

EPIDEMIOLOGÍA Y CUANTIFICACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA DMAE EXUDATIVA

Elena Rusiñol Rodríguez

Rubí, Noviembre de 2014

Dr. JOSÉ LUIS OLEA VALLEJO, doctor en Medicina y Cirugía

CERTIFICA QUE:

El trabajo: “EPIDEMIOLOGÍA Y CUANTIFICACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD EXUDATIVA” realizado por la Dña. Elena Rusiñol Rodríguez bajo la dirección del Dr. José García Arumí y la codirección del Dr. José Luis Olea Vallejo, reúne las condiciones necesarias para ser presentado y defendido frente al tribunal correspondiente y optar al grado de doctor en medicina y cirugía.

Y para que así conste, firma el presente certificado en Palma de Mallorca el 20 de Noviembre de 2014.

A handwritten signature in black ink, consisting of several fluid, overlapping strokes. The signature is positioned to the right of the main text block.

Dr. José Luis Olea Vallejo

Prof. Dr. JOSÉ GARCÍA-ARUMÍ, Catedrático de Oftalmología de la Universidad Autónoma de Barcelona,

CERTIFICA QUE:

El trabajo: "EPIDEMIOLOGÍA Y CUANTIFICACIÓN DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN LA DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD EXUDATIVA" realizado por la Dña. Elena Rusiñol Rodríguez bajo la dirección del Dr. José García Arumí y la codirección del Dr. José Luis Olea Vallejo, reúne las condiciones necesarias para ser presentado y defendido frente al tribunal correspondiente y optar al grado de doctor en medicina y cirugía.

Y para que así conste, firma el presente certificado en Barcelona el 20 de Noviembre de 2014.



Prof. Dr. José García-Arumí

“Si hay victoria en vencer al enemigo,
la hay mayor cuando el hombre
se vence a sí mismo”

José Francisco de San Martín

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Dr. José García- Arumí, Jefe del Servicio de Oftalmología del Hospital Vall d'Hebrón y Profesor Titular de la Universitat Autònoma de Barcelona, por dirigir este proyecto haciendo posible su desarrollo.

Al Dr. José Luís Olea Vallejo, por aportar la idea original, orientación, participación directa y continuo apoyo. A su dedicación constante para los residentes que, como yo, tuvimos la inmensa suerte de crecer bajo su directriz y tutela. Él ha sabido guiarme a través de los entresijos del método científico ayudando de forma inestimable a la elaboración de esta tesis.

A todos los componentes del Servicio de Oftalmología del Hospital Son Espases, en especial, a mi tutora y amiga Dra. Arantxa Urdiales Merino, por sus enseñanzas y apoyo a lo largo de los años, gracias a los cuales he conseguido la formación adecuada para poder llevar a cabo este trabajo.

Al Dr. Rafael Rodríguez Infante y la Dra. Eulàlia Rusiñol Regí, por su perseverancia para que este proyecto viera la luz. Mentores y fuente inacabable de inspiración y pasión por la Oftalmología que han sabido transmitir con amor y disciplina.

A mi marido y hermana, por su ayuda incondicional, por los ánimos y el soporte emocional. Ellos han sabido aportar su granito de arena para que este proyecto saliera adelante.

Gracias a todos.

ÍNDICE DE CONTENIDO

0. INDICE DE ABREVIATURAS	15
I. JUSTIFICACIÓN.....	19
II. OBJETIVOS	23
III. INTRODUCCIÓN	27
III.1 FACTORES DEMOGRÁFICOS	29
III.1.1 EDAD	29
III.1.2 SEXO.....	30
III.1.3 RAZA	31
III.2 FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR	32
III.2.1 TABAQUISMO	32
III.2.2 HIPERTENSIÓN ARTERIAL	36
III.2.3 DIABETES E HIPERGLUCEMIA.....	37
III.2.4 DISLIPEMIA	38
III.2.5 OBESIDAD	41
III.2.6 CONSUMO DE ALCOHOL.....	43
III.2.7 INFARTO AGUDO DE MIORCARDIO Y/O ANGINA.....	44
III.2.8 ENFERMEDADES CEREBROVASCULARES.....	44
III.2.9 FACTORES HORMONALES	45
III.2.10 FACTORES INFLAMATORIOS	47
III.3 CALCULADORAS DE RIESGO CARDIOVASCULAR	49
III.3.1 MAGNITUD DEL PROBLEMA	49
III.3.2 CONCEPTO DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y RIESGO CORONARIO	50
III.3.3 PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA	50
III.3.4 MÉTODOS PARA CALCULAR EL RIESGO CARDIOVASCULAR	51
III.3.5 ESTIMACIÓN DEL RIESGO VASCULAR EN EL ANCIANO.....	61
III.4 TRATAMIENTO DE LA DMAE NEOVASCULAR	63
III.4.1 FOTOCOAGULACIÓN DIRECTA	63
III.4.2 TERAPIA FOTODINÁMICA	65
III.4.3 TERMOTERAPIA TRANSPUPILAR.....	67
III.4.4 FÁRMACOS ANTIANGIOGÉNICOS.....	67
IV. MATERIAL Y MÉTODOS.....	79
IV.1 MATERIAL	81
IV.1.1 PACIENTES	81
IV.1.2 RECOGIDA DE DATOS.....	81
IV.1.3 CALCULADORAS DE RIESGO CARDIOVASCULAR	86
IV.2 MÉTODO	87
IV.2.1 DISEÑO DEL ESTUDIO	87
IV.2.2 ÁMBITO	87
IV.2.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA.....	87
IV.2.4 METODOLOGÍA ESTADÍSTICA	88
V. RESULTADOS	89
V.1 SUJETOS PARTICIPANTES	91
V.2 DATOS DESCRIPTIVOS	92
V.3 RESULTADOS PRINCIPALES	93
V.3.1 DATOS DE LA DMAE NEOVASCULAR.....	93
V.3.2 TRATAMIENTOS PARA LA DMAE Y/O OTROS OFTALMOLÓGICOS	95
V.3.3 VARIABLES CARDIOVASCULARES.....	98
V.3.4 RIESGO Y PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR.....	103

V.3.5 TRATAMIENTO CARDIOVASCULAR	106
V.3.6 CALCULADORAS DE RIESGO CARDIOVASCULAR	106
V.4 ANÁLISIS SEGÚN GRUPOS DE EDAD.....	109
V.4.1 DATOS DESCRIPTIVOS.....	109
V.4.2 DATOS DE LA DMAE NEOVASCULAR.....	109
V.4.3 TRATAMIENTOS PARA LA DMAE Y/O OTROS OFTALMOLÓGICOS	112
V.4.4 VARIABLES CARDIOVASCULARES.....	113
V.4.5 RIESGO Y PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR.....	117
V.4.6 TRATAMIENTO CARDIOVASCULAR	119
V.4.7 CALCULADORAS DE RIESGO CARDIOVASCULAR	119
V.5 ANÁLISIS SEGÚN TRATAMIENTO PARA LA DMAE	122
V.5.1 DATOS DESCRIPTIVOS.....	123
V.5.2 DATOS DE LA DMAE NEOVASCULAR.....	123
V.5.3 TRATAMIENTOS PARA LA DMAE Y/O OTROS OFTALMOLÓGICOS	125
V.5.4 VARIABLES CARDIOVASCULARES.....	125
V.5.5 RIESGO Y PATOLOGIA CARDIOVASCULAR.....	129
V.5.6 TRATAMIENTO CARDIOVASCULAR	130
V.5.7 CALCULADORAS DE RIESGO CARDIOVASCULAR	130
VI. DISCUSIÓN	133
VI.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN	135
VI.1.1 CARACTERÍSTICAS OFTALMOLÓGICAS.....	135
VI.1.2 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS.....	137
VI.2 CALCULADORAS DE RIESGO CARDIOVASCULAR	146
VI.3 ASPECTOS PRÁCTICOS PARA EL PACIENTE CON DMAE HUMEDA Y FRCV TRATADO MEDIANTE anti-VEGF.....	150
VI.3.1 COMPARACIÓN DE LOS DISTINTOS FÁRMACOS ANTIANGIOGÉNICOS	151
VI.3.2 ESTRATEGIAS DE RÉGIMEN.....	157
VI.3.3 COMBINACIÓN CON TERAPIA FOTODINÁMICA.....	161
VI.3.4 FÁRMACOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.....	162
VI.4 EL ENVEJECIMIENTO: SU INFLUENCIA EN FRCV Y DMAE	163
VI.5 FÁRMACOS EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA QUE PUEDAN INFLUIR EN EL TRATAMIENTO DE LA DMAE	164
VII. CONCLUSIONES	167
VIII. LIMITACIONES	171
IX. BIBLIOGRAFIA.....	175
X. ANEXOS	207
ANEXO I.....	209
ANEXO II.....	217
ANEXO III.....	219
ANEXO IV.....	221

0. INDICE DE ABREVIATURAS

ABC	Bevacizumab for Neovascular Age-related macular Degeneration Trial
ACC	American College of Cardiology
ACV	Accidente cerebrovascular
AHA	American Heart Association
AIT	Accidente isquémico transitorio
APT	Program Adult Treatment
APTC	Antiplatelet Trialists' Collaboration
ARCS	Atherosclerosis Risk in Communities Study
AREDS	Age-Related Eye Disease Study
AV	Agudeza visual
BDES	Beaver Dam Eye Study
BES	Baltimore Eye Survey
BMES	Blue Mountains Eye Study
CATT	Comparision of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trial
c-LDL	Lipoproteína de baja densidad de colesterol
c-HDL	Lipoproteína de alta densidad de colesterol
DEP	Desprendimiento del epitelio pigmentario
DM	Diabetes Mellitus
DMAE	Degeneración macular asociada a la edad
DSNE	Desprendimiento seroso del neuroepitelio
EAT	Evento arterial tromboembólico
EC	Enfermedad coronaria
EDCCS	Eye Disease Case-Control Study
ETDRS	Sistema de medición de capacidad visual estandarizado)
FD	Fotocoagulación directa
FES	Framingham Eye Study
FRCV	Factores de riesgo cardiovascular
HTA	Hipertensión arterial
HVI	Hipertrofia ventricular izquierda
IC	Intervalo de confianza
IL	Interleuquina
IMC	Indice de masa corporal
IVAN	Randomised Controlled Trial of Alternative Treatments to Inhibit VEGF in Age-Related Choroidal Neovascularisation Study
LALES	Los Ángeles Latino Eye Study
MAE	Maculopatía asociada a la edad
NCEP	National Cholesterol Education Program
NVC	Neovascularización coroidea
OCT	Tomografía de coherencia óptica
OR	Odds Ratio
PAD	Presión arterial diastólica
PAPPS	Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud
PAS	Presión arterial sistólica
PCR	Proteína C reactiva
PIO	Presión intraocular
PM	Peso Molecular
PRN	Pro re nata

REGICOR	Registre Gironí del Cor
RES	Rotterdam Eye Study
RR	Riesgo relativo
SCORE	Systematic Coronary Risk Evaluation
SemFYC	Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria
TAE	Treat and extend
TAP	Treatment of AMD with Photodynamic Therapy
TFD	Terapia fotodinámica
TG	Triglicéridos
TTT	Terapia transpupilar
VEGF	Factores de crecimiento vascular endotelial
VIBERA	Prevention of Vision Loss in Patients With Age-Related Macular Degeneration by Intravitreal Injection of Bevacizumab and Ranibizumab
VIP	Verteporfin in Photodynamic Therapy Trial
VISION	VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization

I. JUSTIFICACIÓN

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una de las patologías responsables de pérdida visual irreversible en pacientes de avanzada edad en los países desarrollados.

Es una enfermedad macular que inicia generalmente sintomatología clínica a partir de los 50 años y, entre sus características más precoces, se destaca la presencia de drusas y/o áreas de hiper o hipopigmentación del epitelio pigmentario retiniano (EPR). En sus formas más tardías, es posible el hallazgo de áreas de atrofia geográfica del EPR, de desprendimiento seroso del epitelio pigmentario (DEP) con o sin desprendimiento del neuroepitelio (DSNE), de neovascularización subretiniana e, incluso, de presencia de tejido cicatricial fibrogliol con hemorragia y/o exudados.

La DMAE se clasifica en dos subgrupos; la forma seca o no exudativa, que es la más frecuente, afectando hasta el 90% de los pacientes que desarrollan esta enfermedad y que se caracteriza principalmente por una atrofia macular de progresión lenta que produce pérdida gradual de visión con los años, y la forma húmeda o exudativa, que aunque es menos frecuente, afectando sólo a un 10% del total de los pacientes con DMAE, es la más brusca y la más grave debido a que es la que mayor pérdida visual provoca¹.

En el *Beaver Dam Eye Study (BDES)* se calculó que los pacientes de 75 años o más tenían una incidencia de DMAE del 8%². Esto indica que nos enfrentamos a un problema de salud público de importantes proporciones. En primer lugar, se espera que la edad de población aumente en el futuro (en Estados Unidos, se cree que la población de más de 75 años aumentará en un 54% entre 2005 y 2025²) y por lo tanto, aumente la incidencia y la prevalencia de esta enfermedad. En segundo lugar, el alto coste socioeconómico tanto para el paciente como para la sanidad pública. En un estudio francés, se estimó que el costo anual total de una DMAE exudativa es, en promedio, de 3660 euros³.

Aunque la etiología de esta enfermedad es desconocida, muchos factores de riesgo cardiovascular (FRCV) como la aterosclerosis, la diabetes (DM) o la hipertensión arterial entre otros, son también factores de riesgo generales en la DMAE⁴. El tabaco es, por el momento, el factor más constante a lo largo de diferentes series, aumentando tanto la incidencia como la severidad de la DMAE precoz y tardía⁵⁻⁸. Otros factores como la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia o el aumento del índice de masa corporal^{6,9,10} también han sido relacionados en algunos trabajos, pero no se han visto corroborados por otras grandes series enfocadas al estudio de factores relacionados con la prevalencia o la incidencia de la DMAE^{6,8,10-13}. Algo parecido ocurre con los eventos agudos como el ictus o la coronariopatía isquémica, que han podido verse asociados a la DMAE aunque no de forma concluyente^{1,14,15}. No obstante, acaba de publicarse que los pacientes con DMAE precoz pueden duplicar la tasa de mortalidad cardiovascular a 10 años, y que aquellos con DMAE avanzada quintuplican la mortalidad cardiovascular y multiplican por 10 la tasa de muerte por accidente cerebrovascular (ACV)¹⁵.

I. JUSTIFICACIÓN

Al principio, todas estas asociaciones no dejaban de ser meras cuestiones epidemiológicas, pero con la expansión del uso de los inhibidores de los factores de crecimiento vascular endotelial (VEGF) como principal tratamiento de la forma neovascular¹⁶⁻²¹, y su posible aumento en la incidencia de los eventos vasculares tromboembólicos^{22,23}, nos obliga a personalizar el riesgo para cada paciente.

Una forma de cuantificarlos es mediante la utilización de calculadoras de riesgo cardiovascular como el NCEP APT III o la basada en el estudio Framingham, que valora el porcentaje de riesgo de padecer una cardiopatía isquémica a 10 años. Este cálculo se obtiene a partir de datos concretos de factores de riesgo del propio paciente, tanto modificables como no²⁴. De esta forma se puede obtener una cuantificación personalizada del riesgo cardiovascular de cada paciente diagnosticado de DMAE exudativa y planificar individualmente la mejor estrategia de tratamiento.

Recordando que uno de los principios básicos de la prevención es la evaluación del riesgo como primer paso en la gestión de éste y la existencia de suficientes evidencias para pensar que la enfermedad cardiovascular y la DMAE tienen factores etiológicos y patogénicos comunes²³, junto a la necesidad de identificar a los pacientes de alto riesgo cardiovascular, se deriva la necesidad de realizar un estudio epidemiológico para valorar tanto la patología como los factores de riesgo cardiovascular de los pacientes con DMAE en la población española.

II. OBJETIVOS

Los objetivos del estudio son:

Objetivo principal:

- Analizar los factores de riesgo y la patología cardiovascular de los pacientes con DMAE exudativa en España.

Objetivos secundarios:

- Estudiar la tendencia de tipos de tratamiento en pacientes con DMAE exudativa.
- Valorar el riesgo cardiovascular de dichos pacientes en el estado español utilizando diferentes calculadoras de riesgo cardiovascular (Modelo Framingham y guía NCEP APTIII), en aquellos sujetos en los que sean aplicables.

III. INTRODUCCIÓN

La DMAE es la principal causa de disminución visual en personas de edad avanzada²⁵. En la mayoría de casos, la DMAE se acompaña de drusas maculares, de anomalías del EPR, o de ambas²⁶. Aproximadamente el 10% de los casos presentan la forma neovascular de la enfermedad, que produce disminución marcada de la visión (20/200 o peor)²⁷.

La DMAE parece ser un síndrome de origen multifactorial. Son muchos los factores que pueden causar daño macular y dar lugar al conjunto de manifestaciones clínicas que en la práctica clínica se reúnen bajo el término DMAE.

Los estudios epidemiológicos destinados a probar la posible asociación entre las enfermedades cardiovasculares y la DMAE enfocan principalmente tres parámetros: la evidencia clínica de pacientes con aterosclerosis con o sin DMAE, la evidencia subclínica de pacientes con aterosclerosis con o sin DMAE y los diferentes factores de riesgo de aterosclerosis que se presentan en pacientes con o sin DMAE.

En la mayoría de estudios poblacionales se estima que los pacientes con aterosclerosis clínicamente significativa son aquellos que tienen historia previa de angina, infarto o accidente cerebrovascular, pero gran parte de ellos no han podido demostrar asociación entre aterosclerosis clínicamente significativa y la incidencia o prevalencia de la DMAE^{4,28,29}.

En 1995, el *Rotterdam Eye Study (RES)* llegó a la conclusión de que pacientes con aterosclerosis carotídea subclínica o periférica presentaban un incremento significativo de prevalencia de DMAE tardía³⁰. En el 2003 se observó, además, que el incremento de grosor de la pared carotídea incrementaba el riesgo de DMAE tanto tardía como precoz, mientras que, comparando el menor con el mayor tercil del índice tobillo-brazo, la odds ratio (OR) alcanzaba un riesgo de 1,32 (1,00-1,75)²⁶.

Los factores de riesgo para la aterosclerosis están bien establecidos y entre aquellos modificables se incluye el tabaquismo, la hipertensión, la hipercolesterolemia y la DM. Durante los últimos años han aparecido nuevos factores de riesgo para la aterosclerosis que también han sido investigados.

III.1 FACTORES DEMOGRÁFICOS

III.1.1 EDAD

Los estudios demuestran que la prevalencia, incidencia y progresión de todas las formas de DMAE incrementan gradualmente conforme aumenta la edad.

El riesgo de sufrir DMAE aumentó 16 veces cuando se compararon los grupos de menor edad (<65 años) con los de mayor edad (>75 años) en el *Framingham Eye Study (FES)*³¹. En el *Watermen Study*, la prevalencia de DMAE, entre moderada y avanzada, se duplicaba con cada decenio a partir de la séptima década³². En el *Beaver Dam Eye Study (BDES)*, casi el 30% de los individuos que conformaban el grupo de mayor edad (75 años o más) presentaban una MAE temprana; de ellos, el 22,8% la desarrolló durante el período de 5 años que duró el estudio. También se observó que

III. INTRODUCCIÓN

el 7,1% sufrió MAE tardía o DMAE a los 75 años o más, en comparación con el 0,1% del grupo de edades comprendidas entre los 43 y 54 años y el 0,6% de las personas con edades entre los 55 y 64 años^{33,34}. En el *Blue Mountains Eye Study (BMES)* la prevalencia de DMAE fue del 1,9%, pasando del 0% en pacientes menores de 55 años al 18,5% en los que superaban los 85 años de edad³⁵. También la incidencia de MAE a los cinco años aumentó significativamente con la edad; mientras la MAE tardía era del 0% en pacientes menores de 60 años, los que sobrepasaban los 80 años tenían una incidencia del 5,4%. Así mismo, la MAE precoz pasó del 3,2% al 32,6% en los pacientes menores de 60 años y mayores de 70 años, respectivamente³⁶. En el estudio de Barbados, la incidencia de MAE temprana fue de 12,6% y de MAE tardía de 0,7%, con sendos incrementos respecto a la edad ($p < 0,05$); en el primer grupo la incidencia pasó del 10,7% al 16,8% y en el segundo grupo del 0,1% al 2,3% en pacientes menores de 50 años y mayores o igual a 70 años respectivamente³⁷. La incidencia en el estudio *Los Angeles Latino Eye Study (LALES)* y *POLA* también fue mayor conforme aumentaba la edad^{38,39}.

Por último cabe destacar el metanálisis de seis estudios independientes (entre los que se encuentran el *BDES*, el *BMES* y el estudio de Barbados) en que se verificó el significativo incremento del porcentaje de pacientes con DMAE, tanto en hombres como en mujeres, mayores de 80 años²⁵.

Sin lugar a dudas, la edad es el principal factor de riesgo asociado a esta enfermedad.

III.1.2 SEXO

Aunque inicialmente no parecía haber diferencias entre sexos⁴⁰⁻⁴², el hecho de que las mujeres vivan más tiempo y que, a mayor edad el riesgo de padecer DMAE vaya e aumento, convierte el sexo femenino en el más propenso a presentar dicha patología.

En el *FES*, las mujeres tuvieron mayor prevalencia de DMAE que en hombres (6,7% versus 4,2%), al igual que en el *Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)* en el que los hombres, independientemente de su raza y edad, tenían una menor prevalencia de MAE precoz que las mujeres⁴³. Además, en el *BDES*, una vez realizado el ajuste adecuado por la edad, se descubrió una incidencia temprana de MAE en mujeres de 75 años o más del doble que de la de los hombres³⁴ y una mayor frecuencia significativa de DMAE exudativa del 6,75% en comparación con el 2,6% de los hombres ($p = 0,02$)³³. En cambio, en el *BMES* se observó resultados consistentes pero no significativos de diferencias de sexo en la prevalencia de algunas lesiones de MAE. Por ejemplo, hubo un mayor tasa de frecuencia de DMAE y drusas blandas en mujeres, no siendo así en el caso de anomalías pigmentarias retinianas³⁵. Un caso parecido es el del estudio de casos-contróles del *Age-Related Eye Disease Study (AREDS)*, en el que se vio que las mujeres tenían mayor riesgo de presentar drusas intermedias⁴⁴.

Es por lo tanto necesaria la realización de futuras investigaciones para confirmar y/o ampliar los hallazgos anteriormente mencionados.

III.1.3 RAZA

En el *Baltimore Eye Survey (BES)* se registró un 30% de casos de ceguera bilateral por DMAE en pacientes blancos mientras que la tasa en pacientes de raza negra fue del 0%⁴⁵. La prevalencia de las drusas se observó fuertemente asociada a la edad en ambas razas ($p < 0,001$) y, mientras que la tasa de drusas $\geq 64\mu\text{m}$ fue similar entre blancos y negros, sí fue significativamente más frecuente en pacientes blancos de más de 70 años ($p = 0,02$). La regresión logística ajustada por edad y sexo detectó una OR de 4,1 en la raza blanca con DMAE comparada con la de los negros⁴⁶. Estos resultados se confirmaron en el *Atherosclerosis Risk in Communities Study (ARCS)*¹², en el *Cardiovascular Health Study*¹¹ y en el llevado a cabo por Gregor⁴⁷, donde la prevalencia de DMAE temprana fue menor en pacientes negros. Así mismo, en otro estudio sobre la población negra de Barbados se observó una prevalencia de DMAE húmeda de tan solo el 0,5% de los participantes, porcentaje igualmente infrecuente tanto en el *BDES* como en el *Watermen Study*⁴⁸.

Los hispanos también parecen tener menor prevalencia de DMAE avanzada. Los resultados de *NHANES III* demostraron una prevalencia mayor en blancos no hispanos del 9,3% comparado con el 7,4% de negros no hispanos y el 7,1% de mejicanos americanos. Mientras que antes de los 60 años, tanto los mejicanos (OR: 1,53) como los negros (OR: 1,59) tienen más probabilidades de presentar cualquier tipo de maculopatía, a partir de esta edad, ambas razas (OR: 0,63 y 0,50, respectivamente) tienen menos expectativa de cambio que los blancos no hispanos⁴³. En un estudio de prevalencia en el que se realizó una comparación entre los hispanos de Colorado y los blancos no hispanos del estudio *BDES*, se demostró una OR de 0,07 en los primeros⁴⁹. También en el *LALES* se observó una menor tendencia de incidencia y progresión de DMAE en los sujetos latinos que en los de raza blanca no hispana mediante la comparación de sus resultados con los del *BDES* y el *BMES*^{38,50}. En el caso de la DMAE temprana, la incidencia en estos estudios fue de 0,8%, 1,6% y 1,5%, mientras que en el caso de la DMAE avanzada fue de 0,05%, 0,18% y 0,16%, respectivamente³⁸.

Hasta la fecha no se posee de datos suficientes sobre la población asiática para llegar a conclusiones contundentes. No obstante, en el estudio de *Hisayama* se observó que, al igual que en otras poblaciones americanas y/o europeas, la frecuencia de drusas aumentaba conforme la edad ($p < 0,01$), que la DMAE exudativa de la muestra era significativamente más frecuente en hombres que en mujeres (1,2% versus 0,34%, $p < 0,01$) y que en la comparación de esta población con la de pacientes blancos de otros países occidentales había una menor tendencia, tanto de DMAE temprana como tardía, en sujetos japoneses. No obstante, la presencia de DMAE tardía fue superior a la de los pacientes de raza negra^{51,52}.

III. INTRODUCCIÓN

En general, los datos de los que por ahora disponemos, sugieren que la MAE temprana es menos común en los pacientes de raza negra y en los hispanos que en los blancos no hispanos al igual que la MAE tardía. Estas observaciones respaldan la existencia de un potencial componente genético y sugiere que la etnia es un factor determinante en esta enfermedad. Una posible explicación de este hecho podría radicar en el papel protector que la melanina presenta frente a los procesos oxidativos retinianos.

III.2 FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR

El término de enfermedad cardiovascular engloba la coronariopatía, la enfermedad cerebrovascular y la arteriopatía periférica. Además es un hecho probado que la aterosclerosis es responsable de la mayoría de los casos de enfermedad cardiovascular.

En 1973 surgió la hipótesis de que la DMAE podía formar parte de un proceso vascular sistémico subyacente y, por lo tanto, asociarse a enfermedades cardiovasculares. Los primeros estudios epidemiológicos no pudieron demostrar esta relación, pero en el 2003, la publicación del *RS* puso de manifiesto una importante asociación entre la aterosclerosis carotídea y la degeneración macular²⁶. Más adelante, otros estudios han podido demostrar la relación que existe sobre la presencia de enfermedad cardiovascular y su importancia en relación con la DMAE.

Los factores de riesgo cardiovascular que, hasta el momento, se han visto asociados, en mayor o menor medida, a DMAE son:

- I. Tabaquismo
- II. Hipertensión arterial
- III. Diabetes mellitus
- IV. Dislipemia
- V. Obesidad
- VI. Consumo de alcohol
- VII. IAM/angina
- VIII. Enfermedad cerebrovascular
- IX. Factores hormonales
- X. Factores inflamatorios

III.2.1 TABAQUISMO (Tabla 1)

El tabaquismo se ha establecido como un importante factor de riesgo en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares⁵³ y además se ha visto asociado a un incremento de riesgo de padecer DMAE^{8,53-57}. Su mecanismo etiopatogénico no está del todo aclarado pero parece ser que el tabaquismo promueve cambios vasculares en el ojo al igual que en el resto de la circulación sistémica^{58,59}. Existen además otros factores metabólicos que juegan un papel importante en el mecanismo del desarrollo de DMAE, entre ellos, una reducción de antioxidantes circulantes junto con un

aumento de pro-oxidantes⁶⁰. De hecho se ha demostrado también una relativa falta de pigmento macular en pacientes fumadores⁶¹.

Existen, no obstante, limitaciones en los estudios que investigan esta relación. En primer lugar, los factores de confusión como las dietas pobres o el incremento de consumo de alcohol, que pueden asociarse al tabaquismo y, de forma indirecta, a su relación con la aparición de DMAE. Además, los datos sobre este hábito se averiguan de forma retrospectiva y pueden ser subestimados por los mismos pacientes que forman parte de la muestra del estudio. Finalmente, la pérdida de seguimiento en los estudios longitudinales pueden afectar a los resultados debido a la morbilidad y la mortalidad que presentan los pacientes con este hábito.

El cuestionario sobre tabaquismo es común en los estudios epidemiológicos. Los participantes se clasifican como no fumadores, exfumadores y fumadores activos. El total de paquetes por año se calcula y se define como el número de cigarrillos por día dividido por 20 y multiplicado por el número de años fumados⁶².

La relación entre el tabaco y la prevalencia e incidencia de DMAE se ha investigado en multitud de estudios^{5,53-55,63-71}. Entre 17 estudios publicados, se han encontrado 13 que observan asociación estadísticamente significativa entre el tabaquismo y al menos un subtipo de DMAE, con un incremento de riesgo mayor en pacientes fumadores activos o exfumadores en comparación a los que nunca tuvieron este hábito (RR/OR: 1,06-4,96)^{5,7,53,55,63,65,67-69,71-74}. También se ha demostrado asociación positiva y significativa entre el tabaquismo y la DMAE en seis de siete estudios transversales, en tres de cuatro estudios de cohortes y en cuatro de seis estudios de casos y controles. Los metanálisis, realizados tanto en Europa como en Australia o Estados Unidos, han demostrado la asociación entre ambas de forma concluyente^{6,75}. Para este tipo de asociaciones, los estudios prospectivos son la mejor forma de investigar si el tabaco desemboca en el desarrollo de DMAE; este tipo de estudios también destacan de forma evidente el incremento de riesgo de incidencia de DMAE tardía aunque la asociación para DMAE en etapas más precoces es menos evidente^{7,53,55,67-70,74}.

El tabaco aumenta el riesgo de las formas tardías de DMAE, tanto la atrófica como la neovascular, pero parece influir algo más en este último subtipo. Seis estudios de diez han observado que el tabaco representa un mayor riesgo de desarrollar DMAE neovascular^{63,65,67,70,76}, mientras que los otros cuatro apoyan más la presencia de DMAE atrófica^{7,65,68,73}. Sin embargo, un pequeño número de estudios confirman que la asociación entre DMAE y tabaco se presenta tanto en la degeneración tardía como en la precoz^{7,55,67-69,74}.

Así mismo, el tabaquismo parece tener una relación dosis dependiente sobre el riesgo de la DMAE; en el *Physician's Health Study* y el *Nurse's Health Study*, se demostró que cuanto mayor era la exposición a tabaco (número de paquetes al año), mayor era el riesgo de presentar DMAE^{53,72}. Hasta la fecha, siete son los estudios que

III. INTRODUCCIÓN

han investigado esta respuesta dosis dependiente y en todos excepto en uno (el *BDES* a los 10 años) han identificado positivamente esta relación^{53,69,70,72,76}.

Por el momento sólo un estudio se ha interesado en observar si el tabaco influye en la edad de aparición de la DMAE; en el *BMES* se demostró que los participantes fumadores sin DMAE tardía al inicio del estudio desarrollaban una fase más evolucionada de degeneración 10 años antes que los no fumadores⁷.

Cada vez toma más fuerza la idea de que el cese del tabaquismo puede reducir el riesgo de DMAE. Hasta la fecha, 9 estudios han examinado el riesgo de DMAE en exfumadores, observando un mayor riesgo en comparación a los que nunca tuvieron el hábito pero menor que el de los fumadores activos^{7,53,65,68-70,72,74,76}. De hecho, el metanálisis formado por el *BDES*, el *BMES* y el *RES*, demostró que los exfumadores tienen sólo un riesgo algo mayor de DMAE que los no fumadores y que cuanto mayor es el tiempo de cese del hábito tabáquico menor es la probabilidad de presentar degeneración^{6,75}. El *Physicians' Health Study* estudió el riesgo de presentación de DMAE en los exfumadores y, teniendo en cuenta la intensidad de su hábito y el tiempo de cese, se observó que los que hubieron fumado más de 20 cigarrillos al día, aun habiendo parado de fumar 20 años antes, todavía presentaban un riesgo mayor de DMAE que los que nunca hubieron fumado, a diferencia de los exfumadores de menos de 20 cigarrillos al día que, independientemente de cuando lo dejaron, tenían un riesgo de DMAE similar a los que nunca hubieron fumado⁵³.

Aun así, los resultados de la asociación entre el tabaco y el riesgo de DMAE, no son del todo consistentes, y algunos estudios no han sido capaces de identificar esta asociación o sólo pudieron demostrar una asociación débil entre ambas variables. Se debe tener en cuenta, sin embargo, que estos estudios presentaron varias limitaciones, como muestras de tamaño pequeño y la naturaleza no prospectiva de los datos tomados⁷⁷⁻⁷⁹.

Finalmente, aunque el *BDES* observó una gran asociación entre el tabaquismo y la DMAE neovascolar, esta asociación disminuyó a los 5 y a los 10 años de seguimiento⁸⁰. Aun así, este hallazgo puede atribuirse al relativo menor número de casos seguidos durante estudio, puesto que sólo el 56% de los pacientes del inicio del estudio fueron seguidos durante los 10 años.

En conclusión, podemos definir el tabaquismo como un importante factor de riesgo para la aparición de la DMAE y que, dependiendo del subtipo en cuestión, el riesgo de desarrollo puede ser dos o tres veces mayor en los fumadores activos que en los que nunca han fumado.

Tabla 1. Estudios sobre la relación entre el tabaquismo y el riesgo de DMAE

ESTUDIO	Nº casos	FACTOR RIESGO	TIPO DMAE	OR o RR	IC 95%
Estudios transversales					
Rotterdam Study⁷⁰	6174	Fumadores activos	DMAE neovascular	6,6	2,8-15,9
Los Angeles Latino Eye Study⁵⁴	5875	No fumadores	DMAE tardía	2,4	1,03-5,4
Melbourne Visual Impairment Project⁷⁵	5147	Fumadores activos >40 años	DMAE tardía	2,39	1,02-5,57
Beaver Dam Eye Study⁶⁷	4771	Fumadores activos versus exfumadores o no fumadores	DMAE neovascular	2,50 3,29	1,01-6,20 (mujeres) 1,03-10,50 (hombres)
Blue Mountains Eye Study⁶⁸	3654	Fumadores activos versus no fumadores	DMAE tardía DMAE precoz	3,92 1,75	2,07-7,41 1,20-2,54
Pathologies Oculaires Liees a L'Age⁶⁹	2196	Fumadores activos	DMAE tardía	3,6	1,1-12,4
Estudios prospectivos					
Nurse's Health Study⁷²	31843	Fumadores activos versus no fumadores	Todas DMAE	1,7	1,2-2,50
Physician's Health Study⁵³	21157	Fumadores activos <20paq/día	Todas DMAE	1,26	0,61-2,9
		Fumadores activos >20paq/día	Todas DMAE DMAE neovascular	2,46 1,95	1,6-3,79 0,89-4,2
Metanálisis: BDES/BMES/RES⁷⁵	14752	Fumadores activos	DMAE tardía	3,12	2,10-4,64
Metanálisis: BDES/BMES/RES⁶	9523	Fumadores activos	DMAE tardía	2,35	1,30-4,27
Beaver Dam Eye Study⁵	2764	Fumadores activos	DMAE tardía DMAE precoz	0,51 1,37	0,18-1,46 0,98-1,94
Blue Mountains Eye Study^{7,68}	2335	Fumadores activos versus no fumadores	Atrofia geográfica DMAE tardía	3,6 2,5	1,1-11,3 1,0-6,2
		Casos y controles			
Age-related Eye Disease Study⁶⁵	4519	Fumadores activos versus no fumadores	DMAE neovascular	1,91	1,57-2,33
Eye disease Case-Control Study⁶³	1036	Fumadores activos versus no fumadores	DMAE neovascular	2,2	1,4-3,5
Japan Study⁷⁶	138	Fumadores activos versus no fumadores	DMAE precoz DMAE atrófica	1,25 1,61	1,09-1,44 1,06-2,42

III.2.2 HIPERTENSIÓN ARTERIAL (Tabla 2)

La hipertensión es un factor de riesgo reconocido de aterosclerosis^{58,59} y parece que su presencia provoca alteraciones en la circulación coroidea por lo que podría ser agente causal de DMAE^{81,82}. No obstante, esta hipótesis no se sustenta a partir de los datos aportados por los estudios epidemiológicos realizados hasta el momento.

En los estudios en los que se valora la hipertensión arterial, se define a un sujeto como hipertenso cuando su presión sistólica es igual o mayor de 160 mmHg y/o la presión diastólica es igual o mayor de 95 mmHg. Otras variables que se suelen tener en cuenta son la presión de pulso (que es el resultado de la diferencia entre la presión sistólica y la diastólica) y la presencia o ausencia de tratamiento antihipertensivo. Estudios de casos-controles y algunos estudios poblacionales presentan asociación positiva entre la hipertensión arterial y la prevalencia tanto de DMAE temprana como tardía^{9,10,26,30,65,83,84}. Aun así, existen otros que no han podido demostrar asociación significativa para con ningún estadio de DMAE^{28,85}.

El papel de la hipertensión arterial en el complejo causal de la DMAE sigue sin estar claro. En dos estudios transversales poblacionales se encontró una relación pequeña pero consistente y estadísticamente significativa entre la DMAE y la hipertensión arterial sistémica^{86,87} mientras que en el estudio de *Hisayama* sólo se demostró esta relación en pacientes del sexo masculino⁵². En un estudio de casos y controles se observó que los individuos con DMAE tenían significativamente más probabilidad de estar tomando medicamentos antihipertensivos⁸⁸. El *BDES*, por su parte, describió una mayor incidencia de degeneración macular precoz y de DMAE exudativa a los 10 años en pacientes con valores elevados de presión de pulso (TAS-PAD) e hipertensión sistólica^{10,83}. El *RES* también demostró que existía un incremento de riesgo de todos los subtipos de DMAE cuando los pacientes presentaban HTA. Además se certificó que la hipertensión era un factor de riesgo independiente de DMAE y que sus efectos no sólo se producían debido a su asociación con la aterosclerosis²⁶. En el *Macular Photocoagulation Study* se observó mayor incidencia de DMAE exudativa bilateral asociada a HTA en individuos que presentaban DMAE unilateral al inicio del estudio (RR 1,7)⁸⁹. Mientras que en otro estudio de casos y controles la DMAE seca no se relacionaba con la hipertensión, la DMAE húmeda sí lo hizo de forma significativa, tanto con la hipertensión como con la medicación antihipertensiva⁹. Aun así, el conjunto del metanálisis sobre el *BDES*, el *RES* y el *BMES*, no observó asociación entre HTA y DMAE tardía una vez unificados los datos de los tres estudios⁶.

La hipertensión en pequeñas arterias puede conducir también a cambios isquémicos focales en la materia blanca cerebral⁹⁰. La asociación de estas lesiones cerebrales y el riesgo de DMAE, detectadas mediante resonancia magnética, también ha sido investigada. Así, en el *Cardiovascular Health Study*, las lesiones cerebrales se

asociaron a un mayor riesgo de DMAE precoz¹¹, a diferencia del ARCS, en el que no se pudo demostrar asociación entre estas dos variables⁹⁰.

La HTA es un factor de riesgo cardiovascular que también se ha relacionado con cambios en la vascularización retiniana, debido a la vasoconstricción arteriovenosa que produce⁹⁰⁻⁹². Tanto en la incidencia a los 5 y a los 10 años del BMES, se demostró que la vasoconstricción produce un incremento de riesgo de desarrollo de DMAE tardía^{93,94}. No obstante, en el *Beijing Eye Study*, las anomalías vasculares retinianas no se asociaron significativamente ni con la prevalencia ni con la incidencia de DMAE tardía y/o precoz⁸². En el *BDES* tampoco se observó esta asociación pero sí con la incidencia de despigmentación del EPR; relación que también se obtuvo en el ARCS^{91,93,95}. Aun así, se debería tener en cuenta que la asociación entre HTA y DMAE puede ser debido a cambios coroideos y no a retinianos propiamente dichos.

Tomando en consideración todos estos resultados se sugiere la existencia de una asociación baja-moderada entre hipertensión y DMAE, y no existen datos epidemiológicos con suficiente evidencia científica que demuestren que la utilización de agentes antihipertensivos reduzcan el riesgo de presencia de degeneración⁹.

Tabla 2. Estudios sobre la relación entre la HTA y el riesgo de DMAE

ESTUDIO	Nº casos	FACTOR RIESGO	TIPO DMAE	OR o RR	IC 95%
Estudios transversales					
Beaver Dam Eye Study⁸⁵	4926	HTA	DMAE neovascular	0,79	0,44-1,42
			Atrofia geográfica	1,07	0,46-2,47
Blue Mountains Eye Study³⁵	3654	Dx previo o HTA sistólica (>160mmHg) o HTA diastólica (>90mmHg)	DMAE temprana DMAE tardía	0,88 1,06	0,67-1,16 0,63-1,79
Pathologies Oculaires Liees a L'Age²⁸	2584	TA sistólica TA diastólica	DMAE tardía	1,19	0,98-1,43
			DMAE tardía	0,98	0,72-1,35
Hisayama Study⁵²	1482	HTA	DMAE	1,58	1,03-2,41
Estudios prospectivos					
Metanálisis: BDES/BMES/RES⁶	9523	TA sistólica TA diastólica	DMAE tardía	1,03	0,94-1,13
			DMAE tardía	0,95	0,79-1,16
Rotterdam Eye Study²⁶	4822	Alta TA sistólica Pulso Presión	DMAE	1,06	1,01-1,12
			DMAE	1,09	1,02-1,15
Beaver Dam Eye Study¹⁰	2764	Alta TA sistólica al inicio	Despig epitelial retiniana	1,10	1,01-1,18
			DMAE neovascular	1,22	1,06-1,41

III.2.3 DIABETES E HIPERGLUCEMIA

La diabetes es un factor de riesgo reconocido en el desarrollo de la aterosclerosis y, en consecuencia, de las enfermedades cardiovasculares^{58,59}. No obstante, algunos de los estudios destinados a identificar la asociación entre diabetes y prevalencia y/o incidencia de DMAE no han logrado su objetivo. Existe una hipótesis

III. INTRODUCCIÓN

en el que la hiperglucemia produce disminución de la rigidez escleral creando un posible efecto protector⁹⁶, lo que explicaría la falta de asociación entre DMAE y DM. Otra razón que podría apoyar la falta de relación entre ambas es la mayor tasa de mortalidad prematura que conlleva la diabetes, ya que la DMAE suele presentarse en pacientes de edad avanzada. Además, la coexistencia de maculopatía diabética y DMAE podría producir dificultades en la clasificación de ésta última, por lo que no es raro que se excluyan de los estudios pacientes que tengan ambas patologías retinianas; esta tendencia actuaría atenuando la posible relación entre ambas⁹⁷.

Aun así, algunos estudios han sugerido una posible relación positiva entre hiperglucemias y riesgo de degeneración⁹⁸⁻¹⁰⁰. Una reciente publicación sobre el índice glucémico (relacionado con la ingesta de carbohidratos) concluye que índices reducidos de glucemias en pacientes no diabéticos pueden asociarse a menor riesgo de DMAE. En este estudio se observó un incremento de riesgo de DMAE tardía (atrofia geográfica y neovascularización) en pacientes con mayores niveles de glucemia¹⁰⁰. Los resultados del *BDES* sugirieron una mayor frecuencia de DMAE exudativa en pacientes diabéticos de 75 años o más (9,4%) a diferencia de los que no lo eran (4,7%) pero se obtuvieron frecuencias similares en el caso de la atrofia geográfica⁹⁸. En el *EUREYE study*, también se observó una asociación positiva entre la diabetes y la DMAE exudativa con una OR DE 1,81 (95% de IC: de 1,10 a 2,98), a diferencia del resto de subtipos degenerativos⁹⁹.

A pesar de los estudios publicados hasta el momento, parece que el papel de la diabetes y su influencia sobre la presencia de DMAE está aun por determinar.

III.2.4 DISLIPEMIA (Tabla 3)

El conjunto de factores lípidos que se pueden determinar en sangre incluyen el colesterol y los triglicéridos (TG); el término de colesterol se puede subdividir en lipoproteínas de alta densidad (c-LDL), baja densidad (c-HDL) y muy baja densidad (c-VLDL)¹⁰¹. La mayoría de estudios epidemiológicos que tratan de investigar la asociación entre dislipemia y DMAE miden los subtipos de colesterol, el colesterol total y los TG.

El depósito progresivo de lípidos tiene un rol principal en la hipótesis sobre la anomalía vascular en la patogenia de la DMAE, bien por su relación con la arteriosclerosis, que disminuiría el flujo coroideo, o bien por su depósito directo en la membrana de Bruch; consecuentemente, debería existir una relación positiva entre ambas¹⁰²⁻¹⁰⁶.

Entre la gran cantidad de estudios que han tenido el objetivo de demostrar esta asociación, se encuentra un pequeño estudio español de casos y controles en el que se observó una diferencia estadísticamente significativa de mayor concentración de colesterol total sérico en el grupo de pacientes con degeneración. Esta diferencia se extendió a varias lipoproteínas (c-LDL, c-VLDL y apolipoproteína B) y a los TG, aunque no para el c-HDL ni para la apolipoproteína A-1¹⁰³. A diferencia de este estudio, tanto en el *POLA*²⁸ como en el *RES*¹⁰⁷ se observó asociación positiva entre el riesgo de

padecer DMAE y niveles elevados de c-HDL. El *POLA study* describió relación entre la presencia de drusas blandas y altos niveles de c-HDL en sangre²⁸ y en el estudio prospectivo del *RES* también se notificó el incremento de riesgo de DMAE asociado a altos niveles de c-HDL, mientras que no se obtuvo relación con niveles elevados de colesterol total¹⁰⁷. En el *Cardiovascular Health Study* los niveles de colesterol total obtuvieron incluso un rol protector frente la DMAE precoz¹¹. El *BDES*, por su parte, concluyó que la DMAE temprana estaba relacionada con bajos niveles de colesterol sérico total tanto en hombres como en mujeres con edades superiores a los 75 años; además, los hombres con DMAE temprana tenían niveles mayores de c-HDL y el valor del cociente colesterol total/c-HDL se relacionaba inversamente con el riesgo de DMAE (OR 0,89; IC 95%, 0,84-0,96)^{83,85}.

Hasta la fecha, no ha habido estudios epidemiológicos de gran envergadura que demuestren de forma concluyente la asociación entre dislipemia y DMAE tardía. No obstante, en el *Eye Disease Case-Control Study (EDCCS)* se observó un aumento de riesgo de sufrir DMAE neovascular del orden de 2,2 cuando los niveles de colesterol sérico se hallaban por debajo de 4889mmol/l y de 4,1 cuando éstos sobrepasaban los 6749mmol/l. En el mismo estudio también se observó un ligero mayor riesgo, aunque no significativo, de sufrir este subtipo de degeneración conforme aumentaban los TG⁶³. Este hallazgo, por el contrario, no se observó ni en el *RES*¹⁰⁷ ni en el *BDES*¹⁰; quizás porque en ambos estudios, la representación de la DMAE exudativa fue relativamente baja y, por lo tanto, con poco poder estadístico. Incluso en algunos estudios se ha observado que altas tasas de c-LDL y bajas de c-HDL producen un efecto protector de la incidencia y prevalencia de DMAE húmeda. Tanto en el *BDES*, como en el *RES* y en el *BMES*, se ha observado una reducción de riesgo no significativa de DMAE exudativa y atrófica en asociación al incremento de niveles de colesterol^{6,108}. Para explicar estos resultados, en principio contradictorios, los investigadores especulan

Tabla 3. Estudios sobre la relación entre la dislipemia y el riesgo de DMAE

ESTUDIO	Nº casos	FACTOR RIESGO	TIPO DMAE	OR o RR	IC 95%
Estudios transversales					
Blue Mountains Eye Study ¹⁰⁸	3654	Colesterol total	DMAE precoz DMAE tardía	0,95 1,08	0,84-1,09 0,92-1,27
Pathologies Oculaires Liees a l'Age ²⁸	2584	Colesterol total c-HDL	Drusas blandas DMAE tardía	1,07 0,97	0,97-1,17 0,71-1,31
Cardiovascular Health Study ¹¹	2361	Colesterol total	DMAE precoz	0,95	0,91-0,98
Estudios casos y controles					
Eye Disease Case-Control Study Group ⁶³	1036	Colesterol Total TG	DMAE neovascular	4,1 1,2	2,3-7,3 0,7-2
Estudios prospectivos					
Rotterdam Eye Study ¹⁰⁷	4776	Colesterol total cHDL	DMAE	0,96 1,19	0,85-1,08 1,03-1,38
Beaver Dam Eye Study ¹⁰	3684	Colesterol total c-HDL Col total/c-HDL	DMAE exudativa	0,93 0,94 0,32	0,86-1,00 0,78-1,13 0,04-2,4

con la posibilidad de que altos niveles de colesterol produzcan una disminución en el número de receptores del LDL en el EPR con su consecuente efecto protector^{6,75}.

Otros estudios epidemiológicos han investigado la relación entre el uso de medicaciones y la incidencia y/o progresión de DMAE^{109,110}; entre todos, los fármacos antidislipémicos han tomado cierta relevancia. Parece que las estatinas podrían proteger de la degeneración indirectamente a través de su efecto beneficioso en la enfermedad cardiovascular en general o bien directamente al reducir los depósitos lipídicos en la membrana de Bruch y en la esclera, lo que disminuiría la rigidez escleral y la fragilidad de la membrana aumentando la conductividad hidráulica de ésta^{94,111}. La primera vez que hubo evidencia clínica del efecto protector del uso de estatinas fue en un estudio transversal, en el que tan sólo un paciente de los 27 participantes tomadores de antidislipémicos presentó DMAE frente a los 76 de los 243 participantes no medicados (3,7% versus 21,6%; $p=0,02$)¹¹². Este estudio fue ratificado más tarde por otro australiano de características similares^{74,113}. Incluso se ha propuesto la posibilidad de que la terapia con estatinas esté asociada a una disminución del número de neovascularización coroidea en pacientes con DMAE¹¹⁴. Sin embargo, en algunos estudios no se ha visto asociación clara entre el uso de estatinas y la incidencia o progresión de la enfermedad¹¹⁵⁻¹¹⁹. Por ejemplo, en el caso del *BDES*, a los 5 años de seguimiento, no se observó efecto protector para la incidencia de DMAE (temprana o tardía) ni tampoco para su progresión¹¹⁷ a diferencia de las conclusiones halladas en el *ARCS*¹²⁰. Además, en el último análisis del *BMES*, los pacientes en tratamiento desde el inicio del estudio tuvieron un 67% menor riesgo de desarrollar drusas blandas a los 10 años de seguimiento, que difiere del resultado de los análisis realizados en el mismo estudio a los 5 años¹¹⁵. Se debe tener en cuenta, no obstante, que la tasa de pacientes con y sin tratamiento con estatinas en el *BMES* y en el *BDES*, fue respectivamente de 1:14 y 1:4. En ambos estudios, la conversión a DMAE tardía fue baja (RR de 0,27 y 0,5 respectivamente)^{115,117}.

Por último, la ingesta de grasas en la dieta habitual también se ha relacionado con un mayor riesgo de sufrir DMAE exudativa. En el *EDCCS* esta asociación se basó principalmente en la grasa vegetal más que en la animal, contrariamente a lo que cabría esperar. También se observó además, la existencia de relación inversa entre la ingesta de ácidos grasos omega-3 y la aparición de DMAE. Algunos estudios han descrito asociaciones positivas entre el riesgo de padecer DMAE y la grasa total¹²¹, la grasa vegetal, la monoinsaturada, la poliinsaturada y el ácido linoleico¹²². Todas estas relaciones se confirmaron en un estudio prospectivo longitudinal de la DMAE¹²³. Se ha observado que la dieta rica en ácidos grasos omega-3 y la ingesta de pescado reduce el riesgo cuando la ingesta de ácido linoleico es baja^{122,123} y que frutos secos, como las nueces, pueden tener un papel reductor del riesgo de la progresión de la DMAE¹²³. En el *BDES*, los individuos con mayor ingesta de colesterol y de grasas saturadas tuvieron también mayor riesgo de padecer DMAE temprana¹²⁴. Sin embargo, no se pudo encontrar relación alguna entre DMAE y la ingesta de grasas en el *NHANES III*¹²⁵.

Los estudios epidemiológicos hasta la fecha han aportado resultados discordantes sobre la relación entre dislipemia, el uso de estatinas y la presencia de DMAE, por lo que se precisarán futuros estudios randomizados de largo seguimiento que puedan certificar su asociación¹²⁶⁻¹²⁸.

III.2.5 OBESIDAD (Tabla 4)

La obesidad es un factor de riesgo establecido de enfermedad cardiovascular. Muchos estudios han demostrado que la obesidad incrementa el riesgo de hipertensión y dislipemia y, por lo tanto, predispone a la aterosclerosis^{58,59}. De esta forma, la obesidad puede ser un factor de riesgo común, tanto para las enfermedades cardiovasculares como para la DMAE. Además, la malnutrición en personas obesas disminuye la ingesta de nutrientes importantes que se suponen protectoras para la DMAE¹²⁹ y el incremento de grasa corporal parece alterar los mecanismos de defensa que los antioxidantes poseen en la retina. Por ejemplo, la luteína y la zeaxantina son carotenoides que conforman el pigmento macular central característico y se suponen protectoras frente al daño oxidativo de la retina¹³⁰⁻¹³³. Sin embargo, el tejido adiposo es el principal almacén de estos carotenoides, por lo que no es de extrañar la relativa ausencia de pigmento macular en obesos, que conducirá a un mecanismo antioxidante deficiente en este tipo de pacientes^{129,134}.

El índice de masa corporal (IMC) se define como el peso en kilogramos dividido entre la altura en metros al cuadrado y se usa comúnmente para medir la obesidad en estudios epidemiológicos¹³⁵⁻¹³⁷. Las personas con $IMC > 30$ se catalogan como obesas. En el 2003, un gran estudio de cohorte pudo demostrar que pacientes con mayor IMC se asociaban a un riesgo mayor de progresión de DMAE precoz a tardía¹³⁵. La evidencia hallada en otros estudios es, sin embargo, menos convincente; En el *BDES*, el IMC fue un riesgo significativo de mayor prevalencia de anormalidades pigmentarias en mujeres⁸³, pero no para la prevalencia de DMAE tardía⁸⁵. En este estudio también se vio que, a los 5 años, la incidencia de cambios en el pigmento retiniano era más común en pacientes con obesidad¹⁰. En el *BMES*, por ejemplo, tanto altos como bajos valores de IMC se asociaron a mayor riesgo de prevalencia de DMAE precoz¹⁰⁸, al igual que en el *Physicians' Health Study*¹³⁷. A diferencia del estudio *POLA*, en el que los participantes con $IMC > 30$ tenían dos veces mayor riesgo de DMAE tardía que los sujetos con $IMC < 25$. También se observó que los pacientes con $IMC > 30$ tenían mayor riesgo de presentar DMAE precoz mediante la alteración de pigmento macular²⁸. Sin embargo, el *Hisayama study*^{48,52}, al igual que el metanálisis del *BDES*, el *BMES* y el *RES*^{6,75}, fracasó en el intento de detectar asociación entre el incremento de IMC y la incidencia de DMAE.

Tabla 4. Estudios sobre la relación entre la obesidad y el riesgo de DMAE

ESTUDIO	Nº casos	FACTOR RIESGO	TIPO DMAE	OR o RR	IC 95%
Estudios transversales					
Beaver Dam Eye Study⁸⁵	4926	IMC	DMAE neovascular	1,02	0,97-1,08
			Atrofia geográfica	1,06	0,98-1,14
Blue Mountains Eye Study¹⁰⁸	3654	IMC>30	DMAE temprana	1,78	1,19-2,68
		IMC>20	DMAE temprana	1,92	1,16-3,18
Pahologies Oculaires Liees a L'Age²⁸	2384	IMC>30	DMAE tardía	2,29	1,00-5,23
			Anormalidades pigmentarias retinianas	1,54	1,05-2,26
Hisayama Study¹³⁸	961	IMC	DMAE	0,98	0,91-1,05
Estudios prospectivos					
Beaver Dam Eye Study/ Blue Mountains Eye Study/ Rotterdam Study⁶	9523	IMC>30	DMAE tardía	0,87	0,51-1,47
Beaver Dam Eye Study^{2,83}	3583	IMC	Anormalidades pigmentarias retinianas	1,03	1,00-1,06

Otras variables que se tuvieron en cuenta en el estudio de Seddon, fueron la circunferencia de cintura y el cociente cintura-cadera de los pacientes de la muestra en relación a la progresión de la DMAE a estadios avanzados. Se observó que el tercil con mayor circunferencia de cintura tenía un riesgo de progresión del doble en comparación al menor tercil y, además, los pacientes con valores altos de cociente cintura-cadera tenían un RR de 1,84. Tanto la obesidad total como la abdominal se relacionaron con la progresión de la DMAE. Por otro lado, la práctica de actividad física de al menos tres veces a la semana produjo un menor riesgo de progresión de DMAE entorno al 25%. Parece, por lo tanto, que tanto la obesidad como la actividad física son factores modificables que podrían alterar el riesgo de incidencia y progresión de la DMAE en los individuos¹³⁵.

Por todo ello podemos concluir que, aunque no se puede certificar de forma científica que el IMC represente un mayor riesgo de aparición de DMAE, sí parece aumentar la evidencia de que la obesidad es un importante factor determinante para el desarrollo y/o progresión de DMAE.

Una de las medidas preventivas que ha atraído más interés en los últimos años es la cuestión de que una correcta nutrición pueda ejercer un papel protector sobre la DMAE. Varios estudios han demostrado un efecto protector, de modo que un consumo elevado de vitaminas antioxidantes disminuye el riesgo de DMAE^{86,139-141}. Las evidencias de mayor consistencia se relacionan con la luteína y la zeaxantina^{142,143}, al igual que las dietas ricas en omega-3^{121-123,144}. Los investigadores del RES hallaron que el consumo dietético habitual de antioxidantes estaba asociado a un riesgo más bajo de DMAE incidente. Además, el consumo dietético alto de betacaroteno, vitamina C y

E y zinc estaba asociado también a una reducción considerable del riesgo de DMAE en personas ancianas¹⁴⁵. El *Reykjavik Eye Study* encontró que el consumo de verduras ricas en fibra estaba asociado a un riesgo más bajo de presentar drusas y que las personas que comían carne y/o productos cárnicos una vez por semana o menos tenían menos riesgo de anomalías en el EPR en comparación con las que tenían un consumo más frecuente¹⁴⁶. El *Age-Related Eye Disease Study (AREDS 1 y 2)*, diseñado para evaluar de modo prospectivo la influencia de distintos componentes de la dieta en DMAE y cataratas, han obtenido varios hallazgos prácticos que han dado lugar a recomendaciones dietéticas para pacientes con DMAE^{133,147}.

III.2.6 CONSUMO DE ALCOHOL

La razón por la que se han realizado estudios sobre si el consumo de alcohol puede reducir la incidencia y/o prevalencia de DMAE se basa sobre la hipótesis de la asociación entre enfermedad cardiovascular y DMAE^{86,148} y sobre el hecho probado de que la toma moderada de alcohol produce un importante factor protector de enfermedad cardiovascular¹⁴⁹, que por ende, podría afectar a la DMAE.

La relación entre este tipo de degeneraciones y el consumo de alcohol en los estudios muestran resultados desiguales. En los resultados preliminares del *EDCCS*, el consumo de alcohol se relacionó con un decremento de incidencia de DMAE húmeda¹⁵⁰ pero no se identificó su asociación significativa en el análisis monofactorial⁶³. Otro estudio observó la posible tendencia no lineal de mayor riesgo de sufrir DMAE en las personas que consumían 5 o más bebidas al día y un menor riesgo en las personas que consumían una o dos bebidas, en comparación con las que no consumían alcohol⁷³. Mientras tanto, el estudio basado sobre los datos del *NHANES I* asoció el consumo moderado de vino con un riesgo menor de desarrollar DMAE. Se debe tener en cuenta, no obstante, que no se tuvo en cuenta el tabaquismo como posible factor de confusión¹⁵¹.

Tanto en el *Physicians' Health Study*¹⁵² como en el *Beijing Eye Study*¹⁵³, el *RES*¹⁵⁴ y el estudio prospectivo de Cho¹⁵⁵, no se obtuvo apoyo para la asociación entre el consumo moderado de alcohol y el riesgo de padecer DMAE. Aun así, en este último estudio se sugirió un incremento de riesgo moderado de DMAE en personas que consumen mucho alcohol; el RR para pacientes que tomaban entre 5 y 6 bebidas a la semana era de 1,32¹⁵⁵. El *BDES* determinó que las personas que eran grandes consumidoras de bebidas alcohólicas tenían casi 7 y 9 veces más posibilidades de desarrollar DMAE tardía a los 10⁵ y a los 15¹⁵⁶ años respectivamente, a diferencia del resultado del mismo estudio a los 5 años de seguimiento¹⁵⁷; mientras que los bebedores de cerveza tenían un riesgo mayor de 1,1 y de 1,4 de sufrir alteraciones pigmentarias y DMAE húmeda, respectivamente¹⁵⁸. También en el *LALES* se asoció un incremento de riesgo de DMAE avanzada en los pacientes bebedores de más de cinco bebidas por sesión, particularmente aquellos que tomaban cerveza (OR: 2,9) y a diferencia de los que preferían el vino, que aportó un rol protector en el incremento

III. INTRODUCCIÓN

de alteraciones pigmentarias (OR: 0,7)⁵⁴. El *BMES*¹⁵⁹ y el *Study of Osteoporotic Fractures*¹⁶⁰ también identificaron un mayor riesgo de sufrir MAE en las personas consumidoras de bebidas alcohólicas en general.

En el 2008, Chong y colaboradores llevaron a cabo un metanálisis en el que se incluyeron 5 estudios de cohorte realizados entre 1999 y 2007. Se demostró que el consumo de alcohol, como mínimo de 3 veces al día, se asociaba a un incremento de DMAE temprana, mientras que los resultados para su asociación con DMAE tardía no eran concluyentes. Además no se pudo excluir por completo el efecto residual de confusión que puede producir el tabaco en este tipo de asociación¹⁶¹.

III.2.7 INFARTO AGUDO DE MIORCARDIO Y/O ANGINA

Aunque en algunos estudios epidemiológicos no se ha encontrado relación entre la historia o la incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) y la DMAE, en algunos otros sí se ha podido establecer esta asociación.

En el *ARCS* no se evidenció relación entre la DMAE precoz y la incidencia de enfermedad coronaria, pero los individuos con afectación macular tardía sí parecieron tener un mayor índice de eventos coronarios que los que no la tenían. Aun así, la muestra de casos de DMAE tardía fue lo suficientemente pequeña como para tomar estos hallazgos con cautela¹⁶². También en el *BMES*, la historia de cualquier forma de enfermedad cardiovascular (accidente cerebrovascular, IAM o angina) aumentó la incidencia de DMAE precoz casi 2 veces a diferencia del que no tuvo evento cardiovascular alguno¹⁶³. Otro estudio transversal asoció prospectivamente la presencia de DMAE, sobretodo neovascular, a un mayor riesgo de incidencia de infarto de miocardio a los 2 años (OR: 1,26)¹. Al igual que el *France-DMLA Study Group* que también halló mayor riesgo de DMAE en pacientes con historia de enfermedad coronaria (OR: 1,3)⁷⁷.

Por el contrario, el *Cardiovascular Health Study* pudo asociar la presencia de DMAE temprana con un mayor riesgo de enfermedad coronaria, pero no pudo hacer lo mismo para las formas tardías¹⁶⁴. Esta correlación con la DMAE temprana se debe a que la fase precoz de esta enfermedad es un proceso degenerativo relacionado con el daño vascular coroideo causado a partir de factores de riesgo como la aterosclerosis, que es, en realidad, el mayor factor de riesgo para la enfermedad coronaria. En cambio, la fisiopatología de la DMAE tardía se asocia más a la actividad del factor de crecimiento vascular endotelial y no tanto a un proceso degenerativo¹⁶⁵.

III.2.8 ENFERMEDADES CEREBROVASCULARES

Algunos investigadores han sugerido que la DMAE y los accidentes cerebrovasculares comparten mecanismos patogénicos comunes además de los factores de riesgo¹⁶⁶. Aun así, la asociación entre ambas no se ha podido establecer de forma definitiva y los estudio epidemiológicos realizados hasta el momento presentan resultados inconsistentes¹⁶⁷.

