



VNIVERSITAT  
DE VALÈNCIA

# **EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN VISUAL EN PACIENTES CON DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD AVANZADA DE TIPO ATRÓFICO**

**PROGRAMA DE DOCTORADO EN OPTOMETRÍA Y  
CIENCIAS DE LA VISIÓN**

**Doctoranda:** Noemí Burguera Giménez

**Directores de Tesis:** Santiago García Lázaro

Enrique España Gregori

Roberto Gallego Pinazo

DEPARTAMENTO DE ÓPTICA Y OPTOMETRÍA

FACULTAD DE FÍSICA

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Valencia, Abril 2020



**EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN VISUAL  
EN PACIENTES CON DEGENERACIÓN  
MACULAR ASOCIADA A LA EDAD  
AVANZADA DE TIPO ATRÓFICO**

**NOEMÍ BURGUERA GIMÉNEZ**

Tesis presentada para aspirar al grado de

**DOCTORA POR LA UNIVERSITAT DE VALÈNCIA**

**MENCIÓN DE DOCTORA INTERNACIONAL**

DOCTORADO EN OPTOMETRÍA Y CIENCIAS DE LA VISIÓN DE LA  
UNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Dirigida por:

SANTIAGO GARCÍA LÁZARO

ENRIQUE ESPAÑA GREGORI

ROBERTO GALLEGO PINAZO

VALENCIA, ABRIL 2020



D. Santiago García Lázaro, Profesor Titular de la Universitat de València.

D. Enrique España Gregori, Profesor Asociado de la Universitat de València.

D. Roberto Gallego Pinazo, Doctor en el departamento de oftalmología, Oftalvist, Hospital IMED, Valencia.

CERTIFICAN: que la presente Tesis Doctoral titulada **“Análisis de la función visual en pacientes con Degeneración Macular Asociada a la Edad avanzada de tipo atrófico”**, resume el trabajo de investigación realizado, bajo su dirección, por Doña. NOEMÍ BURGUERA GIMÉNEZ y constituye su Tesis Doctoral para optar al Grado de Doctora.

Y para que conste, y en cumplimiento de la legislación vigente, firma el presente certificado en Valencia, a día 10 de abril de dos mil veinte.

Fdo: Dr. Santiago García Lázaro.

Fdo. Dr. Enrique España Gregori.

Fdo: Dr. Roberto Gallego Pinazo



## **Agradecimientos**

Desde el primer momento en que me matriculé del doctorado empecé a escribir la Tesis Doctoral, la portada, la fecha en la que quería exponer... y esta página siempre la saltaba para escribirla al final. Ahora, cuatro años después por fin puedo expresar el eterno agradecimiento a todas aquellas personas que han estado a mi lado durante este largo camino.

En los peores momentos siempre he intentado ver el lado positivo, pensaba en que me aportaba realizar una Tesis Doctoral si ya lo tenía todo, trabajo estable, familia y amigos. Ahora puedo decir que he aprendido muchísimo, me he enseñado a valorar muchísimas cosas que antes no apreciaba, a valor a las personas y sobre todo a engrandecerme como persona.

Con todo ello, me gustaría en primer lugar dar las gracias a toda mi familia, a mis amigos, a mis compañeros y profesores de la universidad, a todos los que me han ayudado y apoyado durante este camino.

Agradecer a mis directores Dr.Roberto, Dr.Enrique y Dr.Santiago, por haber confiado en mí, por apoyarme y enseñarme todo lo que he aprendido y sobre todo por dedicar su tiempo y esfuerzo para que este final fuera posible.

Robert Leese, Kat Patrick y todos sus hijos, por acogerme en mi primera aventura a Oxford para estudiar inglés y posteriormente ayudarme para poder realizar mi estancia de doctorado en Austin en Estados Unidos, sin ellos esto no hubiera sido posible.

Agradecer a mis hermanas por su apoyo incondicional, a mi padre, y a mis sobrinos. Convivir con una persona doctoranda no debe de ser muy agradable, te conviertes en otra persona, priorizas el tiempo en tu trabajo, te centras y únicamente piensas en el mundo de una Tesis Doctoral.

A mi compañero de vida, a mi pareja, que me ha acompañado y apoyado siempre, ha aguantado que haya antepuesto mis estudios, mi formación, mis viajes al extranjero; Oxford, Estado Unidos, por ello le estoy enormemente agradecida.

Por último a mi madre, que me enseñó a ser una mujer valiente, que puede con todo y que nunca se rinde. Cuando era pequeña le dije que no se preocupara que estudiaría muchísimo y lo continuaré haciendo.

Termina una gran aventura y con muchísimas ganas de empezar la siguiente...

Muchísimas gracias a todos

# ACRÓNIMOS

- AV: Agudeza visual
- AF: Autofluorescencia
- A2E: Retinyl-N-retinylidene ethanolamine
- AREDS: Estudio de las enfermedades oculares relacionadas con la edad (AREDS, del inglés *Age Related Eye Disease Study*)
- ARM: Maculopatía asociada a la edad (ARM, del inglés *Age related maculopathy*)
- BCEA: Área elipse contorno bivariado (BCEA, del inglés *Bivariate contour ellipse area*)
- BCVA: Mejor agudeza visual corregida (BCVA, del inglés *Best corrected visual acuity*)
- Cd: Candelas
- CG: Grupo control
- CPD: Ciclos por grado
- CS: Sensibilidad al contraste (CS, del inglés *Contrast sensitivity*)
- CSF: Función de sensibilidad al contraste (CSF, del inglés *Contrast sensitivity function*)
- CST: Espesor macular central (CST, del inglés *Central subfield thickness*)
- D: Dioptrías
- dB: Decibelios
- DE: Desviación estándar
- DMAE: Degeneración macular asociada a la edad
- DDS: Depósitos drusenoides subretinianos
- DLTV: Tareas de la vida diaria que dependen de la visión (DLTV, del inglés *Daily living tasks dependent on vision*)
- EPR: Epitelio pigmentario de la retina
- ETDRS: Estudio del tratamiento temprano de la retinopatía diabética (ETDRS, del inglés *Early treatment diabetic retinopathy study*)

- FAF: Autofluorescencia del fondo de ojo (FAF, del inglés *Fundus autofluorescence*)
- FRI: Independencia funcional de lectura (FRI, del inglés *Functional reading independence*)
- FS: Respeto foveal (FS, del inglés *Foveal sparing*)
- GA: Atrofia geográfica (GA, del inglés *Geographic atrophy*)
- IC: Intervalo de confianza
- ICG: Angiografía con verde de indocianina (ICG, del inglés *Indocyanine green angiography*)
- INE: Instituto Nacional de Estadística
- IR: Luz infrarroja
- LLD: Déficit baja iluminación (LLD, del inglés *Low luminance deficit*)
- LLVA: Agudeza visual en baja iluminación (LLVA, del inglés *Low luminance visual acuity*)
- Longitud de onda: ( $\lambda$ )
- NEI-VFQ-25: Cuestionario de la función visual del Instituto Nacional de la visión (NEI-VFQ-25, del inglés *The National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire*)
- Nm: Nanómetros
- NVA: Agudeza visual en cerca (NVA, del inglés *Near visual acuity*)
- NVC: Neovascularización coroidea
- OCT: Tomografía de coherencia óptica (OCT, del inglés *Optical coherence tomography*)
- OD: Ojo derecho
- OI: Ojo izquierdo
- ONCE: Organización Nacional de Ciegos Españoles
- PRL: Punto de preferencia retiniana (PRL, del inglés *Preferred retinal locus*)
- PRO: Respuesta informada del paciente (PRO, del inglés *Patient reported outcome*)

- SD-OCT: Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT, del inglés *Spectral-domain optical coherence tomography*)
- SLD: Diodo superluminescente
- VCM1: Cuestionario de visión (VCM1, del inglés *Vision core measure*)
- VL: Visión de lejos
- VP: Visión próxima
- WPM: Palabras por minuto (WPM, del inglés *Words per minute*)





<b>CAPÍTULO 3. – METODOLOGÍA</b>	<b>63</b>
3.1.- Sujetos	65
3.1.1.- Criterios de inclusión	65
3.1.1.1- Grupo Atrofia geográfica	
3.1.1.2.- Grupo control	
3.1.2.- Criterios de exclusión	66
3.1.2.1.- Grupo Atrofia geográfica	
3.1.2.2.- Grupo control	
3.2.- Procedimiento clínico	66
3.2.1.- Pruebas realizadas	66
3.2.1.1.- Refracción y Agudeza visual	67
3.2.1.2.- Agudeza visual con baja iluminación	71
3.2.1.3.- Función de sensibilidad al contraste	71
3.2.1.4.- Agudeza visual con diferentes niveles de contraste	73
3.2.1.5.- Agudeza visual en visión próxima	74
3.2.1.6.- Velocidad lectora	75
3.2.1.7.- Microperimetría	76
3.2.1.8.- Autofluorescencia	79
3.2.1.9.- Tomografía de coherencia óptica	80
3.2.1.10.- Cuestionario de calidad de vida	81
3.3.- Análisis estadístico	<b>84</b>
<b>CAPÍTULO 4. - RESULTADOS</b>	<b>85</b>
4.1.- Agudeza visual en alta y baja iluminación	88
4.2.- Función de sensibilidad al contraste	89
4.3.- Agudeza visual en diferentes niveles de contraste	91
4.4.- Velocidad lectora	91
4.5.- Microperimetría	93
4.6.-Autofluorescencia	99
4.7.-Tomografía de coherencia óptica	101

4.8.- Cuestionario de calidad de vida NEI-VFQ-25	103
4.9.- Tests de la función visual versus NEI-VFQ-25	117
<b>CAPÍTULO 5. - DISCUSIÓN</b>	<b>123</b>
5.1.- Agudeza visual en diferentes condiciones de iluminación y contraste	126
5.2.- Función de sensibilidad al contraste	132
5.3.- Agudeza visual en diferentes niveles de contraste	133
5.4.- Función macular	135
5.5.- Imágenes multimodales	140
5.6.- Cuestionario de calidad de vida NEI-VFQ-25	145
5.7.- Predicción del NEI-VFQ-25 mediante medidas de rendimiento visual	150
<b>CAPÍTULO 6. - CONCLUSIONES FINALES</b>	<b>157</b>
6.1.- Conclusiones finales	159
6.2.- Conclusiones finales inglés	160
<b>CAPÍTULO 7. – FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>161</b>
7.1.- Futuras líneas de investigación	163
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>165</b>
<b>ANEXO I:</b>	<b>181</b>
CONTRIBUCIONES CIENTÍFICAS DE LA TESIS DOCTORAL	
<b>ANEXO II:</b>	<b>185</b>
CUESTIONARIO NEI- VFQ-25	
<b>ANEXO III:</b>	<b>201</b>
FICHAS PACIENTES RECOGIDA DE DATOS	
<b>ANEXO IV:</b>	<b>205</b>
INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO	
<b>ANEXO V:</b>	<b>211</b>
APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA	
<b>ANEXO VI:</b>	<b>217</b>
INFORME ESTANCIA MENCIÓN INTERNACIONAL	



# CAPÍTULO 0

---

RESUMEN INGLÉS



## **Abstract**

Age-related Macular Degeneration (AMD) is considered the most frequent cause of severe, irreversible central vision loss and is one of the leading causes of blindness in developed countries (Augood et al., 2006; Buitendijk et al., 2013). More than 21 million people older than 60 years in the world have AMD (Buitendijk et al., 2013) and will increase in the coming years due to population aging (Nowak, 2014). 8.7% of the elderly population has AMD and is projected to largely increase by 2020 (196 million people) and reach 288 million by 2040 (Nowak, 2014).

Geographic atrophy (GA), the late-stage of dry AMD, is increasing exponentially with population aging (Rudnicka et al., 2012) and is becoming a larger public health problem (Sacconi, Corbelli, Querques, Bandello, & Querques, 2017). GA is characterized by loss of the retinal pigment epithelium (RPE) in the parafoveal area (pericentric macula) (Saksens et al., 2014; Schmitz-Valckenberg, 2017; Spaide, 2018). With disease progression, atrophic areas grow and coalesce leading to foveal RPE atrophy and moderate to severe vision loss (Wu, Ayton, Guymer, & Luu, 2014a). Patients with foveal-sparing (FS) (Hanout, Horan, & Do, 2015; Sunness, 2008) GA may have good central vision but have many difficulties reading or recognizing faces due to parafoveal scotomata and because they cannot fit into the non-atrophic foveal area (Sunness, 2008; Wu, Ayton, Luu, & Guymer, 2014b). The progression of GA results in a deterioration of visual function and a reduction in quality of life.

GA has anatomic and functional effects. In macular diseases such as AMD with GA, it is critical to correlate the anatomic findings with visual function (Hanout et al., 2015). Though visual acuity has been used as the primary metric to assess visual function (Monés & Rubin, 2005), it has been demonstrated that it is inadequate to comprehensively assess visual impairment (Sunness, 2008) and thus, underrepresents functional deficits (Sunness, et al., 1999). Other measures such as the contrast sensitivity function (CSF), (Bansback et al., 2007; Ginsburg, 2003; McClure, Hart, Jackson, Stevenson, & Chakravarthy, 2000; Monés & Rubin, 2005) reading speed, (McClure et al., 2000; Sunness, Applegate, Haselwood, & Rubin, 1996; Sunness et al., 1997; Sunness et al., 2008) and low luminance visual acuity (LLVA), have been introduced to predict future VA loss. (Sunness et al., 1997; Sunness et al., 2008; Wu et al., 2014b) Several studies have also demonstrated the importance of microperimetry, (Hanout et al., 2015; Meleth et al., 2011; Midena, 2006; Rohrschneider, Bültmann, & Springer, 2008; Schmitz-Valckenberg et al., 2004; Wu et al., 2014a) measurement of extrafoveal fixation/preferred retinal locus (PRL), (Cheung & Legge, 2005; Crossland, Engel, & Legge, 2011; Fletcher & Schuchard, 1997; Shima, Markowitz, & Reyes, 2010) and fixation stability (Tarita-Nistor, González, Markowitz, & Steinbach, 2008) in the assessment of retinal sensitivity and macular function.

The enlargement of GA is consistent at approximately 2 mm<sup>2</sup> per year but there is no currently approved, efficacious treatment option (Holz et al., 2018). For this reason, it is very important to continue to refine the tools for monitoring GA progression. Multimodal imaging with fundus autofluorescence (FAF) and spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) have proven to be

useful in monitoring GA (Bandello et al., 2017; Sacconi et al., 2017; Schmitz-Valckenberg, 2017). The combination of multimodal imaging with psychophysical tests and quality of life questionnaires may allow for a more comprehensive evaluation of the progression of GA (Finger, Fleckenstein, Holz, & Scholl, 2008; Fleckenstein et al., 2017) Nonetheless, there is no consensus on the anatomic and functional evaluation of GA.

AMD can have a severe impact on the quality of life of patients. It is sometimes associated with depression due to the progressive loss of vision. In clinical practice, some psychological aspects and daily life difficulties have been neglected (Cimarolli et al., 2015; Slakter & Stur, 2005). There are very few studies centered on patient-reported outcome (PRO) measures to assess the influence of visual impairment on vision-related function and vision-related quality of life in patients with advanced AMD (Choudhury et al., 2016; Sivaprasad et al., 2018). The 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ-25) test is the most often used in clinical trials, and is considered the gold standard to evaluate the impact of vision loss on quality of life in patients with AMD (Finger et al., 2008; Mangione et al., 2001; Sacconi et al., 2017). Recently, the NEI-VFQ-25 has been recognized as a valid and reliable measure of the impact of GA on visual function and vision-related quality of life (Sivaprasad et al., 2018). In addition to the NEI-VFQ-25 test, the functional reading Independence (FRI) index is a new psychometric instrument for assessment of functional reading developed specifically for GA patients. The FRI Index score is correlated with GA lesion size and NEI-VFQ-25 score (Kimel et al., 2016). However, it does not measure aspects of visual function and vision-related

quality of life as they are measured with NEI-VFQ-25 test (Sivaprasad et al., 2018). The purpose of this study was to analyze the association between the different tests of visual function and the scores of the NEI-VFQ-25 in subjects with GA as compared to normal controls to better elucidate the broad-ranging effects of GA based on the PRO.

