF combinados con el láser? Esta respuesta no la encontramos en nuestro estudio, ya que no tuvimos ramas de tratamiento combinado con otros anti-VEGF para comparar. Mientras que no se ha hallado publicaciones con tratamientos de aflibercept + láser por protocolo, sí las hemos encontrado con la combinación de ranibizumab + láser (obsérvese en la tabla 6.2.4.).

En nuestro estudio, el tratamiento combinado (con el bevacizumab) alcanzó ganancias visuales de +6 letras ETDRS al año.

En este momento del seguimiento, los estudios RESTORE⁵⁷ y RETAIN⁶¹ mostraron resultados similares al nuestro, ambos con ganancias de +5,9 letras ETDRS. Dado que en ambos trabajos comenzaron con AV inferiores a nuestro estudio (<70 letras ETDRS) y aplicaron un número superior de inyecciones anti-VEGF (7 frente 4 en el nuestro), era de prever que sus ganancias visuales superaran a las nuestras. En este sentido, no encontramos una explicación plausible.

El estudio READ-2⁵⁹ fue el único estudio de IVR + láser cuyas ganancias visuales fueron inferiores a las 5 letras ETDRS al año. Este hecho, pudo estar relacionado con el bajo número de tratamientos anti-VEGF aplicados (4,9 IVR en dos años) y por no utilizar dosis de carga de IVR al inicio (se aplicó una IVR y una sesión de laserterapia al comienzo y se repitió al tercer mes).

Por último, el estudio DRCRnet⁵⁶ obtuvo resultados visuales superiores al nuestro con ganancias de +9 letras ETDRS al año en sus dos grupos de tratamiento con IVR asociadas a láser, (ya fuese éste precoz, aplicado de 3-10 días tras la primera IVR -Lp-, o diferido, si se realizaba después del sexto mes -Ld-). La mayor ganancia visual adquirida en este trabajo respecto al nuestro, pudiese justificarse por el mayor número de tratamientos aplicados (8 inyecciones en el grupo de IVR + Lp, 9 en el de IVR + Ld, frente a 4 en el nuestro) y por su menor AV de partida (66 letras ETDRS en cualquiera de los dos grupos del DRCRnet⁵⁶ frente a las 70 letras ETDRS del ALBA).

De hecho, las ganancias visuales adquiridas en aquellos pacientes con buenas visiones de inicio del estudio DRCRnet⁵⁶ (con AV \geq 66 letras ETDRS), se equiparan a las nuestras al año de seguimiento: con ganancias visuales de +6 letras ETDRS en el grupo de IVR + Lp, de +5 letras ETDRS en el de IVR + Ld, frente a las +6 letras ETDRS del ALBA. Todo ello está en consonancia con el *ceiling effect* al que ya hemos hecho referencia.

En cuanto a la proporción de pacientes con ganancias visuales \geq 10 letras ETDRS, se puede apreciar que al año de seguimiento todos los estudios de tratamiento combinado de IVR +

| | |
|--|----------------------------------|
| Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/ | |
| Identificador del documento: 957978 | Código de verificación: B0Zvr/WU |
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

6. DISCUSIÓN

láser, salvo el READ-2⁵⁹ (que no publicó sus datos), alcanzaron porcentajes superiores a los adquiridos por nuestro estudio (37,5 %). En todos ellos, se justificaría por la menor AV de partida.

Por otro lado, en el ensayo ALBA no se apreciaron ganancias de visión ≥ 15 letras ETDRS al año de seguimiento, no obstante hasta el noveno mes éstas fueron >10 %.

En los estudios que muestran el efecto de la combinación de IVR + láser, se observó que en torno a un 20 % de sus pacientes alcanzaron ganancias visuales ≥ 15 letras ETDRS. Este mayor porcentaje publicado por otros autores si se compara con el nuestro, pudiese estar relacionado con la menor visión de partida de estos trabajos y con el mayor número de tratamientos de IVR aplicadas (entre 7 y 9 frente a las 4 IVB del ALBA).

Tabla 6.2.4. Publicaciones que valoran el tratamiento combinado de ranibizumab + láser en el EMD. (AV=agudeza visual, ΔAV =cambio en visión, IVR=inyección intravítrea de ranibizumab, Prosp=prospectivo).

| ESTUDIO | Tipo de estudio | Seguimiento | Protocolo | AV basal | AV final | ΔAV letras | 2 o 3 líneas Snellen | ≥ 10 letras (%) | ≥ 15 letras (%) | IVR |
|----------------------------|-----------------|-------------|--|-------------|-----------|--------------------|----------------------|----------------------|----------------------|-----|
| READ-2 ⁵⁹ | Prosp. | 1 año | 2 IVR + 2 L (0 y 3 meses) | | | +4,81 | | 24 % | 6 % | 4,9 |
| | | 2 años | | | | +6,80 | | | | |
| DRCRnet 2010 ⁶⁰ | Prosp. | 2 años | 4 IVR + 1 L (1ª semana) | 66 letras | 1 año | 75 letras | +9 | 50 % | 30 % | 8 |
| | | | | | 2 años | 75 letras | +7 | 43 % | 26 % | 11 |
| | | | 4 IVR + 1 L ($\geq 6^o$ mes) | 66 letras | 1 año | 75 letras | +9 | 47 % | 28 % | 9 |
| | | | | | 2 años | 75 letras | +10 | 50 % | 29 % | 13 |
| RESTORE ⁵⁷ | Prosp. | 1 año | 3 IVR + 1 L (1ª semana) | 63,4 letras | | +5,9 | 43,2 % | 22,9 % | 6,8 | |
| RETAIN ⁶¹ | Prosp. | 1 año | 3 IVR + Treat and extend + L (1ª semana) | 61,7 letras | | +5,91 | | | | 7 |
| | | 2 años | | | | +6,78 | | | 12 | |
| A comparar con: | | | | | | | | | | |
| ALBA | Prosp. | 6 meses | 3 IVB + 1 L (4º mes) | 70 letras | 75 letras | +7 | | 31,3 % | 18,8 % | |
| | | 1 año | | | 75 letras | +6 | | 35,7 % | 0 % | 4 |

Como se ha mostrado previamente, los resultados de nuestro estudio resultan consistentes con los de los otros autores que también valoraron el tratamiento combinado de anti-VEGF + láser, aunque con el empleo de un fármaco distinto al bevacizumab, concretamente, el ranibizumab.

Asimismo, como también se ha expuesto, obtenemos resultados coherentes si lo comparamos con aquellas publicaciones que valoran el tratamiento del EMD con el bevacizumab en monoterapia. Es por ello que únicamente nos queda comparar los resultados de nuestro tratamiento combinado de bevacizumab + láser con aquellos estudios que utilizan tratamientos en monoterapia con fármacos anti-VEGF distintos al nuestro.

Las publicaciones de ranibizumab en monoterapia se pueden observar en la tabla 6.2.5. La mayoría de ellas presentaron al año de seguimiento AV finales inferiores a las encontradas en nuestro estudio, es decir AV <75 letras ETDRS (Nepomuceno¹²⁰, RESOLVE⁵⁸, RELIGHT⁶⁰ y grupo con baja visión inicial del DRCRnet⁸⁸). Estos resultados son coherentes con las visiones con las que comenzaron, ya que todos ellos partieron de AV basales inferiores a las de nuestro estudio (AV <70 letras ETDRS).

Únicamente los pacientes de la rama de tratamiento con buena AV inicial del DRCRnet⁸⁸ alcanzaron al año de seguimiento visiones superiores al estudio ALBA (81,6 letras ETDRS frente a 75 letras ETDRS). Se considera que el motivo reside en la mayor AV de la que parten los pacientes en este subgrupo del DRCRnet⁸⁸ (73,4 letras ETDRS frente a 70 letras ETDRS del ALBA) y por el mayor número de inyecciones aplicadas (10 frente a 4).

En relación con las ganancias visuales se puede observar que, al año de seguimiento, varias publicaciones muestran resultados similares al nuestro, con ganancias que rondan las +6 letras ETDRS (READ-2⁵⁹, RESTORE⁵⁷, RETAIN⁶¹). Sin embargo, estos estudios muestran un mayor número de tratamientos aplicados al año para alcanzar las mismas ganancias que nuestro estudio (7 inyecciones en el RESTORE⁵⁷ y RETAIN⁶¹ y 13,3 en el READ-2⁵⁹ a lo largo de los dos años de seguimiento, frente a las 4 del ALBA).

El RELIGHT⁶⁰ fue el único estudio con IVR que al año de seguimiento mostró ganancias visuales <5 letras ETDRS, a pesar de haber aplicado una media de 6.8 IVR y comenzar con visiones de 62,9 letras ETDRS. En un subanálisis según rangos de AV inicial, se apreció que los pacientes con AV <60 letras ETDRS conseguían ganancias +8,7 letras ETDRS (resultados similares al resto de publicaciones). Por otra parte, los pacientes con visiones iniciales de 61-73 letras ETDRS, como en nuestro estudio, adquirieron ganancias de +4,1 letras ETDRS.

A pesar de aplicar un mayor número de tratamientos anti-VEGF e incluir pacientes con EMD focales, el estudio RELIGHT⁶⁰ obtuvo una menor ganancia visual que el ALBA (+4,1 letras ETDRS frente a +6 letras ETDRS). El motivo pudo ser que los pacientes incluidos presentaban EMD refractarios a laserterapia (no incluyeron pacientes *naive*): el 77,1 % de sus pacientes ya habían sido tratados con láser antes de la inclusión y el 61,5 % habían sido tratados con láser macular. En el grupo de tratamiento combinado de nuestro estudio, sin embargo, la proporción prácticamente se invirtió: mientras que el 29,4 % de los pacientes habían sido tratados previamente con láser, el resto eran *naive*.

Los estudios RESOLVE⁵⁸, DRCRnet⁸⁸ y RISE-RIDE⁵⁵ alcanzaron ganancias superiores a las +6 letras ETDRS adquiridas en nuestro estudio. Este hecho se justificaría porque en todos ellos (excepto el subgrupo de alta AV inicial del DRCRnet⁸⁸) presentan AV basales inferiores a las del nuestro (con valores <61 letras ETDRS en cualquiera de ellas), y en todas, se realizaron un número elevado de IVR durante el primer año (10 en los estudios RESOLVE⁵⁸ y DRCRnet⁸⁸, y 12 en los estudios RISE-RIDE⁵⁵ comparado con las 4 IVB del ALBA).

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

6. DISCUSIÓN

El subgrupo de pacientes con AV inicial elevada del DRCRnet⁸⁸ también alcanzó mayores ganancias en visión que nuestro estudio. Las mayores AV de partida en este subgrupo de pacientes (73,4 letras ETDRS frente a 70 letras ETDRS en el ALBA) sugieren que su capacidad para obtener ganancias visuales resultaría menor respecto a nuestro estudio, según el *ceiling effect*, que ya se ha mencionado. Sin embargo, sus resultados son superiores a los nuestros: +8,3 letras ETDRS frente a las +6 letras ETDRS del ALBA. Este hecho se justifica por el mayor número de inyecciones intravítreas aplicadas en su trabajo (10 en el DRCRnet⁸⁸ frente a 4 en el ALBA).

En cuanto a la proporción de pacientes con ganancias visuales ≥ 10 letras ETDRS, se encuentra algo similar a lo encontrado en la ganancia visual. Los estudios con AV basal ≤ 60 letras ETDRS obtuvieron porcentajes en torno al 60 % (Nepomuceno¹²⁰, RESOLVE⁵⁸ y subgrupo de baja visión del DRCRnet⁸⁸), mientras que en los grupos con AV iniciales > 60 letras ETDRS estos porcentajes se reducen (RELIGHT⁶⁰, RESTORE⁵⁷ y grupo de buena visión inicial del DRCRnet⁸⁸). Apreciación similar encontramos en los casos de ganancias ≥ 15 letras ETDRS. Nuestro estudio, al año de seguimiento, no mostró pacientes con esta ganancia visual, probablemente en relación con el menor número de inyecciones intravítreas.

Tabla 6.2.5. Publicaciones que valoran el tratamiento de ranibizumab en monoterapia en el EMD. (AV=agudeza visual, ΔAV =cambio en visión, IVR=inyección intravítrea de ranibizumab, Prosp=prospectivo).

| ESTUDIO | Tipo de estudio | Seguimiento | Protocolo | AV basal | AV final | ΔAV letras | 2 o 3 líneas Snellen | ≥ 10 letras (%) | ≥ 15 letras (%) | IVR |
|----------------------------|-----------------|-------------------|---------------------------------|----------------------------|----------------------------|--------------------|----------------------|----------------------|----------------------|--------------|
| Nepomuceno ¹²⁰ | Prosp. | 1 año | 1 IVR | 50-55 letras (0,63 logMar) | 65-70 letras (0,34 logMAR) | | | 68 % | 16 % | 7,67 |
| RELIGHT ⁶⁰ | Prosp. | 1 año 18 meses | 3 IVR | 62,9 letras | 70,7 letras 81,6 letras | +4,8 +6,5 | | 24,8 % 34,9 % | 13,8 % 19,3 % | 6,8 8,5 |
| READ-2 ⁵⁹ | Prosp. | 1 año 2 años | 4 IVR | | | +6,6 +7,70 | | 9 % | 6 % | 13,3 |
| RESTORE ⁵⁷ | Prosp. | 1 año | 3 IVR | 64,8 letras | | +6,1 | | 37,4 % | 22,6 % | 7 |
| RETAIN ⁶¹ | Prosp. | 1 año | 3 IVR + <i>Treat and extend</i> | 63,9 letras | | +6,14 | | | | 7 |
| | | 2 años | | | +6,58 | | | | 12 | |
| | | 1 año 2 años | 3 IVR + <i>pro renata</i> | 64,7 letras | | +6,20 +6,97 | | | | 7 10 |
| RESOLVE ⁵⁸ | Prosp. | 1 año | 3 IVR | 60,2 letras | 68 letras | +7,8 | | 60,8 % | 32,4 % | 10,2 |
| DRCRnet 2015 ⁸⁸ | Prosp. | 1 año | 3 IVR | 56,5 letras | 70,7 letras | +14,2 | | 69 % | 50 % | 10 |
| | | | | 73,4 letras | 81,6 letras | +8,3 | | 50 % | 15 % | |
| RISE ⁵⁵ | Prosp. | 2 años | IVR 0,3 mg mensual | 54,7 letras | 1 año 2 años | +11 +12,5 | | | | 44,8 % 24 |
| | | | IVR 0,5 mg mensual | 56,9 letras | 1 año 2 años | +11 +11,9 | | | 39,2 % 24 | |
| | | | IVR 0,3 mg mensual | 57,5 letras | 1 año 2 años | +8 +12 | | | 33,6 % 24 | |
| RIDE ⁵⁵ | Prosp. | 2 años | IVR 0,5 mg mensual | 56,9 letras | 1 año 2 años | +12 +10,9 | | | | 45,7 % 24 |
| | | | | | | | | | | |
| A comparar con: | | | | | | | | | | |
| ALBA | Prosp. | 6 meses | 3 IVB + 1 L | 70 letras | 75 letras | +7 | | 31,3 % | 18,8 % | |
| | | 1 año | (4 ^o mes) | | 75 letras | +6 | | 35,7 % | 0 % | 4 |

Las publicaciones sobre EMD que analizan tratamientos en monoterapia con aflibercept se exponen en la tabla 6.2.6.

En todos los trabajos, tanto el VIVID-VISTA¹¹⁹ como el DA VINCI⁶³, pudo constatarse que las ganancias visuales al año de seguimiento fueron $\geq +8$ letras ETDRS (una ganancia superior a la nuestra, que fue de +6 letras ETDRS). Esta mayor ganancia visual está condicionada por dos factores. El primero de ellos es que las AV de partida son inferiores a las de nuestro estudio, ya que se comenzó con AV < 61 letras ETDRS en todos ellos (excepto en el subgrupo de pacientes con buena AV inicial del DRCRnet⁸⁸). En consecuencia, todos ellos presentan un mayor potencial de mejora visual comparado con nuestro estudio. El otro factor condicionante es el número de tratamientos de anti-VEGF aplicados, que fue superior al nuestro (7-12 IVA frente a 4 IVB).

Entre los estudios del aflibercept se destaca la ganancia visual que obtuvo el subgrupo de pacientes con baja AV inicial del DRCRnet⁸⁸, que son las mayores ganancias publicadas entre los estudios que usan anti-VEGF: +18,9 letras ETDRS al año, con la aplicación de 9 IVA. Por este motivo, el estudio del DRCRnet⁸⁸ sugiere el beneficio del uso de aflibercept en pacientes con EMD y bajas visiones de inicio.

Al comparar con el estudio ALBA el subgrupo de pacientes con buenas AV iniciales del DRCRnet⁸⁸, se aprecia que sus ganancias (+8 letras ETDRS) son superiores a las +6 letras ETDRS alcanzadas por el nuestro. Al igual que sucedía en la rama de buena AV inicial del DRCRnet⁸⁸ con el uso del ranibizumab, se considera que estas mayores ganancias visuales no están relacionadas con su visión de partida, sino con el mayor número de tratamientos aplicados (9 frente a 4 en el ALBA).

Por último, se apreciaron mayores proporciones de pacientes con ganancias ≥ 10 y ≥ 15 letras ETDRS en todos los estudios con IVA comparados con el nuestro. Estos resultados también están influidos por las menores AV basales de las que parten (< 60 letras ETDRS frente a 70 letras ETDRS del ALBA) y por el mayor número de tratamientos intravítreos aplicados durante el primer año (7-12 IVA frente a 4 IVB).

Como ha podido observarse a lo largo de este apartado, las comparaciones entre las distintas publicaciones sobre tratamientos para el manejo en el EMD resultan complejas por la diversidad de protocolos de tratamiento, por los diferentes tiempos de seguimiento, por los distintos valores de AV de partida y por las particularidades en los criterios de inclusión de cada una de las publicaciones. En consecuencia, de todos los estudios mencionados, no hemos encontrado ninguno que presente características idénticas a las del nuestro.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

6. DISCUSIÓN

Tabla 6.2.6. Publicaciones que valoran el tratamiento con aflibercept en monoterapia en el EMD. (AV=agudeza visual, ΔAV =cambio en visión, IVA=inyección intravítrea de aflibercept, Prosp=prospectivo).

| ESTUDIO | Tipo de estudio | Seguimiento | Protocolo | AV basal | AV final | ΔAV letras | 2 o 3 líneas Snellen | ≥ 10 letras (%) | ≥ 15 letras (%) | IVA |
|----------------------------|-----------------|-----------------------|----------------------------------|-------------|-------------|--------------------|----------------------|----------------------|----------------------|------|
| DRCRnet 2015 ⁵⁶ | Prosp. | 1 año | 3 IVA | 56,2 letras | 75,2 letras | +18,9 | | 77 % | 67 % | 9 |
| | | | | 73,5 letras | 81,4 letras | +8 | | 50 % | 18 % | |
| VISTA ¹¹⁹ | Prosp. | 1 año | IVA 2 mg mensual | 58,9 letras | | +12,5 | | 64,9 % | 41,6 % | 11,8 |
| | | | 5 IVA 2 mg + c/ 2meses | 59,4 letras | | +10,7 | | 58,3 % | 31,1 % | 8,4 |
| VIVID ¹¹⁹ | Prosp. | 1 año | IVA 2 mg mensual | 60,8 letras | | +10,7 | | 54,4 % | 32,4 % | 12,2 |
| | | | 5 IVA 2 mg + c/ 2meses | 58,8 letras | | +10,5 | | 53,3 % | 33,3 % | 8,7 |
| DA VINCI ⁶³ | Prosp. | 13 meses (54 semanas) | IVA 0,5 mg mensual | | | +8,5 | | 57 % | 42 % | 11,7 |
| | | | IVA 2 mg mensual | | | +11,4 | | 71 % | 48 % | 10,8 |
| | | | 3 IVA 2 mg + c/ 2meses | | | +9,7 | | 45 % | 28 % | 7,2 |
| | | | 3 IVA 2 mg + <i>pro renata</i> | | | +13,1 | | 62 % | 45 % | 7,4 |
| A comparar con: | | | | | | | | | | |
| ALBA | Prosp. | 6 meses | 3 IVB + 1 L (4 ^o mes) | 70 letras | 75 letras | +7 | | 31,3 % | 18,8 % | 4 |
| | | 1 año | | | 75 letras | +6 | | 35,7 % | 0 % | |

Dado que la evidencia científica ha demostrado que la AV final está condicionada por la AV inicial y que nuestro estudio valora el uso de la terapia combinada de bevacizumab + láser, a falta de un trabajo que use como anti-VEGF el bevacizumab, el estudio de mayor semejanza al nuestro es el DRCRnet publicado en el año 2010⁵⁶, que valora la terapia combinada de láser + ranibizumab. En la tabla 6.2.7 se pueden apreciar los resultados del subgrupo de pacientes con buena visión inicial del DRCRnet⁵⁶ y los del ALBA.

En ambos estudios, se observaron resultados similares en ganancia visual y en porcentajes de ganancias ≥ 10 letras ETDRS. La diferencia apreciada entre ellos es el número de inyecciones intravítreas, con un menor número entre nuestros pacientes (8-9 IVR frente a 4 IVB). Esta diferencia pudo deberse a que el DRCRnet⁵⁶ incluyó una mayor proporción de pacientes que tuvieron tratamientos previos para el EMD, ya fuese con láser, anti-VEGF, TAIV o incluso cirugía, de forma que contaron con un porcentaje de pacientes *naïve* de tan solo 39-40 % en sus grupos de tratamiento combinado de IVR + láser (ya fuera este temprano -Lp- o diferido al sexto mes -Ld-). En nuestro estudio, sin embargo, el 70,6 % de los pacientes se trataban por primera vez y quizás por eso necesitaron menor número de tratamientos intravítreos.

Por otro lado, los tipos de EMD incluidos en ambos trabajos también fueron diferentes. El estudio ALBA solo permitió EMD difusos con afectación central, mientras que en el caso del DRCRnet⁵⁶ se incluyó cualquier tipo de EMD (ya fuesen focales o difusos). En este sentido, el DRCRnet⁵⁶ evaluó la respuesta al tratamiento combinado en cada uno de ellos, sin evidenciar diferencias en cuanto a las ganancias visuales adquiridas: +8 letras ETDRS en caso de EMD focales y +9-10 letras ETDRS en los difusos, tras aplicar el tratamiento combinado de IVR +

láser (Lp o Ld). En consecuencia, sugieren que la inclusión de EMD focales en el estudio no modificó sus resultados, y por tanto no debería suponer un problema en nuestra comparación.