El *BMES*⁴ observó que la historia de enfermedad cerebrovascular y cualquier otra enfermedad cardiovascular predice la aparición de DMAE temprana, pero el *BDES*¹¹ no las relacionó con ningún subtipo de degeneración retiniana. El *Cardiovascular Health Study* también asoció la prevalencia de DMAE precoz con la aparición de lesiones en la sustancia blanca del cerebro gracias a su detección mediante imágenes de resonancia magnética (OR 1,50)¹¹. Por el contrario, esta asociación no pudo demostrarse en el *ARCS*¹². Sin embargo, en el estudio llevado a cabo por Wong y colaboradores, se observó que las personas con DMAE en estadio precoz tenían una mayor incidencia acumulada de enfermedad cerebrovascular que aquellos que no la tenían (4,08 y 2,14 respectivamente); además se asoció la presencia de maculopatía a un riesgo casi del doble de padecer ictus (RR de 1,87)¹⁴. El estudio de *NHANES I* también describió la existencia de una relación positiva entre la DMAE y las enfermedades cerebrovasculares, pero otras vasculopatías no llegaron a alcanzar significado estadístico alguno⁸⁶. En el *RES* se vio que la DMAE tardía estaba relacionada con un incremento de riesgo 6 veces mayor de hemorragia intracerebral aunque no de infarto cerebral, a diferencia de la DMAE precoz, que no se asoció a ningún tipo de evento cerebral vascular¹⁶⁸. Similares conclusiones se sacaron en otros estudios en el que individuos con antecedentes de enfermedades cerebrovasculares no tenían un riesgo significativamente mayor de desarrollar DMAE^{73,85,164}.

III.2.9 FACTORES HORMONALES (Tabla 5)

Cada vez existe un mayor debate sobre el papel de las hormonas sexuales femeninas en la etiopatogenia de las enfermedades cardiovasculares. La observación de que el riesgo cardiovascular es menor en mujeres que en hombres durante el período de fertilidad y que acaba por aumentar en la etapa postmenopáusica está bien documentada. De hecho, estudios observacionales demuestran que la terapia sustitutiva hormonal con estrógenos externos protege del riesgo de sufrir enfermedades cardiovasculares^{63,169-175}.

Varios mecanismos explican el efecto protector de las hormonas sexuales femeninas en la enfermedad cardiovascular¹⁷⁵. En primer lugar, los estrógenos producen alteraciones favorables en el nivel de colesterol, fibrinógeno y plasminógenos en plasma, además parecen ejercer propiedades antioxidantes¹⁷⁵. En segundo lugar, la menopausia produce alteraciones en el IMC y la HTA; cambios que pueden ser etiológicamente importantes para la DMAE¹⁷⁰⁻¹⁷².

Los estudios epidemiológicos han usado distintos métodos para medir la exposición a estrógenos que sufren las mujeres; la de endógenos está relacionada con la edad en la que se inició la menarquia y la menopausia, además del número de embarazos. Mientras que la exposición a estrógenos exógenos se relaciona con el uso de terapia hormonal sustitutiva y de anticonceptivos orales.

El estudio *EDCCS*, al igual que el estudio transversal llevado a cabo por Snow y colaboradores¹⁶⁹, demostró una disminución marcada del riesgo de desarrollar DMAE

III. INTRODUCCIÓN

neovascular en las mujeres posmenopáusicas que estaban en tratamiento con estrógenos⁶³. Sin embargo, los resultados de estudios randomizados como el *Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*¹⁷⁵ y el *Womens' Health Initiative Study*^{176,177}, sugieren una relación más compleja entre la terapia sustitutiva hormonal y la enfermedad cardiovascular. De hecho, en estos dos últimos estudios, se sugiere que estas terapias pueden asociarse a un incremento de riesgo cardiovascular en mujeres postmenopáusicas. No obstante, estos resultados no han sido corroborados por la conclusión de una rama del *Womens' Health Initiative Study*, en el que se realizó terapia sustitutiva sólo con estrógenos y en el que se observó un posible efecto protector sobre la enfermedad coronaria en mujeres postmenopáusicas jóvenes¹⁷⁸. Parece, por lo tanto, que el momento de inicio y el tipo de terapia pueden ser importantes cuando se estudia el posible rol protector de las hormonas sexuales femeninas en la enfermedad cardiovascular y, por extensión, a la DMAE^{175,177}. El estudio de *LALES* observó que los estrógenos exógenos tienen efecto protector contra

Tabla 5. Estudios sobre la relación entre hormonas sexuales femeninas y el riesgo de DMAE

ESTUDIO	Nº casos	FACTOR RIESGO	TIPO DMAE	OR o RR	IC 95%
Estudios transversales					
Los Angeles Lation Eye Study ⁵⁴	5875	Anticonceptivos orales	DMAE precoz	0,5	0,4-0,8
		Terapia hormonal sustitutiva	DMAE precoz	0,8	0,6-1,2
Aravind Comprehensive Eye Survey ¹⁷⁰	5539	Edad menarquia >14 años	DMAE	2,3	1,2-4,7
		Edad menopausia <45 años	DMAE	1,5	0,3-8,1
		Exposición estrógenos endógenos <30 años	DMAE	2,2	0,4-12,0
Beaver Dam Eye Study ¹⁷⁹	4926	Num embarazos	DMAE precoz	0,95	0,92-1,01
		Terapia hormonal sustitutiva	DMAE tardía	0,94	0,63-1,39
Blue Mountains Eye Study ¹⁸⁰	3654	Años entre menarquia y menopausia	DMAE precoz	0,97	0,95-0,99
Salisbury Eye Evaluation Project ¹⁸¹	1458	Terapia hormonal sustitutiva	DMAE precoz	0,7	0,3-1,5
			DMAE tardía	0,6	0,1-2,9
Estudios prospectivos					
Metanálisis: BDES/BMES/RES ⁶	9523	Años entre menarquia y menopausia	DMAE tardía	0,99	0,95-1,03
		Terapia hormonal sustitutiva	DMAE tadía	1,00	0,40-2,45
Rotterdam Eye Study ¹⁸²	4616	Menopausia precoz post-ooforectomía	DMAE	3,8	1,1-12,6
Beaver Dam Eye Study ¹⁸³	3684	Terapia hormonal sustitutiva (<3 años)	DMAE precoz	0,98	0,56-1,73
			DMAE tardía	1,30	0,36-5,21

el desarrollo de DMAE temprana⁵⁴ a diferencia del estudio de Abramov¹⁸⁴ y del *BDES*^{179,183}, en el que las terapias sustitutivas no se asociaron a ningún decremento del riesgo de DMAE. En el estudio *POLA* tampoco se pudo demostrar relación alguna entre DMAE y terapia hormonal sustitutiva, histerectomía o ooforectomía¹⁸⁵.

Mientras que el *RES* demostró que el aumento de espacio temporal (años) entre la menarquia y la menopausia se relacionaba directamente con una mayor incidencia de atrofia geográfica¹⁸², el *BMES*, por su parte, descubrió que este hecho se asociaba a una menor prevalencia de DMAE temprana^{179,183,180}. El *BDES* demostró que la alta paridad, es decir, la menor exposición de estrógenos endógenos, se asociaba a una menor frecuencia de aparición de drusas blandas, aunque no fue estadísticamente significativo para ningún tipo de DMAE^{179,183}. Sin embargo, cuando los datos del *BDES* y del *BMES* se combinaron, no se observó asociación entre ambas variables^{6,75}. Al igual que en el estudio *POLA*¹⁸⁵, el de *Salisbury Eye Evaluations Project*¹⁸¹ y el de *Aravind Comprehensive Eye Survey*¹⁷⁰, en el que no se pudo identificar un efecto protector significativo para la exposición a estrógenos endógenos.

En conclusión, los resultados de los estudios diseñados para investigar la asociación entre estrógenos, tanto exógenos como endógenos, y DMAE son todavía inconsistentes. Se precisan nuevos estudios prospectivos y randomizados para poder entender la posible asociación entre ambas e investigar el posible efecto protector de la terapia sustitutiva hormonal con la incidencia y/o progresión de la DMAE.

III.2.10 FACTORES INFLAMATORIOS

Recientemente se han identificado nuevos de factores de riesgo para la aterosclerosis. Entre ellos se encuentran factores lipídicos, como las apolipoproteínas y las lipoproteínas, marcadores inflamatorios y agentes infecciosos^{84,186}.

Los marcadores inflamatorios que se han visto implicados como factores de riesgo en la enfermedad cardiovascular son la proteína C reactiva (PCR), las interleuquinas (IL), la proteína amiloide A y las moléculas de adhesión vasculocelular además de la cuantía de células blancas en el torrente sanguíneo¹⁸⁷. Muchos de ellos han sido estudiados para ver si existe asociación entre los marcadores inflamatorios y la DMAE.

Existen estudios que sugieren que la inflamación puede ser un factor patogénico para la formación de drusas y de DMAE^{166,188-191}. En ellos se demuestra que los residuos celulares de las células del EPR quedan atrapados entre la lámina basal del EPR y la membrana de Bruch, lo que causa una respuesta inflamatoria crónica que podría ser la desencadenante de la formación de drusas¹⁸⁹. Las drusas contienen proteínas que están asociadas a respuestas inflamatorias crónicas y agudas¹⁹⁰ y a otras enfermedades relacionadas con la edad, como el componente P amiloide y las proteínas del complemento¹⁹¹. La inflamación también se halla relacionada con la angiogénesis y puede desempeñar un papel en la neovascularización típica de las formas avanzadas de DMAE.

III. INTRODUCCIÓN

El estudio de Seddon del 2004 demostró que los niveles séricos del marcador inflamatorio sistémico, la PCR, están significativamente elevados en los individuos con DMAE en etapas intermedias y avanzadas¹⁸⁸. En el análisis estratificado, los niveles más elevados de PCR estaban relacionados con un incremento dos veces mayor de DMAE tanto en fumadores como en no fumadores, lo que sugiere que la disminución de la inflamación puede ralentizar la progresión de la DMAE. Además, se postuló la PCR como un buen marcador tanto de riesgo como de respuesta al tratamiento antiinflamatorio¹⁸⁸. El estudio prospectivo sobre el seguimiento de los niveles de PCR, publicado en el 2005 por estos mismos autores, demostró que tanto la PCR como la IL-6 son significativas e independientes a la progresión de la DMAE. De hecho, los sujetos con mayor cuartil de PCR tenían 2 veces más riesgo de progresión de DMAE que los sujetos con el cuartil más bajo^{188,192}. Sin embargo, la asociación entre DMAE y PCR no se observó ni en el *Cardiovascular Health Study* ni en el *BDES*^{11,193}.

También ha sido objeto de estudio la asociación de la DMAE y otros marcadores de inflamación como la proteína amiloide A, la IL-6 y el factor de necrosis tumoral. Sin embargo, en dos muestras del estudio de *BDES* no se observó asociación alguna entre estos marcadores y la prevalencia o la incidencia de DMAE^{194,195}.

Algunos estudios también ha sugerido que medicamentos con propiedades antiinflamatorias, como las estatinas^{111,112,114} o la triamcinolona¹⁹⁶ pueden ser beneficiosos.

III.3 CALCULADORAS DE RIESGO CARDIOVASCULAR

III.3.1 MAGNITUD DEL PROBLEMA

Las enfermedades del sistema circulatorio constituyen la primera causa de muerte para el conjunto de la población española. En el año 2000 causaron en España 125.723 muertes (30% en varones y 40% en mujeres), lo que supone el 35% de todas las defunciones¹⁹⁷.

Los dos principales componentes de las enfermedades del sistema circulatorio son la enfermedad isquémica del corazón y la enfermedad cerebrovascular, que en su conjunto, producen algo más del 60% de la mortalidad cardiovascular total. Actualmente, en España, la enfermedad isquémica del corazón es la que ocasiona mayor número de muertes cardiovasculares (31%). Cabe destacar que, en varones, la enfermedad isquémica del corazón empieza a predominar sobre la cerebrovascular casi diez años antes. En las mujeres, la diferencia de enfermedad cerebrovascular sobre coronariopatías se ha ido acortando, aunque todavía predomina la primera.

De entre todas las enfermedades isquémicas del corazón, el infarto agudo de miocardio es la más frecuente con un 64% (67% en los varones y 60% en las mujeres). La segunda causa de muerte cardiovascular la constituye la enfermedad cerebrovascular, que representa cerca de la tercera parte (29%) de la mortalidad cardiovascular global. Este porcentaje es mayor en mujeres (31%) que en varones (26%). La enfermedad cerebrovascular puede tener diferentes formas de presentación; el 21% es hemorrágica, el 15% oclusiva y el 64% se cataloga bajo el nombre de otra enfermedad cerebrovascular o como mal definida¹⁹⁸.

Comparando las tasas de mortalidad ajustadas por edad con las del resto de países occidentales se observa que, para el total de las enfermedades del sistema circulatorio y para la enfermedad isquémica del corazón, España presenta frecuencias relativamente más bajas. En cuanto a la mortalidad por enfermedad cerebrovascular actualmente ocupamos también una posición intermedia-baja¹⁹⁹. España parece presentar un patrón de muerte coronaria semejante a la de otros países mediterráneos, claramente inferior a la de los países del centro y norte de Europa y Norteamérica, y una posición media-baja en el contexto de la mortalidad cerebrovascular occidental, al igual que otros países mediterráneos.

Según las estimaciones sobre la proyección de las enfermedades crónicas, en el año 2020, la cardiopatía isquémica continuará siendo la primera causa de muerte en los países industrializados y pasará a ser la tercera en los que actualmente están en vías de desarrollo²⁰⁰. Por ello, todos los esfuerzos destinados a perfeccionar la prevención cardiovascular están justificados.

La estimación de la probabilidad de que un individuo desarrolle un acontecimiento cardiovascular a partir de los factores de riesgo que presenta constituye un instrumento valioso para conseguir este objetivo. La prevención

III. INTRODUCCIÓN

coronaria basada en una evaluación del riesgo global permite tomar decisiones más eficientes que mediante el abordaje de sus componentes por separado²⁰¹.

III.3.2 CONCEPTO DE RIESGO CARDIOVASCULAR Y RIESGO CORONARIO

El riesgo cardiovascular establece la probabilidad de sufrir una enfermedad cardiovascular en un determinado período de tiempo, generalmente 10 años. Las enfermedades incluidas dentro del concepto de riesgo cardiovascular son la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular.

El riesgo cardiovascular y coronario son términos distintos; así, el riesgo cardiovascular hace referencia a la probabilidad de padecer tanto una enfermedad coronaria como cerebrovascular, mientras que el riesgo coronario, sólo admite enfermedad coronaria. Dentro del concepto de riesgo coronario se distinguen dos tipos: el riesgo coronario total y el riesgo de infarto. En el riesgo coronario total se incluye la angina de pecho estable, el infarto de miocardio silente o clínicamente manifiesto, la insuficiencia coronaria (angina inestable) y la muerte por enfermedad coronaria. Por otra parte, dentro del término riesgo de infarto sólo se considera el infarto de miocardio sintomático y la muerte por causas coronarias.

En general, muchos autores hablan de riesgo coronario o cardiovascular indistintamente ya que ambas medidas se correlacionan bien. No obstante, la correcta estimación del riesgo cardiovascular se considera como la multiplicación del riesgo coronario por $4/3$ ²⁰².

III.3.3 PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA

El objetivo fundamental de la prevención primaria es reducir el riesgo de enfermedad coronaria mayor y de otros eventos vasculares, reducir las incapacidades y la mortalidad, prolongando así la vida. En cambio, la prevención secundaria cardiovascular se dirige a los pacientes con una enfermedad coronaria establecida u otra enfermedad aterosclerótica (enfermedad cerebrovascular o arteriopatía periférica) y pretende evitar la aparición de nuevos casos de enfermedad en las personas que ya han sufrido un episodio cardiovascular previo.

El cálculo del riesgo cardiovascular se ha convertido, en estos últimos años, en el punto clave de las principales guías de práctica clínica para la prevención de la aterosclerosis que es la base patogénica común de las enfermedades cardiovasculares.

El abordaje de la prevención a través del cálculo de riesgo cardiovascular supone un salto cualitativo. Cada vez es más evidente que no tiene sentido realizar valoraciones de cada uno de los distintos FRCV por separado. La evaluación de cada paciente debe ser global y continua ya que existe tendencia al aumento del riesgo debido al incremento de factores de riesgo a lo largo de los años.

El objetivo de la estimación de riesgo mediante tablas es ayudarnos en la toma de decisiones para la intervención tanto en materia de educación sanitaria, como de

medidas higiénico-dietéticas y/o farmacológicas; en especial de dos de los principales FRCV: la HTA y la hipercolesterolemia.

Con las tablas de riesgo cardiovascular vamos a detectar a pacientes de alto riesgo coronario/cardiovascular en prevención primaria que, juntamente con los que ya presentan enfermedad cardiovascular previa (prevención secundaria), son prioritarios a la hora de intervenir de forma enérgica y lograr así disminuir la alta tasa de morbimortalidad que se les asocia.

III.3.4 MÉTODOS PARA CALCULAR EL RIESGO CARDIOVASCULAR

Las sociedades científicas, en su afán de prevenir la arteriosclerosis que es causante fundamental de enfermedades cardiovasculares y, dado que su origen es multifactorial, recomiendan la estimación del riesgo cardiovascular global para clasificar a las personas en distintos grupos de riesgo. De esta forma se pueden priorizar intervenciones como la farmacología en algunos factores de riesgo. Las sociedades europeas²⁰¹ recomiendan este tipo de intervención, de mayor a menor orden, en:

- Pacientes con enfermedad coronaria establecida u otras enfermedades ateroscleróticas.
- Personas sanas con riesgo alto de desarrollar enfermedad coronaria u otra enfermedad aterosclerótica, ya que presentan una combinación de factores de riesgo o un solo factor de riesgo en forma grave.
- Familiares de primer grado de pacientes con enfermedad coronaria de aparición precoz u otra enfermedad aterosclerótica y de personas sanas con riesgo cardiovascular muy alto.
- Otras personas a las que se accede en la práctica clínica habitual.

Aunque existen múltiples formas para estimar el riesgo cardiovascular, en general, podemos clasificarlas en métodos cualitativos y cuantitativos.

III.3.4.1 MÉTODOS CUALITATIVOS

Consisten en la suma de diversos FRCV que pueden ser positivos o negativos. Los individuos se clasifican en riesgo leve, moderado o alto, siendo estos últimos los que realmente interesan. Este método es utilizado por la Sociedad Española de Arteriosclerosis (SEA), el National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel (NCEP ATP) II y en parte el III, la Sociedad Internacional de Arteriosclerosis, la primera guía del Grupo de lípidos de la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (SemFYC) y es uno de los métodos más recomendados del Documento Español de la Colesterolemia 2000.

Los métodos cualitativos son calculadoras de fácil uso ya que basta con sumar los FRCV que el paciente presenta para calcular su riesgo. No obstante, el número de pacientes a tratar para evitar un evento es más alto que con los métodos cuantitativos.

III. INTRODUCCIÓN

Otra característica de estos métodos es que se adaptan mejor a las excepciones que los cuantitativos²⁰³. Con todo, actualmente, estos métodos son de poco uso en la práctica clínica diaria.

III.3.4.2 MÉTODOS CUANTITATIVOS

Obtienen un valor numérico que corresponde a la probabilidad de presentar una enfermedad cardiovascular en un periodo de tiempo determinado. La forma de cálculo es, a través de programas informáticos basados en ecuaciones de predicción de riesgo o mediante las llamadas tablas de riesgo cardiovascular.

Es el método que utiliza tanto Framingham como el NCEP APT III, el Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE), el Registre Gironí del Cor (REGICOR), el Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud (PAPPS), el Joint Task Force Europeo, la Guía de Nueva Zelanda, el American College of Cardiology / American Heart Association (ACC/AHA), la Sociedad Internacional de Arteriosclerosis y es otro de los que recomienda el Documento Español de la Colesterolemia 2000.

La base de casi todas las guías que utilizan los métodos cuantitativos es la ecuación multifactorial basada en el estudio de Framingham, salvo las del Third Joint Task Force, que recomienda las del proyecto SCORE, modificando solamente algunas de las variables que utilizan. Todas incluyen la presión arterial, tabaco, edad y sexo; respecto a los lípidos, en general se utiliza el colesterol total, aunque algunas usan el cociente colesterol total/c-HDL o el colesterol total y c-HDL por separado como la tabla de Framingham original; la diabetes es otra de las variables presente en casi todas las tablas de riesgo, excepto en el ATP III y el SCORE. En la tabla 6 están representadas las principales ecuaciones de riesgo de las que se profundizará más adelante, así como las variables que utilizan.

Tabla 6. Factores de las tablas de riesgo cardiovascular

Factores de riesgo	FRAMINGHAM (límite edad: 74a.)	NCEP ATP III	REGICOR	SCORE (límite edad: 65a.)
AF	No	Sí	No	No
Edad	Sí	Sí	Sí	Sí
Sexo	Sí	Sí	Sí	Sí
CT	Sí	Sí	Sí	Sí
cHDL	Sí	Sí	Sí	No
cLDL	No	No	No	No
CT/Chdl	No	No	No	Sí
Triglicéridos	No	No	No	No
PAS	Sí	Sí	Sí	Sí
PAD	No	No	Sí	No
Tabaco	Sí	Sí	Sí	Sí
DM	Sí	No	Sí	No
HVI	Sí	Sí	No	No

NCEP ATP III: National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III; AF: antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular activa; CT: colesterol; HVI: hipertrofia ventricular izquierda

En general, se considera que un paciente es de riesgo alto cuando la probabilidad de sufrir un evento cardiovascular es del 20% o más, a los 10 años. Este umbral sería aquél por encima del cual habría que tratar con fármacos los distintos factores de riesgo (colesterol, HTA); como única excepción tenemos la propuesta del Third Joint Task Force que pone el dintel, para hablar de riesgo cardiovascular alto, en el 5%. Debemos tener en cuenta, no obstante, que este último método se basa en las tablas del SCORE que expresan, únicamente, la probabilidad de muerte y no de riesgo cardiovascular general. En la tabla 7 está representada la definición de alto riesgo según distintas sociedades.

El objetivo fundamental es clasificar a los pacientes e intervenir con fármacos a individuos de alto riesgo definidos según el criterio de diferentes sociedades y organismos reflejados anteriormente.

Recomendación	Riesgo coronario alto	Años
PAPPS – semFYC (Framingham)	≥20%	10
Task Force Europeo	≥20%	10
Recomendaciones Británicas (Sheffield)	≥30% (de inicio; después tratar a los de RC ≥15%)	10
Nueva Zelanda	≥10 – 15 %	5
NCEP ATP III	> 20%	10
SCORE	> 5%	10
REGICOR	> 20%	10

Aunque existen múltiples tablas, en la actualidad, distan mucho de las condiciones que debería reunir el método de cálculo ideal para nuestra población. Una tabla modélica debería presentar las siguientes características: a) medir el riesgo cardiovascular global y no sólo el coronario, b) estar basado en la población a la que se aplica ya que no todas tienen igual riesgo cardiovascular, c) incluir el menor número de factores de riesgo que consigan la mejor predicción aceptable, d) tener en cuenta el HDL, ya que en España tenemos valores moderadamente altos de esta variable lipídica, lo que podría explicar, en parte, la baja tasa de morbimortalidad coronaria de nuestro país y e) simplicidad de manejo para una fácil aplicación en la práctica clínica diaria²⁰⁴.

A pesar de las limitaciones que poseen todas las tablas, su uso permite una mejor aproximación al riesgo absoluto del paciente y por ende, una mejor identificación de aquellos candidatos a medidas terapéuticas de mayor intensidad.

III.3.4.2.1 TABLAS DE FRAMINGHAM

La tabla Framingham de Anderson de 1991²⁰⁵, recomendada por el PAPPS-semFYC²⁰⁶, estima el riesgo coronario total a los 10 años comparando el riesgo del individuo evaluado con el del promedio de la población.

La cohorte de Framingham ha contribuido a la predicción de cardiopatías isquémicas y otras enfermedades cardiovasculares²⁰⁷. Sus resultados han permitido el

III. INTRODUCCIÓN

desarrollo de funciones matemáticas para cuantificar el riesgo individual de presentar un acontecimiento coronario según la presencia de diferentes factores de riesgo cardiovascular²⁰⁸⁻²¹⁰. La ecuación de Framingham contempla, clásicamente, todos los acontecimientos coronarios, mortales o no, incluyendo la angina²⁰⁹ y los IAM con onda Q asintomáticos detectados electrocardiográficamente²¹¹.

Esta tabla presenta algunas ventajas respecto a otras tablas como son: simplicidad de uso (una sola tabla para todas las situaciones) y una mayor precisión en el cálculo de riesgo al dar un valor numérico en vez de un rango de valores. Además, incluye el c-HDL que tiene especial importancia en la población española por tener niveles más altos que en el resto de países noreuropeos y norteamericanos. Sin embargo, lo que no contempla esta tabla es que los factores de riesgo no se distribuyen homogéneamente ni tienen el mismo efecto en todas las poblaciones²¹²⁻²¹⁵.

La ecuación de Framingham está basada en una población norteamericana que tiene un riesgo coronario superior al de los países de la zona mediterránea europea²¹⁶. En particular, en el sur de Europa se han descrito situaciones paradójicas de baja incidencia de cardiopatía isquémica o escasa mortalidad, en un contexto de elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular^{217,218}. Por lo tanto, el riesgo obtenido con estas tablas sobrestima el riesgo de la población española, que tiene una incidencia más baja de cardiopatía isquémica^{204,16,219-222}. Sin embargo, la ordenación de los pacientes en función del riesgo y la identificación de los pacientes de riesgo más elevado parece que se realiza adecuadamente a través de esta ecuación²²¹.

Se utiliza un método de puntuación en base a las siguientes variables: edad, sexo, c-HDL, colesterol total, presión arterial sistólica, tabaquismo diabetes e hipertrofia ventricular izquierda. Con ello podemos calcular el riesgo coronario a los 10 años. (Tabla 8, anexo I).

También es posible asumir algunos datos si no se tienen, como el c-HDL con una cifra de 39mg/dl en varones y de 43 mg/dl en mujeres. Además, si no se dispone de electrocardiograma, se considerará que el paciente no presenta hipertrofia ventricular izquierda (HVI). Aun así, conociendo el resto de variables y asumiendo lo anteriormente expuesto, se podrá realizar un cálculo aproximado del riesgo cardiovascular que presenta el individuo.

También existen inconvenientes importantes en esta tabla. Además de estar basada en una población con mayor prevalencia y riesgo de enfermedad cardiovascular que la nuestra, no considera dentro de sus variables la historia familiar de enfermedad coronaria precoz (se considera antecedente familiar positivo si puede documentarse una enfermedad coronaria clínica o una muerte súbita en un familiar de primer grado menor de 55 años si es hombre o de 65 años si es mujer)²²⁴. Tampoco se contemplan otros factores de riesgo como los triglicéridos, el fibrinógeno, la homocisteína, etc²²⁵. En términos generales parece predecir mejor el riesgo en sujetos de mayor edad que en jóvenes²²⁶ y no se considera adecuada para individuos que

presenten un único factor de riesgo (dislipemia, HTA o diabetes) grave o muy grave²²⁷.

Desde la publicación de la tabla de Anderson en el año 1991, han aparecido otras adaptaciones del mismo estudio. A finales del año 1998, Wilson publicó un trabajo en el cual se adaptaban las Tablas de Framingham clásicas a las normas del NCEP y del 5º Joint National Committee, que se denominaron como tablas de Framingham por Categorías²⁰⁹. Se incluían variables como la edad, el sexo, el tabaco, la diabetes, el colesterol total, el c-HDL, la presión arterial sistólica y la diastólica. Por el contrario, no se incluyó la variable de la HVI ya que consideró que no era lo suficientemente frecuente en poblaciones en general (Tabla 9, anexo I).

La tabla de Grundy²²⁸ es una adaptación de la tabla de Framingham original. Se publicó en 1999 tras una pequeña modificación respecto a las tablas anteriores en la que se consideró la diabetes como glucosa basal >126mg/dl, acorde con los nuevos criterios de la Asociación Americana de Diabetes. Esta tabla tiene el poder de realizar un cálculo del riesgo de presentación de lo que se llamamos “eventos duros”, que incluye sólo la angina inestable, IAM y muerte coronaria (Tabla 10, anexo I). Es el método recomendado actualmente por la AHA y el ACC. Además, no solamente calcula el riesgo absoluto de enfermedad coronaria total o eventos duros, sino que también puede indicar el riesgo relativo reflejado en una tabla de colores según éste sea más o menos elevado²²⁸. Este concepto de riesgo relativo tiene mayor importancia en personas jóvenes y en ancianos, ya que en éstos el riesgo absoluto aumenta con la edad por el acúmulo natural de aterogénesis, y se define como el cociente entre el riesgo absoluto y el riesgo bajo (persona de la misma edad, con una tensión arterial <120/80 mmHg, un colesterol total entre 160-199mg/dl, un c-HDL >45mm/dl, no fumador y no diabético) o el riesgo medio de una determinada población²²⁸⁻²³¹. Así, una vez calculados los puntos según la imagen 1 (anexo I), se va a la columna de la edad del paciente y la intersección de ambos que corresponde a una cuadrícula con un número y un color que puede ser verde (riesgo por debajo del medio de la población), violeta (riesgo medio de la población), amarillo (moderadamente por encima del riesgo medio) o rojo (alto riesgo).

Actualmente, para hacer el cálculo del riesgo de forma más rápida, existen calculadoras informatizadas disponibles en páginas web como por ejemplo en https://www.pfizer.es/salud/servicios/calculadoras/calculadora_riesgo_cardiovascular.html. De esta forma, cumplimentando los datos requeridos para el cálculo, el profesional es capaz de calibrar de forma personalizada el riesgo coronario de cada paciente (Imagen 2).

Selecciona tus características en orden descendente	
Sexo:	HOMBRE MUJER
Edad (años):	30 - 34 35 - 39 40 - 44 45 - 49 50 - 54 55 - 59 60 - 64 65 - 69 70 - 74
Colesterol Total (mg/dl):	<160 160 - 199 200 - 239 240 - 279 >=280
Colesterol HDL (mg/dl):	<35 35-44 45-99 50-59 >=60
Presión Arterial Sistólica/Diastólica (mm Hg):	<120 120 - 129 130 - 139 140 - 159 >=160 <80 80 - 84 85 - 89 90 - 99 >=100
Diabetes:	SI NO
Fumador:	SI NO
Riesgo Accidente CardioVascular:	0% 100%

Imagen 2. Calculadora Framingham disponible en https://www.pfizer.es/salud/servicios/calculadoras/calculadora_riesgo_cardiovascular.html.

III.3.4.2.2 GUÍAS NCEP ATP III

En el año 1989, el Comité de Expertos del Programa Nacional de Educación para el Colesterol (NCEP) publicó el primer informe sobre la detección, evaluación y tratamiento de la hipercolesterolemia en adultos denominado Adult Treatment Panel (ATP-I)²³². En este informe se recomendaba reducir la colesterolemia en los individuos con un riesgo de cardiopatía coronaria elevado mediante un procedimiento de detección que tenía en cuenta la concentración de colesterol total y c-LDL, entre otros factores de riesgo cardiovascular. Los criterios del APT eran cualitativos, ya que clasificaba a los individuos en categorías de riesgo según los factores de riesgo que poseían.

El segundo informe del NCEP sobre prevención y control de la hipercolesterolemia en adultos (ATP-II)²³³, publicado en el año 1994, diferenció la prevención primaria de la prevención secundaria mediante la recomendación de reducción a diferentes niveles de la concentración de colesterol dependiendo de si los pacientes habían sufrido o no cardiopatía coronaria.

En mayo de 2001, se publicó el Tercer Panel de Tratamiento de Adultos del Programa Nacional de Educación en Colesterol de Estados Unidos (NCEP-ATP III) en la que se introdujo una nueva tabla de cálculo de riesgo coronario basada también en la ecuación de riesgo de Framingham para la valoración del riesgo cardiovascular global como práctica sistemática. Consiste en hacer un cálculo cuantitativo aproximado del riesgo de un individuo de padecer un episodio cardiovascular a 10 años teniendo en cuenta todos los FRCV mayores que presenta.

Las nuevas aportaciones de esta guía prestan especial atención a múltiples factores de riesgo. Se contempla como personas con enfermedad coronaria (EC) a diabéticos, historia de infarto agudo de miocardio, angina estable/inestable o con necesidad de procedimientos coronarios (angioplastia o cirugía de revascularización) o equivalentes de enfermedad coronaria como enfermedad arterial periférica (síntomas clásicos o índice de presión maléolo/braquial menor de 0,9), aneurisma de la aorta abdominal o enfermedad carotídea arterial (ataques isquémicos transitorios carotídeos, accidentes cerebrovasculares carotídeos u obstrucción superior al 50% de un arteria carótida).

La ecuación del ATP III está integrada por factores de riesgo denominados mayores como el sexo, la edad, el nivel de c-HDL (entendiendo por nivel bajo menos de 40mg/dl), la hipertensión arterial, el tabaquismo y los posibles antecedentes de coronariopatía en familiares varones de primer grado menores de 55 años y en familiares femeninos antes de los 65 años. La suma de las puntuaciones obtenidas en estos factores permiten identificar el porcentaje de riesgo de sufrir un episodio coronario en los 10 años siguientes.

Así se establece que pacientes con EC o equivalentes tienen un riesgo alto de más del 20% de padecer algún evento cardiovascular a los 10 años; un riesgo moderado ($\leq 20\%$ - $\geq 10\%$) si poseen dos o más factores de riesgo y de bajo riesgo ($< 10\%$) cuando la suma de factores de riesgo es menor de dos (Tabla 11).

En Internet existe la posibilidad de hacer el cálculo del riesgo según las guías ATP NCEP III basado en las puntuaciones del estudio Framingham. En esta calculadora desaparece el factor de los antecedentes familiares y, a cambio, aparece como parte integrante de los factores de riesgo mayores el nivel de colesterol total. Esta calculadora está disponible en <http://hp2010.nhlbihin.net/atpiii/calculator.asp?usertype:prof>.

Tabla 11. Riesgo cardiovascular a los 10 años según las guías AP TIII

NCEP ATP III	RIESGO ALTO	RIESGO MODERADO	RIESGO BAJO
Factores de riesgo	EC o equivalentes de EC	2 o +	0-1
Riesgo a los 10 años	>20%	20% -10%	<10%

III.3.4.2.3 SCORE

El proyecto Systematic Coronary Risk Evaluation (SCORE) estima el riesgo de muerte cardiovascular por enfermedad isquémica del corazón, enfermedad cerebrovascular, arteriopatía periférica y otras enfermedades vasculares ateroscleróticas a partir de distintos estudios de cohortes europeos.

En esta tabla se incluyen los siguientes factores de riesgo: sexo, edad, tabaco, TAS y uno de los dos siguientes: colesterol total o la razón colesterol total/colesterol-HDL. Se han publicado ocho tablas distintas: para países de riesgo alto y bajo, varones y mujeres, colesterol total y colesterol-HDL.

La reiterada observación de que las tablas de Framingham sobreestimaban el riesgo en muchos países europeos, condujo a su calibración y a la búsqueda de alternativas como el SCORE para la estimación del riesgo coronario más cercanas a la realidad de cada país^{219,234}. Es conocido que, en países del sur de Europa como el nuestro, existe una menor evidencia entre el colesterol total y cardiopatía isquémica, que la que se detecta en los países nórdicos²³⁵. Por ello, la tabla que se utiliza en España corresponde a una de bajo riesgo (Tabla 12, anexo I). Los autores de la tabla no contemplan la diabetes, puesto que se considera como un equivalente coronario. No obstante, estos mismos recomiendan que en países con baja incidencia de enfermedades cardiovasculares, se utilice la tabla de bajo riesgo y, en pacientes diabéticos, se multiplique el resultado final por 2.

Este modelo de valoración de riesgo difiere de los anteriores, como el modelo Framingham, en tres aspectos fundamentales. Primero, valora el riesgo de padecer cualquier tipo de evento cardiovascular de tipo aterotrombótico (incluido el accidente vascular cerebral y no sólo el riesgo de un evento coronario). Segundo, valora el riesgo de eventos cardiovasculares mortales. Tercero, está basado en poblaciones del norte, centro y sur de Europa.

Esta guía establece el punto de corte del riesgo cardiovascular mortal para iniciar tratamiento a partir del 5%. Debemos recordar que este punto de corte es distinto al 20% establecido en las anteriores recomendaciones europeas ya que, mientras el SCORE sólo calcula el riesgo cardiovascular mortal, el resto de tablas incluyen tanto los eventos mortales como los que no lo son. Además, aunque el SCORE es capaz de determinar adecuadamente el riesgo de muerte cardiovascular en sujetos entre los 40 y los 65 años²³⁶, en poblaciones en las que los sujetos presentan mayor edad el riesgo queda frecuentemente infravalorado.

La Sociedad Europea de Cardiología publica en su página web (www.escardio.org), una versión automatizada del SCORE, que se denomina HEARTSCORE (www.escardio.org/Knowledge/decision_tools/heartscore/Programme_Download.htm), donde además del cálculo de riesgo, proporciona también información, tanto a sanitarios como a pacientes, sobre cómo reducir el riesgo mediante cambios de estilo de vida y/o la utilización de fármacos que ya han demostrado su eficacia en distintos ensayos clínicos.

III.3.4.2.4 REGICOR

Esta calculadora fue creada en el 1987 gracias al estudio VERIFICA (Validación de la Ecuación de Riesgo Individual de Framingham de Incidente Coronario Adaptada)²³⁷, que permitió validar la adaptación del calibrado de la ecuación del Framingham en este método. Se realizó a través de la población entre 25 y 74 años de seis comarcas de la provincia de Girona donde, a lo largo de 25 años, se registraron todos los infartos y eventos de angina de pecho que se produjeron. Dado que la tasa de incidencia de angina y de infarto silente era desconocida en Girona, se asumió que la proporción era similar a la de Framingham, por lo que se incrementó el número de acontecimientos mayores de forma proporcional²⁴.


Se ha observado que la proporción de combinaciones de factores de riesgo que determinan un riesgo de cardiopatía isquémica grave o muy grave (es decir, $\geq 20\%$ de riesgo a 10 años) es 13 veces menor que en las originales de Framingham²⁴.

Para estimar el riesgo de un paciente mediante esta calculadora debe seleccionarse, en primer lugar, la tabla correspondiente al sexo y a la presencia o ausencia de diabetes y de tabaquismo. En segundo lugar, se deberá buscar la cuadrícula correspondiente a la edad del paciente y, finalmente, la intersección de la presión sistólica junto con el valor del colesterol total. El valor inscrito en la casilla hallada por este procedimiento indica el riesgo a 10 años. Si se dispone del valor de colesterol HDL, puede corregirse el riesgo hallado multiplicándolo por 1 si el valor está entre 35 y 59 mmg/dL, por 1,5 si está por debajo de 35 y por 0,5 si está por encima de 59 (Tabla 13, anexo I)^{24,219}.

En el <http://www.imim.cat/ofertadeserveis/software-public/regicor/> es posible el cálculo personalizado del riesgo coronario mediante este tipo de fórmula a partir de los factores de riesgo anteriormente mencionados añadiendo, además, el valor de presión arterial diastólica (Imagen 3).

Mientras el Framingham y el REGICOR valoran el riesgo coronario global a los 10 años, las guías NCEP ATP III y el SCORE, valoran el riesgo de muerte cardiovascular global y mortal, respectivamente, a lo largo del mismo período de tiempo. Según un estudio de comparación de los modelos SCORE y REGICOR, el primero tiene una correlación respecto al Framingham del 0,78 mientras que el segundo es del 0,99²³⁸.

III. INTRODUCCIÓN



Calculadora de riesgo cardiovascular REGICOR

Versión 2.0 Junio 2010

Català Castellano English

Calculadora

Edad:

Sexo: Hombre Mujer

Fumador/a: Sí No

Diabético/a: Sí No

Colesterol total (mg/dl):





Colesterol HDL (mg/dl):

Tensión arterial sistólica (mmHg):

Tensión arterial diastólica (mmHg):

Desarrollo: Investigadores de REGICOR
Adaptación web: Antaviana
Los autores no se hacen responsables de las consecuencias de su uso.

Program of Research in Inflammatory and Cardiovascular Disorders
IMIM, Barcelona, Spain





Calculadora de riesgo cardiovascular REGICOR

Versión 2.0 Junio 2010

Català Castellano English

Calculadora

Edad:

Sexo: Hombre Mujer

Fumador/a: Sí No

Diabético/a: Sí No

Colesterol total (mg/dl):

Colesterol HDL (mg/dl):

Tensión arterial sistólica (mmHg):

Tensión arterial diastólica (mmHg):

Desarrollo: Investigadores de REGICOR
Adaptación web: Antaviana
Los autores no se hacen responsables de las consecuencias de su uso.

Program of Research in Inflammatory and Cardiovascular Disorders
IMIM, Barcelona, Spain



Calculadora de riesgo cardiovascular REGICOR
Versión 2.0 Junio 2010

Català Castellano English

Calculadora

Edad:

Sexo: Hombre Mujer

Fumador/a: Sí No

Diabético/a: Sí No

Colesterol total (mg/dl):

Colesterol HDL (mg/dl):

Tensión arterial sistólica (mmHg):

Tensión arterial diastólica (mmHg):

11/04/2011 21:10:41 Cálculo REGICOR x

Riesgo a 10 años según la función de REGICOR validada para población española: **7%**

(*) Incluye: infarto de miocardio mortal o no, infarto de miocardio silente y angina de pecho.

Desarrollo: Investigadores de REGICOR
Adaptación web: Antaviana

Los autores no se hacen responsables de las consecuencias de su uso.

Program of Research in Inflammatory and Cardiovascular Disorders
IMIM, Barcelona, Spain

IMIM Institut de Recerca Hospital del Mar

Parc de Salut MAR Barcelona

MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMOS

EUROPEAN UNION

FONDO EUROPEO DE DESARROLLO REGIONAL "Una manera de hacer Europa"

Red HERACLES de Investigación Cardiovascular

Imagen 3. Ejemplo del uso de la Calculadora REGICOR disponible en <http://www.imim.cat/ofertadeserveis/software-public/regicor>

III.3.5 ESTIMACIÓN DEL RIESGO VASCULAR EN EL ANCIANO

El objetivo de la valoración del riesgo cardiovascular en la población general es el de identificar la enfermedad cardiovascular, tanto clínica como subclínica, y así poder desarrollar estrategias de prevención primaria o secundaria dependiendo del riesgo existente. Considerando que más de la mitad de todos los casos incidentes de enfermedad cardiovascular se presentan en grupos de edad avanzada²³⁹, este objetivo alcanza mayor relevancia.

Si bien es cierto que algunos autores asumen, desde un punto de vista práctico, que la enfermedad cardiovascular subclínica está presente en todos los pacientes ancianos y, por lo tanto, los consideran a todos como sujetos de alto riesgo, las escasas guías existentes sobre el manejo del riesgo cardiovascular en ancianos siguen recomendando la evaluación del riesgo cardiovascular de forma individual²⁴⁰.

La aplicación de las tablas validadas sobre la población en general plantea graves problemas en pacientes de edad avanzada que ponen en duda su utilidad.

En primer lugar, el riesgo cardiovascular global suele restringirse al riesgo coronario y, en menos ocasiones, al riesgo cardiovascular global. Cabe destacar que en el caso de los ancianos, y de manera señalada en las mujeres españolas mayores de 75 años, el riesgo cardiovascular global viene definido fundamentalmente por la enfermedad cerebrovascular²⁴¹, a diferencia de lo que ocurre en poblaciones norteamericanas.

III. INTRODUCCIÓN

En segundo lugar, las tablas se detienen a los 74 años en el caso de Framingham, e incluso a edades más tempranas como a los 65 años en el SCORE o a los 70 años en el REGICOR.

Existen dudas respecto a la validez de los cálculos de riesgo cardiovascular en la población anciana, incluso los procedentes del mismo medio en el que se han realizado los cálculos para la población en general. Datos como el Cardiovascular Health Study han demostrado que las ecuaciones de Framingham son incapaces de predecir el riesgo de poblaciones de edad avanzada en Estados Unidos²⁴⁰.

La capacidad discriminativa en poblaciones ancianas es baja, tendiendo a agruparse en las categorías de alto riesgo. En una comparación de la función de Framingham con la aplicación del SCORE en varones mayores de 60 años, se observó que el número de sujetos de alto riesgo candidatos a medidas de prevención energética triplicaba a las del Framingham²⁴². Otro ejemplo es el de un reciente estudio realizado en España en el que se utilizó el SCORE como método para evaluar el riesgo cardiovascular de una muestra de diferentes edades; el 92% de los varones mayores de 70 años y el 67% de las mujeres de esta edad fueron clasificados dentro de la categoría de alto riesgo cardiovascular²⁴³. Incluso en la adaptación española del CEIPC en el 2008 se comentó que las tablas de SCORE eran dudosamente aplicables a poblaciones mayores de 65 años²⁴⁴.

Si bien es cierto que las tablas actuales catalogan a casi todos los ancianos como población de riesgo elevado y que no tiene mucho sentido hablar de pronóstico vital a 10 años en pacientes con 80-90 años, no es menos cierto que no todos tienen el mismo riesgo cardiovascular y que, por lo tanto, sí tiene sentido práctico estratificar a este tipo de población para poder tomar distintas actitudes terapéuticas.

Así pues, de manera similar a como se han desarrollado y propuesto tablas de riesgo para grupos de población específica^{245,246}, y teniendo en consideración que la enfermedad cardiovascular y sus peores consecuencias se centran precisamente en este grupo de población, se estima que es urgente desarrollar marcos conceptuales e instrumentos prácticos que permitan hacer una correcta valoración de riesgo en personas mayores²⁴⁷.

III.4 TRATAMIENTO DE LA DMAE NEOVASCULAR

III.4.1 FOTOCOAGULACIÓN DIRECTA

El objetivo de la fotocoagulación es la destrucción de la neovascularización mediante la energía térmica que se libera de los pigmentos oculares cuando éstos reciben la luz del láser. Sin embargo, el calor producido destruye también la coriocapilar, el EPR y los fotorreceptores provocando escotomas absolutos en las zonas tratadas. La finalidad de este tipo de tratamiento destructivo es detener la progresión de la enfermedad.

La aplicación de fotocoagulación con láser ha resultado beneficiosa sólo en el caso de lesiones bien definidas. Si el reborde de la lesión no está bien definido, no se puede precisar con certeza dónde aplicar la fotocoagulación para lograr tratar la lesión en toda su extensión y, por lo tanto, el tratamiento aplicado resultaría insuficiente o excesivo. El no lograr aplicar el tratamiento a toda la lesión aumenta las probabilidades de que se produzca una neovascularización (NVC) recurrente²⁴⁸⁻²⁵⁰ y, en el caso de las lesiones extra y juxtafoveales^{248,250,251}, puede dar lugar a una disminución adicional de la AV. El tratamiento excesivo, por el contrario, destruye tejido retiniano adicional innecesariamente²⁵⁰. Por consiguiente, los casos valorados en los ensayos clínicos para este tipo de tratamiento se limitan sólo a lesiones bien definidas.

En los resultados de los estudios realizados por el *Macular Photocoagulation Study (MPS)* se evaluaron la eficacia y la persistencia de los efectos de la cirugía láser térmica en lesiones bien delimitadas de distintos tamaños y de localización extra, yuxta y subfoveal²⁵²⁻²⁵⁴.

Los primeros ensayos clínicos del *MPS* sobre la DMAE evaluaron lesiones extrafoveales bien definidas en las que todo el complejo se situaba, como mínimo, a 200µm del centro de la zona avascular foveal (ZAF) en ojos con AV inicial de 20/100 o mejor^{252,255,256} sin diferenciar entre las NVC típicas y las ocultas. El *MPS*, en 1982, informó que el tratamiento mediante láser azul-verde o verde de argón, aplicado con una intensidad que lograra blanquear la retina y abarcar la NVC extrafoveal en toda su extensión y la sangre adyacentes a ella, reducía el riesgo de que se produjera disminución de AV adicional cuando se comparó con los resultados hallados en los casos control, en los que sólo se siguió el curso natural de la enfermedad²⁵⁶. Los beneficios de la fotocoagulación con láser de argón fueron mayores durante el primer año después del tratamiento. El beneficio del tratamiento persistió hasta pasados los 5 años de seguimiento, cuando el 64% de los ojos no tratados, y el 46% de los ojos tratados, empeoraron y sufrieron una disminución marcada de la visión. El RR de que la AV disminuyera 6 líneas o más en comparación con los valores iniciales en los ojos no tratados y tratados fue de 1,5 desde los 6 meses a los 5 años de la inclusión en el estudio. Pasados 5 años, los ojos tratados con láser perdieron un promedio de 5,2 líneas de AV, mientras que los ojos no tratados perdieron un promedio de 7,1 líneas. La frecuencia de recurrencia a 5 años fue del 54% en ojos tratados con láser²⁵². Esta

III. INTRODUCCIÓN

recurrencia fue la responsable de la mayor parte del deterioro observado en el grupo de tratamiento, que se presentó con mayor frecuencia en los dos primeros años después de la primera aplicación de fotocoagulación²⁵¹. El tratamiento oportuno de las lesiones NVC extrafoveales en los casos con DMAE, mediante fotocoagulación con láser argón, reduce las probabilidades de que se produzca una disminución marcada de la AV, en comparación a los casos en que sólo se siguió el curso natural de la enfermedad. En otros dos estudios clínicos aleatorizados prospectivos realizados en el Reino Unido y Francia se llegó a conclusiones similares^{257,258}.

Un año antes de que se anunciaran los resultados de los ensayos realizados con argón, el grupo MPS inició un ensayo clínico para determinar si la fotocoagulación con láser de criptón evitaba la disminución de la AV en ojos con DMAE que no cumplían los criterios de inclusión para el ensayo sobre el argón. Se empleó el láser rojo de criptón porque los investigadores consideraron que con él se podía aplicar el tratamiento en la ZAF, teóricamente con menos riesgo de lesionar la fovea, debido a la ausencia de consumo de energía por parte de los xantófilos foveales. Además, supuestamente, el criptón no lesionaba la retina interna²⁵⁹. En el estudio se incluyeron casos con NVC situada entre 1 y 199 μm del centro de la ZAF o situada a 200 μm o más de la ZAF acompañada de sangre y/o fluorescencia bloqueada que sí la afectaran. El tratamiento aplicado en el área foveal de la NVC tenía como objetivo abarcar la NVC y luego hasta un máximo de 100 μm del área ocupada por la sangre o hasta el centro de la fovea. A los 3 años, el 49% de los pacientes tratados, en comparación al 58% de los controles, habían perdido seis o más líneas de AV. El promedio de visión fue de 20/200 en los tratados y el 20/250 en los no tratados. En la mayoría de los ojos, la disminución de AV se presentó durante el primer año y el riesgo de perder seis líneas de AV o más en comparación con los valores iniciales, en cualquiera de las evaluaciones realizadas pasados entre 6 meses y 5 años después de iniciado el estudio, fue de 1,2. El efecto beneficioso que se obtenía tras la fotocoagulación de la NVC yuxtafoveal, se vio limitado mayoritariamente por una tasa alta de persistencia, es decir, por alta presencia de exudación en las 6 semanas siguientes a la cirugía láser y a una alta tasa de recurrencias, que se define como una nueva exudación 6 semanas después de la aplicación del láser. La tasa de persistencia o recurrencia, a pesar de la intervención, fue del 78% a los 5 años²⁵⁴.

En 1986, el grupo MPS inició dos ensayos clínicos aleatorizados para evaluar el tratamiento con láser en ojos con NCV subfoveal^{260,261}. Se observó que el tratamiento era más útil que el seguimiento de la evolución por sí sola para prevenir la disminución marcada de la visión, siempre y cuando, tanto el paciente como el oftalmólogo, fueran conscientes de la posible e importante disminución de AV inmediatamente después de haber aplicado el tratamiento (de hasta tres líneas como promedio). A los tres meses, la AV disminuyó 6 líneas o más en el 20% de los casos y en el 11% de los controles; sin embargo, en los ojos no tratados, la AV continuó disminuyendo, mientras que en los tratados, se mantuvo una AV relativamente estable a pesar de la disminución inicial de

líneas asociada al tratamiento. Al año, la visión siguió disminuyendo 6 líneas o más en el 20% de los tratados y en el 37% de los no tratados²⁶⁰ hasta los 48 meses, en el que el 30% de los tratados y el 60% de los no tratados, tenían una AV de 20/400 o peor²⁵³. Los beneficios del tratamiento dependieron de manera significativa del tamaño de la lesión y de la AV inicial; los ojos con lesiones más pequeñas y AV relativamente peor fueron los que más se beneficiaron con el tratamiento²⁶².

Actualmente, la fotocoagulación directa es una opción práctica en los ojos con recurrencia extrafoveal de lesiones de NVC grande, cuando la fovea ya muestra alteraciones fibrosas o atróficas irreversibles. La ablación con láser térmico, por el contrario, no se recomienda como primera opción de tratamiento para lesiones de localización yuxta ni subfoveal.

III.4.2 TERAPIA FOTODINÁMICA

La terapia fotodinámica (TFD) es una modalidad que en su inicio fue utilizada para el tratamiento de los tumores intraoculares. El principio de esta técnica es la utilización de verteporfino (Visudyne®), un fármaco fotosensibilizador que se une al tejido neovascular y que se activa al recibir una luz láser de onda determinada. La luz del láser empleada en esta técnica no es calorífica de modo que la temperatura de la retina sólo aumenta ligeramente (aproximadamente 2°C). Al activarse el fotosensibilizador, se liberan radicales libres y sustancias tóxicas oxigenadas que lesionan las células endoteliales de los vasos provocando su trombosis. Además, como estos productos reactivos tienen una vida muy corta, no se difunden por los tejidos adyacentes. A diferencia de la fotocoagulación directa, la función de la retina en este tratamiento se conserva y no se aprecian escotomas.

En el estudio *Treatment of AMD with Photodynamic Therapy (TAP)*, se observó un efecto favorable en el conjunto de la población, de tal manera que un 53% de los pacientes tratados con TFD y un 38% de los tratados de forma simulada, perdieron menos de 15 letras de AV a los dos años. En el análisis por subgrupos destacó el máximo efecto beneficioso para las lesiones predominantemente clásicas en las que al menos un 50% de la superficie de la lesión estuviera formada por componente de NVC clásica. Aunque tan sólo se observó mejora visual de 15 letras o más en un 8% de los pacientes tratados a los 24 meses²⁶³. A los 4 años, estos resultados se mantuvieron estables²⁶⁴.

En el *Verteporfin in Photodynamic Therapy Trial (VIP)*, donde participaron pacientes con lesiones subfoveales formadas por componentes ocultos sin NVC clásica, se estableció que, a los 2 años, el 46% de los ojos tratados, en comparación al 33% de los pacientes con tratamiento simulado, había perdido menos de 15 letras. El análisis por subgrupos puso en evidencia que la NVC con lesiones de tamaño < de 4 diámetros papilares o con peor AV inicial se asociaban a buena evolución (pérdida <15 letras: 51% tratados versus 25% no tratados, $p < 0,001$)²⁶⁵.

III. INTRODUCCIÓN

Por lo que respecta a la eficacia, el tratamiento parece que permite prevenir una mayor pérdida visual significativa. El riesgo de pérdida significativa de la visión se reduce al 50% en comparación con la evolución espontánea de la enfermedad²⁶⁶.

Hasta el momento, los criterios de selección para la TFD con verteporfino como tratamiento estándar para DMAE neovasculares son la NVC predominantemente clásica y la NVC oculta de progresión reciente con tamaño de menos de 4 diámetros papilares y/o AV inferior de 20/50. Las ventajas de este tratamiento son su seguridad y la persistencia de los efectos. Los efectos de beneficio o estabilización que se alcanzan durante los 2 primeros años suelen mantenerse a lo largo de 4 años y son pocas las repeticiones de tratamiento necesarias a los dos años²⁶⁴. Así pues, esta modalidad parece ser la alternativa más adecuada para pacientes que no pueden acudir de manera continuada a la consulta y cuando la lesión es relativamente pequeña. En general, el tamaño de la lesión se identifica como el factor pronóstico más importante, teniendo en cuenta que las lesiones más grandes suelen tener una evolución menos favorable²⁶⁷.

La combinación de TFD con verteporfino y triamcinolona intravítrea en pacientes con NVC secundaria a DMAE también ha sido investigada. Como sabemos, los efectos fotodinámicos no son selectivos para las estructuras neovasculares, por lo que también afectan a los vasos coroideos fisiológicos²⁶⁸. Concretamente, la TFD induce un aumento de la expresión de factores de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y de mediadores inflamatorios²⁶⁹, a diferencia de los corticoides que, como la triamcinolona, ejercen un efecto de inhibición sobre la expresión de VEGF y la inflamación. La aplicación intravítrea de corticoides provoca una reducción documentada, aunque transitoria, de exudación relacionada con NVC^{196,270} así que algunos investigadores creyeron que la combinación de terapia láser con verteporfino y triamcinolona intravítrea podría tener un efecto aditivo, mejorando los resultados visuales y reduciendo las tasas de recurrencia.

En un pequeño estudio dirigido por Spaide, se observó una mejoría visual en los pacientes tratados con TFD y triamcinolona; tanto en los que no habían recibido tratamiento con anterioridad como los que ya habían sido tratados únicamente con TFD, se observó una AV mejorada de 2,4 y 0,1 líneas a los 6 meses²⁷¹ y de 2,5 y 0,44 líneas a los 12 meses²⁷², respectivamente. En otra serie amplia y prospectiva de 184 pacientes en la que se incluyó cualquier tipo de DMAE exudativa, la AV mejoró en la mayoría de los sujetos una media de 1,2 líneas de Snellen y el número medio de sesiones de tratamiento necesarias fue de 1,2 administraciones comparado con la media de 3,4 sesiones necesarias cuando únicamente se utilizaba la TFD²⁷³. Los resultados a un año de un estudio aleatorizado llevado a cabo en NVC predominantemente clásica también demostraron que la AV era significativamente mejor en el grupo de pacientes que recibió el tratamiento combinado²⁷⁴.

Los efectos secundarios documentados de los corticoides intravítreos son una progresión en la formación de cataratas y un aumento de la presión intraocular (PIO)

que puede aparecer hasta varios meses después de su administración. La endoftalmitis infecciosa es una complicación infrecuente pero se ha descrito un aumento de la incidencia de endoftalmitis estériles tras la inyección intravítrea de corticoides. Su identificación clínica en estos casos es complicada, ya que puede no haber dolor ni hinchazón y los síntomas iniciales pueden ser tardíos²⁷⁵.

III.4.3 TERMOTERAPIA TRANSPUPILAR

La técnica de la terapia transpupilar (TTT) se desarrolló inicialmente para el tratamiento de melanomas de coroides como complemento a la braquiterapia²⁷⁶.

Se ha sugerido un efecto selectivo del calor en las células en división de los nuevos vasos, ya que son más sensibles al efecto térmico del láser que las células normales que no se dividen. La elevación estimada de la temperatura con la TTT con parámetros regularizados (810nm, 800 mW, 60 segundos, 3 mm de tamaño de punto focal) es aproximadamente de 10°C. El mecanismo por el que la TTT consigue frenar la NVC es un efecto de trombosis vascular, apoptosis e la inhibición térmica de la angiogénesis²⁷⁷.

En un estudio retrospectivo de 44 ojos (12 NVC predominantemente clásicas y 32 ocultas) se obtuvo una disminución de AV de 0,75 líneas en las membranas clásicas y 0,66 líneas en las ocultas con diferencias no significativas entre los grupos. Además, un 75% de los pacientes con membrana predominantemente clásica respondieron al tratamiento sin rastro de recurrencias a los 6 meses, mientras que el porcentaje de las ocultas fue de 78 y su recurrencia del 5,1%²⁷⁸. En otro estudio prospectivo de Algvere y colaboradores, en el que se incluyeron, tanto membranas neovasculares ocultas como mínimamente clásicas, la AV mejoró en un 12% de casos, se deterioró en el 25,8% y permaneció estable en un 74,2% durante el seguimiento realizado hasta los 6 meses²⁷⁹. Otro estudio piloto demostró que, el 56% de los ojos tratados con esta técnica permanecían estables hasta después de un año de tratamiento y sólo un 25% disminuyó la AV en dos líneas²⁸⁰. El estudio prospectivo y randomizado que comparó el tratamiento de la TTT versus la TFD observó, al año, una pérdida menor de 15 letras en el 75% y en el 73,9% de los casos, respectivamente ($p > 0,05$). Así mismo, la AV mejoró o se mantuvo igual en el 36,5% de los pacientes tratados con TTT y en el 23,9% de los tratados con TFD ($p > 0,05$)²⁸¹. De esta forma, se demostró que ambos tratamientos son igualmente eficaces en la estabilización de la visión^{281,282}.

III.4.4 FÁRMACOS ANTIANGIOGÉNICOS

La inhibición farmacológica de la angiogénesis constituye una nueva modalidad terapéutica para el tratamiento de la neovascularización coroidea en el curso de la DMAE y para el tratamiento del edema macular en el curso de enfermedades vasculares como la retinopatía diabética, trombosis venosa y en otros tipos de edema macular.

III. INTRODUCCIÓN

Para el tratamiento de la DMAE exudativa, se publicó, en primer lugar, resultados esperanzadores con el empleo intravítreo de pegaptanib (Macugen®)²⁸³⁻²⁸⁶. De igual manera, el uso intravítreo de ranibizumab (Lucentis®) también resultó ser eficaz^{18,19}, así como el uso, fuera de indicación, de bevacizumab (Avastin®)²⁸⁷. La reciente llegada del aflibercept (Eylea®) está aun por demostrar su superioridad frente al resto de antiangiogénicos^{20,288}.

III.4.4.1 PEGAPTANIB SÓDICO (Macugen®)

El pegaptanib sódico es un aptámero de 20kD de peso molecular (PM) capaz de unirse específicamente sólo al VEGF-A₁₆₅ que, precisamente, es el más frecuente en la patología neovascular retiniana. Proporciona una inhibición sostenida durante más de 20 días *in vitro*, que se corresponde con una concentración intraocular deseada superior a la concentración mínima inhibitoria necesaria para inhibir VEGF-A₁₆₅ durante un período de aproximadamente 6 semanas. Al igual que otros aptámeros, no está pensado para obtener respuesta inmune debido a su tamaño reducido y a su similitud respecto a moléculas endógenas²⁸⁹; por lo tanto, no parecen existir anticuerpos ni hipersensibilidad sistémica o local²⁸³. Fue el primer fármaco antiVEGF que obtuvo la indicación para el tratamiento de la DMAE neovascular.

En los estudios de Fase I y Fase II se demostró la eficacia del producto sin toxicidad, ni local ni sistémica^{285,286}. En el ensayo IA, la inyección aislada en la cavidad vítrea de Macugen® en pacientes con membrana neovascular (MNV) coroidea secundaria a DMAE demostró que el 80% de los ojos estabilizaron o mejoraron su visión y 26,7% mejoraron tres líneas ETDRS (sistema de medición de capacidad visual estandarizado) de AV a los tres meses²⁸⁵. La estabilización o la mejora de la visión se confirmó también en el estudio de la fase II²⁸⁶.

A partir de los resultados de las fases I y II, gracias al grupo *VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (VISION)*, se realizaron dos ensayos clínicos en humanos aleatorizados, prospectivos, dobles, enmascarados y multicéntricos, con diferentes dosis, y amplios criterios de inclusión de forma simultánea tanto en Estados Unidos como en Europa²⁸³. Los pacientes recibieron una de las tres dosis de pegaptanib sódico (0,3mg, 1mg o 3mg) y los controles una inyección placebo, de forma que cada uno recibía una dosis cada seis semanas durante un período de 48 semanas, siendo el principal criterio de valoración la cantidad de pacientes que perdían menos de 15 letras de AV. Con 0,3 mg de pegaptanib, el 70% de los pacientes perdió menos de 15 letras de la AV frente al 55% de los controles ($p < 0,001$). El riesgo de sufrir una pérdida visual grave, superior o igual a 30 letras, se redujo del 33% al 10% ($p < 0,0001$), y en comparación con los pacientes control, un mayor número de pacientes que recibieron 0,3 mg de pegaptanib, mantuvieron su AV o la mejoraron (33% frente a 23% con $p < 0,003$). Los resultados sobre la AV fueron claros en tan sólo 6 semanas tras la primera inyección y los beneficios del tratamiento parecían cubrir todos los subtipos angiográficos así como para todos los tamaños de lesión. También se observaron

efectos beneficiosos para las dosis adicionales de 1 mg y 3 mg. En raras ocasiones se detectaron efectos adversos graves y éstos estaban exclusivamente relacionados con la técnica de inyección intravítrea y no con el propio fármaco. El efecto adverso grave más común fue la endoftalmitis, que sucedió en el 1,6% de los pacientes. Esta complicación se subsanó con éxito en la gran mayoría de los pacientes, y sólo un paciente sufrió una pérdida de visión grave como consecuencia de esta adversidad. Además, cinco de las 7545 inyecciones intravítreas condujeron a lesiones traumáticas del cristalino, siendo el porcentaje por la tasa de inyección del 0,07%. Un número similar de pacientes sufrió desprendimiento de retina, de los cuales, ninguno tuvo una pérdida de visión permanente como resultado de la complicación. A un año de seguimiento no hubo diferencias en la incidencia de hipertensión, tromboembolismo y/o acontecimientos hemorrágicos²⁸⁴.