**Ethics Statement:** This study was approved by the Committee of the Sanitary Research Institute La Fe. The research followed the tenets of the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study after explanation of the nature and possible consequences of the study.

**Study Population:** Study subjects with GA and non-AMD controls were identified from the population at the La Fe University Hospital of Valencia. Inclusion criteria for participants with GA were: age greater than or equal to 50 years with the ability to provide consent to participate, Snellen Visual Acuity of 20/200 (0.1 logMAR) or better, GA secondary to AMD, and no prior or active choroidal neovascularization (NVC). Exclusion criteria were: previous diagnosis of inherited retinal disease/retinal or macular dystrophy, retinal detachment, uveitis, glaucoma, non-glaucomatous optic neuropathy, epiretinal membrane, diabetes mellitus, toxic maculopathy, or any other condition disease that, in the view of the investigators, could confound the study results. Inclusion criteria for control subjects were identical for age and VA with no signs of AMD.

**Clinical tests and Image Analysis:** All participants underwent the psychophysical tests of visual function during the study visit. Best corrected visual acuity (BCVA)

and low luminance visual acuity (LLVA) were measured with the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) chart illuminated with a negatoscope that provided the standardized illumination of the optotypes (equipped with two 20 watt daylight fluorescent bulbs) at 4 meters and at 1 meter only if unable to read at least 19 letters at 4 meters, in which case +0.75 diopter lens was added and the test performed at 1 meter. Standard LLVA was measured using a log 2.0 neutral density filter Kodak Wratten (Kodak, Rochester, NY) that reduces the luminance 100 times. For each participant, standardized protocol refraction was performed first followed by BCVA and then LLVA. Low luminance deficit (LLD) was calculated as the difference (in logMAR units) between the BCVA and LLVA. Near visual acuity (NVA) was measured with the test SOSH Low Vision Chart (Pennsylvania College of Optometry, Pennsylvania) at 40 centimeters in photopic conditions ( $111.45 \pm 5.83 \text{ cd/m}^2$  Tektronix J17 LumaColor (Tektronix, Beaverton, Oregon, U.S.A.)), the reading add used was +2.50D. Contrast Sensitivity Function (CSF) was tested in photopic conditions ( $85 \text{ cd/m}^2$ ) with the test presented in the screen of the Topcon CC-100 (Topcon España S.A., España). The test is made up of circular sheets on a grey background with sinusoidal waves in 5 frequency levels and 8 contrast levels. The patient should be able to distinguish the direction of the sinusoidal waves and the answers were recorded as a curve; the CSF curve of each patient was obtained. The measurement of reading speed was done with the Radner Reading Test measured as logarithm of the reading acuity determination (logRAD), formed of short sentence optotypes (14 words) with standardized word length, word location, lexical and syntactical difficulty. It was tested at 32 centimeters and started with the larger letter size. Only the

sentences read in 20 seconds at most were recorded as valid. In addition to the reading speed, the critical point size (CPS) was calculated. CPS is defined as the minimum character that one can read with fast speed.

Macular integrity and fixation stability were evaluated with the Macular Integrity Assessment (MAIA, CenterVue, Padova, Italy). Ten degrees of visual field (space between sampling points < 1 degree) were assessed with 4 fixed sensitivity levels (0 dB, 5 dB, 15 dB, 25 dB). The fixation stability was quantified by the value of P1 (circle of one degree radius) and 95% bivariate contour ellipse area (BCEA). Stable fixation was defined as P1 percentage with greater than 75% of the fixation points inside the 2<sup>o</sup> diameter circle. Relatively unstable fixation was defined as P1 percentage with greater than 75% of the fixation points inside the 4<sup>o</sup> diameter circle, and unstable fixation as less than 75% of the fixation points inside the 4<sup>o</sup> diameter circle. The 95% BCEA value, expressed as an ellipse area in square degrees, contained 95% of the fixation points used by the patient throughout the test.

Multimodal imaging with spectral-domain optical coherence tomography (SD-OCT) and fundus autofluorescence (FAF) were obtained using the Heidelberg Spectralis HRA-OCT (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany). GA lesion size was calculated using high-resolution (1536 x 1536 pixels) FAF and 30 x 30 degree field of images centered on the fovea. The GA areas were defined as areas of decreased autofluorescence (hypo-autofluorescence) and were measured using the Spectralis software version 5 (Heidelberg Engineering,

Heidelberg, Germany). In patients with multiple hypo-autofluorescent areas, all areas of more than 0.5 mm<sup>2</sup> were summed.

Finally, all patients completed the NEI-VFQ-25 Version 2000. This final version differs from the previous version in that it includes an extra driving item from the appendix of supplementary questions as a part of the base set of items. In addition to the 25 questions, 6 more questions related to near vision (A3, A4, A5) and distance vision (A6, A7, A8) were added, making a total of 31 questions.

### **Statistical Analysis**

Statistical analysis was performed using IBM SPSS software version 24 (IBM-SPSS Inc, USA). Baseline demographic and clinical variables were summarized for each group. The continuous variables were expressed as the mean  $\pm$  standard deviation (SD), whereas the categorical variables were expressed as the frequency and percentage. The Mann-Whitney U test was used to compare continuous variables between both groups. Spearman rho ( $r$ ) correlation was used to assess the relationship between the visual function tests and the NEI-VFQ-25 scores. Preliminary analysis showed the relationship to be monotonic, as assessed by visual inspection of a scatter plot. Preliminary analysis showed that both variables were not normally distributed as assessed by Shapiro-Wilk test and  $p$ -value  $< 0.05$ . The association between the visual function tests and questionnaire scores were explored by performing a stepwise forward multiple regression analysis with the visual function tests' results as potential explanatory variables.

## **RESULTS**

A total of 63 eyes from 63 patients were included in the analysis. There were 32 eyes with GA (13 men and 19 women) and 31 eyes with normal macular health (14 men and 17 women). At baseline mean age was  $78.53 \pm 8.11$  years for the GA group, and  $65.42 \pm 7.86$  years for the macular health group. Demographics and study eye characteristics of the patients are shown in Table 4.1. The comparison of the results of the visual function tests between groups are shown in Tables: 4.2, 4.3, 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, 4.8, and the NEI-VFQ-25 scores in Table 4.12. Reading speed and contrast sensitivity results are presented in Figure 4.1 and Figure 4.2. Microperimetry and FAF from GA and CG patients' are illustrated in Figures 4.4, 4.5, 4.6, 4.7, and 4.8.

Tables 4.13, 4.14 and 4.15 show the correlation between the visual function tests and the NEI-VFQ-25 composite score, near and distance activities score. Visual function tests of GA patients such as maximum reading speed, CS, fixation, macular sensitivity and atrophy area, correlated significantly with all NEI VFQ-25 scores (Table 4.13). The highest positive correlation was found between the maximum reading speed and the composite score  $r = 0.787$  ( $p < 0.0005$ ), and the negative highest correlation was between the atrophy area and the composite score  $r = -0.689$  ( $p < 0.0005$ ). Table 4.14 shows the only correlation found in the CG between NVA and distance activities score. When all patients were analyzed together as a group, all visual function tests showed correlation except CST and CPS; results are illustrated in Table 4.15. The highest correlation was found between the macular sensitivity and distance activities score  $r = 0.827$  ( $p < 0.0005$ ) followed by composite score  $r = 0.818$  ( $p < 0.0005$ ).

The visual function tests with most variation in the NEI-VFQ-25 composite score are maximum reading speed ( $R^2 = 0.468$ ,  $p < 0.0005$ ) and atrophy area ( $R^2 = 0.639$ ,  $p < 0.01$ ). In the near activities score, most variation was noted in the maximum reading speed ( $R^2 = 0.478$ ,  $p < 0.0005$ ) followed by atrophy area ( $R^2=0.594$ ,  $p < 0.01$ ). In the distance activities score, the most variable were maximum reading speed ( $R^2 = 0.335$ ,  $p < 0.0005$ ), atrophy area ( $R^2 =0.527$ ,  $p < 0.01$ ), and macular sensitivity ( $R^2 = 0.602$ ,  $p < 0.05$ ). Results are illustrated in Table 4.16. Age was not included as a factor in the analysis due to the fact that it did not correlate with any of the variables.

## **DISCUSSION**

As the aging population continues to grow, GA, the advanced form of dry AMD, looms large as a major cause of severe, central vision loss. Given the lack of treatment options to prevent GA, it is especially important to monitor closely for progression of GA and comprehensively evaluate visual function (Rosenfeld, 2018). The ultimate goal will be early intervention once an effective treatment is established. The consensus view on the combination of different metrics such as visual acuity, contrast sensitivity, reading speed, microperimetry, and psychometric questionnaires to assess visual impairment, has not been elucidated (Finger et al., 2008; Sivaprasad et al., 2018; Slakter & Stur, 2005; Taylor, Smith, Binns, & Crabb, 2018). Correlating visual function and multimodal imaging such as autofluorescence and SD-OCT is critically important in the clinical management of patients with dry AMD. We sought to comprehensively evaluate

visual function in GA versus normal controls to better inform the evaluation of GA.

### **Visual Function tests**

Reductions in maximum reading rate, LLVA, and CS, and worse LLD, are considered significant predictors of subsequent vision loss. Furthermore, it has been suggested that these visual function measures should be monitored more closely in patients with GA (Sunness et al., 2008). As GA progresses, changes become evident in several visual functions before deterioration in BCVA occurs. We observed worse LLVA and BCVA in GA as compared to normal controls (Table 4.2). The average LLD was a reduction of 6 lines in patients with GA. LLVA and LLD are efficient measures to assess central cone-mediated function under conditions of reduce luminance (Cocce et al., 2018). Deficits in LLVA are associated with higher rates of GA lesion progression (Yehoshua et al., 2014) .

Patients with foveal-sparing GA may have scotomata encircling the fovea or in the parafoveal area but with fovea-involvig GA, central scotomata may lead to eccentric fixation and PRL. Even though VA is reduced and some magnification is required, too much magnification will lead to some parts of the words within the atrophic area (Sunness, Rubin, Zuckerbrod, & Applegate, 2008). We demonstrated the drop-off of the reading rate with letter size for eyes with GA compared to healthy eyes (Figure 4.2 and Table 4.5). Poor reading speed is a predictive marker of future deterioration in BCVA in patients with GA (Sunness et al., 1997; Sunness et al., 2008). Interestingly, CPS was similar in both groups - GA CPS = 0.9 logRAD (20/125 VA Snellen) and CG CPS = 0.8 logRAD ( $p = 0.214$ )

(20/100 VA Snellen). Similar reading vision results (mean =  $0.8 \pm 0.2$  logRAD) were found in patients with GA (Joussen et al., 2007). The mean near visual acuity in GA was  $0.3 \pm 0.2$  logMAR or 20/40, which was better than the mean CPS of 20/125. This result highlights that patients with GA are able to read small single letters but are more efficient reading with a larger size of letter (CPS). However, it has been reported that patients with GA can read newspaper print but they are unable to read large letters because they don't fit in the spare area (Sunness, 2008). Due to the difficulties of the reading in patients with GA, there is a need to establish a recommended letter size. We demonstrated that the CPS is the best letter size for optimal visual efficiency. As we explained some magnification is required and with that they would be able to read, but too much magnification could cause trouble for reading. Our results shown that the best reading letter size would be between 20/125 and 20/100, due to all patients were able to read this letter size, independently of how big was the atrophy area or even they had normal healthy eyes. The CSF allows us to measure visual impairment in eyes with GA (Bansback et al., 2007; Ginsburg, 2003; McClure et al., 2000; Monés & Rubin, 2005). Patients with good VA may have poor CS, and it will be reflected in driving and reading difficulties, recognizing faces, and in dim-light conditions (Taylor et al., 2018). This study demonstrated a significant reduction of CSF in patients with GA compared to healthy eyes ( $p < 0.0005$ ) (Table 4.3 and Figure 4.1). Both CSF and LLD are reliable measurements that detect abnormal visual function and help to determine the risk of VA loss in GA patients (Sadda et al., 2016; Sunness et al., 2008). The evaluation of macular function and retinal sensitivity (Hanout et al., 2015; Meleth et al., 2011; Midena,

2006; Rohrschneider, Bültmann, & Springer, 2008; Schmitz-Valckenberg et al., 2004; Wu et al., 2014a), the measurement of extrafoveal fixation, PRL (Cheung & Legge, 2005; Crossland et al., 2011; Fletcher & Schuchard, 1997; Shima et al., 2010), and fixation stability (Tarita-Nistor et al., 2008) by microperimetry are useful to simultaneously analyze anatomic and visual function in patients with GA. Microperimetric assessment of visual function has been significantly correlated to the progression of GA lesion area over two years (Meleth et al., 2011). This study illustrated a decrease of macular sensitivity and fixation stability in our eyes with GA as compared to healthy eyes (Table 4.6). Interestingly, visual rehabilitation via microperimetry may be effective in improving fixation stability, reading speed, and visual acuity after one week of training, but no improvement in retinal sensitivity was noted after training (Ramírez Estudillo et al., 2017). Some studies reveal detail on changes in retinal sensitivity in the pathogenesis of GA. Regions of hyper-autofluorescence, large drusen, and over pigment abnormalities, have significantly lower sensitivity to light stimuli compared with regions of normal FAF (Schmitz-Valckenberg et al., 2004). Hyper-autofluorescent regions outside the atrophic lesion represent areas of impaired photoreceptor function (Sadda et al., 2016). We observed loss of retinal function together with a decrease of retinal sensitivity in areas with atrophic lesions, represented as dark areas of hypo-autofluorescence in the FAF.

#### **Patient-Reported Outcome – NEI-VFQ-25**

This study demonstrated a decrease on the composite score in addition to a significant reduction in all subscales tested in the GA group compared with

the control group (Table 4.12). The composite score in the GA group was 46.7 (mean VA letter score 71, 20/40). Compared with NEI-VFQ-25 composite scores in other studies such as: The Los Angeles Latino Eye Study 59.5 in late AMD (12 patients with GA, 17 patients with neovascular AMD), 79.4 for patients with early AMD and 80.7 for those without AMD (Choudhury et al., 2016), MARINA 69.3 (53.5 letters 20/80) and ANCHOR 69.9 (46.6 letters 20/125) in neovascular AMD (Suñer et al., 2009), and last and uniquely GA patients the Phase 2 MAHALO study 61.7 (48 letters, 20/125) (Sivaprasad et al., 2018), the composite score in our GA group was lower. Although our patients had better VA, the rest of the visual function measures showed worse results. They had better VA likely because 75% of the patients had foveal-sparing GA in our study. The control group composite score was 89.6 (20/16), which is comparable to other studies (Choudhury et al., 2016; Owen et al., 2006).

### **Associations between visual function tests and NEI-VFQ-25**

In the GA group, moderate and strong correlations were found between the NEI-VFQ-25 composite score, near and distance activities score with the atrophy area, maximum reading speed, maximum CS, fixation, and macular sensitivity (Table 4.13). In a previous trial, significant correlations between visual function tests and the vision-related quality of life test, vision core measure (VCM1), were identified in subjects with acquired macular disease (Hazel, Petre, Armstrong, Benson, & Frost, 2000). Recently, The Phase 2 MAHALO study reported correlations between NEI-VFQ-25 composite score and near and distance activities score, maximum binocular reading speed, and FRI index score

in patients with GA (Sivaprasad et al., 2018). The highest correlation found was between the composite score and reading speed. This study was focused solely on GA and the most recent visual function tests used to evaluate progression and visual impairment in patients with GA: microperimetry, SD-OCT, FAF and the NEI-VFQ-25, the gold standard quality of life test for AMD patients. Our study highlights expected deterioration in visual function with GA. With a larger area of GA, there is a greater reduction in reading speed, contrast sensitivity, macular sensitivity, and fixation stability, resulting in a poor score in the NEI-VFQ-25, despite good central VA in many.