Tabla 6.2.7. ALBA y pacientes con buena visión inicial del estudio DRCRnet del año 2010⁵⁶.

| ESTUDIO | Tipo de estudio | Resultados | Protocolo | AV basal | AV final | ΔAV letras | 2 o 3 líneas Snellen | ≥10 letras (%) | ≥15 letras (%) | IV |
|----------------------------|-----------------|------------|-------------------------|------------|-----------|------------|----------------------|----------------|----------------|----|
| DRCRnet 2010 ⁵⁶ | Prosp. | 1 año | 4 IVR + 1 L (3-10 días) | ≥66 letras | | +6 | | 38 % | | 8 |
| | | | 4 IVR + 1 L (≥ 6º mes) | ≥66 letras | | +5 | | 32 % | | 9 |
| ALBA | Prosp. | 1 año | 3 IVB + 1 L (4º mes) | 70 letras | 75 letras | +6 | | 35,7 % | 0 % | 4 |

Sobre la cuestión de si el tipo de EMD (focales, difusos o mixtos) influye en la respuesta visual, parece que no hay un consenso claro, aunque algunos autores señalan que sí se observa un comportamiento diferente en la visión según el tipo de EMD¹²¹. En este sentido, se ha descrito que los resultados visuales en los EMD focales resultan más alentadores que los obtenidos en los difusos, incluso con el tratamiento de láser macular en monoterapia⁴⁹. Sin embargo, como ya se ha mencionado, el estudio del DRCRnet del año 2010⁵⁶ no obtuvo diferencias en cuanto a las ganancias visuales entre ellos.

Los únicos estudios que incluyeron exclusivamente EMD difusos como el nuestro fueron los estudios PACORES a uno⁷¹ y dos años⁷², el de Solaiman⁷³ y el de Kook⁷⁴. Ninguno de estos estudios resultan similares al nuestro: los primeros, por tratarse de estudios retrospectivos; el segundo, por no permitir retratamientos y presentar un bajo tiempo de seguimiento; y el tercero, por no utilizar tratamientos combinados de anti-VEGF + láser y solo permitir la inclusión de pacientes con EMD refractarios a otros tratamientos.

Las diferencias en los resultados visuales de los estudios de PACORES⁷² y de Kook⁷⁴ respecto al estudio ALBA al año de seguimiento ya fueron analizadas: las mayores ganancias de visión del PACORES⁷² (+11,13 letras ETDRS frente a las +6 letras ETDRS del ALBA) se deben probablemente a las bajas AV iniciales (40-45 letras ETDRS frente a 70 letras ETDRS en nuestro estudio) y los peores resultados en ganancias de visión del estudio de Kook⁷⁴ (+5,1 letras ETDRS frente a las +6 letras del ALBA) se justifican posiblemente porque incluyeron pacientes con EMD refractarios. El estudio de Solaiman⁷³, por su lado, obtiene peores resultados de AV a los seis meses que el nuestro (40-45 letras ETDRS frente a las 75 letras ETDRS en el ALBA), por no poder aplicar tratamientos adicionales y por comenzar por AV basales más bajas (40-45 letras ETDRS frente a las 70 del ALBA).

Por último cabe mencionar que el haber reclutado pacientes con buena visión implica que los pacientes fueron remitidos con rapidez a los centros de tercer nivel para su tratamiento, sin llegar a desarrollar pérdidas visuales relevantes. Ello tiene importancia en el pronóstico visual final, ya que a mayor AV inicial, mejor AV final se alcanza, aunque menor es el potencial de ganancia visual, como ya se ha puesto de manifiesto. Asimismo, el hecho de

6. DISCUSIÓN

recibir a los pacientes con prontitud sugiere que hay un adecuado sistema de diagnóstico de las complicaciones oculares de la diabetes, que, en el caso de nuestro entorno, consiste en el programa de cribado de RD “Retisalud”.

■ 6.3. EFECTO ANATÓMICO

6.3.1. ESPESOR MACULAR CENTRAL

El primer aspecto que debemos señalar, es que, dado que las distintas publicaciones utilizaron tanto OCT de primera como de segunda generación, no utilizaremos los valores numéricos del EMC en su análisis, ya que se ha demostrado que no son directamente comparables¹²².

El estudio ALBA muestra que el tratamiento con IVB + láser resulta efectivo en el control del EMC a lo largo de todo el seguimiento (p-valor intra-gupo <0,05). No obstante, bajo criterios más estrictos de significación, como el de Bonferroni, se obtuvo que este sucede fundamentalmente durante los seis primeros meses.

Nuestros resultados son coherentes con los obtenidos en las publicaciones que valoraron el efecto sobre el EMC con tratamientos combinados de antiVEGF + láser, tanto con el bevacizumab como con el ranibizumab.

Los trabajos que mostraron esta mejoría anatómica con el bevacizumab + láser fueron el de Solaiman⁷³, el de Lee¹⁰² y el PACORES⁷². En todos ellos el tratamiento combinado permitió alcanzar cambios significativos en el EMC a lo largo del seguimiento (que fue distinto en cada uno de ellos).

Por un lado, el estudio de Lee¹⁰² únicamente valoró su efecto al mes y determinó que la mejora anatómica se producía desde tiempos precoces. Además, observó que esta mejora era similar a la producida con el uso del bevacizumab en monoterapia.

El estudio de Solaiman⁷³ se sumó a lo publicado al encontrar una mejora anatómica precoz (al mes) tanto con el uso de IVB en monoterapia como en su combinación con el láser. Además, añadió que, si se le asociaba una sesión de láser a la IVB, se conseguía que la mejora anatómica alcanzada al mes se prolongase hasta el sexto. Con este mejor control anatómico, se observó que la mejora visual adquirida se alargaba en el tiempo (pasó de durar un mes, en el caso de una única IVB, a mantener la mejora hasta el tercer mes, si se le añadía la sesión de láser).

La última de las tres publicaciones que presentó resultados con el tratamiento combinado de bevacizumab + láser fue el estudio PACORES⁷², que mostró que tanto el bevacizumab en monoterapia como en su combinación con el láser permitía un cambio significativo en el EMC, en este caso, a lo largo de los dos años de seguimiento.

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

Nuestro estudio, al igual que los de Lee¹⁰² y Solaiman⁷³, mostraron una mejora anatómica precoz, que en nuestro caso, esta fue valorada desde el tercer mes. Y de forma similar al PACORES⁷², insinuó que la mejora anatómica perdura en el tiempo (nuestro estudio alcanzaría una mejora de un año completo si no se utilizan los test de comparaciones múltiples, como tampoco lo usaron en el estudio PACORES⁷²).

Por otro lado, los resultados en EMC de las publicaciones con tratamientos combinados con el ranibizumab, también mostraron resultados consistentes respecto al nuestro (son los estudios RESTORE⁵⁷, RETAIN⁶¹ y el DRCRnet del año 2010⁵⁶).

Los dos primeros (RESTORE⁵⁷ y RETAIN⁶¹) demostraron que la mejora del espesor macular central era significativa a lo largo del año de seguimiento, tanto en los tratamientos con IVR en monoterapia como en su asociación con el láser. El tercero de los estudios, el DRCRnet del año 2010⁵⁶, se sumaba a la evidencia publicada con una mejora anatómica significativa a lo largo del primer año. En este caso, con el tratamiento combinado de ranibizumab + láser (independientemente de que el láser se utilizara de forma precoz o diferida).

Asimismo, la evidencia científica señala que el anti-VEGF en monoterapia también permite una mejora anatómica significativa. Este hecho se puede observar con los tres anti-VEGF disponibles en el mercado, tanto con el bevacizumab^{68, 70-72, 80, 88, 120} como con el ranibizumab^{57, 58, 61, 120} y el aflibercept^{63, 119}.

No obstante, son pocos los estudios que comparan esta eficacia entre sí, probablemente porque las publicaciones están diseñadas para demostrar diferencias en visión y no anatómicas. En este sentido, algunos autores sugieren que el efecto producido con el tratamiento anti-VEGF en monoterapia es similar a su asociación con el láser en un periodo de seguimiento igual o inferior al año^{57, 61, 73, 102}.

Existe suficiente evidencia de que el uso de anti-VEGF en el EMD permite reducir el espesor macular central^{57, 58, 61, 63, 68, 70-73, 80, 88, 102, 119, 120}. Pero ¿el efecto de mejora anatómica es superior en alguno de los anti-VEGF? Para ello, el estudio DRCRnet publicado en el año 2015⁸⁸ comparó el efecto producido de los tres anti-VEGF vigentes con un año de seguimiento y determinó que el aflibercept resulta superior al ranibizumab y al bevacizumab en la mejora del EMC.

Como la laserterapia ha sido el tratamiento de referencia en el EMD durante años, se quiso valorar si la mejora anatómica demostrada con los anti-VEGF (tanto solos como en combinación con el láser) resultaba superior a la producida con el láser macular en monoterapia.

Algunos trabajos mostraron superioridad del tratamiento anti-VEGF en monoterapia respecto al láser en el control del espesor macular central, tanto en los estudios que utilizaron

| | |
|--|----------------------------------|
| Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/ | |
| Identificador del documento: 957978 | Código de verificación: B0Zvr/WU |
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

6. DISCUSIÓN

el bevacizumab^{70, 72} como en los que usaron el ranibizumab⁵⁷. El estudio RESTORE⁵⁷ señaló, además, que la combinación de ranibizumab + láser resultaba más eficaz que el láser en este aspecto.

Nuestro estudio se suma a lo publicado al revelar que, a los seis meses de seguimiento, el tratamiento combinado resultaba superior al láser, sin encontrar este beneficio al año. Este hecho, posiblemente, se justifica por un mayor control del EMC con el láser en los últimos seis meses, junto a un peor control anatómico con el tratamiento combinado al finalizar el año de seguimiento. Quizás en el grupo de tratamiento combinado se debieron aplicar un mayor número de IVB (se inyectaron 4, comparado con el resto de publicaciones que usaron anti-VEGF, que en general rondan en torno a las 7-9). Por otro lado, a pesar de no encontrar cambios significativos en el EMC a lo largo del año en el grupo de laserterapia, descriptivamente sí se apreció una tendencia a la reducción de su valor (con EMC que pasaron de 385 μm al inicio a 344 μm al año).

Respecto al efecto del láser en monoterapia en el espesor macular central, otros autores coinciden con nosotros, al no apreciar cambios significativos durante el primer año de seguimiento^{56, 57, 73}.

Por último, cabe señalar que nuestro estudio encontró un porcentaje de 47,1 % de pacientes con normalización del espesor macular central al año de seguimiento con el tratamiento combinado, frente al 26,7 % alcanzado con el láser en monoterapia, sin que estas diferencias fuesen significativas. Sin embargo, a los tres y a los seis meses sí se evidenció que el tratamiento combinado resultaba superior al láser respecto a la normalización de los valores del OCT.

En relación a lo expuesto, al año de seguimiento únicamente el estudio RESTORE⁵⁷ ofrece datos sobre proporciones de pacientes con normalización del espesor macular. De forma similar a nuestro trabajo, se hallan porcentajes del 49 % en el grupo de tratamiento de IVR en monoterapia, del 55,1 % en su rama de tratamiento combinado con el láser, y 39,1 % en el de láser. No obstante, en esta publicación, sí se mostró superioridad de los grupos de anti-VEGF (con o sin láser) frente al láser en monoterapia respecto a los porcentajes de normalización del OCT al año. Dado que las cifras son similares a las nuestras, quizás el bajo tamaño muestral de nuestro estudio pudo haber influido en no haber logrado la significación estadística.

6.3.2. VOLUMEN MACULAR

Encontramos pocas publicaciones que hagan mención al volumen macular en el tratamiento del EMD. Las únicas se encuentran en el estudio del DRCRnet publicado en el año 2010⁵⁶ y en el de Lee y colaboradores en el año 2011¹⁰².

En ambos trabajos describieron una reducción del volumen macular que resultó significativa tras la aplicación de los tratamientos anti-VEGF, al igual que sucede en nuestro estudio.

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

Por un lado, el trabajo de Lee¹⁰² valoró la reducción del volumen macular únicamente al mes de seguimiento y mostró que el tratamiento con anti-VEGF, tanto en monoterapia como en su combinación con el láser, permitía reducir este parámetro de forma precoz.

Por otro lado, el trabajo de la DRCRnet del año 2010⁵⁶ también demostraba que el tratamiento combinado de anti-VEGF + láser conseguía reducir el volumen macular a largo plazo. Mientras que su grupo del láser + inyecciones simuladas no modificó el volumen macular de forma significativa a lo largo del seguimiento, los dos grupos con tratamiento combinado sí lo hacían (tanto si se aplicaba el láser asociado a las IVR de forma precoz como diferida).

Nuestro estudio se suma a lo publicado al demostrar que el tratamiento combinado produce una reducción significativa en el volumen macular desde tiempos precoces (al tercer mes). El estudio insinúa una segunda reducción al año, que no resulta estadísticamente significativa si se aplica el test de Bonferroni. Quizás el efecto sobre el volumen macular se produce más lentamente en el tiempo. Estudios con mayor tamaño muestral se hacen necesarios para su evaluación. Por otro lado, entre las publicaciones, no se encontraron datos a este respecto.

En relación al tratamiento de láser en monoterapia, nuestro estudio coincide con el DRCRnet del año 2010⁵⁶, al no evidenciar modificaciones en el volumen macular de sus pacientes a lo largo del seguimiento.

Asimismo, nuestro estudio es el único que señala que el tratamiento combinado resulta superior al láser al permitir una mayor reducción en el mismo a los seis meses de seguimiento.

Por último, es oportuno añadir que no hay datos disponibles de la comparación del efecto en la reducción del volumen macular entre los distintos anti-VEGF. No obstante, como el volumen y el espesor macular central son variables dependientes, es posible que el aflibercept, que mostró superioridad en el EMC en el estudio DRCRnet del año 2015⁸⁸, pudiese también ejercer un mayor efecto en esta variable. Tendrán que realizarse más estudios al respecto.

6.3.3. CORRELACION ANATÓMICO-FUNCIONAL

Nuestro estudio sugiere que alcanzar una adecuada anatomía macular ayuda al pronóstico visual. En este sentido, observó una correlación negativa entre la AV y el espesor macular central, lo que indica que, a mayor grosor macular, menor será la visión que presentan los pacientes en letras ETDRS.

Nuestros resultados son coherentes con otros autores, que también indicaron que hay asociación entre el EMC y la visión. Por un lado, algunos trabajos señalan que los pacientes que presentaron mayores espesores maculares de inicio se relacionaron con una peor AV basal^{88, 96-98}.

| | |
|--|----------------------------------|
| Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/ | |
| Identificador del documento: 957978 | Código de verificación: B0Zvr/WU |
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

6. DISCUSIÓN

Por otro lado, en otras publicaciones se observó que los pacientes con mayores espesores maculares de inicio permitían alcanzar las mayores ganancias visuales tras el tratamiento con anti-VEGF^{57, 60, 88}.

Ambas afirmaciones estarían en consonancia con el *ceiling effect*, que, como ya hemos mencionado en varias ocasiones, indica que, a peor AV inicial, mayor es el potencial de ganancia visual que pueden alcanzar sus pacientes^{57, 60, 88, 120}.

El único estudio que no encontró relación entre la AV y el espesor macular central fue el de Kook y colaboradores⁷⁴. Este hecho puede estar relacionado con la inclusión a su estudio de EMD difusos refractarios a tratamientos previos, incluida la cirugía retiniana, y pacientes con isquemias maculares, lo que probablemente pudo dificultar su recuperación anatómica y funcional.

6.3.4. ESTRUCTURA ANATÓMICA Y PRONÓSTICO VISUAL

En el EMD se ha observado que la afectación de las capas más externas se relaciona con un peor pronóstico visual. En este sentido, se ha señalado que la integridad (previa a los tratamientos anti-VEGF), tanto de la membrana limitante externa (MLE) como de la línea IS/OS (que une los segmentos externos e internos de los fotorreceptores), implica un mejor pronóstico visual entre sus pacientes^{97, 99, 100, 101}.

Nuestro estudio no pudo analizar esta relación, al no encontrar pacientes en la visita basal con alteración de la línea IS/OS. Esta situación es coherente con la buena visión de partida (70 letras ETDRS) y las buenas AV alcanzadas tras el tratamiento combinado (75 letras ETDRS).

Por otro lado, nuestro estudio exhibió que el tipo de EMD también podría influir en la respuesta (tanto anatómica como funcional) del tratamiento combinado de bevacizumab + láser.

De esta forma, encontramos publicaciones que sugieren, al igual que nuestro estudio, que la mejora visual pudiera ser diferente según los diferentes tipos de EMD^{102, 121}.

El estudio de Cheema¹²¹ indica que los EMD que más probablemente mejoran la visión tras el tratamiento con IVB a lo largo de seis meses de seguimiento son los focales (EMD excluidos de nuestro estudio).

Murakami y colaboradores¹²³ señalan que, si se compara la visión entre los diferentes EMD, aquellos con EMD quísticos presentan peores visiones que los que tienen EMD con desprendimiento del neuroepitelio o EMD espongiiformes. En este caso no evaluaron el cambio visual tras el tratamiento. Nuestro estudio no aprecia estas diferencias entre los diferentes grupos en la visita basal.

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

El estudio ALBA muestra que tras el tratamiento combinado se consiguen resultados de AV similares en los EMD E2 y E3 (sin poder valorar su efecto en los EMD E1, ya que no se encontraron pacientes con este tipo de EMD en la visita basal del G2). No obstante, se aprecia una mayor capacidad de mejora visual del tratamiento combinado entre los pacientes con EMD E2 (con diferencias significativas de la AV intra-grupo, sin encontrar este cambio entre las AV de los EMD E3, aunque en éste último, el p-valor rozó la significación). Descriptivamente, se percibe una mejora en la visión de los EMD E3 a lo largo del tiempo, que pasó de 69,5 letras ETDRS a 76,5 letras ETDRS al año. Por ello, se considera que el bajo tamaño muestral pudiese haber influido en no permitir alcanzar la significación estadística en este subgrupo.

El estudio retrospectivo de Koytak¹²⁴ demostraba que los EMD quísticos y con desprendimiento del neuroepitelio conseguían una mayor reducción de grosor macular comparados con los EMD espongiiformes al mes tras la IVB, pero esta reducción no se relacionó con la visión. En nuestro estudio, no se pudo valorar el efecto producido en los EMD espongiiformes y, por tanto, no se pudo comparar con él. No obstante sí se observó que los EMD E3, presentaron la mayor proporción de pacientes con normalización del EMC durante los seis primeros meses tras el tratamiento combinado.

Por otro lado, el estudio de Koleva-Georgieva¹²⁵ no encontró asociación entre el espesor macular central y la visión de su grupo de pacientes con EMD con desprendimiento del neuroepitelio. En nuestro estudio no se pudo evaluar esta asociación, ya que fueron muy pocos pacientes como para realizar correlaciones según el tipo de EMD. Como ya se explicó, no se halló que el tratamiento combinado permitiese modificar la visión en este grupo de pacientes.

Por último, el análisis descriptivo de la publicación de Lee¹⁰² evaluó el efecto anatómico del tratamiento con IVB (con o sin láser) según se tratase de EMD quísticos, difusos, con desprendimiento del neuroepitelio o mixtos. En él, sugería que los EMD mixtos eran los que peores respuestas anatómicas alcanzaban. Nuestro estudio utilizó la clasificación de Panozzo⁴¹, por lo que no eran comparables sus grupos.

Como ya señalamos, el estudio ALBA sugiere que la respuesta anatómica al tratamiento combinado depende del tipo de EMD tratado. En este sentido, añade que mientras se observó un mayor efecto del tratamiento combinado sobre el volumen macular en el caso de los EMD E2, se apreció una mayor acción sobre el EMC si se trata de los EMD E3.

Por otro lado, el ensayo ALBA muestra que los pacientes con EMD quísticos que presentaron puentes retinianos centrales alcanzaron una mayor ganancia visual tras el tratamiento con anti-VEGF. Otros autores, como Al Faran¹²⁶ mostraron resultados similares.

Asimismo, se considera que para alcanzar una adecuada función visual se requiere de una correcta anatomía de la mácula (y no solo foveal). En este sentido, creemos que, para el diagnóstico y seguimiento del EMD, se debería tener en consideración tanto el volumen como

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

6. DISCUSIÓN

el EMC. Ambas son variables dependientes y cuantifican el líquido de forma indirecta. Nuestro estudio sugiere que el tratamiento combinado permite mejorar estos parámetros anatómicos indirectos, precisamente porque consigue reducir el líquido retiniano (cuantificado a través de su medición directa).

Cabe señalar que no tiene porqué apreciarse una alteración simultánea de ambas variables en esta patología. Puede suceder que se encuentren pacientes con afectación del EMC pero con valores de volumen macular dentro de rangos de normalidad (como se observó en la visita basal de nuestro estudio).

Por último, nuestro ensayo sugiere que para una mejora visual se requiere de una adecuada anatomía macular. En esta línea señala que para poder obtener el máximo efecto funcional (en visión), antes se debe producir la mejora anatómica (según sus valores máximos de porcentaje de cambio respecto a su valor basal de la visión, espesor y volumen macular).

■ 6.4. NÚMERO DE TRATAMIENTOS

6.4.1 NÚMERO DE TRATAMIENTOS ANTI-VEGF

Ante la evidencia de que los tratamientos con anti-VEGF en monoterapia pueden ser similares en eficacia a su combinación con el láser^{57, 59, 61, 72, 73, 91, 102}, se ha buscado reducir el número de inyecciones intravítreas necesarias en el manejo del EMD, por la incomodidad para el paciente, por las posibles complicaciones que le pueden acarrear, y por los costes que estas conllevan.

En este sentido, el estudio READ-2⁵⁹ mostró que el tratamiento combinado (anti-VEGF + láser) permitía reducir el número de inyecciones intravítreas comparado con el tratamiento de anti-VEGF en monoterapia (13,3 IVR en el grupo de monoterapia frente a 4,9 IVR en el grupo de tratamiento combinado), con similares resultados visuales a dos años.