Asimismo, estudios publicados posteriormente como el de Tuñón y colaboradores en el 2009, indicaron que el pegaptanib sódico es un tratamiento seguro en cuanto a riesgos cardiovasculares, dada la especificidad del bloqueo de la isoforma 165 del VEGF-A²⁹⁰.

III.4.4.2 RANIBIZUMAB (Lucentis®)

El ranibizumab es un factor antiangiogénico desarrollado por Genentech en forma de fragmento humanizado de un anticuerpo antiVEGF, más concretamente del fragmento Fab (la porción del anticuerpo que se liga al antígeno) de un anticuerpo monoclonal de origen murino. Es un anticuerpo recombinante que consta de dos partes: por un lado una secuencia humana, sin capacidad de fijación al antígeno que le hace ser menos reconocible por el sistema inmune humano; por otro lado, un epítipo de alta afinidad de origen murino que es el encargado de unirse al antígeno. Al tener un PM de 48kD es mucho más pequeño que los anticuerpos monoclonales completos (PM = 149kD) lo que facilita su penetración a través de la membrana limitante interna y su acceso al espacio subretiniano cuando se inyecta en la cavidad vítrea²⁹¹. Debido a su pequeño tamaño también debería ofrecer una mejor distribución, tanto coroidea como retiniana y, por lo tanto, ser superior en el efecto terapéutico que una molécula completa de anticuerpo. Los niveles hemáticos del ranibizumab alcanzan el nivel máximo a las 24 horas tras la inyección intravítrea, decreciendo rápidamente hacia el séptimo día²⁹².

En los ensayos de fase I y II, el ranibizumab demostró signos de actividad biológica para la inhibición de la neovascularización coroidea, con márgenes de seguridad aceptables cuando era administrado de forma intravítrea en pacientes con DMAE exudativa de membranas predominantemente o mínimamente clásicas durante al menos 20 semanas^{293,294}.

Más adelante, el estudio *FOCUS* comparó el tratamiento combinando ranibizumab de 0,5mg y TFD con verteporfino frente a TFD como tratamiento único en

III. INTRODUCCIÓN

pacientes con lesiones neovasculares predominantemente clásicas, observándose mayor efectividad en el primero de ellos^{295,296}.

La eficacia y seguridad clínica del ranibizumab también han sido evaluadas en cuatro ensayos clínicos aleatorizados (*MARINA*¹⁸, *ANCHOR*^{19,297}, *PIER*^{298,299}, *SECURE*³⁰⁰ y *HORIZON*^{301,302}) de dos años de duración, doble ciego y controlados con tratamiento simulado o con tratamiento activo, en pacientes con DMAE neovascular. En el estudio *MARINA* se incluyeron 716 pacientes con DMAE exudativa mínimamente clásica y oculta a los que se trató con una inyección mensual de 0,3mg o 0,5 mg de Lucentis® o inyección simulada cada 4 semanas durante 2 años¹⁸. En el estudio *ANCHOR* se incluyeron 423 pacientes con DMAE exudativa predominantemente clásica a los que se trató con una inyección mensual de 0,3 mg o 0,5 mg de Lucentis® con TFD simulada cada 3 meses frente a inyecciones simuladas cada 4 semanas y TFD cada 3 meses, seguidos durante 2 años^{19,297}. En ambos casos se valoraron los mismos parámetros, encontrando que en el estudio *MARINA*, a los 2 años, los pacientes tratados ganaron una media de 6,6 y 5,4 letras respectivamente (0,5 y 0,3 mg) frente a una pérdida media de 14,9 letras en el placebo¹⁸. En el caso del estudio *ANCHOR* ganaron 10,7 y 8,1 letras (0,5 y 0,3 mg) frente a una pérdida de 9,8 letras en el grupo de TFD²⁹⁷; siendo en ambos estudios las diferencias encontradas estadísticamente significativas ($p < 0,001$). Además el 90% de los pacientes tratados con ranibizumab mantuvieron su visión a lo largo de dos años frente al 60% del grupo control. En cuanto a los acontecimientos adversos oculares como endoftalmitis, uveítis, desprendimiento de retina, hemovítreo y formación de cataratas, a los 24 meses, en ambos estudios se obtuvieron tasas bajas. En cuanto a los acontecimientos sistémicos cardiovasculares, se observó un riesgo de IAM de 2,5% en los pacientes tratados con ranibizumab de 0,3mg en el estudio *MARINA*, mientras que el mayor riesgo en el estudio *ANCHOR* fue de 3,6% en los que se trataron con ranibizumab de 0,5 mg. Similar estructura siguieron las hemorragias no oculares con 9,2% y 9,3%, respectivamente. El ACV, por el contrario, fue mayor en el grupo de ranibizumab de 0,5 mg en *MARINA* mientras que en el *ANCHOR* fue más frecuente en el grupo de 0,3mg, de 2,5% y 2,2% respectivamente. Desde un punto de vista general, los acontecimientos adversos graves recogidos en los criterios de APTC (Antiplatelet Trialists' Collaboration), que incluyen IAM, eventos vasculares y muertes del mismo tipo o de causas no conocidas, fueron de 3,8% (placebo), de 4,6% (0,3mg de ranibizumab) y de 4,6% (0,5mg de ranibizumab) en *MARINA* y de 4,2% (TFD), 4,4% (0,3mg de ranibizumab) y 5% (0,5mg de ranibizumab) en *ANCHOR*^{18,297}.

El estudio *PIER*^{298,299} fue un ensayo de fase IIIB, aleatorizado, doble ciego, controlado con tratamiento simulado de dos años de duración diseñado también para evaluar la seguridad y la eficacia de ranibizumab en pacientes con DMAE exudativa tanto primarias como recurrentes sin importar sus características angiográficas. Aunque se distribuyeron 3 grupos, inyecciones simuladas, inyecciones intravítreas de 0,3mg y de 0,5mg, en este estudio se permitió el tratamiento con TFD a criterio del investigador. Inicialmente, se inició tratamiento con inyecciones intravítreas

mensualmente los primeros 3 meses y luego trimestralmente. Al año, se observó que, aunque la AV mejoraba inicialmente durante los primeros tres meses²⁹⁸, luego disminuía hasta los dos años de seguimiento con una media de -2,2 letras comparado con -21,4 letras del grupo placebo, lo que sugirió que el tratamiento trimestral era eficaz pero inferior al tratamiento mensual y que, probablemente, una monotorización más frecuente era necesaria²⁹⁹.

El estudio *EXCITE* comparó el régimen trimestral de *PIER* (de 0,3mg y 0,5mg) con el mensual (0,3mg) de ranibizumab. Se observó que la mejora de AV, a los doce meses, disminuía más en la pauta trimestral que en la mensual³⁰³.

El estudio de *PRONTO*, por otro lado, se realizó con el objetivo de valorar la eficacia a largo plazo de un régimen variable de dosis de ranibizumab para el tratamiento de DMAE exudativa. Los pacientes con NVC subfoveal y con grosor macular central superior a 300µm medidos mediante tomografía de coherencia óptica (OCT), recibieron tres inyecciones intravítreas mensuales consecutivas de ranibizumab de 0,5mg. A partir de entonces, se procedía a un nuevo tratamiento sobre la base de los siguientes criterios: pérdida de al menos 5 letras junto con un incremento de fluido en el área macular, incremento de grosor macular superior a 100µm, aparición de nuevas membranas, hemorragias o persistencia de fluido macular similar a la medición inicial^{301,302}. En él se halló una correlación estadísticamente significativa entre el grosor foveal medido por OCT y la AV a los 12 meses³⁰¹ aunque no a los 24, a pesar de que se mantuviera el grosor foveal³⁰². Con la utilización de un régimen de tratamiento variable, se obtuvieron resultados funcionales de agudeza visual comparables a los hallados con estudios en fase III (*MARINA* y *ANCHOR*), con una media de tratamientos inferior a la mitad del número de intravítreas utilizadas en estos estudios^{301,302}. Durante el segundo año de estudio, se realizó una modificación del protocolo que permitía retratar a los pacientes ante cualquier aumento cualitativo en la cantidad de fluido detectado por OCT; de los 40 pacientes incluidos inicialmente, 37 de ellos completaron los 2 años de seguimiento. En el mes 24, la AV media aumentó 11 letras y el grosor foveal medio disminuyó 212µ m. Además, la AV mejoró 15 letras o más en el 43% de los casos siendo el promedio de inyecciones de 9,9 por lo que se sugirió que la guía mediante OCT para retratamientos conseguía mantener la ganancia de AV con una cantidad de inyecciones menor³⁰². No obstante, cabe decir que en el estudio de Cohen, de características similares a las de *PRONTO*, se observó estabilización mas que incremento visual en el tratamiento de los pacientes con régimen variable de dosis de ranibizumab³⁰⁴.

El ensayo *SAILOR* dividió su muestra en dos grupos cohortes; en un primer grupo de pacientes se les administró aleatoriamente 0,3mg o 0,5mg de ranibizumab de forma mensual durante la fase de carga y, posteriormente, se retrataron de acuerdo con los criterios de OCT y AV establecidos en el estudio *PRONTO*. En la segunda cohorte del estudio, los pacientes recibieron una primera dosis de 0,5mg de ranibizumab intravítreo y con posterioridad tratamientos adicionales del mismo

tratamiento a criterio del investigador. De los resultados de este estudio se pudo concluir que el tratamiento con ranibizumab se asocia a una ganancia neta de AV en los dos grupos de la primera cohorte, si bien, en concordancia con los estudios de *MARINA* y *ANCHOR*, los pacientes con dosis de 0,5mg parece que obtuvieron un mayor beneficio visual. No se pudieron comparar los resultados de la primera con la segunda cohorte, debido a la pérdida del 50% de los pacientes de esta última; las causas de su discontinuidad no fueron del todo aclaradas. Por otro lado, la incidencia de efectos adversos fue similar a la descrita en estudios previos, aunque hubo una mayor incidencia no significativa de accidentes vasculares en los que recibieron una mayor dosis (0,5mg) de ranibizumab³⁰⁵.

El prometedor hallazgo de *PRONTO*³⁰² sobre una pauta de tratamiento flexible que consiguiera mantener, con un menor número de inyecciones, los resultados obtenidos tras la dosis de carga no fue del todo consistente con los derivados de los ensayos clínicos multicéntricos *HORIZON* y *SUSTAIN*. En el ensayo *SUSTAIN* se trató a los pacientes de la muestra con tres inyecciones mensuales consecutivas al inicio del estudio para luego monitorizar mensualmente y retratar según los siguientes criterios: pérdida mayor de 5 letras de AV y/o aumento de más de 100µm de grosor macular central. En estos pacientes se observó una mejoría en la AV final de 3,6 letras. Sin embargo, tras la dosis de carga, la mejoría visual fue de casi 6 letras, perdiéndose algo más de 2 letras en la fase de seguimiento^{306,307}. Tampoco hay que olvidar que, durante el estudio, se observaron complicaciones adversas como eventos tromboembólicos y accidentes cerebrovasculares que afectaron a los pacientes de la muestra en un 3,7% y en un 1%, respectivamente³⁰⁷. Por otro lado, el estudio *HORIZON*³⁰⁸, que se efectuó con 481 pacientes que habían cumplido dos años en los estudios *MARINA*, *ANCHOR* y *FOCUS* y que, al entrar en este nuevo estudio, se dividieron entre los que mantenían la pauta de inyección mensual y los que pasaban a una pauta variable (pro re nata - PRN) con la decisión de retratamiento basada en los criterios de cada investigador, resultaron ser los siguientes: los pacientes con PRN, tras haber ganado una mediana de diez letras en el primer año de los ensayos pivotaes y haber mantenido dicha mejoría en el segundo año de inyecciones mensuales, tras el primer año de estudio *HORIZON* perdieron una media de cinco letras, y después del segundo año, perdieron una media de otras tres letras más, mientras que el subgrupo que siguió tratándose mensualmente, ganó una media de dos letras; es decir, que al pasar de un régimen fijo a uno variable y, por lo tanto, con una menor frecuencia de inyecciones, perdieron gran parte de lo ganado en el primer año de inyecciones mensuales. Otro reciente estudio, el *HARBOR*, en el que se evalúa la eficacia y seguridad de la inyección masiva de ranibizumab de 2,0mg comparada con la dosis clásica de 0,5mg administradas de forma mensual en un grupo y según PRN en el otro, parece demostrar que, aunque se logran mejorías funcionales y anatómicas en los cuatro grupos, la dosis mensual de 2,0mg no es más eficaz que la de 0,5mg ni siquiera comparando los resultados visuales de los grupos PRN, que no llegan a alcanzar el criterio de no inferioridad del

ranibizumab 0,5mg mensual³⁰⁹. No obstante, a diferencia de los resultados de *HARBOR*, el estudio *SAVE* observó que el aumento de dosis de 0,5 a 2,0mg sí incrementa la unión al fármaco, aumentando de este modo el porcentaje de pacientes incluidos en la muestra en los que se consiguió inactivar la membrana exudativa³¹⁰. Ambos estudios concuerdan que en ninguno de los pacientes sobremedicados hubo incremento de efectos secundarios cardiovasculares, aunque se cree necesario un mayor período de observación, sobretodo en el caso del estudio *SAVE*^{309,310}.

III.4.4.3 BEVACIZUMAB (Avastin®)

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado frente al VEGF que se une a todas las isoformas biológicamente activas del VEGF al igual que el ranibizumab. De hecho, ambos anticuerpos tienen características de unión parecidas y una línea molecular común, ya que son proteínas genéticamente modificadas que provienen de un mismo anticuerpo murino monoclonal frente al VEGF. No obstante, mientras que el ranibizumab es un fragmento (Fab), el bevacizumab es un anticuerpo completo con un PM de 148kD. Sus dosis pueden variar desde 1,25mg en 0,05ml a 2,5mg en 0,1ml, obtenidas directamente desde el vial de Avastin® de 100mg en 4 ml (25mg/ml). Su semivida es de 4,3 días y mantiene concentraciones de 10µm/ml a los 10 días³¹¹.

Si bien, el fármaco Avastin® está aprobado por la FDA para el tratamiento intravenoso de las metástasis del cáncer colorectal²⁸⁴, hasta la fecha, no ha sido autorizado para la DMAE. Aun así, innumerables estudios lo han adoptado como tratamiento fuera de etiqueta (off label) y estudiar, de ese modo, su eficacia para este tipo de enfermedades.

En un primer momento se empleó por vía sistémica para el tratamiento de la DMAE exudativa en el *SANA* study. En estos primeros pacientes la visión mejoró con 2 o 3 dosis (5mg/Kg) provocando elevaciones moderadas de la presión arterial sistólica³¹². Más tarde, en el 2005, Rosenfeld y sus colaboradores publicaron el primer caso de uso de bevacizumab intravítreo para pacientes con DMAE³¹³. Desde entonces, son muchos los ensayos que se han destinado para comprobar la eficacia del tratamiento de DMAE con bevacizuma intravítreo.

En un estudio retrospectivo se incluyó 81 ojos con DMAE neovascular subfoveal en los que se aplicó 1,25 mg de bevacizumab intravítreo a intervalos mensuales hasta que resolverse el edema retiniano, la presencia de líquido subretiniano y el desprendimiento del EPR. No se observó incidencia alguna de inflamación o toxicidad intraoculares, ni hubo acontecimientos adversos sistémicos. A pesar de un tratamiento previo sin resultados con TFD y/o pegabtanib, en el 78% de los ojos se apreció una rápida reducción del grosor retiniano, que a menudo se asoció a una mejoría visual. A las 4 y 8 semanas, la AV media mejoró de 20/200 a 20/125¹⁶. En otro estudio retrospectivo de 266 pacientes consecutivos con NVC secundaria a DMAE tratados con 1,25 mg de bevacizumab intravítreo durante un período de 3

III. INTRODUCCIÓN

meses, la media de AV mejoró de 20/184 (como situación basal) a 20/109, y el 38% de los pacientes experimentaron mejoría visual³¹⁴. Otros estudios retrospectivos obtuvieron similares resultados^{17,287,315-320}.

Estudios prospectivos de corto seguimiento también han demostrado su eficacia tanto en las OCT como en la AV final de los pacientes tratados³²¹⁻³²³. Por ejemplo, en el estudio de Bashshur, 51 ojos recibieron bevacizumab intravítreo y sólo un 7,8% de ellos empeoraron un máximo de 15 letras³²⁴. Dos años después, el 92,2% de los pacientes mantenían los niveles de visión inicialmente conseguidos y sólo un paciente tuvo que someterse a una cirugía de bypass debido a la presencia de angina inestable³²⁵.

El estudio comparativo de Avastin versus TFD con triamcinolona intravítrea observó que, mientras que los pacientes tratados con antiangiogénico mejoraban 2,2 líneas de media a los 6 meses, los que se trataron con tratamiento combinado sólo pudieron mantener la AV del inicio del tratamiento³²⁶.

Otro estudio quiso comprobar la eficacia y la seguridad del tratamiento con bevacizumab de 1,25mg y 2,5mg. Aunque en ambos grupos la AV mejoró, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos, al igual que en los efectos adversos sistémicos acontecidos; aun así, cabe destacar que fueron más frecuentes en el grupo con mayor concentración³²⁷.

La mayoría de estudios sobre el bevacizumab se han caracterizado por tener una baja tasa de complicaciones. Un estudio de 12 meses de duración, en el que se utilizó Avastin para múltiples afecciones intraoculares incluida la DMAE, se observó que sólo un 1,5% de los pacientes presentaron eventos adversos sistémicos, entre los que se destacó un 0,5% de ACV y un 0,4% de IAM³²⁸. Así mismo, la revisión bibliográfica llevada a cabo por Jyoth, en el que se incluyeron 55 estudios, los eventos tromboembólicos tuvieron una incidencia acumulativa de 0,2³²⁹. No obstante la corta duración de los tratamientos y el tamaño relativamente pequeño de los estudios pueden hacer que estos ensayos no tengan el poder suficiente como para detectar estas pequeñas diferencias de riesgo. Aun así, los resultados de la eficacia asociados al bajo coste intraocular del fármaco ha propulsado la utilización de bevacizumab intravítreo de forma mundial.

Recientemente se ha publicado uno de los primeros grandes estudios, multicéntrico, randomizado y prospectivo llamado *Bevacizumab for Neovascular Age-related macular Degeneration trial (ABC)*, que ha demostrado resultados parecidos a los de *MARINA* y *ANCHOR* y apoyan este fármaco para el tratamiento de la DMAE neovascular. En este estudio, unos pacientes fueron tratados con bevacizumab mientras que otros se trataron con tratamientos clásicos como el pegaptanib o la TFD; el resultado obtenido fue que el 32% de los pacientes ganaron una visión de 15 letras o más a diferencia del 3%, respectivamente. Serios eventos tromboembólicos, según los criterios de APTC, aparecieron en 2 pacientes del grupo de bevacizumab pero ninguno en el grupo de tratamiento estándar³³⁰.

Aunque actualmente el Avastin siga sin considerarse como una opción de tratamiento legal para la DMAE exudativa, se han publicado estudios comparativos entre el bevacizumab y el ranibizumab³³¹⁻³³⁴. En el resultado anual del *CATT (Comparision of Age-Related Macular Degeneration Treaments Trial)*, se observó un efecto equivalente en lo que respecta a la efectividad de ambos tratamientos, con una ganancia de AV de 8,0 y 8,5 letras respectivamente, aunque la proporción de pacientes con efectos adversos sistémicos graves fue mayor en el bevacizumab (24,1% vs 19%; RR: 1,29; IC de 95%: de 1,01 a 1,66, $p=0,004$). Sin embargo, el riesgo fue parecido para los distintos tipos de regímenes (PRN versus mensualmente) ($p=0,11$)³³¹. Los resultados al segundo año de este mismo estudio mostraron que las ganancias de AV se mantenían en el tiempo para ambos tipos de fármacos ($p=0,21$), mientras que el de PRN generaba una ganancia media de 2,4 letras menos respecto al mismo tratamiento aplicado de forma mensual ($p=0,046$)³³³. También el paso del régimen mensual al PRN durante el segundo año del CATT empeoró los resultados de forma significativa, tanto de la AV (-2,2 letras; $p=0,03$) como de la presencia de una menor proporción de pacientes sin fluido subretiniano (-19%; $p<0,0001$)³³³. La tasa de riesgo sobre efectos secundarios adversos siguió siendo mayor en los grupos en los que se les administraba bevacizumab, con un riesgo acumulativo de 1,30; de hecho, de los eventos surgidos sólo durante el segundo año, el 18% se presentó en el grupo de ranibizumab, mientras que el 24,4% se presentaba en el de Avastin ($p=0,0009$). No obstante, estos efectos adversos no aumentaron dependiendo del régimen que mantuvieran los pacientes durante el segundo período de evaluación ($p=0,21$)³³³.

El estudio *IVAN*³³⁴ (*Randomised Controlled Trial of Alternative Treatments to Inhibit VEGF in Age-Related Choroidal Neovascularisation Study*) llevado a cabo en Inglaterra, también compara ambos antiangiogénicos y su forma de administración (mensual o PRN) pero presenta diferencias fundamentales respecto al *CATT*: a todos los pacientes se les administró tres dosis de carga en los tres primeros meses y los sujetos con enfermedad activa detectada, aunque formaran parte del grupo del régimen no mensual, se les administraba tres dosis al igual que en la carga de inicio. Los resultados del análisis anual revelan que la eficacia comparada entre ambos no es concluyente, ya que el bevacizumab no ha llegado al criterio prescrito de no inferioridad; la diferencia media de la AV al año fue de 2,9 letras mejor en ranibizumab que en bevacizumab ($p=0,056$). Además, el régimen de ambos tratamientos resultó ser equivalente. En cuanto a los efectos secundarios, mientras que eventos adversos sistémicos no se reportaron diferencias significativas, sí se observó un incremento de riesgo de padecer infartos o eventos arteriotrombóticos en el grupo del bevacizumab respecto al del ranibizumab ($p=0,003$), no siendo así en cuanto a los regímenes estudiados. No obstante, los resultados de este mismo estudio a dos años recientemente publicados, indican, sorprendentemente, una menor mortalidad estadísticamente significativa en pacientes con tratamiento continuo en comparación

III. INTRODUCCIÓN

al de PRN (OR: 0,47, p=0,05) sin observarse por ello una mayor frecuencia de eventos tromboembólicos ni entre los grupos de administración ni entre fármacos³³⁵.

Existen en la actualidad, otros estudios con objetivos parecidos como el estudio *EQUAL* en Holanda³³⁶ y el *Prevention of Vision Loss in Patients With Age-Related Macular Degeneration by Intravitreal Injection of Bevacizumab and Ranibizumab (VIBERA)* en Alemania, que todavía están en proceso³³⁷. Aun a falta de los resultados de estos estudios, en la actualidad, tanto el ranibizumab como el bevacizumab son considerados, por muchos, terapias de primera opción en el tratamiento de la DMAE neovascular activa¹⁵⁸.

En cuanto a la periodicidad de los seguimientos y del plan terapéutico a seguir, muchos investigadores han querido encontrar la forma más eficiente de tratamiento, es decir, una menor dosificación terapéutica con resultados visuales parecidos o superiores a los que se presentaban en las pautas mensuales. Como es bien sabido, la dosificación y seguimientos mensuales a largo plazo no son sostenibles, sobretodo para nuestra sanidad pública. De hecho, un reciente estudio de 12 meses de seguimiento llamado *LUMIERE*³³⁸ demostró que, en la práctica clínica habitual, ni un solo paciente de la muestra llegó a visitarse con periodicidad mensual estricta que es precisamente lo que los expertos recomiendan. Tras los planteamientos de regímenes de tratamientos mensuales aparecieron otras estrategias como las de los estudios *PIER*^{298,299} y *EXCITE*³⁰³ que promovieron inyecciones fijas trimestrales tras dosis de carga inicial de tres inyecciones. Desafortunadamente, en ellos no se pudo conseguir niveles visuales similares a los proporcionados por inyecciones de mensualidad fija. Otros estudios como *PRONTO*^{301,302}, *SUSTAIN*^{306,307} e *IVAN*^{334,335} entre otros^{336,339}, han investigado la aplicación de inyecciones administradas en ciclos de tres dosis a demanda después de la fase de carga habitual (3+PRN[3]), mientras que el *CATT study*^{331,333}, que también estudió la respuesta de tratamientos PRN iniciaba la pauta de administración con una única inyección de antiangiogénicos (es decir, sin la fase de carga de tres inyecciones) (1+PRN[1]). Finalmente, han salido a la luz nuevas fórmulas de pauta PRN como la que proporcionan *GEFAL*³⁴⁰ y *MANTA*³⁴¹, en el que comprueban la eficacia de la pauta de la dosis inicial de tres inyecciones con dosis únicas de PRN (3+PRN[1]). Para superar las limitaciones derivadas del seguimiento mensual requerido por los estudios previamente descritos, algunos investigadores ha diseñado recientemente fórmulas como el Treat and Extend (TAE) o la variante del régimen FUSIÓN en las que se pretende espaciar tanto el tratamiento como el seguimiento de los pacientes individualizando cada estrategia al máximo.

III.4.4.4. AFLIBERCEPT (Eylea®)

La inyección de aflibercept, también conocida como VEGF trap-eye ha sido aprobada recientemente por la FDA. Es una proteína de fusión que actúa como cebo del receptor VEGF, de modo que compite con el VEGF por la fijación a este receptor. Se

une a todas las isoformas, tanto al VEGF-A como al factor de crecimiento placentario con alta afinidad.

La vida media del aflibercept en conejos es de 4,7 días. Sin embargo, en la raza humana, un avanzado modelo matemático desarrollado por Stewart calculó el tiempo medio en 7,1 días³⁴². Dixon llegó incluso a observar que la vida media de la porción no ligada al VEGF del aflibercept era de 1 a 3 días en sangre, mientras que la proporción ligada llegaba a permanecer hasta 18 días antes de ser eliminada³⁴³. De hecho, si nos basamos en la alta afinidad de unión que posee el aflibercept junto con su estimada vida media y los resultados de los primeros modelos matemáticos surgidos podemos ver que el aflibercept, administrado de forma intravítrea, puede tener una duración clínica activa mayor que la del ranibizumab o el bevacizumab (posiblemente hasta de 2,5 meses)³⁴⁴. El estudio de Avery logró observar notables diferencias tanto en la farmacocinética como en la farmacodinamia de los distintos tipos de antiVEGF. En su estudio se pudo observar que, aunque tanto el aflibercept como el bevacizumab o el ranibizumab pasaban al torrente sanguíneo circulatorio, el ranibizumab se aclaraba rápidamente mientras que el bevacizumab y el aflibercept demostraban gran exposición sistémica y producían importante disminución de VEGF libre en el plasma. No obstante, el aflibercept fue, de los tres, el que obtuvo concentraciones plasmáticas más prolongadas en el tiempo, hasta más allá de los 7 días postinyección³⁴⁵.

La principal diferencia en el régimen de tratamiento de aflibercept respecto a otros inhibidores de la angiogénesis es que, después de un período inicial de 3 meses de inyecciones cada 4 semanas, el aflibercept puede ser administrado cada 8 semanas²⁰. En la tercera fase del estudio preclínico *VIEW1* y *VIEW2*, se observó que, administrada mensualmente o cada 2 meses, prevenía la pérdida de visión en el 95% de los pacientes, produciendo una ganancia de 6,9 a 10,9 letras, comparable al efecto del ranibizumab administrado de forma mensual. Además, a partir del año de dosis administradas regularmente, los pacientes requirieron una media de sólo 4,2 inyecciones durante el segundo año²¹. Igual resultado surgió del estudio del subgrupo japonés capitaneado por Ogura³⁴⁶. El estudio a dos años de Schmidt-Erfurth publicado recientemente, quiso determinar también la eficacia y la seguridad del aflibercept comparándolo directamente con la dosis habitual de 0,5 mg de ranibizumab cada 4 semanas. En este estudio se organizaron 4 grupos desde el inicio hasta las 52 semanas: 0,5mg ranibizumab administrado cada 4 semanas, 2mg de aflibercept administrado cada 4 semanas, 0,5 mg de aflibercept administrado cada 4 semanas y 2mg de aflibercept administrado cada 8 semanas después de la fase carga de tres dosis mensuales. A partir de las 52 hasta las 96 semanas que duró el estudio, los pacientes recibían dosis de PRN con un máximo de separación de 12 semanas entre inyecciones. Se observó que la agudeza visual era igualmente efectiva para todos los grupos, incluso en el grupo del aflibercept de 2 mg cada 8 semanas que precisó de una media de 5 inyecciones menos respecto al grupo del ranibizumab 0,5 mg administrado cada 4 semanas³⁴⁷.

III. INTRODUCCIÓN

Debido al corto período de tiempo de la utilización del aflibercept desde su aprobación, por el momento, no se puede determinar con exactitud su durabilidad ni tampoco podemos afirmar si el intervalo de tratamiento se podrá extender más allá de las 8 semanas. Aun así, la experiencia de autores como Rosenfeld, Stewart y muchos otros, sugieren que el aflibercept trabaja extremadamente bien como terapia de rescate para aquellos pacientes que no responden o lo hacen de forma pobre a otro tipo de antiangiogénicos. De hecho, en todos ellos se observa una mejora a nivel anatómico superior al conseguido mediante bevacizumab o ranibizumab y, aunque no consigue mejorar la AV de estos pacientes, sí demuestra gran estabilidad visual³⁴⁸⁻³⁵⁶.

El aflibercept parece ser tolerado de la misma forma que el ranibizumab, sin diferencias significativas en la incidencia tanto de eventos adversos oculares como sistémicos³⁵⁷. Para el *VIEW 1* y *2*, la incidencia específica de eventos aterotrombóticos fue similar a lo largo de los 4 grupos de tratamiento, siendo ésta de 1,8% durante el primer año²⁰. Tampoco se han descrito efectos adversos asociados a dosis-respuesta; de hecho, el grupo de mayor exposición (aquellos pacientes a los que se les administraba una dosis de 2mg de aflibercept cada 4 semanas) obtuvo una tasa de eventos adversos menor que cualquier otro grupo^{20,288}. Ni siquiera Schmidt-Erfurth encontró diferencias estadísticamente significativas entre ranibizumab 0'5 mg cada 4 semanas y aflibercept 2mg cada 8 semanas³⁴⁷. Por el contrario, en sus últimas investigaciones, tanto Beaumont como Ueta, comentan un posible incremento de riesgo de eventos cerebrovasculares^{358,359}.

La demostración de una mejora, tanto visual como anatómica, sin necesidad de monotorización o de tratamiento mensual es, sin duda, uno de los avances más importantes, por no hablar del menor riesgo de efectos adversos que las inyecciones, de por sí solas, entrañan²⁸⁸. No obstante, siendo éste un medicamento con grandes perspectivas de expansión, sería deseable un estrecho control de farmacovigilancia³⁶⁰.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

IV.1 MATERIAL

IV.1.1 PACIENTES

IV.1.1.1 CAPTACIÓN DE PARTICIPANTES

Este estudio se realizó en una única visita con el objetivo de no entorpecer la práctica clínica habitual del investigador.

El papel del oftalmólogo consistía en recoger los datos de los pacientes que acudieran a su consulta y que cumplieren con los criterios de inclusión. Una vez que el paciente hubo leído la hoja de información sobre el estudio y otorgado su consentimiento por escrito, el sujeto era incluido en el estudio (Anexo II).

A partir de un cuaderno de recogida de datos diseñado para el estudio, cada investigador recopiló de forma retrospectiva, a partir de la historia clínica, los datos de los pacientes incluidos en la investigación.

Se reclutaron un total de 915 pacientes distribuidos en todo el territorio español.

IV.1.1.2 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes ambulatorios, sin importar la raza o el sexo, de 50 años o más.
- Pacientes con diagnóstico de DMAE neovascular.
- Pacientes reclutados de forma consecutiva que acudieran a la consulta para confirmación de diagnóstico, tratamiento y/o seguimiento de su patología de forma espontánea.

Todos los pacientes consintieron, de forma previa y por escrito, participar en el estudio una vez recibida la información pertinente por parte de su oftalmólogo.

IV.1.1.3 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes en los que no se pudo establecer un diagnóstico definido preciso.
- Pacientes que no cumplieren alguno de los requisitos especificados en los criterios de inclusión.

IV.1.2 RECOGIDA DE DATOS (Anexo III)

A cada investigador se le proporcionó un cuaderno de recogida de datos a cumplimentar una vez otorgado el consentimiento informado por parte de los pacientes incluidos en el estudio. En algunas ocasiones sólo debían indicar con un aspa o círculo la casilla a elegir, en otras, era necesario cuantificar diferentes variables y/o describir el tratamiento quirúrgico o farmacológico recibido.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

IV.1.2.1 DATOS DEMOGRÁFICOS

Se registraron los siguientes datos: edad, sexo y raza. En esta última variable, se debía escoger la perteneciente a cada paciente; entre ellas se diferenciaban la caucásica (que incluye la europea), la hispanoamericana, la negra, la asiática, la árabe y un campo libre para notar aquellas razas no incluidas en los apartados anteriores.

IV.1.2.2 DATOS DMAE NEOVASCULAR

IV.1.2.2.1 AGUDEZA VISUAL (AV)

La AV fue tomada el día de la inclusión de los pacientes directamente por el mismo investigador. Para ello se utilizaron optotipos de Snellen en una escala decimal. Para agudezas por debajo de 0,05, se cuantificaba como 0,01 cuando la visión era de cuenta dedos y como 0,001 cuando la visión era de movimientos de manos o menor.

Se exploró a todos los pacientes de forma monocular y con estenopeico para evitar posibles defectos visuales debido a alteraciones refractivas.

IV.1.2.2.2 EXPLORACIÓN MEDIANTE LÁMPARA DE HENDIDURA

Al ser un estudio en el que los pacientes fueron reclutados de forma consecutiva, que acudían a la consulta tanto para diagnóstico, tratamiento y/o seguimiento de su patología de forma espontánea, en todos los pacientes se realizó un estudio oftalmológico completo que incluía tanto polo anterior como polo posterior.

Para la exploración retiniana, cada investigador realizó su observación mediante lentes fundoscópicas, tanto directas como indirectas, según su técnica habitual.

La toma de retinografías se hicieron en algunos casos aunque no se pidió su realización expresa para la inclusión de los pacientes en el estudio.

Hubo que especificar si la afectación era del ojo derecho, del izquierdo o de ambos y su fecha de diagnóstico.

IV.1.2.2.3 ESTUDIO ANGIOGRÁFICO

La prueba del angiógrafo se utilizó para poder clasificar correctamente el subtipo de DMAE exudativa.

Se realizó mediante inyección intravenosa de 5 ml de fluoresceína sódica diluida en agua al 10% y tomando imágenes sucesivas durante los 10 minutos siguientes, tal y como se realiza habitualmente este tipo de prueba. La fluoresceína sódica permite examinar la integridad de las barreras hematorretinianas y los tiempos circulatorios retinianos. El EPR hace de contraste aumentando la visibilidad de la circulación retiniana, pero dificultando la de la coroides y su circulación, por lo que es un inconveniente para diagnosticar membranas no clásicas.

El verde indocianina se utilizó para identificar las membranas ocultas gracias a la capacidad que posee de detectar vasos coroideos que, con la fluoresceína, permanecen invisibles. Las membranas ocultas pueden mostrar grandes áreas de difusión con la indocianina o áreas focales de intensa hiperfluorescencia (hot spots); estas características se deben a formas especiales de DMAE, como la vasculopatía coroidea polipoidea idiopática o la proliferación angiomasiosa retiniana, que se manifiestan angiográficamente como ocultas.

Debido a la dificultad de la subclasificación de las membranas ocultas se decidió organizar las membranas neovasculares en tres únicos grupos: predominantemente clásica, mínimamente clásica y oculta.

IV.1.2.2.4 OCT

El estudio tomográfico de los pacientes se usó para valorar distintas características de la degeneración macular exudativa.

Bajo midriasis farmacológica se instruyó a los pacientes a realizar una fijación concreta y se realizaron cortes de la zona macular; en casos de imposibilidad de fijación debido a la baja AV se pudo realizar el estudio mediante ayuda de fijación externa del ojo adelfo.

Al ser un estudio multicéntrico no todos los pacientes fueron explorados con el mismo equipo tomográfico; se utilizó el disponible en cada servicio de los hospitales que formaron parte del equipo de captación de pacientes.

Los datos característicos que fueron objetivo de esta prueba fue el tamaño de la lesión tomada en micras y la clasificación de la localización de las membranas según las normas clásicas:

- Extrafoveal: cuando la membrana neovascular coroidea (NVC) está a más de 200µm del centro de la ZAF.
- Subfoveal: en la que el centro de la zona ZAF está afectado por la extensión desde una zona extrafoveal o por haberse originado directamente bajo el centro de la fovea.
- Yuxtafoveal: en la que la NVC está a menos de 200µm del centro de la ZAF pero no la afecta.

No se tuvo en cuenta otros aspectos como la presencia y/o cuantificación del fluido subretiniano.

IV.1.2.2.5 TRATAMIENTOS PARA LA DMAE Y/O OTROS OFTALMOLÓGICOS

Aunque el objetivo principal del estudio no fue influir en el tratamiento para la DMAE, los investigadores recogieron datos de los tratamientos administrados antes y durante el estudio, especificando la fecha de inicio, fin o si continuaban con el tratamiento. Hubo varios pacientes a los que se administró más de un tratamiento.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

El listado de los tratamientos farmacológicos fue amplio:

- Minerales/vitaminas
- Vitaminas con minerales
- Antioxidantes
- Tocoferol (vitamina E)
- Ácido ascórbico / Retinol / Tocoferol
- Ácido ascórbico / Betacaroteno / Copper / Riboflavina / Selenio / Tocofersolan / Zinc
- Ácido ascórbico /Copper / tocoferol / zinc
- Latanoprost
- Terapia fotodinámica
- Triamcinolona
- Bevacizumab
- Pegaptanip sódico
- Ranibizumab

Además también se obtuvo información, mediante la historia clínica, sobre los procedimientos quirúrgicos a los que se hubo expuesto a los pacientes previos al estudio y el tiempo (meses) desde su realización hasta su inclusión en el estudio. Entre ellos se describieron los siguientes:

- Lasik
- Facoemulsificación
- Termoterapia transpupilar
- Cirugía subretiniana
- Vitrectomía
- Fotocoagulación
- Panfotocoagulación
- Láser de Argón

IV.1.2.3 VARIABLES CARDIOVASCULARES

IV.1.2.3.1 PRESIÓN ARTERIAL

Se consideran hipertensos aquellos pacientes con PAS igual o mayor a 140 mmHg y/o PAD igual o mayor de 90 mmHg como mínimo en dos determinaciones separadas un minuto entre ellas por lo menos en tres visitas no consecutivas, durante un período de tiempo entre dos y tres meses. Por lo tanto, en este estudio, a pesar de las tensiones tomadas, no pudo catalogarse a ningún paciente como hipertenso.

Durante la única visita realizada, el investigador o sus ayudantes tomaron la presión arterial a todos los pacientes incluidos en el estudio. Para evitar en lo posible el efecto bata blanca, la medida se debía tomar hasta tres veces. Tal y como se realiza

en la práctica clínica habitual, en los casos en los que, tras las tres determinaciones, los valores seguían siendo iguales o mayores de 140/90 se dirigía al paciente a su médico de cabecera para que se hiciera el estudio oportuno.

IV.1.2.3.2 PERFIL LIPÍDICO

Los pacientes con dislipemia son aquellos en los que los niveles de colesterol total en sangre son mayores de 200mg/dl, los que el nivel de Triglicéridos sobrepasa los 250mg/dl o, en su defecto, aquellos casos en los que, a pesar de mantener niveles dentro del rango de la normalidad, se hallan en tratamiento con antilipemiantes.

Para el estudio de la dislipemia, se solicitaron, a partir de antiguas analíticas sanguíneas que no superaran los tres meses desde la inclusión de los pacientes en el estudio, las determinaciones siguientes:

- Colesterol total
- c-HDL
- d-LDL
- Triglicéridos

IV.1.2.4 RIESGO Y PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR

Para obtener un perfil más ceñido de cada paciente y poder calcular su riesgo cardiovascular a posteriori, en el cuaderno de recogida de datos se registraron los siguientes datos:

- I. Antecedentes personales de enfermedad coronaria u otras formas clínicas de enfermedad aterosclerótica entre las que se debía señalar la/las que hubieran sufrido los pacientes:
 - IAM
 - Angina: debiendo especificar si era estable o inestable
 - Ictus
 - Arteriopatía periférica
 - Desconocido: esta casilla es la denominada como cajón desastre. Debido a la edad avanzada de algunos pacientes, hubo quien pudo haber sufrido algún tipo de antecedente cardiovascular cuyo nombre no recordara o que, en su defecto, no estaba registrado en la historia clínica. Ésta era la casilla que el investigador debía señalar en caso de hallarse en estas dos situaciones.
- II. Antecedentes familiares de aterosclerosis: se definió como antecedente familiar de interés cuando los pacientes tenían antepasados de primer grado que hubieran sufrido enfermedad coronaria, ictus o arteriopatía periférica en un familiar varón antes de los 55 años y/o en mujeres antes de los 65 años.
- III. Uso de antiagregantes y/o anticoagulantes: en cuanto al uso de antiagregantes, se especificó sólo la toma de aspirinas y clopidogrel. Si los pacientes tomaban algún otro tipo se marcaba la casilla de otros.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

- IV. Diabetes mellitus: se clasificaron según el tipo, I o II. No se tuvo en cuenta el tratamiento que llevaban los pacientes ni si la enfermedad se hallaba controlada.
- V. Hipercolesterolemia: únicamente se pudo identificar al paciente como dislipémico si presentaba diagnóstico previo, si el c-LDL era mayor de 160 mg/dL sin tratamiento hipocolesterolemizante o en tratamiento hipocolesterolemizante en prevención primaria.
- VI. Hipertensión arterial: en pacientes con diagnóstico de HTA se precisaba clasificarlos en mal controlados o bien controlados (cuando la presión arterial estaba por debajo de 140/90 mmHg).
- VII. Tabaquismo: este hábito se subdividió en: no fumador, exfumador y fumador activo.

IV.1.2.5 TRATAMIENTO CARDIOVASCULAR

En este apartado, el investigador debía tomar nota de cualquier medicación que tomara o hubiese tomado el paciente al menos en los últimos 6 meses desde su inclusión en el estudio. Los fármacos que se tuvieron en cuenta fueron cualquiera que tuviera algún tipo de relación con el sistema cardiovascular como los tratamientos antihipertensivos, anticoagulantes, antianginosos, hipocolesterolemizantes, etc.

IV.1.3 CALCULADORAS DE RIESGO CARDIOVASCULAR

IV.1.3.1 MODELO FRAMINGHAM

Para el cálculo del riesgo cardiovascular se utilizó el modelo de Framingham a partir de los datos obtenidos. Mediante la calculadora disponible en https://www.pfizer.es/salud/servicios/calculadoras/calculadora_riesgo_cardiovascular.html y la introducción de las variables anteriormente recogidas (sexo, edad, colesterol total, c-HDL, PAS/PAD, diabetes y tabaquismo) se pudo obtener el riesgo individual de los participantes de forma automatizada.

El riesgo de enfermedad coronaria a los 10 años se dividió en tres categorías:

- II. Riesgo bajo: cuando el porcentaje de riesgo no superaba el 10%.
- III. Riesgo moderado: cuando los valores obtenidos estaban entre el 10% y el 20% (ambos incluidos).
- IV. Riesgo alto: cuando el riesgo era mayor del 20%.

IV.1.3.2 GUIAS NCEP ATP III

Para el cálculo del riesgo a partir de las guías NCEP APTIII se precisaron las siguientes variables: tabaquismo, HTA o tratamiento antihipertensivo, c-HDL y hombres con edad de ≥ 45 años o mujeres con edad ≥ 55 años.

Se contempló como riesgo independiente, tal y como se establece en estas guías, los pacientes con antecedentes personales de enfermedad coronaria o equivalentes, ya comentados en el apartado de calculadoras de riesgo cardiovascular.

En cuanto a la variable sobre los antecedentes familiares, aunque fue un dato que debía recogerse, no se tuvo en consideración debido a la deficiencia de hallazgo de este dato tanto en las historias clínicas como a la falta de memoria de los pacientes sobre estos sucesos.

La suma de las puntuaciones obtenidas en estos factores permitieron clasificar el porcentaje de riesgo de sufrir un episodio coronario en los 10 años siguientes de la siguiente manera:

- Riesgo alto (>20%): en pacientes con EC o equivalentes.
- Riesgo moderado (10-20%): si los pacientes tenían dos o más de FR
- Riesgo bajo (10%): cuando los participantes tenían uno o ningún FR.

IV.2 MÉTODO

IV.2.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

Este es un estudio epidemiológico, observacional, multicéntrico, transversal y abierto.

La recogida de datos de los sujetos que participaron en el estudio se realizó entre abril del 2008 y noviembre del 2008 (8 meses en total).

Fue un estudio no intervencionista en el que, en ningún caso, se interfirió en la decisión del investigador sobre el cuidado o tratamiento médico más adecuado para cada paciente.

IV.2.2 ÁMBITO

Se realizó gracias a un total de 80 investigadores de los servicios de oftalmología y de cardiología de hospitales distribuidos a lo largo de todo el territorio español.

IV.2.3 TAMAÑO DE LA MUESTRA

Se estimó un tamaño muestral inicial de 1064 pacientes con DMAE neovascular para obtener estimaciones fiables de los factores de riesgo y patología cardiovascular con errores de precisión no superiores al 3% con respecto a los valores esperados, a partir de intervalos de confianza del 95%. Asumiendo que un 5% de los pacientes tendrían algún dato perdido en alguno de los factores objeto de estudio, se necesitaba incluir un total de 1120 pacientes. Finalmente se evaluaron un total de 901 pacientes.

IV.2.4 METODOLOGÍA ESTADÍSTICA

La población que se utilizó para el análisis estadístico incluyó a todos aquellos pacientes seleccionados que cumplieron los criterios de inclusión (edad y diagnóstico de DMAE).

En alguna ocasión, los cuadernos de recogida de datos presentaban ausencia de información (no cumplimentada por parte del investigador) de distintas variables del análisis. Por este motivo, los resultados que se muestran se calcularon a partir de los sujetos que sí presentaban el dato. Por lo tanto, los tamaños muestrales pueden oscilar en las distintas variables y son inferiores al tamaño de muestra de la población evaluable.

Se realizó la estadística descriptiva de todos los parámetros, incluyendo mediciones de la tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas, así como frecuencias absolutas y relativas para las variables cualitativas, con su intervalo de confianza del 95% en ambos casos.

Para la comparación de datos independientes, entre dos grupos de análisis, se utilizó la prueba t de Student para variables cuantitativas y el test de Chi al cuadrado para las variables cualitativas.

Para la comparación entre los cuatro grupos de análisis en el caso de variables cuantitativas se utilizó el análisis de la varianza (ANOVA).

Todas las pruebas estadísticas se realizaron con un nivel de significación del 5% y fueron bilaterales.

Para el cálculo estadístico de todas las variables contenidas en el estudio se utilizó el paquete estadístico SAS® versión 8.2.

V. RESULTADOS

V.1 SUJETOS PARTICIPANTES

Se incluyeron en el estudio un total de 915 pacientes reclutados por 80 médicos de todo el territorio español. De ellos, 14 sujetos (1,5%) fueron excluidos por no cumplir los criterios de selección anteriormente mencionados. Por lo tanto, se evaluaron un total de 901 sujetos (98,5%) (Tabla 14).

Tabla 14. Sujetos participantes

Pacientes incluidos	915 (100,0%)
Pacientes no evaluables por:	14 (1,5%)
ser menores de 50 años	10 (1,1%)
presentar el apartado sobre DMAE neovascular en blanco	4 (0,4%)
Pacientes evaluables	901 (98,5%)

La comunidad de Cataluña, Valencia, Andalucía y Madrid fueron las cuatro comunidades autónomas en las que más médicos participaron y en las que mayor número de participantes se reclutaron para el estudio. En la Figura 1 se describen los médicos participantes y en la figura 2 los pacientes participantes de cada comunidad autónoma.

Figura 1. Investigadores por comunidad autónoma

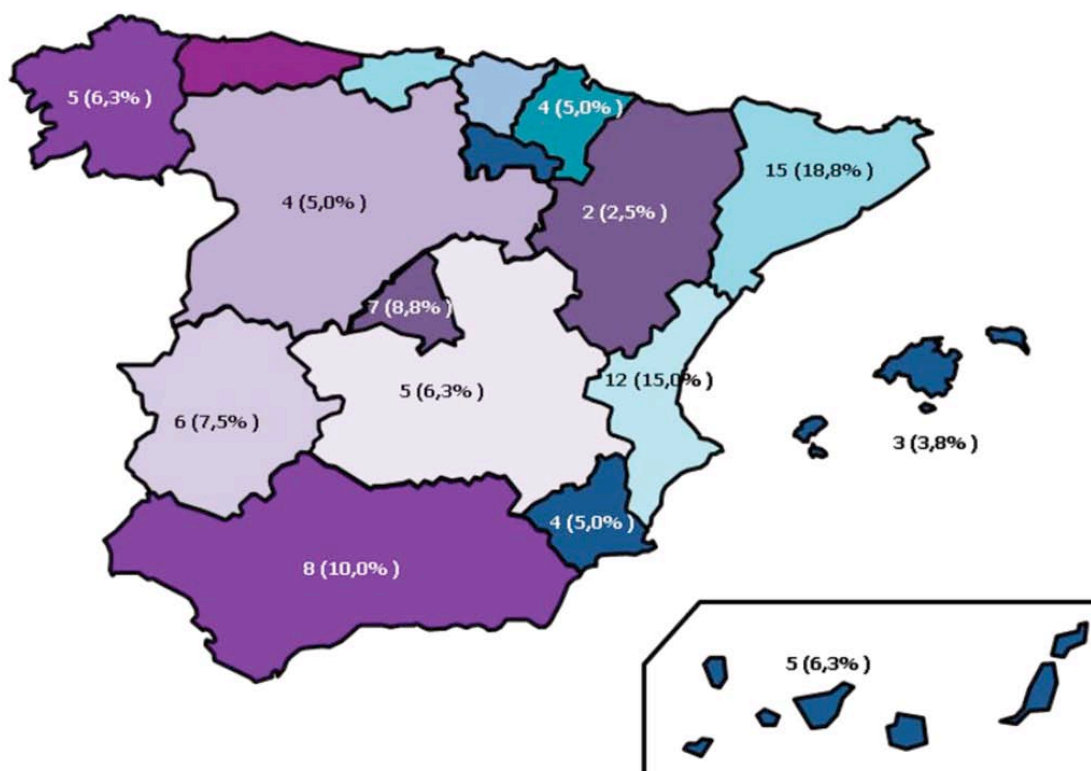
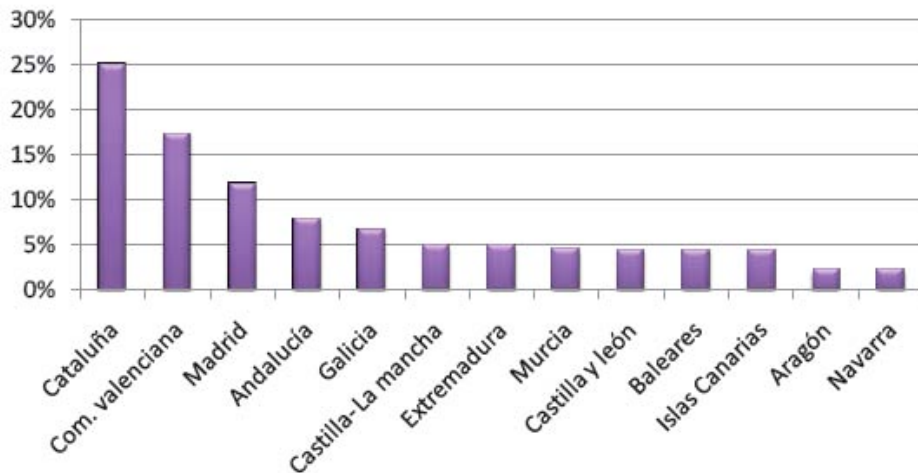


Figura 2. Pacientes por comunidad autónoma



V.2. DATOS DESCRIPTIVOS (Tabla 15)

La edad media de los pacientes fue de 75,7 ($\pm 8,3$) años, mientras que la proporción de participantes del estudio entre mujeres y hombres fue de 499 (56,4%) y 385 (43,6%), respectivamente.

La raza fue otra de las características demográficas sometidas a estudio. La caucásica fue predominante con un 97,6%, mientras que la hispanoamericana (2,1%) y la árabe (0,2%) fueron bastante menos frecuentes.

Tabla 15. Características demográficas

Edad (años)	
N	899
Media (DE)	75,7 (8,3)
I.C. 95% de la Media	(75,2 ; 76,3)
Mediana (P25/P75)	77,0 (71,0/82,0)
Sexo	
N	884
Mujer	499 (56,4%)
Hombre	385 (43,6%)
Raza	
N	887
Caucásica	866 (97,6%)
Hispanoamericana	19 (2,1%)
Países Árabes	2 (0,2%)

V.3 RESULTADOS PRINCIPALES

V.3.1 DATOS DE LA DMAE NEOVASCULAR (Tabla 16)

De los 901 ojos incluidos en la muestra, el 77,7% de los pacientes tenían DMAE en un solo ojo, mientras que el 22,3% tenían afectación bilateral. Entre todos los pacientes, el 63,4% tenían patología en el ojo izquierdo, mientras que el 58,9% tenían afectado el ojo derecho.

Aunque la edad media en la que se les diagnosticó la DMAE fue a los 75,7 años, hubo transcurrido una media de un año ($\pm 1,7$) desde el diagnóstico hasta el inicio del ensayo.

En cuanto a la localización de la DMAE, la mayoría era de tipo subfoveal (81,9%)(Figura 3) y en el subtipo de lesión, la predominantemente clásica fue la más frecuente con un 55,8%. La oculta y mínimamente clásica tuvieron una presencia de 36% y 25,8%, respectivamente (Figura 4).

Figura 3. Localización de la DMAE

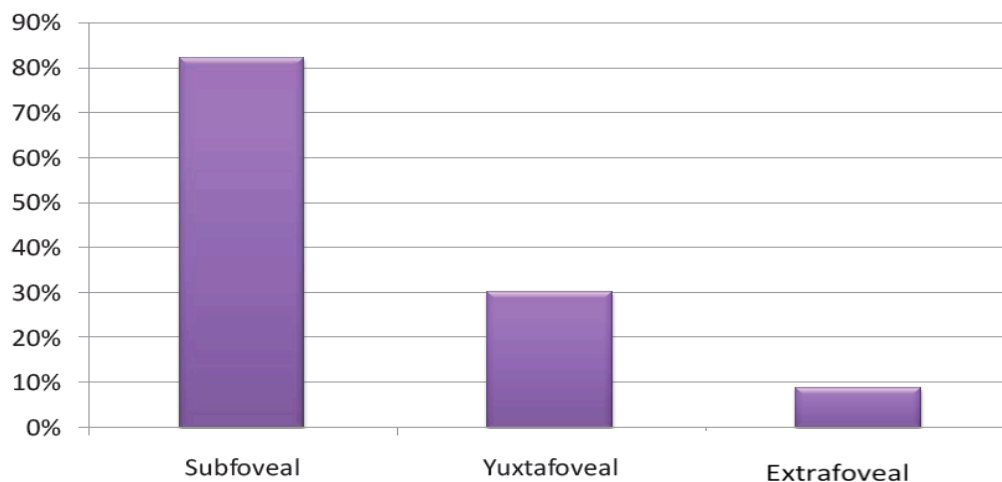


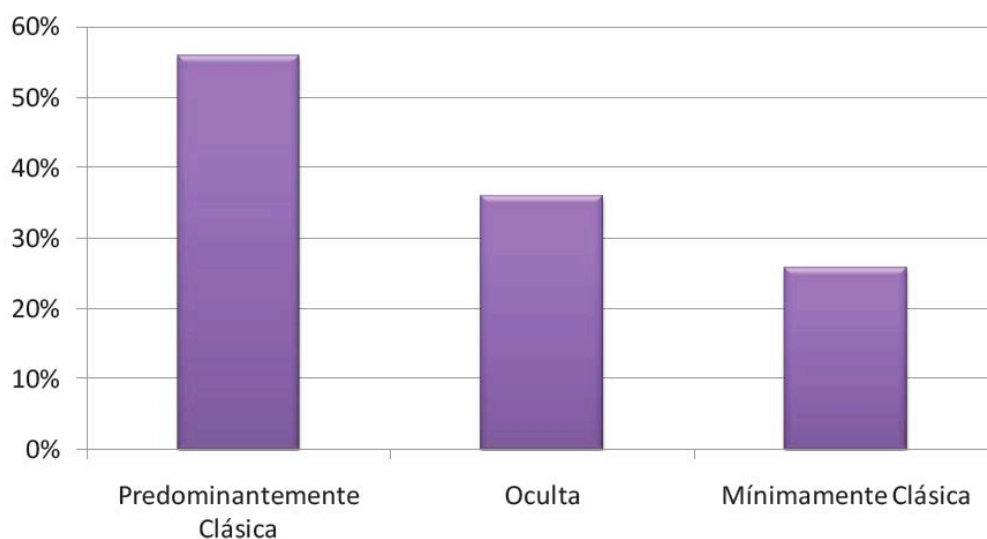
Tabla 16. Datos de la DMAE neovascular

Edad (años) en que se diagnosticó DMAE	
N	704
Media (DE)	75,7 (8,2)
I.C. 95% de la Media	(75,1 ; 76,3)
Mediana (P25/P75)	77,0 (71,1/81,4)
Tiempo (años) transcurrido desde el diagnóstico de DMAE hasta inicio del estudio	
N	705
Media (DE)	1,0 (1,7)
I.C. 95% de la Media	(0,9 ; 1,2)
Mediana (P25/P75)	0,4 (0,1/1,3)
Localización*	
N	883
Subfoveal	723 (81,9%)
Yuxtafoveal	264 (29,9%)
Extrafoveal	76 (8,6%)
Subtipo de la lesión**	
N	830
Predominantemente clásica	463 (55,8%)
Ocultas	299 (36,0%)
Mínimamente clásica	214 (25,8%)
Tamaño de la lesión (micras)	
N	879
Media (DE)	2.111,9 (1.904,7)
I.C. 95% de la Media	(1.985,8 ; 2.237,9)
Mediana (P25/P75)	1.500,0 (500,0/3.000,0)
Agudeza visual	
N	1.006
Media (DE)	0,2 (0,2)
I.C. 95% de la Media	(0,2 ; 0,2)
Mediana (P25/P75)	0,1 (0,1/0,3)

*Hay pacientes que indicaron más de una localización de la DMAE.

**Hay pacientes que indicaron más de un subtipo de lesión.

Figura 4. Subtipo de lesiones



Otras de las características que se tuvieron en cuenta fue el tamaño medio de la lesión que fue de 2111,9 (\pm 1904,7) μ m y la media de AV tomada al inicio del ensayo que fue de 0,2 (\pm 0,2).

V.3.2 TRATAMIENTOS PARA LA DMAE Y/O OTROS OFTALMOLÓGICOS

El 77,7% de los pacientes estaban o habían sido tratados farmacológicamente para la DMAE y el número medio de tratamientos por paciente fue de 1,5 (\pm 0,7) (Tabla 17).

De los pacientes en tratamiento farmacológico, los antiangiogénicos fueron los más frecuentemente empleados: ranibizumab (54%), pegaptanib sódico (30,7%) y bevacizumab (11,2%)(Tabla 18 y figura 5).

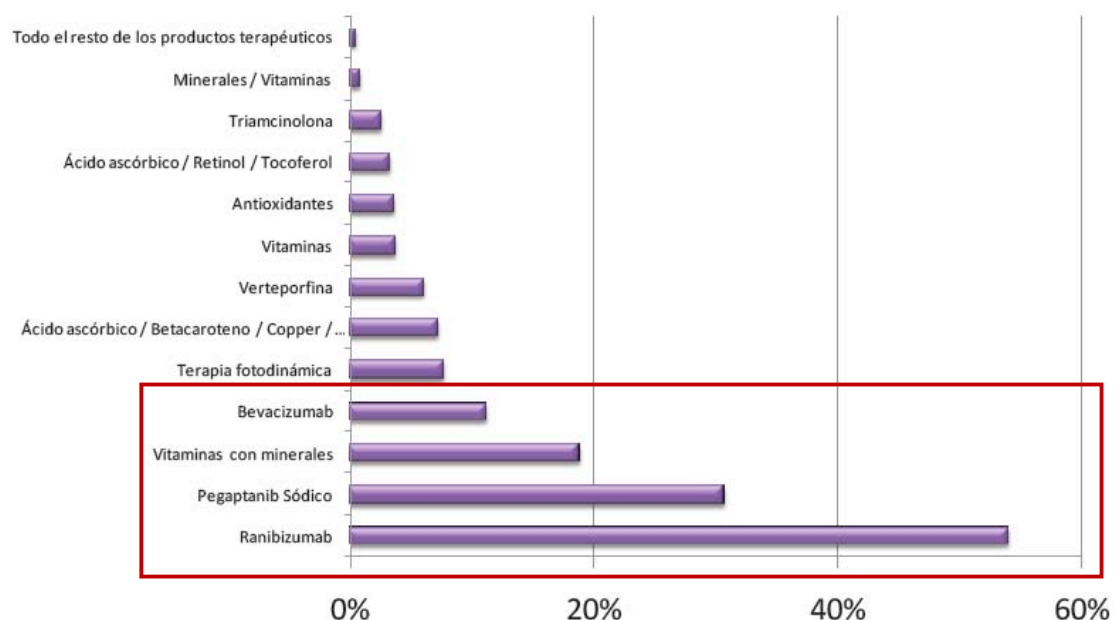
Tabla 17. Tratamiento farmacológico para la DMAE

Pacientes con tratamiento farmacológico para la DMAE	
N	901
Sí	700 (77,7%)
Número de tratamientos farmacológicos para la DMAE por paciente	
N	700
1	410 (58,6%)
2	231 (33,0%)
3	54 (7,7%)
4	5 (0,7%)
Número de tratamientos farmacológicos para DMAE por paciente	
N	700
Media (DE)	1,5 (0,7)
I.C. 95% de la Media	(1,5 ; 1,6)
Mediana (P25/P75)	1,0 (1,0/2,0)

Tabla 18 y figura 5. Listado de tratamientos farmacológicos para la DMAE

Tratamiento (N=700)	N (%)	Tiempo (meses) de duración de los tratamientos	
		n	Media DE
Ranibizumab	378 (54,0%)	186	3,2 (5,3)
Pegaptanib Sódico	215 (30,7%)	97	3,9 (4,7)
Vitaminas con minerales	132 (18,8%)	47	11,4 (14,2)
Bevacizumab	79 (11,2%)	36	2,9 (3,8)
Terapia fotodinámica	54 (7,7%)	18	3,3 (5,1)
Ácido ascórbico / Betacaroteno / Copper / Riboflavina / Selenio / Tocoferol / Zinc	50 (7,1%)	25	22,3 (24,8)
Verteporfina	42 (6,0%)	28	7,8 (8,5)
Vitaminas	26 (3,7%)	9	6,1 (4,0)
Antioxidantes	25 (3,5%)	15	13,1 (21,5)
Ácido ascórbico / Retinol / Tocoferol	23 (3,2%)	12	15,8 (10,9)
Triamcinolona	18 (2,5%)	7	2,2 (5,9)
Minerales / Vitaminas	5 (0,7%)	2	2,5 (3,5)
Latanoprost	2 (0,2%)	0	- -
Tocoferol	1 (0,1%)	1	6,0 -
Ácido ascórbico / Copper / Tocoferol / Zinc	1 (0,1%)	1	48,3 -
Todo el resto de los productos terapéuticos	3 (0,4%)	0	- -

*Hay pacientes que indicaron más de un tratamiento.



La variable de los tratamientos administrados se puede desglosar entre antes y durante el estudio. De esta forma se observó que, antes de iniciar el ensayo, a los pacientes se les había administrado antiangiogénicos en el siguiente orden: pegaptanib

sódico (43,3%) ,ranibizumab (32,2%) y bevacizumab (14,1%) (Tabla 19). Mientras que, durante el estudio, la frecuencia de los fármacos administrados fueron: ranibizumab (40,9%), pegaptanib sódico (14,5%) y bevacizumab (1,6%) (Tabla 20).

Tabla 19. Tratamientos farmacológicos antes del estudio

Tratamiento (N=127)	N (%)	Dosis (mg/día)	
		n	Media DE
Pegaptanib Sódico	55 (43,3%)	55	4,0 (2,6)
Ranibizumab	41 (32,2%)	41	3,2 (2,9)
Verteporfina	20 (15,7%)	20	10,4 (8,5)
Bevacizumab	18 (14,1%)	18	4,6 (3,6)
Terapia fotodinámica	10 (7,8%)	10	6,0 (5,6)
Ácido ascórbico / Retinol / Tocoferol	2 (1,5%)	2	15,2 (12,4)
Triamcinolona	1 (0,7%)	1	15,5 -
Vitaminas	1 (0,7%)	1	6,0 -
Vitaminas con minerales	1 (0,7%)	1	12,0 -

*Hay pacientes que indicaron más de un tratamiento.