There were strong and moderate correlations in CG and GA groups together, for NEI-VFQ-25 composite score, near and distance activities score with all visual function tests, except for the CST and CPS (Table 4.15). There is a lack of correlation between CST and the NEI-VFQ-25 in both groups likely due to fovea sparing of GA until very advanced and due to generalized variability in CST. Surprisingly, there was no correlation identified for CPS. Although the GA group showed an important reduction in the reading speed measurements compared with CG, both were able to read the similar size of letter with maximum speed. Patients with GA may have a large area of atrophy but they would have less difficulty reading words if the words are of the CPS.

The results showed a strong relationship between the different scores and atrophy area. Reading speed tests results explained most of the variance in the NEI-VFQ-25 composite score and near activities score, accounting for more than 48% of the variance in each of these scores (Table 4.16). Difficulties in

reading tasks are the most common complaints in patients with GA due to the critical importance of reading in varied daily activities. In addition to reading speed, macular sensitivity showed an important relationship with composite and distance activities scores; macular sensitivity explains an additional 4.8% of the variation in the composite score and 8.3% of the variation in the distance activities score. Similar to our results, differences between self-reported visual performance and reading speed have been reported previously (Hazel et al., 2000). The results showed that reading speed cannot be assumed to be the attribute on which readers base their perceived reading performance. In contrast to a study, CS results did not reach significance in our regression analysis in the near activities score (Hazel et al., 2000). This may be due to in more sensitive variables are included in the regression analysis than the CS and less specific reading questions in the NEI-VFQ-25 than those used in the VCM1. In our study, there were 6 questions about reading whereas the VCM1 has 15 reading questions. Most of the clinical tests correlated highly with NEI-VFQ-25 scores, but reading speed and atrophy area explained the majority of the variation in the GA patient-reported outcome.

Our study has several limitations. There was a notable difference in age between groups, as healthy patients who met the requirements and completed all tests, were younger than patients with GA. This was an observational study that did not prospectively and longitudinally evaluate the progressive decrease in the visual function. Longitudinal studies should be considered with all the metrics highlighted in this study to deeply assess the impact of GA progression on visual function. Some parameters differed from the definition used by the Age

Related Eye Disease Study (AREDS) for GA. The current study did not divide GA into central and non-central atrophy groups. Another limitation of our study was the small cohort of patients; a larger cohort would allow us to obtain more robust results and divide GA into different groups based on FAF patterns. Despite these limitations, to the best of the authors' knowledge, this is the first study to integrate the anatomic evaluation by OCT and FAF with the exhaustive functional evaluation including VA, LLVA, reading speed, CSF, macular microperimetry and quality of life questionnaire, in eyes with GA and normal healthy eyes.

## **CONCLUSIONS**

In conclusion, advanced AMD with GA causes a dramatic decrease of visual function and quality of life as a result of disease progression. The psychometric evidence supports that reading speed and macular microperimetry, in addition to the use of quality of life questionnaires, are useful measures in the evaluation and management of visual impairment in patients with GA. The typical evaluation with visual acuity testing and multimodal imaging may be inadequate to comprehensively evaluate the impact of GA on visual function.

# CAPÍTULO 1

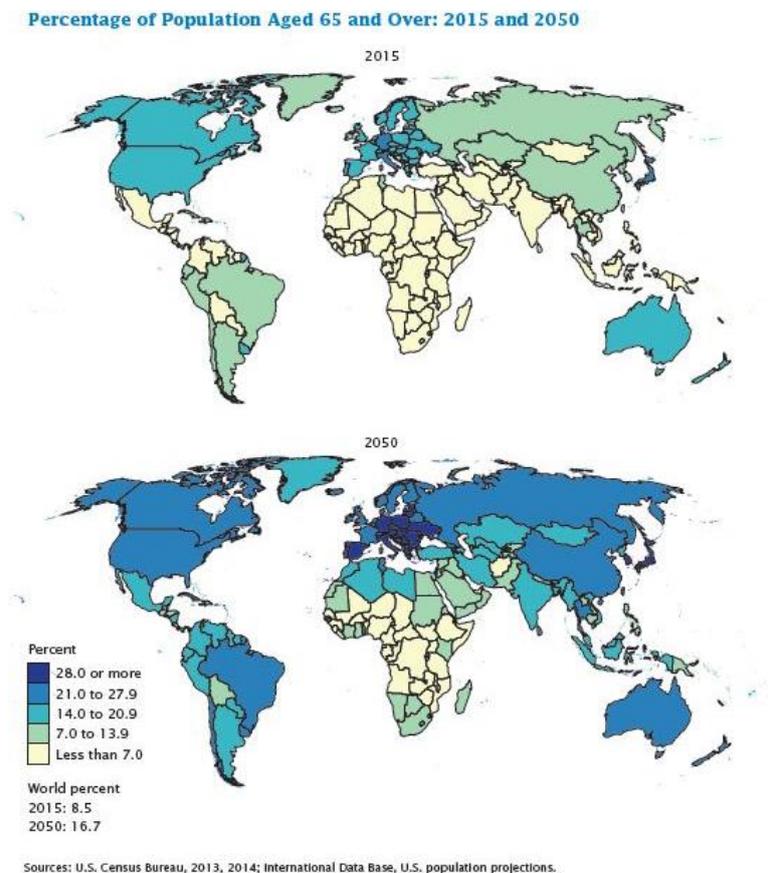
---

## INTRODUCCIÓN



## 1.1. Envejecimiento de la población

El continuo y rápido crecimiento de la población mundial está conllevando un aumento de prevalencia de enfermedades asociadas al envejecimiento. En 2012, la población mundial era de aproximadamente 7,000 millones de personas, de los cuales el 8% (562 millones) eran mayores de 65 años. Tres años después, en 2015, aumentó a un 8.5% (617 millones), y se espera en los próximos 35 años un aumento de 27 millones por año, hasta alcanzar 1,600 millones en 2050, representando el 16.7% del total la población mundial de 9,400 millones de personas. (Figura 1.1) (Tabla 1.1) (He, Goodkind, & Kowal, 2016).



**Figura 1.1** Porcentaje de personas entre 65 años y mayores: 2015 y 2050 (He et al., 2016).

**World Total Population and Population Aged 65 and Over by Sex: 2015, 2030, and 2050**

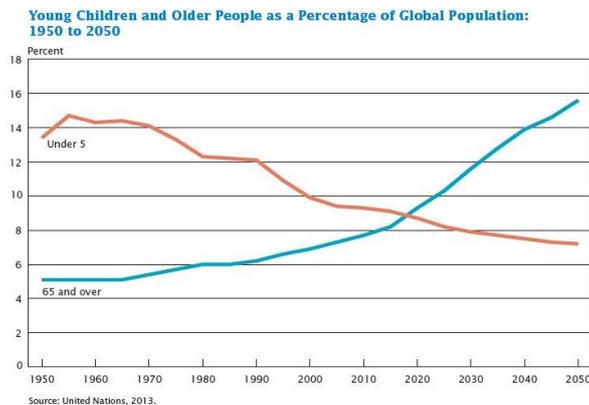
(Numbers in millions)

Year	Total population			Population aged 65 and over			Percentage aged 65 and over		
	Both sexes	Male	Female	Both sexes	Male	Female	Both sexes	Male	Female
2015	7,253.3	3,652.0	3,601.3	617.1	274.9	342.2	8.5	7.5	9.5
2030	8,315.8	4,176.7	4,139.1	998.7	445.2	553.4	12.0	10.7	13.4
2050	9,376.4	4,681.7	4,694.7	1,565.8	698.5	867.3	16.7	14.9	18.5

Source: U.S. Census Bureau, 2013; International Data Base.

**Tabla 1.1. Población mundial total y población por sexos de personas de entre 65 años y mayores: 2015,2030 y 2050 (He et al., 2016).**

La proyección de la población mundial en 2050 será similar a la de 2015, sin embargo, la composición cambiará totalmente. El porcentaje de personas en edad geriátrica llegará casi a multiplicarse en los próximos 30 años, pasando del 20% al 38%. Por primera vez en la historia, aproximadamente en el año 2020 la población mayor de 65 años superará el número de niños menores de 5 años. A partir de ahí, ambos grupos continuarán variando pero en direcciones opuestas, el número de personas en edad geriátrica continuará aumentando, mientras que al mismo tiempo irá disminuyendo el número de niños menores de 5 años. En el año 2050, la proporción de personas mayores de 65 años (15.6%) será más del doble de la proporción de niños menores de 5 años (7.2%) (Figura 1.2) (He et al., 2016).



**Figura 1.2. Porcentaje de niños menores de 5 años y personas entre 65 años y mayores: 1950 y 2050 (He et al., 2016).**

España, es uno de los países con un mayor envejecimiento de la población. Según el padrón del Instituto Nacional de Estadística (INE) en 2021 habrá 9,466,481 personas de entre 65 años y mayores, constituyendo el 20.6 % sobre el total de la población (46,037,605 habitantes). Según la proyección del INE, en 2061 las personas de 65 años y mayores alcanzarán un total de más de 16 millones, lo que supone un 38.7% del total de la población (Tabla 1.2) (Figura 1.3) (Abellán García & Pujol Rodríguez, 2016).

Años*	Total España	65 años y más		65-79 años		80 años y más	
	Absoluto	Absoluto	% respecto al total	Absoluto	% respecto al total	Absoluto	% respecto al total
1900	18.618.086	967.774	5,2%	852.389	4,6%	115.385	0,6%
1910	19.995.686	1.105.569	5,5%	972.954	4,9%	132.615	0,7%
1920	21.389.842	1.216.693	5,7%	1.073.679	5,0%	143.014	0,7%
1930	23.677.794	1.440.744	6,1%	1.263.632	5,3%	177.112	0,7%
1940	26.015.907	1.699.860	6,5%	1.475.702	5,7%	224.158	0,9%
1950	27.976.755	2.022.523	7,2%	1.750.045	6,3%	272.478	1,0%
1960	30.528.539	2.505.165	8,2%	2.136.190	7,0%	368.975	1,2%
1970	34.040.989	3.290.800	9,7%	2.767.061	8,1%	523.739	1,5%
1981	37.683.362	4.236.740	11,2%	3.511.599	9,3%	725.141	1,9%
1991	38.872.268	5.370.252	13,8%	4.222.384	10,9%	1.147.868	3,0%
2001	40.847.371	6.958.516	17,0%	5.378.194	13,2%	1.580.322	3,9%
2011	46.815.916	8.116.347	17,3%	5.659.442	12,1%	2.456.908	5,2%
2021	46.037.605	9.466.481	20,6%	6.462.726	14,0%	3.003.755	6,5%
2031	45.351.545	11.903.963	26,2%	8.044.599	17,7%	3.859.364	8,5%
2041	44.680.774	14.791.516	33,1%	9.531.604	21,3%	5.259.912	11,8%
2051	43.581.814	16.486.938	37,8%	9.327.682	21,4%	7.159.256	16,4%
2061	41.603.330	16.095.184	38,7%	7.326.273	17,6%	8.768.911	21,1%

\* De 1900 a 2011 los datos son reales; de 2021 a 2061 se trata de proyecciones

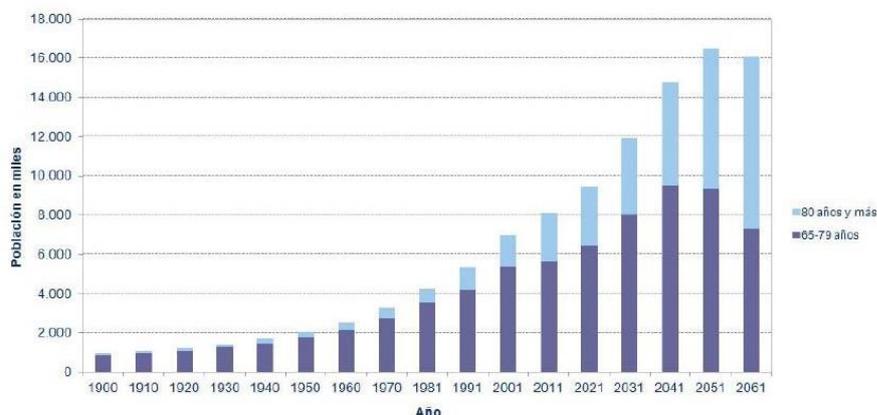
Fuente: INE: INEBASE:

1900-2001: Cifras de población.

2011: Cifras de población. Resultados nacionales, Censos de Población y Viviendas 2011

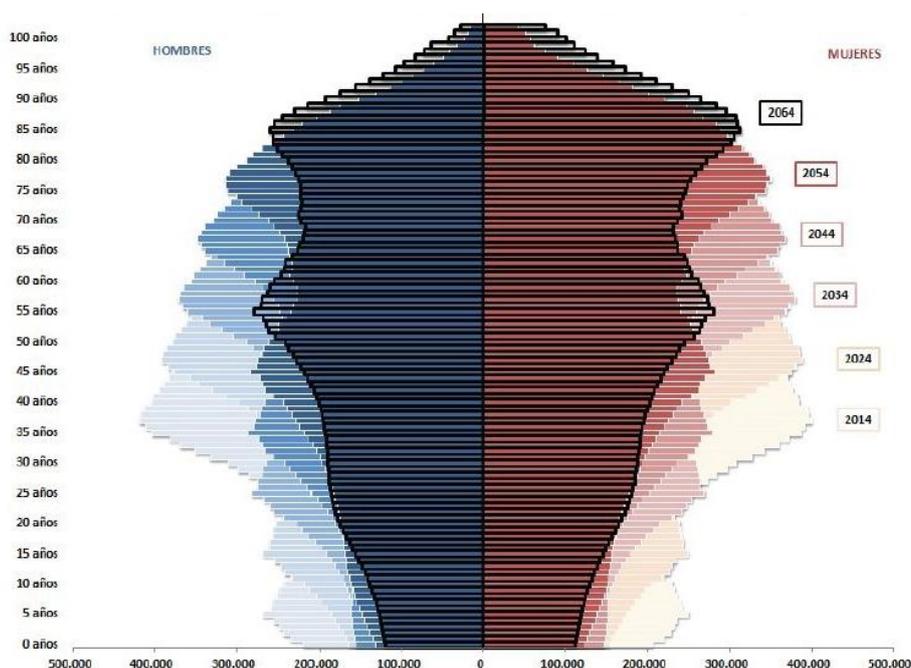
2021-2061: Proyecciones de población. Consulta en enero 2016.

**Tabla 1.2. Evolución de la población mayor, 1900-2061 (Abellán García & Pujol Rodríguez, 2016).**



**Figura 1.3. Proyección de la población española 1900-2061 (Abellán García & Pujol Rodríguez, 2016).**

España, se halla inmersa en una revolución que está cambiando la forma de la pirámide poblacional. La baja tasa de natalidad y el aumento de esperanza de vida, darán lugar a un cambio en la estructura de la población. En 2050, las personas de 65 años y mayores habrán duplicado el porcentaje actual (Figura 1.4) (Abellán García & Pujol Rodríguez, 2016).



**Figura 1.4. Proyección de la población española 2014-2064** (Abellán García & Pujol Rodríguez, 2016).

## 1.2. Ceguera y discapacidad visual

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), las principales causas de ceguera crónica son, por este orden, las cataratas, glaucoma, degeneración macular asociada a la edad (DMAE) [estado avanzado de las maculopatías asociadas a la edad (ARM, del inglés *Age related maculopathy*) (Bird et al.,

1995)], opacidades corneales, retinopatía diabética, tracoma y afecciones oculares infantiles (OMS, 2020).