Los estudios de menor tiempo de seguimiento parecen no encontrar diferencias tan llamativas. Así, lo relata el estudio RETAIN61, que precisó el mismo número de inyecciones intravítreas (7) en cualquiera de sus grupos de tratamiento, tanto en la rama de tratamiento combinado de IVB + láser, como en los otros grupos de IVB en monoterapia con regímenes de *treat and extend* o *pro re nata*. Debido a que en el grupo de tratamiento combinado el un número de inyecciones estaba pautado por el régimen *treat and extend*, no pudo valorar si el láser podría reducir su número.

Las mejoras visuales relacionadas con un mayor número de tratamientos anti-VEGF fueron analizadas en el apartado 6.2. de la discusión. En esta sección, valoraremos el número de tratamientos aplicados de forma global por los diferentes estudios para conocer el número de tratamientos anti-VEGF que se aplican en el manejo del EMD.

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

En el estudio ALBA se precisaron 4 inyecciones intravítreas al año de seguimiento. Sin embargo, en los estudios con tratamientos anti-VEGF en monoterapia se observó que se aplicaban ≥ 7 inyecciones intravítreas durante el primer año.

En los estudios que usaron el bevacizumab en monoterapia se apreció un número entre 8,6-10 inyecciones al año^{68, 80, 88, 120}. También se observaron cifras similares en aquellas publicaciones con el ranibizumab en monoterapia, con un número que osciló entre 6,8-12 inyecciones intravítreas^{55, 57, 58, 60, 61, 88, 120}. En el caso del aflibercept, casi todas las publicaciones mostraron pautas mensuales^{63, 119}, por lo que el número de tratamientos ascendía a 12 durante el primer año; no obstante, en aquellos estudios en los que se permitieron otros regímenes (*pro re nata* o pautas bimensuales)^{63, 88} esta cifra descendía a 7-10 inyecciones en los doce meses de seguimiento.

A pesar de que la mayoría de los estudios que incluyeron el uso de anti-VEGF en monoterapia obtienen cifras superiores a las nuestras, hubo cuatro artículos que aplicaron un número de tratamientos proporcionalmente inferior a los nuestros: el estudio PACORES⁷² (con 5,8 IVB en dos años), el trabajo de Soheilí⁷⁰ (con 3,1 IVB en dos años), el estudio de Lee¹⁰² (con 1,7 IVB en seis meses) y la publicación de Kook⁷⁴ (con 2,7 IVB en un año). La causa del bajo número de inyecciones aplicadas en estas publicaciones se debió a que: el estudio PACORES⁷² consistía en un estudio retrospectivo sin pautas de retratamientos ni de seguimiento definidas por un protocolo; el trabajo de Soheilí⁷⁰ presentó el criterio de retratamiento más estricto de las publicaciones sobre EMD (EMCS asociado a AV $< 20/40$); el estudio de Lee¹⁰² no pautó dosis de carga inicial y Kook⁷⁴ solo permitió retratar aquellos pacientes que obtuviesen respuestas favorables a las IVB (para evitar tratamientos innecesarios entre sus pacientes que eran refractarios a otras terapias).

Por otro lado, los estudios que valoraron el número de inyecciones intravítreas con los tratamientos combinados de anti-VEGF + láser, publicaron cifras de inyecciones ≤ 9 durante el primer año de seguimiento (valores inferiores a los que se obtienen con los tratamientos anti-VEGF en monoterapia). Este hecho sugiere que la asociación del láser a los anti-VEGF permite reducir el número de inyecciones entre sus pacientes. Así se observó en el estudio PACORES⁷² (con un número de 6,2 IVB en dos años), en el trabajo de Lee¹⁰² (con 1,3 IVB en seis meses), en el de READ-2⁵⁹ (que administró 4,9 IVR en dos años) y en los estudios RESTORE⁵⁷, RETAIN⁶¹ y el DRCRnet⁵⁶ del año 2010 (que precisaron de un número de inyecciones entre 7-9 IVR al año de seguimiento). De ellos, el estudio PACORES⁷², el de Lee¹⁰² y el de READ-2⁵⁹ obtuvieron un menor número de inyecciones intravítreas si se comparan con los otros. Probablemente en el estudio PACORES⁷² se debió a que se trataba de un estudio retrospectivo. En el trabajo de Lee¹⁰² es posible que se relacionase con el hecho de no presentar una dosis de carga de IVB por protocolo. Y en el caso del estudio READ-2⁵⁹, quizás sus pautas de seguimiento trimestrales, no les permitieron aplicar todos los tratamientos que hubiesen sido necesarios en caso de recidiva del EMD.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

6. DISCUSIÓN

Si comparamos las 4 IVB aplicadas en un año en el estudio ALBA, con las 7-9 inyecciones de los otros estudios que usaron tratamientos combinados (RESTORE⁵⁷, RETAIN⁶¹ y el DRRCRnet del año 2010⁵⁶), se extrae que en nuestro estudio se aplicaron un número inferior de inyecciones. El motivo se cree relacionado con los criterios estrictos de retratamiento presentes en nuestro protocolo (que incluía el empeoramiento de la AV >5 letras ETDRS acompañado de engrosamiento >10 % valorado por el OCT). En el estudio ALBA solo se retrató si existía deterioro anatómico y funcional simultáneo. En los otros tres estudios los criterios de retratamiento son más laxos. En el estudio RESTORE⁵⁷ permitieron aplicar nuevamente tratamientos con el empeoramiento del EMC o de la visión (y no ambos a la vez). El trabajo del DRRCRnet del año 2010⁵⁶ mantenía a los pacientes con tratamientos adicionales hasta alcanzar la mejora anatómico-funcional óptima (AV ≥84 letras ETDRS y EMC <250 μm). Por último, el estudio RETAIN⁶¹ utilizaba un régimen de *treat and extend*, por lo que en este estudio se aplicaron más tratamientos pautados por protocolo que en los demás.

Creemos que la asociación de laserterapia al bevacizumab en nuestro estudio ha permitido prolongar el efecto alcanzado por el anti-VEGF, permitiendo reducir el número de inyecciones intravítreas. No obstante, dado que el EMD se trata de una patología recidivante, para alcanzar un buen control anatómico y funcional creemos que se deberían aplicar terapias adicionales utilizando criterios de retratamiento más laxos que los aplicados en nuestro estudio.

Por otra parte, dado que no existe una pauta de tratamiento absolutamente definida para el manejo del EMD, se han publicado diversidad de protocolos de tratamiento con anti-VEGF en la búsqueda del régimen más adecuado en esta afección.

En la Guía de Tratamiento de la SERV publicada en el año 2015³⁶, se describe que aún no se han establecido las pautas de tratamientos más efectivas para el EMD, dejando a cada clínico determinar la dosis de carga de anti-VEGF así como el régimen de tratamiento en el seguimiento (*pro re nata* o *treat and extend*). En este sentido, la ambas pautas se muestran similares en cuanto a resultados visuales o en número de inyecciones intravítreas necesarias⁶¹.

Nuestro estudio se adapta a las pautas vigentes al aplicar una dosis de carga de 3 IVB con posterior pauta de retratamiento *pro re nata* (con IVB o láser según criterio del investigador).

La mayor parte de las publicaciones coinciden que en el tratamiento del EMD se precisa de un número superior a las 6 inyecciones intravítreas (se asocien o no a laserterapia) durante el primer año^{55-58, 60, 61, 63, 68, 80, 88, 119, 120}. Nuestro estudio, sin embargo, precisó de un número de inyecciones de anti-VEGF inferior a este, que como se ha mencionado, está posiblemente en relación con las pautas estrictas de retratamiento. Quizás un número mayor de inyecciones intravítreas y pautas más laxas para la aplicación de tratamientos adicionales hubiesen mejorado nuestros resultados.

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

6.4.2 NÚMERO DE TRATAMIENTOS DE LÁSER

En el grupo de tratamiento de láser en monoterapia del estudio ALBA, se observa que la mediana de sesiones de láser aplicadas a lo largo del año de seguimiento coincidió con el máximo número de terapias que se podían aplicar, según criterios del estudio EDTRS, es decir, 3 sesiones. Por lo que se cree que el tratamiento con láser no permite un buen control anatómico en los casos de EMD difusos.

Los otros trabajos con ramas de laserterapia en monoterapia fueron el BOLT⁶⁸, el DRCRnet del año 2010⁵⁶, el PACORES⁷², el READ-2⁵⁹ y el RESTORE⁵⁷. Los dos primeros (el estudio BOLT⁶⁸ y el DRCRnet del año 2010⁵⁶) precisaron el mismo número de tratamientos de láser que nuestro estudio durante el primer año (3 sesiones). Las otras tres publicaciones, sin embargo, mostraron un número inferior de tratamientos de laserterapia macular. Los pacientes del grupo de láser del estudio PACORES⁷² precisaron de 2,2 tratamientos de láser en dos años de seguimiento. Los del trabajo de Soheilian⁷⁰ necesitaron de una media de una única sesión de láser a lo largo de dos años. Los del estudio READ-2⁵⁹ requerían de una media de 1,3 sesiones de láser en dos años. Y los del trabajo RESTORE⁵⁷ precisaron de 2,1 tratamientos de láser durante el primer año. Los motivos del menor número de tratamientos aplicados por estos trabajos se detallan a continuación: por un lado, el estudio PACORES⁷² se trata de un estudio retrospectivo; por otro lado, en la publicación de READ-2⁵⁹ se permitió retratar con IVR en el seguimiento; el estudio Soheilian⁷⁰ presentaba el criterio de retratamiento más estricto de todas las publicaciones sobre manejo del EMD (EMCS asociado a AV <20/40); y por último el estudio RESTORE⁵⁷ posiblemente obtuviese un menor número de tratamientos aplicados por incluir un 47,7 % de pacientes con EMD focales en su grupo de estudio.

En todos los estudios que incluían el láser como opción terapéutica, se guiaban por los criterios de retratamiento publicados por el estudio ETDRS en el año 1985^{55-57, 59, 63, 68, 70, 120}. Nuestro estudio también se acogió a estas normas.

Dado que el EMD se trata de una patología multifactorial, creemos que resulta beneficioso asociar tratamientos con diferentes mecanismos de acción, ampliando así el abordaje de esta patología.

En nuestro caso, mientras que los anti-VEGF permiten un mayor efecto en la reducción de la exudación y en la obtención de mejoras visuales, el láser ayuda a sellar el efecto alcanzado por ellos, bloqueando los puntos de fuga de líquido y reduciendo con ello las recidivas.

Sobre este asunto, podemos preguntarnos si existe un momento óptimo para la aplicación del láser en la pauta combinada con anti-VEGF. Para resolver esta cuestión, el estudio DRCRnet del año 2010⁵⁶ valoró la eficacia del tratamiento combinado con 4 dosis de carga de IVR

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

6. DISCUSIÓN

asociadas a láser temprano (-Lp- en los siguientes 3-10 días) o a láser diferido (-Ld- si se aplica a partir del sexto mes). No se encontró diferencias significativas en la visión entre ambos grupos de tratamiento ni a uno y ni a dos años de seguimiento. Este hecho, sugiere que el momento de aplicación del láser parece no influir en los resultados visuales. En nuestro estudio, en el grupo de tratamiento combinado se aplicó una sesión de láser un mes tras la última dosis de las 3 IVB de carga, con la finalidad de afianzar la mejora alcanzada por estos fármacos. Quizás otra opción terapéutica adecuada sería aplicar el láser entre la segunda y la tercera inyección del anti-VEGF. Con esta pauta se aprovecharía, por un lado, el efecto de los anti-VEGF previos para la mayor penetrancia del láser y, con ello, conseguir un mayor efecto de sellado. Por otra parte, se dejaría un último anti-VEGF inyectado tras el láser que le ayudaría a prolongar su efecto. Esta hipótesis no ha sido planteada en otras publicaciones, por lo que se precisa de estudios para su valoración.

Por último, en los estudios con grupos de tratamiento combinado (anti-VEGF + láser) se observa como se prefiere el uso del anti-VEGF respecto al láser como opción terapéutica en caso de retratamientos^{56, 57, 59, 61, 102}. En nuestro estudio también se aprecia lo mismo, con una mediana de retratamientos de láser de cero en el G2 durante el año de seguimiento.

6.4.3. NÚMERO DE TRATAMIENTOS Y ANATOMÍA

El estudio ALBA sugiere que el tipo de EMD podría influir en la respuesta al tratamiento y que, por tanto, debería ser tenido en cuenta a la hora de planificarlo. En este sentido mostró que los EMD E3 precisaron de más tratamientos que los EMD E2. Por lo que se cree que la pauta de tratamiento establecida en nuestro estudio es una buena opción en caso de EMD quísticos, pero no se ajusta tan bien en los EMD E3. Quizás en estos últimos, pautas con un mayor número de tratamientos anti-VEGF (como 5 dosis de carga inicial) pudieran ser beneficiosas en su manejo. Sobre esta cuestión no se encontraron datos en otras publicaciones.

Por otro lado, nuestro estudio también insinuó que aquellos pacientes que mejoraron anatómicamente (normalizaron el volumen macular y redujeron el espesor macular central) lo consiguieron con un menor número de tratamientos aplicados. El estudio READ-2⁵⁹ también publicaba datos similares a los nuestros, e indicaba que aquellos pacientes que lograban resoluciones anatómicas precisaban de un menor número de inyecciones anti-VEGF.

6.5. ISQUEMIA MACULAR

El EMD que se asocia a una situación de isquemia macular (IM) conlleva un peor pronóstico visual tras su tratamiento, si se compara con aquellos en los que no hay compromiso de la vascularización foveal^{36, 127}. Por este motivo, en muchas de las publicaciones excluyeron este tipo de EMD^{68, 72, 73, 120}.

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

En este sentido, el estudio de Chung¹²⁷ publicaba que en su grupo de pacientes con EMD e IM >1 mm² empeoraban su visión tras el tratamiento anti-VEGF (IVB); sin embargo, en la rama con pacientes sin IM alcanzaron mejoras visuales.

Por otro lado, el trabajo de Bonini-Filho¹²⁸ observó que en sus pacientes con isquemias maculares severas, el tratamiento anti-VEGF, sí permitía mejorar la visión. Por ello, recomendaban su uso como opción terapéutica en este tipo de pacientes e insinuaban que el tratamiento con antiangiogénicos no supone una desventaja en todos los pacientes con IM.

Dado que uno de los efectos del bloqueo del VEGF es disminuir la vascularización, una de las complicaciones que se ha descrito con su uso es el aumento del FAZ y, en consecuencia, un empeoramiento de la situación de isquemia macular. Por este motivo, el uso de los antiangiogénicos ha sido cuestionado en los pacientes que padecen de un deterioro del flujo vascular, especialmente en la región macular.

Este hecho se constataba en la publicación de Feucht¹²⁹ que observó un aumento significativo de los valores del FAZ en sus pacientes con EM (tanto de causa diabética como por trombosis venosas) tras la aplicación del anti-VEGF, y sucedía, además, desde momentos precoces del seguimiento (6-8 semanas).

Otros trabajos, sin embargo, no encontraron modificaciones en el FAZ de sus pacientes tras el uso de anti-VEGF. Este hecho se observó en casos de pacientes diabéticos sin signos de IM publicado en el BOLT⁶⁸ o en aquellos pacientes con IM severas en los estudios de Kook⁷⁴ y de Bonini-Filho¹²⁸.

El trabajo de Erol¹³⁰, intentó dar respuestas a las diferencias en las modificaciones del FAZ halladas en los artículos. En este estudio se mostró que los cambios producidos en el FAZ tras el uso de anti-VEGF sucedían en pacientes con RDNP moderadas, pero no en casos de RDNP severas o proliferativas. La relación entre el grado de RD y el FAZ propuesto por Erol¹³⁰, estaba en consonancia con las apreciaciones publicadas por Kook⁷⁴ y Bonini-Filho¹²⁸.

Nuestro estudio permitió la inclusión de pacientes con IM no muy avanzadas. En la visita basal se observó que un 35,7 % de los pacientes del G1 y un 47,1 % de los del G2 presentaban isquemia macular. Este hecho, puede suponer que nuestros pacientes alcancen una peor respuesta visual al tratamiento, si se comparan con aquellos estudios que no los incluyeron^{68, 72, 73, 120}.

La ganancia visual del estudio ALBA a un año de seguimiento (+6 letras ETDRS) resultaba inferior a la alcanzada por los otros trabajos que no incluyeron pacientes con IM y ofrecieron este dato: el estudio PACORES⁷² alcanzó una ganancia de +11,3 letras ETDRS y el BOLT⁶⁸ de +8 letras ETDRS. Estas diferencias en ganancia visual se pueden justificar, fundamentalmente

| | |
|--|----------------------------------|
| Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/ | |
| Identificador del documento: 957978 | Código de verificación: B0Zvr/WU |
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

6. DISCUSIÓN

por el mayor potencial de ganancia visual que tienen los trabajos que excluyeron a los pacientes con IM (el PACORES⁷² y el BOLT⁶⁸). Ambos estudios partieron de visiones basales más bajas que el ensayo ALBA (el *ceiling effect*). No obstante, no se puede descartar que el estado de isquemia macular no tenga su papel en las diferencias visuales observadas.

Por otro lado, respecto a la modificación del FAZ, en nuestro estudio se observó que un tercio de los pacientes aumentaron el FAZ en más de 0,1 mm³ desde la visita basal hasta el año de seguimiento en ambos grupos de tratamiento, sin evidenciarse diferencias significativas entre grupos. Como indicaba la publicación de Erol¹³⁰, nuestros pacientes presentaban RDNP moderadas en su mayoría, y quizás por ese motivo aumentaron el FAZ. No obstante, dado que el cambio del FAZ se encontró también en el tratamiento con laserterapia, no se relacionó con el tratamiento anti-VEGF.

La única publicación que valoró el cambio de FAZ a lo largo del tiempo en el grupo de láser fue el estudio BOLT⁶⁸, sin hallar cambios en su valor.

6.6. EFECTO SOBRE PROGRESIÓN DE LA RD

Numerosos trabajos han mostrado que los anti-VEGF pueden conseguir reducir la severidad de la RD entre sus pacientes^{35,56,68}. Por este motivo, se están utilizando fuera de indicación para el control de los neovasos retinianos con actividad en pacientes a los que se les ha realizado la panretinofotocoagulación³⁶, previo a vitrectomías, o para el control de hemorragias vítreas o glaucoma neovascular¹³¹.

En nuestro estudio no se observó datos de progresión de la RD en el grupo de tratamiento combinado (IVB + láser). Sin embargo, en el grupo de láser en monoterapia hubo que excluir tres pacientes por progresión de su RD a estadios severos o proliferativos. Nuestro estudio se suma a lo publicado y sugiere un efecto protector del anti-VEGF en la progresión de la RD.

6.7. FUNCIÓN VISUAL. TEST NEI VFQ-25

Para valorar el efecto de los tratamientos aplicados en la vida de los pacientes, se debe tener en cuenta la percepción que ellos tienen de su calidad visual antes y después de aplicarlos. Estas mediciones nos ayudan a comprender la utilidad que tienen las terapias aplicadas para nuestros pacientes, y si el esfuerzo realizado con ellos, supone una mejora en su vida cotidiana.

En nuestro estudio, los pacientes al año de seguimiento refirieron tener una buena calidad visual en ambos grupos de tratamiento, con una puntuación global de 0,758 con el láser y de 0,825 con el tratamiento combinado. Entre grupos, se observó que en el ítem de “la visión general” el tratamiento combinado obtuvo valores que indicaron una mejor calidad visual si se comparaba con el láser (con un rango de puntuación de 0,8-0,6 frente al 0,6-0,6 del láser).

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

No obstante esta diferencia no se llegó a demostrar como significativa aunque su p-valor entre grupos se aproximó a la significación con un valor de 0,053. Nuestro estudio no pudo determinar si los pacientes evidenciaron un cambio en su calidad visual tras el tratamiento, ya que no se realizó el test de función visual NEI VFQ-25 al inicio del estudio.

Dos publicaciones valoraron la calidad visual adquirida por los pacientes a través del test de función visual (BEVORDEX⁸⁰, RESTORE⁵⁷). En ellas se obtuvieron resultados similares a los nuestros, en el que se evidenció una buena calidad visual de los pacientes tras el tratamiento anti-VEGF aplicado.

El estudio BEVORDEX⁸⁰ demostró una mejora en la calidad de la visión de sus pacientes tras el tratamiento con IVB o con la dexametasona, con puntuaciones globales de 0,77 al año. En el caso del RESTORE⁵⁷, se obtuvo puntuaciones globales de 0,82 en el grupo de IVR en monoterapia, de 0,762 en el tratamiento de IVR + láser y de 0,753 en el grupo de tratamiento con láser en monoterapia.

En relación a los resultados globales de los estudios RESTORE⁵⁷ y ALBA, se puede observar como las puntuaciones alcanzadas con los tratamientos de láser resultaron algo inferiores a las obtenidas en los casos de tratamientos con anti-VEGF. Con ello, creemos que aunque el láser permite alcanzar una buena calidad visual entre sus pacientes, el tratamiento con anti-VEGF (asociados o no a él) consiguen un plus en la mejora de la calidad visual.

6.8. FACTORES SISTÉMICOS QUE INFLUYEN EN EL EMD Y EN LA RD

Como ya se expuso en la Introducción, la prevalencia de la RD y del EMD depende entre otros factores del tipo de diabetes, el tiempo de evolución de la enfermedad, el control glucémico, la TA y el uso de tratamientos, tales como los fenofibratos. En el caso de la RD también se debe contemplar la edad del paciente y los IECAS, y en el caso de los EMD, el uso de la insulina y la etnia.

En nuestro estudio no encontramos diferencias estadísticamente significativas entre grupos respecto a la edad, al tipo de diabetes o la raza (ya que son todo hispanos). Por otro lado, se realizó un control de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) más importantes (glucemia, TA y dislipemia) a lo largo de todo el año de seguimiento. Tampoco hubo pacientes que iniciaran tratamientos con fenofibratos durante el estudio.