Tabla 20. Tratamientos farmacológicos durante el estudio

Tratamiento (N=371)	N (%)	Tiempo (meses) de duración de los tratamientos	
		n	Media DE
Ranibizumab	152 (40,9%)	108	3,8 (6,5)
Vitaminas con minerales	94 (25,3%)	46	11,4 (14,3)
Pegaptanib Sódico	54 (14,5%)	35	4,4 (7,0)
Ácido ascórbico / Betacaroteno / Copper / Riboflavina / Selenio / Tocofersolan / Zinc	39 (10,%)	25	22,3 (24,8)
Antioxidantes	22 (5,9%)	15	13,1 (21,5)
Vitaminas	18 (4,8%)	8	6,2 (4,3)
Ácido ascórbico / Retinol / Tocoferol	13 (3,5%)	9	13,5 (8,9)
Bevacizumab	6 (1,6%)	2	9,1 (4,7)
Minerales / Vitaminas	4 (1,0%)	2	2,5 (3,5)
Latanoprost	2 (0,5%)	0	- -
Terapia fotodinámica	1 (0,2%)	0	- -
Tocoferol	1 (0,2%)	1	6,0 -
Verteporfina	1 (0,2%)	1	10,4 -
Ácido ascórbico / Copper / Tocoferol / Zinc	1 (0,2%)	1	48,3 -

*Hay pacientes que indicaron más de un tratamiento.

V. RESULTADOS

Además, el 3,4% de los pacientes habían recibido tratamiento quirúrgico previo; la mayoría en un solo ojo (87,1%). El número promedio de estas intervenciones fue de 1,1 ($\pm 0,3$). En algunos pacientes se indicó más de un tratamiento (tabla 21).

Tabla 21. Listado de los tratamiento quirúrgicos

Tratamiento (N=31)*	N (%)	Tiempo (meses) desde la realización del tratamiento hasta inicio del estudio	
		n	Media DE
Láser de Argón	12 (38,7%)	1	5,7 -
Fotocoagulación	5 (16,1%)	1	21,6 -
Cirugía de Cataratas	4 (12,9%)	3	53,8 (62,9)
Vitrectomía	4 (12,9%)	1	27,5 -
Cirugía subretiniana	3 (9,6%)	0	- -
Panfotocoagulación	2 (6,4%)	1	21,6 -
Termoterapia transpupilar	2 (6,4%)	1	14,7 -
Facoemulsificación	1 (3,2%)	0	- -
Lasik	1 (3,2%)	1	146,5 -

*Hay pacientes que indicaron más de un tratamiento.

V.3.3 VARIABLES CARDIOVASCULARES

V.3.3.1 PRESIÓN ARTERIAL (Tabla 22)

Se establecieron diferentes valores de presión arterial según la presencia o no, de diabetes mellitus:

- HTA Sistólica:
 - Diabéticos: PAS >130mmHg
 - No diabéticos: PAS >140mmHg
- HTA Diastólica:
 - Diabéticos: PAD >80mmHg
 - No diabéticos: PAD >90mmHg

La gradación de los niveles de presión arterial se realizó de la siguiente forma:

- Óptima: PAS <120mmHg o PAD <80mmHg
- Normal: PAS entre 120 y 129mmHg o PAD entre 80 y 84mmHg
- Normal-alta: PAS entre 130 y 139mmHg o PAD entre 84 y 89mmHg
- HTA leve (grado 1): PAS entre 140 y 159mmHg o PAD entre 90 y 99mmHg
- HTA moderada (grado 2): PAS entre 160 y 179mmHg o PAD entre 100 y 109mmHg
- HTA grave (grado3): PAS igual o mayor de 180mmHg o PAD igual o mayor de 110mmHg.

También se tuvieron en cuenta los pacientes con presión arterial aislada:

- PAS \geq 140mmHg
- PAD $>$ 90mmHg

Solamente hubo un 32,3% de pacientes en la muestra que tuvieron tanto la PA diastólica como sistólica dentro del rango de la normalidad y entre ambas, la PA sistólica fue la que más frecuentemente se vio alterada, con un 62,7%.

Además, el 39,9% presentó HTA leve, mientras que el 17% y el 5,3% presentaron HTA moderada y grave, respectivamente (Figura 5).

En cuanto a la HTA sistólica aislada que presentaron el 37,7% de sujetos de la muestra, la mayoría fue de grado 1 (69,9%).

Figura 5. Nivel de la PA de la muestra

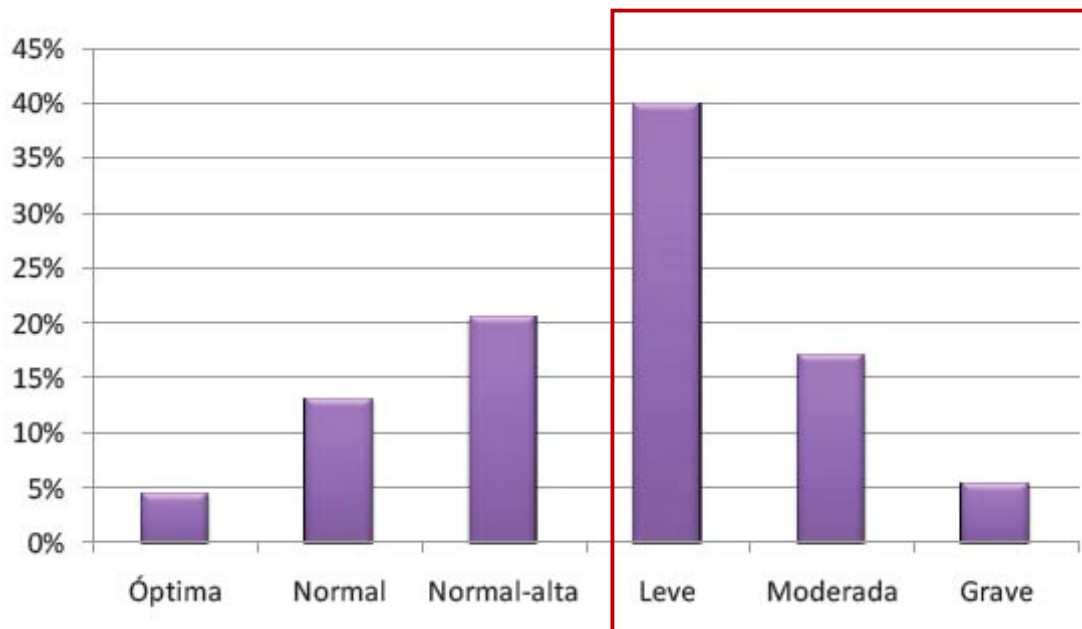


Tabla 22. Valores de PAS y la PAD

Presión arterial sistólica (mmHg)	
N	888
Media (DE)	142,2 (19,1)
I.C. 95% de la Media	(141,0 ; 143,5)
Mediana (P25/P75)	140,0 (130,0/153,0)
Pacientes que tenían los valores de la PAS dentro del rango normal	
N	888
Rango normal (Con DM PAS<130, Sin DM PAS<140)	331 (37,3%)
Fuera de la normalidad	557 (62,7%)
Presión arterial diastólica (mmHg)	
N	888
Media (DE)	80,4 (10,6)
I.C. 95% de la Media	(79,8 ; 81,1)
Mediana (P25/P75)	80,0 (73,0/89,0)
Pacientes que tenían los valores de la PAD dentro del rango normal	
N	888
Rango normal (Con DM PAD<80, Sin DM PAD<90)	589 (66,3%)
Fuera de la normalidad	299 (33,7%)
Pacientes que tenían los valores de la PA dentro del rango normal	
N	888
Rango normal (PAS y PAD Rango normal)	287 (32,3%)
Fuera de la normalidad	601 (67,7%)
Nivel de la presión arterial	
N	888
Óptima	39 (4,4%)
Normal	115 (13,0%)
Normal-alta	182 (20,5%)
HTA grado 1 o leve	354 (39,9%)
HTA grado 2 o moderada	151 (17,0%)
HTA grado 3 o grave	47 (5,3%)
Pacientes con hipertensión arterial sistólica aislada	
N	888
No	553 (62,3%)
Sí	335 (37,7%)
Grado de hipertensión arterial sistólica aislada	
N	335
Grado 1	234 (69,9%)
Grado 2	83 (24,8%)
Grado 3	18 (5,4%)

V.3.3.2 PERFIL LIPÍDICO (Tabla 23)

Para los parámetros lipídicos se estudió tanto el colesterol total como el c-LDL, el c-HDL y los triglicéridos. Así mismo, se calculó, el colesterol no HDL definido como la diferencia entre colesterol total y c-HDL. Esta fue la estratificación de los valores:

- COLESTEROL TOTAL:
 - Deseable: <200mg/dL
 - Límite alto: 200-239 mg/dL
 - Alto: ≥ 240 mm/dL
- c-LDL:
 - Óptimo: <100mg/dL
 - Cercano a la normalidad: 100-129mg/dL
 - En el límite alto: 130-159mg/dL
 - Alto: 160-189mg/dL
 - Muy alto: ≥ 190 mg/dL
- c-HDL:
 - Bajo: <40mg/dL
 - Normal: 40-59mg/dL
 - Alto: ≥ 60 mg/dL
- TRIGLICÉRIDOS:
 - Normal: <150mg/dL
 - Fuera de la normalidad: ≥ 150 mg/dL
- COLESTEROL NO c-HDL:
 - Deseable: <130mg/dL
 - Muy alto: ≥ 130 mg/dL

Además, dependiendo de la presencia de factores de riesgo y del riesgo cardiovascular de Framingham que poseyeran los pacientes, se subdividieron los niveles de c-LDL y de colesterol no HDL de la siguiente forma:

		0-1 factores de riesgo Framingham <10%	2 o + factores de riesgo Framingham 10-20%	AP enf cardiovascular o DM Framingham >20%
c-LDL	Rango Normal	<160mg/dL	<130mg/dL	<100mg/dL
	Fuera Normalidad	≥ 160 mg/dL	≥ 130 mg/dL	≥ 100 mg/dL
Colesterol NO HDL	Rango Normal	<190mg/dL	<160mg/dL	<130mg/dL
	Fuera Normalidad	≥ 190 mg/dL	≥ 160 mg/dL	≥ 130 mg/dL

El 52,2%, el 63,5%, el 71% y el 57,5% de los pacientes de la muestra resultaron fuera del rango de normalidad tanto para el colesterol total, como el c-LDL, el c-HDL y los valores de colesterol no HDL, respectivamente. Mientras que, en el caso de los triglicéridos, el 61,5% de los pacientes se encontraban dentro del rango de la normalidad.

Tabla 23. Valores dislipémicos

Colesterol total (mg/dL)	
N	867
Media (DE)	203,9 (40,3)
I.C. 95% de la Media	(201,2 ; 206,6)
Mediana (P25/P75)	200,0 (177,0/227,0)
Nivel del colesterol total (mg/dL)	
N	867
Deseable (<200)	414 (47,8%)
En el límite alto (200-239)	287 (33,1%)
Alto (≥240)	166 (19,1%)
Pacientes con valores de colesterol total dentro del rango normal	
N	867
Rango normal (<200)	414 (47,8%)
Rango fuera de la normalidad (≥200)	453 (52,2%)
Colesterol LDL (mg/dL)	
N	821
Media (DE)	126,9 (34,5)
I.C. 95% de la Media	(124,5 ; 129,2)
Mediana (P25/P75)	125,0 (100,9/150,0)
Nivel del colesterol LDL (mg/dL)	
N	821
Óptimo (<100)	194 (23,6%)
Cercano a lo normal (100-129)	259 (31,5%)
En el límite alto (130-159)	224 (27,3%)
Alto (160-189)	102 (12,4%)
Muy alto (≥190)	42 (5,1%)
Pacientes con valores de colesterol LDL dentro del rango normal*	
N	812
Rango normal	296 (36,5%)
Rango fuera de la normalidad	516 (63,5%)
Colesterol HDL (mg/dL)	
N	840
Media (DE)	53,5 (15,1)
I.C. 95% de la Media	(52,4 ; 54,5)
Mediana (P25/P75)	51,1 (44,0/60,0)
Nivel del colesterol HDL (mg/dL)	
N	840
Bajo (<40)	124 (14,8%)
Normal (40-59)	489 (58,2%)
Alto (≥ 60)	227 (27,0%)
Pacientes con valores de colesterol HDL dentro del rango normal	
N	835
Rango normal (Hombres<40 y Mujeres <50)	242 (29,0%)
Rango fuera de la normalidad	593 (71,0%)

Colesterol no HDL (mg/dL)	
N	839
Media (DE)	150,9 (40,6)
I.C. 95% de la Media	(148,1 ; 153,6)
Mediana (P25/P75)	146,0 (125,0/174,0)
Nivel del colesterol no HDL (mg/dL)	
N	839
Deseable	246 (29,3%)
Alto	593 (70,7%)
Pacientes con valores de no HDL dentro del rango normal**	
N	829
Rango normal	352 (42,5%)
Rango fuera de la normalidad	477 (57,5%)
Triglicéridos (mg/dL)	
N	803
Media (DE)	141,9 (70,0)
I.C. 95% de la Media	(137,1 ; 146,8)
Mediana (P25/P75)	131,0 (93,0/177,0)
Pacientes con valores de triglicéridos dentro del rango normal	
N	803
Rango normal (<150)	494 (61,5%)
Rango fuera de la normalidad (≥150)	309 (38,5%)

*Colesterol LDL: Pacientes con 0-1 factor de riesgo y riesgo Framingham <10%; Rango normal: C-LDL<160, Rango fuera de la normalidad: C-LDL ≥160; Pacientes con 2 o más factores de riesgo o riesgo Framingham 10%-20%; Rango normal: C-LDL<130, Rango fuera de la normalidad: C-LDL ≥130; Pacientes con antecedentes personales de enfermedad cardiovascular o diabetes o riesgo Framingham>20%; Rango normal: C-LDL<100, Rango fuera de la normalidad: C-LDL:≥100.

**Colesterol No HDL: Pacientes con 0-1 factor de riesgo y riesgo Framingham <10%; Rango normal: C. no HDL<190, Rango fuera de la normalidad: C. no HDL ≥190; Pacientes con 2 o más factores de riesgo o riesgo Framingham 10%-20%; Rango normal: C. no HDL<160, Rango fuera de la normalidad: C. no HDL ≥160, Pacientes con antecedentes personales de enfermedad cardiovascular o diabetes o riesgo Framingham>20%; Rango normal: C. no HDL<130, Rango fuera de la normalidad: C no HDL ≥130.

V.3.4 RIESGO Y PATOLOGÍA CARDIVOASCULAR (Tabla 24)

Los resultados del estudio para la obtención de un buen perfil cardiovascular de los pacientes de la muestra fueron numerosos.

Tabla 24. Riesgo y patología cardiovascular

Antecedentes personales de enfermedad coronaria u otras formas clínicas de enfermedad aterosclerótica	
N	898
Sí	339 (37,8%)
Tipo*	
N	327
ICTUS	75 (22,9%)
Angina	64 (19,6%)
Arteriopatía periférica	63 (19,3%)
IAM	62 (19,0%)
Desconocido	86 (26,3%)
Tipo de angina	
N	54
Estable	40 (74,1%)
Inestable	14 (25,9%)
Antecedentes familiares de aterosclerosis	
N	898
Sí	182 (20,3%)
Tratamiento antitrombótico	
N	899
Sí	345 (38,4%)
Tipo:**	
N	345
Aspirina	210 (60,9%)
Clopidogrel	63 (18,3%)
Otros antiagregantes	48 (13,9%)
Anticoagulantes	65 (18,8%)
Diabetes	
N	898
Sí	247 (27,5%)
Tipo de diabetes	
N	245
Tipo 1	12 (4,9%)
Tipo 2	233 (95,1%)

Hipercolesterolemia	
N	898
Sí	282 (31,4%)
Hipertensión arterial	
N	901
Sí	700 (77,7%)
¿Hipertensión arterial controlada?	
N	700
Sí (PAS y PAD por debajo de 140/90 mmHg)	303 (43,3%)
No	397 (56,7%)
Tabaquismo	
N	814
No fumador	521 (64,0%)
Ex-fumador	205 (25,2%)
Fumador activo	88 (10,8%)

*Hay pacientes que indicaron más de un antecedente personal de enfermedad coronaria u otras formas clínicas de enfermedad aterosclerótica.

**Hay pacientes que indicaron más de un tipo de tratamiento antitrombótico.

En cuanto a los antecedentes personales cardiovasculares, el 37,8% de los pacientes de la muestra reconocieron haber sufrido algún evento de enfermedad coronaria y/o enfermedad aterosclerótica. El 19,6% presentaron anteriormente angina de pecho (estable y/o inestable), el 19% tuvieron al menos un evento de IAM, el 22,9% de ictus y el 19,3% incidentes relacionados con arteriopatías periféricas diversas. Además, una quinta parte de los pacientes presentaron antecedentes familiares de aterosclerosis.

El uso de antiagregantes o anticoagulantes también fue objeto de estudio para el cálculo de la patología cardiovascular de la muestra pero deberemos tener en cuenta que el 61,6% de los sujetos no tomaban ningún tipo de tratamiento antitrombótico. Aunque los pacientes tomaban diferentes tipos de antiagregantes, sólo se especificaron los que tomaban aspirina y clopidogrel; los demás fármacos se agruparon en el grupo de otros. El antiagregante más utilizado, con diferencia, fue el ácido acetilsalicílico con un 60,9%, mientras que el clopidogrel y el conjunto de otros antiagregantes fueron de 18,3% y de 13,9%, respectivamente. Sólo 18,8% de los sujetos de la muestra tomaban anticoagulantes como tratamiento antitrombótico.

La diabetes afectó al 27,5% de los pacientes que formaron parte del ensayo en el que sólo hubo un pequeñísimo porcentaje de diabéticos de tipo I (4,9%). La hipercolesterolemia y la HTA afectaron en un 31,4% y 77,7%, respectivamente. Además, se especificó que, el 56,7% de los pacientes no tenían la HTA controlada aun estando en tratamiento farmacológico.

Finalmente, se estudió uno de los parámetros más importantes en el riesgo cardiovascular: el tabaquismo. El 64% de los pacientes nunca fue fumador y tan sólo un 10,8% presentaba tabaquismo activo.

V. RESULTADOS

V.3.5 TRATAMIENTO CARDIOVASCULAR

El 70,1% de los sujetos incluidos estaban o habían estado en tratamiento cardiovascular y además, el número de tratamientos por paciente fue de 2,2 ($\pm 1,3$).

Hubo una gran listado de diferentes tratamientos cardiovasculares como antiagregantes, anticoagulantes, antidislipémicos, antihipertensivos entre los más frecuentes. En total, el ácido acetilsalicílico, la atorvastatina, el enalapril y la simvastatina fueron los tratamientos más utilizados con un 34,7%, 18,5%, 12,8% y 11,2%, respectivamente. Sin embargo, si distinguimos entre los tratamientos previos al inicio del estudio y durante el estudio, los tratamientos más frecuentes durante el estudio fueron ácido acetilsalicílico (35,3%) y la atorvastatina (17,5%), mientras que los más frecuentes antes de iniciar el estudio fueron la metformina (19,3%), atorvastatina (15,7%) y simvastatina (15,7%) (Tabla 25, anexo IV)

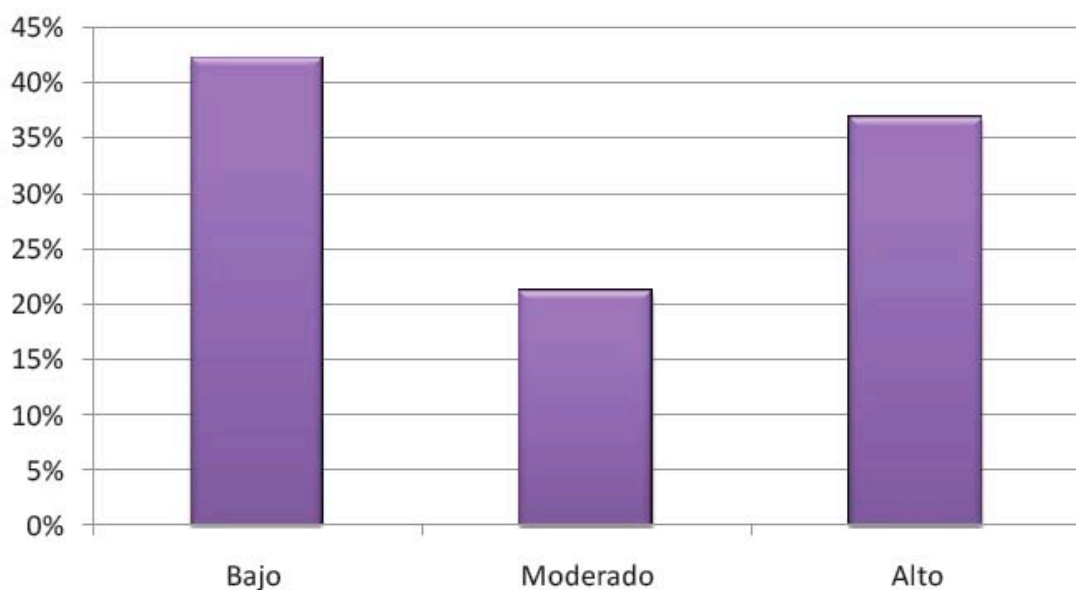
V.3.6 CALCULADORAS DE RIESGO CARDIOVASCULAR

V.3.6.1 MODELO FRAMINGHAM

Como hemos indicado anteriormente, la ecuación de Framingham estima el riesgo de sufrir un acontecimiento coronario a 10 años comparando el riesgo del individuo evaluado con el del promedio de la población; éste se calcula a partir de la media de edad y de la prevalencia de los factores de riesgo considerados en dicha población.

El riesgo de enfermedad coronaria a 10 años fue de media del 19,3% ($\pm 17,6\%$). El riesgo bajo, menor de 10%, se estimó para el 42,1% de la muestra, mientras que el 57,9% lo presentaron moderado o alto (Figura 6).

Figura 6. Riesgo cardiovascular según el modelo Framingham



V.3.6.2 GUIAS NCEP ATP III

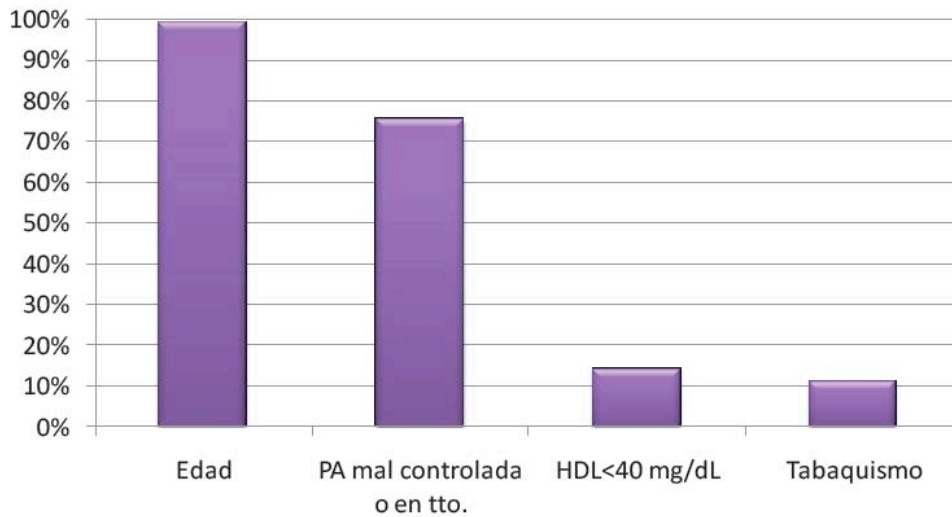
Los factores precisos para el cálculo del riesgo cardiovascular en las guías NCEP ATP III fueron los siguientes: edad, HTA, c-HDL y tabaquismo (Tabla 26) . Su frecuencia en la edad, tanto en hombres como en mujeres con edad ≥ 45 y ≥ 55 años respectivamente, fue del 99,1%; mientras que la HTA con o sin tratamiento antihipertensivo fue del 75,3%. El 13,8% de los pacientes presentaron c-HDL <40 mg/dL y el tabaquismo afectaba al 10,8% de la muestra (Figura 7).

Tabla 26 y Figura 7. Factores de riesgo cardiovascular según NCEP ATP III

Pacientes fumadores	
N	814
Sí	88 (10,8%)
Pacientes hipertensos (PAS/PAD>140/90) o en tratamiento antihipertensivo	
N	890
Sí	670 (75,3%)
Pacientes con colesterol HDL menor a 40 mg/dL	
N	901
Sí	124 (13,8%)
Hombres con edad ≥ 45 años o mujeres con edad ≥ 55 años	
N	899
Sí	891 (99,1%)
Número de factores de riesgo	
N	901
Media (DE)	2,0 (0,6)
I.C. 95% de la Media	(1,9 ; 2,0)
Mediana (P25/P75)	2,0 (2,0/2,0)
Número de factores de riesgo*	
N	901
0	2 (0,2%)
1	186 (20,6%)
2	563 (62,5%)
3	139 (15,4%)
4	11 (1,2%)
Pacientes con antecedentes personales de EC y otras formas clínicas de enfermedad aterosclerótica o DM	
N	898
Sí	547 (60,9%)

*Rango 0-4. Los factores de riesgo son: pacientes fumadores; Pacientes con hipertensión arterial (PAS/PAD>140/90) o en tratamiento antihipertensivo; Pacientes con colesterol HDL menor a 40 mg/dL y Hombres con edad ≥ 45 años o mujeres con edad ≥ 55 años.

V. RESULTADOS



En general, el número promedio de factores de riesgo que presentaron los pacientes de la muestra fue de 2 ($\pm 0,6$). Según las guías NCEP ATP III, el grupo de pacientes con alto riesgo cardiovascular fue del 60,9%, mientras que el riesgo moderado (10-20%) y bajo (<10%) fue del 39,1% en total.

V.4 ANÁLISIS SEGÚN GRUPOS DE EDAD

En este apartado se analizan los sujetos según los siguientes grupos de edad (Tabla 27).

Tabla 27. Sujetos participantes

(N=899)	
<70 años	214 (23,8%)
70-75 años	191 (21,2%)
75-80 años	218 (24,2%)
>80 años	276 (30,7%)

V.4.1 DATOS DESCRIPTIVOS

En la tabla 28, se describen los datos demográficos de los pacientes según grupos de edad. Aunque la media de edad fue de 75,7 años, el 30% de los sujetos de la muestra tenían más de 80 años. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto al sexo y la raza.

Tabla 28. Características demográficas

	<70 años	70-75 años	75-80 años	>80 años	P-valor
Edad (años)					
N	214	191	218	276	<0,0001
Media (DE)	64,1 (5,1)	73,1 (1,3)	78,3 (1,4)	84,6 (3,1)	
I.C. 95% de la media	(63,4 ; 64,8)	(72,9 ; 73,2)	(78,1 ; 78,5)	(84,2 ; 85,0)	
Mediana (P25/P75)	65,0 (61,0/68,0)	73,0 (72,0/74,0)	78,0 (77,0/79,0)	84,0 (82,0/86,0)	
Sexo					
N	208	191	215	269	0,2492
Mujer	109 (52,4%)	102 (53,4%)	124 (57,7%)	163 (60,6%)	
Hombre	99 (47,6%)	89 (46,6%)	91 (42,3%)	106 (39,4%)	
Raza					
N	208	190	214	273	0,3238
Caucásica	201 (96,6%)	183 (96,3%)	211 (98,6%)	269 (98,5%)	
Hispanoamericana	6 (2,9%)	7 (3,7%)	2 (0,9%)	4 (1,5%)	
Países Árabes	1 (0,5%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)	0 (0,0%)	

V.4.2 DATOS DE LA DMAE NEOVASCULAR (Tabla 29)

Como puede observarse en la figura 8, a mayor edad mayor fue la frecuencia de bilateralidad ($p < 0,005$). Además, a mayor edad más tarde se les hizo el diagnóstico de DMAE ($p < 0,0001$).

La localización de la lesión y el subtipo de lesión fueron distintos entre los grupos analizados (Figura 9 y 10). En todas las edades, la subfoveal fue la localización más frecuente, al igual que la predominantemente clásica, que fue el subtipo más

V. RESULTADOS

frecuente. Aun así, la DMAE oculta aumentó de frecuencia conforme lo hacía también la edad ($p=0,001$).

Respecto al tamaño de la lesión, también se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, siendo mayor en los sujetos >80 años y menor en los sujetos más jóvenes ($p<0,0005$). La AV fue similar en los grupos ($0,2 \pm 0,2$) excepto en los sujetos <70 años que fue de $0,3 (\pm 0,2)$ ($p<0,0001$).

Tabla 29. Datos de la DMAE neovascular

	<70 años	70-75 años	75-80 años	>80 años	P-valor
Edad (años) en que se diagnosticó DMAE					
N	125	157	170	252	
Media (DE)	62,5 (5,9)	72,0 (2,0)	77,4 (2,1)	83,3 (3,4)	<0,0001
I.C. 95% de la media	(61,5 ; 63,6)	(71,7 ; 72,3)	(77,1 ; 77,7)	(82,9 ; 83,8)	
Mediana (P25/P75)	63,8 (58,8/67,6)	72,2 (71,0/73,6)	77,9 (76,0/79,0)	82,8 (81,0/85,1)	
Tiempo (años) transcurrido desde el diagnóstico de DMAE hasta inicio del estudio					
N	125	157	170	252	
Media (DE)	0,8 (1,3)	1,0 (1,3)	0,9 (1,4)	1,2 (2,1)	0,1017
I.C. 95% de la media	(0,6 ; 1,0)	(0,8 ; 1,3)	(0,7 ; 1,2)	(1,0 ; 1,5)	
Mediana (P25/P75)	0,4 (0,1/0,9)	0,5 (0,1/1,4)	0,3 (0,1/1,1)	0,5 (0,1/1,5)	
Localización*					
N	211	189	213	268	
Yuxtafoveal	82 (38,9%)	67 (35,4%)	58 (27,2%)	57 (21,3%)	0,0001
Subfoveal	132 (62,6%)	144 (76,2%)	199 (93,4%)	247 (92,2%)	<0,0001
Extrafoveal	23 (10,9%)	11 (5,8%)	12 (5,6%)	29 (10,8%)	0,0601
Subtipo de la lesión**					
N	188	181	204	255	
Predominantemente clásica	104 (55,3%)	112 (61,9%)	113 (55,4%)	134 (52,5%)	0,2801
Mínimamente clásica	51 (27,1%)	42 (23,2%)	49 (24,0%)	70 (27,5%)	0,6819
Oculta	49 (26,1%)	59 (32,6%)	84 (41,2%)	107 (42,0%)	0,0016
Tamaño de la lesión (micras)					
N	174	184	224	296	
Media (DE)	1.541,3 (1.606,5)	2.255,0 (2.028,0)	2.219,6 (1.995,6)	2.270,4 (1.863,4)	0,0002
I.C. 95% de la media	(1.300,9 ; 1.781,7)	(1.960,1 ; 2.550,0)	(1.956,8 ; 2.482,3)	(2.057,2 ; 2.483,5)	
Mediana (P25/P75)	817,5 (370,0/2.383,0)	1.776,5 (550,0/3.203,5)	1.500,0 (500,0/3.065,5)	2.000,0 (625,0/3.336,5)	
Agudeza de la lesión					
N	226	210	254	314	
Media (DE)	0,3 (0,2)	0,2 (0,2)	0,2 (0,2)	0,2 (0,2)	<0,0001
I.C. 95% de la media	(0,2 ; 0,3)	(0,2 ; 0,2)	(0,2 ; 0,2)	(0,1 ; 0,2)	
Mediana (P25/P75)	0,2 (0,1/0,4)	0,1 (0,1/0,3)	0,1 (0,1/0,3)	0,1 (0,1/0,2)	

*Hay pacientes que indicaron más de una localización de la DMAE.

**Hay pacientes que indicaron más de un subtipo de lesión.

Figura 8. Número de ojos afectados según edad

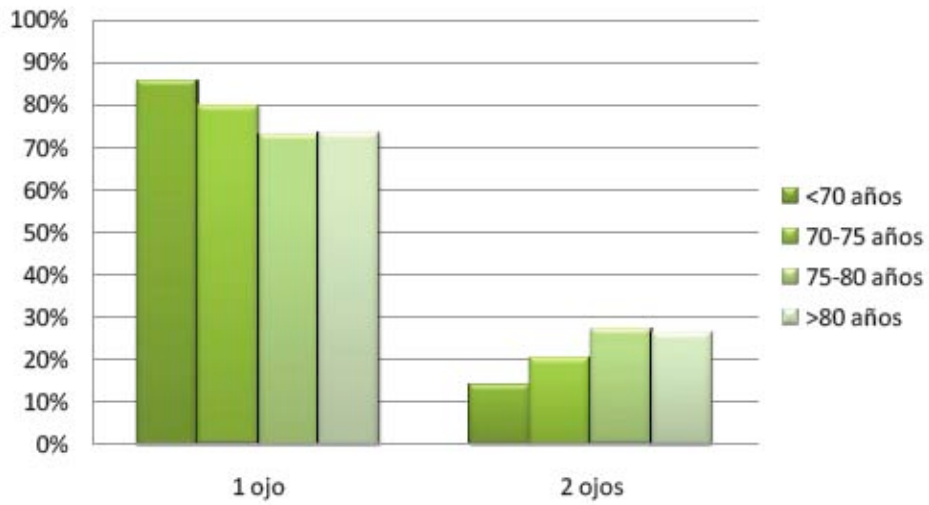


Figura 9. Localización según edad

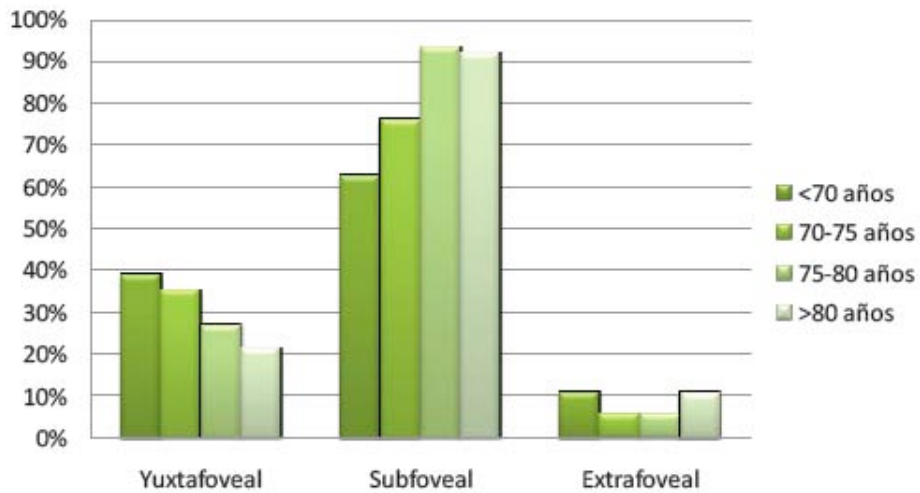
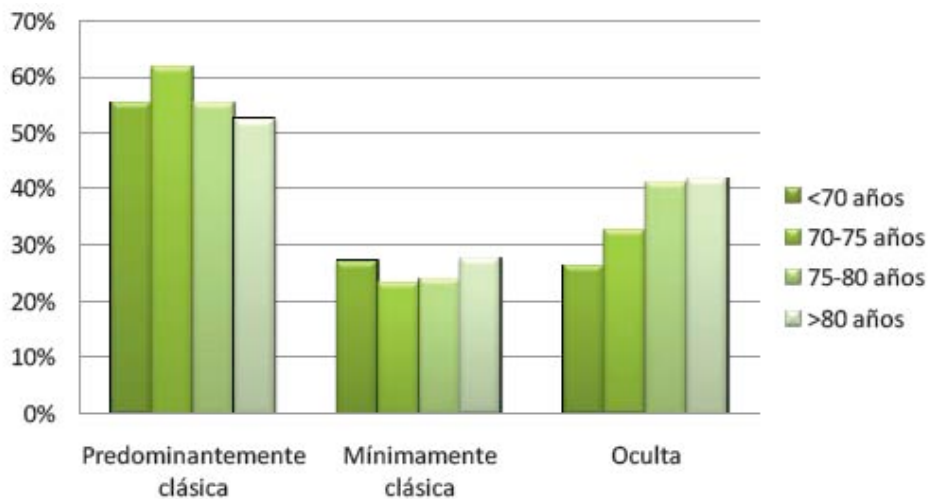


Figura 10. Tipo de lesión según edad



V. RESULTADOS

V.4.3 TRATAMIENTOS PARA LA DMAE Y/O OTROS OFTALMOLÓGICOS

De la tabla 29 a la 32 (Tablas 30-32, anexo IV) se describen los tratamientos farmacológicos por grupos de edad.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos respecto al porcentaje de sujetos que tomaban tratamiento farmacológico para la DMAE siendo menor en los sujetos <70 años (70,6%) y mayor en los sujetos entre 70-75 años (81,7%) ($p < 0,05$). En cambio, no se observaron diferencias significativas para el número de tratamientos según los diferentes grupos de edad.

Se puede destacar que, en este estudio, a los sujetos se le inyectó ranibizumab y pegaptanib sódico de forma mayoritaria en cada uno de los grupos de edad.

Tabla 29. Tratamiento farmacológico para la DMAE

	<70	70-75	75-80	>80	P-valor
Tratamiento farmacológico para DMAE					
N	214	191	218	276	
Sí	151 (70,6%)	156 (81,7%)	169 (77,5%)	222 (80,4%)	0,0266
Número de tratamientos farmacológicos para DMAE por paciente					
N	151	156	169	222	
1	94 (62,3%)	86 (55,1%)	95 (56,2%)	134 (60,4%)	0,701
2	47 (31,1%)	58 (37,2%)	55 (32,5%)	70 (31,5%)	
3	10 (6,6%)	10 (6,4%)	17 (10,1%)	17 (7,7%)	
4	0 (0,0%)	2 (1,3%)	2 (1,2%)	1 (0,5%)	
Número de tratamientos farmacológicos para DMAE					
N	151	156	169	222	
Media (DE)	1,4 (0,6)	1,5 (0,7)	1,6 (0,7)	1,5 (0,7)	0,3702
I.C. 95% de la media	(1,3 ; 1,5)	(1,4 ; 1,6)	(1,5 ; 1,7)	(1,4 ; 1,6)	
Mediana (P25/P75)	1,0 (1,0/2,0)	1,0 (1,0/2,0)	1,0 (1,0/2,0)	1,0 (1,0/2,0)	

En cuanto a los tratamientos quirúrgicos, se pudo destacar que los pacientes <70 años habían recibido más tratamientos quirúrgicos (6,5%) que los >80 años (1,8%) ($p < 0,05$) (Tabla 33, 34-37 anexo IV).

Tabla 33. Tratamiento quirúrgico

	<70	70-75	75-80	>80	P-valor
Tratamiento quirúrgico					
N	214	191	218	276	
Sí	14 (6,5%)	7 (3,7%)	5 (2,3%)	5 (1,8%)	0,0259
Número de tratamientos quirúrgicos por paciente					
N	14	7	5	5	
1	10 (71,4%)	7 (100,0%)	5 (100,0%)	5 (100,0%)	0,1341
2	4 (28,6%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Número de tratamientos quirúrgicos					
N	14	7	5	5	
Media (DE)	1,3 (0,5)	1,0 (0,0)	1,0 (0,0)	1,0 (0,0)	0,1416
I.C. 95% de la media	(1,0 ; 1,6)	(, ; ,)	(, ; ,)	(, ; ,)	
Mediana (P25/P75)	1,0 (1,0/2,0)	1,0 (1,0/1,0)	1,0 (1,0/1,0)	1,0 (1,0/1,0)	

V.4.4 VARIABLES CARDIOVASCULARES

V.4.4.1 PRESIÓN ARTERIAL

Como puede observarse en la tabla 38, se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,05$) entre los grupos analizados en cuanto a la PAS, que era menor en los sujetos <70 años ($138 \pm 16,1$) y mayor en los sujetos >80 años ($142,9 \pm 19,6$). Por el contrario, la PAD fue menor en los sujetos >80 años ($79 \pm 10,5$) y mayor en los sujetos <70 años ($81,7 \pm 9,5$).

Tabla 38. Valores de las PAS y la PAD según grupos de edad

	<70 años	70-75 años	75-80 años	>80 años	P-valor
Presión arterial sistólica (mmHg)					
N	214	189	210	273	
Media (DE)	138,0 (16,1)	142,9 (19,8)	145,0 (19,9)	142,9 (19,6)	0,0013
I.C. 95% de la media	(135,8 ; 140,2)	(140,0 ; 145,7)	(142,3 ; 147,7)	(140,5 ; 145,2)	
Mediana (P25/P75)	138,5 (130,0/150,0)	140,0 (130,0/156,0)	140,0 (130,0/159,0)	140,0 (130,0/157,0)	
Pacientes que tenían los valores de la PAS dentro del rango normal					
N	214	189	210	273	
Rango normal (Con DM PAS<130, Sin DM PAS<140)	88 (41,1%)	65 (34,4%)	70 (33,3%)	108 (39,6%)	0,2587
Fuera de la normalidad	126 (58,9%)	124 (65,6%)	140 (66,7%)	165 (60,4%)	
Presión arterial diastólica (mmHg)					
N	214	189	210	273	
Media (DE)	81,7 (9,5)	79,9 (10,8)	81,5 (11,4)	79,0 (10,5)	0,0150
I.C. 95% de la media	(80,4 ; 83,0)	(78,3 ; 81,4)	(80,0 ; 83,0)	(77,8 ; 80,3)	
Mediana (P25/P75)	80,0 (75,0/89,0)	80,0 (70,0/87,0)	80,0 (75,0/90,0)	80,0 (70,0/85,0)	
Pacientes que tenían los valores de la PAD dentro del rango normal					
N	214	189	210	273	
Rango normal (Con DM PAD<80, Sin DM PAD<90)	132 (61,7%)	132 (69,8%)	128 (61,0%)	196 (71,8%)	0,0234
Fuera de la normalidad	82 (38,3%)	57 (30,2%)	82 (39,0%)	77 (28,2%)	

Pacientes que tenían la presión arterial dentro del rango normal					
N	214	189	210	273	
Rango normal (PAS y PAD Rango normal)	72 (33,6%)	58 (30,7%)	60 (28,6%)	97 (35,5%)	0,3866
Fuera de la normalidad	142 (66,4%)	131 (69,3%)	150 (71,4%)	176 (64,5%)	
Nivel de la presión arterial					
N	214	189	210	273	
Óptima	12 (5,6%)	9 (4,8%)	7 (3,3%)	11 (4,0%)	0,0764
Normal	28 (13,1%)	23 (12,2%)	22 (10,5%)	42 (15,4%)	
Normal-alta	51 (23,8%)	38 (20,1%)	39 (18,6%)	54 (19,8%)	
hta grado 1 o leve	91 (42,5%)	72 (38,1%)	88 (41,9%)	102 (37,4%)	
HTA grado 2 o moderada	30 (14,0%)	37 (19,6%)	34 (16,2%)	49 (17,9%)	
HTA grado 3 o grave	2 (0,9%)	10 (5,3%)	20 (9,5%)	15 (5,5%)	
Pacientes con hipertensión arterial sistólica aislada					
N	214	189	210	273	
Sí	71 (33,2%)	75 (39,7%)	84 (40,0%)	104 (38,1%)	0,4451
Grado de la hipertensión arterial sistólica aislada					
N	71	75	84	104	
Grado 1	58 (81,7%)	47 (62,7%)	61 (72,6%)	67 (64,4%)	0,0742
Grado 2	12 (16,9%)	24 (32,0%)	16 (19,0%)	31 (29,8%)	
Grado 3	1 (1,4%)	4 (5,3%)	7 (8,3%)	6 (5,8%)	

En la Figura 11 se representa la categorización de la PA por grupos de edad y en la Figura 12 la categorización de la presión arterial aislada. Como hemos comentado anteriormente, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de ambos parámetros analizados.

Figura 11. Categorización de la PA por grupos de edad

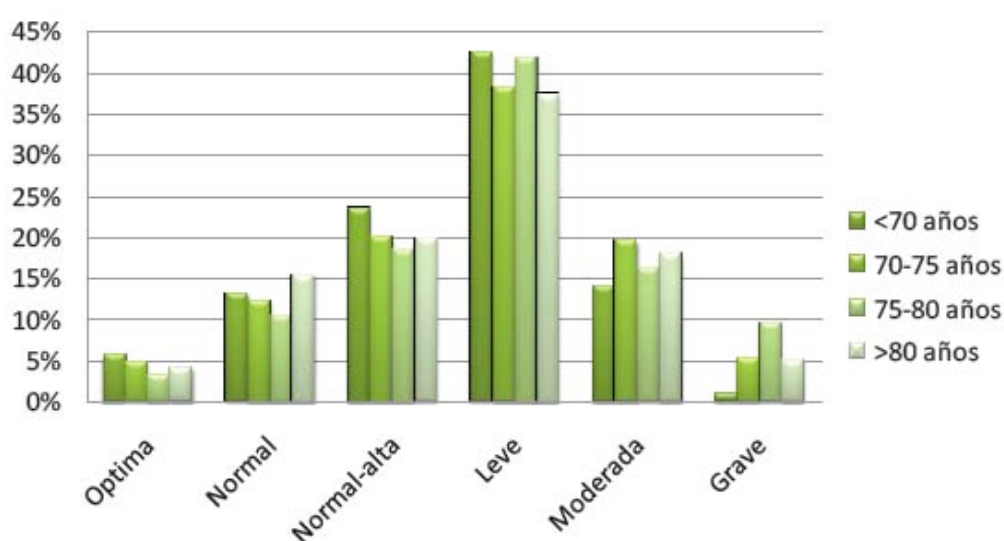
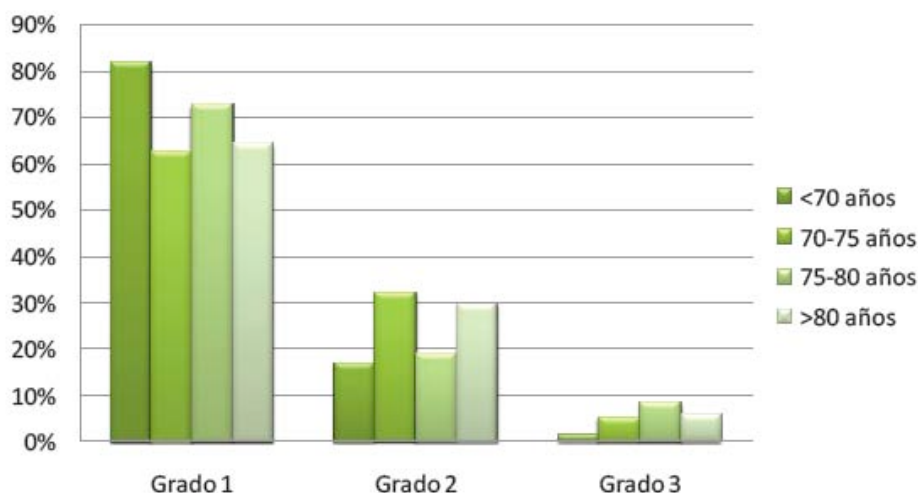


Figura 12. Categorización de la HTA sistólica aislada por grupos de edad



V.4.4.2 PERFIL LIPÍDICO (Tabla 39)

Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de edad en cuanto a la categorización de los niveles de colesterol total, los niveles de c-LDL y el porcentaje de sujetos que presentaban rango normal en el c-LDL ($p < 0,05$).

En cuanto al nivel de colesterol total, cuando éste era igual o mayor de 240mg/dL, el porcentaje de pacientes jóvenes con este nivel de colesterol fue mayor y, conforme aumentaba la edad, disminuía su porcentaje (24% versus 16,3%).

Mientras que en el nivel medio de c-LDL no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de edad, sí se observó una $p = 0,0002$ cuando los valores de c-LDL se categorizaron mediante el riesgo estimado de Framingham. Entonces se pudo observar que, cuanto mayor es la edad de los pacientes, mayor es el porcentaje de sujetos fuera del rango de la normalidad.

En cuanto al nivel de c-HDL, triglicéridos y los valores de colesterol no HDL, no se observó diferencias entre los grupos de edad.

Tabla 39. Valores de colesterol y triglicéridos por grupos de edad

	<70 años	70-75 años	75-80 años	>80 años	P-valor
Colesterol total (mg/dl)					
N	208	185	208	264	
Media (DE)	206,9 (45,1)	201,9 (37,7)	206,5 (39,4)	200,8 (38,8)	0,2609
I.C. 95% de la media	(200,7 ; 213,0)	(196,4 ; 207,3)	(201,1 ; 211,9)	(196,1 ; 205,5)	
Mediana (P25/P75)	201,0 (179,0/232,5)	197,0 (174,0/231,0)	206,0 (181,0/223,5)	198,2 (175,0/223,5)	
Nivel del colesterol total (mg/dL)					
N	208	185	208	264	
Deseable	94 (45,2%)	97 (52,4%)	87 (41,8%)	135 (51,1%)	0,0105
En el límite alto	64 (30,8%)	49 (26,5%)	88 (42,3%)	86 (32,6%)	
Alto	50 (24,0%)	39 (21,1%)	33 (15,9%)	43 (16,3%)	
Pacientes con valores de colesterol total dentro del rango normal					
N	208	185	208	264	
Rango normal (<200)	94 (45,2%)	97 (52,4%)	87 (41,8%)	135 (51,1%)	0,0974
Rango fuera de la normalidad (≥ 200)	114 (54,8%)	88 (47,6%)	121 (58,2%)	129 (48,9%)	

V. RESULTADOS

Colesterol LDL (mg/dl)					
N	197	178	197	248	
Media (DE)	127,4 (39,1)	124,0 (34,0)	131,7 (32,0)	124,7 (32,8)	0,1040
I.C. 95% de la media	(121,9 ; 132,9)	(118,9 ; 129,0)	(127,2 ; 136,2)	(120,6 ; 128,8)	
Mediana (P25/P75)	125,0 (96,0/152,0)	120,5 (96,0/148,0)	130,0 (110,0/155,0)	124,0 (99,0/141,1)	
Nivel del colesterol LDL (mg/dL)					
N	197	178	197	248	
Óptimo	53 (26,9%)	50 (28,1%)	28 (14,2%)	63 (25,4%)	0,0046
Cercano a lo normal	62 (31,5%)	52 (29,2%)	67 (34,0%)	77 (31,0%)	
En el límite alto	39 (19,8%)	47 (26,4%)	64 (32,5%)	74 (29,8%)	
Alto	26 (13,2%)	24 (13,5%)	30 (15,2%)	22 (8,9%)	
Muy alto	17 (8,6%)	5 (2,8%)	8 (4,1%)	12 (4,8%)	
Pacientes con valores de colesterol LDL dentro del rango normal*					
N	195	177	194	245	
Rango normal	91 (46,7%)	66 (37,3%)	49 (25,3%)	89 (36,3%)	0,0002
Rango fuera de la normalidad	104 (53,3%)	111 (62,7%)	145 (74,7%)	156 (63,7%)	
Colesterol HDL (mg/dl)					
N	203	179	203	254	
Media (DE)	51,3 (13,4)	54,3 (15,4)	54,9 (16,8)	53,6 (14,7)	0,0922
I.C. 95% de la media	(49,5 ; 53,2)	(52,0 ; 56,6)	(52,6 ; 57,2)	(51,8 ; 55,4)	
Mediana (P25/P75)	50,0 (43,0/59,0)	52,0 (43,0/61,0)	53,0 (44,0/60,0)	51,0 (45,0/60,0)	

Nivel del colesterol HDL (mg/dL)					
N	203	179	203	254	
Bajo	33 (16,3%)	24 (13,4%)	31 (15,3%)	35 (13,8%)	0,9238
Normal	120 (59,1%)	103 (57,5%)	114 (56,2%)	152 (59,8%)	
Alto	50 (24,6%)	52 (29,1%)	58 (28,6%)	67 (26,4%)	
Pacientes con valores de colesterol HDL dentro del rango normal					
N	201	179	203	251	
Rango normal (Hombres <40 y Mujeres <50)	64 (31,8%)	49 (27,4%)	57 (28,1%)	71 (28,3%)	0,7622
Rango fuera de la normalidad	137 (68,2%)	130 (72,6%)	146 (71,9%)	180 (71,7%)	
Colesterol no HDL (mg/dl)					
N	203	179	203	253	
Media (DE)	155,6 (46,7)	148,1 (38,0)	152,4 (38,2)	148,0 (38,9)	0,1612
I.C. 95% de la media	(149,1 ; 162,0)	(142,5 ; 153,7)	(147,1 ; 157,7)	(143,2 ; 152,8)	
Mediana (P25/P75)	150,4 (126,0/180,0)	140,0 (120,0/172,0)	150,0 (130,0/173,0)	144,0 (123,0/171,0)	
Nivel del colesterol no HDL (mg/dL)					
N	203	179	203	253	
Deseable	55 (27,1%)	63 (35,2%)	50 (24,6%)	78 (30,8%)	0,1168
Alto	148 (72,9%)	116 (64,8%)	153 (75,4%)	175 (69,2%)	
Pacientes con valores de colesterol no HDL dentro del rango normal**					
N	201	178	200	249	
Rango normal	86 (42,8%)	81 (45,5%)	71 (35,5%)	113 (45,4%)	0,1374
Rango fuera de la normalidad	115 (57,2%)	97 (54,5%)	129 (64,5%)	136 (54,6%)	

Triglicéridos (mg/dl)					
N	184	175	193	249	
Media (DE)	152,2 (82,5)	142,3 (65,0)	141,3 (65,8)	134,6 (65,8)	0,0815
I.C. 95% de la media	(140,1 ; 164,2)	(132,6 ; 152,0)	(131,9 ; 150,6)	(126,3 ; 142,8)	
Mediana (P25/P75)	136,5 (98,0/186,5)	130,0 (100,0/180,0)	132,0 (98,0/170,0)	125,0 (85,0/173,0)	
Pacientes con valores de triglicéridos dentro del rango normal					
N	184	175	193	249	
Rango normal (<150)	108 (58,7%)	108 (61,7%)	117 (60,6%)	160 (64,3%)	0,6876
Rango fuera de la normalidad (≥150)	76 (41,3%)	67 (38,3%)	76 (39,4%)	89 (35,7%)	

*Colesterol LDL: Pacientes con 0-1 factor de riesgo y riesgo Framingham <10%; Rango normal: C-LDL<160, Rango fuera de la normalidad: C-LDL ≥160; Pacientes con 2 o más factores de riesgo o riesgo Framingham 10%-20%; Rango normal: C-LDL<130, Rango fuera de la normalidad: C-LDL ≥130; Pacientes con antecedentes personales de enfermedad cardiovascular o diabetes o riesgo Framingham>20%; Rango normal: C-LDL<100, Rango fuera de la normalidad: C-LDL ≥100.

**Colesterol No HDL: Pacientes con 0-1 factor de riesgo y riesgo Framingham <10%; Rango normal: C. no HDL<190, Rango fuera de la normalidad: C. no HDL ≥190; Pacientes con 2 o más factores de riesgo o riesgo Framingham 10%-20%; Rango normal: C. no HDL<160, Rango fuera de la normalidad: C. no HDL ≥160, Pacientes con antecedentes personales de enfermedad cardiovascular o diabetes o riesgo Framingham>20%; Rango normal: C. no HDL<130, Rango fuera de la normalidad: C no HDL ≥130.

V.4.5 RIESGO Y PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR (Tabla 40)

En cuanto a los antecedentes personales de enfermedad coronaria u otras formas clínicas de enfermedad arterosclerótica, aunque en general no hubieron diferencias importantes entre los diversos grupos de edad, sí los hubo en el antecedente de ictus. Mientras que en los pacientes <70 años, el riesgo era de tan sólo del 9%, en los pacientes >80 años la incidencia fue del 32,6%.

De entre los diferentes grupos de edad, la hipercolesterolemia y la HTA fueron estadísticamente significativas; mientras que la hipercolesterolemia fue mayor en los pacientes <70 años, la HTA fue más frecuente en los sujetos de más de 80 años, 37,4% y 81,9%, respectivamente. Por el contrario, la presencia de diabetes no fue estadísticamente significativa para ningún grupo.

La presencia de tratamiento antitrombótico fue más frecuente en los mayores de 80 años ($p=0,02$). Si nos fijamos, el porcentaje de pacientes con este tipo de tratamiento, cuando tenían <70 años era de 29,7, mientras que en los >80 años fue del 39,9. En cuanto al tipo de tratamiento, ni los antiagregantes ni los anticoagulantes presentaron diferencias estadísticamente significativas según los grupos de edad.

Tabla 40. Riesgo y patología cardiovascular según grupos de edad

	<70 años	70-75 años	75-80 años	>80 años	P-valor
Antecedentes personales de enfermedad coronaria u otras formas clínicas de enfermedad arterosclerótica*					
N	211	191	218	276	
Sí	83 (39,3%)	77 (40,3%)	86 (39,4%)	93 (33,7%)	0,3988
Tipo*					
N	78	74	86	89	
IAM	14 (17,9%)	12 (16,2%)	16 (18,6%)	20 (22,5%)	0,7684
Angina	16 (20,5%)	8 (10,8%)	22 (25,6%)	18 (20,2%)	0,1300
ICTUS	7 (9,0%)	22 (29,7%)	17 (19,8%)	29 (32,6%)	0,0013
Arteriopatía periférica	16 (20,5%)	17 (23,0%)	15 (17,4%)	15 (16,9%)	0,7414
Desconocido	29 (37,2%)	20 (27,0%)	23 (26,7%)	14 (15,7%)	0,0027
Tipo angina					
N	15	7	18	14	
Estable	9 (60,0%)	6 (85,7%)	14 (77,8%)	11 (78,6%)	0,5092
Inestable	6 (40,0%)	1 (14,3%)	4 (22,2%)	3 (21,4%)	

V. RESULTADOS

Antecedentes familiares de aterosclerosis					
N	211	191	218	276	
Sí	50 (23,7%)	40 (20,9%)	42 (19,3%)	49 (17,8%)	0,4221
Tratamiento antitrombótico**					
N	212	191	218	276	
Sí	63 (29,7%)	78 (40,8%)	94 (43,1%)	110 (39,9%)	0,0230
Tipo**					
N	63	78	94	110	
Aspirina	44 (68,9%)	44 (56,4%)	55 (58,5%)	67 (60,9%)	0,3916
Clopidogrel	11 (17,5%)	11 (14,1%)	22 (23,4%)	19 (17,3%)	0,4456
Otros antiagregantes	9 (14,3%)	13 (16,7%)	12 (12,8%)	14 (12,7%)	0,8652
Anticoagulantes	8 (12,7%)	18 (23,1%)	19 (20,2%)	20 (18,2%)	0,4545
Diabetes					
N	211	191	218	276	
Sí	64 (30,3%)	53 (27,7%)	66 (30,3%)	64 (23,2%)	0,2345
Tipo diabetes					
N	62	53	66	64	
Tipo 1	4 (6,5%)	2 (3,8%)	3 (4,6%)	3 (4,7%)	0,9213
Tipo 2	58 (93,5%)	51 (96,2%)	63 (95,5%)	61 (95,3%)	
Hipercolesterolemia					
N	211	191	218	276	
Sí	79 (37,4%)	71 (37,2%)	73 (33,5%)	58 (21,0%)	0,0001
Hipertensión arterial					
N	214	191	218	276	
Sí	144 (67,3%)	153 (80,1%)	175 (80,3%)	226 (81,9%)	0,0005
¿Hipertensión arterial controlada?					
N	144	153	175	226	
Sí (PAS/PAD por debajo de 140/90)	52 (36,1%)	75 (49,0%)	75 (42,9%)	101 (44,7%)	0,154
No	92 (63,9%)	78 (51,0%)	100 (57,1%)	125 (55,3%)	
Tabaquismo					
N	189	172	202	250	
No fumador	106 (56,1%)	102 (59,3%)	133 (65,8%)	180 (72,0%)	0,0002
Ex-fumador	47 (24,9%)	49 (28,5%)	53 (26,2%)	55 (22,0%)	
Fumador activo	36 (19,0%)	21 (12,2%)	16 (7,9%)	15 (6,0%)	

*Hay pacientes que indicaron más de un antecedente personal de enfermedad coronaria.

** Hay pacientes que indicaron más de un tratamiento antitrombótico.

Finalmente, en el tabaquismo sí se pudo distinguir una clara diferencia significativa ($p=0,0002$). Los fumadores activos tuvieron una presencia del 19% en el grupo de menor edad mientras que en el de más años fue del 6%. Así mismo, el grupo de exfumadores fue aumentando conforme la edad.

V.4.6 TRATAMIENTO CARDIOVASCULAR

De la tabla 41 a la 45 (Tabla 42-45, anexo IV) se describen los tratamientos cardiovasculares recibidos. Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de edad en cuanto al número de sujetos que tomaban o habían tomado tratamiento cardiovascular, siendo del 60,3% en los sujetos <70 años y del 72,1% en los sujetos >80 años ($p < 0,005$).

Cabe destacar además que, el ácido acetilsalicílico y la atorvastatina fueron los fármacos más frecuentemente tomados (antes y durante el estudio) desde los pacientes <70 años hasta los 80, mientras que, a partir de esta edad, el enalapril sustituyó a la atorvastatina como el segundo tratamiento cardiovascular más frecuentemente administrado.

Tabla 41. Tratamiento cardiovascular según grupos de edad

	<70 años	70-75 años	75-80 años	>80 años	P-valor
Tratamiento cardiovascular					
N	214	191	218	276	
Sí	129 (60,3%)	143 (74,9%)	160 (73,4%)	199 (72,1%)	0,0035
Número de tratamientos cardiovasculares por paciente					
N	129	143	160	199	
1	45 (34,9%)	56 (39,2%)	56 (35,0%)	81 (40,7%)	0,1481
2	48 (37,2%)	39 (27,3%)	42 (26,3%)	46 (23,1%)	
3	22 (17,1%)	23 (16,1%)	32 (20,0%)	34 (17,1%)	
4	4 (3,1%)	19 (13,3%)	21 (13,1%)	27 (13,6%)	
5	7 (5,4%)	4 (2,8%)	6 (3,8%)	4 (2,0%)	
6	2 (1,6%)	2 (1,4%)	3 (1,9%)	6 (3,0%)	
7	1 (0,8%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
9	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	1 (0,5%)	
Número de tratamientos cardiovasculares					
N	129	143	160	199	
Media (DE)	2,1 (1,3)	2,2 (1,2)	2,3 (1,3)	2,3 (1,4)	0,7350
I.C. 95% de la media	(1,9 ; 2,4)	(2,0 ; 2,4)	(2,1 ; 2,5)	(2,1 ; 2,4)	
Mediana (P25/P75)	2,0 (1,0/3,0)	2,0 (1,0/3,0)	2,0 (1,0/3,0)	2,0 (1,0/3,0)	

V.4.7 CALCULADORAS DE RIESGO CARDIOVASCULAR

V.4.7.1 MODELO FRAMINGHAM (Tabla 46)

El riesgo de enfermedad coronaria a los 10 años calculado a través del modelo de Framingham se categoriza en: riesgo bajo (<10%), riesgo moderado (10-20%) y riesgo alto (>20%).

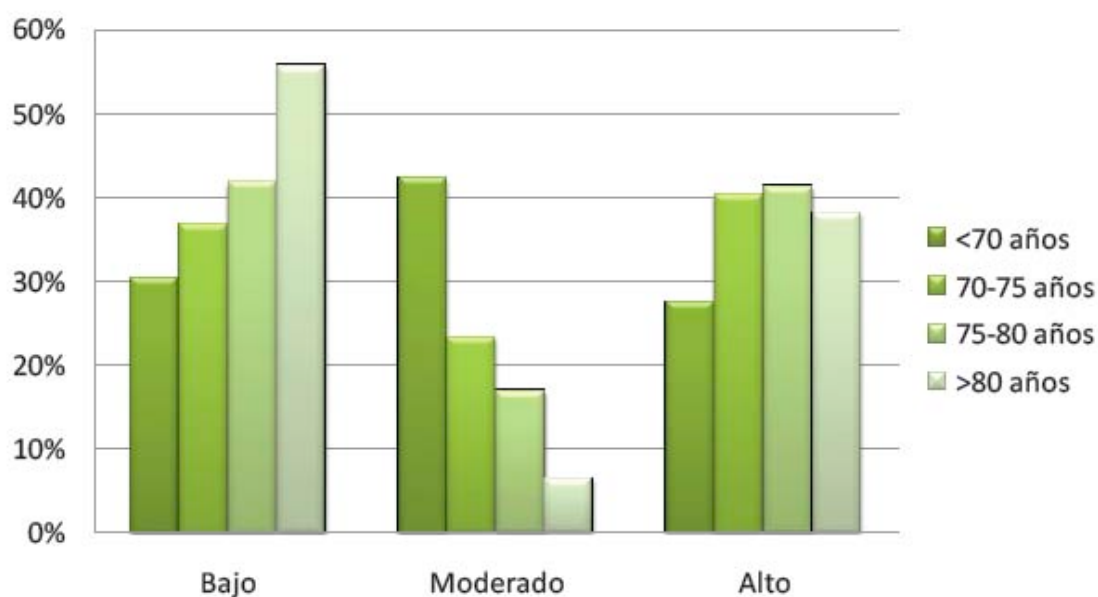
Se observó que a mayor edad mayor era el riesgo cardiovascular, siendo de 17,2% ($\pm 12,3$) en los sujetos <70 años y de 21% ($\pm 18,8$) en sujetos entre 75-80 años, exceptuando los sujetos >80 años en los que el riesgo medio fue de 19,9% ($\pm 22,0$), aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Tabla 46. Riesgo cardiovascular según Framingham por grupos de edad

	<70 años	70-75 años	75-80 años	>80 años	P-valor
Riesgo de enfermedad coronaria a 10 años					
N	175	164	184	221	0,2145
Media (DE)	17,2 (12,3)	18,7 (13,4)	21,0 (18,8)	19,9 (22,0)	
I.C. 95% de la media	(15,4 ; 19,1)	(16,7 ; 20,8)	(18,2 ; 23,7)	(16,9 ; 22,8)	
Mediana (P25/P75)	14,6 (9,2/21,5)	15,1 (8,3/25,7)	13,8 (5,8/30,6)	7,5 (3,0/35,4)	
Riesgo de enfermedad coronaria a 10 años					
N	175	164	184	221	<0,0001
Bajo	53 (30,3%)	60 (36,6%)	77 (41,8%)	123 (55,7%)	
Moderado	74 (42,3%)	38 (23,2%)	31 (16,8%)	14 (6,3%)	
Alto	48 (27,4%)	66 (40,2%)	76 (41,3%)	84 (38,0%)	

En la figura 13 se representa la estratificación del riesgo a los 10 años siguiendo la agrupación por edad.