Actualmente, 285 millones de personas en el mundo padecen una discapacidad visual, de las cuales 39 millones son ciegas y 246 millones presentan baja visión. Aproximadamente el 82% de las personas que padecen ceguera y el 65% de las personas con discapacidad visual son personas mayores de 50 años. A causa del aumento del número de personas de avanzada edad en la mayoría de los países, más personas están en riesgo de sufrir algún tipo de discapacidad visual por enfermedades crónicas y envejecimiento. En el mundo, el 80% de las discapacidades visuales se pueden prevenir o curar, por ello la OMS coordina iniciativas internacionales para la reducción de las discapacidades visuales. La Asamblea Mundial de la Salud aprobó en 2013 el Plan de acción para la prevención de la ceguera y la discapacidad visual del 25%, 2014-2019, con el objetivo de lograr una reducción de la discapacidad visual evitable hasta 2019 (OMS, 2013).

En España, según los datos de la Organización Nacional de Ciegos Españoles (ONCE) en junio de 2019 había 36,032 personas de 65 años o mayores afiliadas (45.73% del total de los afiliados) (Figura 1.5), de las cuales, el 13% corresponden a personas ciegas y el 87% padecen deficiencias visuales (Figura 1.6). Según el número de afiliaciones, la clasificación por etiología la encabeza la miopía magna, seguida de degeneraciones retinianas y, en tercer lugar, las maculopatías, constituyendo estas últimas el 11.7% del total de afiliados. En el año 2019, el 25.2% de nuevas afiliaciones ha correspondido a las maculopatías, y

en los próximos se espera un incremento del número de nuevas afiliaciones principalmente de enfermedades relacionadas con patologías maculares como causa de ceguera (Figura 1.7) (ONCE, 2019).

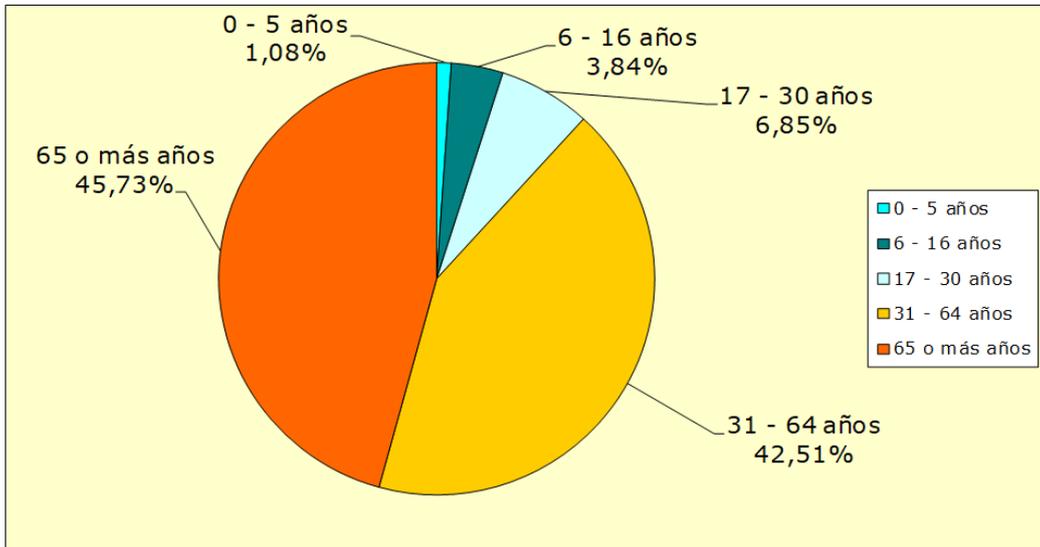


Figura 1.5. Distribución del total de afiliados de la ONCE por tramos de edad (ONCE, 2019).

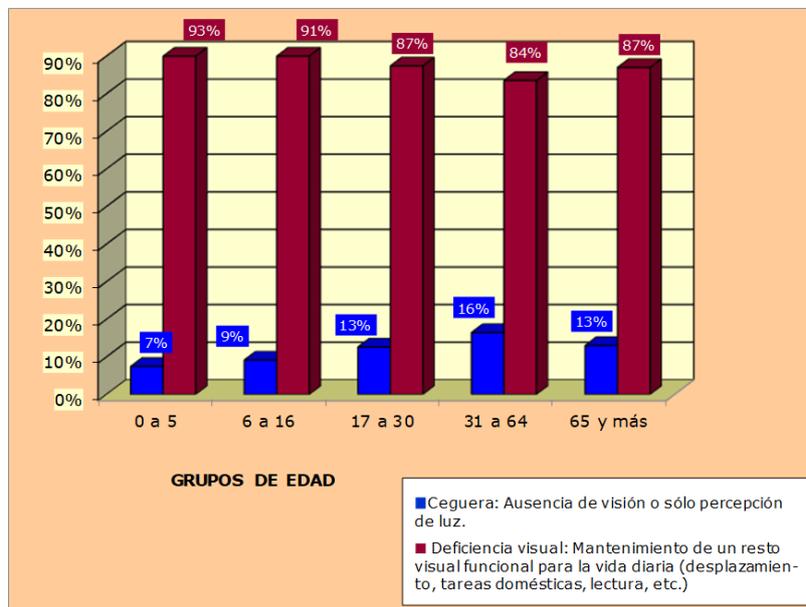


Figura 1.6. Distribución del total de afiliados de la ONCE por edad y condición visual; ceguera o deficiencia visual (ONCE, 2019).

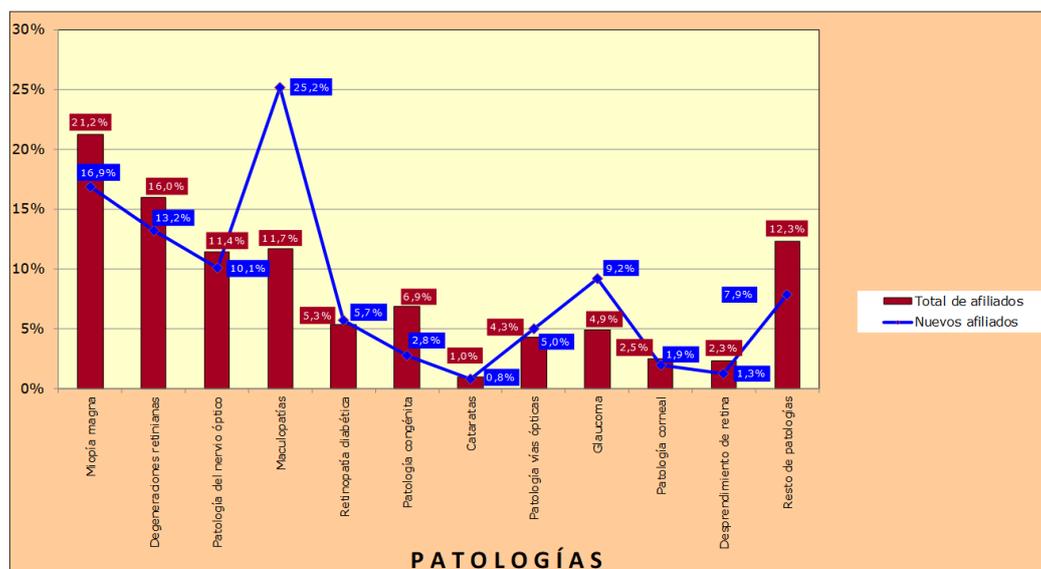
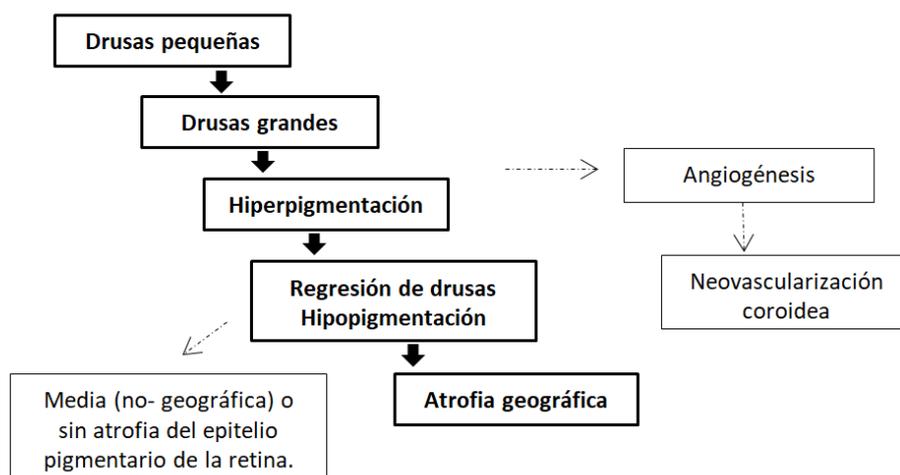


Figura 1.7. Distribución por las principales patologías visuales del total de afiliados y de los nuevos afiliados en el año 2019 (ONCE, 2019).

### 1.3. Maculopatía asociada a la edad

Según el Sistema de Clasificación Internacional de la ARM y la DMAE, la ARM se define como una irregularidad en la zona macular de la retina, clínicamente aparente en personas mayores de 50 años. Respecto a la definición de la DMAE, ha ido evolucionando con el paso de los años. En el año 1967 fueron descritas las primeras complicaciones neovasculares, siendo las drusas un factor de riesgo para su desarrollo (Gass, 1967). La hiperpigmentación focal de las drusas se introdujo más tarde como un factor de riesgo adicional. Se consideraba como estadio inicial una pequeña cantidad de drusas, progresando a una hiperpigmentación focal y finalmente dando lugar al estadio avanzado de la DMAE, la cual fue definida como Atrofia geográfica (GA, del inglés *Geographic atrophy*) o neovascularización coroidea (NVC) (Klein et al., 2008). En el sistema de clasificación de Wisconsin se definieron las drusas blandas, drusas blandas

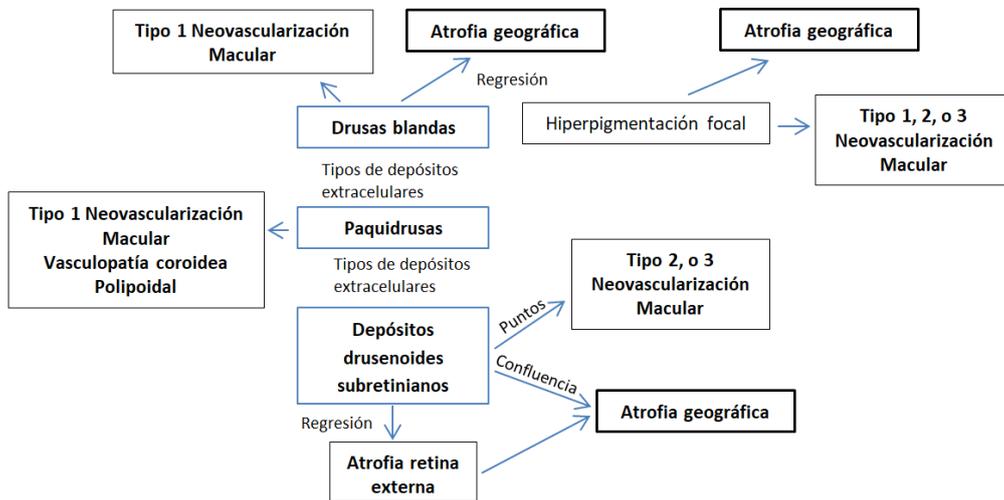
con pseudodrusas y las puras pseudodrusas (Klein et al., 1991). Más tarde, a partir de la introducción de las imágenes de tomografía de coherencia óptica (OCT, del inglés *Optical coherence tomography*), las pseudodrusas se describieron como acumulaciones de material bajo la retina [no bajo el epitelio pigmentario de la retina (EPR)], denominándose depósitos drusenoides subretinianos (DDS) (Zweifel, Spaide, Curcio, Malek, & Imamura, 2010). A partir del año 1990 fueron descritos diferentes procesos dentro de la neovascularización, llegando a definir la neovascularización de tipo 1, 2 y 3 (Freund et al., 2008). El modelo de clasificación definido en el año 2008 (Klein et al., 2008) sufrió diferentes modificaciones entre las cuales: la existencia de drusas blandas, DDS y drusas blandas, o únicamente DDS. La neovascularización de tipo 3 no necesariamente tenía un componente coroideo, con ello no era clasificado como NVC y por último, pacientes con GA podían sufrir una inesperada NVC (Spaide, 2018). En la Figura 1.8 se representa la clasificación hasta el año 2008.



**Figura 1.8. Evolución de las drusas y progresión hacia la GA en la DMAE.** Drusas pequeñas se convierten en drusas grandes. Hiperpigmentación. Puede producirse la angiogenesis (Neovascularización coroidea) o una regresión de drusas, hipopigmentación. Finalmente causando una DMAE sin atrofia geográfica o atrofia del EPR, o una GA. Esquema adaptado de (Klein et al., 2008)

Debido a la introducción de nuevos factores y la incompleta clasificación de la DMAE, había una gran necesidad en cómo definir la DMAE. Por ello, en el año 2018 se propuso un nuevo sistema de clasificación de la DMAE (Figura 1.9). Se propuso como principal componente de la DMAE temprana la acumulación de diferentes materiales extracelulares en forma de drusas blandas o DDS. En esta clasificación, el estado avanzado de la DMAE se caracterizó como GA o neovascularización macular. Según esta la clasificación, los DDS confluentes pueden desencadenar en una GA, en cambio la neovascularización macular normalmente la de tipo 3, se desarrolla a partir de la forma de puntos de DDS. La regresión de DDS puede ocasionar atrofia de la retina externa. Más tarde la atrofia de la retina externa puede convertirse en una completa atrofia de la retina externa y atrofia del EPR. Además, las paquidrusas, caracterizadas por

tener los bordes más definidos que las drusas blandas, están asociadas a la progresión de la neovascularización macular de tipo 1 o la vasculopatía coroidea polipoidal. Por último, según la clasificación, las drusas convencionales pueden desencadenar en GA a través de la regresión, o en neovascularización macular de tipo 1, en cambio el proceso más frecuente es formar una hiperpigmentación focal, dando lugar a GA, neovascularización macular de tipo 1, 2 o 3. (Spaide, 2018)



**Figura 1.9. Nuevo sistema propuesto de clasificación de la DMAE.** Tipos de depósitos extracelulares: *Drusas Blandas*: Tipo 1 neovascularización macular, regresión (Atrofia geográfica), hiperpigmentación focal: Atrofia geográfica, Tipo 1, 2, o 3 neovascularización macular. *Paquidrusas*: Tipo 1 neovascularización macular, vasculopatía coroidea polipoidal. *Depositos Drusenoides Subretinianos*: (Puntos) Tipo 1, 2, o 3 neovascularización macular. (Regresión) atrofia de la retina externa, Atrofia geográfica. (Confluente) Atrofia geográfica. Esquema adaptado de (Spaide, 2018).

### **1.3.1. Degeneración macular asociada a la edad**

La DMAE es la causa más frecuente de pérdida de visión central, además de ser la tercera causa de ceguera en países desarrollados (Augood et al., 2006; Buitendijk et al., 2013). Alrededor de 21 millones de personas en el mundo con edades superiores a los 60 años padecen esta enfermedad, y se espera que este número aumente drásticamente en los próximos años debido al envejecimiento de la población (Buitendijk et al., 2013), siendo diagnosticados cientos de miles casos nuevos cada año (Nowak, 2014). Recientemente, se ha publicado que el 8.7% de la población mundial padece DMAE, y la proyección para 2020 es alrededor de 196 millones de personas, aumentando a 288 millones en el año 2040 (Wong et al., 2014).

#### **1.3.1.1. Drusas**

La DMAE se caracteriza por una pérdida de visión central, ocasionada por los cambios producidos en respuesta a la acumulación de depósitos de material anormal procedente del EPR en la membrana de Bruch. Las drusas se caracterizan por la acumulación de depósitos de este material anormal entre la parte interna de la membrana de Bruch y la membrana basal del EPR. Este material anormal, también puede acumularse de forma difusa en la membrana de Bruch (Kanski, Menon, & Durán de la Colina, 2004).