Respecto a los FRCV, comentar que se encontraron diferencias estadísticamente significativas de los valores de frecuencia cardiaca (FC) no solo en la visita basal sino a los doce meses. No obstante estas diferencias no se consideran clínicamente relevantes, ya que sus parámetros se encuentran dentro de rango de normalidad según la American Heart Association¹¹⁶, que considera normal valores de frecuencia cardiaca entre 60-100 latidos por minuto en situación de descanso.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

6. DISCUSIÓN

En el caso de la tensión arterial diastólica (TAD), en el G1 se observó un cambio significativo intra-grupo, con una aparente reducción de TAD de 80 a 73 mm Hg. No obstante, la American Diabetes Association (ADA)⁸ establece que las dianas terapéuticas para un buen control tensional en los pacientes diabéticos mayores de 65 años (como es nuestro caso) han de ser más laxas, por lo que considera normales las tensiones por debajo de 140/90 mm Hg. Por este motivo, tampoco consideramos clínicamente relevante esta significación, ya que en ambos casos se consideraría que se encuentran en rango de normalidad.

Con todo ello, consideramos que el control de los factores externos que pudiesen influir en la evolución del EMD durante nuestro estudio es adecuado. Y en consecuencia, que los resultados obtenidos se justifican por los tratamientos aplicados.

El READ-2⁵⁹ ha sido el único estudio que valoró datos analíticos no solo en la visita basal, sino a lo largo del seguimiento. Y describió que “el pequeño cambio en la HbA1c encontrado entre la visita basal y el 24º mes, en la mayoría de los pacientes no se correlaciona con su magnitud del cambio ni con su resultado visual”. Asimismo, este estudio no encontró correlación entre la duración de la DM y la visión. Cabe señalar que la duración de la DM, que sí es frecuente que se valore al inicio de los estudios sobre EMD^{55-57, 60, 68, 70, 80, 119}, no fue analizado en el ALBA.

■ 6.9. SEGURIDAD

Los posibles efectos locales y sistémicos de los anti-VEGF han sido expuestos en el apartado 2.4.6. de la Introducción.

La mayoría de los artículos publicados refieren un buen perfil de seguridad tanto para el bevacizumab como para el ranibizumab y el aflibercept^{56-58, 60, 61, 63, 70-72, 80, 88, 102, 118-120}.

A continuación, analizaremos los efectos locales y sistémicos acaecidos en el ALBA.

En primer lugar, respecto a las complicaciones locales, nuestro estudio no mostró complicaciones de gravedad como endoftalmitis, agujeros retinianos o desprendimientos de retina en ninguno de los dos grupos de tratamiento.

Por un lado, aunque descriptivamente se aprecia un incremento de las cataratas nucleares en el G2, el bajo tamaño muestral no permite extraer datos concluyentes en cuanto a la progresión de las cataratas.

En relación a la PIO, se observó que las IVB produjeron un aumento significativo de PIO (de 1-2 mm Hg) en su medición una hora después de su aplicación. Este hecho está justificado por el incremento en el volumen intraocular al inyectar 0,05 ml del fármaco. No obstante, este aumento de PIO (que se mantuvo en rangos de normalidad con valores entre 18-19 mm Hg tras la inyección) resultó transitorio, de forma que se recuperaron los valores de inicio en

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

la siguiente revisión (de 17 mm Hg). Asimismo, no se encontraron diferencias en cuanto al valor de PIO de los pacientes entre ambos grupos de tratamiento a lo largo de todo el año de seguimiento.

Los estudios que han analizado la relación entre los tratamientos prolongados de anti-VEGF y la PIO se han realizado fundamentalmente en pacientes con DMAE. Las proporciones de los pacientes que presentan elevaciones de PIO de forma sostenida varían según las publicaciones entre 3,45-11,6 %¹³². Asimismo, dado que el aumento de PIO puede suceder de forma diferida en el tiempo, se recomienda su control, especialmente en casos de tratamientos prolongados¹³². En nuestro estudio hubo dos pacientes (uno de cada grupo) que precisaron iniciar tratamientos hipotensores durante el estudio (lo que supuso el 0,035 % de los pacientes). Al encontrar aumentos de PIO en ambos grupos se cree que pudiese no estar relacionado en estos casos con el tratamiento pautado, aunque no se puede descartar en el caso del paciente del G2. Quizás un mayor tiempo de seguimiento y un mayor tamaño muestral sería necesario para su adecuada valoración.

Por otro lado, el desarrollo de MER tras el uso de laserterapia ha sido descrito desde que se comenzó con su utilización. En el año 1988, Mester y colaboradores¹³³ publicaban un estudio retrospectivo de 2000 ojos tratados con láser por agujeros retinianos y degeneraciones periféricas. En este trabajo se mostró que, en un periodo de seguimiento de dos años, el láser ocasionó el desarrollo de MER en el 0,2 % de los pacientes tratados y añadía que, en caso de tratamientos de láser más extensos, se asociarían con una mayor incidencia de esta patología.

De acuerdo a lo expuesto, nuestro estudio también apreció un aumento en la proporción de MER en ambos grupos de tratamiento. Sin embargo, el láser en monoterapia mostró un incremento más marcado de esta patología (en el análisis por protocolo se pasó de dos pacientes al inicio a seis al año en el G1 comparado con el aumento de cuatro a seis pacientes en el G2, asimismo se tuvo que excluir un paciente por el desarrollo de MER evolucionada en el G2).

El control de los exudados maculares por medio de la retinografía y del OCT a lo largo del seguimiento, mostró una reducción de los mismos solo en el grupo de tratamiento combinado. En el grupo de laser en monoterapia se apreció un aumento de la proporción de los exudados duros a lo largo del año de seguimiento. Se cree que esta apreciación, no está relacionada con las terapias sino con su capacidad de controlar la exudación macular. Lo que sugiere que el tratamiento combinado resulta más efectivo en este aspecto que el láser.

Una de las mayores preocupaciones del uso de anti-VEGF intravítreos son los efectos secundarios sistémicos que pudiesen acarrear.

Como ya hemos expuesto, en las publicaciones se ha descrito un buen perfil de seguridad con su uso intraocular^{56-58, 60, 61, 63, 70-72, 80, 88, 102, 118-120}. En este aspecto, el metaanálisis de Vigili¹¹⁸ publicado por la Cochrane en el año 2014 informaba que no se encontraron diferencias en

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

6. DISCUSIÓN

eventos tromboembólicos entre los pacientes diabéticos tratados con anti-VEGF comparados con los controles, independientemente de que se tratasen con bevacizumab, ranibizumab o aflibercept.

Sin embargo, en otras publicaciones sí se ha descrito un riesgo aumentado de eventos sistémicos con su uso. El metaanálisis de Schmid y colaboradores⁵⁴ así lo demostraba en pacientes con DMAE, al observar un aumento del riesgo de eventos de gravedad con el uso de cualquiera de los anti-VEGF vigentes (bevacizumab, ranibizumab o aflibercept). Asimismo, el estudio RISE-RIDE⁵⁵ con pacientes diabéticos señalaba que el total de eventos relacionados con la inhibición del VEGF aumentaba en los grupos que usaron ranibizumab, según los criterios del APTC¹³⁴ (*Antiplatelet Trialist Collaboration*).

El estudio APTC¹³⁴ determinó el beneficio del tratamiento con antiagregantes plaquetarios en aquellos pacientes con alto riesgo de padecer eventos vasculares oclusivos. La importancia de este estudio para la oftalmología consiste en que nos ayuda a evaluar cuáles son los fenómenos que se deben analizar para la valoración del riesgo tromboembólico. Estos son: el infarto de miocardio no fatal, el ictus no fatal y la muerte de causa vascular.

En nuestro estudio, ninguno de los pacientes del grupo de laserterapia desarrolló alguno de estos efectos secundarios, mientras que en el grupo de tratamiento combinado un paciente tuvo un infarto no fatal. Se trató de un paciente diabético, HTA, obeso que además presentaba complicaciones renales por la diabetes. El infarto sucedió 6 meses tras la última dosis del bevacizumab.

Al tratarse de un número tan reducido de pacientes no se pueden extraer conclusiones al respecto.

Además, los pacientes diabéticos presentan un riesgo aumentado de padecer este tipo de eventos por la diabetes *per se*.

Asimismo, el estudio APTC¹³⁴ refería que los pacientes de edad avanzada, hipertensos y diabéticos presentaban un mayor riesgo de eventos oclusivos comparados con los demás de su mismo grupo (tanto dentro de los de alto como los de bajo riesgo de padecer eventos tromboembólicos).

En este sentido, el MSC informó en el año 2007¹⁰ que hasta un 20 % de los diabéticos de diez años de evolución han padecido algún evento cardiovascular (infarto de miocardio o ictus). Igualmente, señaló que la presencia de FRCV en los DM2 se asoció con un mayor riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares, lo que causaba el 75 % del total de muertes de la población diabética.

Por otro lado, se ha demostrado que el incremento de glucemia *per se* está implicada con el aumento del riesgo de eventos vasculares oclusivos (al causar daños en el árbol vascular).

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

En este sentido, por cada 1 % de aumento de la HbA1c se produce un aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular del 18 %¹³⁵. Asimismo, los estudios INTERHEART¹³⁶ E INTERSTROKE¹³⁷ publicaron un riesgo poblacional atribuible a la diabetes de infarto agudo de miocardio del 16 % en mujeres y del 8 % en varones, así como de cualquier tipo de ictus del 5 %, sin distinguir entre sexos. Si a la diabetes se le suman otros FRCV, como son la HTA o la dislipemia, se ha descrito que este riesgo aumenta aún más^{8,135}.

Al valorar el tipo de pacientes presentes en nuestro estudio se observa que se trata de pacientes diabéticos, de edad avanzada e hipertensos en su mayoría, por lo que son personas que *per se* tienen un riesgo aumentado de padecer eventos oclusivos vasculares. De hecho, prácticamente todas las publicaciones que valoran tratamientos para el EMD incluyen este perfil de pacientes.

Por este motivo, consideramos que los estudios de seguridad deben analizar con cautela los riesgos cardiovasculares en este tipo de pacientes y diferenciar el riesgo atribuible por las propias características de los pacientes incluidos en los estudios del riesgo generado por los tratamientos aplicados (en nuestro caso, el anti-VEGF).

En este sentido, el metaanálisis de la Cochrane¹¹⁸ sobre tratamientos en el EMD, si lo analizó y determinó que los pacientes diabéticos incluidos en los estudios presentaron un riesgo bajo de desarrollo de eventos cardiovasculares (<5 %); además, no encontró diferencias entre los pacientes tratados con anti-VEGF y los controles. En consecuencia, diferencias en eventos cardiovasculares inferiores al 5 % se deben considerar con cautela.

Asimismo, alguna de las publicaciones que intentaron obtener datos sobre seguridad con el uso de los anti-VEGF señalaba que se precisan de estudios de grandes dimensiones para ofrecer resultados con rigor científico. Añadían que los estudios que se incluyen en los análisis no presentan una potencia suficiente para la adecuada valoración del riesgo cardiovascular de los anti-VEGF¹³⁸.

Otra de las preocupaciones, de actualidad, es si tratamientos prolongados con anti-VEGF o tratamientos bilaterales pueden aumentar el riesgo de los efectos sistémicos, concretamente, el riesgo de eventos vasculares oclusivos.

El metaanálisis de Avery¹³⁹ reveló un posible aumento de eventos oclusivos vasculares en pacientes con tratamientos prolongados de anti-VEGF en el EMD (al analizar estudios con inyecciones intravítreas mensuales).

En la ficha técnica del Avastin®⁶⁶, sin embargo, se describe que mientras que la crisis hipertensiva, la proteinuria y las hemorragias mucocutáneas son efectos dosis dependiente, en el caso de los eventos oclusivos vasculares, no lo son. Por ello, al no relacionarse con la dosis, pueden suceder en cualquier momento del tratamiento.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

6. DISCUSIÓN

Asimismo, el estudio de Wang y colaboradores¹⁴⁰ tampoco relacionaba la dosis aplicada con un mayor efecto sistémico. Además, demostraba que la IVB aplicada unilateral o bilateral de forma simultánea producía reducciones en los niveles del VEGF plasmático similar en ambos casos.

La evidencia científica indica que las IVA y las IVB pasan al torrente circulatorio y producen una reducción del VEGF plasmático, que se mantiene durante un mes. Este efecto no se aprecia cuando se utiliza el ranibizumab; en concreto, este, aunque sí puede pasar al torrente sanguíneo, no induce cambios en los niveles de VEGF plasmático tras su aplicación¹⁴¹⁻¹⁴⁵.

Se estima que el ranibizumab produce este menor efecto sistémico por su rápida eliminación, y esta se relaciona con su estructura molecular. La porción Fc de la inmunoglobulina que forma parte del bevacizumab y del aflibercept se elimina por catabolismo proteico y tarda unas tres semanas en degradarla. El ranibizumab, sin embargo, carente de esta porción, se puede eliminar en horas por catabolismo proteico y por vía renal^{143, 145}.

Como cualquiera de los tres anti-VEGF pasa al torrente circulatorio, la siguiente cuestión es si la cantidad de fármaco que llega es capaz de inducir efectos sistémicos.

El estudio de Bakbak¹⁴⁶ demostró que los pacientes con EMD bilaterales, cuando se les aplicaba el bevacizumab en uno de los ojos, podían experimentar una mejora del espesor macular central del ojo no tratado. Este beneficio del tratamiento en el ojo contralateral no se apreciaba cuando se utilizaba el ranibizumab. Por tanto, se considera que, aunque las concentraciones plasmáticas de anti-VEGF son bajas, sí son capaces de producir efectos sistémicos. Sobre esta cuestión, concretamente, la publicación de Avery farmacocinetics¹⁴⁵ señalaba que los anti-VEGF eran agentes muy potentes en su concentración inhibitoria para alcanzar el 50 % del efecto (IC50), incluso con valores del fármaco en rango subnanomolar.

Por último, cabe mencionar que en nuestro estudio dos personas fallecieron en el grupo de tratamiento combinado (una, como evolución final de un tumor pulmonar que no había sido diagnosticado previo a la inclusión en el estudio y la segunda, por una sepsis meningocócica). Suponen un 0,035 % de muertes en el estudio (dos defunciones entre 57 pacientes). En ambos casos se trataron de causas aparentemente no relacionadas con el tratamiento de estudio. En otras publicaciones también se describieron fallecimientos que no pudieron relacionarse con los tratamientos aplicados a lo largo del seguimiento en proporciones similares, como se puede observar en el estudio RESTORE⁵⁷ (nueve fallecimientos entre 345 pacientes, un 0,026 % en un año), en el trabajo de Soheilian⁷⁰ (con ocho muertes entre 150 pacientes, 0,053 % en dos años), en el estudio del DRCRnet del año 2010⁵⁶ (2 % en dos años) o en el RESOLVE⁵⁸ (un fallecimiento entre 151 pacientes, 0,007 %).

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

■ 6.10. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

Entre las limitaciones del estudio se encuentra, en primer lugar, el bajo tamaño de la muestra; para obtener resultados más robustos se precisa de un mayor tamaño muestral.

En segundo lugar, la elevada proporción de pérdidas de pacientes en el estudio (43,7 %). Este hecho ha condicionado que se realice un análisis estadístico por protocolo y relegar el análisis por intención de tratar a un segundo plano.

En tercer lugar, el periodo de seguimiento. A pesar de que se realiza un seguimiento a un año, que resulta adecuado, algunas publicaciones señalan que para evaluar tratamientos en el EMD se deberían considerar seguimientos de al menos dos años⁵⁰.

En cuarto lugar, la buena AV de los pacientes al comienzo del estudio condicionan los resultados de la visión. Por un lado, debido al *ceiling effect*, los pacientes de nuestro estudio presentan poco margen de mejora visual. Por otro lado, los resultados no son extrapolables a una población diabética general, sino a un grupo de pacientes diabéticos con EMD y buenas AV de inicio.

En quinto lugar, debido a la rigidez de los criterios de retratamientos, se pautó un número inferior de anti-VEGF comparado con las otras publicaciones.

En sexto lugar, los resultados anatómicos no ofrecen resultados robustos. Esto es debido a que el estudio fue diseñado para obtener diferencias estadísticas en visión y no anatómicas. Por tanto, las ideas que se extraen de nuestro estudio precisarán de investigaciones futuras.

En séptimo lugar, no se pudo evaluar la seguridad. Precisamente, por el bajo tamaño muestral.

En último lugar, no se realizó el test de función visual al inicio del estudio. Por este motivo, no se pudo valorar el cambio en la apreciación de la calidad visual de los pacientes que se produce tras aplicar los tratamientos.

■ 6.11. DECLARACIÓN DE INTERÉS

Las personas implicadas en el estudio declaran no tener conflicto de interés con ninguna farmacéutica.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |



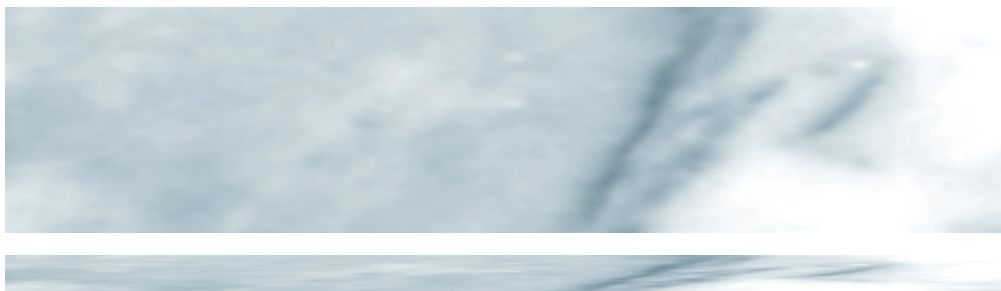
Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

CONCLUSIÓN



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

Los resultados del estudio ALBA con un año de seguimiento sugieren que el tratamiento combinado de inyecciones bevacizumab + láser supone una alternativa eficaz en el manejo de los edemas maculares diabéticos difusos no traccionales. Con él se alcanzan mejorías en la agudeza visual y reducciones del engrosamiento macular a lo largo del seguimiento. Asimismo se muestra superior al láser especialmente en la mejora de agudeza visual en cualquiera de los momentos del seguimiento de los pacientes.

Cabe añadir que en el estudio se encuentran indicios de que el tipo tomográfico de EMD podría influir en la respuesta al tratamiento. Los EMD con desprendimientos serosos posiblemente requieran de tratamientos más intensivos. Por ello, consideramos que estudios futuros se deberían realizar para poder planificar mejor los tratamientos pautados en esta afección.

The one year follow up outcomes of the ALBA study suggest that combined treatment (bevacizumab + laser) seems to be an effective option in the management of the diffuse and non tractional diabetic macular edema. This therapy improved visual acuity and reduced macular thickness throughout the follow-up. Furthermore, it has proven to be superior to laser therapy with regard to visual acuity improvement over the twelve months follow-up. In addition, there are indications in the study that suggest that the anatomical type of DME classified by OCT could influence treatment response. DME with serous macular detachment may possibly require more intensive treatments. Hence, we consider that future studies should be realized to obtain more information on how to improve treatment plans in DME.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

ANEXOS



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

CONSENTIMIENTO INFORMADO del ENSAYO

Ha sido invitado a participar en el estudio *“Ensayo clínico multicéntrico aleatorizado de tres grupos paralelos para estimar la eficacia de la Triamcinolona acetónido y el Bevacizumab asociados a la rejilla láser para el tratamiento del edema macular diabético difuso no traccional”*.

De él esperamos averiguar cual de estos tratamientos es el más efectivo en el manejo del edema macular diabético difuso no traccional

Ha sido seleccionado como posible participante en este estudio por presentar este tipo específico de edema macular diabético.

- Su participación en este estudio es enteramente voluntaria.
- Su decisión de participar o no, no le perjudicará a usted en ningún caso. Si decide participa es libre de retirar su consentimiento en cualquier momento sin perjuicio alguno para usted.
- Le informarán puntualmente si se descubre alguna información nueva que pueda afectar su estado de salud esté o no relacionado con el objeto del estudio.
- Mientras participa en este estudio debe informar a los investigadores si desea participar en otro proyecto de investigación diferente.
- Cualquier dato que se pueda publicar en revistas científicas no revelará en ningún caso su identidad.
- Los investigadores no reciben remuneración económica por el estudio que le están llevando a cabo.
- En ningún caso el estudio le supondrá a Vd. costo alguno.
- A discreción del investigador principal los sujetos pueden ser retirados en este estudio debido a circunstancias concretas.
- Los investigadores encargados le habrán dado instrucciones concretas del estudio que se le va a hacer, sus riesgos y lo que se espera de Vd. y le habrán pedido que firme el protocolo de información.
- Si tiene preguntas, esperamos que nos las haga. Si tiene cualquier pregunta adicional más adelante igualmente debe hacérsola y se le responderá.
- Hasta los últimos años, para tratar el edema macular diabético difuso sólo se contaba con el láser en rejilla, sin embargo los resultados de su uso en solitario no son muy buenos. Así, el láser consigue mantener más o menos estable la visión en un 50% de los casos y produce mejoría visual sólo en un 3% de los pacientes a los que se les aplica. Por ello y por el descubrimiento de los mecanismos biológicos responsables del edema se han empezado a utilizar de manera rutinaria unos medicamentos denominados “antiangiogénicos”. Estos fármacos actúan disminuyendo la exudación desde los vasos que es la responsable del edema macular.
- Ninguno de ellos tiene aceptado su uso intraocular para esta indicación por lo que para su uso en la práctica clínica diaria hay que solicitar su uso compasivo.

257

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

8. ANEXO 1

- Entre los dos fármacos incluidos en este ensayo (Triamcinolona y Bevacizumab) existen algunas diferencias. Mientras uno parece más efectivo en los edemas más importantes también parece que su eficacia es menos duradera. Aún se desconoce cual es el fármaco más efectivo de los dos y cual tiene un efecto más duradero en combinación con el láser. Precisamente ese el objetivo de este estudio.
- Después de analizar los resultados de los tratamientos de nuestros pacientes y de numerosos estudios que se han llevado a cabo en Europa y Estados Unidos, hemos pensado que una de estas 2 alternativas puede ser la más beneficiosa para los pacientes que como usted tienen un edema macular diabético difuso no traccional: 1) Rejilla láser, que actúa como patrón de referencia por ser el tratamiento actualmente aceptado para el EMDNT 2) Triamcinolona (inyección única de 4 mgr) seguido de laserterapia. 3) Bevacizumab (1.25 mgr al inicio, semana 6 y 12) seguida de laserterapia. Cada una de estas alternativas tiene su punto fuerte y su punto débil, por lo que la única forma de obtener una respuesta definitiva es comparando las 2 posibilidades en condiciones de igualdad.
- Si usted cumple los criterios de inclusión en el estudio (diabético tipo 1 ó 2 con edema macular difuso no traccional) y acepta participar, será tratado con una de las 3 formas de tratamiento que será escogida al azar.
- Los fármacos que se usan en este estudio no tienen aún aceptado su uso intraocular (Triamcinolona acetónido y Bevacizumab) por lo que, en la práctica clínica siempre se solicita su uso compasivo. A pesar de ello, estos fármacos se están utilizando de forma habitual en pacientes con la misma afectación ocular que usted.