Figura 13. Riesgo cardiovascular según modelo Framingham



V.4.7.2 GUÍAS NCEP ATP III

En la tabla 47 se describen los factores de riesgo cardiovascular según las guías NCEP ATP III. Se observaron diferencias estadísticamente significativa entre los distintos grupos de edad en cuanto al tabaquismo ($p < 0,0001$), la HTA ($p = 0,001$), la edad ($p < 0,0001$) y los antecedentes personales de EC y otras enfermedades clínicas ateroscleróticas o DM ($p = 0,01$). La única variable en la que no se observaron diferencias estadísticamente significativas según los grupos de edad fue la del nivel de c-HDL.

Tabla 47. Factores de riesgo según guías NCEP ATP III por grupos de edad

	<70 años	70-75 años	75-80 años	>80 años	P-valor
Pacientes fumadores					
N	189	172	202	250	
Sí	36 (19,0%)	21 (12,2%)	16 (7,9%)	15 (6,0%)	<0,0001
Pacientes hipertensos (PAS/PAD>140/90) o en tratamiento antihipertensivo					
N	214	190	210	274	
Sí	140 (65,4%)	143 (75,3%)	170 (81,0%)	215 (78,5%)	0,0010
Pacientes con colesterol HDL menor a 40 mg/dL					
N	214	191	218	276	
Sí	33 (15,4%)	24 (12,6%)	31 (14,2%)	35 (12,7%)	0,7923
Hombres con edad ≥ 45 años o mujeres con edad ≥55 años					
N	214	191	218	276	
Sí	206 (96,3%)	191 (100,0%)	218 (100,0%)	276 (100,0%)	<0,0001
Número de factores de riesgo					
N	214	191	218	276	
Media (DE)	1,9 (0,7)	2,0 (0,6)	2,0 (0,6)	2,0 (0,6)	0,8076
I.C. 95% de la media	(1,8 ; 2,0)	(1,9 ; 2,1)	(1,9 ; 2,1)	(1,9 ; 2,0)	
Mediana (P25/P75)	2,0 (1,0/2,0)	2,0 (2,0/2,0)	2,0 (2,0/2,0)	2,0 (2,0/2,0)	
Número de factores de riesgo*					
N	214	191	218	276	
0	2 (0,9%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,0809
1	54 (25,2%)	38 (19,9%)	42 (19,3%)	51 (18,5%)	
2	119 (55,6%)	120 (62,8%)	137 (62,8%)	186 (67,4%)	
3	33 (15,4%)	31 (16,2%)	37 (17,0%)	38 (13,8%)	
4	6 (2,8%)	2 (1,1%)	2 (0,9%)	1 (0,4%)	
Pacientes con antecedentes personales de EC y otras formas clínicas de enfermedad aterosclerótica o DM					
N	211	191	218	276	
Sí	134 (63,5%)	128 (67,0%)	137 (62,8%)	147 (53,3%)	0,0133

*Rango 0-4; Pacientes fumadores; Pacientes con hipertensión arterial (PAS/PAD>140/90) o en tratamiento antihipertensivo; Pacientes con colesterol HDL menor a 40 mg/dL; Hombres con edad ≥ 45 años o mujeres con edad ≥55 años.

V.5 ANÁLISIS SEGÚN TRATAMIENTO PARA LA DMAE

Para este análisis, de los 901 pacientes evaluables, se seleccionaron aquellos que tomaban tratamiento farmacológico para la DMAE en monoterapia en el momento del estudio; fueron un total de 410 sujetos. El tratamiento con antiangiogénicos fue el principal tipo de terapia. El 46,3% de los pacientes se trataban con ranibizumab, mientras que el 24,4% fue con pegaptanib sódico y el 6,6% con bevacizumab (Tabla 48).

Dada la poca utilización del bevacizumab en los sujetos de la muestra, se decidió realizar comparaciones entre el grupo tratado con ranibizumab y pegaptanib sódico, con un 65,5% y 34,5%, respectivamente (Tabla 49).

Tabla 48. Tratamiento farmacológico para la DMAE en monoterapia

	(N=410)
Ranibizumab	190 (46,3%)
Pegaptanib Sódico	100 (24,4%)
Vitaminas con minerales	42 (10,2%)
Bevacizumab	27 (6,6%)
Terapia fotodinámica	15 (3,7%)
Vitaminas	12 (2,9%)
Ácido ascórbico / Betacaroteno / Copper / Riboflavina / Selenio / Tocoferol / Zinc	9 (2,2%)
Triamcinolona	6 (1,5%)
Verteporfina	4 (1,0%)
Ácido ascórbico / Retinol / Tocoferol	3 (0,7%)
Antioxidantes	1 (0,2%)
Todo el resto de los productos terapéuticos	1 (0,2%)

Tabla 49. Grupo de análisis según tratamiento antiangiogénico para la DMAE

	(N=290)
Ranibizumab	190 (65,5%)
Pegaptanib	100 (34,5%)

V.5.1 DATOS DESCRIPTIVOS

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto la edad, el sexo, ni la raza (Tabla 50).

Tabla 50. Datos de la DMAE neovascular

	Ranibizumab	Pegaptanib	P-valor
Edad (años)			
N	190	100	
Media (DE)	76,0 (8,9)	76,2 (7,9)	0,8584
I.C. 95% de la media	(74,8 ; 77,3)	(74,7 ; 77,8)	
Mediana (P25/P75)	77,5 (71,0/82,0)	77,0 (71,5/82,5)	
Sexo			
N	188	98	
Mujer	109 (58,0%)	54 (55,1%)	0,6409
Hombre	79 (42,0%)	44 (44,9%)	
Raza			
N	187	98	
Caucásica	183 (97,9%)	95 (96,9%)	0,2854
Hispanoamericana	2 (1,1%)	3 (3,1%)	
Países Árabes	2 (1,1%)	0 (0,0%)	

V.5.2 DATOS DE LA DMAE NEOVASCULAR

El 76,8% de los sujetos en tratamiento con ranibizumab y el 89% en tratamiento con pegaptanib tenían un ojo afectado, mientras que el 23,2% con ranibizumab y el 11% con pegaptanib sódico tenían los dos ojos afectados ($p < 0,05$).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos analizados en cuanto al resto de datos de la DMAE analizados (Tabla 51).

Tabla 51. Datos de la DMAE neovascular

	Ranibizumab	Pegabtanib	P-valor
Edad (años) en que se diagnosticó DMAE			
N	173	73	0,5780
Media (DE)	76,0 (8,3)	76,6 (7,4)	
I.C. 95% de la media	(74,8 ; 77,3)	(74,9 ; 78,4)	
Mediana (P25/P75)	77,4 (71,6/81,9)	77,0 (71,6/81,9)	
Tiempo (años) transcurrido desde el diagnóstico de DMAE hasta inicio del estudio			
N	173	73	0,9712
Media (DE)	0,6 (1,1)	0,6 (0,7)	
I.C. 95% de la media	(0,4 ; 0,8)	(0,4 ; 0,8)	
Mediana (P25/P75)	0,2 (0,1/0,6)	0,4 (0,1/1,0)	
Localización*			
N	186	97	0,1845
Yuxtafoveal	56 (30,1%)	22 (22,7%)	
Subfoveal	159 (85,4%)	77 (79,4%)	
Extrafoveal	11 (5,9%)	6 (6,2%)	
Subtipo de la lesión**			
N	178	93	0,0932
Predominantemente clásica	107 (60,1%)	46 (49,5%)	
Mínimamente clásica	38 (21,3%)	28 (30,1%)	
Ocultas	66 (37,1%)	27 (29,0%)	
Tamaño de la lesión (micras)			
N	203	107	0,1349
Media (DE)	2.223,7 (1.690,3)	1.908,9 (1.880,0)	
I.C. 95% de la media	(1.989,8 ; 2.457,6)	(1.548,6 ; 2.269,2)	
Mediana (P25/P75)	2.000,0 (800,0/3.207,0)	1.500,0 (365,0/2.900,0)	
Agudeza de la lesión			
N	214	107	0,8920
Media (DE)	0,2 (0,2)	0,2 (0,2)	
I.C. 95% de la media	(0,2 ; 0,2)	(0,2 ; 0,2)	
Mediana (P25/P75)	0,2 (0,1/0,3)	0,2 (0,1/0,3)	

*Un paciente podía tener más de una localización

**Un paciente podía tener más de un subtipo de lesión

V.5.3 TRATAMIENTOS PARA LA DMAE Y/O OTROS OFTALMOLÓGICOS

No hubo diferencias estadísticamente significativas en los tratamiento quirúrgicos a los que se sometieron los pacientes (Tabla 52) (Tabla 53 y 54, anexo IV).

En cuanto al tiempo de duración del tratamiento con antiangiogénicos, tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 55).

Tabla 52. Tratamiento quirúrgico según grupo de fármacos antiangiogénicos

	Ranibizumab	Pegabtanib	P-valor
Tratamiento quirúrgico			
N	190	100	
Sí	5 (2,6%)	2 (2,0%)	0,7391
Número de tratamientos quirúrgicos por paciente			
N	5	2	
1	4 (80,0%)	2 (100,0%)	0,4945
2	1 (20,0%)	0 (0,0%)	
Número de tratamientos quirúrgicos			
N	5	2	
Media (DE)	1,2 (0,4)	1,0 (0,0)	0,3739
I.C. 95% de la media	(0,6 ; 1,8)	(- ; -)	
Mediana (P25/P75)	1,0 (1,0/1,0)	1,0 (1,0/1,0)	

Tabla 55. Duración del tratamiento antiangiogénico por grupos

	Ranibizumab	Pegabtanib	P-valor
Tiempo (meses) de duración del tratamiento			
N	101	50	
Media (DE)	2,8 (6,3)	3,0 (3,7)	0,8147
I.C. 95% de la media	(1,5 ; 4,0)	(1,9 ; 4,0)	
Mediana (P25/P75)	1,7 (0,2/2,6)	2,8 (0,0/3,6)	

V.5.4 VARIABLES CARDIOVASCULARES

V.5.4.1 PRESIÓN ARTERIAL

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento analizados en cuanto a ningún tipo de categorización de HTA (Tabla 56).

Tabla 56. Valores de PAS y PAD según grupos de tratamiento con antiangiogénicos

	Ranibizumab	Pegabtanib	P-valor
Presión arterial sistólica (mmHg)			
N	190	99	
Media (DE)	142,9 (20,4)	141,5 (19,0)	0,5783
I.C. 95% de la media	(140,0 ; 145,8)	(137,8 ; 145,3)	
Mediana (P25/P75)	140,0 (130,0/159,0)	140,0 (129,0/155,0)	
Pacientes que tenían los valores de la PAS dentro del rango normal			
N	190	99	
Rango normal (Con DM PAS<130, Sin DM PAS<140)	73 (38,4%)	39 (39,4%)	0,8720
Fuera de la normalidad	117 (61,6%)	60 (60,6%)	
Presión arterial diastólica (mmHg)			
N	190	99	
Media (DE)	80,0 (9,9)	77,7 (12,1)	0,0977
I.C. 95% de la media	(78,6 ; 81,5)	(75,3 ; 80,1)	
Mediana (P25/P75)	80,0 (73,0/85,0)	80,0 (70,0/85,0)	
Pacientes que tenían los valores de la PAD dentro del rango normal			
N	190	99	
Rango normal (Con DM PAD<80, Sin DM PAD<90)	133 (70,0%)	70 (70,7%)	0,9007
Fuera de la normalidad	57 (30,0%)	29 (29,3%)	
Pacientes que tenían la presión arterial dentro del rango normal			
N	190	99	
Rango normal (PAS y PAD Rango normal)	66 (34,7%)	34 (34,3%)	0,9468
Fuera de la normalidad	124 (65,3%)	65 (65,7%)	
Nivel de la presión arterial			
N	190	99	
Óptima	11 (5,8%)	3 (3,0%)	0,5918
Normal	27 (14,2%)	21 (21,2%)	
Normal-alta	35 (18,4%)	18 (18,2%)	
HTA grado 1 o leve	72 (37,9%)	36 (36,4%)	
HTA grado 2 o moderada	34 (17,9%)	14 (14,1%)	
HTA grado 3 o grave	11 (5,8%)	7 (7,1%)	
Pacientes que tenían hipertensión arterial sistólica aislada			
N	190	99	
No	114 (60,0%)	61 (61,6%)	0,7896
Sí	76 (40,0%)	38 (38,4%)	
Grado de la hipertensión arterial sistólica aislada			
N	76	38	
Grado 1	48 (63,2%)	27 (71,1%)	0,5693
Grado 2	23 (30,3%)	10 (26,3%)	
Grado 3	5 (6,6%)	1 (2,6%)	

V.5.4.2 PERFIL LIPÍDICO

Tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos tratamientos en cuanto a ningún subtipo de colesterol (Tabla 57).

Tabla 57. Valores de colesterol y triglicéridos según grupos de tratamiento con antiangiogénicos

	Ranibizumab	Pegaptanib	P-valor
Colesterol total (mg/dl)			
N	189	100	
Media (DE)	204,1 (43,1)	203,5 (46,1)	0,9118
I.C. 95% de la media	(197,9 ; 210,3)	(194,4 ; 212,7)	
Mediana (P25/P75)	202,0 (177,0/232,0)	197,0 (173,5/228,5)	
Nivel del colesterol total (mg/dL)			
N	189	100	
Deseable	86 (45,5%)	51 (51,0%)	0,6680
En el límite alto	62 (32,8%)	30 (30,0%)	
Alto	41 (21,7%)	19 (19,0%)	
Pacientes con valores de colesterol total dentro del rango normal			
N	189	100	
Rango normal (<200)	86 (45,5%)	51 (51,0%)	0,3732
Rango fuera de la normalidad (≥200)	103 (54,5%)	49 (49,0%)	
Colesterol LDL (mg/dl)			
N	185	90	
Media (DE)	126,6 (34,8)	129,9 (33,7)	0,4625
I.C. 95% de la media	(121,6 ; 131,7)	(122,8 ; 136,9)	
Mediana (P25/P75)	121,0 (99,0/148,0)	125,5 (112,0/146,2)	
Nivel del colesterol LDL (mg/dL)			
N	185	90	
Óptimo	47 (25,4%)	15 (16,7%)	0,3390
Cercano a lo normal	58 (31,4%)	37 (41,1%)	
En el límite alto	45 (24,3%)	24 (26,7%)	
Alto	23 (12,4%)	8 (8,9%)	
Muy alto	12 (6,5%)	6 (6,7%)	
Pacientes con valores de colesterol LDL dentro del rango normal*			
N	159	83	
No	98 (61,6%)	59 (71,1%)	0,143
Sí	61 (38,4%)	24 (28,9%)	

V. RESULTADOS

Colesterol HDL (mg/dl)			
N	185	91	
Media (DE)	53,5 (14,7)	52,4 (13,7)	0,5767
I.C. 95% de la media	(51,3 ; 55,6)	(49,6 ; 55,3)	
Mediana (P25/P75)	51,0 (43,0/60,0)	52,0 (44,0/59,0)	
Nivel del colesterol HDL (mg/dL)			
N	185	91	
Bajo	26 (14,1%)	16 (17,6%)	0,7068
Normal	109 (58,9%)	53 (58,2%)	
Alto	50 (27,0%)	22 (24,2%)	
Pacientes con valores de colesterol HDL dentro del rango normal			
N	184	90	
Rango normal (Hombres<40 y Mujeres <50)	54 (29,3%)	24 (26,7%)	0,6441
Rango fuera de la normalidad	130 (70,7%)	66 (73,3%)	
Colesterol no HDL (mg/dl)			
N	185	91	
Media (DE)	150,5 (44,4)	155,8 (45,9)	0,3593
I.C. 95% de la media	(144,1 ; 157,0)	(146,3 ; 165,4)	
Mediana (P25/P75)	143,0 (123,0/177,0)	150,4 (123,0/180,0)	
Nivel del colesterol no HDL (mg/dL)			
N	185	91	
Deseable	58 (31,4%)	28 (30,8%)	0,9218
Alto	127 (68,6%)	63 (69,2%)	
Pacientes con valores de colesterol no HDL dentro del rango normal**			
N	158	84	
No	92 (58,2%)	47 (56,0%)	0,7332
Sí	66 (41,8%)	37 (44,0%)	
Triglicéridos (mg/dl)			
N	179	89	
Media (DE)	129,8 (70,1)	147,5 (85,3)	0,0934
I.C. 95% de la media	(119,5 ; 140,2)	(129,5 ; 165,4)	
Mediana (P25/P75)	120,0 (85,0/158,0)	127,0 (89,0/183,0)	
Pacientes con valores de triglicéridos dentro del rango normal			
N	179	89	
Rango normal (<150)	123 (68,7%)	53 (59,6%)	0,1367
Rango fuera de la normalidad (≥150)	56 (31,3%)	36 (40,4%)	

*Colesterol LDL: Pacientes con 0-1 factor de riesgo y riesgo Framingham <10%; Rango normal: C-LDL<160, Rango fuera de la normalidad: C-LDL ≥160; Pacientes con 2 o más factores de riesgo o riesgo Framingham 10%-20%; Rango normal: C-LDL<130, Rango fuera de la normalidad: C-LDL ≥130; Pacientes con antecedentes personales de enfermedad cardiovascular o diabetes o riesgo Framingham>20%; Rango normal: C-LDL<100, Rango fuera de la normalidad: C-LDL:≥100.

**Colesterol No HDL: Pacientes con 0-1 factor de riesgo y riesgo Framingham <10%; Rango normal: C. no HDL<190, Rango fuera de la normalidad: C. no HDL ≥190; Pacientes con 2 o más factores de riesgo o riesgo Framingham 10%-20%; Rango normal: C. no HDL<160, Rango fuera de la normalidad: C. no HDL ≥160, Pacientes con antecedentes personales de enfermedad cardiovascular o diabetes o riesgo Framingham>20%; Rango normal: C. no HDL<130, Rango fuera de la normalidad: C no HDL ≥130.

V.5.5 RIESGO Y PATOLOGIA CARDIOVASCULAR

De entre todos los factores de riesgo cardiovascular, sólo se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento en el porcentaje de sujetos con diabetes, siendo del 23,7% en los sujetos en tratamiento con ranibizumab y del 37% en los sujetos en tratamiento con pegaptanib sódico ($p=0,01$). Además, entre los diferentes tratamientos antitrombóticos, la toma de ácido acetilsalicílico sí fue estadísticamente significativa: mientras que en el grupo de ranibizumab era del 63,4%, en el grupo de pegaptanib fue del 51,1% (Tabla 58).

Tabla 58. Riesgo y patología cardiovascular según grupos de tratamiento antiangiogénico.

	Ranibizumab	Pegaptanib	P-valor
Antecedentes personales de enfermedad coronaria u otras formas clínicas de enfermedad aterosclerótica			
N	190	100	
Sí	60 (31,6%)	39 (39,0%)	0,2052
Tipo:			
N	58	38	
IAM	11 (19,0%)	9 (23,7%)	0,5777
Angina	13 (22,4%)	8 (21,1%)	0,8746
ICTUS	20 (34,5%)	12 (31,6%)	0,7679
Arteriopatía periférica	9 (15,5%)	9 (23,7%)	0,3161
Desconocido	7 (12,1%)	3 (7,9%)	0,5126
Tipo angina			
N	10	7	
Estable	7 (70,0%)	7 (100,0%)	0,1102
Inestable	3 (30,0%)	0 (0,0%)	
Antecedentes familiares de aterosclerosis			
N	190	100	
Sí	30 (15,8%)	20 (20,0%)	0,3669

V. RESULTADOS

Tratamiento antitrombótico			
N	190	100	
Sí	71 (37,4%)	47 (47,0%)	0,1125
Tipo			
N	71	47	
Aspirina	45 (63,4%)	24 (51,1%)	0,0001
Clopidogrel	12 (16,9%)	7 (14,9%)	0,0208
Otros antiagregantes	9 (12,7%)	7 (14,9%)	0,7305
Anticoagulantes	11 (15,5%)	14 (29,8%)	0,0620
Diabetes			
N	190	100	
Sí	45 (23,7%)	37 (37,0%)	0,0166
Tipo diabetes			
N	45	37	
Tipo 1	1 (2,2%)	1 (2,7%)	0,8883
Tipo 2	44 (97,8%)	36 (97,3%)	
Hipercolesterolemia			
N	190	100	
Sí	72 (37,9%)	33 (33,0%)	0,4097
Hipertensión arterial			
N	190	100	
Sí	143 (75,3%)	81 (81,0%)	0,2680
¿Hipertensión arterial controlada?			
N	143	81	
Sí (PAS<140mmHg y PAD<90mmHg)	60 (42,0%)	39 (48,1%)	0,3700
No	83 (58,0%)	42 (51,9%)	
Tabaquismo			
N	177	94	
No fumador	124 (70,1%)	59 (62,8%)	0,4600
Ex-fumador	35 (19,8%)	24 (25,5%)	
Fumador activo	18 (10,2%)	11 (11,7%)	

V.5.6 TRATAMIENTO CARDIOVASCULAR

No hubo diferencias estadísticamente significativas en el tratamiento cardiovascular agrupado por tratamientos antiangiogénicos (Tabla 59-61, anexo IV).

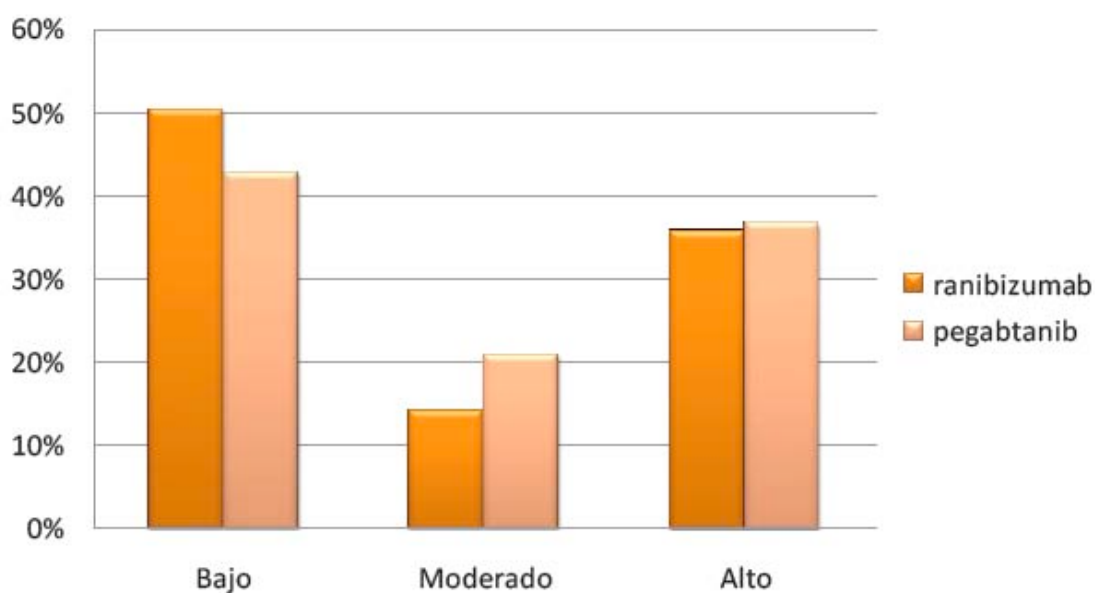
V.5.7 CALCULADORAS DE RIESGO CARDIOVASCULAR

V.5.7.1 MODELO FRAMINGHAM

Según la calculadora de riesgo cardiovascular de Framingham, el riesgo medio de sufrir una enfermedad cardiovascular en 10 años fue del 18,1 ($\pm 17,5$) en los sujetos con ranibizumab y del 19,2 ($\pm 18,3$) en los sujetos con pegaptanib. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Tampoco hubo diferencias significativas en cuanto a la estratificación según el riesgo (Tabla 62 y figura 14).

Tabla 62 y figura 14. Riesgo cardiovascular de Framingham según grupo de tratamiento

	Ranibizumab	Pegabtanib	P-valor
Riesgo de enfermedad coronaria a 10 años			
N	171	82	0,6420
Media (DE)	18,1 (17,5)	19,2 (18,3)	
I.C. 95% de la media	(15,4 ; 20,7)	(15,2 ; 23,2)	
Mediana (P25/P75)	9,9 (5,5/27,5)	15,3 (5,5/25,3)	
Riesgo de enfermedad coronaria a 10 años			
N	171	82	0,3299
Bajo	86 (50,3%)	35 (42,7%)	
Moderado	24 (14,0%)	17 (20,7%)	
Alto	61 (35,7%)	30 (36,6%)	



V.5.7.2 GUÍAS NCEP ATP III

De entre los factores de riesgo que conforman las guías NCEP ATP III no hubo ninguna variable que mantuviera una diferencia estadísticamente significativa entre los distintos grupos de tratamiento (Tabla 63).

Tabla 63. Factores de riesgo de las guías NCEP ATP III según grupos de tratamiento antiangiogénico

	Ranibizumab	Pegabtanib	P-valor
Pacientes fumadores			
N	177	94	
Sí	18 (10,2%)	11 (11,7%)	0,6976
Pacientes hipertensos (PAS/PAD>140/90) o en tratamiento antihipertensivo			
N	190	99	
Sí	140 (73,7%)	78 (78,8%)	0,3388
Pacientes con colesterol HDL menor a 40 mg/dL			
N	190	100	
Sí	26 (13,7%)	16 (16,0%)	0,5942
Hombres con edad ≥ 45 años o mujeres con edad ≥55 años			
N	190	100	
Sí	188 (98,9%)	99 (99,0%)	0,9664
Número de factores de riesgo			
N	190	100	
Media (DE)	2,0 (0,6)	2,0 (0,6)	0,2990
I.C. 95% de la media	(1,9 ; 2,0)	(1,9 ; 2,2)	
Mediana (P25/P75)	2,0 (2,0/2,0)	2,0 (2,0/2,0)	
Número de factores de riesgo*			
N	190	100	
0	0 (0,0%)	0 (0,0%)	0,1899
1	40 (21,1%)	18 (18,0%)	
2	121 (63,7%)	60 (60,0%)	
3	26 (13,7%)	22 (22,0%)	
4	3 (1,6%)	0 (0,0%)	
Pacientes con antecedentes personales de ec y otras formas clínicas de enfermedad aterosclerótica o DM			
N	190	100	
Sí	108 (56,8%)	61 (61,0%)	0,4949

*Rango 0-4: Pacientes fumadores; Pacientes con hipertensión arterial (PAS/PAD>140/90) o en tratamiento antihipertensivo; Pacientes con colesterol HDL menor a 40 mg/dL; Hombres con edad ≥ 45 años o mujeres con edad ≥55 años

VI. DISCUSIÓN

VI.1 CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN

VI.1.1 CARACTERÍSTICAS OFTALMOLÓGICAS

La forma exudativa de la DMAE es la causa mayoritaria de discapacidad visual severa (20/200 o peor) en las personas de edad avanzada²⁷. Aunque la media de AV en nuestro estudio, es similar a la de otros^{361,362}, de 0,2 ($\pm 0,2$), en los sujetos <70 años fue de 0,3 ($\pm 0,2$) ($p < 0,0001$). Estos resultados, no obstante, deben tomarse con cautela ya que los pacientes incluidos en la muestra eran sujetos diagnosticados con una media de un año de evolución y que, aunque todos ellos estaban en fase de activación, muchos de ellos eran reactivaciones, por lo que se supone que muchos de ellos tenían de base un peor pronóstico visual. Además, debemos tener en cuenta que, al no ser objetivo de este estudio valorar la AV una vez finalizado el tratamiento farmacológico, se agrupan agudezas visuales desde el inicio hasta las fases finales de la enfermedad. Por último, debemos recordar que la media de AV se ha hecho incluyendo localizaciones subfoveales y yuxtafoveales, que pueden ser compatibles con una buena visión. De hecho, la distancia de la fovea a retina sana es un importante factor de predictibilidad en la función visual³⁶³.

La tendencia a la bilateralidad de esta enfermedad es un hecho contrastado. Ya en el *Visual Impairment Project* se observó que el riesgo de aparición de DMAE tardía era cinco veces mayor en los pacientes con DMAE precoz en ambos ojos³⁶⁴ mientras que otros estudios coinciden que el riesgo anual de desarrollo de neovascularización bilateral se cifra entre el 4 y el 18%^{89,365-368}. El estudio de Boltz, que versa sobre la afectación de esta enfermedad en el ojo adelfo, demuestra que la baja perfusión coroidea es un factor de riesgo a tener en cuenta³⁶⁹. En este estudio, hasta el 22,3% de los pacientes muestran afectación bilateral que, además, aumenta conforme la edad de forma estadísticamente significativa ($p = 0,0023$); mientras que el 14% de los pacientes con <70 años presentaban afectación en ambos ojos, el 26,4% la presentaban cuando superaban los 80 años.

En este estudio, la mayoría de los pacientes presentaban localización del tipo subfoveal (81,9%). En segunda posición, se encontró la del tipo yuxtafoveal con un 29,9% y finalmente, en último lugar, la extrafoveal con una frecuencia del 8,6%. Otros estudios también han demostrado que la localización extrafoveal es la menos frecuente^{362,370-372}. En nuestro estudio, se dividieron a los pacientes por diferentes grupos de edad y la localización subfoveal se mantuvo como la más frecuente en todos los grupos, viéndose incluso aumentada a medida que la edad se incrementaba; de esta forma, mientras que los pacientes <70 años tenían una frecuencia de presencia del 62,6%, los de >80 años tenían una frecuencia del 92,2% ($p < 0,0001$). Además, mientras que la presencia de membrana extrafoveal varió según los distintos grupos de edad sin seguir ningún patrón específico, la yuxtafoveal se fue haciendo menos

VI. DISCUSIÓN

frecuente conforme aumentaba la edad (<70 años: 38,9%, 70-75 años: 35,4%, 75-80 años: 27,2%, >80 años: 21,3%) ($p=0,0001$).

En cuanto al subtipo de lesión, la predominantemente clásica fue la más frecuente en este estudio, con un 55,8%. La oculta y mínimamente clásica tuvieron una presencia de 36% y 25,8%, respectivamente. Cabe recordar que, debido a la dificultad que presentan algunos patrones a la hora de clasificarse según subtipos, en el grupo de las ocultas se incluyeron tipos de membranas que han ido cobrando identidad propia como la vasculopatía coroidea polipoide idiopática y la proliferación angiomasosa de la retina (RAP), tal y como se especifica en las guías de práctica clínica de la SERV³⁷³. Los resultados sobre la frecuencia mayoritaria de las membranas predominantemente clásicas coinciden con el estudio de Moisseiev³⁷⁴ y el de Margherio et al, donde se demostró que, dentro de las subfoveales, la predominantemente clásica también era la más frecuente con un 44% mientras que los dos subtipos restantes alcanzaban el 56%³⁷⁵. No obstante, algunos autores insinúan que este resultado fue debido a que, por aquel entonces, la TFD era el tratamiento más novedoso y ese subtipo de DMAE era en el que mayor efecto beneficioso se reportaba, por lo que es posible que se tendiera a reclutar más pacientes con este tipo de perfil³⁷¹. También en el primer estudio de TAP, el 40% de los pacientes presentaron DMAE subfoveal con neovascularización predominantemente clásica si bien es cierto que, entre los criterios de selección, se incluyeron sólo a pacientes con NVC subfoveal con alguna evidencia de tipo clásico, además de un diámetro $\leq 5400\mu\text{m}$ y una AV entre 20/40 y 20/200³⁷⁶. El reciente estudio epidemiológico balear sobre la DMAE neovascular, también presentó una predilección por las membranas predominantemente clásicas con un 52,7% de los pacientes de la muestra³⁷⁷. Estas frecuencias difieren del estudio que Olsen llevó a cabo; en el de este autor, la oculta fue la más frecuente con un 70%, mientras que la predominantemente clásica se relegaba a un segundo puesto con un 24% y la mínimamente clásica a sólo el 6% de la muestra³⁷¹. También el estudio de Cohen observó que el 17,5% de los pacientes presentaban neovascularización únicamente clásica, el 5,4% predominantemente clásica, un 8,3% mínimamente clásica y, con gran diferencia, un total de 56,5% membranas ocultas (incluyéndose las formas RAP en este último subtipo)³⁷². Esta última frecuencia fue parecida a la encontrada por Zawinka (60,1%)³⁷⁸. En cuanto al efecto de la edad sobre la prevalencia del tipo de membranas, en este estudio, la predominantemente clásica fue la más frecuente para todas las edades. Aun así, debemos remarcar que la oculta aumentó de frecuencia conforme lo hacía también la edad ($p=0,001$).

Otro punto a tener en cuenta es la tendencia evolutiva de las neovascularizaciones hacia una mayor extensión de superficie; ésta puede alcanzar incluso las 18 μm de expansión por día³⁷⁹. En este estudio, la extensión media fue de

2111,9 μ m (\pm 1904,7 μ m) parecido a otros resultados como los de *MARINA*¹⁸ o *ANCHOR*¹⁹. Además se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos de edad; de hecho, el tamaño fue mayor en los sujetos >80 años y menor en los sujetos más jóvenes (2270,4 μ m versus 1541,3 μ m, $p=0,0002$). No obstante, los resultados de este ensayo deben tomarse con cierta cautela ya que, los pacientes incluidos en la muestra, habían sido diagnosticados con una media de un año de anterioridad y, además, ya habían o estaban siendo tratados. También debe tenerse en cuenta que el aumento de tamaño respecto a los grupos de mayor edad podría deberse a que los sujetos con más años suelen ser menos susceptibles a darse cuenta del déficit visual que presentan debido a las discapacidades físicas y/o psíquicas que clásicamente se presentan a su edad.

VI.1.2 CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS

Los FRCV tales como la edad, el sexo, la hipertensión arterial, la dislipemia, el tabaquismo, los antecedentes de infarto, angina y/o ictus cerebrales parecen tener, en mayor o menor medida, influencia en la aparición o en el pronóstico de la DMAE neovascular. Además, todos ellos son características útiles en la tabla de cálculo para saber el riesgo cardiovascular individual que presentan los pacientes de nuestro ensayo.

La edad ha demostrado aumentar, en todos los estudios, la prevalencia, la incidencia y la progresión de la DMAE^{25,33-35,38}. Aunque las formas tempranas son mucho más frecuentes que las formas tardías, ambos tipos son más frecuentes conforme aumenta la edad^{33,34}. El *FES* observó que el riesgo de sufrir DMAE aumentaba 16 veces cuando se comparaban los grupos de menor edad (<65 años) con los de mayor edad (>75 años)³¹ mientras que en el *Chesapeake Bay Watermen Study*, la presencia de DMAE avanzada incrementó a partir de la séptima década, observándose el doble de prevalencia por cada década de más³². El estudio de Barbados vio que, comparado con pacientes entre 40 y 49 años de edad, los sujetos de >70 años tenían un incremento casi del doble de riesgo de desarrollar DMAE temprana (del 10,7% al 16,8%), mientras que para la DMAE tardía, el riesgo se incrementaba hasta cerca de 20 veces más (del 0,1% al 2,3%)³⁷. También en el *BMES*, la incidencia de la DMAE neovascular por grupos fue mayor conforme avanzaba la edad; así, la incidencia se incrementó del 0% a 0,5%, 2,4% y 3,6% en los grupos de <60 años, 60-69 años, 70-79 años y 80 años o más, respectivamente, con una diferencia estadísticamente significativa³⁶. Nuestro estudio obtuvo una media de edad de los participantes de 75,7 (\pm 8,3) años y la prevalencia de esta enfermedad fue mayor en los pacientes de >80 años, con más del 30% de los sujetos de la muestra. Si comparamos este estudio, con el realizado en Baleares sobre los datos descriptivos de pacientes con DMAE exudativa, se puede observar que la edad fue muy parecida a la del estudio

presente, con una media de 76,62 ($\pm 6,57$). Además, sólo el 2,4% de la muestra tenía menos de 65 años, mientras que el 27% de los pacientes superaba los 80 años³⁷⁷.

En cuanto a la HTA, aunque en el cálculo del riesgo cardiovascular tiene un peso específico, sólo unos pocos estudios han podido detectar una correlación positiva entre la HTA y la NVC^{6,9,10,44,63,89}. De hecho, aunque en el grupo de *EDCCS* no se observó una asociación significativa entre ambas ($p=0,05$), sí se vio una tendencia significativa a presentar DMAE húmeda⁶³. Además, en el seguimiento de los pacientes incluidos en el *MPS* se pudo observar un mayor índice de desarrollo de neovascularización coroidea en el ojo adelfo en pacientes con HTA⁸⁹. En cuanto al *BDES*, se observó que una mayor PAS estaba relacionada con un incremento de incidencia a 10 años de DMAE exudativa con un RR del 1,22 (1,06-1,41; $p=0,0006$), al igual que el pulso de presión (RR: 1,34, [1,14-1,60]), mientras que no se relacionaba con el incremento de PAD (RR: 0,96, [0,74-1,23])¹⁰. En cambio, en el *LALES*, tras ajustar por edad, sexo e incluso tabaquismo, los pacientes con HTA diastólica sí se asociaron a presencia de DMAE húmeda con una OR de 3,3 ($p=0,02$), incluso cuando se analizaba el incremento de PAD cada 10 mmHg (OR: 1,8, $p=0,01$)³⁸⁰. Aun así, el metanálisis de Tomany, realizado a través de la combinación de datos obtenidos a partir de los principales estudios prospectivos (*BMES*, *BDES* y *RES*), no se observó OR estadísticamente significativa en cuanto a la NVC ni para PAS ni para PAD (1,03 [0,92-1,16] y 0,91 [0,72-1,16] respectivamente)⁶. En el presente estudio, se observó que el 67,7% de los sujetos eran hipertensos y que el promedio de PAS era de 142,2 mmHg ($\pm 19,1$ mmHg) y de la PAD de 80,4 mmHg ($\pm 10,6$ mmHg). Estos valores son comparables a los encontrados en pacientes con DMAE húmeda de la población de las Islas Baleares, en los que se observó una PAS de 132,8 mmHg ($\pm 16,70$ mmHg) y una PAD de 74,73 mmHg ($\pm 10,45$ mmHg), mientras que si comparamos el número de pacientes con degeneración exudativa afectos de HTA general, su hallazgo fue mucho mayor al del observado en el estudio balear (67,7% versus 46,9%)³⁷⁷ y algo mayor, aunque menos, al del ensayo de Rigo (67,7% versus 53,19%)³⁶². Sin embargo, la frecuencia de HTA encontrada en nuestra serie es comparable a su presencia en la población española mayor de 65 años (66,7%)³⁸¹. Por lo general, tanto la PAS como la PAD aumentan progresivamente con el aumento de la edad debido a los cambios degenerativos que tienen lugar en los grandes vasos. Aun así, su evolución no es exactamente igual porque mientras que el incremento de la PAD se va aplanando a partir de los 65 años, la PAS sigue elevándose hasta los 70-75 años³⁸². De hecho, en nuestro estudio, según la categorización de la HTA por grupos de edad, se pudo observar diferencias estadísticamente significativas en las que la tendencia de PAS es menor en sujetos <70 años y aumenta en los sujetos >80 años (138 mmHg versus 142,9 mmHg, $p=0,001$), a diferencia de la PAD que sigue un curso inverso (81,7 mmHg versus 79 mmHg, $p=0,01$), aumentándose de esta forma la presión de pulso con la edad. Si comparamos estos resultados con los observados con la población general del

estudio epidemiológico de *EPICARDIAN*, podremos observar que, al igual que en nuestro ensayo, la PAS era menor en pacientes <80 años en comparación a los de >80 años (147 mmHg versus 155 mmHg) y que la PAD disminuía con la edad (84 mmHg versus 80 mmHg); aun así, las diferencias entre ambas variables no fueron, en ese caso, estadísticamente significativas³⁸³. Por lo que respecta a la HTA general y a la HTA sistólica aislada agrupadas por edades, en nuestro estudio no se distinguieron diferencias significativas. Aunque en este ensayo no se tuvo en cuenta la variable de presión de pulso, sí se valoró la presencia o ausencia de tratamiento antihipertensivo. Teniendo en cuenta la muestra de 901 sujetos del estudio y que 700 de ellos (77,7%) estaban diagnosticados de HTA, el 56,7% presentaban mal control de la misma (PAS/PAD > 140/90 mmHg) incluso con tratamiento hipotensor. Ante este hecho, debemos recordar que en el *BDES* se postuló que, incluso los pacientes diagnosticados de HTA, tratados y controlados mediante medicación, tenían un riesgo aproximado del doble a desarrollar DMAE húmeda, mientras que las personas sin buen control, a pesar de tratamiento hipotensor, tenían un riesgo del triple (RR: 3,29, [1,24-8,79]) de padecer la enfermedad¹⁰.

Aunque los estudios epidemiológicos reportan resultados muy discordantes sobre la relación de la dislipemia con la presencia de DMAE, este es un factor de riesgo necesario para el cálculo individualizado del riesgo cardiovascular de los pacientes. Algunos autores avalan la hipótesis de que el depósito progresivo de lípidos podría disminuir el flujo coroideo influyendo en la anormalidad vascular típica que caracteriza a la DMAE exudativa¹⁰²⁻¹⁰⁶. En nuestro estudio, se valoraron todos los parámetros lipídicos existentes, incluyendo el del colesterol no HDL. Los valores medios del colesterol total ($203,9 \pm 40,3$ mg/dL), el de c-LDL ($126,9 \pm 34,5$ mg/dL), el de c-HDL ($53,5 \pm 15,1$ mg/dL), el de TG ($141,9 \pm 70$ mg/dL) y el de colesterol no HDL ($150,9 \pm 40,6$ mg/dL) son valores totalmente comparables a los encontrados en la población balear con DMAE exudativa (Figura 15). Además, teniendo en cuenta la separación por grupos según el riesgo cardiovascular calculado a partir de las tablas de Framingham, podemos observar que, en todos los parámetros excepto en uno, la población seleccionada presentaba niveles fuera de la normalidad en más de la mitad de la muestra (colesterol total 52,2%, c-LDL 63,5%, c-HDL 71% y colesterol no HDL 57,5%); el valor de los TG fue el único que no obtuvo un rango fuera de la normalidad superior al 50% (40,4%). Comparando los niveles dislipémicos, sin tener en cuenta el riesgo cardiovascular individualizado de cada paciente, las frecuencias de nuestra muestra son totalmente equiparables a las del estudio de Rigo en cuya población, al igual que en nuestro ensayo, sólo se aceptaron pacientes con DMAE exudativa (Figura 16). Además, debemos tener en cuenta que Rigo encontró diferencias estadísticamente significativas entre la AV final de los sujetos de su estudio y el nivel de colesterol total; de hecho, se observó que pacientes con colesterol total <200 mg/dL presentaban una AV final mayor ($0,29 \pm 0,05$) que los pacientes con colesterol total ≥ 200 mg/dL ($0,16 \pm$

0,03) ($p < 0,038$) y que el grupo de pacientes recidivantes también presentaba niveles más elevados de dislipemia ($p < 0,05$), por lo que sostiene la posibilidad de que factores de riesgo como el del colesterol influyan de forma directa en el pronóstico funcional de la degeneración exudativa y, por lo tanto, en una peor respuesta al tratamiento con antiVEGF³⁶². En cuanto a la agrupación de datos según grupos de edad podemos observar que los parámetros de c-LDL categorizados por el riesgo estimado de Framingham se vieron aumentados con la edad ($p = 0,0002$), mientras que el estudio de niveles de concentración de colesterol total y c-LDL simples (sin asociación a Framingham) disminuían con el incremento de los años ($p < 0,05$). Ello se debe principalmente a la mayor exigencia de los niveles dislipémicos que se consideran como rango dentro de la normalidad en el Framingham. Aunque la asociación entre valores dislipémicos y la aparición de DMAE ha sido motivo de estudio, existen pocas publicaciones que demuestren de forma concluyente la existente relación entre la dislipemia y la DMAE de carácter exudativa. El *EDCCS* observó una relación entre el colesterol sérico y el riesgo de sufrir DMAE neovascular. Según este estudio, había un aumento de riesgo de 2,2 cuando los niveles de colesterol sérico se hallaban por debajo de 189,05mg/dl y de 4,1 cuando sobrepasaban los 260,98mg/dl. En el mismo estudio, vieron también un ligero mayor riesgo de DMAE húmeda conforme aumentaban los niveles de TG, aunque esta asociación no se demostró estadísticamente significativa⁶³. Por el contrario, el *BDES* encontró una mayor incidencia de DMAE exudativa a los 5 años en los pacientes con menor nivel de colesterol sérico al inicio del estudio ($p = 0,02$)⁸³. La investigación de Smith, a partir de los datos resultantes de tres importantes estudios de cohorte (*BDES*, *BMES* y *RES*), tampoco logró asociar un mayor riesgo de neovascularización en relación al colesterol total (OR: 1,01, [0,91-1,27]) ni al c-HDL (OR: 1,19, [0,76-1,86])⁷⁵. Sin embargo, la investigación de Tomany a partir de estos mismos datos, tras un seguimiento de 5 años, sí logró asociar directamente al colesterol total con la incidencia de atrofia geográfica (OR: 1,8 por 10 mg/dL) pero inversamente a la incidencia de DMAE neovascular (OR: 0,94 por 10mg/dL)⁶; tampoco se observó asociación de DMAE exudativa con el c-HDL sérico de los pacientes integrados en la muestra⁶. Así mismo, tanto en el estudio prospectivo de Vinding⁷³ o como en el de *POLA*²⁸, no se pudieron demostrar relación entre los diferentes valores dislipémicos estudiados y la DMAE tardía.

Otro punto interesante de este estudio y que se vio corroborado por el aumento de tratamiento para la HTA y por un descenso del uso de antidislipémicos en pacientes mayores de 80 años, fue el hecho de que la dislipemia tiende a disminuir con la edad y que la HTA, al contrario, tiende a aumentar con ella. De hecho, en el estudio, mientras los pacientes con HTA menores de 70 años presentaban una frecuencia del 67,3%, los mayores de 80 años la presentaban en el 81,9% de los componentes de la muestra. En el caso de la dislipemia, los porcentajes variaban del 37,4% al 21,0%,

respectivamente. En ambos riesgos cardiovasculares, la variación de la frecuencia según la edad fue estadísticamente significativa ($p=0,0005$ y $p=0,0001$) (Figura 17).

Figura 15. Comparación de valores medios dislipémicos entre estudios

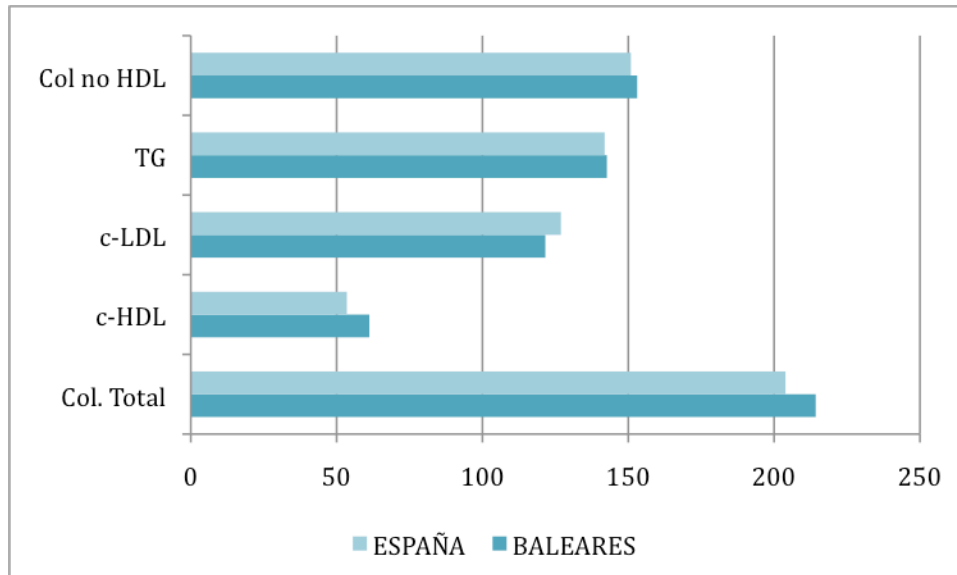
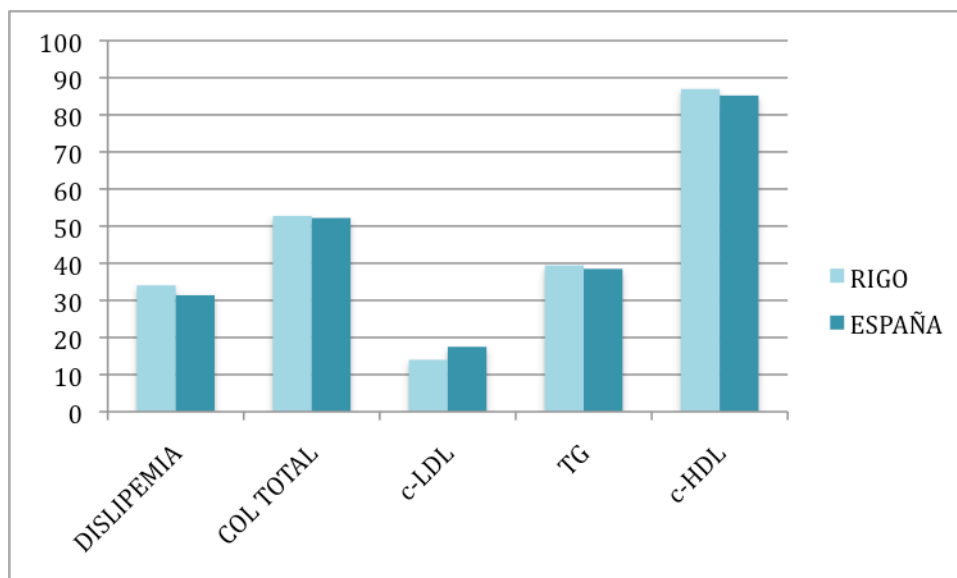
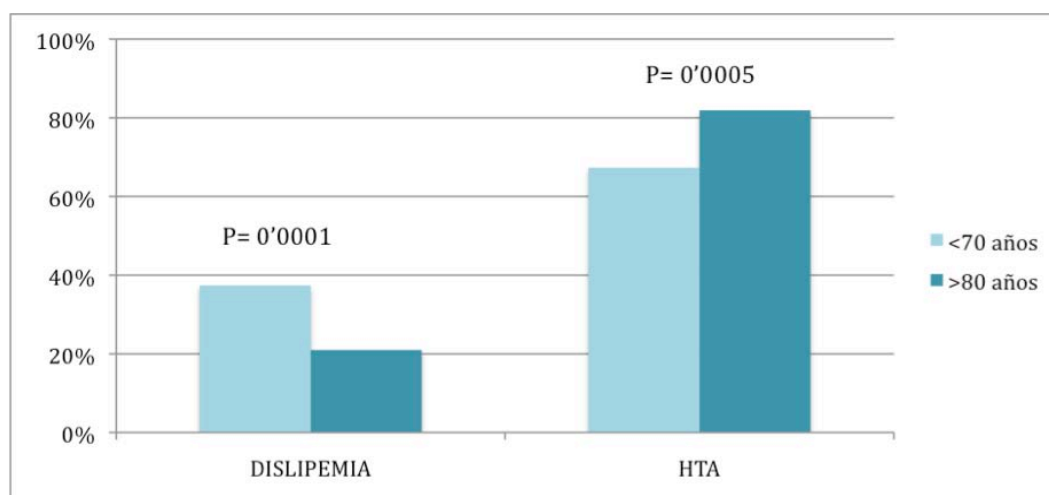


Figura 16. Comparación de frecuencias dislipémicas entre estudios*



* Los valores dislipémicos considerados como anormales en ambos estudios fueron: Col total ≥ 200 mg/dL, c-LDL ≥ 160 mg/dL, TG ≥ 150 mg/dL y c-HDL ≥ 40 mg/dL

Figura 17. Comparación de frecuencia de dislipemia e HTA según edad



Aunque según el estudio de Rigo, los factores de riesgo cardiovascular como la DM no tiene relación con la AV final tras el tratamiento con antiVEGF³⁶² (a diferencia de la edad, la dislipemia, la HTA, y los antecedentes de ACV), la prevalencia de este factor en ambos estudios fue prácticamente el mismo (27,5% versus 23,4%) a diferencia de la población compuesta por el estudio *ERICE*, en el que se observó una media del 13% en pacientes mayores de 65 años³⁸². De entre los pacientes diabéticos de nuestro estudio, como suele ser frecuente, la gran mayoría pertenecía al tipo 2 (95,1%). Aunque la diabetes es un factor de riesgo reconocido en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares^{58,59}, su influencia sobre la DMAE está aún por determinar. En una revisión sobre los factores de riesgo de degeneración macular llevado a cabo por Connell y colaboradores, se comenta que la disminución de rigidez escleral observada en pacientes diabéticos apoya la hipótesis vascular que argumenta que esta condición podría tener un efecto protector, lo que explicaría la falta de asociación entre DMAE y DM⁹⁶. De hecho, Friedman, en 1989, observó que el incremento de rigidez ocular podía ser un factor de riesgo de desarrollo de DMAE³⁸⁴. Más tarde, en el 2006, Pallikaris comprobó que los pacientes con DMAE neovascular tenían mayor rigidez que aquellos sin degeneración o incluso en aquellos que sí presentan DMAE pero en su forma seca³⁸⁵. El *EDCCS*, en el que sólo se incluyeron pacientes con DMAE neovascular, concluye que la diabetes no puede ser considerada como factor de riesgo para la aparición de este subtipo de enfermedad⁶³. Por el contrario, algunos trabajos sugieren una posible relación positiva entre las hiperglucemias y el riesgo de degeneración⁹⁸⁻¹⁰⁰. La publicación de Chiu sobre el índice glicémico sugiere que una dieta baja en carbohidratos es un factor de riesgo modificable que podría disminuir la tasa de riesgo de DMAE; de hecho, se observó un incremento de riesgo de DMAE avanzada (tanto de atrofia geográfica como de neovascularización) del 49% en pacientes con dieta de alto índice glicémico¹⁰⁰. Los resultados del *BDES* también sugirieron una mayor frecuencia de DMAE exudativa en

pacientes diabéticos de 75 años o más (9,4%) a diferencia de los que no lo eran (4,7%) pero se obtuvieron frecuencias similares en el caso de la atrofia geográfica⁹⁸. Por último, en el *EUREYE* study también se observó una asociación positiva entre diabetes y la DMAE exudativa con una OR de 1,81 (95% de IC: de 1,10 a 2,98), a diferencia del resto de subtipos degenerativos. El hecho de que la diabetes se asociara a DMAE neovascular pero no a atrofia geográfica hizo sospechar a los autores del estudio una posible diferencia entre la patogénesis de ambas formas que aún no ha sido probada⁹⁹. A pesar de que, con los estudios publicados hasta el momento, el papel de la diabetes y su influencia sobre la presencia de DMAE neovascular no está del todo aclarada, debemos tener en cuenta que, tal y como reseñan Bird y colaboradores, la clasificación de la DMAE cuando se presenta en pacientes con maculopatía diabética coexistente se hace más difícil, por lo que no es raro que se excluyan de los estudios aquellos sujetos que tengan ambas patologías retinianas; esta tendencia podría estar atenuando la posible relación entre ambas⁹⁷. Otra razón posible sobre esta falta de asociación podría deberse al incremento de tasa de muerte prematura que se observa en los sujetos diabéticos, particularmente en el contexto de los estudios longitudinales⁹⁶.

El tabaquismo, además de ser un factor de riesgo modificable con un importante peso en el cálculo del riesgo cardiovascular global de los individuos, tiene la particularidad de ser un dato generalmente ausente en pacientes de mayor edad; por lo tanto, es importante tener en cuenta que, a diferencia de otros factores de riesgo, como la diabetes o la HTA que aumentan con la edad, en el momento del cálculo del riesgo cardiovascular de pacientes ancianos, se infravalorará el daño vascular previo que haya podido provocar. Debemos recordar que el tabaquismo es el factor de riesgo que, junto con la edad, ha podido relacionarse de forma más clara tanto en la incidencia como en la evolución de la DMAE^{8,53-56,64}. En este estudio se trató de clasificar a los pacientes dependiendo del hábito tabáquico adquirido. Se observó que la mayoría de los pacientes no habían fumado nunca (64%), mientras que los exfumadores y los fumadores activos presentaban frecuencias menores, 35,2% y 10,8%, respectivamente. Los resultados de este estudio no son del todo comparables con el realizado en las Islas Baleares³⁷⁷, ya que a los pacientes sólo se les clasificaba como fumador o no fumador dependiendo de su hábito en el último año. Aun así, en la comunidad balear, la prevalencia del hábito tabáquico fue sólo del 2,5% a diferencia del 10,8% de nuestra muestra. Aunque el tabaquismo está claramente relacionado con la incidencia y evolución de la DMAE^{8,53-56}, es un factor de riesgo en el que poco podemos influir mediante su retirada ya que, cuando se diagnostica a pacientes con DMAE, muy pocos de ellos siguen fumando aún. De hecho, existe una tendencia natural de descenso de consumo de tabaco con la edad³⁸⁶. Mientras que el tabaco, para la asociación de DMAE en etapas precoces es menos evidente, para las formas tardías existe un incremento de riesgo de incidencia importante^{7,55,67-70}. De hecho, parece que este hábito aumenta el riesgo particularmente de la forma exudativa más

VI. DISCUSIÓN

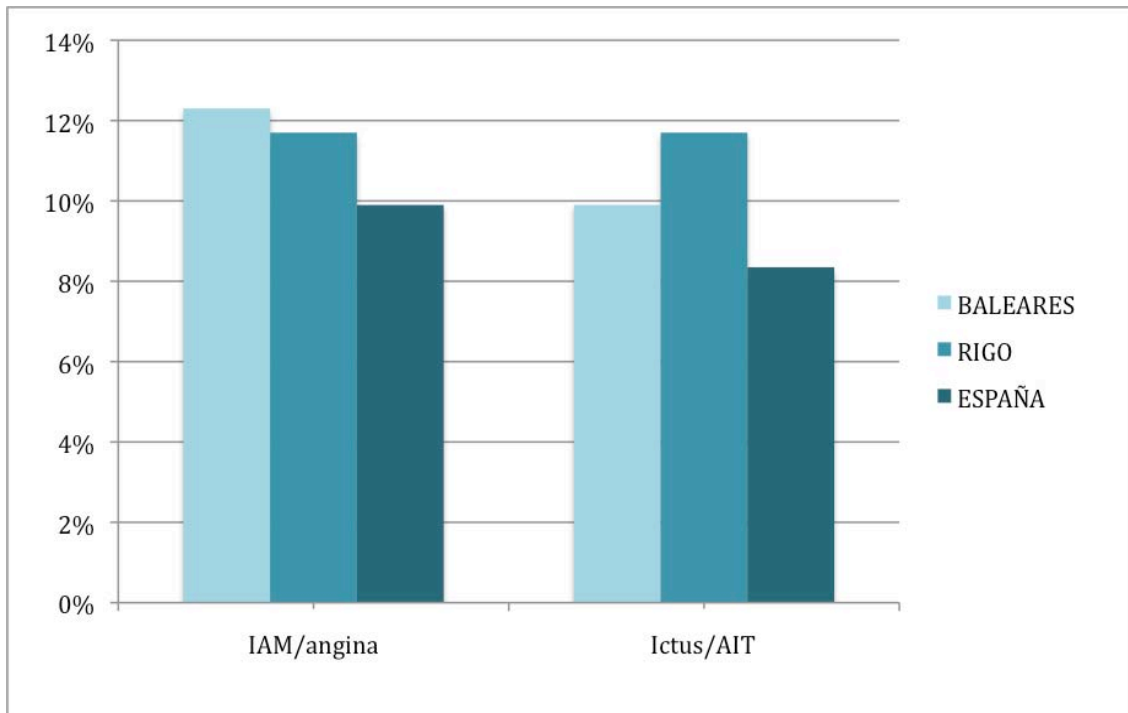
que de la forma atrófica^{62,65,67,70}, aunque no todos los estudios están de acuerdo con esta última afirmación^{7,55,68,73}. Christen, por ejemplo, observó en su estudio que el RR para DMAE en hombres del tipo exudativo era de 2,10 (IC 95%, 1,01-4,37) en pacientes fumadores mientras que en los exfumadores no se observaba un incremento de riesgo (RR: 1,04, IC 95%, [0,61-1,78])⁵³. También Tamakoshi observó una OR de desarrollo de DMAE neovascular para fumadores y exfumadores mayor que en los pacientes que nunca habían fumado, 2,97 (IC 95%, 1,00-8,84) y 2,09 (IC 95%, 0,71-6,13), respectivamente⁷⁶. Así mismo, el tabaquismo también parece tener una relación dosis dependiente sobre el riesgo de la DMAE húmeda^{71,72}. En el *Nurse's Health Study*, se observó una tendencia mayor de DMAE exudativa en mujeres fumadoras de más de 65 paquetes/año (RR: 2,7, IC 95%: 1,3-5,6) en comparación a las no fumadoras⁷². Además, el estudio multicéntrico de *RES* ha confirmado este resultado demostrando un importante incremento de riesgo de DMAE húmeda en pacientes que fumaban más de 10 paquetes/año (RR 6,5, IC 95%: 2,9-14,8)⁷⁰ al igual que el estudio *AREDS* (>10 paquetes/año vs ≤10 paquetes/año, OR: 1,82 [IC 95%: 1,25-2,65])⁷¹. Hasta la fecha, sólo el *BMES* ha podido demostrar que los pacientes fumadores sin DMAE tardía al inicio del estudio desarrollan una fase más evolucionada de degeneración años antes que los no fumadores, pasando su desarrollo natural de los 70 a los 60 años aproximadamente. Según la estandarización por edades, la incidencia de lesiones propias de DMAE tardía era del 3,1% en fumadores mientras que para exfumadores y no fumadores eran del 1,2% y 1,4%, respectivamente⁷. El cese del hábito tabáquico parece reducir el riesgo de DMAE. En general, el riesgo de DMAE en exfumadores es mayor que los que nunca han fumado pero menor del que los que continúan siendo fumadores activos^{7,53,63,65,68-70,72,74,76}. De hecho, en el *EDCCS*, los pacientes con DMAE exudativa, presentaban una OR en el fumador activo del 2,8 (IC 95%: 1,8-4,2), mientras que para el exfumador y el que no había fumado nunca era del 1,5 (IC 95%: 1,1-2,1) y 1,0, respectivamente⁶³. Hasta los metanálisis demuestran que los exfumadores, cuanto más tiempo pasa, menos probabilidad de enfermedad padecen^{6,75}. No obstante, el *Physicians' Health Study*, que estudió el riesgo de presentación de DMAE en los exfumadores, teniendo en cuenta la intensidad de su hábito y el tiempo de cese, observó que los que hubieron fumado más de 20 cigarrillos al día, aun habiendo parado de fumar 20 años antes, todavía presentaban un riesgo mayor de DMAE que los que nunca habían fumado; en cambio, los exfumadores de menos de 20 cigarrillos al día que, independientemente de cuando hubieron cesado su hábito tabáquico, tenían un riesgo de DMAE similar a los que nunca habían fumado⁵³. En el estudio de Khan y *POLA* se ha podido observar que el riesgo de DMAE tardía permanece incrementado hasta 20 años después de dejar de fumar (Khan: OR 1,74 [IC 95% 1,05-2,00] <20 años y OR 1,74 [IC 95% 0,62-1,34] >20 años; *POLA*: OR 4,0 [IC 95%: 1,3-12,0] <20 años y OR 1,3 [IC 95% 0,4-4,3] >20 años)^{62,69}.