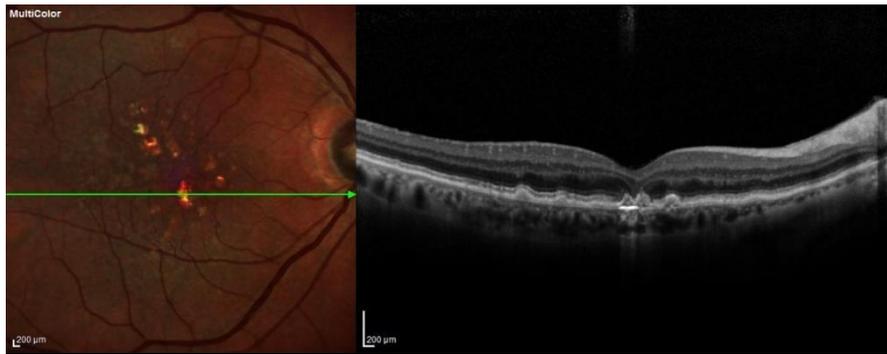
Las drusas normalmente son visibles a partir de los 45 años, siendo prácticamente universales a partir de los 60 años (Kanski et al., 2004). Aparecen

como excrecencias amarillentas por debajo del EPR, distribuidas de forma asimétrica en el fondo de ojo. Además, pueden variar en número, tamaño, grado de elevación y extensión de los cambios asociados del EPR. Las drusas pueden presentarse en la región de la fovea, y/o alrededor de ella. Se pueden diferenciar dos tipos: drusas duras y drusas blandas. Las drusas duras son pequeños puntos redondos blanco-amarillentos asociados con una disfunción focal del EPR (Kanski et al., 2004) (Figura 1.10), pueden formar agrupaciones en la región foveal denominadas “clusters” dando lugar a alteraciones del perfil del EPR subfoveolar (Gallego-Pinazo, Dolz-Marco, & Díaz-Llopis, 2012) (Figura 1.11). Las drusas blandas se presentan con tamaño más grande y bordes difusos (Figura 1.12), y con el paso del tiempo pueden aumentar de tamaño y unirse formando drusas coalescentes o desprendimientos drusenoides del EPR (Figura 1.13).

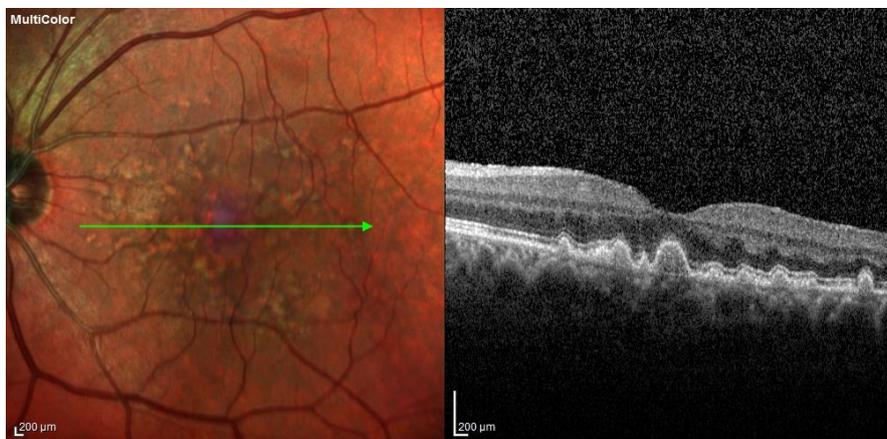
Las drusas coalescentes y los desprendimientos drusenoides del EPR se diferencian en el tamaño, formando un desprendimiento drusenoides cuando la zona excede de 1000 $\mu$ m de diámetro, mientras que cuando el área de coalescencia es menor de 1000 $\mu$ m da lugar a drusas coalescentes (Gallego-Pinazo et al., 2012).



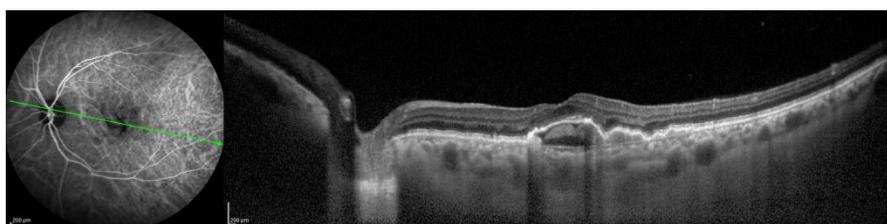
**Figura 1.10. Drusas maculares duras (algunas calcificadas). Imagen del fondo de ojo.**



**Figura 1.11. Coalescencia de drusas duras (clúster). Imagen tomada con HRA-OCT-Spectralis.**



**Figura 1.12. Drusas blandas. Corte horizontal en OCT. Imagen tomada con HRA-OCT-Spectralis.**



**Figura 1.13. Desprendimiento drusenoide de EPR. Imagen tomada con HRA-OCT-Spectralis.**

Muchos pacientes que presentan drusas conservan una visión normal durante toda la vida, aunque el papel de las drusas en la patogenia de la DMAE no está claro, hay una gran relevancia en pacientes que presenten drusas

blandas grandes, y/o confluentes, hiperpigmentación focal en el EPR, debido al aumento en el riesgo de pérdida visual (Kanski et al., 2004).

### 1.3.1.2. Patogenia degeneración macular asociada a la edad

A día de hoy se desconoce el proceso desencadenante de la enfermedad, por ello es prácticamente imposible detectar esta enfermedad en estadios incipientes, sino cuando ya se ha desarrollado durante varios años. La DMAE sigue un progreso degenerativo, siendo las células del EPR las primeras en verse afectadas, seguidas de los fotorreceptores, además de diferentes cambios en la membrana de Bruch y la coroides (Fu et al., 2016; Nowak, 2014). En la Figura 1.14, se representan las diferentes capas de una retina normal. Mientras que en la Figura 1.15, se representan las diferentes capas de la retina de un ojo patológico con DMAE, donde se pueden observar los cambios anteriormente citados.

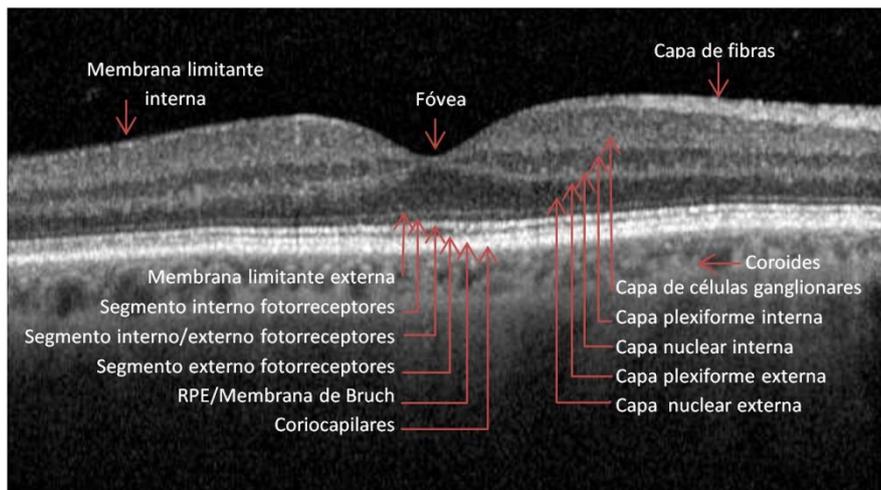
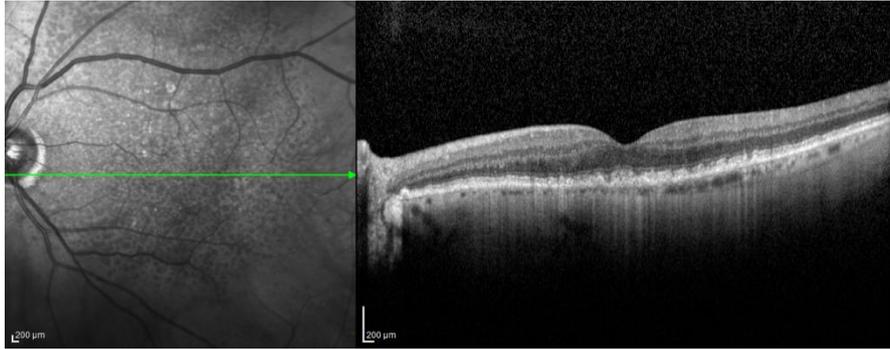


Figura 1.14. Capas de una retina normal tomada con OCT. Imagen tomada con HRA-OCT-

Spectralis.



**Figura 1.15. Capas de la retina en la DMAE. Imagen tomada con HRA-OCT-Spectralis.**

La DMAE, afecta a la zona macular incluidos los fotorreceptores, células del EPR, membrana de Bruch y coroides. Los fotorreceptores (conos y bastones) son los encargados de absorber los fotones de luz y de ese modo detectar las señales visuales medioambientales. En contacto con ellos, se encuentran las células del EPR, imprescindibles para la actividad y supervivencia de los fotorreceptores. Estas células tienen diversas funciones, entre ellas: toman parte en la función y la estructura de la barrera hematorretiniana, transporte de nutrientes a los fotorreceptores (incluyendo el oxígeno), recolecta de productos metabólicos procedentes de los fotorreceptores, además tienen un papel conjunto con los fotorreceptores en el ciclo visual, fagocitosis y el metabolismo enzimático durante el proceso de visión. La membrana de Bruch caracterizada por cinco capas, formadas de colágeno y elastina, separa físicamente la retina neural de los microvasos coroides. Por último, la coroides es una de las encargadas de transportar la sangre a la retina, y la responsable de suplementar a la retina elementos necesarios como micronutrientes y oxígeno (Nowak, 2014).

Según la bibliografía, son diversos los factores responsables del inicio de la patología. Factores exógenos y endógenos predisponen o incluso contribuyen al desarrollo de la enfermedad, de hecho, algunos factores fisiológicos se pueden deteriorar de forma irreversible. Los procesos que desencadenan la patología son: el exceso de radicales libres que no son neutralizados, provocando un estrés oxidativo, intensa lipofuscinogénesis en las células del EPR, drusogénesis causando la formación de drusas debajo de la monocapa de células del EPR, proceso inflamatorio crónico conocido como parainflamación y aumento en la actividad de la vía alternativa del complemento (Nowak, 2014).

El estrés oxidativo, lipofuscinogénesis, drusogénesis, inflamación y neovascularización en la DMAE neovascular, son los procesos comunes que caracterizan a la DMAE (Nowak, 2014). En primer lugar, las células del EPR se convierten en metabólicamente ineficientes, dando lugar a una disfunción y atrofia de los fotorreceptores. Este proceso de la patología tiene lugar en la mácula, donde se encuentran los conos, responsables de la visión más detallada y visión del color. Por ello, en este primer estadio de la enfermedad, se pueden dar síntomas como: visión borrosa, disfunción de la visión central, pérdida de visión del color, e incluso en algunos casos deformación de las imágenes percibidas. La lipofuscinogénesis se caracteriza por una acumulación de depósitos de lipofuscina (denominado pigmento de la edad) y de diversos productos procedentes del estrés oxidativo en el EPR. La drusogénesis es conocida por la acumulación de depósitos (drusas) entre el EPR y la membrana de Bruch. Tanto la acumulación de depósitos de lipofuscina, como la presencia

de drusas son procesos clave en la patogénesis de la DMAE. El proceso inflamatorio caracterizado como parainflamación, se debe al estrés producido por diversos factores, entre ellos el estrés oxidativo en el EPR. Todos ellos, son los procesos que se desencadenan en el transcurso y evolución de la DMAE. A pesar de todos los estudios sigue siendo desconocido y de especial interés el conocimiento del proceso que desencadena la enfermedad, para así poder ser diagnosticada en el comienzo de su desarrollo (Nowak, 2014).

### **1.3.1.3. Factores de Riesgo**

Muchos son los factores de riesgo de la DMAE (Tabla 1.3); la edad, el medio ambiente, el tabaco y los factores genéticos, siendo el principal de todos ellos el envejecimiento, con más de un 10% de personas mayores de 80 años que padecen DMAE avanzada (Lim, Mitchell, Seddon, Holz, & Wong, 2012). Por ello, uno de los objetivos principales de la comunidad médica y de la industria farmacéutica es intentar disminuir los factores de riesgo y con ello retrasar la progresión de la DMAE. La reciente literatura habla de la relación de las enfermedades oculares en la edad avanzada y la importancia de una nutrición adecuada (Cabrera & Chihuilaf, 2011; Rasmussen & Johnson, 2013). A pesar de la gran variedad de autores que describen esta relación, las conclusiones descritas no son totalmente relevantes (Chiu & Taylor, 2007). Aun así, el *Age-Related Eye Disease Study (AREDS)* está considerado como el “*gold standard*” para la recomendación de los suplementos en la dieta en la DMAE seca (Taskintuna, Abdalla Elsayed, Schatz, & Elsayed, 2016). En uno de sus recientes estudios, ha demostrado que la combinación de suplementos orales de

antioxidantes como la vitamina C (500mg), E (400 UI) y  $\beta$ -caroteno (15 mg), y minerales como el zinc (80 mg) y el cobre (2 mg), en pacientes con DMAE intermedia o avanzada en un ojo, tienen el 25% menos de probabilidad de que cualquiera de los ojos progrese a DMAE avanzada durante los 5 años siguientes, además de reducir el riesgo de pérdida de visión moderada ( $\geq 15$  letras en el panel de Agudeza visual (AV) logarítmica). Los resultados obtenidos en el estudio, no son suficientemente concluyentes para determinar una dieta con los complementos nutricionales adecuados para la prevención de la DMAE, pero en pacientes con alto riesgo de DMAE avanzada o intermedia en un ojo, se puede considerar como una buena opción para frenar el progreso de la DMAE los suplementos recomendados por AREDS (AREDS, 2009; Chew et al., 2012).

---

**Factores medioambientales y comportamentales**

- Tabaco
- Obesidad
- Dieta baja en vitamina A,C y E, y Zinc
- Dieta baja en luteína y ácidos grasos omega 3
- Estilo de vida no saludable relacionado con factores de riesgo cardiovasculares

---

**Genéticos**

- CFH(*complement factor H*; chr1)
- ABCA4(*ATP-binding cassette transporter*, chr1)
- COL8A1(*collagen type 8 alpha 1 subunit*; chr3)
- CF1(*complement factor 1*;chr4)
- VEGFA(*vascular endothelial growth factor A*; chr6)
- FRK/COL10A1(*fyn-related kinase/alpha chain of type X collagen*/chr6)
- CFB( *complement factor B(properdin)*; chr6)
- C2( *complement component 2*; chr6)
- ARMS2/HTRA1(*HtrA-serinepeptidase 1*;chr16)
- LIPC( *hepatic lipase*; chr15)
- CETP(*cholesterylester transfer protein*; chr 16)
- APOE( *apolipoprotein E*; chr19)
- C3(*complement component 3*;chr19)
- TIMP3(*tissue inhibitor of metalloproteinase 3*; chr22)
- TNFRSF10A(*tumor necrosis factor receptor superfamily 10a*; chr8)

---

**Otros**

- Refracción hiperópica
- 

**Tabla 1.3. Factores de riesgo de la DMAE.** Esquema adaptado de (Lim et al., 2012).

El riesgo de sufrir DMAE se incrementa debido a la mayor esperanza de vida y con ello un mayor número de personas están siendo diagnosticadas de esta enfermedad (Rudnicka et al., 2015). Una vez los pacientes son diagnosticados, reciben información de la enfermedad: el riesgo de ceguera, las opciones terapéuticas, y la necesidad de un seguimiento oftalmológico periódico. Sin embargo, no está claro realmente lo que los pacientes recuerdan sobre su enfermedad. Por ello, se ha sugerido que se proporcione información de la DMAE y de organizaciones especializadas en disfunciones visuales a los pacientes cada 3 ó 4 años. Con ello, ofreciendo un mejor conocimiento sobre la enfermedad, ya que los pacientes que conocen las opciones terapéuticas probablemente estén menos asustados y tengan una mayor calidad de vida (Burgmüller, Cakmak, Weingessel, Vécsei, & Vécsei-Marlovits, 2016).