INYECCIÓN INTRAVÍTREA DE BEVACIZUMAB Y TRIAMCINOLONA ACETÓNIDO

- El Bevacizumab es un antiangiogénico (antiVEGF) que fue desarrollado para el tratamiento de metástasis de algunos tumores ricamente vascularizados y desde hace pocos años se están utilizando en el interior del ojo con buenos resultados en enfermedades donde existan procesos de angiogénesis (nuevos vasos) y edema.
- La Triamcinolona también se está utilizando para el tratamiento del edema macular diabético y, al igual que el otro fármaco incluido en este estudio, cada vez hay más evidencia de que disminuye el edema y mejora la visión.

Indicaciones de este tipo de fármacos:

Enfermedades donde existe pérdida de visión secundaria al crecimiento de vasos anormales debajo de la retina. En ese grupo de enfermedades destacan la Degeneración macular asociada a la edad (DMAE) en estadio húmedo y la Membrana macular miópica. Con menor incidencia, pero también susceptibles de tratamiento anti-angiogénico pueden ser las membranas coroides que aparecen en las coroiditis, estrías angioides o tras traumatismos oculares.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

Está en estudio su indicación en enfermedades donde existe pérdida de visión secundaria al encharcamiento de la retina como el edema macular secundario a trombosis o a la diabetes. Esta es la indicación que le afecta a usted. Se sabe que el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) juega un papel primordial para que aumente la permeabilidad vascular en enfermedades oculares como la diabetes. Así, en el edema macular diabético el daño de los pequeños vasos hace que se fabrique más VEGF y éste aumenta la permeabilidad vascular por lo que la retina se encharca. Pues bien, todos los fármacos incluidos en este estudio bloquean o dificultan la acción del VEGF. Se tratan por tanto de fármacos antiangiogénicos.

El edema de la mácula tiene alto riesgo de provocar una pérdida visual considerable. No se trata de ceguera. Se trata de minusvalía visual.

Beneficios:

Los fármacos antiangiogénicos solos, o asociados a otros tratamientos como el láser, puede ayudar a mantener o mejorar la visión.

¿Cómo se realiza?

Su administración es mediante una inyección intraocular (intravítrea) del medicamento. Para ello se requiere una anestesia tópica (gotas) y unas condiciones de asepsia para reducir el riesgo de infección.

Uno de ellos se inyecta en intervalos regulares (aproximadamente cada 6 semanas). El otro se inyectará en una sola ocasión.

La inyección se realiza mediante anestesia local y de forma ambulatoria, con los medios necesarios para minimizar las complicaciones. Para la mayoría de los pacientes NO es una inyección dolorosa.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios?

Tras la administración del fármaco, se realizan controles periódicos para descartar posibles complicaciones y valorar la evolución de la enfermedad.

Se considera que el riesgo de complicaciones oculares y generales es escaso.

A nivel local

La inyección intraocular es una técnica segura, pero tiene algunos riesgos pocos frecuentes que usted debe conocer. Los pacientes que reciben una inyección intravítrea pueden tener, discreto dolor ocular, hemorragia subconjuntival, moscas volantes, pérdida de visión e inflamación ocular. Son transitorias, poco frecuentes y reversibles en la mayoría de los casos.

Tras la inyección intravítrea, existe un riesgo del 0,6% de sufrir una **Endoftalmitis** o infección intraocular. Al tratarse de una serie de inyecciones repetidas (aproximadamente cada 6 semanas), el riesgo acumulado se sitúa entorno al 1.3%. Se manifiesta con dolor, ojo rojo y disminución progresiva y rápida de la visión, la mayoría de las veces en los primeros 7 días tras la inyección intraocular. Por ello es imprescindible acudir al Servicio de Urgencias si tuviera cualquiera de estos síntomas. De

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

8. ANEXO 1

sufrirse una infección intraocular existen tratamientos que buscan controlar el cuadro. No obstante, es una complicación severa y puede perder visión, llegando incluso a la ceguera y a la pérdida del globo ocular.

Otra posible complicación es el incremento de presión ocular o **glaucoma secundario** cuyo riesgo podría llegar al 35%. En su mayoría, se controla con tratamiento con gotas oculares y tiene un carácter transitorio. En casos adversos, poco frecuentes, es necesaria la cirugía antiglaucomatosa.

El incremento en la incidencia de **catarata** tras el uso de antiangiogénicos intraoculares es posible. No obstante, suelen ser pacientes que por su edad y por su patología ocular tienen ya un riesgo mayor de padecerlas, aun sin la inyección. La solución de la catarata es siempre quirúrgica.

Otras complicaciones que han sido descritas son la hemorragia intraocular, desprendimiento de retina, hipotensión ocular, etc.

El riesgo de sufrir alguna de estas complicaciones es menor que el riesgo de pérdida de visión por culpa de su enfermedad.

A nivel general

Ante el uso de cualquier fármaco existe el riesgo de reacción alérgica. Se estima que esta posibilidad es baja, pero no ausente. Puede tener síntomas como enrojecimiento, ampollas, picor, náuseas, vómitos, mareos, urticarias, sensación de ahogo. Si usted tiene alguna alergia debe comunicársela al oftalmólogo previamente al uso de antiangiogénicos.

En muy escaso porcentaje (0.01% de los casos) las reacciones adversas son severas, precisando tratamiento de urgencia, tales como convulsiones, edema de laringe, shock anafiláctico, infarto de miocardio o, excepcionalmente, parada cardio-respiratoria (0,001% de los casos).

Como se reseñó anteriormente uno de estos fármacos se usa para el tratamiento de tumores, y dado que en esos casos el tratamiento es general se han señalado complicaciones graves como perforaciones gastrointestinales, accidentes trombo-embólicos, hipertensión, fallo cardíaco, etc. Sin embargo, las dosis utilizadas en oftalmología son 400 veces más bajas, y sin apenas absorción sistémica.

Tratamiento Con Láser De Argón

El tratamiento de fotocoagulación con láser de argón consiste en la realización de quemaduras sobre el fondo de ojo. Se trata de destruir tejido para mejorar la función del restante, incrementar la oxigenación de la región macular, que es funcionalmente la más importante del ojo, disminuir la producción de sustancias tóxicas o favorecedoras de la proliferación anormal de los tejidos y en su caso favorecer la regresión de los vasos anormales que se hayan formado.

El tratamiento con láser de argón es un procedimiento bastante seguro tanto para el ojo como para el organismo general, pero no está exento de la posibilidad de complicaciones o efectos secundarios, tales como inflamaciones de todas o de parte de las estructuras del globo ocular, hipertensión ocular, dolor,

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

deslumbramiento, entre otros, que pueden causar una disminución total o parcial transitoria de la visión, que en casos excepcionales pudiera ser definitiva:

Por medio de este Documento solicitamos su autorización para participar en el estudio, teniendo en cuenta que:

- Usted puede retirarse del estudio cuando lo desee sin tener que dar ninguna explicación sobre los motivos de su decisión.
- En caso de retirarse del estudio seguirá bajo los mismos controles y seguimiento que los pacientes con edema macular diabético en general.

Toda la información recogida será confidencial y manejada por personal sanitario sensible a la normativa vigente de protección de datos.

Responsabilidad del paciente

Si usted acepta el tratamiento intravítreo con fármacos, está en la obligación de contactar con su oftalmólogo con carácter de urgencia en el caso de sentir dolor, disminución visual, molestias a la luz, enrojecimiento del ojo, o secreción purulenta.

Debe no frotarse los ojos. No puede bañarse en piscina o en el mar. **NO puede estar en lugares contaminados al menos durante 1 semana.**

Sólo usará en el ojo tratado la medicación que específicamente se la indique. Cumplirá todas las instrucciones señaladas por su oftalmólogo y acudirá a las visitas pertinentes.

Si tuviera algunas complicaciones generales tales como dolor abdominal, estreñimiento, sangrado, dolor en el pecho, dificultad al hablar, dolor de cabeza importante, debilidad de alguna extremidad o cualquier otra sintomatología que le parezca anormal, deberá acudir de inmediato al Servicio de Urgencias.

Informará a su oftalmólogo, si necesita una cirugía en fechas cercanas, e informará a cualquier otro cirujano incluyendo al dentista de que está recibiendo tratamiento con antiangiogénicos.

De estar en edad fértil, debe entregar previamente al uso de la terapia con antiangiogénicos una prueba sanguínea que descarte estar embarazada.

Soy consciente de las limitaciones de la Medicina, de que no existen garantías absolutas para que el resultado de la técnica sea el más satisfactorio, así como de que existe la posibilidad de la repetición de la prueba.

Declaro que he sido informado por el médico, oralmente y mediante este escrito, de que en casos excepcionales podrían presentarse situaciones atípicas de riesgo (como fotocoagulación directa sobre la zona de máxima visión por un movimiento fortuito del ojo) ocasionadas indirectamente o puestas de manifiesto durante el tratamiento, que obligasen a suspenderlo o modificarlo y que pueden reducir considerablemente la visión. También he sido informado de que el hecho de someterme al tratamiento

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

8. ANEXO 1

y su consecuente aplicación, no implica forzosamente la curación o mejoría, no alcanzándose los objetivos previstos o deseables en la totalidad de los casos, lo cual acepto, asumiendo las consecuencias anteriormente citadas y que sé que en cualquier momento puedo revocar mi consentimiento.

Estoy satisfecho con la información recibida, he formulado las preguntas que he creído convenientes y me han aclarado las dudas planteadas.

En consecuencia, doy mi consentimiento para la realización de la inyección Intraocular del antiangiogénico que me sea asignado o para la realización del Tratamiento del Láser Argón y las acciones que sean necesarias o convenientes durante la realización de esta al mejor criterio de los profesionales que la llevan a cabo.

Una vez leído el Documento, y habiéndose aclarado todas las dudas que he planteado por parte del Facultativo:

YO, D./Dña

con DNI, AUTORIZO mi participación en el estudio "Estimación de la seguridad y eficacia de la Triamcinolona acetónido asociada al láser, Bevacizumab asociado al láser frente al láser en solitario, para el tratamiento del edema macular diabético difuso no traccional (EMDDNT)" de código EudraCT: 2009-014654-15.

El Voluntario

Investigador que informó

Fdo: Nombre

Fdo: Nombre

DNI

DNI

En , a de 201

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

Con fecha..... revoco el consentimiento prestado para la participación del estudio anteriormente descrito.

Firma del paciente

Firma del médico

En , a de 20

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

**Cuaderno de recogida de datos
Visita 1 / Basal**

Ojo en Estudio: O.D. O.I.

GRUPO asignado al Paciente: _____ (1 = Rejilla 2 = TAIV 3 = Bevacizumab)

Nº de sobre asignado: _____ (Guardar el sobre de aleatorización)

DATOS DEMOGRÁFICOS

Sexo: Hombre Mujer Edad: _____ años

Talla: _____ cm Peso: _____ Kg

FACTORES DE RIESGO

Tabaco: No Si Ex-fumador

Alcohol: No Si Ex-alcohólico

Drogas: No Si

Ejercicio físico: No Si

Hta: Si No

Dislipemia: Si No

Sobrepeso: Si No

Obesidad: Si No

Nefropatía: Si Prediálisis Diálisis TX renal No

Cardiopatía: Si Ant. Insuf. Cardia. Sd. Angin. IAM No

CONSTANTES VITALES

Presión Arterial: P.A. Sistólica: _____ mmHg

P.A. Diastólica: _____ mmHg

Frecuencia Cardíaca: _____ p.p.m.

TEST DE EMBARAZO

No (Mujer no fértil / Hombre)

Positivo

Negativo

Fecha del Test: ____ / ____ / ____

Estudio ALBA2009
EudraCT: 2009-014654-15

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

8. ANEXO 1

**Cuaderno de recogida de datos
Visita 1 / Basal**

Ojo en Estudio: O.D. O.I.

GRUPO asignado al Paciente: _____ (1 = Rejilla 2 = TAIV 3 = Bevacizumab)

Nº de sobre asignado: _____ (Guardar el sobre de aleatorización)

DATOS DEMOGRÁFICOS

Sexo: Hombre Mujer Edad: _____ años
Talla: _____ cm Peso: _____ Kg

FACTORES DE RIESGO

Tabaco: No Sí Ex-fumador
Alcohol: No Sí Ex-alcohólico
Drogas: No Sí
Ejercicio físico: No Sí
Hta: Sí No
Dislipemia: Sí No
Sobrepeso: Sí No
Obesidad: Sí No
Nefropatía: Sí Prediálisis Diálisis TX renal No
Cardiopatía: Sí Ant. Insuf. Cardia. Sd. Angin. IAM No

CONSTANTES VITALES

Presión Arterial: P.A. Sistólica: _____ mmHg
P.A. Diastólica: _____ mmHg
Frecuencia Cardíaca: _____ p.p.m.

TEST DE EMBARAZO

No (Mujer no fértil / Hombre)
 Positivo
 Negativo Fecha del Test: ____ / ____ / ____

Estudio ALBA2009
EudraCT: 2009-014654-15

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

**Cuaderno de recogida de datos
Visita 1 / Basal**

| PRUEBAS ANALÍTICAS | | | |
|----------------------|-----------------------|---------------------------------------|--------------------------|
| HEMATOLOGÍA | | | |
| | | | Fecha : ____/____/____ |
| Parámetro | Valor - Unidad | En caso de unidades diferentes | No realizado |
| Recuento de hematíes | _____ mm ³ | _____ | <input type="checkbox"/> |
| Hemoglobina | _____ g/dL | _____ | <input type="checkbox"/> |
| Hematocrito | _____ % | _____ | <input type="checkbox"/> |
| BIOQUÍMICA | | | |
| | | | Fecha : ____/____/____ |
| Parámetro | Valor - Unidad | En caso de unidades diferentes | No realizado |
| HbA1c* | _____ % | _____ | - |
| Glucosa* | _____ mg/dL | _____ | - |
| Creatinina* | _____ mg/dL | _____ | - |
| Albúmina* | _____ g/dL | _____ | - |
| Colesterol total* | _____ mg/dL | _____ | - |
| Triglicéridos* | _____ mg/dL | _____ | - |
| Colesterol LDL* | _____ mg/dL | _____ | - |
| Colesterol HDL* | _____ mg/dL | _____ | - |
| Microalbuminuria | _____ mg/24H | _____ | <input type="checkbox"/> |
| Urea | _____ mg/dL | _____ | <input type="checkbox"/> |
| Proteínas totales | _____ g/dL | _____ | <input type="checkbox"/> |

*Parámetros analíticos obligatorios

EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA

1.- Sintomatología actual en el ojo en estudio

- Disminución de la visión
 Otros

Tiempo de desde el inicio

_____ meses
_____ meses
_____ meses
_____ meses

2.- Biomicroscopía con lámpara de hendidura en el ojo en estudio

- No
 Sí

Fecha: ____/____/____

Presenta signos / síntomas: No Sí, rellenar la siguiente tabla:

Estudio ALBA2009
EudraCT: 2009-014654-15

265

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

**Cuaderno de recogida de datos
Visita 1 / Basal**

| Localización de los signos / síntomas (Sólo especificar el ojo en estudio) | Descripción (escala LOCS III) | | | | | | |
|---|--------------------------------------|--|--|--|--|--|--|
| <input type="checkbox"/> Cristalino | | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Catarata | <input type="checkbox"/> Nuclear | <input type="checkbox"/> NO1 <input type="checkbox"/> NC1 | <input type="checkbox"/> NO2 <input type="checkbox"/> NC2 | <input type="checkbox"/> NO3 <input type="checkbox"/> NC3 | <input type="checkbox"/> NO4 <input type="checkbox"/> NC4 | <input type="checkbox"/> NO5 <input type="checkbox"/> NC5 | <input type="checkbox"/> NO6 <input type="checkbox"/> NC6 |
| | <input type="checkbox"/> Cortical | <input type="checkbox"/> C1 | <input type="checkbox"/> C2 | <input type="checkbox"/> C3 | <input type="checkbox"/> C4 | <input type="checkbox"/> C5 | |
| | <input type="checkbox"/> Subcapsular | <input type="checkbox"/> P1 | <input type="checkbox"/> P2 | <input type="checkbox"/> P3 | <input type="checkbox"/> P4 | <input type="checkbox"/> P5 | |

Otros: _____

3.- Fondo de Ojo
 Fecha: ____/____/____
 Presencia de RD no proliferante
 No
 Sí, gravedad de la RD: Leve Moderada Severa

4.- Tonometría
 _____ mmHg

5.- AFG
 Fecha: ____/____/____
 Edema Macular: Focal Difuso
 Edema macular con afectación del centro de la Mácula: No Sí No Evaluable
 Presencia de áreas de no perfusión: No Sí, indicar distancia del centro:
 < 500 µm del centro
 = 500 µm del centro
 No evaluable

6.- OCT
 Fecha: ____/____/____
 Modelo de OCT Tipo: Stratus Cirrus o Topcon-3D
 Edema macular (sin tracción) con afectación central: No Sí No Evaluable
 Foveal Thickness: _____ Total macular volume: _____ µm
 Tipo de Edema: E1 (Espongiforme difuso) E2 (quistico) E3 (desp. neurosenorial)

Estudio ALBA2009
 EudraCT: 2009-014654-15

| | |
|--|----------------------------------|
| Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/ | |
| Identificador del documento: 957978 | Código de verificación: B0Zvr/WU |
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

**Cuaderno de recogida de datos
Visita 1 / Basal**

VALORACIÓN DE LA AGUDEZA VISUAL

Recuerde realizar la evaluación de la AV de ambos ojos utilizando el ETRS antes del tratamiento

Indique la AV mejor corregida (MAVC) en el ojo en estudio: _____

Investigador que realiza la visita: _____

Fecha de realización: ____/____/____

Firma: _____

ETRS - OJO DERECHO

Anotar distancia: 4 metros 1 metro

Refracción: ± _____ Esfera ± _____ Cilindro ± _____ Eje

Marcar cada letra identificada correctamente por el paciente a 4 metros y anotar el número de letras leídas para cada una de las líneas en su espacio correspondiente. Si el total de números de letras leídas es inferior a 20, mover al paciente a 1 metro, añadir una corrección de +0,75D de esfera y anotar el número de letras leídas correctamente.

| TEST a 4 metros | | | | TEST a 1 metro (añadir +0.75D de esfera) | | | |
|------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|------------------|--|---------------------|-----------|-------------|
| Líneas | Agudeza Equivalente | Letras | Nº correcto | Líneas | Agudeza Equivalente | Letras | Nº correcto |
| 1 | 20/200 | N C K Z O | ___ | 1 | 20/200 | N C K Z O | ___ |
| 2 | 20/160 | R H S D K | ___ | 2 | 20/160 | R H S D K | ___ |
| 3 | 20/125 | D O V H R | ___ | 3 | 20/125 | D O V H R | ___ |
| 4 | 20/100 | C Z R H S | ___ | 4 | 20/100 | C Z R H S | ___ |
| 5 | 20/80 | O N H R C | ___ | 5 | 20/80 | O N H R C | ___ |
| 6 | 20/63 | D K S N V | ___ | 6 | 20/63 | D K S N V | ___ |
| 7 | 20/50 | Z S O K N | ___ | Total correcto (a 1 metro): _____ | | | |
| 8 | 20/40 | C K D N R | ___ | OJO DERECHO | | | |
| 9 | 20/32 | S R Z K D | ___ | | | | |
| 10 | 20/25 | H Z O V C | ___ | | | | |
| 11 | 20/20 | N V D O K | ___ | | | | |
| 12 | 20/16 | V H C N O | ___ | | | | |
| 13 | 20/13 | S V H C Z | ___ | | | | |
| 14 | 20/10 | O Z D V K | ___ | | | | |
| Total correcto (a 4 metros): _____ | | | | | | | |
| _____ + _____ + _____ = _____ | | | | | | | |
| Total correcto a 4 metros | Si ≥20 →30 Si <20 →0= 00 | Total correcto a 1 metro | Puntuación de AV | | | | |

Estudio ALBA2009
EutraCT: 2009-014654-15

267

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

8. ANEXO 1

Cuaderno de recogida de datos
Visita 1 / Basal

| ETDRS - OJO IZQUIERDO | | | | | | | |
|---|---------------------|----------------------------|-------------|--|---------------------|------------------|-------------|
| Anotar distancia: <input type="checkbox"/> 4 metros <input type="checkbox"/> 1 metro | | | | | | | |
| Refracción: ± _____ Esfera ± _____ Cilindro ± _____ Eje | | | | | | | |
| <i>Marcar cada letra identificada correctamente por el paciente a 4 metros y anotar el número de letras leídas para cada una de las líneas en su espacio correspondiente. Si el total de números de letras leídas es inferior a 20, mover al paciente a 1 metro, añadir una corrección de +0,75D de esfera y anotar el número de letras leídas correctamente.</i> | | | | | | | |
| TEST a 4 metros | | | | TEST a 1 metro (añadir +0,75D de esfera) | | | |
| Líneas | Agudeza Equivalente | Letras | Nº correcto | Líneas | Agudeza Equivalente | Letras | Nº correcto |
| 1 | 20/200 | D S R K N | ___ | 1 | 20/200 | D S R K N | ___ |
| 2 | 20/160 | C K Z O H | ___ | 2 | 20/160 | C K Z O H | ___ |
| 3 | 20/125 | O N R K D | ___ | 3 | 20/125 | O N R K D | ___ |
| 4 | 20/100 | K Z V D C | ___ | 4 | 20/100 | K Z V D C | ___ |
| 5 | 20/80 | V S H Z O | ___ | 5 | 20/80 | V S H Z O | ___ |
| 6 | 20/63 | H D K C R | ___ | 6 | 20/63 | H D K C R | ___ |
| 7 | 20/50 | C S R H N | ___ | OJO IZQUIERDO | | | |
| 8 | 20/40 | S V Z D K | ___ | | | | |
| 9 | 20/32 | N C V O Z | ___ | | | | |
| 10 | 20/25 | R H S D V | ___ | | | | |
| 11 | 20/20 | S N R O H | ___ | | | | |
| 12 | 20/16 | O D H K R | ___ | | | | |
| 13 | 20/13 | Z K C S N | ___ | | | | |
| 14 | 20/10 | C R H D V | ___ | | | | |
| Total correcto (a 4 metros): _____ | | | | Total correcto (a 1 metro): _____ | | | |
| _____ + _____ + _____ = _____ | | | | | | | |
| Total correcto a 4 metros | | Si ≥20 →30 Si <20 →0=00 | | Total correcto a 1 metro | | Puntuación de AV | |

| RETINOGRAFIA | |
|-------------------------------------|--|
| Realizada: | <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si, indicar fecha: ___/___/___ |
| Presencia de exudado: | <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> Si |
| Proximidad del centro de la mácula: | <input type="checkbox"/> <500 µm <input type="checkbox"/> = 500 µm <input type="checkbox"/> No evaluable |

Estudio ALBA2009
EudraCT: 2009-014654-15

| | |
|--|----------------------------------|
| Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/ | |
| Identificador del documento: 957978 | Código de verificación: B0Zvr/WU |
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

Cuaderno de recogida de datos

Código del Paciente: _____ Visita Nº: _____ Semana Nº: _____
 Código del Investigador: _____ Fecha de la visita: ____/____/____

ALEATORIZACIÓN

Nº de sobre asignado: _____

Tratamiento: Láser en rejilla (Grupo 1) Triamcinolona (Grupo 2) Bevacizumab (Grupo 3)

ACONTECIMIENTOS ADVERSOS - PATOLOGÍAS Y TRATAMIENTOS CONCOMINANTES

¿Ha finalizado prematuramente el Ensayo?