Además de todos los factores de riesgo cardiovascular evaluados hasta el momento, debemos recordar que un 37,8% de los pacientes reconocieron haber sufrido algún evento cardiovascular de tipo coronario y/o cerebral. De hecho se observó que hasta en el 20,3% de los casos, nuestros sujetos presentaban algún tipo de antecedente familiar de primer grado (ya fuera enfermedad coronaria, ictus y/o arteriopatía periférica). Los porcentajes, tanto de historia de infarto como de al menos un episodio diagnosticado de angina (ya fuera estable o inestable), apareció en casi un 14% de nuestra muestra. Este porcentaje es algo más elevado que el de los encontrados en el estudio de la población balear y en el de Rigo, que fue del 12,3% y del 11,7%, respectivamente^{362,377}. Este elevado índice se debe tener en cuenta ya que en el ARCS se evidenció que los individuos con afectación macular tardía tenían un índice de eventos coronarios tres veces mayor que los que no la tenían (incidencia acumulativa a los 10 años de 30,9%; $p=0,049$). No obstante, estos resultados deben interpretarse de forma prudente, ya que en la muestra sólo 15 de los 918 pacientes presentaban esta forma de degeneración macular tardía¹⁶². Aun así, el estudio americano de Duan, en el que la muestra de pacientes excluían aquellos con antecedentes de IAM, también observó que, mientras el riesgo de infarto en pacientes con DMAE no exudativa era de 1,18 (1,14-2,21), para los del tipo húmedo era de 1,26 (1,20-1,33)¹. Incluso Chaine, en el *France-DMLA Study Group*, observó una fuerte relación entre la DMAE exudativa y la enfermedad coronaria (OR: 1,49, 1,03-2,15)⁷⁷. Por el contrario, el *Cardiovascular Health Study* sólo pudo asociar la presencia de DMAE temprana con un mayor riesgo de enfermedad coronaria, pero no pudo hacer lo mismo para las formas tardías¹⁶⁴. El porcentaje de accidentes cerebrales vasculares en nuestra muestra sumó un total de 8,35%, resultado comparable al del estudio de la población balear y del de Rigo, que fue de 9,9% y de 11,7%, respectivamente^{362,377} (Figura 18). En cambio, a diferencia de los antecedentes personales de enfermedad coronaria, en su estratificación según la edad, sí hubo diferencias entre la aparición de ictus y la edad de los pacientes. Mientras que en los sujetos <70 años el riesgo era de tan sólo del 9%, en los pacientes >80 años la incidencia fue del 32,6% ($p=0,0013$). Aunque algunos investigadores sugieren que la DMAE exudativa y los accidentes cerebrovasculares pueden compartir mecanismos patogénicos comunes además de los factores de riesgo, su asociación no ha podido establecerse de forma definitiva¹⁶⁶. De hecho, aunque el ensayo de Vinding observó una frecuencia de ictus en pacientes con DMAE atrófica del 5,7%, ni un solo paciente con DMAE exudativa presentó historia cerebral patológica⁷³. El *BDES* tampoco pudo encontrar una asociación significativa entre ambos sucesos (OR: 0,96; 0,33-2,79)⁸⁵ ni en el riesgo de incidencia ni en el de progresión de DMAE húmeda a los 10 años (RR: 1,23; 0,28-5,23)¹⁰. Así mismo, estudios como el de *BMES*¹ y el *Cardiovascular Health Study*¹⁶⁴ no pudieron asociar la presencia de eventos cerebrovasculares a la degeneración macular tardía, 1,92 (0,78-4,72) y 0,78 (0,25-2,48), respectivamente. Hasta ahora, el único estudio que relaciona la DMAE

VI. DISCUSIÓN

tardía con un incremento de riesgo 6 veces mayor de hemorragia intracerebral (que no de infarto cerebral) ha sido el de *RES*, publicado por Wieberdink hace unos años¹⁶⁸.

Figura 18. Comparación de frecuencias sobre accidentes vasculares entre estudios



VI.2 CALCULADORAS DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Es bien sabido que el objetivo de valorar el riesgo cardiovascular en la población en general es el de identificar una posible enfermedad cardiovascular subclínica y, de esta forma, desarrollar estrategias de prevención primaria. Sin embargo, estas fórmulas también son útiles en aquellos pacientes que presentan enfermedad cardiovascular ya desarrollada siendo, la estrategia principal de estos casos, la prevención secundaria; es decir, disminuir el riesgo de que se produzcan nuevos eventos cardíacos y/o cerebrovasculares. Por lo tanto, la clasificación del riesgo cardiovascular de los pacientes nos podrá ayudar en la toma de decisiones a la hora de aplicar fármacos y seguir estrategias de tratamiento más o menos agresivas de forma que, mediante su administración, no aumentemos la morbilidad y/o mortalidad de los sujetos. De hecho, el estudio de Haffner sugiere que los pacientes diabéticos sin IAM previo, tienen el mismo elevado riesgo que los pacientes no diabéticos que sí lo han presentado, por lo que, además de tratar de forma intensiva los factores de riesgo cardiovascular modificables, deberemos tratar, a través de nuestras terapias antiangiogénicas, de no incrementar la predisposición de sufrir eventos vasculares que de por sí presentan algunos de nuestros pacientes³⁸⁷.

Aunque algunos autores desestiman, desde un punto de vista práctico, la utilidad de estas tablas en pacientes ancianos, asumiendo en ellos un alto riesgo cardiovascular por el simple hecho de ser pacientes de edad avanzada, las escasas guías existentes sobre el manejo del riesgo cardiovascular en los ancianos siguen recomendando la evaluación del riesgo cardiovascular individual^{240,388}. De hecho, más adelante podremos ver que las calculadoras usadas en este estudio son deficientes a la hora de diferenciar entre pacientes de bajo y alto riesgo vascular, cuando presentan edades avanzadas.

No todas las calculadoras de riesgo cardiovascular son útiles en pacientes ancianos. De hecho, muchas restringen su cálculo de riesgo cardiovascular global únicamente al riesgo coronario y se sabe que, en el caso de pacientes de edad avanzada, y de manera más señalada en mujeres mayores de 75-80 años, el riesgo cardiovascular global viene definido fundamentalmente por la enfermedad cerebrovascular²⁴¹.

Otro punto que deberemos tener en cuenta es la edad en la que se detiene el incremento de factor de riesgo. Por ejemplo, en el cálculo mediante Framingham, el máximo de edad posible es 74 años y, otras calculadoras, como el SCORE y el REGICOR, ambas basadas íntegramente en la población española, detienen el factor de la edad en 65 y 70 años, respectivamente. De hecho, el *Cardiovascular Health Study* demostró que las ecuaciones de Framingham eran incapaces de predecir el riesgo en poblaciones ancianas de Estados Unidos²⁴⁰.

Por lo tanto, debemos tener en cuenta que la capacidad discriminadora en poblaciones ancianas es probablemente baja, tendiéndose a agrupar en categorías de alto riesgo. De hecho, en un estudio comparativo de la función de Framingham con la aplicación del SCORE en varones mayores de 60 años, se observó que el número de sujetos de alto riesgo candidatos a medidas de prevención energética triplicaba a las del Framingham²⁴². Otro ejemplo es el de un reciente estudio realizado en España utilizando el SCORE para evaluar el riesgo cardiovascular en población general de todas las edades, el 92% de los varones mayores de 70 años y el 67% de las mujeres de esta edad fueron clasificados dentro de la categoría de alto riesgo cardiovascular²⁴³. Incluso en la adaptación española del CEIPC en el 2008 comentan que las tablas de SCORE son dudosamente aplicables a poblaciones mayores de 65 años²⁴⁴.

Aun siendo cierto que las tablas actuales catalogan a casi todos los ancianos como población de riesgo elevado y que no tiene mucho sentido hablar de pronóstico vital a los 10 años en pacientes con 80-90 años, no es menos cierto que no todos tienen el mismo riesgo cardiovascular y, a la hora de tomar actitudes terapéuticas en relación al uso de anti-VEGF, sí tiene sentido práctico estratificar a este tipo de población.

En cuanto a los métodos cuantitativos de Framingham, debemos recordar que las valoraciones de los factores de riesgo no se distribuyen homogéneamente ni tienen

el mismo efecto en todas las poblaciones²¹²⁻²¹⁵. De hecho, se ha constatado que, en España, la ecuación de Framingham sobrestima el riesgo coronario de la población^{204,216,219-223}. Es por ello que, en la actualidad, el riesgo cardiovascular de la población española se suele calcular mediante otras tablas cuantitativas como las de REGICOR y SCORE. Sin embargo, en este estudio, la tabla cuantitativa seleccionada para el cálculo del riesgo cardiovascular de los pacientes ha sido la de Framingham. Ello se debe a que, aunque ésta no está adaptada para poblaciones de edad avanzada, es la calculadora que estratifica a pacientes de mayor edad que el resto de tablas. Aun así, el límite superior de edad en esta tabla se encuentra en los 74 años mientras que nuestro estudio presenta una media de 75,7 años de edad.

Otra de las razones por las que se ha elegido esta tabla es porque tiende a exceder el riesgo cardiovascular si se compara con el resto de calculadoras usadas en el territorio español de forma que ningún paciente de alto riesgo cardiovascular quede estratificado en un riesgo cardiovascular menor ya que, como veremos más adelante, las pautas y los fármacos antiangiogénicos pueden tener un importante impacto cardiovascular en aquellos sujetos a los que se les administra. No obstante, un punto importante que deberemos tener también en cuenta es que la tabla de Framingham puede, según algunos autores, subestimar el cálculo de riesgo cardiovascular absoluto en pacientes diabéticos de forma significativa^{389,390}.

En nuestro estudio, el riesgo calculado a partir de esta tabla, indicó una media de riesgo del 19,3% (\pm 17,6%). En cuanto a la distribución de la muestra según presencia de riesgo bajo, moderado o alto, los resultados fueron de 42,1%, 21,1% y 36,8%, respectivamente. En la categorización por edades, el grupo con mayor tasa de riesgo fue el de los pacientes entre 75 y 80 años de edad ($p=0,21$). Además se observó que con la edad disminuyen los pacientes con riesgo moderado mientras aumenta el porcentaje de aquellos con bajo y alto riesgo de forma estadísticamente significativa ($p<0,0001$). Estos resultados nos demuestran que los pacientes que padecen DMAE exudativa y llegan a superar los 80 años, se distribuyen de forma polarizada, o son sujetos de bajo riesgo cardiovascular (55,7% versus el 30,3% de los menores de 70 años) o de riesgo alto (38,0% versus el 27,4% de los menores de 70 años). Por lo tanto, será imprescindible tomar nota del riesgo cardiovascular individual de cada paciente antes de tratar su enfermedad oftalmológica con antiangiogénicos u otros procedimientos.

Con los métodos cualitativos, los individuos son calificados como pacientes de leve, moderado o alto riesgo a partir de la suma de determinados factores de riesgo. El método de las guías NCEP ATP III se considera una calculadora de tipo mixto ya que se calcula un porcentaje de riesgo a partir de un sistema cualitativo en el que se toma en cuenta la presencia o no de ciertos factores de riesgo. Por lo general, los sistemas cualitativos, aunque son fáciles de utilizar, clasifican a los individuos de forma más

generalizada, si bien es cierto que también se adaptan mejor a las excepciones que los métodos cuantitativos puros²⁰³.

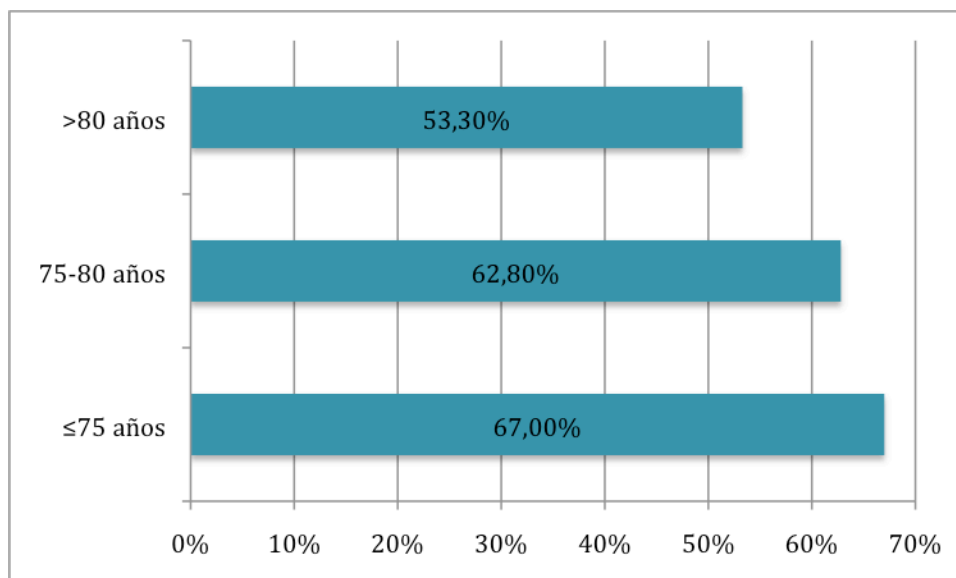
La ecuación del NCEP ATP III de este estudio está integrada por factores de riesgo mayores como la edad (hombres ≥ 45 años o mujeres ≥ 55 años), el nivel de cHDL ($<40\text{mg/dL}$), la HTA (PAS/PAD $>140/90$ o en tratamiento antihipertensivo) y el tabaquismo. Por lo que los pacientes poseen un rango de 0 a 4 puntos. Además, los pacientes con antecedentes personales de EC como diabetes, historia de infarto agudo de miocardio, angina estable/inestable o con necesidad de procedimientos coronarios o equivalentes de enfermedad coronaria como enfermedad arterial periférica, aneurisma de la aorta abdominal y enfermedad carotídea arterial, pasan directamente al grupo de alto riesgo. Según estas guías, los pacientes con antecedentes de EC son los pacientes con mayor riesgo cardiovascular ($>20\%$), mientras que los que poseen uno o ningún factor de riesgo sólo tienen un leve riesgo cardiovascular ($<10\%$) y los que poseen 2 o más puntos se clasifican como grupo de riesgo moderado (10-20%).

Mediante el método NCEP ATP III, en este estudio se ha podido observar que más de la mitad de los pacientes, hasta un 60,9% de la muestra, pertenece a la categoría de alto riesgo cardiovascular, mientras que el resto, el 39,1% presenta un riesgo moderado-bajo. Dejando de lado los antecedentes coronarios de los pacientes, podemos observar que un 20,8% de los pacientes 0 o 1 factor de riesgo, mientras que el 79,1% de la muestra presenta dos o más factores de riesgo. Si estudiamos los resultados de las guías NCEP ATP III por grupos de edad, podemos observar que la media de número de factores de riesgo es de 2,0 a partir de los 70 años y no se observa un aumento de la media de estos factores a partir de esta edad ($p=0,08$). En cuanto a los pacientes con antecedentes personales de EC tienden a disminuir con la edad de forma estadísticamente significativa ($p=0,01$) (Figura 19). Esta tendencia a disminuir los antecedentes personales con la edad no tiene otra explicación de ser que la progresión natural a la mortalidad que presentan pacientes con alto riesgo cardiovascular.

Si comparamos los resultados de los riesgos obtenidos mediante la forma cualitativa y cuantitativa, vemos que el riesgo de incidente cardiovascular es bastante alto para ambas calculadoras aunque, teniendo en cuenta que uno de los factores de riesgo más determinantes es la edad avanzada y que la muestra de nuestro estudio sobrepasa el límite superior de estas calculadoras (75,7 años) es probable que los resultados de éstas no sean suficientemente capaces de discriminar el verdadero riesgo cardiovascular de pacientes con edad avanzada. Además, como hemos podido determinar en este estudio, los factores de riesgo cardiovascular de los pacientes mayores de 80 años son diferentes a los de los menores de 70. Por lo tanto, en el futuro, para poder calcular el riesgo cardiovascular de pacientes de edad avanzada, deberán existir tablas de riesgo adaptadas a poblaciones ancianas que consigan tasar el riesgo individual de los sujetos, manteniendo la edad, al igual que otros factores de

riesgo pero, tal vez, con una importancia y valor distintos a los que se les da actualmente.

Figura 19. Porcentaje de antecedentes personales de EC por grupos de edad



VI.3 ASPECTOS PRÁCTICOS PARA EL PACIENTE CON DMAE HUMEDA Y FRCV TRATADO MEDIANTE anti-VEGF

Desde la introducción del pegaptanib sódico como primer antiangiogénico aprobado por la FDA en el 2004, otros fármacos de características similares han ido apareciendo en el mercado, convirtiéndose en poco tiempo en tratamientos de primera elección de la degeneración exudativa, por delante de otras terapias clásicas menos efectivas como la terapia fotodinámica o la fotocoagulación con láser, entre otros.

Mientras que estudios como el de *MARINA* y *ANCHOR* presentaban una pauta de administración rutinaria de tres inyecciones mensuales en la fase de carga y la repetición de esta pauta si surgían recidivas, otros estudios, entre los que destacan *PRONTO*, *PIER*, *EXCITE*, *CATT* e *IVAN*, están probando nuevas estrategias de administración e intentando una inyección de fármacos responsable, de forma que se saque un mayor rendimiento de los fármacos con la mínima pauta de administración. Ello es debido fundamentalmente a varios aspectos; en primer lugar, cada administración conlleva un riesgo de endoftalmitis inherente con pronósticos visuales desastrosos pero que, afortunadamente, sólo se presenta en alrededor de un 0,03% de los casos^{328,391,392}. En segundo lugar, las recidivas, que en algunas series llegan a rozar incluso el 50%³⁶², y las reactivaciones exudativas propias de esta degeneración hacen que, hasta la estabilización e inactivación final de la membrana, sea necesaria la aplicación de este tipo de fármacos que, incluso en algunos pacientes, puede durar años, por lo que se estima un posible uso crónico de antiangiogénicos. El hecho de

que varios estudios hayan apuntado a un posible aumento de incidencia de eventos vasculares tromboembólicos debido al uso de terapias antiangiogénicas y que su administración pueda prolongarse durante meses o años, hacen que el cálculo del riesgo cardiovascular individual de los pacientes se convierta en un importantísimo punto a tener en cuenta. Así, en el caso de pacientes con alto riesgo cardiovascular, deberemos modificar las estrategias a seguir durante el tratamiento, ya sea espaciando las inyecciones intraoculares de forma que únicamente se administren cuando existan indicios de activación o mediante la utilización de antiangiogénicos selectivos de forma coadyuvante que, aunque ciertamente tienen menor eficacia, también han demostrado ser menos capaces de atravesar la barrera coriorretiniana por lo que parecen ser cardiovascularmente más seguros. De hecho, el estudio de Hughes sobre la utilización del pegaptanib como terapia de mantenimiento tras la inyección de bevacizumab o la utilización de bevacizumab o ranibizumab de forma puntual como tratamiento impulsor al pegaptanib confieren resultados satisfactorios^{393,394} a diferencia de lo observado por Matthé y Sandner³⁹⁵. Por otra parte, también deberemos tener en cuenta la aparición del aflibercept, un nuevo antiangiogénico que conlleva la promesa de alta eficacia con una necesidad de aplicación más espaciada que el resto de los antiangiogénicos existentes en el mercado. Finalmente, también deberemos recordar la posibilidad de la utilización de terapias combinadas en las que se usen antiangiogénicos de alta eficacia, aunque cardiovascularmente menos seguros, junto con la aplicación de terapias más clásicas como la TFD.

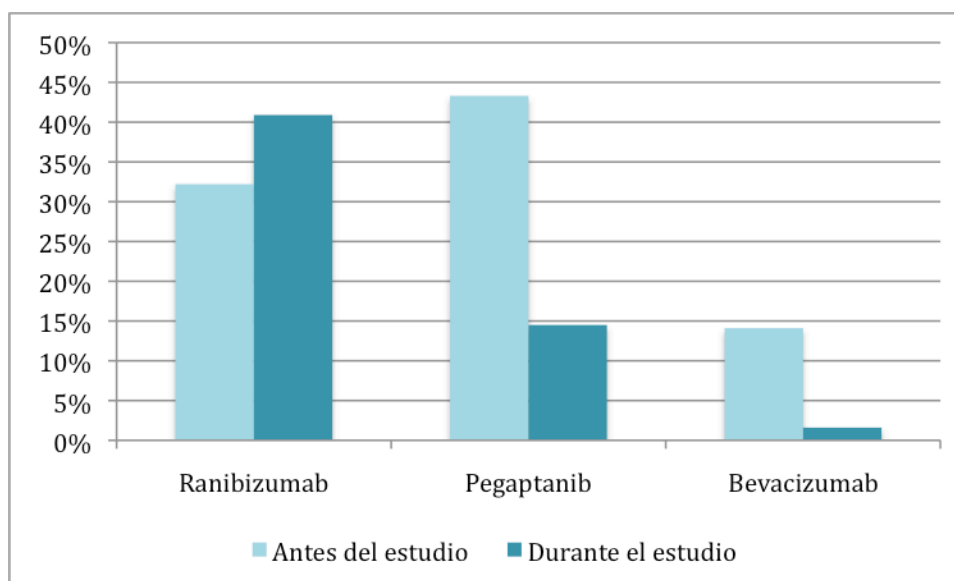
VI.3.1 COMPARACIÓN DE LOS DISTINTOS FÁRMACOS ANTIANGIOGÉNICOS

La aparición de bevacizumab, ranibizumab y, recientemente, aflibercept, ha hecho que el primer antiangiogénico comercializado, el pegaptanib, haya caído en desuso. De hecho, en nuestro estudio, también se observa un dramático descenso de su utilización; en términos generales, el ranibizumab fue el más utilizado con un 54%, después del pegaptanib sódico (30,7%) y del bevacizumab (11,2%). Es entendible que, en esta investigación, el pegaptanib fuera el segundo fármaco más usado ya que, aunque está probado que la eficacia del bevacizumab es superior^{16,17,316,318}, no está aceptado por la FDA para el tratamiento específico de la degeneración macular exudativa. No obstante, en el desglose sobre el uso de antiangiogénicos antes y durante este estudio, se observó que, antes de iniciarse la investigación, el uso de pegaptanib sódico era mayor que el ranibizumab (43,3% versus 32,2%), mientras que después, la frecuencia de estos dos se invirtió (14,5% versus 40,9%), dejando siempre al bevacizumab como tercera opción terapéutica. Ello se debe a que el pegaptanib sódico fue el primer antiangiogénico del mercado pero que, observándose mucho mejores resultados con el ranibizumab, tanto anatómicos como visuales, el uso de este último antiangiogénico ha ido popularizándose hasta llegar a convertirse en la primera opción terapéutica dentro de los aprobados por la FDA. El uso de bevacizumab en este

VI. DISCUSIÓN

estudio siempre ha sido menor que los otros dos; incluso podemos observar una menor frecuencia de uso, antes y durante la investigación, del 14,1% al 1,6%. No obstante, lo más probable es que sea debido a que es el único antiVEGF no aprobado por la FDA, puesto que, como hemos comentado anteriormente, la efectividad de éste, comparada con la de pegaptanib es mayor^{16,17,316,318} y, según algunos estudios, parecida a la de ranibizumab^{331,332} (Figura 20).

Figura 20. Porcentaje de uso de antiangiogénicos antes y durante el estudio



Aunque el que un fármaco esté o no aprobado por la FDA es un factor limitante inevitable, la dramática diferencia de precios entre el ranibizumab y el bevacizumab junto con la crisis económica mundial en la que nos encontramos inmersos, parecen estar cambiando la tendencia de la frecuencia de uso del bevacizumab. De hecho, autores como Wykoff, comentan que a pesar de que es posible que el bevacizumab sea menos activo biológicamente y que incluso exista cierto compromiso visual con las terapias discontinuas, resalta que este antiangiogénico aporta una mayor ganancia visual por dólar gastado³⁹⁶. En el *CATT*, la media de coste, dependiendo del régimen prescrito, fue entre 25000 y 45000 dólares para el ranibizumab, mientras que para el bevacizumab fue entre 700 y 1200 dólares³³¹. En el estudio *IVAN* también hubo diferencias importantes entre ambos tratamientos, 6398-9656£ versus 1509-1654£, respectivamente³³⁴. Además, tanto los resultados de *CATT* como los de *IVAN* sobre la comparación de la eficacia de estos dos antiangiogénicos no específicos, parecen estar de acuerdo en que ambos fármacos, tanto aplicados de forma continua como discontinua, en términos de agudeza visual, son equivalentes^{331,333-335}; por lo que, indirectamente, están promoviendo la utilización del bevacizumab, aun sin los estudios científicos específicos que se precisan para que un fármaco sea aprobado por la FDA³⁹⁷.

El uso un tanto indiscriminado que se le está dando tanto al bevacizumab como al ranibizumab y sus posibles efectos adversos tromboembólicos hacen que el estudio de riesgo cardiovascular de los pacientes sea un punto importante a tener en cuenta, por lo que la farmacodinamia y la farmacocinética de éstos hallan especial relevancia. Se ha demostrado que la afinidad del ranibizumab sobre el VEGF es mucho mayor que la del bevacizumab, tal y como muestran los valores de la constante de disociación (Kd) de 19,8pM frente a 433pM, respectivamente³⁹⁸. A pesar de que la mayoría de estudios sobre concentración plasmática de antiangiogénicos han sido realizados en animales de complejión física menor que la de los humanos y, teniendo también en cuenta que la dosis de administración es la misma que aplicamos a nuestros pacientes humanos, éstos nos ayudan a comprender que, aunque a concentraciones plasmáticas menores, el paso de los fármacos del interior del ojo al torrente sanguíneo es inevitable y, por lo tanto, es razonable la esperable presencia de efectos cardiovasculares adversos a los sujetos a los que se les administra. En cuanto a la presencia plasmática de los fármacos administrados de forma intravítrea, se ha observado que, tras una administración de 1,25mg de bevacizumab en ojos de conejo, la concentración máxima de éste fue de 3,3µg/ml que fue alcanzada a los 8 días postinyección. Tras 29 días, el fármaco todavía se hallaba presente, con una concentración de 1µmg/ml, calculándose, por lo tanto, una semivida de eliminación de la circulación sistémica de 6,8 días (mayor a la del humor acuoso que fue de 4,8 días)³¹¹. En otro estudio sobre la administración de 25mg/50µl vía intravítrea de bevacizumab en macacos, se observó concentraciones plasmáticas máximas de 1430 ±186ng/ml una semana después de la administración y se continuaron detectando valores incluso hasta la sexta semana. Además, la semivida de eliminación fue mucho más prolongada en el suero que en el vítreo (12,3 ±2,6 días versus 2,8 ±0,6 días)³⁹⁹. Los resultados de estos dos estudios realizados en ojos animales han sido similares y corroborados en estudios aplicados a pacientes humanos. Por ejemplo, la investigación llevada a cabo por Matsuyama constató que la concentración plasmática de VEGF tras la inyección intravítrea de bevacizumab en pacientes diabéticos experimentaba una reducción significativa desde 114pg/ml del valor basal a 9,7pg/ml a las 24 horas de administración y que, continuaba con valores muy reducidos incluso hasta un mes después de la inyección (25pg/ml)⁴⁰⁰. Zehetner también ha publicado recientemente hallazgos parecidos en pacientes tratados con ranibizumab, bevacizumab y pegaptanib tanto en pacientes con DMAE como con edema macular difuso comprobando que, los niveles sistémicos del fármaco y, por lo tanto, la inhibición del VEGF sistémico persiste durante más de 30 días únicamente en los pacientes tratados con bevacizumab⁴⁰¹. Por lo tanto, queda claro que este fármaco es capaz de difundir desde el ojo a la sangre y, con ello, estar presente en el plasma del paciente de forma mantenida a lo largo de 4-6 semanas después de su administración. Así pues, en el caso del bevacizumab, la presencia de concentraciones plasmáticas elevadas y mantenidas, y superiores a las mínimas eficaces del bevacizumab para inhibir la actividad de VEGF tras su administración intravítrea, supone un riesgo

potencial de efectos sistémicos que, en el caso de su supuesta indicación en oftalmología, podrían convertirse en efectos adversos⁴⁰². Por el contrario, en cuanto a la administración de ranibizumab, el estudio realizado en monos de inyección bilateral de ranibizumab a dosis de 500 o 2000µg por ojo o en dosis única intravítrea de 1000 o 4000µg por animal, la concentración sérica fue muy reducida y de rápido aclaramiento en suero, con una semivida terminal de aproximadamente 0,5 días⁴⁰³. En otro estudio de conejos, la administración de 0,5 mg de ranibizumab por vía intravítrea demostró que la concentración sérica de éste siempre fue inferior al límite de cuantificación técnica⁴⁰⁴, mientras que en otra investigación de características similares, la exposición sistémica fue menor del 0,01%⁴⁰⁵. Por los datos disponibles hasta el momento, parece que el ranibizumab no es capaz de alcanzar concentraciones activas en el plasma ni en el ojo contralateral al tratado. La explicación a esta diferencia en referencia al bevacizumab se encuentra en la estructura, ya que el ranibizumab es una fracción variable de una IgG y, por ello, carece de una segunda fracción variable además de no disponer de fracción constante. Por ello, los mecanismos de eliminación ligados a los receptores FC gamma y FCRn no son activos, puesto que se trata de receptores selectivos para fracciones constantes, que, tal y como se ha señalado, son inexistentes en la estructura de ranibizumab. Así pues, teóricamente, al ser incapaz de trasladarse de forma significativa al espacio vascular, su presencia es de escasa entidad en concentraciones plasmáticas⁴⁰². Estos supuestos casan perfectamente con los resultados del reciente estudio de *IVAN*, en el que se han observado descensos de VEGF sérico mayores tanto en los grupos de tratamiento continuado como en los pacientes a los que se les administraba bevacizumab en lugar de ranibizumab³³⁴. No obstante, a diferencia de lo que se pudiera pensar en un primer momento, en este estudio se observó con mayor frecuencia la presencia de eventos arteriotromboembólicos y/o fallos cardíacos en los pacientes a los que se les administró ranibizumab y, aunque al combinar estos resultados con los hallados en el estudio *CATT* a un año, los datos no llegaron a ser estadísticamente significativos, se siguió manteniendo un riesgo 24% mayor en la población a la que se le administraba Lucentis⁴⁰⁶. De hecho, si observamos detenidamente los resultados obtenidos en el estudio *CATT*, sobre la seguridad de ambos fármacos, las proporciones de pacientes con acontecimientos adversos sistémicos graves fueron de 24,1% para bevacizumab y del 19,0% para ranibizumab ($p=0,04$), mientras que si se estudiaba cada acontecimiento por separado, ninguno de ellos era estadísticamente superior para uno u otro fármaco. Aun así, tras el ajuste de los datos demográficos y las patologías coexistentes basales, el cociente de riesgo sobre acontecimientos adversos sistémicos graves para bevacizumab en comparación con ranibizumab fue de 1,29 (IC 95%: 1,01-1,66), una relación estadísticamente significativa ($p=0,04$). Además, los datos de las tablas disponibles en el apéndice suplementario demostraron que se produjeron acontecimientos discapacitantes o potencialmente mortales en el 3,51% de los pacientes de ranibizumab y en el 5,61% de los pacientes del grupo bevacizumab

($p=0,049$), y que fallecieron el 1,5% de los pacientes tratados con ranibizumab y el 2,5% de los tratados con bevacizumab⁴⁰⁷. Resulta sin embargo inquietante que, tanto para Martin y sus colaboradores¹⁴⁴ como para los de la editorial, no se advirtiera sobre estos evidentes riesgos asociados a bevacizumab y no a ranibizumab y que, en su lugar, remarcaran y promovieran el uso generalizado de ambos fármacos por igual⁴⁰⁸.

Estos efectos cardiovasculares también se han observado en pacientes con edema macular diabético tratados con antiVEGF. Sin ir más lejos, Rajendram observó que, a los 24 meses, además de que el porcentaje de pacientes con efectos adversos tromboembólicos era algo superior entre los pacientes tratados con bevacizumab que los que habían sido tratados con láser (14,28% versus 10,32%, respectivamente) 2 de los 6 pacientes con eventos cardiovasculares del grupo del antiangiogénico presentó IAM, mientras que ningún sujeto del grupo del láser lo padeció⁴⁰⁹. En el caso del ranibizumab, el estudio *RESOLVE* observó que el conjunto de accidentes tromboembólicos y hemorrágicos sistémicos era ligeramente mayor en el grupo tratado con antiangiogénicos (4,9) que el del grupo control (4,08)⁴¹⁰ al igual que en los estudios de *RISE* y *RIDE* (5,5 y 5,6 versus 4,9 y 5,5)⁴¹¹.

Tal y como señala Azanza Perea, asumiendo que pudiera haber una teórica diferencia sobre la presencia de muertes de origen vascular del 1% entre fármacos, el número de pacientes que debería haber sido incluido tanto en el estudio *CATT* como en el *IVAN* para detectar una diferencia significativa debería contener una población a estudio mayor de 10000 pacientes^{402,412}. Por tanto, es prácticamente imposible llevar a cabo un ensayo clínico que demuestre diferencias en la seguridad entre fármacos, ya que el número de pacientes que debería ser incluido hace de ésta una tarea descomunal. Por ello puede ser útil recurrir a estudios de metanálisis de las series publicadas con el fin de intentar detectar dichas diferencias⁴⁰². En la literatura científica existe un ejemplo reciente en el caso del rofecoxib, un antiinflamatorio inhibidor de la ciclooxigenasa-2. Los estudios iniciales no demostraron un mayor riesgo de trombosis cardiovascular y el fármaco fue aprobado⁴¹³. Pronto empezaron las sospechas sobre su seguridad y el fármaco fue retirado pese a tener unas ventas millonarias. Un metanálisis llevado a cabo posteriormente por Jüni et al confirmó que este fármaco producía un mayor riesgo de accidente tromboembólico⁴¹⁴. En el caso de los antiangiogénicos, también se ha intentado estudiar mediante metanálisis, pequeñas diferencias que podrían pasar desapercibidas en estudios con población insuficiente para ello. En el caso de Schmucker, que realizó un metanálisis de todos los tratamientos realizados con terapia antiangiogénica hasta 2008, no fue capaz de llegar a ninguna conclusión definitiva debido a que los datos sobre bevacizumab presentaban serias limitaciones metodológicas. Sin embargo, al igual que en los estudios de Ueta⁴¹⁵ y Gillies⁴¹⁶, Lucentis pareció asociarse a un aumento de efectos hemorrágicos a pesar de ser teóricamente más seguro⁴¹⁷. Por otro lado, Van Der Reis y colaboradores realizaron un estudio sistemático que incluyó 278 artículos publicados hasta el año

VI. DISCUSIÓN

2009 en el que se observó que la incidencia acumulada de IAM por cada 100 inyecciones era mayor en ranibizumab que en bevacizumab o pegaptanib (0,09 versus 0,05 y 0,05, respectivamente)⁴¹⁸. No obstante, y sin ofrecer el máximo nivel de evidencia que los metanálisis nos aportan, Curtis y sus colaboradores realizaron un estudio retrospectivo de 146942 casos a través de Medicare en el que se observó un riesgo de ictus y de mortalidad más elevado con el empleo de bevacizumab (16%)⁴¹⁹, al igual que los estudios de Gower (11%)⁴²⁰ y de Carneiro⁴²¹.

Poco se sabe sobre la farmacocinética y/o farmacodinamia del aflibercept debido a su reciente aparición. No obstante, los primeros estudios indican que, además de ser clínicamente equivalente al ranibizumab mensual con pautas de administración más espaciadas (2 meses)²⁰, es capaz de pasar al torrente sanguíneo y permanecer en el plasma hasta 18 días³⁴³. De hecho, Avery observó que, mientras que el bevacizumab y el ranibizumab eran los fármacos que presentaban mayor y menor exposición sistémica frente al aflibercept, la acumulación sistémica entre la primera y la tercera dosis de antiangiogénicos se presentaba tanto para el bevacizumab como para el aflibercept³⁴⁵. Estas observaciones, junto con la de una duración de acción clínica mayor que la del ranibizumab o la del bevacizumab (hasta 10-12 semanas)³⁴⁴, nos deben hacer pensar en los posibles efectos tromboembólicos que este nuevo antiangiogénico puede acarrear. Aunque los estudios iniciales sobre aflibercept (*VIEW 1* y *2*, entre otros) parecen no observar diferencias significativas sobre los accidentes vasculares entre aflibercept y ranibizumab^{21,288,347,360,422,423}, debemos tener en cuenta que ambos estudios se realizaron en poblaciones medianas, por lo que pequeñas diferencias significativas podrían haber pasado desapercibidas. De hecho, tanto Beaumont como Ueta, comentan un potencial incremento de riesgo de eventos cerebrovasculares^{358,359}. Debemos tener presente que el aflibercept es un fármaco antiangiogénico y como tal, puede presentar una frecuencia mayor de efectos cardiovasculares sistémicos que otros procedimientos clásicos como el láser. De hecho, en el estudio *DA VINCI*, el uso de este fármaco en pacientes con edema macular diabético ha observado que la frecuencia de ACV e IAM es mayor en el grupo del antiangiogénico que en el grupo controlado por láser (3,4 vs 2,3 respectivamente)⁴²⁴. Otro punto a tener en cuenta es el coste que este nuevo medicamento implica para las autoridades públicas en comparación a la de otros antiangiogénicos. Aunque el aflibercept es ciertamente más caro que el bevacizumab, es igual de efectivo que el ranibizumab y además puede ser usado de forma bimensual en vez de mensualmente como el resto de antiangiogénicos. Por lo tanto, teniendo en cuenta que tanto el ranibizumab como el aflibercept tienen eficacia equivalente y siendo éstos los únicos fármacos aceptados por la FDA, la menor necesidad de administración del aflibercept le harán, a buen seguro, un fármaco muy competitivo⁴²⁵.

La desconcertante sensación de falta de seguridad cardiovascular que existe sobre los antiangiogénicos no selectivos, incluyendo el aflibercept y su aún mayor falta de evidencia científica debida a su reciente aparición, nos hace argumentar de forma razonable cierta inquietud a cerca de los efectos adversos, tanto embólicos como hemorrágicos, que pudiéramos ocasionar a los pacientes a los que se les administra. Por ello, se necesitan más estudios como el *LUMINOUS*⁴²⁶, que valoren los efectos cardiovasculares reales de los antiangiogénicos no selectivos, como el realizado por Kemp recientemente; en el que se observó que los pacientes tratados, tanto con bevacizumab como con ranibizumab, presentan 2,3 veces mayor riesgo de infarto de miocardio (IC 95%: 1,2-4,5)²⁰. También se precisarían estudios que observasen en particular a pacientes de alto riesgo cardiovascular, además de nuevas propuestas de tratamiento que, aun siendo conservadoras, sean efectivas y seguras, teniendo en cuenta el existente aumento del riesgo de eventos cardiovasculares asociados al uso de antiVEGF no selectivos descritos en algunos estudios^{427,428}. Aunque el uso de calculadoras no es imprescindible en todos los casos, existen pacientes que presentan alto riesgo cardiovascular y es en éstos en los que deberemos ser capaces de adaptar los regímenes farmacológicos a sus riesgos particulares. La rápida y eficaz individualización del riesgo cardiovascular que nos proporcionan calculadoras como la de Framingham, nos harán más fácil la detección de enfermos de alto riesgo en los que debamos modificar nuestra estrategia terapéutica.

VI.3.2 ESTRATEGIAS DE RÉGIMEN

Desde la aparición de los antiangiogénicos, muchos autores propugnan la necesidad de individualización de los tratamientos⁴²⁹ que, además, se vuelve imprescindible en el caso de los pacientes con propensión a padecer eventos vasculares. Es evidente que una menor exposición a antiangiogénicos no sólo favorece la aparición de menos efectos oculares adversos, sino también de los sistémicos. Las pautas de régimen mensual utilizadas en los primeros estudios multicéntricos que tanto beneficio visual reportaron en el tratamiento de la DMAE exudativa son, sin embargo, una opción poco factible en la práctica clínica real, además de aumentar los riesgos de presentar eventos vasculares. Tras los estudios preliminares de *MARINA*¹⁸ y *ANCHOR*²⁹⁷, se han ido probando diferentes regímenes de forma que con una administración menor de antiangiogénicos, se consigan resultados visuales similares a los que, a las pautas mensuales, se les ha asignado.

PIER^{298,299} y *EXCITE*³⁰³ promovieron inyecciones fijas trimestrales tras una fase de carga de tres inyecciones iniciales mensuales consecutivas, pero aunque los resultados iniciales fueron buenos, se observó que, mediante esta pauta, si bien la AV se estabilizaba, no conseguían mejorar los niveles visuales a los que previamente se habían adquirido mediante la fase de carga.

VI. DISCUSIÓN

Luego llegaron los estudios de *PRONTO*^{301,302}, *SUSTAIN*^{306,307}, Arias⁴²⁹, Biswas³³⁹ e *IVAN*³³⁴, en los que, tras la fase de carga habitual (tres dosis mensuales consecutivas), las inyecciones se administraban a demanda. Los protocolos PRN se basan en el seguimiento regular del paciente y en su retratamiento ante la evidencia de reactivación de la lesión, que se observa básicamente por la pérdida de AV y presencia persistente o recurrente de fluido subretiniano mediante OCT. Según algunos autores, un régimen flexible como el PRN puede aplicarse de forma rigurosa en un ensayo clínico, pero al trasladarse a la práctica diaria, existe el riesgo de mal cumplimiento y, por lo tanto, de administrar los tratamientos por debajo de las necesidades de la enfermedad⁴³⁰. De hecho, en el *SUSTAIN*^{306,307}, aunque uno de los criterios de retratamiento era perder 5 letras de ETDRS, la pérdida media cuando se retrataba era de casi el doble (9,21 letras); además, se observó que la ganancia media tras el tratamiento, después de la reactivación de la enfermedad, era de 2,6 letras. Por lo tanto, se pudo concluir que, aunque en la mayoría de los casos hubo mejoría tras la caída de la visión, no se llegó a recuperar los niveles previos alcanzados. Sin embargo, debemos tener en cuenta otros estudios similares como el de Arias que observó que, aun cuando la AV sufría un decremento de 7 letras a los doce meses respecto a la AV media tras la dosis de carga, hasta el 40% de los pacientes sólo precisaron las tres primeras dosis de carga demostrando que los resultados con mejores visiones, al menos en su estudio, eran independientes al número de inyecciones administradas³³⁶. El estudio *IVAN*, por su parte, no ha observado diferencias visuales en cuanto a los grupos de administración continua o discontinua^{334,335} y, aunque tampoco ha demostrado diferencias en cuanto a la frecuencia de eventos arteriales tromboembólicos, sí se ha observado curiosamente una menor mortalidad en los grupos de pacientes con tratamiento continuo³³⁵. Aun así, debe recordarse que, a diferencia de otros estudios PRN, en cuanto se advertía una posible reactivación, se iniciaba una nueva dosis de carga de tres inyecciones intravítreas³³⁴. Otras investigaciones, como la de *GEFAL*³⁴⁰, *MANTA*³⁴¹ y la llevada a cabo por Biswas³³⁹, comparan la eficacia del ranibizumab frente al bevacizumab según la pauta de 3+PRN [1], es decir, una pauta de tres inyecciones como dosis de carga inicial y una única inyección en caso de reactividad; en ninguna de ellas se han podido observar diferencias estadísticamente significativas entre fármacos.

Otros autores, como Cohen⁴³¹, Dadgostar⁴³², Rothenbuehler⁴³³ e incluso el famoso análisis multicéntrico de *CATT*³³³, además de apostar por el uso de antiangiogénicos a demanda tipo PRN, iniciaron el tratamiento con una única dosis inicial, es decir, sin las tres dosis mensuales consecutivas de carga que suelen ser habituales. En ellos se observó que, mientras Cohen no observaba diferencias visuales entre los pacientes 1+PRN versus 3+PRN⁴³¹, en Dadgostar, a diferencia de Arias⁴²⁹, sí se observó una menor mejoría de AV relacionada con aquellos pacientes a los que se les administraba antiangiogénicos de forma menos frecuente⁴³². En cuanto al estudio de Rothenbuehler y colaboradores, se observó que el 30% de los pacientes ganaban 15

letras o más a los 24 meses, un 5% menos que los pacientes del estudio *PRONTO*^{301,302} pero un 5% más que el estudio *MARINA*¹⁸ con su régimen de administración continuada. Además, no se observaron efectos sistémicos asociados⁴³³. Algunos expertos interpretan que el tratamiento PRN va, por definición, por detrás de la progresión de la enfermedad, lo que conlleva el riesgo de no poder recuperar la visión que se pierde tras las reactivaciones⁴³⁴. De hecho, aunque en el *CATT* la ganancia de AV fue ciertamente menor con el protocolo PRN que con el régimen fijo mensual, los resultados fueron mejor de lo que se esperaba inicialmente y, según algunos autores, ello fue debido a que el protocolo PRN se siguió de forma muy estricta, con un seguimiento de pacientes cada 28 días y con una tolerancia cero a la presencia de fluido macular determinado por OCT⁴²⁹.

Para superar las limitaciones que se derivan del control mensual en el régimen PRN, se han diseñado recientemente fórmulas alternativas como la de Inject and Extend o Treat and Extend o la variante del régimen FUSION, que se basan en el retratamiento precoz de las lesiones antes de que se produzca su reactivación y evitar así las pérdidas irreversibles de visión que puedan producirse en las recurrencias de la enfermedad, a partir del cálculo de intervalo libre de fluido para establecer una pauta de retratamiento⁴³⁵⁻⁴³⁷. En el protocolo TAE, tras la fase de carga habitual, los intervalos de retratamiento se van alargando en segmentos de dos semanas si las lesiones no muestran signos de actividad y, en el caso de que se observe alguna recidiva, se realiza el tratamiento y se acorta a 4 semanas la siguiente inyección. Por lo tanto, el tratamiento se administra aun cuando las lesiones están inactivas, es decir, uno puede anticipar o prevenir la enfermedad pero sin usar inyecciones mensuales. Así es como Engerbert et al, mantuvieron estabilizada la visión de sus pacientes con un promedio de número de inyecciones de 7, 6 y 7 en el primer, segundo y tercer año, respectivamente⁴³⁵; mientras que, en el estudio de Gupta, aunque el número de inyecciones media fue algo más elevada, de 8,3 en el primer año y de 7,4 en el segundo año, observó que el período medio máximo de extensión era de 79 días con ranibizumab⁴³⁸. En cuanto a la diferencia entre antiangiogénicos, únicamente se observaron diferencias estadísticamente significativas en el número de inyecciones tras el primer año, que fue, en el grupo ranibizumab de 7,45 y de 5,6 en el de bevacizumab. Es importante destacar que entre un 45% y un 52% de los pacientes no presentaron recurrencias durante el curso del estudio⁴³⁹. Hasta el momento, Oubraham ha sido el único que ha comparado los regímenes de PRN y TAE; en él se destaca que, a los doce meses, aunque el cambio medio de AV fue muy superior en el grupo TAE (+10,8 letras versus +2,3), el número medio de inyecciones de ranibizumab también fue algo superior (7,8 versus 5,2; $p < 0,001$)⁴³⁶.

En cuanto al régimen FUSION⁴³⁷, que combina el PRN con inyecciones fijas después de ciertos periodos de inactividad, consiste en una fase de carga de 2 inyecciones como mínimo y hasta que se reabsorbe el fluido en la OCT; a partir del

establecimiento de la inactividad, se realiza un control mensual intercalando entre inyecciones fijas administradas al principio cada 2 meses en 2 ciclos consecutivos, y si persiste la inactividad, cada 3 meses durante 2 ciclos. En el segundo año puede valorarse realizar el tratamiento cada 4 meses con seguimiento PRN cada 2 meses. La seguridad y la eficacia de este régimen se han estudiado en una serie corta de pacientes que presentaban buena AV al inicio de éste. Los resultados preliminares al año fueron favorables, puesto que se observó una mejora media de 5 letras ETDRS a los 12 meses a partir de una AV inicial de 20/50, y no se pudo apreciar pérdida visual (5 letras o más) en el 87% de los pacientes ni pérdida visual moderada (15 letras o más) en el 100%, mientras que el número medio de inyecciones al año fue de 6,9 inyecciones sobre las 12 posibles y hasta el 64,7% de los pacientes sólo requirieron las 3 dosis de carga de inicio para estabilizar la enfermedad. Todo ello implica que, aunque este estudio se realizó en una serie corta y que debe ser validado por estudios clínicos aleatorizados, esta fórmula puede ser una nueva alternativa a los regímenes mensuales y a los de a demanda. Este nuevo procedimiento permitirá la administración de menos inyecciones si el curso de la enfermedad es benévolo mientras que, en el extremo opuesto del espectro, los tratamientos mensuales se reservarán para las de curso agresivo^{429,437}.

Además del riesgo cardiovascular al que se somete a los pacientes con DMAE exudativa tratados con terapias antiangiogénicas, otro punto a tener en cuenta es la atrofia del EPR que se produce debido a la utilización de éstos y que conllevan, por ende, a una menor AV final tras tratamientos intensivos como lo es el de dosificación mensual. El estudio de Lois nos advierte que el número de inyecciones está asociada de forma estadísticamente significativa a la progresión de la atrofia (OR: 1,35 [1,05-1,73], $p=0,02$)⁴⁴⁰.

La alternativa del protocolo FUSION parece pues idónea para todos los pacientes, en especial para aquellos sujetos con alto riesgo cardiovascular porque, además de conseguir la mayor eficacia posible en cuanto a la AV, se evitan los inconvenientes de una exposición excesiva e innecesaria, por lo que contribuirá, indirectamente, a disminuir los efectos adversos sistémicos bastante expuestos con anterioridad. Aunque hasta ahora los estudios sobre los nuevos sistemas de régimen se han realizado para investigar el impacto clínico y económico de los antiangiogénicos, faltan todavía estudios cuyo objetivo sea el de establecer si una menor exposición a estos fármacos también reduce el riesgo cardiovascular intrínseco. Otras alternativas de reducción de riesgo que aún no han sido suficientemente estudiadas son las combinaciones de tratamientos selectivos con los no selectivos, a fin de garantizar una buena estabilidad visual con el menor peligro cardiovascular. La reciente aparición del aflibercept amplía más aún, si cabe, el abanico de nuevas posibilidades terapéuticas a estudiar en un futuro próximo.

VI.3.3 COMBINACIÓN CON TERAPIA FOTODINÁMICA

Otro paradigma terapéutico que podría ser útil en pacientes de alto riesgo cardiovascular es, sin duda, el que ofrece la combinación de TFD junto con los antiangiogénicos. De hecho, según los resultados del estudio *DELPHI* recientemente realizado a través de la Sociedad Española de Retina y Vítreo, la combinación de ambos tratamientos es la opción más utilizada en cuanto a pacientes no respondedores a terapias antiangiogénicas por encima de la del cambio del tipo de fármaco antiangiogénico por otro del mismo grupo⁴⁴¹.

Los tratamientos con principios de acción diferentes son atractivos porque ofrecen la posibilidad de atacar la enfermedad desde vías distintas, además de la posibilidad de que precisen menor cantidad de antiangiogénicos para el adecuado control de su enfermedad⁴⁴². De esta forma será más probable que se reduzcan los efectos cardiovasculares que se deducen de los antiVEGF. La utilización de estos regímenes de combinación no es un concepto nuevo. De hecho, hace más de cinco años se ha ido estudiando la mezcla de efectos de la TFD tanto con triamcinolona^{443,444} como con antiangiogénicos (bevacizumab⁴⁴⁵⁻⁴⁵¹ y ranibizumab⁴⁵²⁻⁴⁵⁵).

Los estudios de combinación con bevacizumab como el de Dhalla, observó que a los 7 meses el 83% de los pacientes habían estabilizado su visión y, además de no presentarse complicación sistémica alguna, más de la mitad sólo habían requerido una única dosis de tratamiento combinado⁴⁴⁸. Sin embargo, resultados tan óptimos no se obtuvieron en el *IBVe Study*, en el que 63,6% de los pacientes precisaron retratamiento tan sólo 24 semanas más tarde⁴⁵⁶. Investigadores como Potter⁴⁴⁶, Kaiser⁴⁵¹, Lazik⁴⁴⁹ y posteriormente Costagliola⁴⁴⁵, han realizado estudios comparativos entre el tratamiento combinado y el de bevacizumab en monoterapia, objetivando una AV estable junto con una menor necesidad de inyecciones de antiangiogénicos para el control efectivo de la DMAE húmeda.

Resultados parecidos se describen en las terapias combinadas de TFD y ranibizumab. De hecho, en estudios entre los que se incluye el de *FOCUS*, se ha observado mayor eficacia en el tratamiento combinado que con la fotodinamia sin antiangiogénicos^{295,296}; se observó que, mientras el 92,9% de los pacientes tratados con TFD aislada precisaban retratamiento, el grupo de terapia combinada sólo lo precisaron el 28,2% de los sujetos²⁹⁶. Aun así, fue sorprendente la frecuencia de efectos adversos APTC ATE del estudio que, aunque no fue estadísticamente significativa, fue del 4,8% en el grupo de terapia combinada y del 7,1% en el de la TFD en solitario²⁹⁶. Sin embargo, en el estudio *PROTECT*, no se observaron efectos adversos cardiovasculares atribuibles a la combinación de ambos tratamientos⁴⁵³. Mataix también observó resultados visuales parecidos en los grupos de combinación y en los que sólo se inyectó ranibizumab intravítreo con la ventaja de una menor necesidad en cuanto al número de inyecciones de juntamente con una reducción de efectos adversos. De hecho, en el estudio, no se observó ningún tipo de evento vascular, claro está que, la limitación del tamaño de la población, la ausencia de grupos controles y la

inclusión no consecutiva de los casos, limitan en gran medida la extrapolación de los resultados de éste⁴⁵².

Teniendo en cuenta las principales limitaciones que presentaban hasta entonces los estudios sobre combinación de tratamientos, se diseñó el estudio *SUMMIT* que, formado por el *DENALI* study en América del norte y el *MONT BLANC* study en Europa, se concibió para estudiar en profundidad los beneficios y las desventajas de los tratamientos combinados versus el ranibizumab como antiangiogénico en monoterapia. En ellos se observó que ambas prácticas mejoran la agudeza visual y son igual de seguras aunque no se advierten beneficios extras respecto a la reducción del número de inyecciones de ranibizumab⁴⁵⁴ por lo que el tratamiento combinado no presenta una eficacia mayor respecto a la monoterapia antiangiogénica mensual⁴⁵⁵. Aun así, estos estudios nos recuerdan la no menospreciable eficacia que poseen las terapias combinadas ya que, al ser posible la reducción de inyecciones intravítreas, podemos reducir la carga cardiovascular que llevan implícita los antiangiogénicos, en especial, en aquellos pacientes a los que las calculadoras determinen un riesgo cardiovascular especialmente elevado.

VI.3.4 FÁRMACOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Aunque por el momento no existen fármacos de liberación sostenida y prolongada para el tratamiento de la DMAE exudativa, es lógico pensar que éstos pueden ser una importante apuesta de investigación.

La ventaja de estos fármacos es que, en teoría, liberarían de forma constante dosis muy bajas de antiangiogénicos de forma que, muy probablemente, el paso al torrente sanguíneo pasaría prácticamente inadvertido reduciéndose así los posibles eventos cardiovasculares asociados, además de evitarse los picos de VEGF que presentan los pacientes cuando los antiangiogénicos dejan de hacer su efecto.

La forma de obtención de estos medicamentos puede ser la biológica, es decir, a partir de células retinales modificadas o mediante la utilización de nanopartículas como las que se utilizan en el Ozurdex.

Un ejemplo claro de las ventajas de un fármaco de liberación sostenida ha sido, sin duda, el cambio de triamcinolona por Ozurdex en el tratamiento del edema macular. Este avance ha supuesto una mejora considerable en varios aspectos. Aunque inicialmente se trata de un dispositivo encargado de reducir el edema macular por obstrucción venosa, en la práctica clínica se ha usado en pacientes con edema macular secundario a otras enfermedades como la diabetes. Una de las ventajas más importantes respecto al cambio con triamcinolona es, sin duda, su posología. Mientras que la actividad biológica del Trigon es de apenas un mes, la del Ozurdex se aproxima a los 6 meses⁴⁵⁷. Además, el hecho de que la liberación del fármaco sea sostenida disminuye la presencia de picos corticoideos intravítreos típicos de la triamcinolona intravítrea.

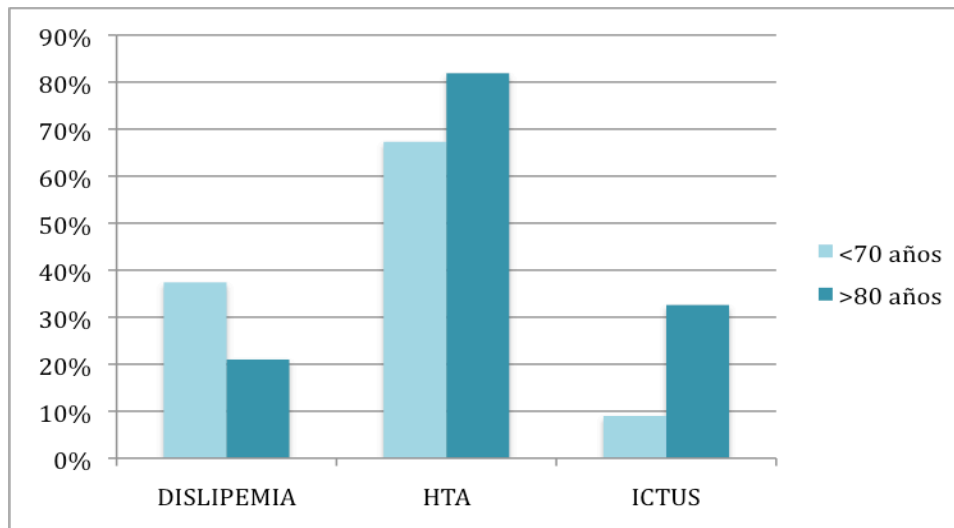
Aunque todavía no se han comercializado fármacos de liberación prolongada para el tratamiento antiangiogénico, no podemos obviar que ésta es una apuesta que ofrece un futuro de alto interés científico y clínico.

VI.4 EL ENVEJECIMIENTO: SU INFLUENCIA EN FRCV Y DMAE

Parece que los 80 años marcan un antes y un después en el cambio de patologías. En nuestro estudio, la DMAE aparece más frecuentemente en pacientes mayores de 80 años que en menores de 70 ($p < 0,001$). Este dato se corrobora con los resultados de extensos estudios, tanto europeos como americanos^{38,458}. Además, son los más ancianos los que, de forma más asidua, presentan la enfermedad de forma bilateral.

En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular, tal y como podemos observar en la figura 21, a partir de los 80, el primer factor cardiovascular pasa a ser la HTA y no la dislipemia. Mientras que la hipercolesterolemia de los pacientes <70 años fue del 37,4% y la de >80 años fue del 21% ($p = 0,0001$), la HTA pasó del 67,3% al 81,9% (<70 años y >80 años, respectivamente [$p = 0,0005$]). No debemos olvidar tampoco que la frecuencia de ictus también se eleva de forma exorbitante con la edad (9% y 32,6%, <70 y >80 años, respectivamente [$p = 0,001$]).

Figura 21. Tendencia de frecuencia de dislipemia, HTA e ictus según la edad

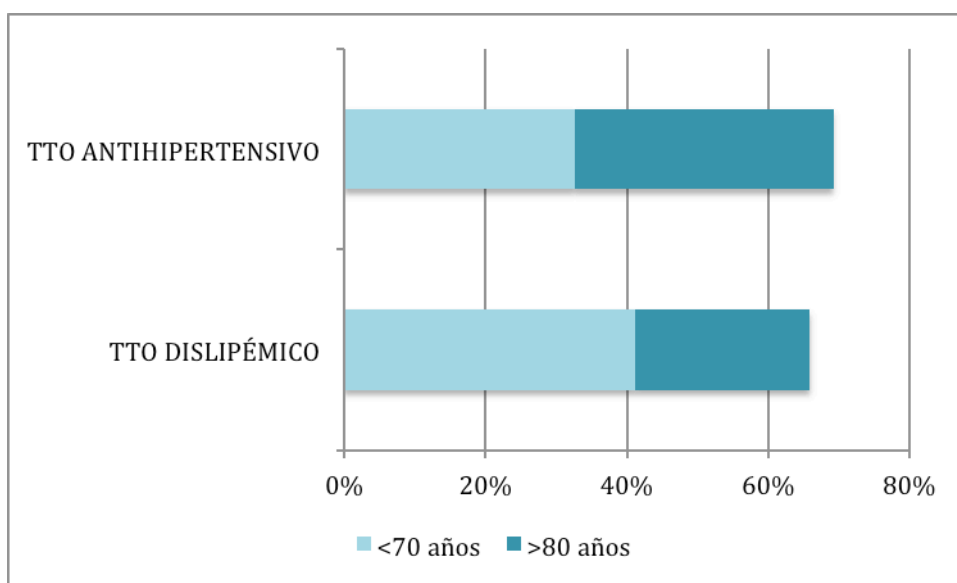


De igual modo podemos observar que la tendencia farmacológica para atender sendas patologías difiere en cuanto al grupo de edad y concuerda con los principales factores de riesgo. La utilización de estatinas pasa a ser menor en pacientes de >80 años (de 41,2% a 24,7%, en pacientes <70 y >80 años, respectivamente) mientras que el tratamiento de la HTA aumenta para mayores de 80 años (de 32,6% a 36,6%, en pacientes <70 y >80 años, respectivamente) (Figura 22).

VI. DISCUSIÓN

Debemos recordar que el envejecimiento, no sólo tiende a aumentar el riesgo cardiovascular de los individuos de mayor edad; también acrecenta la frecuencia de episodios isquémicos y/o hemorrágicos. Además, la evolución de la DMAE suele ser más tórpida y la respuesta a tratamientos antiangiogénicos parece no ser la misma que en pacientes más jóvenes^{362,459,460}. En este estudio, el déficit visual que presentan los pacientes mayores de 80 años es peor que en los menores de 70 ($p < 0,0001$) y el diagnóstico de la enfermedad suele ser más tardío ($p = 0,001$). Ello puede deberse al estado de menor consciencia psíquica/física que clásicamente acompañan a los pacientes de cierta edad.

Figura 22. Tendencia de tratamientos cardiovasculares según grupos de edad



VI.5 FÁRMACOS EN PACIENTES DE EDAD AVANZADA QUE PUEDAN INFLUIR EN EL TRATAMIENTO DE LA DMAE

Mientras que algunos autores apoyan la hipótesis de que los agentes antitrombóticos, al reducir el riesgo de eventos vasculares, también podrían producir un efecto beneficioso en la circulación coroidea disminuyendo así el riesgo de incidencia de DMAE⁶¹; otros autores creen que, por el contrario, se pueden incrementar los riesgos de presentar eventos hemorrágicos mayores⁴⁶¹⁻⁴⁶³.

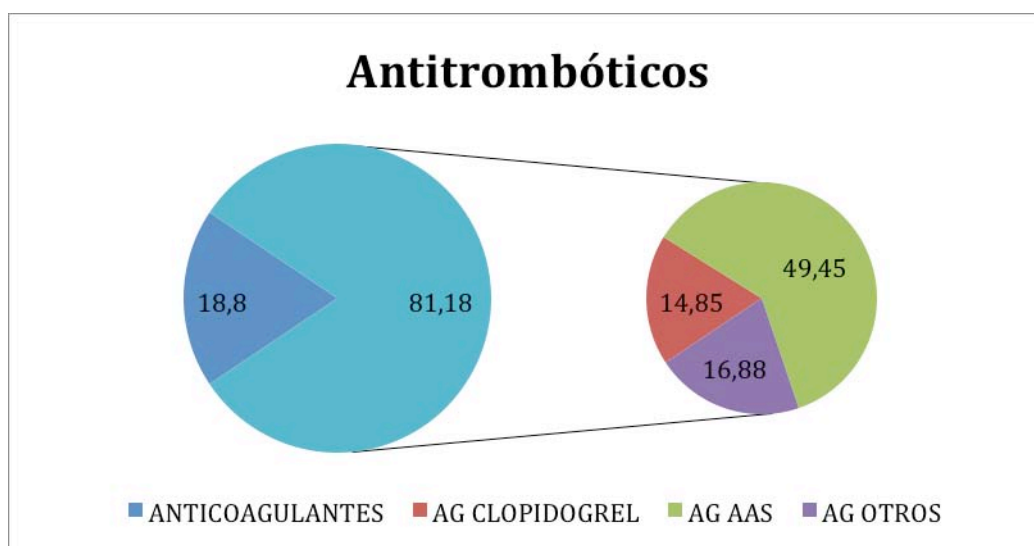
De hecho, mientras que el ensayo randomizado del *Physician's Health study* observó una reducción no significativa del 23% de riesgo de DMAE general en aquellos pacientes que tomaban aspirina⁶¹, el *AREDS* no pudo demostrar asociación entre la toma de aspirinas y la incidencia o progresión de DMAE neovascular^{44,71}. Tampoco en el estudio de Hirvela, en el que, aproximadamente el 40% de los participantes de la muestra tomaban aspirina, se encontró asociación alguna entre el uso del fármaco y la presencia de DMAE precoz o tardía, ni siquiera en los pacientes con DMAE tardía de más de 85 años⁴⁶⁴. Lo mismo ocurrió en el estudio de Rudnicka⁴⁶⁵.