### **1.3.1.4. Calidad de vida y calidad visual**

La DMAE provoca una pérdida progresiva de visión, provocando un grave impacto en la calidad de vida de los pacientes, y muchas veces asociado a depresión (Augustin et al., 2007; Cimarolli et al., 2015). Aunque estos son problemas comunes en pacientes con DMAE avanzada, actualmente hay pocos estudios en Europa que se hayan centrado en ello (Augustin et al., 2007). Se ha demostrado que en la práctica clínica algunos aspectos psicológicos y las dificultades de los pacientes en hacer frente a las actividades de la vida diaria han sido descuidados (Slakter & Stur, 2005). Por ello, hay una gran variedad de cuestionarios de calidad de vida relacionados con la visión, siendo el NEI-VFQ-25 (NEI-VFQ-25 del inglés, *National Eye Institute Visual Function Questionnaire*) el

más utilizado en la práctica clínica y uno de los más sensibles para determinar la calidad de vida relacionada con los aspectos de la visión en pacientes con DMAE (Finger et al., 2008).

La calidad visual en los pacientes con DMAE se ve muy afectada, por este motivo es necesaria una detección precoz, para poder detectar la enfermedad en estadios iniciales, y actuar con el tratamiento correspondiente. Los pacientes con DMAE pueden tener una buena AV en las fases iniciales de la enfermedad, pero en cambio pueden presentar una sensibilidad al contraste (CS, del inglés *Contrast sensitivity*) reducida. Estos pacientes serán capaces de discriminar letras aisladas pero tendrán grandes dificultades para realizar tareas de la vida diaria, entre ellas, tareas en las que sea necesaria la discriminación de diferentes distancias, conducción y movilidad nocturna, ocasionando una pobre función visual y con ello una disminución en la calidad visual (Monés & Rubin, 2005). Por ello, además de la AV muchos otros parámetros deben ser analizados para poder obtener cuál es realmente la calidad visual de estos pacientes (Bansback et al., 2007).

### **1.3.2. Atrofia geográfica**

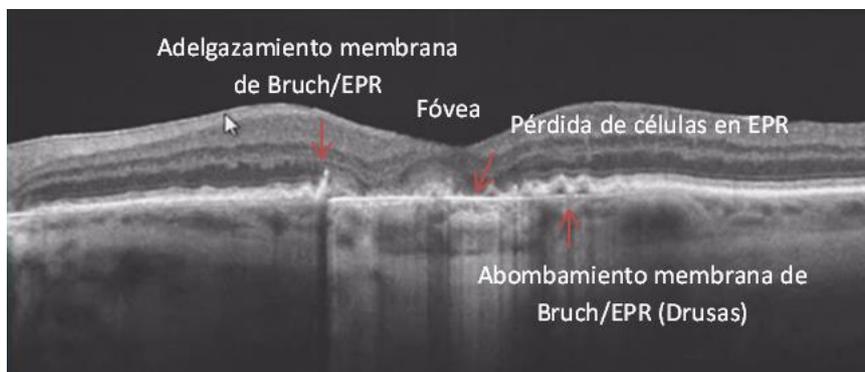
La GA es la forma avanzada o atrófica de la DMAE caracterizada por una pérdida progresiva de visión ocasionada por la pérdida de fotorreceptores, células del EPR y coriocapilar (Barreiro-González, Salazar-Quiñones, & Camacho-Bosca, 2017) (Figura 1.16), (Figura 1.17), (Figura 1.18). Aunque la NVC es la principal causa de pérdida severa de visión, la GA es la responsable de

aproximadamente el 20% de ceguera legal asociada a la DMAE (Holz et al., 2007). Se estima alcanzar 5 millones de personas con GA a nivel mundial, con una prevalencia que aumenta exponencialmente con el envejecimiento de la población (Wong et al., 2014). En la Tabla 1.4 se puede observar como la prevalencia se duplica cada 5 años a partir de los 50 años, presente en un 0.7% de la población europea de 70 años, e incrementa hasta el 11.29% en personas de 90 años (Rudnicka et al., 2012).

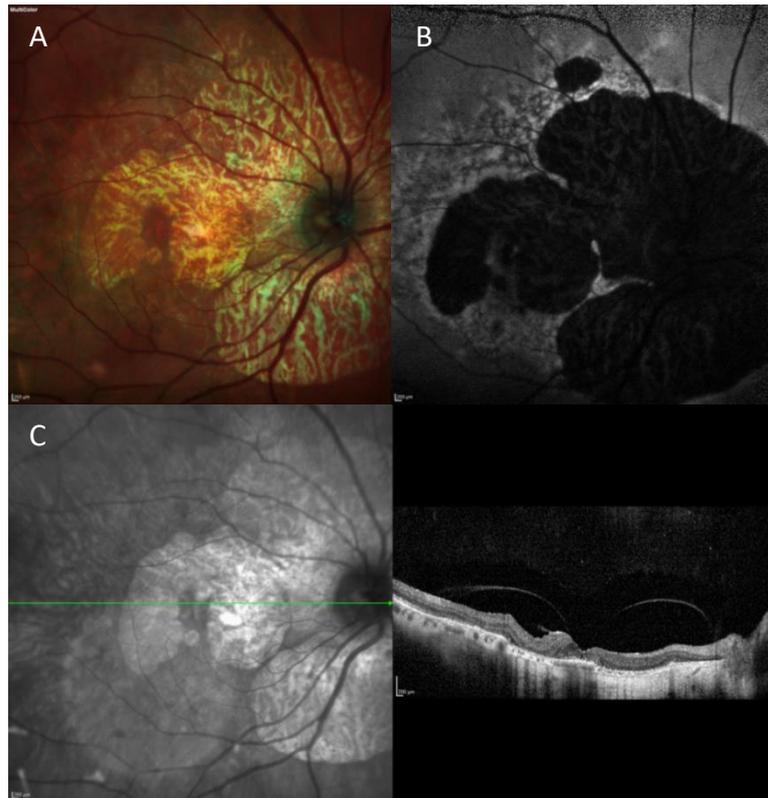
Age (y)	Predicted Prevalence % (95%CrI*)		
	Late AMD	GA	NVAMD
50	0.08 (0.05–0.12)	0.04 (0.02–0.07)	0.04 (0.02–0.07)
55	0.16 (0.11–0.24)	0.08 (0.05–0.13)	0.08 (0.05–0.13)
60	0.33 (0.22–0.48)	0.16 (0.10–0.26)	0.17 (0.11–0.25)
65	0.67 (0.46–0.96)	0.34 (0.22–0.51)	0.34 (0.23–0.49)
70	1.38 (0.95–1.95)	0.70 (0.46–1.02)	0.70 (0.48–0.97)
75	2.80 (1.95–3.91)	1.43 (0.98–2.05)	1.40 (0.99–1.90)
80	5.60 (3.92–7.73)	2.91 (2.00–4.14)	2.79 (1.99–3.79)
85	10.88 (7.70–14.81)	5.81 (4.00–8.29)	5.48 (3.91–7.45)
90	20.10 (14.52–26.60)	11.29 (7.75–16.10)	10.49 (7.45–14.37)

GA = geographic atrophy; NVAMD = neovascular AMD.  
 Prevalence estimates are based on using International Classification or Wisconsin Age-Related Maculopathy Grading system together with fundus photography/imaging.  
 \*Bayesian 95% credible interval.

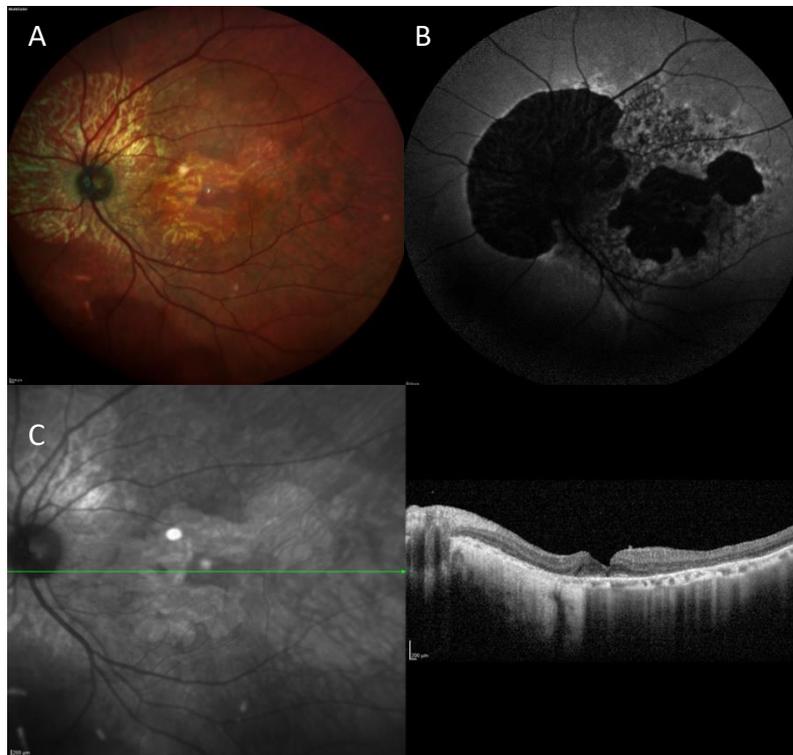
**Tabla 1.4. Prevalencia estimada según el tipo de DMAE en la población Europea**  
 (Rudnicka et al., 2012)



**Figura 1.16. Localización de las drusas y cambios en la membrana de Bruch. Imagen tomada con HRA-OCT-Spectralis.**



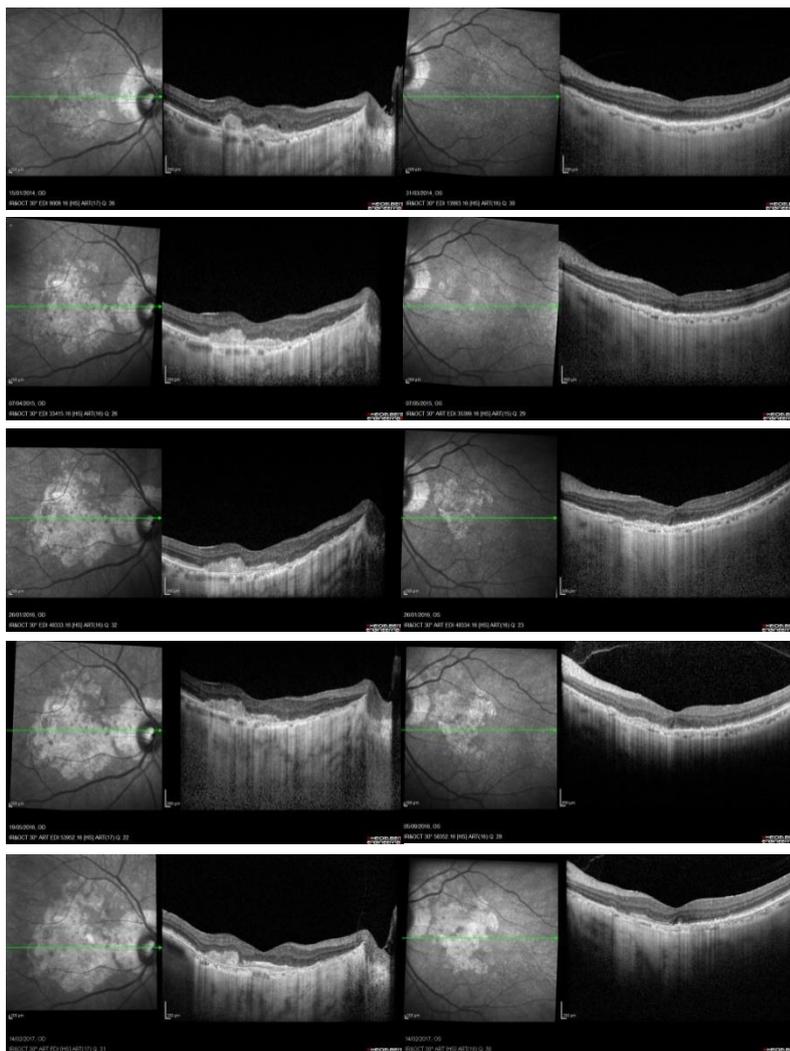
**Figura 1.17. Imagen de la GA; 17.A, Imagen multicolor tomada con HRA-OCT-Spectralis. 17.B, Imagen de autofluorescencia a partir de HRA-OCT-Spectralis.17.C, Corte horizontal OCT.**



**Figura 1.18. Imagen de la GA; 18.A, Imagen multicolor tomada con HRA-OCT-Spectralis. 18.B, Imagen de autofluorescencia a partir de HRA-OCT-Spectralis. 18.C, Corte horizontal OCT GA.**

### 1.3.2.1. Progresión

La GA debuta con la presencia de una o varias zonas atróficas de completa o incompleta despigmentación en la región parafoveal, además de una disminución del espesor del tejido, proporcionando una mayor visualización de los vasos coroideos (Saksens et al., 2014; Schmitz-Valckenberg, 2017). Con el paso del tiempo, las zonas de atrofia se hacen más grandes, y se fusionan dando lugar a una única zona atrófica alrededor de la fovea, hasta estadios avanzados de la enfermedad la fovea también se ve afectada por la atrofia (Sunness et al., 1997). Este fenómeno es conocido como respeto foveal (FS, del inglés *Foveal sparing*) (Pilotto et al., 2011; Sayegh et al., 2017). La GA progresa con el tiempo, dando lugar a una pérdida de visión moderada e incluso severa en algunos de los casos. La tasa de progresión según la literatura es aproximadamente de  $2\text{mm}^2/\text{año}$  (Holtz et al., 2018). Sujetos con la zona foveal no afectada, puede que tengan una buena AV para leer letras aisladas, en cambio presentan grandes dificultades para leer palabras o reconocer caras de personas, ya que no “coinciden” con la región de la fovea sin atrofia (Wu et al., 2014b) (Figura 1.19).



**Figura 1.19.** Imágenes de OCT de la progresión de la GA a lo largo de 4 años. Imagen tomada con HRA-OCT- Spectralis.

### 1.3.2.2. Función visual en la Atrofia geográfica

Pacientes con GA tienen afectada tanto la función visual como la función anatómica. Por ello, en la práctica clínica, especialmente en maculopatías, es necesaria la correlación entre los aspectos funcionales y morfológicos (Hanout et al., 2015).

Hasta la actualidad, para la evaluación de la función visual se ha considerado la AV en visión de lejos (VL) y visión próxima (VP) como prueba

estándar, a partir de esta medida se evalúa únicamente la habilidad del sistema visual para detectar cambios espaciales en alto contraste (McClure et al., 2000). Con el paso de los años se han introducido otras pruebas adicionales para realizar una evaluación más detallada de la función visual, como la velocidad lectora, la AV en baja iluminación (LLVA, del inglés *Low luminance visual acuity*), déficit en baja iluminación (LLD, del inglés *Low luminance deficit*) y la función de sensibilidad al contraste (CSF, del inglés *Contrast sensitivity function*). Numerosos estudios coinciden en que ésta última es más adecuada para determinar la calidad visual y la visión funcional (Bansback et al., 2007; Ginsburg, 2003; McClure et al., 2000; Monés & Rubin, 2005). A partir de la CSF se evalúa la habilidad del sistema visual de diferenciar varios contrastes (Ginsburg, 2003), la velocidad lectora aporta información sobre la fluidez en la lectura (McClure et al., 2000; Sunness et al., 1996; Sunness et al., 1997; Sunness et al., 2008) y por último a partir de la LLVA se pueden predecir futuras pérdidas de AV (Sunness et al., 1997; Sunness et al., 2008; Wu et al., 2014b).