No Si (En caso afirmativo, rellenar la hoja de finalización)

¿Ha presentado algún acontecimiento adverso?

No Si (En caso afirmativo, rellenar la hoja acontecimientos adversos)

¿Ha habido cambios?

No Si (En caso afirmativo, rellenar Patologías Previas)

TEST DE EMBARAZO

En caso de realizarse cumplimentar la hoja de «Test de embarazo»

* En las pacientes fértiles y ante la posibilidad de embarazo

PRUEBAS ANALÍTICAS

Realizada: No Si

| HEMATOLOGÍA | | Fecha: ____/____/____ | |
|----------------------|-----------------------|--------------------------------|--------------------------|
| Parámetro | Valor - Unidad | En caso de unidades diferentes | No realizado |
| Recuento de hematíes | _____ mm ³ | _____ | <input type="checkbox"/> |
| Hemoglobina | _____ g/dL | _____ | <input type="checkbox"/> |
| Hematocrito | _____ % | _____ | <input type="checkbox"/> |
| BIOQUÍMICA | | Fecha: ____/____/____ | |
| Parámetro | Valor - Unidad | En caso de unidades diferentes | No realizado |
| HbA1c* | _____ % | _____ | - |
| Glucosa* | _____ mg/dL | _____ | - |
| Creatinina* | _____ mg/dL | _____ | - |
| Albúmina* | _____ g/dL | _____ | - |
| Colesterol total* | _____ mg/dL | _____ | - |
| Triglicéridos* | _____ mg/dL | _____ | - |
| Colesterol LDL* | _____ mg/dL | _____ | - |
| Colesterol HDL* | _____ mg/dL | _____ | - |
| Microalbuminuria | _____ mg/24H | _____ | <input type="checkbox"/> |
| Urea | _____ mg/dL | _____ | <input type="checkbox"/> |
| Proteínas totales | _____ g/dL | _____ | <input type="checkbox"/> |

CONSTANTES VITALES

Presión Arterial: P.A. Sistólica: _____ mmHg P.A. Diastólica: _____ mmHg

Frecuencia Cardiaca: _____ p.p.m.

Estudio ALBA2009
EudraCT: 2009-014654-15

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

8. ANEXO 1

Cuaderno de recogida de datos

EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA

1.- Sintomatología actual en el ojo en estudio

¿Ha habido cambios respecto a la visita anterior?

No

Sí, especificar:

Visión: Mejoría marcada Mejoría leve Empeoramiento marcado Empeoramiento leve

Otros: _____

Mejoría marcada Mejoría leve Empeoramiento marcado Empeoramiento leve

2.- Biomicroscopía con lámpara de hendidura en el ojo en estudio

No

Sí

Fecha: ____/____/____

Presenta signos / síntomas: No

Sí, rellenar la siguiente tabla:

| Localización de los signos / síntomas (Sólo especificar el ojo en estudio) | Descripción (escala LOCS III) | | | | | |
|---|--------------------------------------|--|--|--|--|--|
| <input type="checkbox"/> Cristalino | | | | | | |
| <input type="checkbox"/> Catarata | <input type="checkbox"/> Nuclear | <input type="checkbox"/> NO1 <input type="checkbox"/> NC1 | <input type="checkbox"/> NO2 <input type="checkbox"/> NC2 | <input type="checkbox"/> NO3 <input type="checkbox"/> NC3 | <input type="checkbox"/> NO4 <input type="checkbox"/> NC4 | <input type="checkbox"/> NO5 <input type="checkbox"/> NC5 |
| | <input type="checkbox"/> Cortical | <input type="checkbox"/> C1 | <input type="checkbox"/> C2 | <input type="checkbox"/> C3 | <input type="checkbox"/> C4 | <input type="checkbox"/> C5 |
| | <input type="checkbox"/> Subcapsular | <input type="checkbox"/> P1 | <input type="checkbox"/> P2 | <input type="checkbox"/> P3 | <input type="checkbox"/> P4 | <input type="checkbox"/> P5 |

Otros: _____

3.- Fondo de Ojo

Fecha: ____/____/____

Presencia de RD no proliferante:

No

Sí

Gravedad de la RD: Leve

Moderada

Severa

4.- Tonometría

_____ mmHg

5.- AFG

No

Sí

Fecha: ____/____/____

Edema Macular: Focal Difuso

Edema macular con afectación del centro de la Mácula: No Sí No Evaluable

Presencia de áreas de no perfusión: No Sí

Indicar distancia del centro: < 500 µm del centro = 500 µm del centro No evaluable

6.- OCT

Fecha: ____/____/____

Modelo de OCT Tipo: Stratus

Cirrus o Topcon-3D

Edema macular (sin tracción) con afectación central: No Sí No Evaluable

Foveal Thickness: _____

Total macular volume: _____ µm

Tipo de Edema: E1 (Espongiforme difuso)

E2 (quístico)

E3 (desp. neurosenorial)

Estudio ALBA2009
EudraCT: 2009-014654-15

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/06/2017 19:58:06

MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/06/2017 20:06:02

ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

23/06/2017 22:40:44

ERNESTO PEREDA DE PABLO
UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

10/07/2017 20:38:14

Cuaderno de recogida de datos

VALORACIÓN DE LA AGUDEZA VISUAL

Recuerde realizar la evaluación de la AV de ambos ojos utilizando el ETDRS antes del tratamiento

Indique la AV mejor corregida (MAVC) en el ojo en estudio: _____

ETDRS - OJO DERECHO

Anotar distancia: 4 metros 1 metro

Refracción: \pm _____ Esfera \pm _____ Cilindro \pm _____ Eje

Marcar cada letra identificada correctamente por el paciente a 4 metros y anotar el número de letras leídas para cada una de las líneas en su espacio correspondiente. Si el total de números de letras leídas es inferior a 20, mover al paciente a 1 metro, añadir una corrección de +0,75D de esfera y anotar el número de letras leídas correctamente.

| TEST a 4 metros | | | | TEST a 1 metro (añadir +0.75D de esfera) | | | |
|------------------------------------|---|--------------------------|------------------|--|---------------------|-----------|-------------|
| Líneas | Agudeza Equivalente | Letras | Nº correcto | Líneas | Agudeza Equivalente | Letras | Nº correcto |
| 1 | 20/200 | N C K Z O | _____ | 1 | 20/200 | N C K Z O | _____ |
| 2 | 20/160 | R H S D K | _____ | 2 | 20/160 | R H S D K | _____ |
| 3 | 20/125 | D O V H R | _____ | 3 | 20/125 | D O V H R | _____ |
| 4 | 20/100 | C Z R H S | _____ | 4 | 20/100 | C Z R H S | _____ |
| 5 | 20/80 | O N H R C | _____ | 5 | 20/80 | O N H R C | _____ |
| 6 | 20/63 | D K S N V | _____ | 6 | 20/63 | D K S N V | _____ |
| 7 | 20/50 | Z S O K N | _____ | Total correcto (a 1 metro): _____ | | | |
| 8 | 20/40 | C K D N R | _____ | OJO DERECHO | | | |
| 9 | 20/32 | S R Z K D | _____ | | | | |
| 10 | 20/25 | H Z O V C | _____ | | | | |
| 11 | 20/20 | N V D O K | _____ | | | | |
| 12 | 20/16 | V H C N O | _____ | | | | |
| 13 | 20/13 | S V H C Z | _____ | | | | |
| 14 | 20/10 | O Z D V K | _____ | | | | |
| Total correcto (a 4 metros): _____ | | | | | | | |
| _____ + _____ + _____ = _____ | | | | | | | |
| Total correcto a 4 metros | Si $\geq 20 \rightarrow 30$ Si $< 20 \rightarrow 0 = 00$ | Total correcto a 1 metro | Puntuación de AV | | | | |

En caso de no leer las letras, indicar:

- Poca Percepción
 Sin poca percepción

- Contar dedos
 Visualizar movimientos manos
 Percepción de luz
 Sin percepción de luz

Capacidad del paciente:

Estudio ALBA2009
EudraCT: 2009-014654-15

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

8. ANEXO 1

Cuaderno de recogida de datos

ETDRS - OJO IZQUIERDO

Anotar distancia: 4 metros 1 metro

Refracción: ± _____ Esfera ± _____ Cilindro ± _____ Eje

Marcar cada letra identificada correctamente por el paciente a 4 metros y anotar el número de letras leídas para cada una de las líneas en su espacio correspondiente. Si el total de números de letras leídas es inferior a 20, mover al paciente a 1 metro, añadir una corrección de +0,75D de esfera y anotar el número de letras leídas correctamente.

| TEST a 4 metros | | | | TEST a 1 metro (añadir +0.75D de esfera) | | | | | |
|-------------------------------|---------------------|-----------|-------------|---|---------------------|-----------|-------------|--------------------------|------------------|
| Líneas | Agudeza Equivalente | Letras | Nº correcto | Líneas | Agudeza Equivalente | Letras | Nº correcto | | |
| 1 | 20/200 | D S R K N | ___ | 1 | 20/200 | D S R K N | ___ | | |
| 2 | 20/160 | C K Z O H | ___ | 2 | 20/160 | C K Z O H | ___ | | |
| 3 | 20/125 | O N R K D | ___ | 3 | 20/125 | O N R K D | ___ | | |
| 4 | 20/100 | K Z V D C | ___ | 4 | 20/100 | K Z V D C | ___ | | |
| 5 | 20/80 | V S H Z O | ___ | 5 | 20/80 | V S H Z O | ___ | | |
| 6 | 20/63 | H D K C R | ___ | 6 | 20/63 | H D K C R | ___ | | |
| 7 | 20/50 | C S R H N | ___ | Total correcto (a 1 metro): _____ | | | | | |
| 8 | 20/40 | S V Z D K | ___ | OJO IZQUIERDO | | | | | |
| 9 | 20/32 | N C V O Z | ___ | | | | | | |
| 10 | 20/25 | R H S D V | ___ | | | | | | |
| 11 | 20/20 | S N R O H | ___ | | | | | | |
| 12 | 20/16 | O D H K R | ___ | | | | | | |
| 13 | 20/13 | Z K C S N | ___ | | | | | | |
| 14 | 20/10 | C R H D V | ___ | Total correcto (a 4 metros): _____ | | | | | |
| _____ + _____ + _____ = _____ | | | | Total correcto a 4 metros Si ≥20 →30 Si <20 →0= 00 | | | | Total correcto a 1 metro | Puntuación de AV |

En caso de no leer las letras, indicar:

- Poca percepción
 Sin poca percepción

Capacidad del paciente:

- Contar dedos
 Visualizar movimientos manos
 Percepción de luz
 Sin percepción de luz

Estudio ALBA2009
 EudraCT: 2009-014654-15

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

Fecha: 22/06/2017 19:58:06

MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

22/06/2017 20:06:02

ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

23/06/2017 22:40:44

ERNESTO PEREDA DE PABLO
 UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA

10/07/2017 20:38:14

Cuaderno de recogida de datos

RETINOGRAFÍA (Opcional)

Realizada: No Sí, indicar fecha: ____/____/____
 Presencia de exudado: No Sí
 Proximidad del centro de la mácula: < 500 µm del centro = 500 µm del centro No evaluable

TRATAMIENTO LASER REJILLA Grupo 1

Tratamiento de Láser Rejilla
 Sí Fecha: ____/____/____
 Tiempo exposición: _____ seg.
 Especificar: Nº de impactos: _____
 Potencia: _____ µm

TRATAMIENTO DE RESCATE CON FOTOCOAGULACIÓN LÁSER

NOTA: Sólo para pacientes del Grupo 2 y 3 en los que el investigador lo considere necesario y que cumplan los siguientes criterios especificados por protocolo:
 - Paciente que ha recibido 3 tratamientos mensuales consecutivos con Bevacizumab.
 - Paciente que ha recibido el tratamiento de con Triamcinolona.
 - AV del ojo del estudio ha disminuido respecto al periodo basal en >10 letras en 2 visitas consecutivas separadas al menos 1 mes.
 - A criterio del investigador ésta se debe a la persistencia del edema macular comprobado por OCT.

Sí Fecha: ____/____/____
 Fotocoagulación focal
 Fotocoagulación en rejilla
 Fotocoagulación en rejilla modificada
 Tiempo exposición: _____ seg.
 Especificar: Nº de impactos: _____
 Potencia: _____ µm

Indique el motivo: _____

TRATAMIENTO TAIV (4 mg) Grupo 2

Tratamiento de Triamcinolona acetónido (sólo para el Grupo 2)
 Sí Fecha: ____/____/____

TRATAMIENTO BEVACIZUMAB (1.25 mg x 3) Grupo 3

Tratamiento de Bevacizumab (sólo para el Grupo 3)
 Sí Fecha: ____/____/____
 No, indique el motivo: _____

PIO (1 hora después de TAIV o Bevacizumab)

Especificar mmHg: _____

Estudio ALBA2009
 EudraCT: 2009-014654-15

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

8. ANEXO 1

Código del paciente: _____

Test de Embarazo

Antes de realizar cada tratamiento, en caso de sospecha de embarazo deberá realizar el test de embarazo e indicar el resultado.

TEST DE EMBARAZO

Positivo Negativo Fecha de realización: ___ / ___ / ____

TEST DE EMBARAZO

Positivo Negativo Fecha de realización: ___ / ___ / ____

TEST DE EMBARAZO

Positivo Negativo Fecha de realización: ___ / ___ / ____

TEST DE EMBARAZO

Positivo Negativo Fecha de realización: ___ / ___ / ____

TEST DE EMBARAZO

Positivo Negativo Fecha de realización: ___ / ___ / ____

TEST DE EMBARAZO

Positivo Negativo Fecha de realización: ___ / ___ / ____

TEST DE EMBARAZO

Positivo Negativo Fecha de realización: ___ / ___ / ____

TEST DE EMBARAZO

Positivo Negativo Fecha de realización: ___ / ___ / ____

TEST DE EMBARAZO

Positivo Negativo Fecha de realización: ___ / ___ / ____

Estudio ALBA2009
EudraCT: 2009-014654-15

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

Código del paciente: _____

| PATOLOGIAS PREVIAS / ENFERMEDADES CONCOMITANTES | | | | |
|---|-----------------|-------------|--------------------------|---------------|
| Patología previa / enfermedad concomitante | Fecha de inicio | Fecha final | En tratamiento | Observaciones |
| | __/__/__ | __/__/__ | <input type="checkbox"/> | |
| | __/__/__ | __/__/__ | <input type="checkbox"/> | |
| | __/__/__ | __/__/__ | <input type="checkbox"/> | |
| | __/__/__ | __/__/__ | <input type="checkbox"/> | |
| | __/__/__ | __/__/__ | <input type="checkbox"/> | |
| | __/__/__ | __/__/__ | <input type="checkbox"/> | |
| | __/__/__ | __/__/__ | <input type="checkbox"/> | |
| | __/__/__ | __/__/__ | <input type="checkbox"/> | |
| | __/__/__ | __/__/__ | <input type="checkbox"/> | |
| | __/__/__ | __/__/__ | <input type="checkbox"/> | |

Estudio: ALBA/2008
Ejemplar: 2009-014654-15

| | |
|--|----------------------------------|
| Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015. Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección https://sede.ull.es/validacion/ | |
| Identificador del documento: 957978 | Código de verificación: B0Zvr/WU |
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

Nombre y apellidos: _____ N° Historia _____

CUESTIONARIO DE FUNCIÓN VISUAL – 25

PARTE 1 – VISTA Y SALUD EN GENERAL

1. En general su salud es: (Rodee con un círculo sólo un número)
- LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE RESPUESTAS POSIBLES:
- | | |
|----------------|---|
| Excelente..... | 1 |
| Muy buena..... | 2 |
| Buena..... | 3 |
| Regular..... | 4 |
| Mala..... | 5 |
2. Actualmente, diría que la vista de sus ojos (con gafas o lentes de contacto, si las lleva) es excelente, buena, regular, mala, muy mala o está completamente ciego/a (Rodee con un círculo sólo un número)
- LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE RESPUESTAS POSIBLES:
- | | |
|----------------------------|---|
| Excelente..... | 1 |
| Buena..... | 2 |
| Regular..... | 3 |
| Mala..... | 4 |
| Muy mala..... | 5 |
| Completamente ciego/a..... | 6 |
3. ¿Con qué frecuencia le preocupa su vista? (Rodee con un círculo sólo un número)
- LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE RESPUESTAS POSIBLES:
- | | |
|--------------------|---|
| Nunca..... | 1 |
| Pocas veces..... | 2 |
| Algunas veces..... | 3 |
| Casi siempre..... | 4 |
| Siempre..... | 5 |
4. ¿Cuánto dolor o molestias ha tenido en los ojos y alrededor de ellos (por ejemplo: escozor o picor)? (Rodee con un círculo sólo un número)
- LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE RESPUESTAS POSIBLES:
- | | |
|-----------------|---|
| Ninguno..... | 1 |
| Leve..... | 2 |
| Moderado..... | 3 |
| Fuerte..... | 4 |
| Muy fuerte..... | 5 |

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

8. ANEXO 2

Nombre y apellidos: _____ Nº Historia _____

PARTE 2 – DIFICULTAD EN LAS ACTIVIDADES

Las siguientes preguntas tratan sobre el grado de dificultad – si es que la hay – que tiene para realizar determinadas actividades con las gafas o las lentes de contacto puestas, si es que las usa para esa actividad.

5. ¿Qué grado de dificultad tiene para leer la letra impresa normal de los periódicos?
(LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE LAS RESPUESTAS POSIBLES)
(Rodee con un círculo sólo un número)
- Ninguna dificultad.....1
Poca dificultad.....2
Dificultad moderada.....3
Dificultad extrema.....4
Ha dejado de hacerlo a causa de su vista.....5
Ha dejado de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer eso.....6
6. ¿Qué grado de dificultad tiene para realizar trabajos o aficiones que exigen que vea bien de cerca, como cocinar, coser, arreglar cosas en casa o usar herramientas?
(LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE LAS RESPUESTAS POSIBLES)
(Rodee con un círculo sólo un número)
- Ninguna dificultad.....1
Poca dificultad.....2
Dificultad moderada.....3
Dificultad extrema.....4
Ha dejado de hacerlo a causa de su vista.....5
Ha dejado de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer eso.....6
7. A causa de su vida, ¿qué grado de dificultad tiene para encontrar algo en una estantería llena de cosas?
(LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE LAS RESPUESTAS POSIBLES)
(Rodee con un círculo sólo un número)
- Ninguna dificultad.....1
Poca dificultad.....2
Dificultad moderada.....3
Dificultad extrema.....4
Ha dejado de hacerlo a causa de su vista.....5
Ha dejado de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer eso.....6
8. ¿Qué grado de dificultad tiene para leer la señalización de la calle o los rótulos de las tiendas?
(LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE LAS RESPUESTAS POSIBLES)
(Rodee con un círculo sólo un número)
- Ninguna dificultad.....1
Poca dificultad.....2
Dificultad moderada.....3
Dificultad extrema.....4
Ha dejado de hacerlo a causa de su vista.....5
Ha dejado de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer eso.....6
9. A causa de su vista ¿qué grado de dificultad tiene para bajar escalones, escaleras o bordillos con poca luz o de noche?
(LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE LAS RESPUESTAS POSIBLES)
(Rodee con un círculo sólo un número)
- Ninguna dificultad.....1
Poca dificultad.....2
Dificultad moderada.....3
Dificultad extrema.....4
Ha dejado de hacerlo a causa de su vista.....5
Ha dejado de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer eso.....6

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

Nombre y apellidos: _____ N° Historia _____

10. A causa de su vista, ¿qué grado de dificultad tiene para ver objetos que están a los lados mientras camina?

(LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE LAS RESPUESTAS POSIBLES)

(Rodee con un círculo sólo un número)

- Ninguna dificultad 1
 Poca dificultad 2
 Dificultad moderada 3
 Dificultad extrema 4
 Ha dejado de hacerlo a causa de su vista 5
 Ha dejado de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer eso 6

11. A causa de su vista, ¿qué grado de dificultad tiene para ver cómo reacciona la gente a lo que usted dice?

(LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE LAS RESPUESTAS POSIBLES)

(Rodee con un círculo sólo un número)

- Ninguna dificultad 1
 Poca dificultad 2
 Dificultad moderada 3
 Dificultad extrema 4
 Ha dejado de hacerlo a causa de su vista 5
 Ha dejado de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer eso 6

12. A causa de su vista, ¿qué grado de dificultad tiene para escoger y combinar su propia ropa?

(LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE LAS RESPUESTAS POSIBLES)

(Rodee con un círculo sólo un número)

- Ninguna dificultad 1
 Poca dificultad 2
 Dificultad moderada 3
 Dificultad extrema 4
 Ha dejado de hacerlo a causa de su vista 5
 Ha dejado de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer eso 6

13. A causa de su vista, ¿qué grado de dificultad tiene para salir, ir a casa de la gente, a fiestas o a restaurantes?

(LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE LAS RESPUESTAS POSIBLES)

(Rodee con un círculo sólo un número)

- Ninguna dificultad 1
 Poca dificultad 2
 Dificultad moderada 3
 Dificultad extrema 4
 Ha dejado de hacerlo a causa de su vista 5
 Ha dejado de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer eso 6

14. A causa de su vista, ¿qué grado de dificultad tiene para ir a ver películas, obras de teatro o acontecimientos deportivos?

(LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE LAS RESPUESTAS POSIBLES)

(Rodee con un círculo sólo un número)

- Ninguna dificultad 1
 Poca dificultad 2
 Dificultad moderada 3
 Dificultad extrema 4
 Ha dejado de hacerlo a causa de su vista 5
 Ha dejado de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer eso 6

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
 Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

8. ANEXO 2

Nombre y apellidos: _____ N° Historia _____

15. Ahora quisiera hacerle unas preguntas sobre conducción. ¿Conduce actualmente, al menos de vez en cuando?

(Rodee con un círculo sólo un número)

Si..... 1 (pase a la pregunta 15c)
No 2

15a. Si la respuesta es NO, pregunte: ¿No ha conducido nunca o ha dejado de conducir?

(Rodee con un círculo sólo un número)

No ha conducido nunca 1 (pase a la parte 3, pregunta 17)
Ha dejado de conducir 2

15b. Si ha dejado de conducir, pregunte: ¿Fue principalmente a causa de su vista, principalmente por alguna otra razón o a causa tanto de su vista como de otras razones?

(Rodee con un círculo sólo un número)

Principalmente por la vista 1 (Pase a la parte 3 pregunta 17)
Principalmente por otras razones 2 (Pase a la parte 3 pregunta 17)
Tanto por la vista como por otras razones 3 (Pase a la parte 3 pregunta 17)

15c. Si conduce actualmente, pregunte: ¿Qué grado de dificultad tiene al conducir de día por lugares que le son familiares?

(Rodee con un círculo sólo un número)

Ninguna dificultad 1
Poca dificultad 2
Dificultad moderada 3
Dificultad extrema 4

16. ¿Qué grado de dificultad tiene para conducir de noche?

(LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE LAS RESPUESTAS POSIBLES)

(Rodee con un círculo sólo un número)

Ninguna dificultad 1
Poca dificultad 2
Dificultad moderada 3
Dificultad extrema 4
Ha dejado de hacerlo a causa de su vista 5
Ha dejado de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer eso 6

16a. ¿Qué grado de dificultad tiene para conducir en condiciones difíciles, tales como mal tiempo, durante las horas punta, en la autopista o con el tráfico de la ciudad?

(LEA EN VOZ ALTA LA LISTA DE LAS RESPUESTAS POSIBLES)

(Rodee con un círculo sólo un número)

Ninguna dificultad 1
Poca dificultad 2
Dificultad moderada 3
Dificultad extrema 4
Ha dejado de hacerlo a causa de su vista 5
Ha dejado de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer eso 6

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

Nombre y apellidos: _____ N° Historia _____

PARTE 3 –MANERA DE REACCIONAR A LOS PROBLEMAS DE LA VISTA

Las siguientes preguntas tratan sobre cómo puede verse afectado lo que hace por sus problemas de vista. Para cada una, me gustaría que me dijera si esto es verdad en su caso.

| | Siempre | Casi siempre | Algunas veces | Pocas veces | Nunca |
|---|---------|--------------|---------------|-------------|-------|
| 17. ¿Consigue menos cosas de las que les gustaría a causa de su vista? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 18. ¿Limitan sus problemas de vista el tiempo que puede dedicar a trabajar o a realizar otras actividades? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 19. ¿Hasta que punto su dolor o molestias en los ojos o alrededor de ellos, por ejemplo, escozor o picor, le impiden hacer lo que le gustaría estar haciendo? | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Para cada una de las siguientes afirmaciones, dígame si esto es para usted totalmente cierto, cierto en su mayor parte, falso en su mayor parte, totalmente falso o si no está seguro/a.

| | Totalmente cierto | Cierto en su mayor parte | Falso en su mayor parte | Totalmente falso | No estoy seguro/a |
|--|-------------------|--------------------------|-------------------------|------------------|-------------------|
| 17. Me quedo en casa la mayor parte del tiempo a causa de mi vista. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 18. Me siento frustrado/a muchas veces a causa de mi vista. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 19. Tengo mucho menos control sobre lo que hago a causa de mi vista. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 20. A causa de mi vista, tengo que fiarme demasiado de lo que otras personas me dicen | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 21. Necesito mucha ayuda de los demás a causa de mi vista. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 22. Me preocupa hacer cosas que puedan avergonzarme a mí o a los demás, a causa de mi vista. | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

La entrevista ha terminado. Muchas gracias por su tiempo y su ayuda.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

ABREVIATURAS



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

9. ABREVIATURAS

| | |
|----------|---|
| μA | Microaneurisma |
| ACV | Accidente Cerebro Vascular |
| ACCORD | Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes |
| ADA | Asociación Americana de Diabetes (American Diabetes Association) |
| ADO | AntiDiabéticos Orales |
| AFG | AngioFluoresceinGrafía |
| AGE | Advance glycosylation end products |
| AIT | Accidente Isquémico Transitorio |
| AntiVEGF | Antiangiogénicos |
| AMIR | Anomalías Microvasculares IntraRetinianas |
| AV | Agudeza Visual |
| AVM | Adhesión VítreoMacular |
| BHR | Barrera Hematorretiniana |
| BMC | BioMiCroscoPía anterior |
| C | Cuadrante |
| CIBERDEM | Centro de Investigación Biomédica en Red de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas |
| CEIC | Comité Ético de Investigación Clínica |
| CRD | Cuaderno de Recogida de Datos |
| CRV | Cirugía Retino-Vítrea |
| DD | Diámetro de Disco |
| DM | Diabetes Mellitus |
| DM1 | Diabetes tipo 1 |
| DM2 | Diabetes tipo 2 |
| EA | Exudado Algodonoso |
| ED | Exudado Duro |
| EES | Encuesta Europea de Salud |
| EM | Edema Macular |
| EMD | Edema Macular Diabético |
| EMA | Agencia Europea del Medicamento. (European Medicines Agency) |
| EMCS | Edema Macular Clínicamente Significativo |
| EMQ | Edema Macular Quístico |
| EPR | Epitelio Pigmentario de la Retina |
| FAZ | Zona Avascular Foveal |
| FC | Frecuencia cardiaca |
| FDA | Food and Drug Administration |
| FO | Fondo de Ojo |
| FR | Factor de Riesgo |
| FRCV | Factores de Riesgo Cardiovascular |
| GB | Glucemia Basal |
| GBA | Glucemia Basal Alterada |

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

9. ABREVIATURAS

| | |
|--------------------|--|
| GF | Factor de crecimiento (Grow Factor) |
| GNV | Glaucoma Neovascular |
| G1 | Grupo 1 (laserterapia en solitario) |
| G2 | Grupo 2 (bevacizumab asociado a laserterapia) |
| H | Hemorragia |
| HbA1c | Hemoglobina glicosilada |
| HD | High Definition, alta definición |
| HD5Line | 5 líneas de Alta Definición |
| HDL | Lipoproteínas de alta densidad (High Density Lipoprotein) |
| HTA | Hipertensión Arterial |
| HUC | Hospital Universitario de Canarias |
| LAB | Prueba de Laboratorio |
| LDL | Lipoproteínas de baja densidad |
| LPM | Latidos Por Minuto |
| IAM | Infarto Agudo de Miocardio |
| IC | Intervalo de Confianza |
| ICC | Insuficiencia Cardíaca Congestiva |
| IDF | Federación Internacional de Diabetes (International Diabetes Federation) |
| IECA | Inhibidores del Enzima Convertidor de la Angiotensina II |
| IGF | Insuline-like Grow Factor |
| IL | Interleukina |
| IM | Isquemia Macular |
| IMC | Índice de Masa Corporal |
| IRP | Isquemia Retiniana Periférica |
| IVB | Inyección intraVítrea de Bevacizumab |
| LAB | Pruebas de laboratorio |
| LOCS III | The Lens Opacities Clasification System III |
| MAVC | Mejor Agudeza Visual Corregida |
| MER | Membrana EpiRetiniana |
| MNV | Membrana NeoVascular |
| MSC | Ministerio de Sanidad y Consumo |
| Modified ETDRS MLT | Técnica de Láser en Malla ETDRS Modificada |
| NEI-VFQ-25 | National Eye Institute Vision Function Questionnaire 25 |
| OCT | Tomografía de Coherencia Óptica |
| OMS | Organización Mundial de la Salud |
| PFC | PanretinoFotoCoagulación |
| PIO | Presión intraocular |
| pKC | proteínasa C |
| RAM | Reacción Adversa Medicamentosa |
| RD | Retinopatía Diabética |
| RDNP | Retinopatía Diabética No Proliferativa |
| RDP | Retinopatía Diabética Proliferativa |

288

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

9. ABREVIATURAS

| | |
|------|--|
| RET | Retinografía |
| SOG | Sobrecarga Oral de Glucosa |
| TA | Tensión arterial |
| TAD | Tensión arterial diastólica |
| TAS | Tensión Arterial Sistólica |
| TAG | Tolerancia Alterada a la Glucosa |
| TAIV | Triamcinolona intravítrea |
| TG | Triglicéridos |
| TVM | Tracción Vítrea Macular |
| VEGF | Factor de crecimiento del endotelio vascular |

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

BIBLIOGRAFÍA



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |



Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

1. International Federation on Ageing, International Agency for the Prevention of Blindness, International Diabetes Federation. The diabetic retinopathy barometer report. Global findings. [Consultado: 27 de Febrero de 2017]. Disponible en: <http://drbarometer.com/the-dr-repository/>
2. World Health Organization. Global Report on Diabetes. Geneva Switzerland. 2016. [Consultado: 17 de Marzo de 2017]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf.
3. Federación Internacional de Diabetes. Atlas de la DIABETES de la FID. [libro electrónico]. 7ª Ed. 2015 . [Consultado: 27 de Febrero de 2017]. Disponible en: <http://www.diabetesatlas.org>
4. Wild S., Roglic G., Green A., Sicree R., King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004; 27:1047-53.
5. Shaw J.E., Sicree R.A., Zimmet P.Z. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010; 87:4-14.
6. World Health Organization. WHO Diabetes. Key facts. [Página web] [Consultado: 17 de Marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/> .
7. Ministerio de Sanidad y Consumo. Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud. Actualización. Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo centro de publicaciones; 2012.
8. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2017. The Journal of clinical and applied research and education. *Diabetes Care*. January 2017; Volume 40 (supplement 1). Disponible en: www.diabetes.org/diabetescare
9. SemFYC Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. Tratado de Medicina de Familia y Comunitaria. Ed. 2ª. Barcelona. Editorial Médica Panamericana; 2012.
10. Ministerio de Sanidad y Consumo. Estrategia en Diabetes del Sistema Nacional de Salud. Madrid. Ministerio de Sanidad y Consumo centro de publicaciones; 2007.
11. Soriguer F., Goday A., Bosch-Comas A., Bordiú E., Calle-Pascual A., Carmena R., et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012; 55: 88–93.
12. Cabrera de León A., Rodríguez Pérez M., Almeida González D., Domínguez Coello S., Aguirre Jaime A., Brito Díaz B., et al. Presentación de la cohorte “CDC de Canarias”:

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

10. BIBLIOGRAFÍA

- objetivos, diseño y resultados preliminares. Rev Esp Salud Pública. 2008; 82: 519-34.
13. Organización Mundial de la Salud. Discapacidad visual y ceguera. [Página web]. [Consultado: 23 de Marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/entity/mediacentre/factsheets/fs282/es/index.html>
14. Organización Mundial de la Salud. 10 datos sobre la ceguera y la discapacidad visual. [Página web]. [Consultado, 23 Marzo de 2017]. Disponible en: http://www.who.int/features/factfiles/blindness/blindness_facts/es/index.html
15. Bourne R.A., Stevens G.A., White W.A., Smith J. L., Flaxman S. R., Price H., et al. Causes of vision loss worldwide, 1990–2010: a systematic analysis. Lancet Glob Health. 2013; 1: e339–49. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X\(13\)70113-X](http://dx.doi.org/10.1016/S2214-109X(13)70113-X)
16. Fundación ONCE. Afiliación. [Página principal]. [Consultado: 23 de Marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.once.es/new/afiliacion/datos-estadisticos>
17. META-ANALYSIS FOR EYE DISEASE (META-EYE) STUDY GROUP. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. Diabetes Care. 2012; 35: 556-64.
18. The EURODIAB IDDM Complications Study Group. Retinopathy and vision loss in insulin-dependent diabetes in Europe. Ophthalmology. 1997; 104: 252-60.
19. Lee R., Wong T.Y. and Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. Eye and Vision. 2015; 2:17.
20. Klein R., Knudtson M.D., Lee K.E., Gagnon R., Klein B.E.K. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy XXII. The twenty five year progression of retinopathy in persons with type 1 diabetes. Ophthalmology. 2008; 115: 1859-68.
21. The Diabetes Complication Clinical Trial (DCCT) research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long term complications in insulin- dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993; 329: 977-86
22. The writing team for de DCCT/EDIC Research Group. Effect of intensive therapy on microvascular complications of type 1 diabetes mellitus. JAMA. 2002; 287: 2563-9.
23. DCCT/EDIC Research Group. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. N Engl J Med. 2000; 342: 381-9.
24. The UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonilureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet. 1998; 352: 837-53.
25. The ACCORD Study Group and the ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2010; 363: 233-44.
26. ACCORD Eye Study Research Group. The effects in medical management on the progression of the diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study . Ophthalmology. 2014; 121: 2443-51.
27. The ACCORD Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008; 358: 2545-59.
28. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ. 1998; 317: 703-13.
29. Klein R, Klein BEK. Blood pressure control and diabetic retinopathy. Br J Ophthalmol.

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

2002; 86: 365-367.

30. The EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin Dependent Diabetes Mellitus (EUCLID) Study Group. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. *Lancet*. 1998; 351: 28-31.

31. The Diabetic REtinopathy Candesartan Trial (DIRECT) Programme Study Group. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevention 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet*. 2008; 372: 1394-402.

32. The DIRECT (Diabetic REtinopathy Candesartan Trial) Programme Study Group. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008; 372: 1385-93.

33. Wright A.D and Dodson P.M. Diabetic retinopathy and blockade fo renin-angiotensin system:new data from DIRECT study programme. *Eye*. 2010; 24: 1-6.

34. The CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2004; 364: 685-96.

35. The FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes) study investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007; 370: 1687-97.

36. Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV). Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. Retinopatía diabética y edema macular. Guías de Práctica Clínica de la SERV. Segunda revisión. 2015.

37. Klein R., Knudtson M.D., Lee K.E., Gagnon R., Klein B.E.K. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy XXIII. The twenty five year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 2009; 116: 497-503.

38. Zhang J, Ma J, Zhou N, Zhang B, An J. Insulin Use and risk of diabetic macular edema in diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*. 2015; 21: 929-936.

39. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. Report number 1. *Arch Ophthalmol*. 1985; 103: 1796-1806.

40. Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV). Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. Retinopatía diabética y edema macular. Guías de Práctica Clínica de la SERV. Primera revisión. 2009.

41. Panozzo G., Parolini B., Gusson E., Mercanti A., Pinackatt S., Bertoldo G. et al. Diabetic macular edema: an OCT-based classification. *Seminars in Ophthalmology*. 2004; 19: 13-20.

42. Doltz R., Abreu R., Alonso M., Gallego R. Treatment decisions in diabetic macular edema based on optical coherence tomography retinal thickness map: LET classification. *Graefes Arch Clin Ophthalmol*. 2014; 252: 1687-88.

43. Ramírez Sebastián AI. Edema macular en patología vascular retiniana. Capítulo 34.

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

10. BIBLIOGRAFÍA

Fisiopatología del edema macular diabético. Instituto de Investigaciones Oftalmológicas Ramón Castroviejo. Universidad Complutense de Madrid (UCM). Ponencia del 87 congreso de la Sociedad Española de Oftalmología 2011.

44. JDRF Diabetic Retinopathy Center Group. Perspectivas en diabetes. Retinopatía diabética. Ver más allá de la enfermedad microvascular inducida por la glucosa. Diabetes. 2006; 55: 2401-11.

45. The angiogenesis foundation. Advocating for improved treatment and outcomes for diabetic macular edema. A report based on an international expert summit convened in Paris. June 2014. [Consultado: 23 de Marzo de 2017]. Disponible en: <https://www.angio.org/wp-content/uploads/2014/02/DME-Intl-Summit-White-Paper-Report.pdf>

46. Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J. The biology of VEGF and its receptors. Nat Med. 2003; 9: 669-76.

47. Luis Arias Barquet. Actualización en terapia antiVEGF en enfermedades de la retina y coroides. Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV). Elsevier. 2010; 15: 107-13.

48. García J.J, García M., Pinazo M.D. Etiopatogenia de la retinopatía diabética: mecanismos moleculares y nuevos tratamientos. EUROMEDICE. 2007.

49. Organización Médica Colegial (OMC). Ministerio de Sanidad, política social e igualdad. Gobierno de España. Evidencia científica en edema macular diabético. IMC. Madrid. 2011.

50. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2008; 115: 1447-59.

51. Ficha técnica Macugen (pegaptanib sódico). [Consultado: 16 Abril de 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000620/WC500026214.pdf

52. Macugen 1013 Study Group. A phase 2/3, multicenter, randomized, double-masked, 2-year trial of pegaptanib sodium for the treatment of diabetic macular edema. Ophthalmology. 2011; 118: 1107-18.

53. Ficha técnica Lucentis (ranibizumab). [Consultado: 16 Abril de 2017]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20161114136324/anx_136324_es.pdf

54. Schmid M.K., Bachmann L.M., Fäs L., Kessels A.G., Job O.M., Thiel M.A. Efficacy and adverse events of aflibercept, ranibizumab and bevacizumab in age-related macular degeneration: a trade-off analysis. Br J Ophthalmol 2014; 0: 1-6.

55. The RISE-RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. Ophthalmology. 2012; 119: 789-801.

56. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for Diabetic Macular Edema. Ophthalmology. 2010; 117: 1064-77.

57. The RESTORE Study Group. The RESTORE Study. Ranibizumab monotherapy or combined with laser monotherapy for diabetic macular edema. Ophthalmology. 2011; 118: 615-25.

58. Massin P, Bandello F., Garweg J., Hansen L., Harding S., Larsen M. et al. Safety

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010; 33: 2399-405.

59. The READ-2 Study Group. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2010; 117: 2146-51.

60. RELIGHT Study Group. Ranibizumab 0,5 mg for diabetic macular edema with bimonthly monitoring after a phase of initial treatment. 18-month, multicenter, phase IIIB RELIGHT Study. *Ophthalmology*. 2015; 122: 1811-19.

61. RETAIN Study Group. Ranibizumab 0,5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *Br J Ophthalmol*. 2015; 0:1-9.

62. Ficha técnica Eylea (aflibercept). [Consultado: 16 de Abril de 2017]. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2016/20160816135462/anx_135462_es.pdf

63. The DA VINCI Study Group. One-year outcomes of the DA VINCI Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012; 119: 1658-65.

64. Brown D.M., Schmidt-Erfurth U., Do D.V., Holz F.G., Boyer D.S., Midena E. et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2015; 122: 2044-52.

65. Heier J.S., Korobelnik J., Brown D.M., Schmidt-Erfurth U., Do D.V, Midena E., et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 148- week result from the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2016; 123: 2376-85.

66. Ficha técnica Avastin (bevacizumab). [Consultado: 16 de Abril de 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf

67. Bakri S., Snyder M., Reid J., Pulido J., Singh R.J. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology*. 2007; 114: 855-59.

68. Michaelides M., Kaines A., Hamilton R.D., Fraser-Bell S., Rajendram R., Quhill F. et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT Study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology* 2010; 117: 1078-86.

69. Rajendram R., Fraser-Bell S., Kaines A., Michaelides M., Halmilton R.D., Esposti S.D et al. A 2-year prospectie randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema. 24 Month data: report 3. *Arch ophthalmol*. [Publicado online]. 2012, april, 9.

70. Soheilian M, Garfami KH, Ramezani A, Yaseri M., Peyman G.A. Two-year results of a randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus laser in diabetic macular edema. *Retina*. 2012; 32: 314-21.

71. The PAN- American Collaborative Retina Study Group (PACORES). Comparison of two doses of primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diffuse diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES) at 12 months follow up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009; 247: 735-43.