Sin embargo, dos estudios recientes han observado un mayor riesgo de hemorragia subretiniana grave en pacientes con DMAE neovascular debido al uso de antiagregantes o anticoagulantes del 7,99 (2,49-25,66, $p < 0,0004$)⁴⁶² y del 4,21 (1,42-8,46, $p < 0,001$)⁴⁶³ en el estudio de Kuhli-Hattenbach y Kernan, respectivamente. Además, se observó que los pacientes que tomaban aspirina diariamente tenían 3,75 veces más riesgo de hemorragia subretiniana⁴⁶³, y que estas hemorragias eran 3 veces más grandes que los que no la tomaban⁴⁶². Aun así, debemos tener en cuenta que, en algunas publicaciones, se ha observado que el riesgo de hemorragia retiniana en casos de DMAE tardía, el rol de la aspirina juega un papel menor que el de los anticoagulantes^{466,467}.

En nuestra muestra, el uso de cualquier agente antitrombótico fue del 38,4% de los pacientes. Entre ellos, el 18,8% tomaban anticoagulantes, mientras que el uso de antiagregantes era mayoritario; la aspirina la tomaban el 60,9% de los pacientes y el 18,3% clopidogrel (Figura 23). En cuanto a la estratificación por edades, se observó que cualquier tratamiento antitrombótico era más frecuente conforme aumentaba la edad ($p = 0,02$) aunque ni los antiagregantes ni los anticoagulantes por separado presentaron un aumento de frecuencia estadísticamente significativo según la edad.

Esta tesis no tuvo como objeto de estudio la posible relación entre los agentes antitrombóticos y el tamaño de las hemorragias observadas. No obstante se sugiere, al igual que en el estudio de Kuhli-Hattenbach⁴⁶², la necesidad de que los médicos tengan en cuenta este posible incremento de riesgo de hemorragia subretiniana extensa en pacientes con DMAE exudativa cuando se decidan por la iniciación y la duración de terapias antitrombóticas.

Figura 23. Tendencia de frecuencia sobre tratamientos antitrombóticos



AG: antiagregante (porcentaje de tipos de antiagregantes sobre 81,18%)

Otro punto a tener en cuenta es el hecho de que la aguja de la inyección intravítrea pueda producir sangrado intraocular en los pacientes bajo tratamiento

antitrombótico. En el estudio de Stone, las consecuencias de la discontinuidad de tratamiento con warfarina de forma perioperatoria en 25 de los 100 pacientes sometidos a cirugía de facoemulsificación fueron de 6 accidentes isquémicos agudos, dos de los cuales desembocaron en fallecimiento. Además un paciente sufrió de trombosis venosa profunda y otro un embolismo pulmonar⁴⁶⁸. Otro estudio de características similares formado por 504 miembros observaron 46 casos de eventos trombóticos al retirar warfarina (54%) y aspirina (39%) durante la fase perioperatoria (24 accidentes vasculares, 3 embolismos cerebrales, 5 infartos de miocardio, 8 AIT, 3 trombosis venosas profundas, 2 embolismos pulmonares y una oclusión arterial retiniana) de los cuales 3 pacientes fallecieron⁴⁶⁹. Parece que el cese de anticoagulantes orales provocan un paradójico estado de hipercoagulabilidad debido a la interrupción del equilibrio entre los factores dependientes de vitamina K y las proteínas C y S⁴⁷⁰⁻⁴⁷². Por lo tanto, la necesidad de retirar la medicación anticoagulante en cirugías de bajo riesgo hemorrágico es, cuanto menos, cuestionable. Afortunadamente, tanto en el estudio de *MARINA* como en el de *ANCHOR*, durante el período de dos años que duraron sendas investigaciones nunca se observaron sangrados intraoculares en las 1852 inyecciones de ranibizumab que se administraron a 105 pacientes tratados con warfarina⁴⁷³ por lo que la indicación de suspensión de tratamiento antitrombótico para las inyecciones intravítreas no posee base científica.

VII. CONCLUSIONES

1. La edad es el principal factor de riesgo y modifica las características encontradas en los pacientes. Así, a mayor edad, el diagnóstico es más tardío y, por lo tanto, la enfermedad se encuentra en estadios más avanzados. Además se observa mayor índice de bilateralización, peor agudeza visual, mayor tamaño de las membranas y aumento de la presencia de formas ocultas.
2. Aunque el tabaquismo es un reconocido factor de riesgo cardiovascular y de aparición de DMAE húmeda, en el momento del diagnóstico de la enfermedad sólo el 10% de los pacientes son fumadores.
3. El aumento de la HTA y la disminución de la hipercolesterolemia conforme al avance de la edad observada en el estudio, coincide también con el cambio de ranking de la utilización de fármacos; mientras que las estatinas son más frecuentes en pacientes menores de 70 años, los antihipertensivos superan a los antidiabéticos a partir de los 80 años.
4. Los antecedentes de enfermedad aterosclerótica afectan a más de un tercio de los sujetos de la muestra. De entre ellos, la frecuencia de ictus es la única que aumenta de forma estadísticamente significativa con el paso de los años.
5. El 70% de los pacientes con DMAE húmeda utilizan fármacos cardiovasculares. De entre los agentes antitrombóticos, la gran mayoría están medicados con antiagregantes, siendo, el ácido acetilsalicílico, el medicamento más prescrito. A diferencia de los antiagregantes, el uso de anticoagulantes no llega a sobrepasar el 20%, cuya influencia, tanto en el tratamiento como en el pronóstico de esta enfermedad, está aún en discusión.
6. Los pacientes con DMAE húmeda son clasificados por el sistema cuantitativo de Framingham como sujetos de menor riesgo cardiovascular que en el cualitativo de NECP ATP III.

VIII. LIMITACIONES

Al tratarse de un estudio descriptivo transversal no nos es posible establecer relaciones causales ni valorar si existe asociación real entre variables. No obstante, nos permite hacer una instantánea sobre las características epidemiológicas que padecen los pacientes con degeneración macular exudativa.

Aunque un estudio multicéntrico como este proporciona un importante tamaño muestral en poco tiempo, el control de datos suele ser menor que cuando hay un solo investigador por lo que se pueden derivar errores en la recogida de datos.

La agudeza visual de este estudio es un dato poco concluyente teniendo en cuenta que los pacientes incluidos en la muestra podían ser tanto de diagnóstico precoz como tardío y haber sido tratados o no con anterioridad.

No se puede descartar tampoco que los pacientes incluidos en esta muestra tengan un riesgo cardiovascular algo mayor que la población en general para ese rango de edad. Siendo los factores de riesgo cardiovascular el objetivo principal del estudio es inevitable el tender a incluir, de manera inconsciente, a pacientes con mayor riesgo.

Por último, es necesario recordar que las tablas de FRCV que se manejan en la actualidad están ciertamente limitadas, sobre todo en lo que a la edad se refiere. Ya que la tendencia del futuro es a una mayor longevidad y que la edad es uno de los principales factores de riesgo de presencia de DMAE exudativa, es necesario contar con nuevas tablas capaces de analizar con mayor precisión la carga cardiovascular que presentan poblaciones más veteranas.

IX. BIBLIOGRAFIA

1. Duan Y, Mo J, Klein R, Scott IU, Lin HM, Caulfield J et al. Age-related macular degeneration is associated with incident myocardial infarction among elderly Americans. *Ophthalmology* 2007; 114: 732-737.
2. Klein R, Klein BEK, Knudtson MD et al. Fifteen-year cumulative incidence of age-related macular degeneration: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2007; 114(2): 253-262.
3. Bonastre J, Le Pen C, Soubrane G, Quentel G. The burden of age-related macular degeneration: results of a cohort study in two french referral centers. *Pharmacoeconomics* 2003; 21 (3): 181-190.
4. Tan JSL, Mitchell P, Smith W, Wang JJ. Cardiovascular risk factors and the long-term incidence of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007; 114: 1143-1150.
5. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Moss SE. Ten-year incidence of age-related maculopathy and smoking and drinking: the Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 589-598.
6. Tomany SC, Wang JJ, van Leeuwen R et al. Risk factors for incident age-related macular degeneration. Pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology* 2004; 111: 1280-1287.
7. Mitchell P, Wang JJ, Smith W, Leeder SR. Smoking and the 5-year incidence of age-related maculopathy: the Blue Mountain Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2002; 120: 1357-1363.
8. Thornton J, Edwards R, Mitchell P et al. Smoking and age-related macular degeneration: a review of association. *Eye* 2005; 19: 935-944.
9. Hyman L, Schachat AP, He Q et al. Hypertension, cardiovascular disease, and age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2000; 118: 351-358.
10. Klein R, Klein BE, Tomany SC, Cruickshanks KJ. The association of cardiovascular disease with the long-term incidence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 2003; 110: 1273-1280.
11. Klein R, Klein BE, Marino EK et al. Early age-related maculopathy in the Cardiovascular Health Study. *Ophthalmology* 2003; 110: 25-33.
12. Klein R, Clegg L, Cooper LS et al. Prevalence of age-related maculopathy in the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 1203-1210.
13. Klein R, Peto T, Bird A, Van Newkirk MR. The epidemiology of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 486-495.
14. Wong TY, Klein R, Sun C, Mitchell P, Couper DJ, Lai H et al. Age-related macular degeneration and risk for stroke. *Ann Intern Med.* 2006; 145: 98-106.
15. Tan JSL, Wang JJ, Liew G, Rochtchina E, Mitchell P. Age-related macular degeneration and mortality from cardiovascular disease or stroke. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 509-512.
16. Avery RL, Piermici DJ, Rabena MD et al. Intravitreal bevacizumab for neovascular age related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113: 363-372.
17. Yoganathan P, Deramo VA, Lai JC et al. Visual improvement following intravitreal bevacizumab (Avastin) in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26: 994-998.
18. Rosenfeld PJ, Brown DM et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1419-1431.

19. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubran G, Heier JS, Kim RY et al. Ranibizumab versus Verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1432-1444.
20. Heier JS, Brown DM, Chong V et al. Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012; 119 (12): 2537-2548.
21. Two Year Results of Phase 3 Studies with EYLEA™ (aflibercept) Injection in wet AMD Show Sustained Improvement in Visual Acuity. <http://investor.regeneron.com/releasedetail.cfm?Releasedetail=629800> (Accessed February 2013)
22. Kemps A, Preen DB, Morlet N et al. Myocardial infarction after intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors. A whole population Study. *Retina* 2013; 33: 920-927.
23. Wong TY. Age-related macular degeneration and cardiovascular disease in the era of anti-vascular endothelial growth factor therapies. *Am J Ophthalmol* 2009; 148(3): 327-329.
24. Marrugat J, Solana P, D'Agostino R, Sullivan L, Ordovas J, Cordón F, et al. Estimación del riesgo coronario en España mediante la ecuación de Framingham calibrada. *Rev Esp Cardiol.* 2003; 56: 253-261.
25. Eye Diseases Prevalence Research Group. Prevalence for age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 564-572.
26. Van Leeuwen R, Ikram MK, Vingerling JR et al. Blood pressure, atherosclerosis, and the incidence of age-related maculopathy: the Rotterdam Study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 3771-3777.
27. Frederick L, Ferris FL III, Fine SL, Hyman LA. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1640-1642.
28. Delcourt C, Michel F, Colvez A et al. Associations of cardiovascular disease and its risk factors with age-related macular degeneration: the POLA study. *Ophthalmic Epidemiology* 2001; 8(4): 237-249.
29. Fernandez AB, Wong TY, Klein R et al. Age-related macular degeneration and incident cardiovascular disease: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Ophthalmology* 2012; 119: 765-770.
30. Vingerling JR, Dielemans I, Bots ML, Hofman A, Grobbee DE, de Jong PT. Age-related macular degeneration is associated with atherosclerosis. The Rotterdam Study. *Am J Epidemiol.* 1995 Aug 15; 142(4): 404-409.
31. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR et al. The Framingham Eye Study monograph. *Surv Ophthalmol* 1980; 24: 335-610.
32. Bressler NM, Bressler SB, West SK et al. The grading and prevalence of macular degeneration in Chesapeake Bay watermen. *Arch Ophthalmol* 1989; 107: 847-852.
33. Klein R, Klein BEK, Linton KLP. Prevalence of age-related maculopathy. *Ophthalmology* 1992; 99: 933-943.
34. Klein R, Klein BEK, Jensen SC et al. The five-year incidence and progression of age-related maculopathy. *Ophthalmology* 1997; 104: 7-21.
35. Mitchell P, Smith W, Attebo K et al. Prevalence of age-related maculopathy in Australia: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1995; 102: 1450-1460.
36. Mitchell P, Wang JJ, Foran S et al. Five-year incidence of age-related maculopathy lesions: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2002; 109: 1092-1097.

37. Leske MC, Wu SY, Hennis A et al. Nine-year incidence of age-related macular degeneration in the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 2006; 113: 29-35.
38. Varma R, Foong AWP, Lai MY et al. Four-year incidence and progression of age-related macular degeneration: The Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2010; 149: 741-751.
39. Delcourt C, Lacroux A, Carriere I. The three year incidence of age-related macular degeneration: The "Pathologies Ocularis Liées à l'Age" (POLA) Prospective Study. *Am J Ophthalmol* 2005; 140: 924-926.
40. Klein B, Klein R. Cataracts and macular degeneration in older americans. *Arch Ophthalmol* 1982; 100: 571-573.
41. Martínez G, Campbell A, Reinken J, Allan B. Prevalence of ocular disease in a population study of subjects 65 years old and older. *Am J Ophthalmol* 1982; 94: 181-189.
42. Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A et al. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1995; 102: 205-210.
43. Klein R, Rowland ML, Harris MI. Racial/ethnic differences in age-related maculopathy: Third national health and nutrition examination survey. *Ophthalmology* 1995; 102: 371-381.
44. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Risk factors associated with age-related macular degeneration. A case-control study in the Age-Related Eye Disease Study: AREDS report no. 3. *Ophthalmology* 2000; 107:2224-2232.
45. Sommer A, Tielsch JM, Kat J et al. Racial differences in the cause-specific prevalence of blindness in East Baltimore. *N Engl J Med* 1992; 325: 1412-1417
46. Friedman DS, Katz J, Bressler NM. Racial differences in the prevalence of age-related macular degeneration: the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology* 1999; 106: 1049-55.
47. Gregor Z, Jofee L. Senile macular changes in the black african. *Br J Ophthalmol* 1978; 62: 547-550.
48. Schachat AP, Hyman L, Leske C et al. Features of Age-related macular degeneration in a black population. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 728-735.
49. Cruickshanks KJ, Hamman RF, Klein R et al. The prevalence of age-related maculopathy by geographic region and ethnicity. *Arch Ophthalmol* 1997;115: 242-250.
50. Varma R, Fraser-Bell S, Tan S et al. Prevalence of age-related macular degeneration in Latinos: the Los Angeles Latino eye study. *Ophthalmology* 2004; 111: 1288-1297.
51. Oshima Y, Ishibashi T, Murata T et al. Prevalence of age related maculopathy in a representative japanese population: the Hisayama study. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 1153-1157.
52. Miyazaki M, Nakamura H, Kubo M et al. Risk factor for age related maculopathy in a japanese population: the Hisayama study. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 469-472.
53. Borish ET, Pryor WA, Venugopal S and Deutsch WA. DNA synthesis is blocked by cigarette tar-induced DNA single-strand breaks. *Carcinogenesis* 1987; 8 (10): 1517-1520.
54. Fraser-Bell, Wu J, Klein R et al. Smoking, alcohol intake, estrogen use, and age-related macular degeneration in Latinos: The Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2006: 141: 79-87.
55. Chakravarthy U, Augood C, Bentham et al. Cigarette smoking and age-related

- macular degeneration in the EUR-EYE Study. *Ophthalmology* 2007; 114 (6): 1157-1163.
56. Hammond BR, Wooten BR and Snodderly DM. Cigarette smoking and retinal carotenoids: implications for age-related macular degeneration. *Vision Res* 1996; 36 (18): 3003-3009.
 57. Klein R, Klein b, Tomany S and col. Ten-year incidence and progression of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye study. *Ophthalmology* 2002; 109: 1767-1779.
 58. Friedman E. The role of the atherosclerotic process in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2000; 130 (5): 658-663.
 59. Friedman E. An hemodynamic model of the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1997; 124 (5): 677-682.
 60. Bernhard D and Wang XL. Smoking, oxidative stress and cardiovascular disease. Do anti-oxidative therapies fail?. *Curr Med Chem* 2007; 14 (16): 1703-1712.
 61. Beatty S, Boulton M, Henson D et al. Macular pigment and age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 1999; 83 (7): 867-877.
 62. Khan JC, Thurlby DA, Shahid H et al. Smoking and age related macular degeneration: the number of pack years of cigarette smoking is a major determinant of risk for both geographic atrophy and choroidal revascularization. *Br J Ophthalmol* 2006; 90: 75-80.
 63. Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for neovascular age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1992; 110: 1701-1708.
 64. Klein R, Deng Y, Klein B et al. Cardiovascular disease, its risk factors and treatment, and age-related macular degeneration: Women's Health initiative Sight Exam Ancillary Study. *Am J Ophthalmol* 2007; 143(3): 473-483.
 65. Ardourel JE. Risk factors associated with age-related macular degeneration: a case-control study in the age-related macular degeneration: a case-control study in the age-related eye disease study: age-related eye disease study report number 3. *Ophthalmology* 2000; 107 (12): 2224-2232.
 66. Kahn HA, Leibowitz HM, Ganley JP et al. The Framingham Eye Study I. Outline and prevalence findings. *Am J Epidemiol* 1977; 106: 17-32.
 67. Klein R, Klein BEK, Linton KLP, and DeMets DL. The Beaver Dam Eye Study: the relation of age-related maculopathy to smoking. *Am J Epidemiol* 1993; 137 (2): 190-200.
 68. Smith W, Mitchell P and Leeder SR. Smoking and age-related maculopathy: the Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1996; 114 (12): 1518-1523.
 69. Delcourt C, Diaz JL, Ponton-Sanchez A and Papoz L. Smoking and age-related macular degeneration: the POLA study. *Pathologies Oculaires Liées à l'Age*. *Arch Ophthalmol* 1998; 116 (8): 1031-1035.
 70. Vingerling JR, Hofman A, Grobbee DE and de Jong PTVM. Age-related macular degeneration and smoking: the Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol* 1996; 114 (10): 1193-1196.
 71. Milton RC, Clemons TE, Klein R et al. Risk factors for the incidence of advanced age-related macular degeneration in the age-related eye disease study (AREDS): AREDS report no. 19. *Ophthalmology* 2005; 112 (4): 533-539.
 72. Seddon JM, Willett WC, Speizer FE et al. A prospective study of cigarette smoking and age-related macular degeneration in women. *JAMA* 1996; 276:1141-1146.

73. Vinding T, Appleyard M, Nyboe J et al. Risk factor analysis for atrophic and exudative age-related macular degeneration: an epidemiologic study of 1000 aged individuals. *Acta Ophthalmol* 1992; 70(1): 66-72.
74. McCarty CA, Muskesh BN, Flu et al. Risk factors for age-related maculopathy: the Visual Impairment Project. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1455-1462.
75. Smith W, Assink J, Klein R et al. Risk factors for age-related macular degeneration: pooled findings from three continents. *Ophthalmology* 2001; 108 (4): 697-704.
76. Tamakoshi A, Yuzawa M, Matsui M et al. Smoking and neovascular form of age related macular degeneration in late middle aged males: findings from a case-control study in Japan. *Br J Ophthalmol* 1997; 81 (10): 901-904.
77. Chaine Gilles, Hullo A, Sahel J, Soubrane G et al. Case-control study of the risk factors for age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 1998; 82: 996-1002.
78. Blumenkranz MS, Russell SR, and Robey MG. Risk factors in age-related maculopathy complicated by choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 1986; 93 (5): 552-558.
79. West SK, Rosenthal FS, Bressler NM et al. Exposure to sunlight and other risk factors for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1989; 107 (6): 875-879.
80. Klein R, Klein BEK, and Moss SE. Relation of smoking to the incidence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Am J Epidemiol* 1998; 147 (2): 103-110.
81. Polak K, Polska E, Luksch A et al. Choroidal blood flow and arterial blood pressure. *Eye* 2003; 17(1): 84-88.
82. Xu L, Wang S, Li Y et al. Retinal vascular abnormalities and prevalence of age-related macular degeneration in adult Chinese: the Beijing Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2006; 142 (4): 688-689.
83. Klein R, Klein BEK, Jensen SC. The relation of cardiovascular disease and its risk factors to the 5-year incidence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1997; 104: 1804-1812.
84. Vine AK, Stader J, Branham K et al. Biomarkers of cardiovascular disease as risk factors for age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2005; 112 (12): 2076-2080.
85. Klein, R, Klein BEK, Franke T. The relationship of cardiovascular disease and its risk factors to age-related maculopathy. *Ophthalmology* 1993; 100: 406-414.
86. Goldberg J, Flwerdew G, Smith E et al. Factors associated with age-related macular degeneration: an analysis of data from the First National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 700-710.
87. Sperduto RD Hiller R. Systemic hypertension and age-related macular degeneration in the Framingham Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1986; 104: 216-226.
88. Delaney WV, Oates RIP. Senile macular degeneration: a preliminary study. *Ann Ophthalmol* 1982; 14(1): 21-24.
89. Macular Photocoagulation Study Group. Risk factors for choroidal neovascularization in the second eye of patients with juxtafoveal or subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1997; 115: 741-747.
90. Grosso A, Mosley TH, Klein R et al. Is early age-related macular degeneration associated with cerebral MRI changes? The Atherosclerosis Risk in Communities study. *Am J Ophthalmol* 2007; 143 (1): 157-159.

IX. BIBLIOGRAFIA

91. Klein R, Klein BE, Tomany SC et al. The relation of retinal microvascular characteristics to age-related eye disease: the Beaver Dam eye study. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 435-444.
92. Wong TY and Mitchell P. Hypertensive retinopathy. *N Engl J Med* 2004; 351 (22): 2310-2317.
93. Liew G, Kaushik S, Rochtchina E et al. Retinal vessel signs and 10-year incident age-related maculopathy. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2006; 113 (9): 1481-1487.
94. Wang J, Mitchell P, Rochtchina E et al. Retinal vessel wall signs and the 5 year incidence of age related maculopathy: The Blue Mountains Eye Study. *Br J Ophthalmol* 2004; 88(1): 104-109.
95. Cheung N, Liao D Islam FMA et al. Is early age-related macular degeneration related to carotid artery stiffness? The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Br J Ophthalmol* 2007; 91 (4): 430-433.
96. Connell PP, Keane PA, O'Neill EC et al. Risk factors for age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol* 2009; 2009: 1-39.
97. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration: the International ARM Epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol* 1995; 39 (5): 367-374.
98. Klein R, Klein BEK, Moss SE. Diabetes, hyperglycemia and age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992; 99: 1527-1534.
99. Topouzis F, Anastasopoulos E, Augood C et al.. Association of diabetes with age-related macular degeneration in the EUREYE study. *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 1037-1041.
100. Chiu CJ, Milton RC, Gensler G et al. Association between dietary glycemic index and age-related macular degeneration in nondiabetic participants in the age-related eye disease study. *Am J Clin Nutr* 2007; 86(1): 180-188.
101. Grundy SM. Cholesterol and coronary heart disease. A new era. *J Am Assoc* 1986; 42 (1): 265-274.
102. Guymer RH, Chiu AW, Lim L et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins): do they have a role in age-related macular degeneration? *Surv Ophthalmol* 2005; 50(2): 194-206.
103. Belda-Sanchis JI, Quijada-Gonzalez A, Muñoz-Ruiz G et al. Los lípidos séricos ¿factor de riesgo de la degeneración asociada a la edad? *ASEO* 2002; 76(1): 13-18.
104. Curcio CA, Millican CL, Bailey T et al. Accumulation of cholesterol with age in humane Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 265-274.
105. Mullins RF, Russell SR, Anderson DH et al. Drusen associated with aging and age-related macular degeneration contains proteins common to extracellular deposits associated with atherosclerosis, elastosis, amyloidosis and dense deposit disease. *FASEB J* 2000; 14: 835-846.
106. Russell SR, Mullins RF, Schneider BL and Hageman GS. Location, substructure, and composition of basal laminar drusen compared with drusen associated with aging and age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2000; 129 (2): 205-214.
107. Van Leeuwen R, Klaver CCW, Vingerling JR et al. Cholesterol and age-related macular degeneration: is there a link?. *Am J Ophthalmol* 2004; 137 (4): 750-752.
108. Smith W, Mitchell P, Leeder SR, Wang JJ. Plasma fibrinogen levels, other

- cardiovascular risk factors, and age-related maculopathy: Blue Mountains Eye Study. *Arch Ophthalmol* 1998; 116(5): 583-587.
109. Van Leeuwen R, Tomany SD, Wang JJ et al. Is medication use associated with the incidence of early age-related maculopathy? Pooled findings from 3 continents. *Ophthalmology* 2004; 111(6): 1169-1175.
110. Klein R, Klein BEK, Jensen SC et al. Medication use and the 5-year incidence of early age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2001; 119 (9): 1354-1359.
111. Hall N, Martyn C. Could statins prevent age-related macular degeneration? *Exp Opin Pharmacother* 2002; 3: 803-807.
112. Hall NF, Gale CR, Syddall H et al. Risk of macular degeneration in users of statins: cross sectional study. *Br Med J* 2001; 323: 375-376.
113. McCarty CA, Mukesh BN, Guymer RH et al. Cholesterol-lowering medications reduce the risk of age-related maculopathy progression. *Med J Aust* 2001; 175: 340.
114. Wilson HL, Schwartz DM, Bhatt HR et al. Statin and aspirin therapy are associated with decreased rates of choroidal neovascularization among patients with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004; 137: 615-624.
115. Tan J, Mitchell P, Rochtchina E et al. Statins and the long-term risk of incident age-related macular degeneration: The Blue Mountains Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2007; 143(4): 685-687.
116. Maguire MG, Ying G, McCannel CA et al. Statin use and the incidence of advanced age-related macular degeneration in the complications of age-related macular degeneration prevention Trial. *Ophthalmology* 2009; 116: 2381-2385.
117. Klein R, Klein BEK, Tomany SC et al. Relation of statin use to the 5-year incidence and progression of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2003; 121 (8): 1151-1155.
118. Klein R, Knudtson MD and Klein BEK. Statin use and the five-year incidence and progression of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007; 144 (1): 1-6.
119. Van Leeuwen R, Vingerling JR, Hofman A et al. Cholesterol lowering drugs and risk of age related maculopathy: prospective cohort study with cumulative exposure measurement. *Br J Ophthalmol* 2003; 326 (7383): 255-256.
120. McGwin G, Xie A, Owsley C. The use of cholesterol-lowering medications and age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2005; 112(3): 488-494.
121. Cho E, Hung S, Willett WC et al. Prospective study of dietary fat and the risk of age-related macular degeneration. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 209-218.
122. Seddon JM, Rosner B, Sperduto RD et al. Dietary fat and risk for advanced age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1191-1199.
123. Seddon JM, Cote J, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with dietary fat, transunsaturated fat, nuts, and fish intake. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 1728-1737.
124. Mares-Perlman JA, Brady WE, Klein R et al. Dietary fat and age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1995; 113 (6): 743-748.
125. Heuberger Ra, Mares-Perlman JA, Klein R et al. Relationship of dietary fat to age-related maculopathy in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 1833-1838.

126. Klein R, Klein BE. Do statins prevent age-related macular degeneration? *Am J Ophthalmol* 2004; 137 (4): 747-749.
127. McGwin G, Owsley C. Statins and age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2004; 138(4): 688.
128. Wong TY, Rogers SL. Statins and age-related macular degeneration: time for a randomized controlled trial? *Am J Ophthalmol* 2007; 144 (1): 117-119.
129. Nolan J, O'Donovan O, Kavanagh H et al. Macular pigment and percentage of body fat. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45 (11): 3940-3950.
130. Kassoff A, Kassoff J, Buehler J et al. A randomized placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol* 2001; 119 (10): 1417-1436.
131. Beatty S, Koh HH, Phil M et al. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2000; 45 (2): 115-134.
132. Gale CR, Hall NF, Phillips DIW, and Martyn CN. Lutein and zeaxanthin status and risk of age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44 (6): 2461-2465.
133. SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE et al. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS report No. 22. *Arch Ophthalmol* 2007; 125 (9): 1225-1232.
134. Nolan JM, Stack J, O'Connell and Beatty S. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007; 48 (2): 571-582.
135. Seddon JM, Cote J, Rosner B. Progression of age-related macular degeneration: association with body mass index, waist circumference, and waist-hip ratio. *Arch Ophthalmol* 2003; 121 (6): 785-892.
136. De Lorenzo A, Del Gobbo V, Premrow MG et al. Normal-weight obese syndrome: early inflammation?. *Am J Clin Nutr* 2007; 85 (1): 40-45.
137. Schaumberg DA, Christen WG, Hankinson SE and Glynn RJ. Body mass index and the incidence of visually significant age-related maculopathy in men. *Arch Ophthalmol* 2001; 119 (9): 1259-1265.
138. Miyazaki M, Kiyohara Y, Yoshida A et al. The 5-year incidence and risk factors for age-related maculopathy in a general Japanese population: the Hisayama study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46 (6): 1907-1910.
139. Burh G, Bales CW. Nutritional supplements for older adults: review and recommendations – Part II. *J Nutr Elder* 2010; 29(1): 42-71.
140. Tan JSL, Wang JJ, Flood V et al. Dietary Antioxidants and the long-term incidence of age-related macular degeneration: The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2008; 115: 334-341.
141. Seddon JM. Multivitamin-multimineral supplements and eye disease: age-related macular degeneration and cataract. *Am J Clin Nutr* 2007; 85 (suppl): 304-307S.
142. Seddon JM, Ajani UA, Sperduto RD et al. Dietary Carotenoids, Vitamins A, C, and E, and advanced age-related macular degeneration. *JAMA* 1994; 272 (18): 1413-1420.
143. Mares-Perlman JA, Fisher AI, Klein R, et al. Lutein and zeaxanthin in the diet and serum and their relation to age-related maculopathy in the third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Epidemiol* 2001; 153: 424-432.
144. Seddon J, George S, Rosner B. Cigarette smoking, fish consumption, omega-3 fatty

- acid intake and associations with age-related macular degeneration. The US twin study of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 995-1001.
145. Ho L, Van Leeuwen R, Witteman JCM et al. Reducing the genetic risk of age-related macular degeneration with dietary antioxidants, zinc and omega-3 fatty acids: The Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol* 2001; 129 (6): 758-766.
 146. Arnarsson A, Sverrisson T, Stefansson E et al. Fisk factors for five-year incident age-related macular degeneration: The Reykjavik Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 419-428.
 147. The Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS 2) Research group. Lutein + Zeaxanthin and Omega 3 Fatty Acids for Age-Related Macular Degeneration. *JAMA* 2013; 309 (19): 2005-2015.
 148. Hyman LG, Liliensfeld AM, Ferris FL, Fine SL. Senile macular degeneration: a case-control study. *Am J Epidemiol* 1983; 118: 213-227.
 149. Manson JE, Tosteson HT, Ridker PM, et al. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1992; 326: 1406-1416.
 150. Ajani U, Willett W, Miller D, et al. Alcohol consumption and neovascular age-related macular degeneration. *Am J Epidemiol*. 1993; 138:646.
 151. Obisesan TO, Hirsch R, Kosoko O et al. Moderate wine consumption is associated with decreased odds of developing age-related macular degeneration in NHANES-1. *J Am Geriatr Soc* 1998; 46: 1-7
 152. Ajani UA, Christen WG, Manson JE et al. A prospective study of alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration. *Ann Epidemiol* 1999; 9: 172-177.
 153. Xu L, You QS, Jonas JB. Prevalence of alcohol consumption and risk of ocular diseases in a general population: The Beijing Eye Study. *Ophthalmology* 2009; 116: 1872-1879.
 154. Boekhoorn SS, Vingerling JR, Hofman A et al. Alcohol consumption and risk of aging macula disorder in a general population: The Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol* 2008; 126 (6): 834-839.
 155. Cho E, Hankinson S, Willet W et al. Prospective study of alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 118: 681-688.
 156. Knudtson MD, Klein R, Klein BEK et al. Alcohol consumption and the 15-year cumulative incidence of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007; 143 (6): 1026-1029.
 157. Moss SE, Keim R, Klein BEK et al. Alcohol Consumption and the 5-year incidence of age-related maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1998; 105: 789-794.
 158. Ritter LL, Klein R, Klein BEK, et al. Alcohol use and age-related maculopathy in the Beaver Dam Eye Study. *Am J Ophthalmol* 1995; 120 (2): 190-196.
 159. Smith W, Mitchell P. Alcohol intake and age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol* 1996; 122: 743-745.
 160. Coleman AL, Seitzman RL, Cummings SR et al. The association of smoking and alcohol use with age-related macular degeneration in the oldest old: the Study of Osteoporotic Fractures. *Am J Ophthalmol* 2010; 149 (1): 160-169.
 161. Chon EWT, Kreis AJ, Wong TY et al. Alcohol consumption and the risk of age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *Am J*

IX. BIBLIOGRAFIA

- Ophthalmol 2008; 145: 707-715.
162. Wong TY, Tikellis G, Sun C et al. Age-related macular degeneration and risk of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Ophthalmology* 2007; 114(1): 86-91.
163. Tan JS, Mitchell P, Smith W, Wang JJ. Cardiovascular risk factors and the long-term incidence of age-related macular degeneration: the Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 2007; 114: 1143-1150.
164. Sun C, Klein R, Wong TY et al. Age-related macular degeneration and risk of coronary heart disease and stroke: The Cardiovascular Health Study. *Ophthalmology* 2009; 116(10): 1913-1919.
165. Gerson JD. Correlations of age-related macular degeneration with incident coronary heart disease and stroke. *Optometry* 2010; 81 (6): 267.
166. Snow KK, Seddon JM. Do age-related macular degeneration and cardiovascular diseases share common antecedents? *Ophthalmic Epidemiol.* 1999; 6: 125-143.
167. Good W, Lama P. More research is needed to support the association of AMD and Stroke. *Surv Ophthalmol* 2007; 52 (5): 551-553.
168. Wieberdink RG, Ho L, Ikram MK et al. Age-related macular degeneration and the risk of stroke: The Rotterdam Study. *Stroke* 2011; 42: 2138-21.
169. Snow, KK, Cote J, Yang W et al. Association between reproductive and hormonal factors and age-related maculopathy in postmenopausal women. *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 842-848.
170. Nirmalan PK, Katz J, Robin AL et al. Female reproductive factors and eye disease in a rural south Indian population: the Aravind Comprehensive Eye Survey. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2004; 45 (12): 4273-4276.
171. Gerhard M and Ganz P. How do we explain the clinical benefits of estrogen? From bedside to bench. *Circulation* 1995; 92 (1): 5-8.
172. Rosano GMC, Vitale C and Fini M. Hormone replacement therapy and cardioprotection: what is good and what is bad for the cardiovascular system?. *Ann NY Acad Sci* 2006; 1092: 341-348.
173. Subbiah MT. Mechanisms of cardioprotections by estrogens. *Pro Soc Exp Biol Med* 1998; 217 (1): 23-29.
174. Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE et al. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 335 (18): 1406.
175. Hulley S, Grady D, Bush T et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998; 280 (7): 605-613.
176. Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-333.
177. Manson JAE, Hsia J, Johnson KC et al. Estrogen plus progestin and the risk of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2003; 349 (6): 523-534.
178. The Women's Health Initiative Steering Committee. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy. The Women's Health Initiative Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2005; 291 (14): 1701-1712.
179. Klein BEK, Klein R, Jensen SC et al. Are sex hormones associated with age-related

- maculopathy in women? The Beaver Dam Eye Study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1994; 92: 289-295.
180. Smith W, Mitchell P, Wang JJ. Gender oestrogen, hormone replacement and age-related macular degeneration: results from the Blue Mountains Eye Study. *Aust NZ J Ophthalmol* 1997;25(suppl): 13-15.
181. Freeman EE, Munoz B, Bressler SB and West SK. Hormone replacement therapy, reproductive factors, and age-related macular degeneration: the Salisbury Eye Evaluation Projects. *Ophthalmic Epidemiol* 2005; 12 (1): 37-45.
182. Vinderling JR, Dielemans I, Witteman JCM et al. Macular degeneration and early menopause: a case-control study. *BMJ* 1995; 310: 1570-1571.
183. Klein BEK, Klein R and Lee KE. Reproductive exposures, incident age-related cataracts and age-related maculopathy in women: the Beaver Dam Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2000; 130 (3): 322-326.
184. Abramow Y, Borik S, Yahalom C et al. The effect of hormone therapy on the risk for age-related maculopathy in postmenopausal women. *Menopause* 2004; 11: 62-68.
185. Defay R, Pinchinat S, Lumbroso S et al. Sex steroids and age-related macular degeneration in older French women: The POLA Study. *Ann Epidemiol* 2004; 14: 202-208.
186. Ridker PM, Stampfer MJ and Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001; 285 (19): 2481-2485.
187. Ernst E, Hammerschmidt DE, Bagge U et al. Leukocytes and the risk of ischemic disease. *JAMA* 1987; 257 (17): 2318-2324.
188. Seddon JM, Gensler G, Milton RC et al. Association between C-reactive protein and age-related macular degeneration. *JAMA* 2004; 291: 704-710.
189. Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS et al. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 411-431.
190. Johnson LV, Leitner WP, Staples MK et al. Complement activation and inflammatory process in drusen formation and age related macular degeneration. *Exp Eye Res* 2001; 73:887-896.
191. Mullins RF, Russell SR, Anderson DH et al. Drusen associated with aging and age-related macular degeneration contain proteins common to extracellular deposits associated with atherosclerosis, elastosis, myloidosis, and dense deposit disease. *FASEB J* 2000; 14: 835-846.
192. Seddon JM, George S, Rosner B and Rifai N. Progression of age-related macular degeneration: prospective assessment of C-reactive protein, interleukin 6, and other cardiovascular biomarkers. *Arch Ophthalmol* 2005; 123 (6): 774-782.
193. McGwin G, Hall TA, Xie A and Owsley C. The relation between C reactive protein and age related macular degeneration in the Cardiovascular Health Study. *Br J Ophthalmol* 2005; 89 (9): 1166-1170.
194. Klein R, Klein BEK, Tomany SC and Cruickshanks KJ. Association of emphysema, gout, and inflammatory markers with long-term incidence of age-related maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2003; 121 (5): 674-678.
195. Klein R, Klein BEK, Knudtson MD et al. Systemic markers of inflammation, endothelial dysfunction, and age-related maculopathy. *Am J Ophthalmol* 2005; 140 (1): 35-44.

IX. BIBLIOGRAFIA

196. Jonas JB, Kreissig I, Hugger P et al. Intra-vitreous triamcinolone acetonide for exudative age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2003; 87: 462-468.
197. Instituto Nacional de Estadística. Defunción según la Causa de Muerte 2000. Madrid: Instituto Nacional de Estadística, 2003.
198. Villar F, Maiques A, Brotons C et al. Prevención cardiovascular en atención primaria. *Aten Primaria* 2001; 28 (2): 13-36.
199. Sans S, Kesteloot H, Kromhout D. The burden of cardiovascular diseases mortality in Europe. Task Force of the European Society of Cardiology on Cardiovascular Mortality and Morbidity Statistics in Europe. *Eur Heart J* 1997; 18(8): 1231-48.
200. Murray CL, López A. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498-1504.
201. Wood D, De Backer G, Gaergeman O et al. Task Force Report. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-503.
202. Jackson R. Guidelines on preventing cardiovascular disease in clinical practice. *BMJ* 2000; 320: 659-661.
203. Hernández S (2004). Validación de los métodos de cálculo de riesgo cardiovascular. Tesis Doctoral, Facultad de medicina I ciencias de la salud Universidad Rovira i Virgili.
204. Álvarez A. Las tablas de riesgo cardiovascular. Una revisión crítica. *Medifam* 2001; 11: 122-39.
205. Anderson KM, Odell PM, Wilson PW, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991; 121: 293-298.
206. Grupo de Prevención Cardiovascular del Programa de Actividades Preventivas y Promoción de la Salud (PAPPS) de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC). Guía de prevención cardiovascular. Madrid: SERSA, 1996.
207. Wilson P, Castelli W, Kannel W. Coronary risk prediction in adults (the Framingham Heart Study). *Am J Cardiol* 1987; 59: 91G-94G.
208. Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An update Coronary Risk Profile. A Statement for Health Professionals. *Circulation* 1991; 83: 356-362
209. Wilson PWF, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factors categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-1847.
210. McGee KD, Gordon T. The Framingham Study applied for four other US based epidemiological studies of cardiovascular disease (Section nº 31). Bethesda: US Department of Health, Education and Welfare, NIH, 1976; 76-1083.
211. Kannel WB. Silent myocardial ischemia and infarction: insights from the Framingham Study. *Cardiol Clin* 1986; 4: 583-591.
212. Verschuren WMM, Jacobs DR, Bloembergen BPM, Kromhout D, Menotti A, Aravanis C, et al. Serum total cholesterol and long-term coronary heart disease mortality in different cultures. Twenty-five-year follow-up of the seven countries study. *JAMA* 1995; 274: 131-136.
213. Ordoñas JM. Colesterol y tabaco: clásicos que perduran en el tiempo. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 1143-1145.
214. ERICA Research Group. Prediction of coronary heart disease in Europe. The 2nd report of the WHO-ERICA Project. *Eur Heart J* 1991; 12(3): 291-297.

215. Van den Hoogen PC, Feskens EJ, Nagelkerke NJ, Menotti A, Nissinen A, Kromhout D. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. Seven Countries Study Research Group. *N Engl J Med* 2000; 342: 1-8.
216. Menotti A, Lanti M, Puddu PE, Kromhout D. Comparison of Framingham risk function-based coronary chart risk function from an Italian population study. *Eur Heart J* 2000; 21: 365-370.
217. Masiá R, Pena A, Marrugat J, Sala J, Vila JS, Pavesi M, et al, and the REGICOR Investigators. High prevalence for cardiovascular risk factors in Girona, Spain, a province with low myocardial infarction incidence. *J Epidemiol Comm Health* 1998; 52: 707-715.
218. Artaud-Wild SM, Connor SL, Sexton G, Connor WE. Differences in coronary mortality can be explained by differences in cholesterol and saturated fat intakes in 40 countries but not in France and Finland. *Circulation* 1993; 88: 2771-2779.
219. Marrugat J, D'Agostino R, Sullivan L, Elosua R, Wilson P, Ordovas J, et al. An adaptation of the Framingham coronary risk function to southern Europe Mediterranean areas. *J Epidemiol Comm Health* 2003; 57: 634-638.
220. D'Agostino RB, Grundy S, Sullivan LM, Wilson P. Validation for the Framingham Coronary Heart Disease Prediction Scores: results of a Multiple Ethnic Groups Investigation. *JAMA* 2001; 286: 180-187.
221. Menotti A, Lanti M, Puddu PE, Kromhout D. Coronary heart disease incidence in northern and southern European populations: a reanalysis of the seven countries study for a European coronary risk chart. *Heart* 2000; 84: 238-244.
222. Laurier D, Nguyen PC, Cazelles B, Segond P. Estimation of CHD risk in a French working population using a modified Framingham model. The PCV-METRA Group. *J Clin Epidemiol* 1994; 47: 1353-1364.
223. Houterman S, Boshuizen HC, Verschuren WM, Giampaoli S, Nissinen A, Menotti A, et al. Predicting cardiovascular risk in the elderly in different European countries. *Eur Heart J* 2002; 23: 294-300.
224. Summary of the second report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *JAMA* 1993; 269: 3015-23.
225. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH et al. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham. *Circulation* 1998; 97: 1876-87.
226. Robson J, Boomla K, Hart B et al. Estimating cardiovascular risk for primary prevention: outstanding questions for primary care. *BMJ* 2000; 320: 702-4.
227. Pintó X. *Dislipemias y riesgo cardiovascular. Bases para la práctica clínica.* Barcelona: Ediciones Mayo, 1997.
228. Grundy S, Pasternak R, Greenland PH et al. Assessment of Cardiovascular Risk by use of Multiple-Risk-Factor Assessment Equations. ACC/AHA Scientific Statement. *Circulation* 1999; 100: 1481-92.
229. Grundy S. Primary prevention of coronary heart disease: selection of patients for aggressive cholesterol management. *American Journal of Medicine*, 1999; 107: 7S-9S.
230. Mosca L. Absolute risk assessment in the clinical setting. *Am J Med* 1999; 107: 7S-9S.

231. Grundy S, Bazaarre T, Cleeman J, et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the patient for primary prevention: medical office assessment: Writing Group. *Circulation* 2000; 101: E3-E11.
232. National Cholesterol Education Program. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high cholesterol levels in adults. *Arch Intern Med* 1988; 148: 36-9.
233. National Cholesterol Education Program. Second report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults. *Circulation* 1994; 89: 1333-45.
234. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
235. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M et al. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations. *Lancet* 1999; 353: 1547-1557.
236. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 60: 476-485.
237. Marrugat J, Subirana I, Comín E, Cabezas C, Vila J, Elosua R, et al. Validity of an adaptation of the Framingham cardiovascular risk function: the VERIFICA study. *J Epidemiol Community Health.* 2007; 61: 40-47.
238. Baena Díez JM, Val García JL, Salas Gaetgens LH, et al. Comparación de los modelos Score y Regicor para el cálculo del riesgo cardiovascular en sujetos sin enfermedad cardiovascular atendidos en un centro de salud de Barcelona. *Rev Esp Salud Pública* 2005; 79: 453-464.
239. Grundy SM, Howard B, Smith S et al. Prevention Conference VI: Diabetes and cardiovascular disease: executive summary: conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group for healthcare professionals from a special writing group of the American Heart Association. *Circulation* 2002; 105 (18): 2231-2239.
240. Grundy SM, D'Agostino Sr, Mosca L, et al. Cardiovascular risk assessment based on US cohort studies: Findings from a National Heart, Lung, and Blood Institute Workshop. *Circulation* 2001; 104(4): 491-496.
241. Defunciones según la causa de muerte 2004. Tablas nacionales. Defunciones por causas (lista reducida), sexo y edad. (Consulta realizada en 2007). Disponible en: <http://www.ine.es/inebase/cgi/axi>.
242. Mostaza JM, Vicente I, Taboada M et al. La aplicación de las tablas del SCORE a varones de edad avanzada triplica el número de sujetos clasificados de alto riesgo en comparación con la función de Framingham. *Med Clin (Barc)* 2005; 124 (13): 487-490.
243. Cuende JI, Acebal A, Carrera-Camaron A, et al. La adopción de los perceptibles de riesgo cardiovascular evita la sobreestimación o infraestimación del riesgo cardiovascular calculado con el SCORE. *Rev Esp Salud pública* 2006; 80 (2): 125-138
244. Lobos JM, Royo-Bordonada MA, Brotons C. Comité Español Interdisciplinario de Prevención Cardiovascular. Uso de tablas de riesgo cardiovascular en personas mayores. *Med Clin (Barc)* 2005; 124: 487-90.

245. Stevens RJ, Kothari V, Adler AI, et al. The UKPDS risk engine: a model for the risk coronary heart disease in type II diabetes (UKPDS 56). *Clin Sci* 2001; 101(6): 671-679.
246. Kothari V, Stevens RJ, Adler AI, et al. UKPDS 60: Risk of stroke in type 2 diabetes estimated by the UK Prospective Diabetes Study Risk Engine. *Stroke* 2002; 33 (7): 1776-1781.
247. 1ª Conferencia de Prevención y Promoción de la salud en la Práctica Clínica en España. Prevención cardiovascular. Madrid: Ministerio de Sanidad y consumo; 2007.
248. Macular Photocoagulation Study Group. Persistent and recurrent neovascularization after krypton laser photocoagulation for neovascular lesions of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1990; 108 (6): 825-831.
249. Macular Photocoagulation Study Group. Persistent and recurrent neovascularization after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1994; 112 (4): 489-499.
250. Macular Photocoagulation Study Group. The influence of treatment extent on the visual acuity of eyes treated with Krypton laser for juxtafoveal choroidal neovascularization. *Arch Ophthalmol* 1995; 113 (2): 190-194.
251. Macular Photocoagulation Study Group. Recurrent choroidal neovascularization after argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1986; 104 (4): 503-512.
252. Macular Photocoagulation Study Group (MPSG). Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1991; 109 (8): 1109-1114.
253. Macular Photocoagulation Study Group (MPSG). Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Updated findings from two clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1993; 111: 1200-1209
254. Macular Photocoagulation Study Group (MPSG). Laser photocoagulation for juxtafoveal choroidal neovascularization. Five-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 500-509.
255. Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Three-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol* 1986; 104 (5): 694-701.
256. Argon laser photocoagulation for senile macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1982; 100 (6): 912-918.
257. The Moorfields Macular Study Group. Treatment of senile disciform macular degeneration: a single-blind randomised trial by argon laser photocoagulation. *Br J Ophthalmol* 1982; 66 (12): 745-753.
258. Coscas G, Soubdrane G. Photocoagulation des neovaisseaux sous retiniens dans le degenerescence maculaire senile par laser à argon: results de l'étude randomisée de 60 cas. *Bull Mem Soc Fr Ophthalmol* 1982; 94: 149-154.
259. Guyer DR, Fine SL, Murphy RP and Green WR. Clinicopathologic correlation of krypton and argon laser photocoagulation in a patient with a subfoveal choroidal neovascular membrane. *Retina* 1986; 6 (3): 157-163.
260. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1991;

- 109 (9): 1220-1231.
261. Macular Photocoagulation Study Group. Laser photocoagulation of subfoveal recurrent neovascular lesions in age-related macular degeneration. Results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol* 1991; 109 (9): 1232-1241.
262. Macular Photocoagulation Study Group. Visual outcome after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. The influence of initial lesion size and initial visual acuity. *Arch Ophthalmol* 1994; 112 (4): 480-488.
263. Treatment of Age-Related Macular Degeneration With Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic Therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin. *Arch Ophthalmol* 2001; 119: 198-207.
264. TAP Study Group. Verteporfin therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Four years results of an open-label extension of 2 randomized clinical trials. TAP report no. 7. *Arch Ophthalmol* 2005; 123: 1283-1285.
265. VIP Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: two year results of a randomized clinical trial including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 541-560.
266. Pieramici DJ, Bressler SB, Koester JM y Bressler NM. Occult with no classic subfoveal choroidal neovascular lesions in age-related macular degeneration: clinically relevant natural history information in larger lesions with good vision from the Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) trial. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 660-664.
267. Blinder KJ, Bradley S, Bressler NM et al. Effect of lesion size, visual acuity, and lesion composition on visual acuity change with and without verteporfin therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2003; 136: 407-418.
268. Schmidt-Erfurth U, Niemeyer M, Geitzenauer W and Michels S. Time course and morphology of vascular effects associated with photodynamic therapy. *Ophthalmology* 2005; 112: 2061-2069.
269. Schmidt-Erfurth U, Schlötzer-Schrehardt U, Cursiefen C, et al. Influence of photodynamic therapy on expression of vascular endothelial growth factor, VEGF receptor 3, and pigment epithelium-derived factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44: 4473-4480.
270. Gillies MC, Simpson JM, Luo W, Penfold P, Hunyor AB, Chua W, Mitchell P and Billson F. A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration: one-year results. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 667-673.
271. Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2003; 110 (8): 1517-1525.
272. Spaide RF, Sorenson J, Maranan L. Photodynamic therapy with verteporfin combined with intravitreal injection of triamcinolone acetonide for choroidal neovascularization. *Ophthalmology* 2005; 112: 301-304.
273. Augustin A and Schmidt-Erfurth U. Verteporfin therapy combined with intravitreal

- triamcinolone in all types of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113: 14-22.
274. Arias L, García-Arumi J, Ramon JM, Badia M, Rubio M and Pujol O. Photodynamic therapy with intravitreal triamcinolone in predominantly classic choroidal neovascularization: one-year results of a randomized study. *Ophthalmology* 2006; 113: 2243-2250.
275. Nelson ML, Tennant MT, Sivalingam, Regillo CD, Belmont JB and Martidis. Infectious and presumed noninfectious endophthalmitis after intravitreal triamcinolone acetate injection. *Retina* 2003; 23: 686-691.
276. Oosterhuis JA, Journee de Korver HG, Kakebeeke-Kemme HM, Bleeker JC. Transpupillary thermotherapy in choroidal melanomas. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 315-321.
277. Mainster MA, Reichel E. Transpupillary thermotherapy for age-related macular degeneration: long-pulse photocoagulation, apoptosis and heat shock proteins. *Ophthalm Surg Lasers* 2000; 31: 359-373.
278. Newsom, RSB, McAlister JC, Saeed M et al. Transpupillary thermotherapy (TTT) for the treatment of choroidal neovascularisation *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 173-178.
279. Algvere PV, Libert C, Seregard S. Transpupillary thermotherapy of occult CNV with no or minimally classic CNV in age-related macular degeneration. *Seminars in Ophthalmology* 2001; 16 (2): 90-96.
280. Rogers A, Reichel E. Transpupillary thermotherapy of subfoveal occult choroidal neovascularization. *Curr Opin Ophthalmol* 2001; 12: 212-215.
281. Odegren A, Algvere PV, Seregard S et al. A prospective randomized study on low-dose transpupillary thermotherapy versus photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 757-761.
282. Odegren A, Algvere PV, Seregard S et al. Vision-related function after low-dose transpupillary thermotherapy versus photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol* 2010; 88 (4): 426-430.
283. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004; 351: 2805-2816.
284. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N) Clinical Trial Group. Pegaptanib Sodium, an Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Aptamer for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Safety Results of the Two Prospective, Multicenter, Controlled Clinical Trials. *Ophthalmology* 2006; 113: 992-1001.
285. Eyetech Study Group. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: phase II study results. *Ophthalmology* 2003; 110: 979-986.
286. Eyetech Study Group. Preclinical and phase 1A clinical evaluation of an anti-VEGF pegylated aptamer (EYE001) for the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2002; 22: 143-152.
287. Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Dubovy SR et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26: 495-511.
288. Heier JS. Intravitreal aflibercept for AMD: 2-years Results. *Retina Today* 2012; March, 49-51.

289. White RR, Sullenger BA, Rusconi CP. Developing aptamers into therapeutics. *J Clin Invest* 2000; 106: 929-934.
290. Tuñón J, Ruiz-Moreno JM, Martín-Ventura JL. Cardiovascular risk and antiangiogenic therapy for age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2009; 54 (3): 339-348.
291. Mordenti J, Cuthbertson RA, Ferrara N et al. Comparisons of the intraocular tissue distribution, pharmacokinetics and safety of 125I-labeled full-length and Fab antibodies in rhesus monkeys following intravitreal administration. *Toxicol Pathol* 1999; 27: 536-544.
292. Lucentis (Ranibizumab injection) Package Insert, Genentech Corporation.
293. Heier HS, Antoszyk AN, Pavan PR et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. A phase I/II multicenter, controlled, multidose study. *Ophthalmology* 2006; 113: 633-642.
294. Rosenfeld PJ, Heier JS, Hantsbarger G et al. Tolerability and efficacy of multiple escalating doses of Ranibizumab (Lucentis®) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113: 623-632.
295. Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA et al. FOCUS study group. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy with neovascular age-related macular degeneration: year 1 of the FOCUS study. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 1532-1542.
296. Antoszyk AN, Tounsi L, Chung CY et al. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration. FOCUS: year 2 results. *Am J Ophthalmol* 2008; 145: 872-874.
297. Brown DM, Michels M, Kaiser PD, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR Study. *Ophthalmology* 2009; 116: 57-65.
298. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol* 2008; 145: 239-248.
299. Abraham P, Yue H, Wilson A. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *Am J Ophthalmol* 2010; 150: 315-324.
300. Silva R, Axer-Siegel R, Eldem B et al. The SECURE Study. Long-term safety of ranibizumab 0.5mg in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013; 120: 130-139.
301. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 566-583.
302. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE et al. A variable-dosing regimen with intravitreal Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: Years-2 of the PRONTO Study. *Am J Ophthalmol* 2009; 148: 43-58.
303. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer et al. Efficacy and safety of monthly versus quarterly ranibizumab treatment in neovascular age-related macular degeneration: the EXCITE study. *Ophthalmology* 2011; 118 (5): 831-839.
304. Cohen SY, Dubois L, Tadayoni R et al. Results of one-year's treatment with ranibizumab for exudative age-related macular degeneration in a clinical setting. *Am J Ophthalmol* 2009; 148: 409-413.
305. Boyer DS, Heier JS, Brown DM et al. A phase IIIb study to evaluate the safety of

- ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009; 116: 1731-1739.
306. Meyer CH, Eter N, Holz FG et al. Ranibizumab in patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. Interim results from the SUSTAIN trial. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49 E-abstract.
307. Holz FG, Amoaku W, Donate J et al. Safety and efficacy of a flexible dosing regimen of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration: the SUSTAIN study. *Ophthalmology* 2011; 118: 663-671.
308. Singer MA, Awh CC, Sadda S, et al. HORIZON: An open-label extension trial of Ranibizumab for choroidal neovascularization secondary age-related macular degeneration. *Ophthalmol* 2012; 119: 1175-1183.
309. Busbee BG, Ho AC, Brown DM et al. Twelve-month efficacy and safety of 0.5mg or 2.0 mg ranibizumab in patients with subfoveal neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013; 120 (5): 1046-1056.
310. Brown DM et al. Super-dose anti-VEGF (SAVE) Trial: 2.0mg intravitreal ranibizumab for recalcitrant neovascular macular degeneration-primary end point. *Ophthalmology* 2013; 20 (2): 349-354.
311. Bakri SJ, Snyder MR, Reig JM et al. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin®). *Ophthalmology* 2007; 114: 855-859.
312. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2005; 112 (6): 1035-1047.
313. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascularization age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Laser Imaging* 2005; 36: 331-335.
314. Spaide RF, Laud K, Fine HF et al. Intravitreal Bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26: 383-390.
315. Emerson MV, Lauer AK, Flaxel CJ et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2007; 27: 439-444.
316. Pedersen R, Soliman W, Lund-Andersen H et al. Treatment of choroidal neovascularization using intravitreal bevacizumab. *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85: 526-533.
317. Aggio FB, Farah ME, Silva WC et al. Intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration after multiple treatments. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245: 215-220.
318. Chen E, Kaiser RS, Vander JF. Intravitreal bevacizumab for refractory pigment epithelial detachment with occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina* 2007; 27: 445-450.
319. Cleary CA, Jungkim S, Ravikumar D et al. Intravitreal bevacizumab in the treatment of neovascular age-related macular degeneration, 6- and 9-month results. *Eye* 2008; 22: 82-86.
320. Jonas JB, Libondi T, Ihloff AK et al. Visual acuity change after intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration in relation to subfoveal membrane type. *Acta Ophthalmol Scand* 2007; 85: 563-565.

- 321.Lazic R, Grabric N. Intravitreally administred bevacizumab (Avastin) in minimally classic and occult choroidal nevoascularization secondary to age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245: 68-73.
- 322.Chen CY, Wong TY, Heriot WJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration: a short-term study. *Am J Ophthalmol* 2007; 143: 510-512.
- 323.Algvere PV, Steen B, Seregard S et al. A prospective study on intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration of different durations. *Acta Ophthalmol* 2008; 86: 482-489.
- 324.Bashshur ZF, Haddad ZA, Shakal A et al. Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a one-year prospective study. *Am J Ophthalmol* 2008; 145: 249-256.
- 325.Bashshur ZF, Haddad ZA, Shakal AR et al. Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: the second year of a prospective study. *Am J Ophthalmol* 2009; 148 (1): 59-65.
- 326.Weigert G, Michlels S, Sacu S et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy versus photodynamic therapy plus intravitreal triamcinolone for neovascular age-related macular degeneration: 6 month results of a prospective, randomised, controlled clinical study. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 356-360.
- 327.Tufail A, Patel PJ, Egan C et al. Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC trial): multicentre randomised double masked study. *BMJ* 2010; 340: c2459.
- 328.Wu L, Martínez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado et al. Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PANCORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246 (1): 81-87.
- 329.Jyothi S, Chowdhury H, Elagouz M et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for age-related macular degeneration: a critical analysis of literature. *Eye* 2010; 24 (5): 816-824.
- 330.Arevalo JF, Sanchez JG, Wu L et al. Intravitreal bevacizumab for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration at twenty-four months: the Pan-american Collaborative Retina Study. *Ophthalmology* 2010; 117: 1974-1981.
- 331.The CATT research group. Ranibizumab and Bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011; 364: 1897-1908.
- 332.Subramanian ML, Ness S, Abedi G et al. Bevacizumab vs Ranibizumab for age-related macular degeneration: Early results of a prospective double-masked, randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol* 2009; 148: 875-882.
- 333.Martin, DF, Maguire MG, Fine SL et al. Ranibizumab and Bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration. Two-Year Results. *Ophthalmology* 2012; 119: 1388-1398.
- 334.The IVAN Study investigators. Chakravarthy U, Harding SP, et al. Ranibizumab and bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology* 2012; 119: 1399-1411.
- 335.Chakravarthey U, Harding SP, Rogers CA et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularization: 2-year findings of the IVAN randomized controlled trial. *Lancet* 2013 Jul 19. Online.

- 336.EQUAL study. <http://www.trialregister.nl> NTR1331.
- 337.VIBERA study. www.clinicaltrials.gov NCT00559715
- 338.Cohen SY, Mimoun G, Oubraham H et al. Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice: The LUMIERE study. *Retina* 2013; 33 (3): 474-481.
- 339.Biswas P, Sengupta S, Choudhary R, et al. Comparing ranibizumab with bevacizumab. *Ophthalmology* 2011; 118 (3): 600-600.e2
- 340.Kodjikian L, Souied EH, Mimoun G et al. Ranibizumab versus Bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration: results from the GEFAL noninferiority randomized trial. *Ophthalmology* 2013; 2: 1-10.
- 341.Krebs I, Schmetterer L, Boltz A et al. A randomized double-masked trial comparing the visual outcome after treatment with ranibizumab or bevacizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2013; 97 (3): 266-271.
- 342.Stewart MW. What are the half-lives of ranibizumab and aflibercept (VEGF Trap-eye) in human eyes? Calculations with a mathematical model. *Eye Reports* 2012; 1:e5.
- 343.Dixon JA, Oliver SC, Olson JL, Mandava N. VEGF Trap-Eye for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18 (10): 1573-1580.
- 344.Stewart MW, Rosenfeld PJ. Predicted biological activity of intravitreal VEGF-Trap. *Br J Ophthalmol* 2008; 92 (5): 667-668.
- 345.Avery RL, Castellarin AA, Steinle NC et al. Systemic pharmacokinetics following intravitreal injections of ranibizumab, bevacizumab or aflibercept in patients with neovascular AMD. *Br J Ophthalmol* 2014; 0: 1-6.
- 346.Ogura Y, Terasaki H, Gomi F et al. Efficacy and safety of intravitreal aflibercept injection in wet age-related macular degeneration: outcomes in the Japanese subgroup of the VIEW 2 study. *Br J Ophthalmol* 2014; 0: 1-6.
- 347.Schmidt-Erfurth U, Kaiser PK, Korobelnik J-F, et al. Intravitreal aflibercept injection for neovascular age-related macular degeneration. Ninety-six week results of the VIEW studies. *Ophthalmology* 2014; 121: 193-201.
- 348.Rosenfeld PJ. My use of Aflibercept in clinical practice. *Retina Today* 2012: 50.
- 349.Stewart MW, Rosenfeld PH, Penha FM, et al. Pharmacokinetic rationale for dosing every 2 weeks versus 4 weeks with intravitreal Ranibizumab, bevacizumab and aflibercept (Vascular endothelial growth factor trap-eye). *Retina* 2012; 32: 434-457.
- 350.Cho H, Shah CP, Weber M et al. Aflibercept for exudative AMD with persistent fluid on ranibizumab and/or bevacizumab. *Br J Ophthalmol* 2013; 97: 1032-1035.
- 351.Yonekawa Y, Andreoli C, Miller JB et al. Conversion to aflibercept for chronic refractory or recurrent neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2013; 156: 29-35.
- 352.Ho VY, Yeh S, Olsen TW et al. Short-term outcomes of aflibercept for neovascular age-related macular degeneration in eyes previously treated with other vascular endothelial growth factor inhibitors. *Am J Ophthalmol* 2013; 156: 23-28.
- 353.Bakall B, Folk JC, Boldt HC, et al. Aflibercept therapy for exudative age-related macular degeneration resistant to bevacizumab and ranibizumab. *Am J Ophthalmol* 2013; 156: 15-22.