Algunos autores revelan la importancia de la percepción de los pacientes de su discapacidad, por ello incorporan tests de calidad de vida (Finger et al., 2008; McClure et al., 2000; Slakter & Stur, 2005). McClure et al., en su estudio además de medir la AV, la velocidad lectora y la CSF, incorporaron un test de calidad de vida DLTV (del inglés, *Daily living tasks dependent on vision*). Sus resultados coinciden con lo que aporta la bibliografía, concluyendo que los resultados obtenidos en cada prueba individualmente no son suficientes para evaluar la función visual y la variabilidad a la hora de realizar tareas en la vida diaria (McClure et al., 2000). Asimismo, se ha demostrado que estas medidas

además de ser utilizadas para la evaluación de la función visual, pueden utilizarse como pruebas predictoras de posibles pérdidas futuras de AV y posible deterioro del sistema visual (Sunness et al., 2008).

Por otro lado, diversos estudios revelan la importancia de la evaluación de la función macular y la sensibilidad retiniana. Estos estudios implementan pruebas como; la medida de la fijación extrafoveal y el punto de preferencia retiniana PRL (del inglés *Preferred retinal locus*) (Cheung & Legge, 2005; Crossland et al., 2011; Fletcher & Schuchard, 1997; Shima et al., 2010), la fijación (Tarita-Nistor et al., 2008) y por último la microperimetría, la cual permite una evaluación de la función visual a partir de tests sobre el fondo de ojo en vivo, permitiendo así una correlación entre la parte estructural y funcional en los mismos puntos evaluados (Hanout et al., 2015; Meleth et al., 2011; Midená, 2006; Rohrschneider et al., 2008; Schmitz-Valckenberg et al., 2004; Wu et al., 2014b).

#### **1.3.2.2.1. Agudeza visual**

La AV está considerada como la prueba “gold standard” en la práctica clínica, sin embargo a partir de su medida no se obtiene la función visual real en pacientes con GA, la cual describe el impacto de la visión cuando se realizan actividades de la vida diaria (Midená, 2006). Pacientes con la zona foveal no afectada pueden tener una buena AV, pero tienen un alto riesgo de pérdida de AV con el paso del tiempo. En un estudio centrado en la disminución de AV con el tiempo en la GA, el 31 % de sujetos con una AV de 20/50 experimentaron una pérdida de visión de tres líneas a los 2 años e incrementó al 53% a los 4 años.

Además, la proporción aumentó en sujetos con AV mayor de 20/50, donde el 41% experimentaron una pérdida de tres líneas de AV a los 2 años e incrementó al 70% a los 4 años (Sunness et al., 1999). Varios estudios más recientes, coinciden con los resultados anteriores. Sunness et al, obtuvieron que el 40% de los participantes con una AV igual o superior a 20/50 experimentaron una pérdida de tres o más líneas de AV a los 2 años (Sunness et al., 2008), y el grupo de investigación AREDS, obtuvo una AV media de 20/50, que se reducía a los cinco años hasta 20/160 (AREDS, 2009).

#### **1.3.2.2.2. AV en baja iluminación y velocidad lectora**

Algunos estudios han demostrado que generalmente los sujetos con DMAE, y en particular sujetos con GA, tienen grandes dificultades cuando se encuentran en situaciones o lugares con poca iluminación, necesitando una gran cantidad de luz para poder ver y leer correctamente (Bhutto & Lutty, 2012). Por ello, han incorporado en sus estudios pruebas como la LLVA, LLD y la determinación de la velocidad lectora, obteniendo todos ellos, una disminución de la AV y una disminución en la tasa de velocidad lectora (Sunness et al., 1996; Sunness et al., 1997; Sunness et al., 2008). Además, se ha demostrado que el déficit de LLVA en sujetos con GA, puede utilizarse para identificar pacientes con un alto riesgo de disminución de AV a los dos años (Sunness et al., 2008).

#### **1.3.2.2.3. Función de sensibilidad al contraste**

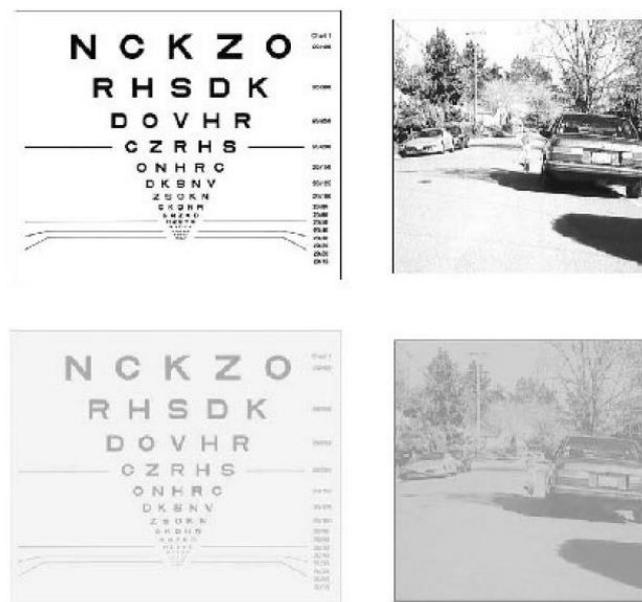
Pacientes con GA tienen grandes dificultades en el reconocimiento de caras, leyendo o conduciendo durante la noche (Sunness et al., 1997). Todas

estas dificultades se producen a causa de la degradación de su visión, por ello es necesario hacer un análisis de la visión funcional (Ginsburg, 2003).

La medida de la AV no es el mejor parámetro para valorar la calidad visual y la visión funcional de los pacientes por dos razones; la AV es una medida de resolución (letra negra más pequeña que puede leerse sobre fondo blanco). Además, existe el problema de reserva de contraste en los tests de AV. Los pacientes con disfunciones visuales capaces de distinguir las letras del test, realmente están observando letras negras sobre fondo gris debido a su problema visual, por lo que el examinador pierde esta información asumiendo que el paciente observa letras negras sobre fondo blanco (Figura 1.20). Así, a partir de la CSF, se obtiene una medida más sensible, aportando información que no se puede obtener con la medida de la AV debido a las limitaciones de los tests (Ginsburg, 2003). Aunque existe una correlación entre la AV y la CSF (Rubin et al., 1997), ambas están independientemente asociadas con las dificultades en la realización de tareas de la vida diaria, con ello se ha demostrado que las dos medidas son independientes y no son intercambiables (Haegerstrom-Portnoy, Schneck, Lott, & Brabyn, 2000).

Algunas tareas, parecen estar más ligadas a la CSF que a la AV; una disminución en la AV, está asociada a dificultades en tareas que requieran una buena resolución y adaptación a los cambios de luz, en cambio, la CSF está más relacionada con aquellas tareas que requieren apreciar distancias, como la conducción y la movilidad (Monés & Rubin, 2005).

Diversos estudios han demostrado que los pacientes con GA presentan una CSF reducida, (McClure et al., 2000; Sunness et al., 1997; Sunness et al., 2008) ocasionando grandes dificultades en las tareas y un grave impacto en la calidad de vida de estos pacientes (Bansback et al., 2007; McClure et al., 2000; Monés & Rubin, 2005).



**Figura 1.20.** Carta ETDRS e imagen de una carretera. Las imágenes de la parte superior hacen referencia a la visión de un paciente normal. Mientras que las imágenes de la parte inferior hacen referencia a un paciente con una sensibilidad al contraste reducida (Ginsburg, 2003).

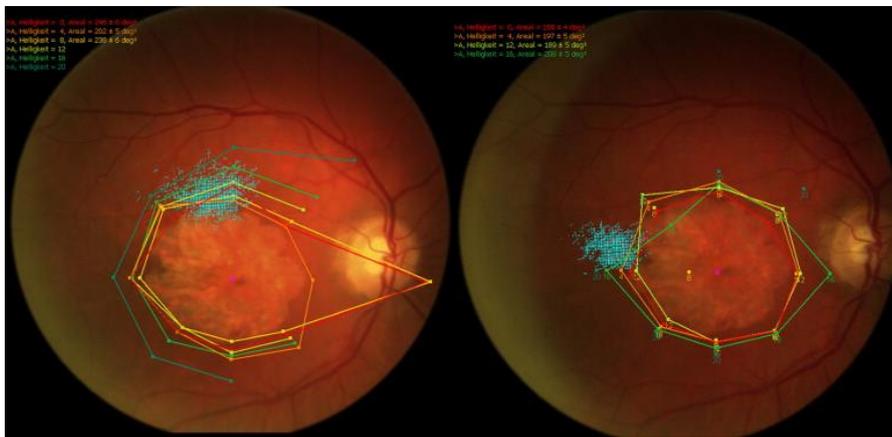
#### 1.3.2.2.4. Función macular

Numerosos tests psicofísicos nombrados anteriormente como la AV, LLVA, velocidad lectora y CSF, han sido utilizados para analizar la función macular, pero mediante ninguno de ellos se puede cuantificar la sensibilidad retiniana (McClure et al., 2000). Convencionalmente, para la evaluación de la sensibilidad retiniana y el campo visual, se utilizaba la perimetría convencional

estática, sin embargo, no es la mejor elección para enfermedades como la GA, en la que los pacientes presentan fijación inestable y/o extrafoveal (Rohrschneider et al., 2008). La introducción de la microperimetría ha sido un gran avance en la práctica clínica, a partir de ella se puede obtener la sensibilidad de la retina en vivo controlada por el eye-tracking, permitiendo una correlación funcional y estructural, además de ofrecer la fiabilidad del test-retest sobre el mismo punto evaluado, detección de la localización y estabilidad de la fijación (foveal o extrafoveal) y la cuantificación de las características del escotoma (Hanout et al., 2015; Midená, 2006). Además se ha demostrado que juega un papel muy importante en el seguimiento y diagnóstico de patologías maculares como es el caso de la GA (Meleth et al., 2011; Schmitz-Valckenberg et al., 2004; Wu et al., 2014b). Especialmente en la GA, es la prueba de elección para la evaluación de la visión residual y la visión funcional, y se prevé de su incorporación como prueba estándar en la evaluación rutinaria de la GA (Hanout et al., 2015).

Los pacientes con DMAE tienen afectada principalmente la mácula, que se corresponde con un área de aproximadamente 5 mm de diámetro centrado en la fóvea y a los 15°-20° centrales del campo visual. Estos pacientes suelen presentar escotomas centrales en ambos ojos, provocando un grave impacto en la función visual (Cheung & Legge, 2005). En la mayoría de los casos de GA avanzada, la fóvea se convierte en atrófica y los pacientes pierden la fijación central creándose un escotoma absoluto en áreas de total GA. De este modo, los pacientes con GA presentan una fijación extrafoveal y eligen un PRL cuando la fóvea se convierte en atrófica (Sunness et al., 1996). Se ha demostrado que cuando la fóvea se convierte en atrófica, la fijación cambia y el PRL cambiará. El

nuevo PRL, normalmente estará localizado en la parte superior o a la izquierda [parte temporal en ojo derecho (OD)] de la atrofia, cuando se observa el fondo de ojo (Figura 1.21) (Rohrschneider et al., 2008). Sunness et al., obtuvieron que el 63% de los pacientes con GA, fijaban fuera de la zona atrófica dejando el escotoma a la derecha del punto de fijación elegido, el 22% de pacientes fijaban por encima del escotoma, y el 15% a la izquierda (Sunness et al., 1996).



**Figura 1.21.** Perimetría realizada con el MP-1, del OD de un paciente con GA. La perimetría delimita la patología morfológica en la mayor parte de las direcciones. En la figura de la izquierda, el margen en la parte nasal al lado del nervio óptico es artificialmente erróneo. La imagen de la derecha corresponde a la perimetría realizada tres semanas después, la fijación se había desplazado hacia el borde temporal (izquierda). La medida se obtuvo con seis y cuatro niveles diferentes de iluminación respectivamente (Rohrschneider et al., 2008).

### 1.3.2.3. Incorporación de imágenes multimodales

Actualmente no se conoce ningún tratamiento válido para la GA, por ello tiene tanta importancia su seguimiento y evaluación durante el transcurso de la enfermedad (Holz et al., 2018). Las pruebas realizadas en la práctica clínica

habitual son: la angiografía con fluoresceína, imágenes de autofluorescencia del fondo de ojo (FAF, del inglés *Fundus autofluorescence*), OCT y AV de lejos, entre algunas de ellas, tomando una gran importancia las imágenes multimodales de alta resolución (Schmitz-Valckenberg, 2017). Recientemente, un estudio realizado por el grupo AREDS2 ha demostrado que la GA puede ser detectada en estadios menos avanzados mediante el uso de las imágenes de FAF, comparado con imágenes a color del fondo de ojo (Domalpally et al., 2016).

Combinaciones de imágenes a color del fondo de ojo a partir de la OCT de dominio espectral (SD-OCT, del inglés *Spectral-Domain Optical Coherence Tomography*) (conocida históricamente como prueba "gold standard"), con las imágenes de FAF (conocida como prueba "gold standard" para la evaluación de la GA) permiten la detección precoz de cambios dinámicos en el desarrollo de la GA en ojos con alto riesgo de convertirse en DMAE avanzada (Schmitz-Valckenberg, 2017). Además, permiten observar cambios estructurales en los márgenes de la GA, siendo la FAF una prueba útil para la predicción de la progresión de la atrofia, mientras que la SD-OCT aporta información en vivo sobre los cambios estructurales en las zonas de transición. Aunque existe una correlación entre ambas, no se ha descrito cual se podría considerar como mejor predictora de la progresión clínica de la GA (Brar et al., 2009). Además, a pesar de las similitudes en los componentes de las drusas blandas, drusas cuticulares y los DDS, estos se pueden diferenciar mediante imágenes multimodales. Estas distinciones son importantes ya que permiten una mejor identificación de las lesiones, que permitirán una mejor monitorización en la progresión de la enfermedad (Spaide & Curcio, 2010).

### **1.3.2.3.1. Tomografía de coherencia óptica**

Las imágenes de OCT permiten obtener cortes seccionales en vivo de la retina. Con la introducción de la SD-OCT, se ha producido un gran avance en la práctica clínica gracias al aumento en la velocidad de obtención de imágenes y la alta resolución de las mismas (Fleckenstein et al., 2011). A partir de la SD-OCT, se pueden identificar drusas [sello de identidad de la DMAE seca (Klein, Ronald, Klein, & Linton, 1992)] y pseudodrusas o DDS, además de anomalías en las capas del EPR y los fotorreceptores (Bearely et al., 2009; Brar et al., 2009; Fleckenstein et al., 2008; Fleckenstein et al., 2010; Fleckenstein et al., 2011; Nunes et al., 2013; Saksens et al., 2014; Schmitz-Valckenberg et al., 2011).

Como se ha explicado anteriormente, en estadios iniciales de la GA, los pacientes experimentan problemas de deslumbramiento, problemas de lectura, además de presentar grandes dificultades en ambientes con iluminación reducida incluso cuando la fóvea aún no está afectada (Bhutto & Luty, 2012). Todos estos problemas se han atribuido a los escotomas parafoveales, y a disfunciones del complejo de fotorreceptores en áreas no afectadas por la GA. Por ello, mediante las imágenes de SD-OCT, se puede obtener información sobre la integridad de los fotorreceptores, además de la integridad y el espesor de cualquier estructura de la retina (Nunes et al., 2013). Asimismo, a partir de la SD-OCT se pueden observar nuevos hallazgos en la DMAE atrófica no observados con otras imágenes, como es el caso de DDS localizados en el espacio subretiniano por encima de la banda hiperreflectiva del EPR. Cabe destacar la importancia de los DDS, ya que son un factor de riesgo independiente en la

progresión de la DMAE hacia estadios avanzados (Gallego-Pinazo et al., 2012). Con ello, ha sido demostrado que la DMAE atrófica presenta una serie de signos tomográficos asociados a factores de riesgo en la progresión hacia formas avanzadas de la enfermedad visualizados mediante la SD-OCT, aportando más información para la clasificación clínica de la DMAE (Gallego-Pinazo et al., 2012).