72. The PAN- American Collaborative Retina Study Group (PACORES). Intravitreal bevacizumab plus grid laser photocoagulation or intravitreal bevacizumab or grid laser

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

10. BIBLIOGRAFÍA

- photocoagulation for diffuse macular edema. Results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Retina*. 2013; 33: 403-13.
73. Solaiman K.A., Diab M.M., Abo-Elein M. Intravitreal bevacizumab and/or macular photocoagulation as a primary treatment for diffuse diabetic macular edema. *Retina*. 2010; 30: 1638-45.
74. Kook D., Wolf A., Kreutzer T., Neubauer A., Strauss R., Ulbig M. et al. Long-term effect of intravitreal bevacizumab (avastin) in patients with chronic diffuse diabetic macular edema. *Retina*. 2008; 28: 1053-60.
75. Fung A.E., Rosenfeld P.J., Reichel E. The international intravitreal bevacizumab safety survey: using the internet to asses drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90: 1344- 49.
76. Ficha técnica Trigon depot (triamcinolona acetónido). [Consultado: 18 de Abril de 2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/p/44901/44901_p.pdf
77. Ficha técnica Ozurdex (implante de dexametasona). [Consultado: 18 de Abril de 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001140/WC500095499.pdf
78. The Ozurdex MEAD Study Group. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014; 121: 1904-14.
79. The Ozurdex PLACID Study Group. dexametasona intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2013; 120: 1843-51.
80. Gillies M.C., Lim L.L, Campain A., Quin G.I, Salem W., Li J., et al. A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema. The BEVORDEX Study. *Ophthalmology*. 2014; 121: 2473-81.
81. Fraser-Bell S., Lim L., Campain A., Mehta H., Aroney C., Bryant J., et al. Bevacizumab or dexamethasone implants for DME: 2-year Results (BEVORDEX Study). Reports. *Ophthalmology*. 2016; 123: 1399-01.
82. Ficha técnica Illuvien (implante de fluocinolona acetónido). [Consultado: 18 de Abril de 2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/76832/FichaTecnica_76832.html.pdf
83. The FAME Study Group. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreus implant. Long term benefit in patients with chronic diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014; 121: 1892-903.
84. Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV). Manejo de las inyecciones intravítreas. Guía de Práctica Clínica de la SERV. Primera revisión. 2009.
85. Figueroa M.S., Contreras I., Noval S. Surgical and anatomical outcomes of pars plana vitrectomy for diffuse non tractional diabetic macular edema. *Retina*. 2008; 28: 420-6.
86. Campochiaro P.A., Sophie R., Tolentino M., Miller D. M., Browning D., Boyer D.S.,et al. Treatment of diabetic macular edema with an inhibitor of vascular endothelial-protein tyrosine phosphatase that activates Tie2. *Ophthalmology*. 2015; 122: 545-54.
87. Darapladib DME Study Group. Darapladib, a lipoprotein-associated phospholipase A2 inhibitor, in diabetic macular edema. A 3 month placebo-controlled Study. *Ophthalmology*.

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

2015; 122: 990-6.

88. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med.* 2015; 372: 1193-203.

89. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. Two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology.* 2016; 123: 1351-9.

90. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Anti-vascular endothelial growth factor comparative effectiveness trial for diabetic macular edema. Additional efficacy post hoc analyses of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol.* [Publicado online]. 2016, october 6.

91. Zhang L., Wang W., Gao Y., Lan J., Xie L. the efficacy and safety of current treatments in diabetic macular edema: a systematic review and network meta-analysis. *PLoS ONE.* 2016; 11: e0159553.

92. Stein J.D., Newman-Casey P.A., Kim D.D., Nwanyanwu K.H., Johnson M.W., Hutton D. W. Cost-effectiveness of various interventions for newly diagnosed diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2013; 120: 1835-42.

93. Smiddy W.E. Clinical applications of cost analysis of diabetic macular edema treatments. *Ophthalmology.* 2012; 119: 2558-62.

94. Anothaisintawee T., Leelahavarong P., Ratanapakorn T., Teerawattananon Y. The use of comparative effectiveness research to inform policy decisions on the inclusion of bevacizumab for the treatment of macular diseases in Thailand's pharmaceutical benefit package. *Clinicoeconomics and Outcomes Research.* 2012; 4: 361-74.

95. Sun J.K., Lin M.M., Lammer J., Prager S., Sarangi R., Silva P.S. et al. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center- involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol.* [Publicado online]. 2014, july 24.

96. Hannouche R.Z., De Avila M.P., Cruvinel Isaac D.L., Corrêa e Silva R.S., Rassi A.R. Correlation between central subfield thickness, visual acuity and structural changes in diabetic macular edema. *Arq Bras Oftalmol.* 2012; 75: 183-7.

97. Alasil T., Keane P.A., Updike J.F., Dustin L., Ouyang Y., Walsh A.C. et al. Relationship between optical coherence tomography retinal parameters and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2010; 117: 2379-86.

98. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetes macular edema. *Ophthalmology.* 2007; 114: 525-36.

99. Otani T., Yamaguchi Y., Kishi S. Correlation between visual acuity and foveal microstructural changes in diabetic macular edema. *Retina.* 2010; 30: 774-80.

100. Maheshwary A.S., Oster S.F., Yuson R.M.S., Cheng L., Mojana F., Freeman W.R. The association between percent disruption of the photoreceptor inner segment-outer segment junction and visual acuity in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2010; 150: 63-7.

101. Forooghian F., Stetson P.F., Meyer S.A., Chew E.Y., Wong W.T., Cukras C., et al. Relationship between photoreceptor outer segment length and visual acuity in diabetic macular edema. *Retina.* 2010; 30: 63-70.

102. Lee S.J., Kim E.T., Moon Y.S. Intravitreal bevacizumab alone versus combined with

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

10. BIBLIOGRAFÍA

- macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Korean J Ophthalmol.* 2011; 25: 299-304.
- 103.** Declaración de Helsinki de la Asamblea Médica Mundial (AMM). Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Adoptada por la 59ª Asamblea General, Seúl, Corea, 2008.
- 104.** Mayoría de edad. Real Decreto-ley 33/1978. Boletín Oficial del Estado, número 275, (17 de Noviembre de 1978), página 26150 a 26150 (1 página).
- 105.** Khan HA, Semptos CT. *Statistical Methods in Epidemiology.* New York: Oxford University Press. 1989.
- 106.** The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Comparison of modified-ETDRS and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol.* 2007; 125: 469-80.
- 107.** Mangione C. Version 2000 The National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire (VFQ-25). NEI VFQ-25 Scoring Algorithm- August 2000.
- 108.** Lloyd A.J., Loftus J., Turner M., Lai G., Pleil A. Psychometric validation of the visual function questionnaire-25 in patients with diabetic macular edema. *Health and Quality of Life Outcomes.* 2013; 11: 10.
- 109.** Ficha técnica Fluoresceína Oculos. [Consultado el 30 Abril de 2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/65458/65458_ft.pdf.
- 110.** Prospecto Fluoresceína Oculos. [Consultado el 30 Abril de 2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/p/65458/P_65458.pdf.
- 111.** Martín R., Vecilla G. Agudeza visual. Manual de Optometría. Editorial Panamericana. 2011. [Monografía en internet] Disponible en: <http://www.herrerobooks.com/pdf/PAN/9788498352726.pdf>.
- 112.** How to read Cirrus reports. Zeiss. [Consultado el 30 Abril de 2017]. Disponible en: <https://www.zeiss.co.uk/content/dam/Meditec/gb/Chris/OCT%20Business%20Builder/PDF%27s/1.pdf>.
- 113.** The Longitudinal Study of cataract Study Group. The lens opacities classification system iii. the longitudinal study of cataract study group. *Arch Ophthalmol.* 1993; 111: 831-6.
- 114.** Diagrama de flujo del progreso a través de las fases de un ensayo clínico aleatorizado paralelo de dos grupos. Consort. 2010. [Consultado el 30 Abril de 2017]. Disponible en: <http://www.consort-statement.org>.
- 115.** Cobo E. Diseño y análisis de un ensayo clínico: el aspecto más crítico*. *Med Clin (Barc).* 2004; 122: 184-9. *Conferencia celebrada el 30 Octubre de 2003 en el Hospital Clínic de Barcelona. [Consultado el 23 Marzo de 2017]. Disponible en: <http://www.elsevier.es/es-revista-medicina-clinica-2-articulo-diseno-analisis-un-ensayo-clinico-13057825>.
- 116.** American Heart Association (AHA). Target heart rates. [Consultado: 17 de Junio de 2017]. Disponible en: http://www.heart.org/HEARTORG/HealthyLiving/PhysicalActivity/FitnessBasics/Target-Heart-Rates_UCM_434341_Article.jsp#mainContent.
- 117.** Medical Council of Canada. Objectives for the qualifying examination. Clinical laboratory test. Normal values. [Consultado: 17 de Junio de 2017]. Disponible en: https://apps.mcc.ca/objectives_online/objectives.pl?lang=english&loc=values.

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

- 118.** Vigili G., Parravano M., Menchini F., Evans J.R. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema. Cochrane database of systematic reviews. 2014, Issue 10. Art N°: CD007419.
- 119.** Korobelnik J., Do D.V., Schmidt-Erfurth U., Boyer D.S., Holtz F.G., Heier J.S. et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2014; 121: 2247-54.
- 120.** Nepomuceno A.B., Takaki E., Paes de Almeida F.P., Peroni R., Cardillo J.A., Siqueira R.C. et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab for the management of diabetic macular edema. *Am. J. Ophthalmol.* 2013; 156: 502-10.
- 121.** Cheema H. R., Al Habash A., Al-Askar E. Improvement of visual acuity based on optical coherence tomography patterns following intravitreal bevacizumab treatment in patients with diabetic macular edema. *Int J Ophtamol.* 2014; 7: 251-55.
- 122.** Han I.C., Jaffe G. J. Comparison of spectral- and time-domain optical coherence tomography for retinal thickness measurements in healthy and diseased eyes. *Am J Ophthalmol.* 2009; 147: 847-58.
- 123.** Murakami T., Nishijima K., Sakamoto A., Ota M., Horii T. and Yoshimura N. Association of pathomorphology, photoreceptor status, and retinal thickness with visual acuity in diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2011; 151: 310-17.
- 124.** Koytak A., Altinisik M., Sari E. S., Artunay O., Akkan J.C.U. and Tuncer K. Effect of a single intravitreal bevacizumab injection on different optical coherence tomographic patterns of diabetic macular oedema. *Eye.* 2013; 1-6.
- 125.** Koleva-Georgieva D., Sivkova N. Assesment of serous macular detachment in eyes with diabetic macular edema by use of spectral-domain optical coherence tomography. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009; 247:1461-69.
- 126.** Al Faran A., Mousa A. M., Al Shamsi H., Al Gaeed A., Ghazi N.G. Spectral domain optical coherence tomography predictors of visual outcome in diabetic cystoid macular edema after bevacizumab injection. *Retina.* 2013; 0:1-8.
- 127.** Chung E. J., Roh M. I., Kwon O. W., Koh H. J. Effects of macular ischemia on the outcome of intravitreal bevacizumab therapy for diabetic macular edema. *Retina.* 2008; 28: 957-63.
- 128.** Bonini-Filho M., Costa R. A., Calucci D., Jorge R., Melo L. A. S., Scott I. U. Intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema associated with severe capillary loss: one-year results fo a pilot study. *Am J Ophthalmol.* 2009; 147: 1022-30.
- 129.** Feucht N., Schönbach E. M., Lanzl I., Kotliar K., Lohmann C. P., Maier M. Changes in the foveal microstructure after intravitreal bevacizumab application in patients with retinal vascular disease. *Clinical Ophthalmology.* 2013; 7: 173-8.
- 130.** Erol N., GURSOY H., Kimyon S., Topbas S., Colak E. Vision, retinal thickness, and foveal avascular zone size after intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Adv Ther.* 2012; 29: 359-69.
- 131.** Osaadon P., Fagan XJ., Lifshitz T. and Levy J. A review fo anti-VEGF agents for proliferative diabetic retinopathy. *Eye.* 2014; 28: 510-20.
- 132.** Dedania V. S., Bakri S. J.. Sustained elevation of intraocular pressure after intravitreal anti-VEGF agents: What is the Evidence?. *Retina.* 2015; 35: 841-58.
- 133.** Mester U., Volker B., Berg P. Complications of prophylactic argon laser treatment of

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

10. BIBLIOGRAFÍA

retinal breaks and degenerations in 2000 eyes. *Ophthalmic Surg.* 1988; 19: 482-4.

134. Antiplatelet Trialists` Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy-I: Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ.* 1994; 308: 81-106.

135. Díaz Díaz J. L., Domínguez Rodríguez T., Argüeso Armesto R. Diabetes y enfermedad vascular aterosclerótica. ¿Dónde estamos?. *Galicia Clin.* 2014; 75: 123-130.

136. The INTERHEART Study investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet.* 2004; 364: 937-52.

137. The INTERSTROKE investigators. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet.* 2010; 376: 112-23.

138. Thuilliez M., Angoulvant D., Le Lez M. L., Jonville-Bera A., Pisella P., Gueyffier F. et al. Cardiovascular events and bleeding risk associated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibodies. Systematic review and meta-analysis. *JAMA Ophthalmol.* 2014; 132: 1317-26.

139. Avery R. L., Gordon G. M. Systemic safety of prolonged monthly anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Ophthalmol.* 2016; 134: 21-9.

140. Wang D., Choi K. S., Lee S. J. serum concentration of vascular endothelial growth factor after bilateral intravitreal injection of bevacizumab. *Korean J Ophthalmol.* 28: 32-8.

141. Carneriro A. M., Costa R., Falção M. S., Barthelmes D., Mendoça L. S., Fonseca S. L. Vascular endothelial growth factor plasma levels before and after treatment of neovascular age-related macular degeneration with bevacizumab or ranibizumab. *Acta Ophthalmol.* 2012; 90: e25-e30.

142. Zehetner C., Kirchmair R., Huber S., Kralinger M. T., Kieselbach G. F. Plasma levels of vascular endothelial growth factor before and after intravitreal injection of bevacizumab, ranibizumab and pegaptanib in patients with age-related macular degeneration, and in patients with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol.* [Publicado online]. 2013, february, 5.

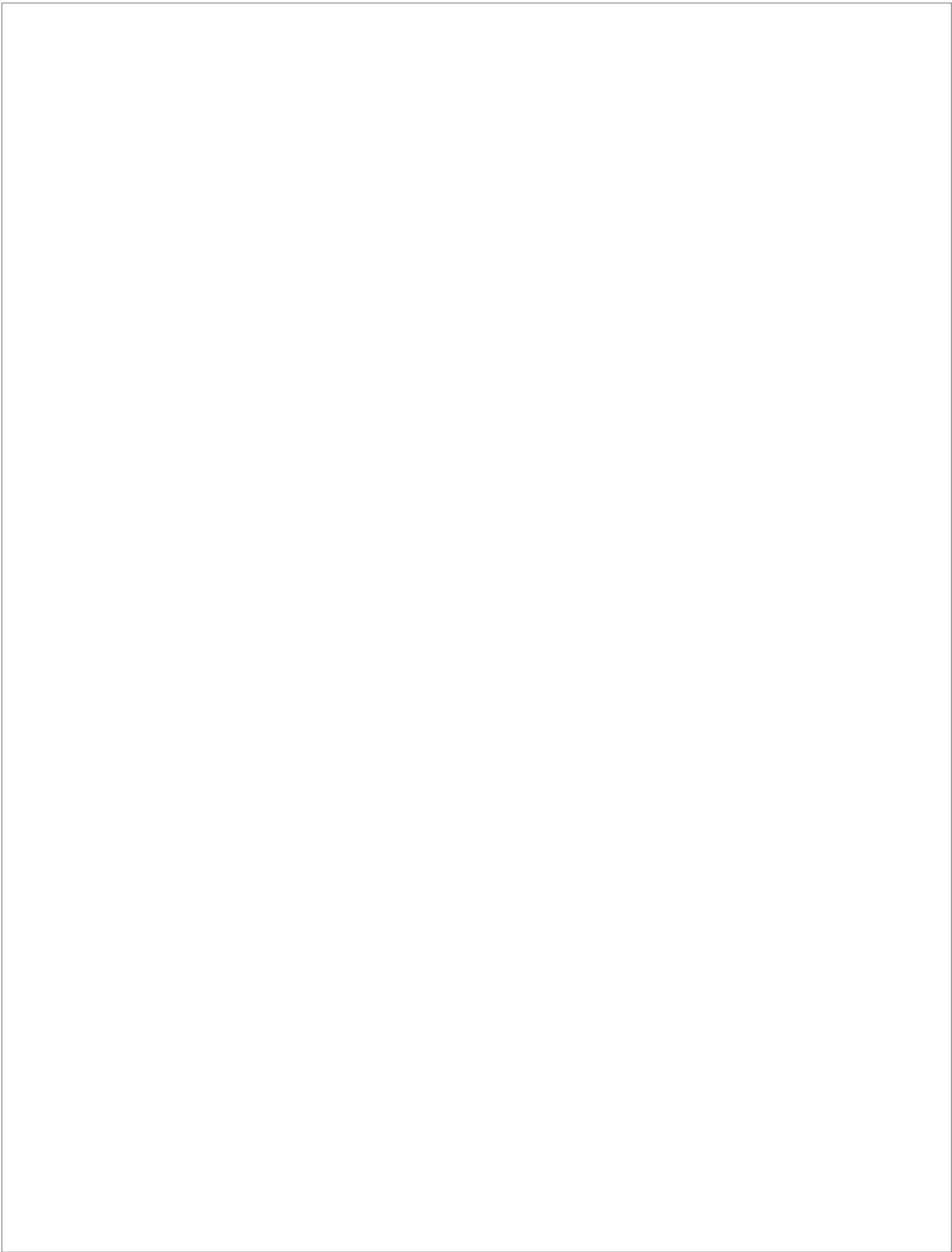
143. Zehetner C., Kralinger M. T., Modi Y.S., Waltl I., Ulmer H., Kirchmair R. et al. Systemic levels of vascular endothelial growth factor before and after intravitreal injection of aflibercept or ranibizumab in patients with age-related macular degeneration: a randomised, prospective trial. *Acta Ophthalmol.* 2015; 93: e 154-e159.

144. Azanza Perea J. R., García Layana A. Ranibizumab frente a bevacizumab. Consideraciones farmacológicas. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2012; 87: 3-9.

145. Avery R. L., Castellarin A. A., Steinle N.C., Dhoot D., Pieramici D. J., See R. et al. Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD. *Br J Ophthalmol.* [Publicado online]. 2014, July 7.

146. Bakbak B., Ozturk B. T., Gonul S., Gedik S. The effect of intravitreal bevacizumab and ranibizumab on macular edema of the contralateral eye: a comparative study of two anti-VEGFs. *Oman J Ophthalmol.* 2016; 9: 44-8.

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |

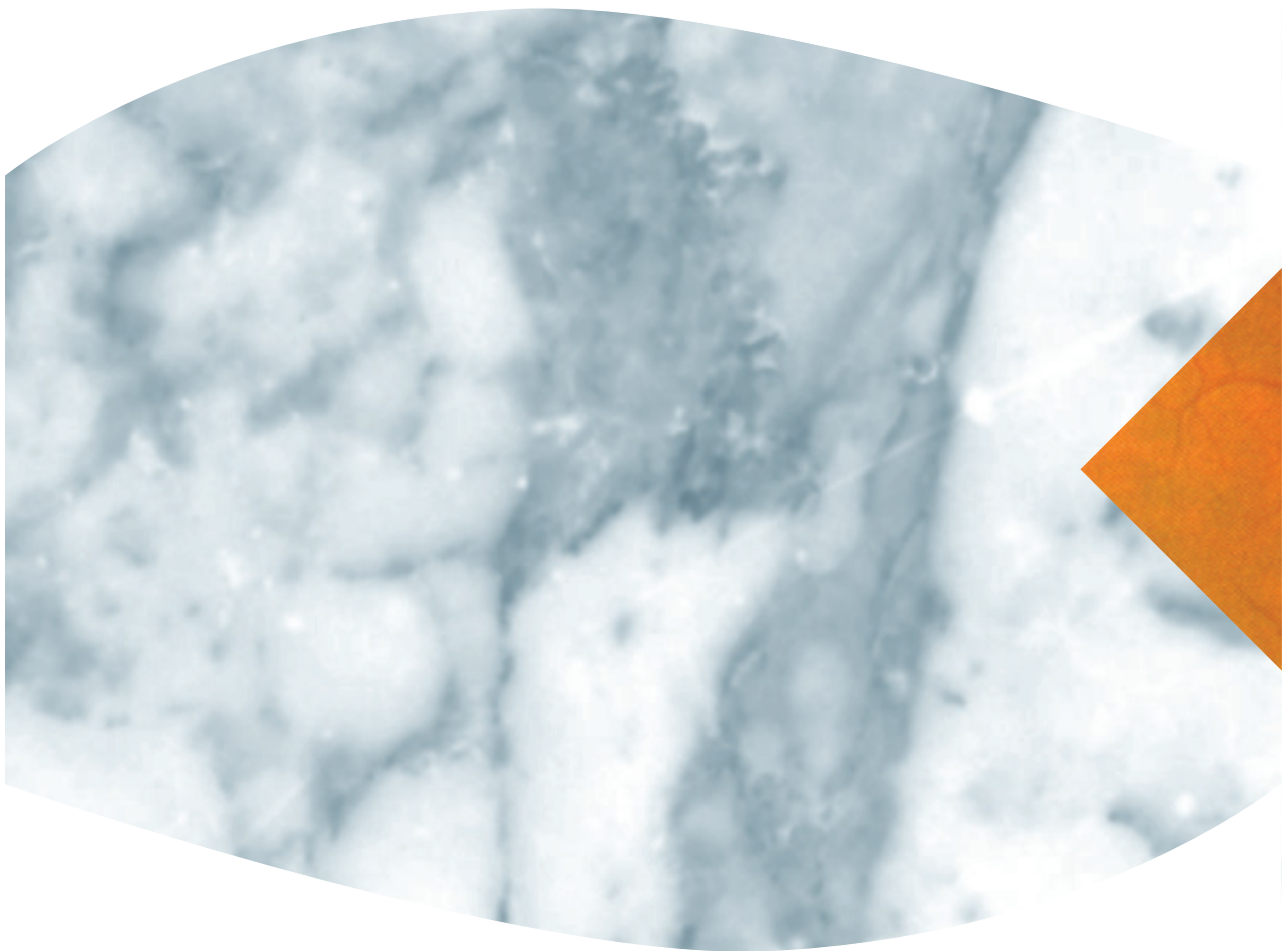


Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| | |
|---|----------------------------|
| Firmado por: ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | Fecha: 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |



Universidad de La Laguna

Este documento incorpora firma electrónica, y es copia auténtica de un documento electrónico archivado por la ULL según la Ley 39/2015.
Su autenticidad puede ser contrastada en la siguiente dirección <https://sede.ull.es/validacion/>

Identificador del documento: 957978

Código de verificación: B0Zvr/WU

| Firmado por: | Fecha: |
|--|---------------------|
| ELENA MARIA DE ARMAS RAMOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 19:58:06 |
| MANUEL ANTONIO GONZALEZ DE LA ROSA UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 22/06/2017 20:06:02 |
| ALICIA CRISTINA PAREJA RIOS UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 23/06/2017 22:40:44 |
| ERNESTO PEREDA DE PABLO UNIVERSIDAD DE LA LAGUNA | 10/07/2017 20:38:14 |