IX. BIBLIOGRAFIA

- 354.Chang AA, Li H, Broadhed GK et al Intravitreal aflibercept for treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2014; 121: 188-192.
- 355.Singh RP, Srivastava S, Ehlers JP et al. A single-arm, investigator-initiated study of the efficacy, safety and tolerability of intravitreal aflibercept injection in subjects with exudative age-related macular degeneration, previously treated with ranibizumab or bevacizumab: 6-month interim analysis. *Br J Ophthalmol* 2014; 98: i22-i27.
- 356.Ghabiya M, Iannetti L, Parisi F et al. Visual and anatomical outcomes of intravitreal aflibercept for treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 273754.
- 357.Frampton JE. Aflibercept for intravitreal injection: in neovascular age-related macular degeneration. *Drugs Aging* 2012; 29 (10): 839-846.
- 358.Beaumont PE, Petocz P, Kang HK et al. Is there risk of stroke with aflibercept? *Ophthalmology* 2013; 121 (1): e4.
- 359.Ueta T. Safety in Aflibercept versus Ranibizumab. *Ophthalmology* 2013; 121 (1): e5.
- 360.Semeraro F, Morescalchi F, Duse S et al. Systemic thromboembolic adverse events in patients treated with intravitreal anti-VEGF drugs for neovascular age-related macular degeneration.
- 361.Ferris FL III, Fine SL, Hyman LA. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 1640-1642.
- 362.Rigo, E (2012). Degeneración macular asociada a la edad: aspectos clínicos en el manejo de los antiVEGF. Tesis doctoral, Universidad autónoma de Barcelona.
- 363.Doris N, Hart PM, Chakravarthy U et al. Relation between macular morphology and visual function in patients with choroidal neovascularization of age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2001; 85: 184-188.
- 364.Mukesh B, Dimitrov P, Leikin S et al. Five-year incidence of age-related maculopathy: The visual Impairment Project. *Ophthalmology* 2004; 111: 1176-1182.
- 365.Gregor A, Bird AC, Chisholm IH. Senile disciform macular degeneration in second eye. *Br J Ophthalmol* 1997; 61: 141-147.
- 366.Strahlman ER, Fine SL, Hillis A. The second eye of patients with senile macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1983; 101: 1191-1193.
- 367.Chandra SSR, Gragoudas ES, Friedman E. natural History of disciform degeneration of the macular. *Am J Ophthalmol* 1974; 579-582.
- 368.Roy M, Kaiser-Kupfer M. Second eye involvement in age-related macular degeneration: a four-year prospective study. *Eye* 1990; 4: 813-818.
- 369.Boltz A, Luksch A, Wimpfissinger B et al. Choroidal blood flow and progression of age-related macular degeneration in the fellow eye in patients with unilateral choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2010; 15 (8): 4220-4225.
- 370.Berkow JW. Subretinal neovascularization in senile macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 1984; 97 (2): 143-147.
- 371.Olsen TW, Feng X, Kasper TJ et al. Fluorescein angiographic lesion type frequency in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2004; 111: 250-255.
- 372.Cohen SY, Creuzot-Garcher C, Darmon J et al. Types of choroidal

- neovascularization in newly diagnosed exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2007; 91: 1173-1176.
373. Ruiz-Moreno JM, Arias-Barquet L, Armadá-Maresca F et al. Guías de práctica clínica de la SERV: tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) exudativa. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2009; 84: 333-344.
374. Moisseiev J, Alhalel A, Masuri R, et al. The impact of the macular photocoagulation study results on the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 185-189.
375. Margherio RR, Margherio AR, DeSantis ME. Laser treatments with verteporfin therapy and its potential impact on retinal practices. *Retina* 2000; 20: 325-330.
376. Treatment of Age-related macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with Verteporfin. One-year results of 2 randomized clinical trials – TAP Report 1. *Arch Ophthalmol* 1999; 117: 1329-1345.
377. Rusiñol E. Cuantificación de los factores de riesgo cardiovascular en la DMAE exudativa. Suficiencia investigadora aprobada en 2009 por la UAB.
378. Zawinka C, Ergun E, Stur M. Prevalence of patients presenting with neovascular age-related macular degeneration in an urban population. *Retina* 2005; 25: 324-31.
379. Vander JF, Morgan CM, Shcatz H. Growth rate of subretinal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1989; 96 (9): 1426-1429.
380. Fraser-Bell S, Wu J, Klein R et al. Cardiovascular risk factors and age-related macular degeneration: The Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol* 2008; 145 (2): 308-316.
381. Medrano MJ, Cerrato E, Boix R et al. Factores de riesgo cardiovascular en la población española: metaanálisis de estudios transversales. *Med Clin (Barc)* 2005; 124 (16): 606-612.
382. Gabriel R, Alonso M, Segura A et al. Prevalencias, distribución y variabilidad geográfica de los principales factores de riesgo cardiovascular en España. Análisis agrupado de datos individuales de estudios epidemiológicos poblacionales: estudio ERICE. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61 (10): 1030-1040.
383. Suárez C, Del Arco C, Sáez T et al. Monotorización ambulatoria de la presión arterial en ancianos. Estudio EPICARDIAN. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 965-971.
384. Friedman E, Ivry M, Eber E et al. Increased scleral rigidity and age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 1989; 96 (1): 104-108.
385. Pallikaris IG, Kymionis GD, Ginis HS et al. Ocular rigidity in patients with age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006; 141: 611-615.
386. Banegas JR, Villar F, Pérez de Andrés et al. Estudio epidemiológico de los factores de riesgo cardiovascular en la población española de 35 a 64 años. *Rev San Hig Pub* 1993; 67: 419-445.
387. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234.
388. Kannel WB, Gordon T. Evaluation of cardiovascular risk in the elderly: The Framingham Study. *Bull N Y Acad Med* 1978; 54 (6): 573-591.
389. Brindle P, Beswick A, Fahey T, Ebrahim S. Accuracy and impact of risk assessment

- in the primary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. *Heart* 2006; 92: 1752-1759.
390. Guzder RN, Gatling W, Mullee MA, et al. Prognostic value of the Framingham cardiovascular risk equation and the UKPDS risk engine for coronary heart disease in newly diagnosed Type 2 diabetes: results from a United Kingdom study. *Diabet Med* 2005; 22: 554-562.
391. Alezzandrini, Charles M, Saravia M et al. Endoftalmitis e inyección de Bevacizumab intravítreo en patologías retinocoroideas: Resultados de un estudio multicéntrico. *Arch Oftal B Aires* 2010; 81 (1): 1-3.
392. Pilli S, Kotsolis KA, Sapide RF et al. Endophthalmitis associated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy injections in an office setting. *Am J Ophthalmol* 2008; 145 (5): 879-882.
393. Hughes MS, Sang DN. Safety and efficacy of intravitreal bevacizumab followed by pegaptanib maintenance as a treatment regimen for age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2006; 37: 446-454.
394. Farah SE. Treatment of neovascular age-related macular degeneration with pegaptanib and boosting with bevacizumab or ranibizumab as needed. *Ophthalmic Surg Laser Imaging* 2008; 39: 294-298.
395. Matthé E, Sandner D. Monotherapy of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab in patients at cardiovascular risk. Advantages of ranibizumab compared to a combination with pegaptanib. *Ophthalmologie* 2011; 108 (4): 337-341.
396. Wykoff CC, Brown DM. CATT at 2 years: The Facts. *Medscape*. Aug 13, 2012
397. Rosenfeld PH. Bevacizumab versus Ranibizumab for AMD. *N Engl J Med* 2011; 364 (20): 1966-1967.
398. Magdelaine-Beuzelin C, Pinault C, Paintaud G, Watier H. Therapeutic antibodies in ophthalmology: Old is new again. *Mabs* 2012; 2: 176-180.
399. Miyake T, Sawada O, Kakinoki M et al. Pharmacokinetics of bevacizumab and its effect on vascular endothelial growth factor after intravitreal injection of bevacizumab in macaque eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 51: 1606-1608.
400. Matsuyama K, Ogata N, Matsuoka M et al. Plasma levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor before and after intravitreal injection of bevacizumab. *Br J Ophthalmol* 2010; 94: 1215-1218.
401. Zehetner C, Kirchmair R, Huber S et al. 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* 2013; 97 (4): 454-459.
402. Azanza JR y Garcia A. Ranibizumab frente a bevacizumab. Consideraciones farmacológicas. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2012; 87 (supl1): 3-9.
403. Gaudreault J, Fei D, Rusit J et al. Preclinical pharmacokinetics of ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46: 726-733.
404. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM et al. Pharmacokinetics of Intravitreal Ranibizumab (Lucentis). *Ophthalmology* 2007; 114: 2179-2182.
405. Gaudreault, Fei, Beyer JD et al. Pharmacokinetics and retinal distribution of ranibizumab, a humanized antibody fragment directed against VEGF-A, following intravitreal administration in rabbits. *Retina* 2007; 27 (9): 1260-1266.

406. Lotery A. CATT, Meet IVAN. What have we learned from the ongoing ranibizumab vs bevacizumab trials? *Retinal Physician* 2012; 9: 25-27.
407. The CATT Research Group. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. Supplementary Appendix. Disponible en: http://www.nejm.org/doi/suppl/10.1056/NEJMoa1102673/suppl_file/nejmoa1102673_appendix.pdf.
408. Beaumont P. Bevacizumab: not as good with more adverse reactions? *Clin Experiment Ophthalmol* 2011; 39 (6): 588-590.
409. Rajendram R, Fraser-Bell S, Kaines A et al. A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema. 24-month data: Report 3. *Arch Ophthalmol* 2012; 130 (8): 972-979.
410. Massin P, Bandello F, Garweg JG et al. Safety and efficacy of Ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study). *Diabetes care* 2010; 33: 2399-2405.
411. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM et al. Ranibizumab for diabetic macular edema. Results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012; 119: 789-801.
412. Beck RW. Sample Size for a Clinical Trial: Why do some trials need only 100 patients and others 1000 patients or more?. *Ophthalmology* 2006; 113 (5): 721-722.
413. Konstam MA, Weir MR, Reicin A et al. Cardiovascular thrombotic events in controlled clinical trials of rofecoxib. *Circulation* 2001; 104: 2280-2288.
414. Jüni P, Nartey L, Reichenbach S et al. Risk of cardiovascular events and rofecoxib: cumulative meta-analysis. *Lancet* 2004; 364: 2021-2029.
415. Ueta T, Yanagi Y, Tamaki Y, Yamaguchi T. Cerebrovascular accidents in ranibizumab. *Ophthalmology* 2009; 116: 362-362.e1.
416. Gillies MC, Wong TY. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2007; 356 (7): 747-750.
417. Schmucker C, Loke YK, Ehlken C et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) versus ranibizumab (Lucentis) for the treatment of age-related macular degeneration: a safety review. *Br J Ophthalmol* 2011; 95: 308-317.
418. Van Der Reis MI, La Heij EC, De Jong-Hesse Y et al. A systematic review of the adverse events of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *Retina* 2011; 31 (8): 1449-1469.
419. Curtis LH, Hammill BG, Schulman, et al. Risks of mortality, myocardial infarction, bleeding, and stroke associated with therapies for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2010; 128 (10): 1273-1279.
420. Gower EW, Cassard S, Chu L et al. Adverse event rates following intravitreal injection of Avastin or Lucentis for treating age-related macular degeneration. *ARVO* 2011 E-abstract 6644.
421. Carneiro AM, Barthelmes D, Falcão MS et al. Arterial thromboembolic events in patients with exudative age-related macular degeneration treated with intravitreal bevacizumab or ranibizumab. *Ophthalmologica* 2011; 225 (5): 211-221.
422. Heier JS. VEGF Trap-Eye Phase III Trial Results. VIEW 1 results. Presented at: Angiogenesis, Exudation, and Degeneration, February 12, 2011; Miami FL.
423. Regeneron. Bayer and Regeneron report positive top-line results of two phase 3 studies with VEGF Trap-Eye in wet age-related macular degeneration (press

- release). Available at: <http://investor.regeneron.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=532009> (accessed February 2013)
424. Do DV, Nguyen QD, Boyer D et al. One-year outcomes of the DA VINCI Study of VEGF Trap-Eye in eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012; 119: 1658-1665.
425. Trichonas G, Kaiser PK. Aflibercept for the treatment of age-related macular degeneration. *Ophthalmol Ther* 2013; 2: 289-298.
426. LUMINOUS Study. <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01318941> (accessed February 2013).
427. Olea, JL (2010). Repercusión sistémica de los anti-VEGF intraoculares. En: F Armada Maresca, A Fonseca Sandomingo, JL Encinas Martín, J Kgarciá Arumí, F Gomez-Ulla, JM Ruiz Moreno y D Vilaplana (eds). *Patología y cirugía de la mácula* (pp683-689). Barcelona: Sociedad Española de Oftalmología.
428. Csaky K, Do DV. Safety implications of vascular endothelial growth factor blockade for subjects receiving intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapies. *Am J Ophthalmol* 2009; 148: 647-656.
429. Arias-Barquet L, Monés J. Nuevas pautas de tratamiento y seguimiento en pacientes con degeneración macular asociada a la edad exudativa. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2012; 87 (supl 1): 10-17.
430. Verbraak FSR, Mitchell P, Holz et al. SUSTAIN study: evaluating visual acuity recovery after a single ranibizumab re-treatment in patients with neovascular AMD, 9th EURETINA Congress, Editor 2009: Nice, France 2009.
431. Cohen SY, Dubois L, Tadayoni R et al. Results of one-year's treatment with ranibizumab for exudative age-related macular degeneration in a clinical setting. *Am J Ophthalmol* 2009; 148: 409-413.
432. Dadgostar H, Ventura AACM, Chung JY et al. Evaluation of injection frequency and visual acuity outcomes for ranibizumab monotherapy in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009; 116: 1740-1747.
433. Rothenbuehler SP, Waeber D, Brinkmann CK et al. Effects of ranibizumab in patients with subfoveal choroidal neovascularization attributable to age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2009; 147: 831-837.
434. Rodríguez E, Rodríguez C. Actualización en diagnóstico y tratamiento de la Degeneración Macular Asociada a la Edad Exudativa. *Revista española de patología macular* 2012; 3 (4): 358-364.
435. Engelbert M, Zweifel SA, Freund KB. Long-term follow-up for type 1 (subretinal pigment epithelium) neovascularization using a modified "treat and extend" dosing regimen of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina* 2010; 30: 1368-1375.
436. Oubraham H, Cohen SY, Samimi S et al. Inject and extend dosing versus dosing as needed: a comparative retrospective study of ranibizumab in exudative age-related macular degeneration. *Retina* 2011; 31: 26-30.
437. Monés J, Biarnés M, Trinadade, Casaroli-Marano R. FUSION regimen: ranibizumab in treatment-naïve patients with exudative age-related macular degeneration and relatively good baseline visual acuity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2012; 250: 1737-1744.
438. Gupta OP, Shienbaum G, Patel AH et al. A treat and extend regimen using

- ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2010; 117: 2134-2140.
439. Gupta OP. Treat and extend: a better approach to individualized dosing for wet AMD? *Retina Today* 2011; 59-61.
440. Lois N, McBain V, Abdelkader E et al. Retinal pigment epithelial atrophy in patients with exudative age-related macular degeneration undergoing anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina* 2013; 33: 13-22.
441. García A. ¿Cómo se maneja en España la DMAE? Estudio Delphi. Opiniones de los retinólogos en España. *Rev Esp de Patol Macular* 2013; 4 (2): 407-409.
442. Cruess AF, Zlateva G, Pleil AM and Wirostko B. Photodynamic therapy with verteporfin in age-related macular degeneration: a systematic review of efficacy, safety, treatment modifications and pharmacoeconomic properties. *Acta Ophthalmol* 2009; 87 (2): 118-132.
443. Augustin AJ, ũls S, Offermann I. Triple therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. Verteporfin PDT, Bevacizumab and Dexamethasone. *Retina* 2007; 27: 133-140.
444. Sacu S, Varga A, Michels S et al. Reduced fluence versus standard photodynamic therapy in combination with intravitreal triamcinolone: short-term results of randomised study. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 1347-1351.
445. Costagliola C, Romano MR, Rinaldi M et al. Low fluence rate photodynamic therapy combined with intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2010; 94: 180-184.
446. Potter MJ, Claudio CC, Szabo SM. A randomised trial of bevacizumab and reduced light dose photodynamic therapy in age-related macular degeneration: the VIA study. *Br J Ophthalmol* 2010; 94: 174-179.
447. Aggio FB, Melo GB, Hofling-Lima AL et al. Photodynamic therapy with verteporfin combined with intravitreal injection of bevacizumab for exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84: 831-833.
448. Dhalla MS, Shah GK, Blinder KJ et al. Combined photodynamic therapy with verteporfin and intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Retina* 2006; 26: 988-993.
449. Lazik R, Cabric N. Verteporfin therapy and intravitreal bevacizumab combined and alone in choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007; 114: 1179-1185.
450. Ladewig MS, Karl SE, Hamelmann V et al. Combined intravitreal bevacizumab and photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Graefesa Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246: 17-25.
451. Kaiser PK. Verteporfin photodynamic therapy combined with intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2009; 116: 747-755.
452. Mataix J, Palacios E, Carmen DM et al. Combined ranibizumab and photodynamic therapy to treat exudative age-related macular degeneration. An option for improving treatment efficiency. *Retina* 2010; 30: 1190-1196.
453. Schmidt-Erfurth U, Wolf S for the PROTECT Study group. Same-day administration of verteporfin and ranibizumab 0.5 mg in patients with choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 1628-1635

454. Larsen M, Schmidt-Erfurth U, Lanzetta P et al. Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Twelve-month MONT BLANC study results. *Ophthalmology* 2012; 119: 992-1000.
455. Kaiser PK, Boyer DS, Cruess AF et al. Verteporfin plus ranibizumab for choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. Twelve-month DENALI study results. *Ophthalmology* 2012; 119: 1001-1010.
456. Costa RA, Jorge R, Calucci D et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in combination with verteporfin photodynamic therapy for choroidal neovascularization associated with age-related macular degeneration (IBeVe Study). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245 (9): 1273-1280.
457. Chang-Lin, J, Attar M, Acheampong AA et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52: 80-86.
458. Augood CA, Vingerling JR, de Jong PT et al. The prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: the European Eye Study (EUREYE). *Arch Ophthalmol* 2006; 124 (4): 529-535.
459. Boyer DS, Antoszyk AN, Awh CC et al. Subgroup analysis of the MARINA Study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007; 114:246-252.
460. Kaiser PK, Brown DM, Zhang K, et al. Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results. *Am J Ophthalmol* 2007; 144: 850-857.
461. De Jong PTVM, Chakravarthy U, Rahu M, et al. Associations between aspirin use and aging macula disorder. The European Eye Study. *Ophthalmology* 2012; 119: 112-118.
462. Kuhli-Hattenbach C, Fischer IB, Schalnus R and Hattenbach L. Subretinal hemorrhages associated with age-related macular degeneration in patients receiving anticoagulation or antiplatelet therapy. *Am J Ophthalmol* 2010; 149: 316-321.
463. Kiernan DF, Hariprasad SM, Rusu IM et al. Epidemiology of the association between anticoagulants and intraocular hemorrhage in patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2010; 30 (10): 1573-1578.
464. Hirvela H, Lluukinen H, Laara E, et al. Risk factors of age-related maculopathy in a population 70 years of age or older. *Ophthalmology* 1996; 103: 871-877.
465. Rudnicka AR, MacCallum PK, Whitlocke KR and Meade TW. Circulating markers of arterial thrombosis and late-stage age-related macular degeneration: a case-control study. *Eye* 2010; 24: 1199-1206.
466. Tilanus MAD, Vaandrager W, Cuypers MHM et al. Relationship between anticoagulant medication and massive intraocular hemorrhage in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2000; 238: 482-485.
467. Lewis, H, Sloan SH, Foos RY. Massive intraocular hemorrhage associated with anticoagulation and age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1988; 226 (1): 59-64.
468. Stone LS, Kline OR, Sklar C. Intraocular lenses and anticoagulation and antiplatelet therapy. *J Am Intraocul Implant Soc* 1985; 11 (2): 165-168.
469. Kovich O, Otley CC. Thrombotic complications related to discontinuation of warfarin and aspirin therapy perioperatively for cutaneous operation. *J Am Acad*

- Dermatol 2003; 48 (2): 233-237.
470. Poller L, Thomson J. Evidence for "rebound" hypercoagulability after stopping anticoagulants. *Lancet* 1964; 2 (7350): 62-64.
471. Grip L, Blombäck M, Schulman S. Hypercoagulable state and thromboembolism following warfarin withdrawal in post-myocardial-infarction patients. *Eur Heart J* 1991; 12 (11): 1225-1233.
472. Genewein U, Haerberli A, Straub PW, Beer JH. Rebound after cessation of oral anticoagulant therapy: the biochemical evidence. *Br J Haematol* 1996; 92 (2): 479-485.
473. Charles S, Rosenfeld PJ, Gayer S. Medical consequences of stopping anticoagulant therapy before intraocular surgery or intravitreal injections. *Retina* 2007; 27 (7): 813-815.

X. ANEXOS

ANEXO I

Tabla 8. Tabla de Framingham (Anderson, 1991)

Mujeres (edad)	Puntos	Varones (edad)	Puntos	cHDL (mg/dl)	Puntos	Colesterol (mg/dl)	Puntos	PAS (mmHg)	Puntos	Otros factores	Puntos
30	-12	30	-2	25-26	7	139-151	-3	98-104	-2	Tabaquismo	4
31	-11	31	-1	27-29	6	152-166	-2	105-112	-1	Diabetes	
32	-9	32-33	0	30-32	5	167-182	-1	113-120	0	Varones	3
33	-8	34	1	33-35	4	183-199	0	121-129	1	Mujeres	6
34	-6	35-36	2	36-38	3	200-219	1	130-139	2	HVI	9
35	-5	37-38	3	39-42	2	220-239	2	140-149	3		
36	-4	39	4	43-46	1	240-262	3	150-160	4		
37	-3	40-41	5	47-50	0	263-288	4	161-172	5		
38	-2	42-43	6	51-55	-1	289-315	5	173-185	6		
39	-1	44-45	7	56-60	-2	316-330	6				
40	0	46-47	8	61-66	-3						
41	1	47-49	9	67-73	-4						
42-43	2	50-51	10	74-80	-5						
44	3	52-54	11	81-87	-6						
45-46	4	55-56	12	88-96	-7						
47-48	5	57-59	13								
49-50	6	60-61	14								
51-52	7	62-64	15								
53-55	8	65-67	16								
56-60	9	68-70	17								
61-67	10	71-73	18								
68-74	11	74	19								
12 Puntos y riesgos coronarios a los 10 años											
Puntos	Riesgo	Puntos	Riesgo	Puntos	Riesgo	Puntos	Riesgo	Puntos	Riesgo	Puntos	Riesgo
1	<2	9	5	17	13	25	27				
2	2	10	6	18	14	26	29				
3	2	11	6	19	16	27	31				
4	2	12	7	20	18	28	33				
5	3	13	8	21	19	29	36				
6	3	14	9	22	21	30	38				
7	4	15	10	23	23	31	40				
8	4	16	12	24	25	32	42				

PAS: presión arterial sistólica; cHDL: lipoproteínas de alta densidad; HVI: Hipertrofia ventricular izquierda
 Tabla de Framingham tomada en Circulation 1991; 83:356-362

Tabla 9. Tabla de Framingham por categorías según colesterol total (Wilson, 1998)					
PASO 1					
Edad	Hombres			Mujeres	
30-34	-1			-9	
35-39	0			-4	
40-44	1			0	
45-49	2			3	
50-54	3			6	
55-59	4			7	
60-64	5			8	
65-69	6			8	
70-74	7			8	
PASO 2					
Diabetes	Hombres			Mujeres	
NO	0			0	
SI	2			4	
PASO 3					
Tabaco	Hombres			Mujeres	
NO	0			0	
SI	2			2	
PASO 4					
HDL-colesterol	Hombres			Mujeres	
<35	2			5	
35-44	1			2	
45-49	0			1	
50-59	0			0	
>60	-2			-3	
PASO 5					
Colesterol total	Hombres			Mujeres	
<160	-3			-2	
160-199	0			0	
200-239	1			1	
240-279	2			2	
>280	3			3	
PASO 6 (*)					
Presión arterial hombres					
Diastólica					
Sistólica	<80	80-84	85-89	90-99	>100
<120	0 puntos	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos
120-129	0 puntos	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos
130-139	1 punto	1 punto	1 punto	2 puntos	3 puntos
140-159	2 puntos	2 puntos	2 puntos	2 puntos	3 puntos
>160	3 puntos	3 puntos	3 puntos	3 puntos	3 puntos
Presión arterial mujeres					
Diastólica					
Sistólica	<80	80-84	85-89	90-99	>100
<120		0 puntos	0 puntos	2 puntos	3 puntos
120-129	0 puntos	0 puntos	0 puntos	2 puntos	3 puntos
130-139	0 puntos	0 puntos	0 puntos	2 puntos	3 puntos
140-159	2 puntos	2 puntos	2 puntos	2 puntos	3 puntos
>160	3 puntos	3 puntos	3 puntos	3 puntos	3 puntos

PASO 7		
Cuantificación de riesgo en función de la puntuación total		
Riesgo coronario a 10 años		
Puntos	Hombres	Mujeres
-2	2%	1%
-1	2%	2%
0	3%	2%
1	3%	2%
2	4%	3%
3	5%	3%
4	7%	4%
5	8%	4%
6	10%	5%
7	13%	6%
8	16%	7%
Cuantificación de riesgo en función de la puntuación total		
Riesgo coronario a 10 años		
Puntos	Hombres	Mujeres
9	20%	8%
10	25%	10%
11	31%	11%
12	37%	13%
13	45%	15%
14	>53%	18%
15	>53%	20%
16	>53%	24%
16	>53%	>27%
>17	>53%	>27%

(*) Cuando la presión arterial sistólica y diastólica aportan distinta puntuación se utiliza el mayor de los valores.
Tomada de Wilson Peter WF, et al. Circulation 1998; 97: 1837-1847

Tabla 10. Tabla de Framingham por categorías según colesterol total (Grundy, 1999)

PASO 1					
Edad	Hombres			Mujeres	
30-34	-1			-9	
35-39	0			-4	
40-44	1			0	
45-49	2			3	
50-54	3			6	
55-59	4			7	
60-64	5			8	
65-69	6			8	
70-74	7			8	
PASO 2					
Diabetes	Hombres			Mujeres	
NO	0			0	
SI	2			4	
PASO 3					
Tabaco	Hombres			Mujeres	
NO	0			0	
SI	2			2	
PASO 4					
Colesterol total	Hombres			Mujeres	
<160	-3			-2	
160-199	0			0	
200-239	1			1	
240-279	2			2	
>280	3			3	
PASO 5					
HDL-colesterol	Hombres			Mujeres	
<35	2			5	
35-44	1			2	
45-49	0			1	
50-59	0			0	
>60	-2			-3	
PASO 6 (**)					
Presión arterial hombres					
Diastólica					
Sistólica	<80	80-84	85-89	90-99	>100
<120	0 puntos	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos
120-129	0 puntos	0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos
130-139	1 punto	1 punto	1 punto	2 puntos	3 puntos
140-159	2 puntos	2 puntos	2 puntos	2 puntos	3 puntos
>160	3 puntos	3 puntos	3 puntos	3 puntos	3 puntos
Presión arterial mujeres					
Diastólica					
Sistólica	<80	80-84	85-89	90-99	>100
<120		0 puntos	0 puntos	2 puntos	3 puntos
120-129	0 puntos	0 puntos	0 puntos	2 puntos	3 puntos
130-139	0 puntos	0 puntos	0 puntos	2 puntos	3 puntos
140-159	2 puntos	2 puntos	2 puntos	2 puntos	3 puntos
>160	3 puntos	3 puntos	3 puntos	3 puntos	3 puntos

PASO 7		
Riesgo coronario "eventos duros" a 10 años		
Riesgo coronario a 10 años		
Puntos	Hombres	Mujeres
0	2%	1%
1	2%	1%
2	3%	2%
3	4%	2%
4	5%	2%
5	6%	2%
6	7%	2%
7	9%	3%
8	13%	3%
Riesgo coronario "eventos duros" a 10 años		
Puntos	Hombres	Mujeres
9	16%	3%
10	20%	4%
11	25%	7%
12	30%	8%
13	35%	11%
14	45%	13%
15	>45%	15%
16	>45%	18%
>17	>45%	20%

(**) Cuando la presión arterial sistólica y diastólica aportan distinta puntuación se utiliza el mayor de los valores.
Tomada y modificada de Grundy Scott M., et al. Circulation 1999; 100: 1481-1892.

Imagen 1. Riesgo relativo según Tablas de Riesgo de Framingham por Categorías (Grundy) (hombres)

Edad	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	Riesgo absoluto	Riesgo absoluto
Bajo nivel de riesgo*	2%	3%	3%	4%	5%	7%	8%	10%	13%	CHD±	CHD≠
Puntos											
0	1,0									2%	2%
1	1,5	1,0	1,0							3%	2%
2	2,0	1,3	1,3	1,0						4%	3%
3	2,5	1,7	1,7	1,3	1,0					5%	4%
4	3,5	2,3	2,3	1,8	1,4	1,0				7%	5%
5	4,0	2,6	2,6	2,0	1,6	1,1	1,0			8%	6%
6	5,0	3,3	3,3	2,5	2,0	1,4	1,3	1,0		10%	7%
7	6,5	4,3	4,3	3,3	2,5	1,9	1,6	1,3	1,0	13%	9%
8	8,0	5,3	5,3	4,0	3,3	2,3	2,0	1,6	1,2	16%	13%
9	10,0	6,7	6,7	5,0	4,0	2,9	2,5	2,0	1,5	20%	16%
10	12,5	8,3	8,3	6,3	5,0	3,6	3,1	2,5	1,9	25%	20%
11	15,5	10,3	10,3	7,8	6,1	4,4	3,9	3,1	2,3	31%	25%
12	18,5	12,3	12,3	9,3	7,4	5,2	4,6	3,7	2,8	37%	30%
13	22,5	15,0	15,0	11,3	9,0	6,4	5,6	4,5	3,5	45%	35%
>14	26,5	>17,7	>17,7	>13,3	>10,6	>7,6	>6,6	>5,3	>4,1	>53%	>45%
	Bajo límite de riesgo										
	Límite										
	Levemente por encima del límite de riesgo										
	Riesgo alto										
±Total CHD: enfermedad coronaria total											
≠Hard CHD: "eventos duros", equivalente a muerte coronaria e infarto de miocardio											
*Bajo nivel de riesgo es uella persona de la misma edad, con una tensión arterial <120/80mmHg, con colesterol total entre 160-199mg/dl, un c-HDL >45mg/dl, no fumador y no diabético											

Tabla 12. Tabla del SCORE

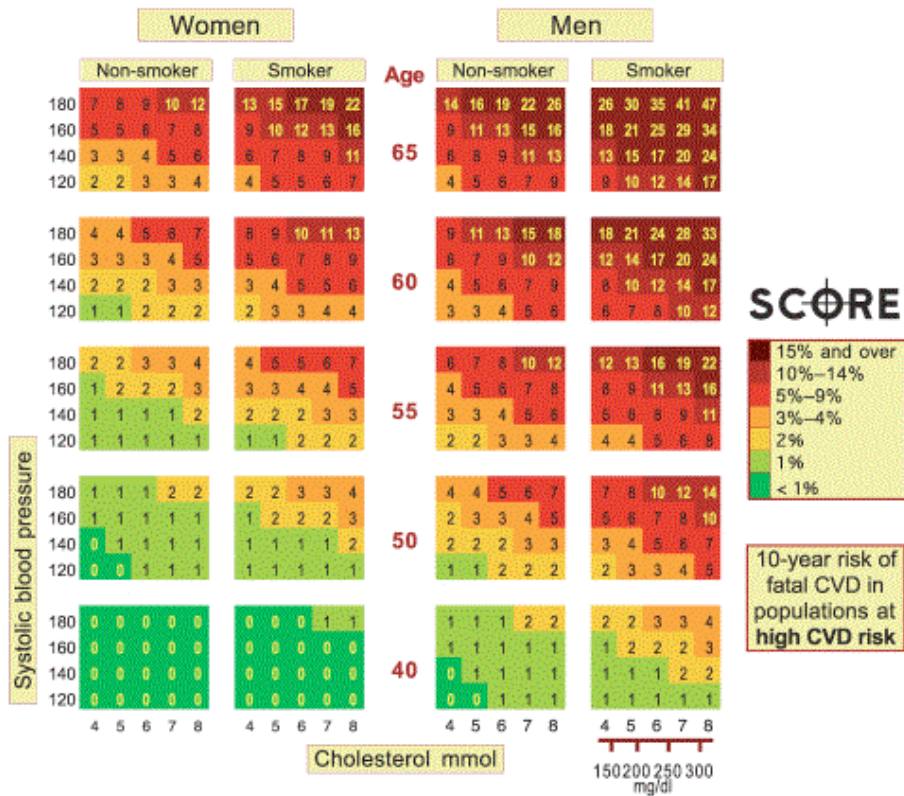
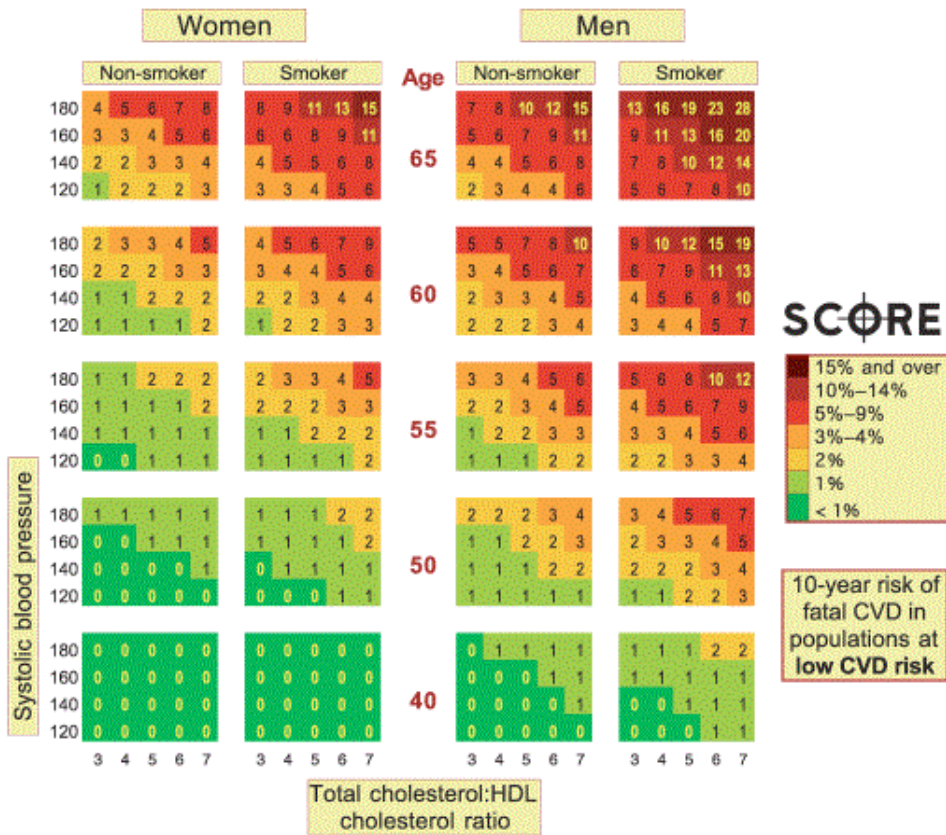
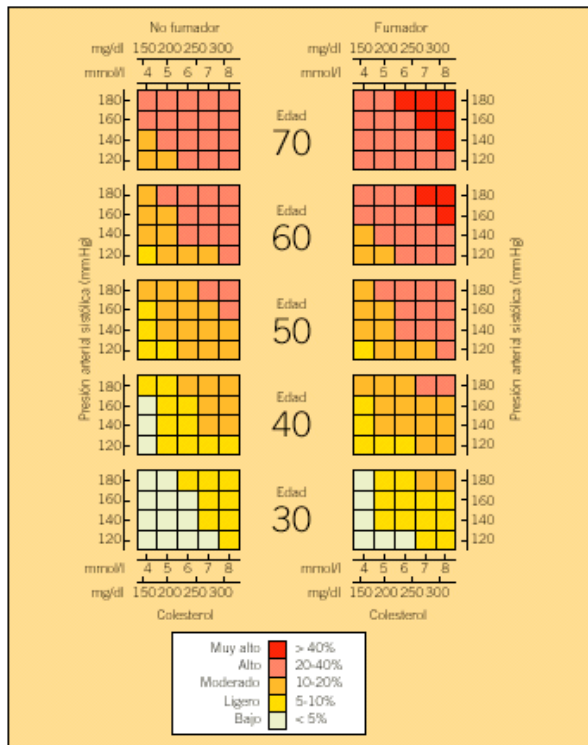
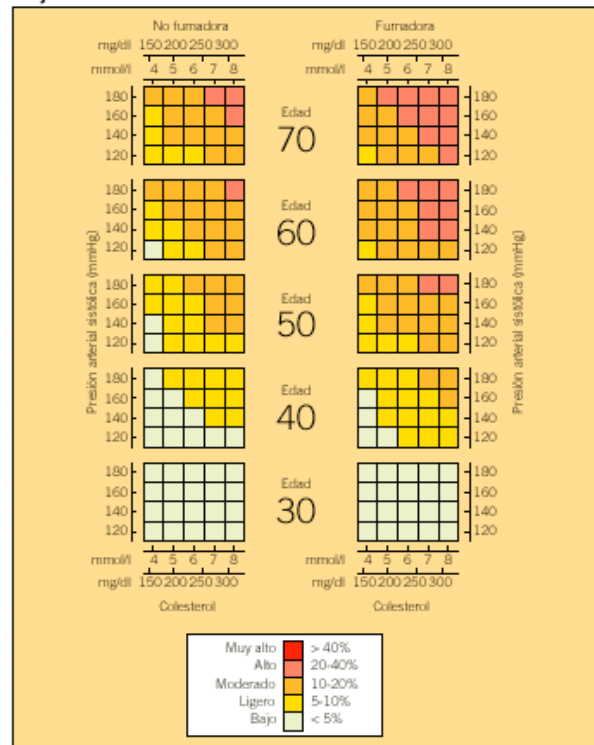


Tabla 13. Tabla del REGICOR

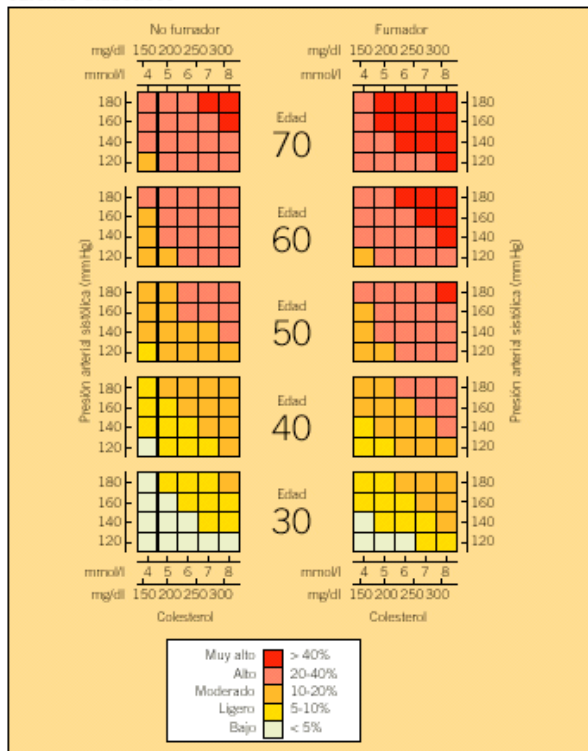
Varones



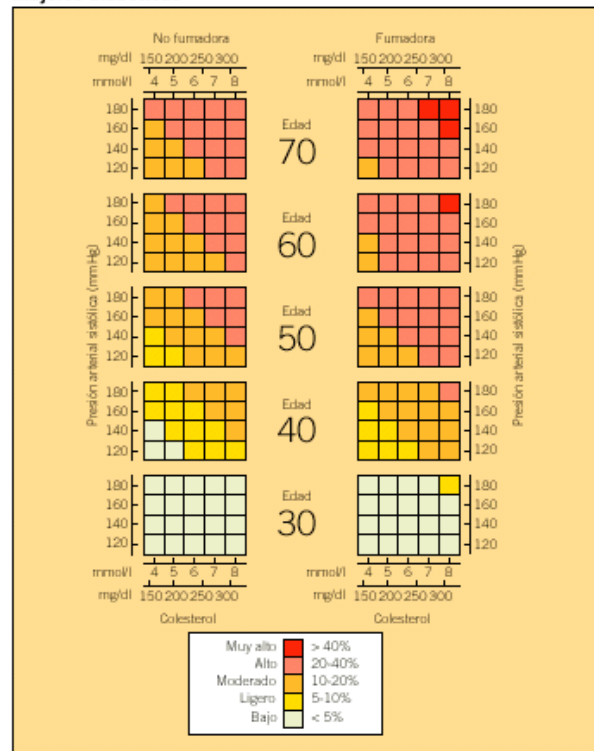
Mujeres



Varones diabéticos



Mujeres diabéticas



ANEXO II**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Su médico le ha ofrecido participar en este estudio epidemiológico. Su participación es voluntaria. Si lo desea puede consultar con sus familiares y amigos antes de tomar una decisión. Si finalmente decide no participar, su decisión no le supondrá ningún perjuicio en sus cuidados médicos. Si decide abandonar el estudio, su decisión no afectará a ningún tratamiento que pudiera recibir en el futuro.

El objetivo de este estudio es analizar la patología cardiovascular así como los factores de riesgo cardiovascular de los pacientes, que como usted, padecen degeneración macular asociada a la edad.

Sólo el médico que le está tratando recogerá toda la información necesaria en un cuaderno especial en el que se guardará en extremo la confidencialidad de sus datos. Ud. será identificado sólo por un número asignado aleatoriamente. Los resultados del estudio podrán publicarse en una revista especializada o presentarse a las autoridades sanitarias, pero en ningún caso figurará su nombre. Es posible que su médico o la entidad para la que trabaja, reciba una compensación económica por realizar este estudio.

Durante el estudio o a posteriori, y sólo en caso de auditoría, podría ser requerido que un miembro de la entidad promotora del estudio, las autoridades sanitarias o un auditor de ensayos clínicos, consultase su expediente médico para verificar que la información recogida por su médico se ajusta a la realidad. Los datos de su expediente clínico serán estrictamente confidenciales. Este estudio seguirá la legislación vigente en materia de protección de datos.

Si tiene cualquier duda, puede consultarla con su médico. Éste le aclarará cualquier pregunta que pueda surgir acerca de este estudio.

Muchas gracias por su colaboración.

Firma del paciente

ANEXO III

CUADERNO DE RECOGIDA DE DATOS

FECHA DE CUMPLIMENTACIÓN						
DATOS DEMOGRÁFICOS						
EDAD						
SEXO	HOMBRE			MUJER		
RAZA	Caucásica	Hispanoamericana	Negra	Asiática	Árabe	Otros
DATOS DE LA DMAE NEOVASCULAR						
Afectación ocular	OJO DERECHO		OJO IZQUIERDO		AMBOS OJOS	
	OJO DERECHO			OJO IZQUIERDO		
FECHA DE DIAGNÓSTICO						
AGUDEZA VISUAL						
LOCALIZACIÓN	YUXTA FOVEAL	SUB FOVEAL	EXTRA FOVEAL	YUXTA FOVEAL	SUB FOVEAL	EXTRA FOVEAL
SUTIPO LESIÓN	PREDOMINANTE CLÁSICA	MÍNIMAMENTE CLÁSICA	OCULTA	PREDOMINANTE CLÁSICA	MÍNIMAMENTE CLÁSICA	OCULTA
TAMAÑO LESIÓN (micras)						
VARIABLES CARDIOVASCULARES						
PRESIÓN ARTERIAL (mmHg.)						
P. SISTÓLICA			P. DIASTÓLICA			
PERFIL LIPÍDICO (máximo 3 meses) (mg/dL)						
Colesterol total			c-LDL			
c-HDL			Triglicéridos			
RIESGO Y PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR						
<input type="checkbox"/> Antecedentes personales de enfermedad coronaria u otras enfermedades ateroscleróticas						
IAM	Angina estable		Angina inestable			
ICTUS	Arteriopatía periférica		Desconocido			
<input type="checkbox"/> Antecedentes familiares de aterosclerosis (enfermedad coronaria, ICTUS, arteriopatía periférica en un familiar varón de primer grado antes de los 55 años y en un familiar mujer de primer grado antes de los 65 años)					SI	NO
<input type="checkbox"/> Uso antiagregantes						
NO	Aspirina		Clopidogrel		Otros	
<input type="checkbox"/> Diabetes mellitus	Tipo I			Tipo II		
Hipercolesterolemia (con diagnóstico previo o c-LDL>160mg/dL sin tratamiento hipocolesterolemiante o en tratamiento hipocolesterolemiante en prevención primaria)					SI	NO
<input type="checkbox"/> Hipertensión Arterial	Controlada (<140/90 mmHg)		Mal controlada (>140/90 mmHg)			
<input type="checkbox"/> Tabaquismo	No fumador		Exfumador		Fumador activo	

TRATAMIENTOS PARA DMAE		
¿Recibe o ha recibido anteriormente algún tratamiento para la DMAE neovascular?	NO	SI (especificar)
Procedimientos quirúrgicos		Fecha realización
Tratamientos farmacológicos		
Nombre del fármaco	Fecha inicio	Fecha fin o continua
MEDICACIÓN CARDIOVASCULAR		
Nombre genérico del fármaco (antihipertensivos, anticoagulantes, antianginosos, hipocolesterolemiantes...) tomados de forma continua en los últimos 6 meses		

ANEXO IV

Tabla 25. Listado de los tratamientos cardiovasculares

Tratamientos	Total	Actuales	Previos
	(N=632)	(N=595)	(N=83)
	N (%)	N (%)	N (%)
Ácido acetilsalicílico	219 (34,7%)	210 (35,3%)	9 (10,8%)
Atorvastatina	117 (18,5%)	104 (17,5%)	13 (15,7%)
Enalapril	81 (12,8%)	70 (11,8%)	11 (13,3%)
Simvastatina	71 (11,2%)	58 (9,7%)	13 (15,7%)
Clopidogrel	65 (10,3%)	63 (10,6%)	2 (2,4%)
Acenocumarol	60 (9,5%)	58 (9,7%)	2 (2,4%)
Metformina	57 (9,0%)	41 (6,9%)	16 (19,3%)
Amlodipino	31 (4,9%)	25 (4,2%)	6 (7,2%)
Captoprilo	29 (4,6%)	25 (4,2%)	4 (4,8%)
Atenolol	24 (3,8%)	23 (3,9%)	1 (1,2%)
Losartán	24 (3,8%)	23 (3,9%)	1 (1,2%)
Pravastatina	24 (3,8%)	21 (3,5%)	3 (3,6%)
Bisoprolol	20 (3,2%)	17 (2,9%)	3 (3,6%)
Nifedipino	19 (3,0%)	18 (3,0%)	1 (1,2%)
Valsartán	19 (3,0%)	18 (3,0%)	1 (1,2%)
Valsartán / Hidroclorotiazida	19 (3,0%)	19 (3,2%)	0 (0,0%)
Amilorida / Hidroclorotiazida	18 (2,8%)	18 (3,0%)	0 (0,0%)
Furosemida	16 (2,5%)	16 (2,7%)	0 (0,0%)
Hidroclorotiazida	15 (2,4%)	13 (2,2%)	2 (2,4%)
Indapamida	15 (2,4%)	12 (2,0%)	3 (3,6%)
Insulina	14 (2,2%)	11 (1,8%)	3 (3,6%)
Torasemida	14 (2,2%)	13 (2,2%)	1 (1,2%)
Doxazosina	13 (2,1%)	13 (2,2%)	0 (0,0%)
Lovastatina	13 (2,1%)	13 (2,2%)	0 (0,0%)
Nitroglicerina	12 (1,9%)	11 (1,8%)	1 (1,2%)
Candesartán	11 (1,7%)	11 (1,8%)	0 (0,0%)
Carvedilol	11 (1,7%)	11 (1,8%)	0 (0,0%)
Digoxina	11 (1,7%)	11 (1,8%)	0 (0,0%)
Diltiazem	11 (1,7%)	11 (1,8%)	0 (0,0%)
Glibenclamida	11 (1,7%)	7 (1,2%)	4 (4,8%)
Inhibidor eca	10 (1,6%)	9 (1,5%)	1 (1,2%)
Irbesartan	10 (1,6%)	10 (1,7%)	0 (0,0%)
Antiagregantes no especificados	44 (7,0%)	44 (7,4%)	0 (0,0%)
Anticoagulantes no especificados	16 (2,5%)	16 (2,7%)	0 (0,0%)

Tabla 29. Listado de los tratamientos farmacológicos para DMAE (<70 años)

Tratamiento (N=151)	N (%)	Tiempo (meses) de duración del tratamiento	
		n	Media DE
Ranibizumab	83 (54,9%)	37	3,3 (3,5)
Pegaptanib Sódico	45 (29,8%)	16	2,7 (2,9)
Vitaminas con minerales	24 (15,8%)	5	9,1 (7,9)
Bevacizumab	18 (11,9%)	8	2,7 (3,0)
Terapia fotodinámica	11 (7,2%)	4	4,7 (4,5)
Antioxidantes	9 (5,9%)	4	7,3 (6,7)
Ácido ascórbico / Betacaroteno / Copper / Riboflavina / Selenio / Tocofersolan / Zinc	7 (4,6%)	2	5,2 (5,0)
Triamcinolona	6 (3,9%)	3	5,2 (8,9)
Vitaminas	6 (3,9%)	1	8,4 -
Verteporfina	4 (2,6%)	4	4,6 (7,4)
Minerales / Vitaminas	2 (1,3%)	0	- -
Ácido ascórbico / Retinol / Tocoferol	2 (1,3%)	2	7,7 (8,6)
Latanoprost	1 (0,6%)	0	- -

Tabla 30. Listado de los tratamientos farmacológicos para DMAE (70-75 años)

Tratamiento (N=156)	N (%)	Tiempo (meses) de duración del tratamiento	
		n	Media DE
Ranibizumab	86 (55,1%)	42	3,2 (3,8)
Pegaptanib Sódico	50 (32,0%)	23	4,4 (5,8)
Vitaminas con minerales	32 (20,5%)	12	8,9 (10,2)
Terapia fotodinámica	18 (11,5%)	4	0,0 (0,0)
Bevacizumab	16 (10,2%)	5	2,0 (3,8)
Ácido ascórbico / Betacaroteno / Copper / Riboflavina / Selenio / Tocofersolan / Zinc	9 (5,7%)	7	16,9 (18,0)
Verteporfina	8 (5,1%)	5	9,6 (15,6)
Antioxidantes	5 (3,2%)	4	5,4 (7,1)
Triamcinolona	5 (3,2%)	1	0,0 -
Vitaminas	5 (3,2%)	1	11,8 -
Ácido ascórbico / Retinol / Tocoferol	4 (2,5%)	3	10,9 (12,0)
Ácido ascórbico / Copper / Tocoferol / Zinc	1 (0,6%)	1	48,3 -
Todo el resto de los productos terapéuticos	1 (0,6%)	0	- -

Tabla 31. Listado de los tratamientos farmacológicos para DMAE (75-80 años)

Tratamiento (N=169)	N (%)	Tiempo (meses) de duración del tratamiento	
		n	Media DE
Ranibizumab	91 (53,8%)	45	3,8 (9,1)
Pegaptanib Sódico	55 (32,5%)	22	3,8 (4,4)
Vitaminas con minerales	33 (19,5%)	12	9,6 (13,0)
Bevacizumab	18 (10,6%)	7	4,6 (5,0)
Ácido ascórbico / Betacaroteno / Copper / Riboflavina / Selenio / Tocoferosol / Zinc	16 (9,4%)	6	46,8 (33,3)
Terapia fotodinámica	15 (8,8%)	5	4,7 (6,7)
Verteporfina	11 (6,5%)	6	9,1 (7,2)
Ácido ascórbico / Retinol / Tocoferol	7 (4,1%)	2	14,8 (11,8)
Antioxidantes	6 (3,5%)	3	36,4 (43,3)
Vitaminas	6 (3,5%)	5	4,7 (4,5)
Triamcinolona	4 (2,3%)	2	0,0 (0,0)
Todo el resto de los productos terapéuticos	2 (1,1%)	0	- -

Tabla 32. Listado de los tratamientos farmacológicos para DMAE (>80 años)

Tratamiento (N=222)	N (%)	Tiempo (meses) de duración del tratamiento	
		n	Media DE
Ranibizumab	118 (53,1%)	62	2,8 (3,1)
Pegaptanib Sódico	64 (28,8%)	35	4,1 (5,0)
Vitaminas con minerales	42 (18,9%)	18	15,0 (18,1)
Bevacizumab	27 (12,1%)	16	2,7 (3,7)
Verteporfina	19 (8,5%)	13	7,5 (6,4)
Ácido ascórbico / Betacaroteno / Copper / Riboflavina / Selenio / Tocoferosol / Zinc	18 (8,1%)	10	14,9 (16,1)
Terapia fotodinámica	10 (4,5%)	5	3,6 (5,9)
Ácido ascórbico / Retinol / Tocoferol	10 (4,5%)	5	22,3 (9,8)
Vitaminas	8 (3,6%)	1	4,8 -
Antioxidantes	5 (2,2%)	4	9,0 (10,9)
Minerales / Vitaminas	3 (1,3%)	2	2,5 (3,5)
Triamcinolona	3 (1,3%)	1	0,0 -
Latanoprost	1 (0,4%)	0	- -
Tocoferol	1 (0,4%)	1	6,0 -

Tabla 34. Listado de los tratamientos quirúrgicos (<70 años)

Tratamiento	N (%)	Tiempo (meses) desde la realización del tratamiento hasta inicio del estudio	
		n	Media DE
Láser de Argón	5 (35,7%)	0	- -
Fotocoagulación	3 (21,4%)	1	21,6 -
Vitrectomía	3 (21,4%)	0	- -
Cirugía subretiniana	2 (14,2%)	0	- -
Cirugía de Cataratas	1 (7,1%)	1	27,7 -
Facoemulsificación	1 (7,1%)	0	- -
Lasik	1 (7,1%)	1	146,5 -
Láser Diodo	1 (7,1%)	0	- -
Panfotocoagulación	1 (7,1%)	1	21,6 -

Tabla 35. Listado de los tratamientos quirúrgicos (70-75 años)

Tratamiento	N (%)	Tiempo (meses) desde la realización del tratamiento hasta inicio del estudio	
		n	Media DE
Láser de Argón	4 (57,1%)	1	5,7 -
Fotocoagulación	1 (14,2%)	0	- -
Panfotocoagulación	1 (14,2%)	0	- -
Termoterapia transpupilar	1 (14,2%)	1	14,7 -

Tabla 36. Listado de los quirúrgicos (75-80 años)

Tratamiento	N (%)	Tiempo (meses) desde la realización del tratamiento hasta inicio del estudio	
		n	Media DE
Láser de Argón	2 (40,0%)	0	- -
Cirugía de Cataratas	1 (20,0%)	1	8,1 -
Cirugía subretiniana	1 (20,0 %)	0	- -
Fotocoagulación	1 (20,0%)	0	- -

Tabla 37. Listado de los tratamientos quirúrgicos (>80 años)

Tratamiento (N=5)	N (%)	Tiempo (meses) desde la realización del tratamiento hasta inicio del estudio	
		n	Media DE
Cirugía de Cataratas	2 (40,0 %)	1	125,6 -
Láser de Argón	1 (20,0%)	0	- -
Termoterapia transpupilar	1 (20,0 %)	0	- -
Vitrectomía	1 (20,0%)	1	27,5 -

Tabla 42. Listado de los tratamiento cardiovasculares más frecuentes (<70 años)

	Total (N=129) N (%)	Actuales (N=115) N (%)	Previos (N=25) N (%)
Ácido acetilsalicílico	49 (30,0%)	44 (38,3%)	5 (20,0%)
Atorvastatina	30 (23,3%)	27 (23,5%)	3 (12,0%)
Metformina	18 (10,0%)	9 (7,8%)	9 (36,0%)
Simvastatina	17 (13,2%)	12 (10,4%)	5 (20,0%)
Enalapril	13 (10,1%)	12 (10,4%)	1 (4%)
Clopidogrel	12 (9,3%)	11 (9,6%)	1 (4%)
Captoprilo	8 (6,2%)	7 (6,1%)	1 (4%)
Losartán	8 (6,2%)	7 (6,1%)	1 (4%)
Acenocumarol	7 (5,4%)	7 (6,1%)	0 (0,0%)
Amlodipino	7 (5,4%)	5 (4,3%)	2 (8%)
Atenolol	6 (4,7%)	6 (5,2%)	0 (0,0%)
Insulina	6 (4,7%)	4 (3,5%)	2 (8%)
Pravastatina	6 (4,7%)	4 (3,5%)	2 (8%)
Antiagregantes no especificados	9 (7,0%)	9 (7,8%)	0 (0,0%)

Tabla 43. Listado de los tratamientos cardiovasculares más frecuentes
(70-75 años)

	Total	Actuales	Previos
	(N=143)	(N=139)	(N=12)
	N (%)	N (%)	N (%)
Ácido acetilsalicílico	45 (31,5%)	44 (31,7%)	1 (8,3%)
Atorvastatina	31 (21,7%)	29 (20,9%)	2 (16,7%)
Acenocumarol	19 (13,3%)	18 (12,9%)	1 (8,3%)
Simvastatina	17 (11,9%)	16 (11,5%)	1 (8,3%)
Enalapril	16 (11,2%)	15 (10,8%)	1 (8,3%)
Clopidogrel	12 (8,4%)	11 (7,9%)	1 (8,3%)
Metformina	10 (7,0%)	8 (5,8%)	2 (16,7%)
Bisoprolol	8 (5,6%)	7 (5,0%)	1 (8,3%)
Pravastatina	8 (5,6%)	8 (5,8%)	0 (0,0%)
Amlodipino	6 (4,2%)	6 (4,3%)	0 (0,0%)
Losartán	6 (4,2%)	6 (4,3%)	0 (0,0%)
Ramiprilo	6 (4,2%)	6 (4,3%)	0 (0,0%)
Antiagregantes no especificados	12 (8,4%)	12 (8,6%)	0 (0,0%)

Tabla 44. Listado de los tratamientos cardiovasculares más frecuentes
(75-80 años)

	Total	Actual	Previo
	(N=160)	(N=151)	(N=26)
	N (%)	N (%)	N (%)
Ácido acetilsalicílico	58 (36,3%)	55 (36,4%)	3 (11,5%)
Atorvastatina	28 (17,5%)	22 (14,6%)	6 (23,1%)
Clopidogrel	22 (13,8%)	22 (14,6%)	0 (0,0%)
Acenocumarol	18 (11,3%)	17 (11,3%)	1 (3,8%)
Enalapril	17 (10,6%)	12 (7,9%)	5 (19,2%)
Simvastatina	16 (10,0%)	12 (7,9%)	4 (15,4%)
Metformina	14 (8,8%)	10 (6,6%)	4 (15,4%)
Amlodipino	11 (6,9%)	8 (5,3%)	3 (11,5%)
Valsartán	8 (5,0%)	8 (5,3%)	0 (0,0%)
Atenolol	7 (4,4%)	7 (4,6%)	0 (0,0%)
Lovastatina	7 (4,4%)	7 (4,6%)	0 (0,0%)
Valsartán / Hidroclorotiazida	7 (4,4%)	7 (4,6%)	0 (0,0%)
Antiagregantes no especificados	11 (6,9%)	11 (7,3%)	0 (0,0%)

Tabla 45. Listado de los tratamientos cardiovasculares más frecuentes (>80 años)

	Total	Actual	Previo
	(N=199)	(N=189)	(N=20)
	N (%)	N (%)	N (%)
Ácido acetilsalicílico	67 (33,7%)	67 (35,4%)	0 (0,0%)
Enalapril	35 (17,6%)	31 (16,4%)	4 (20,0%)
Atorvastatina	28 (14,1%)	26 (13,8%)	2 (10,0%)
Simvastatina	21 (10,6%)	18 (9,5%)	3 (15,0%)
Clopidogrel	19 (9,5%)	19 (10,1%)	0 (0,0%)
Acenocumarol	16 (8,0%)	16 (8,5%)	0 (0,0%)
Metformina	15 (7,5%)	14 (7,4%)	1 (5%)
Captoprilo	11 (5,5%)	10 (5,3%)	1 (5%)
Furosemida	9 (4,5%)	9 (4,8%)	0 (0,0%)
Nifedipino	9 (4,5%)	9 (4,8%)	0 (0,0%)
Valsartán / Hidroclorotiazida	9 (4,5%)	9 (4,8%)	0 (0,0%)
Antiagregantes no especificados	12 (6,0%)	12 (6,3%)	0 (0,0%)

Tabla 53. Listado de los tratamientos quirúrgicos de los pacientes tratados con ranibizumab

Tratamiento	Tiempo (meses) transcurrido desde la realización de la prueba hasta inicio del estudio		
	(N=5)	N (%)	n Media DE
Cirugía de Cataratas	2	(40,0%)	2 66,9 (83,1)
Cirugía subretiniana	1	(20,0 %)	0 - -
Lasik	1	(20,0%)	1 146,5 -
Termoterapia transpupilar	1	(20,0 %)	0 - -
Vitrectomía	1	(20,0%)	0 - -

*Un paciente tomaba dos tratamientos

Tabla 54. Listado de los tratamientos quirúrgicos de los pacientes tratados con pegaptanib sódico

Tratamiento	Tiempo (meses) transcurrido desde la realización de la prueba hasta inicio del estudio		
	(N=2)	N (%)	n Media DE
Cirugía de Cataratas	1	(50,0%)	0 - -
Vitrectomía	1	(50,0 %)	0 - -

Tabla 59. Tratamiento cardiovascular según tratamientos antiangiogénicos

	Ranibizumab	Pegaptanib	P-valor
Tratamiento cardiovascular			
N	190	100	
Sí	138 (72,6%)	81 (81,0%)	0,1152
Número de tratamientos cardiovasculares por paciente			
N	138	81	
1	50 (36,2%)	27 (33,3%)	0,8829
2	39 (28,3%)	25 (30,9%)	
3	27 (19,6%)	15 (18,5%)	
4	16 (11,6%)	9 (11,1%)	
5	3 (2,2%)	1 (1,2%)	
6	3 (2,2%)	4 (4,9%)	
7	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
9	0 (0,0%)	0 (0,0%)	
Número de tratamientos cardiovasculares			
N	138	81	
Media (DE)	2,2 (1,2)	2,3 (1,3)	0,6097
I.C. 95% de la media	(2,0 ; 2,4)	(2,0 ; 2,6)	
Mediana (P25/P75)	2,0 (1,0/3,0)	2,0 (1,0/3,0)	

Tabla 60. Listado de los tratamientos cardiovasculares más frecuentes en pacientes tratados con ranibizumab

	Total (N=138) N (%)	Actual (N=135) N (%)	Previo (N=11) N (%)
Ácido acetilsalicílico	45 (32,6%)	45 (33,3%)	0 (0,0%)
Atorvastatina	21 (15,2%)	20 (14,8%)	1 (9,1%)
Enalapril	19 (13,8%)	18 (13,3%)	1 (9,1%)
Simvastatina	17 (12,3%)	16 (11,9%)	1 (9,1%)
Clopidogrel	13 (9,4%)	12 (8,9%)	1 (9,1%)
Acenocumarol	12 (8,7%)	12 (8,9%)	0 (0,0%)
Metformina	11 (8,0%)	11 (8,1%)	0 (0,0%)
Amlodipino	10 (7,2%)	9 (6,7%)	1 (9,1%)
Antiagregantes no especificados	9 (6,5%)	9 (6,7%)	0 (0,0%)
Losartán	9 (6,5%)	9 (6,7%)	0 (0,0%)
Pravastatina	9 (6,5%)	7 (5,2%)	2 (18,2%)

Tabla 61. Listado de los tratamientos cardiovasculares más frecuentes en pacientes tratados con pegaptanib.

	Total (N=81)		Actual (N=79)		Previo (N=7)	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
Ácido acetilsalicílico	24	(29,6%)	24	(30,4%)	0	(0,0%)
Atorvastatina	19	(23,5%)	16	(20,3%)	3	(42,9%)
Acenocumarol	12	(14,8%)	12	(15,2%)	0	(0,0%)
Enalapril	10	(12,3%)	10	(12,7%)	0	(0,0%)
Simvastatina	8	(9,9%)	7	(8,9%)	1	(14,3%)
Clopidogrel	7	(8,6%)	7	(8,9%)	0	(0,0%)
Antiagregantes no especificados	6	(7,4%)	6	(7,6%)	0	(0,0%)
Captoprilo	6	(7,4%)	5	(6,3%)	1	(14,3%)
Metformina	6	(7,4%)	5	(6,3%)	1	(14,3%)
Valsartán	5	(6,2%)	5	(6,3%)	0	(0,0%)