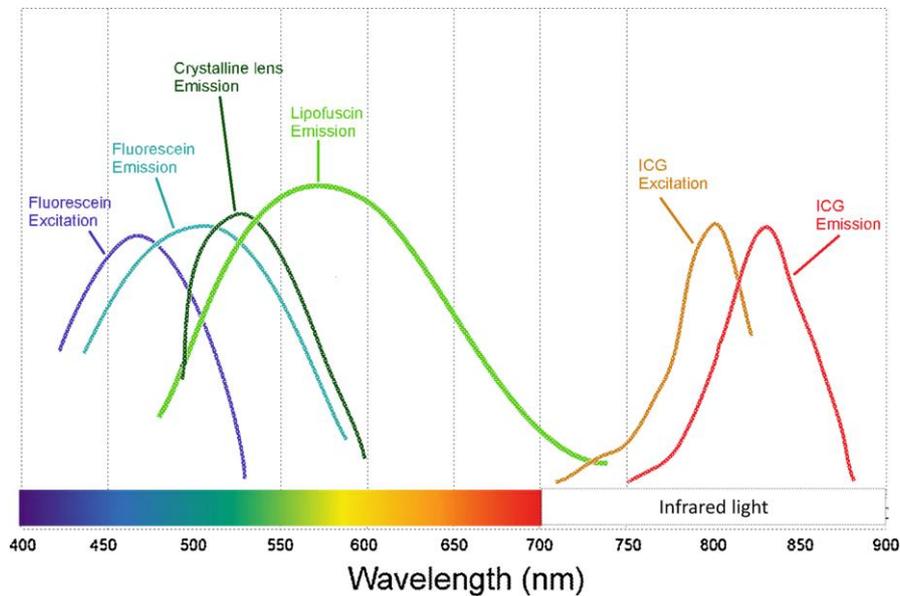
#### **1.3.2.3.2. Autofluorescencia del fondo de ojo**

La autofluorescencia (AF) es una propiedad intrínseca de ciertos materiales caracterizada por la emisión de luz cuando una sustancia es iluminada por una fuente exógena. La córnea, el cristalino, y el EPR, están compuestos por moléculas biológicas que tienen propiedades autofluorescentes (Hopkins, Walsh, & Chakravarthy, 2006).

La FAF es una técnica no invasiva que detecta fluoróforos, moléculas que absorben y emiten luz a partir de longitudes de onda ( $\lambda$ ) específicas. Los fluoróforos oculares son la lipofuscina localizada en el EPR, N-Retinyl-N-retinylideno ethanolamina (A2E) el primer y mejor caracterizado componente de la lipofuscina, lesiones viteliformes, las drusas del nervio óptico, la melanina y la rodopsina (Yung, Klufas, & Sarraf, 2016).

La lipofuscina es la principal fuente de fluorescencia intrínseca. Este fluoróforo macular absorbe la luz azul con un pico de excitación de  $\lambda$  470 nm y emite luz verde-amarillenta con un pico de  $\lambda$  600-610 nm (Figura 1.22). En enfermedades degenerativas como es el caso de la DMAE se produce una mayor acumulación de lipofuscina en EPR. La distribución de lipofuscina y AF es mayor

en el polo posterior, estando limitada en la zona foveal, y decreciendo hacia la periferia (Yung et al., 2016).

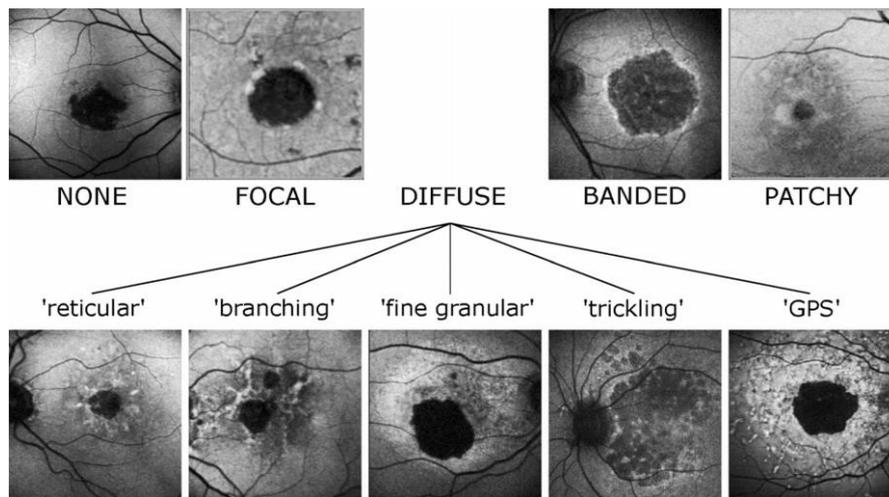


**Figura 1.22.** Espectros de excitación y emisión de diferentes modalidades de imágenes retinianas. La angiografía fluoresceínica y la FAF funcionan en el espectro azul-verde de luz visible, mientras que la angiografía verde indocyanina (ICG) utiliza los espectros infrarrojos. El cristalino, tiene un pico de emisión similar al de la lipofuscina (Yung, M. et al., 2016).

La señal de FAF proporciona información indirecta de la actividad metabólica del EPR, y con ello, información sobre la integridad de estructuras como el EPR y el complejo de fotorreceptores (Yung et al., 2016). A partir de imágenes de FAF se pueden detectar cambios a nivel del EPR y los fotorreceptores que no son visibles con imágenes convencionales (Holz et al., 2007). Las señales de AF han sido demostradas como valores pronóstico en la actividad y progresión de enfermedades como la GA (Hopkins et al., 2006). En la DMAE, en concreto en la GA, la FAF se ha convertido en la prueba “gold-

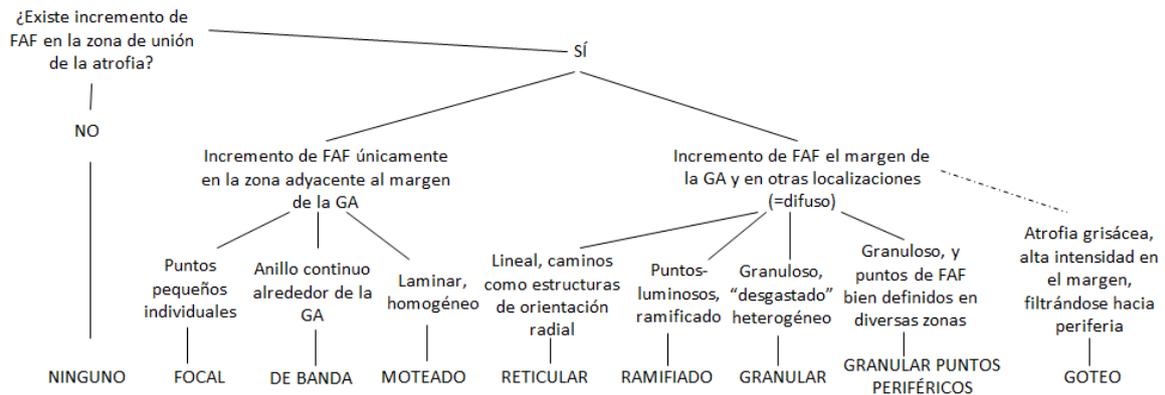
*standard*” para el diagnóstico, medida y monitorización de la atrofia del EPR (Holz et al., 2007).

La GA está caracterizada por una pérdida de células del EPR y sus correspondientes fluoróforos dando lugar a una disminución de la señal de FAF en las áreas de la retina que corresponden a la atrofia (Holz et al., 2007; Saksens et al., 2014), mientras que un incremento en la señal de FAF puede predecir que con el tiempo aumenten las zonas de atrofia preexistentes, además del desarrollo de nuevas zonas de atrofia (Holz, Bellman, Staudt, Schütt, & Völcker, 2001). La zona de atrofia puede estar rodeada de hiper-autofluorescencia perilesional. Bindewald et al., realizaron una clasificación de los patrones de FAF en la zona transicional en la GA (Bindewald et al., 2005). Estos patrones de FAF hiper-autofluorescencia perilesional se dividen en: ninguno, focal, difuso, de banda y moteado (Figura 1.23) (Figura 1.24). El patrón difuso está dividido en cinco subtipos; reticulares, ramificados, finos granulares, goteantes, y finos granulares con punteado periférico (GPS). Los patrones difusos (especialmente el patrón de goteo) y de banda están asociados a un mayor riesgo de progresión de la enfermedad (Yung et al., 2016).



**Figura 1.23. Patrones perilesionales de hiper-autofluorescencia en la GA.** La GA puede clasificarse en patrones fenotípicos perilesionales de FAF. El subtipo puede afectar al pronóstico, con fenotipos difusos y de banda que predicen un mayor riesgo de progresión hacia enfermedad avanzada. Patrones de FAF hiper-autofluorescencia se dividen en: ninguno, focal, difuso, de banda y moteado. El patrón difuso se divide en: reticular, ramificado, fino granular, goteo y GPS

(Fritsche et al., 2012).



**Figura 1.24. Patrones perilesionales de hiper-autofluorescencia en la GA. La GA puede clasificarse en patrones fenotípicos perilesionales de FAF.** Clasificación de los patrones de FAF en pacientes con GA atribuido a DMAE. Ojos sin aumento de la intensidad de FAF fueron descritos como “NINGUNO”. Los ojos con incremento de FAF sólo en el margen de la GA se dividieron en tres subtipos (FOCAL, DE BANDA y MOTEADO) mientras que los ojos que mostraban un incremento de FAF directamente en la zona adyacente al margen de la zona atrófica o en cualquier otro lugar se denominaron “DIFUSO”. Este último grupo se dividió en cuatro subtipos diferentes en función de la apariencia de la FAF: Reticular, Ramificado, Granular y Puntos periféricos. Durante el análisis de este estudio se identificó un nuevo patrón del grupo “difuso” denominado (Goteo), el cual mostró no sólo un patrón morfológico específico, sino que también mostró una propagación más rápida de la zona atrófica con el tiempo comparado con los otros patrones “difusos” de FAF. Esquema adaptado de (Holz et al., 2007)

## **CAPÍTULO 2**

---

### **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## **2.1.- Hipótesis y objetivos**

La valoración funcional detallada de la AV, la velocidad lectora, la CSF y la microperimetría macular son útiles en la evaluación del deterioro visual en pacientes con DMAE atrófica. El análisis y seguimiento de esta patología en base al análisis anatómico de la aproximación por imagen multimodal podría ser insuficiente para evaluar el grado de deterioro visual en pacientes con DMAE avanzada de tipo atrófico. La evaluación anatómica mediante OCT y FAF, junto con la evaluación funcional exhaustiva incluyendo la AV en visión lejana y próxima, la velocidad lectora, la AV con baja iluminación, la CSF y la microperimetría macular, nos permitirán establecer un protocolo con pruebas indispensables para el seguimiento y valoración de esta patología.

### **2.1.1. Hipótesis**

La hipótesis general del presente trabajo de Tesis Doctoral reside en que la valoración funcional detallada de la AV, la velocidad lectora, la CSF y la microperimetría macular es útil en la evaluación del deterioro visual en pacientes con DMAE atrófica.

El análisis y seguimiento de esta patología en base al análisis anatómico de la aproximación por imagen multimodal podría ser insuficiente para evaluar el grado de deterioro visual de pacientes con DMAE avanzada de tipo atrófico.

### **2.1.2. Objetivo general**

El presente trabajo pretende integrar la evaluación anatómica OCT y AF del fondo de ojo con la evaluación funcional exhaustiva incluyendo la AV en visión lejana y próxima, la velocidad lectora, la LLVA, la CSF, la microperimetría macular y el test de calidad de vida relacionado con la visión, con la finalidad de establecer un protocolo de pruebas indispensables para el seguimiento y valoración de esta patología.

### **2.1.3. Objetivos específicos**

- Comparar la función visual y la integridad anatómica entre pacientes sin patología macular y pacientes diagnosticados con DMAE avanzada de tipo GA.
- Correlacionar las pruebas realizadas en cuanto a la función anatómica y funcional con el test de calidad de vida relacionado con la visión tanto en pacientes con GA como en pacientes sin patología macular.
- Establecer un protocolo de pruebas indispensables para el seguimiento y valoración de pacientes con GA.

# CAPÍTULO 3

---

## METODOLOGÍA



### **3.1.- Sujetos**

La presente tesis recibió la aprobación del Comité de Ética del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe y siguió los principios de la Declaración de Helsinki. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes, después de explicarles la naturaleza, el procedimiento y las posibles consecuencias del estudio. Participaron en el estudio 67 sujetos, de los cuales se eliminaron 4 sujetos del grupo con GA por no ser capaces de realizar todas las pruebas que se incluían en el estudio, quedando un total de 63 sujetos. La muestra se dividió en dos grupos; 32 sujetos formaban parte del grupo con GA (13 hombres y 19 mujeres) y 31 sujetos del grupo control (CG) (14 hombres y 17 mujeres). Las características de ambos grupos se muestran en el capítulo de resultados en la Tabla 4.1.

#### **3.1.1. Criterios de inclusión**

##### **3.1.1.1. Grupo Atrofia geográfica**

- Pacientes mayores de 50 años con capacidad de tomar decisiones que acepten participar en el estudio.
- GA secundaria a DMAE.
- AV monocular de lejos con la mejor corrección  $\geq 20/125$  (0.8 logMAR).

##### **3.1.1.2. Grupo control**

- Pacientes mayores de 50 años con capacidad de tomar decisiones que acepten participar en el estudio.

- AV monocular de lejos con la mejor corrección  $\geq 20/25$  (0.1 logMAR).

### **3.1.2. Criterios de exclusión**

#### **3.1.2.1 Grupo Atrofia geográfica**

- Pacientes con NVC.
- Patrones de GA sugestivas de enfermedades heredodegenerativas de la mácula y la retina.
- Pacientes con mutación genética asociada a distrofias coriorretinianas.
- Pacientes con enfermedad diferente de la GA que condicione los resultados (glaucoma, etc...)
- Pacientes con maculopatía tóxica.

#### **3.1.2.2. Grupo control**

- Pacientes con cualquier signo de DMAE.
- Pacientes con cualquier patología de la retina o enfermedad diferente que condicione los resultados.

## **3.2. Procedimiento clínico**

### **3.2.1. Pruebas realizadas**

A todos los pacientes se les realizó un examen visual previo para comprobar que todos los participantes cumplieran con los criterios de inclusión. El examen ocular consistía en:

- Anamnesis.
- Retinoscopía.
- AV.
- CSF.
- Examen subjetivo.
- OCT.

Después de realizar el estudio previo, todos los sujetos fueron sometidos a las siguientes pruebas:

### **3.2.1.1. Refracción y Agudeza visual**

Para la medida de la refracción y la AV se utilizaron tres optotipos ETDRS 1, 2 y R modificados de Precision Vision (*Precision Vision, U.S.A*), a una distancia de 4 m, siendo estos iluminados mediante un negatoscopio que proporcionaba la iluminación estandarizada para los optotipos [equipado con dos tubos fluorescentes de luz natural de 20 vatios de General Electric (*General Electric, NY*) y un balastro]. Las pruebas para ambos ojos se realizaban a 4 m y a continuación a 1 m solo si se cumplía la condición de que el sujeto leía  $\leq 19$  letras en el optotipo a 4 m, en cuyo caso se añadía una lente de +0.75 dioptrías (D) y se continuaba la prueba a 1 m.

Se midió la mejor AV corregida (BCVA, del inglés *Best corrected visual acuity*), para ello se realizaron las pruebas de refracción subjetiva con montura

de prueba en ambos ojos. La refracción se obtuvo utilizando el optotipo R a una distancia de 4 m. Una vez determinada la refracción subjetiva para ambos ojos se procedía a la medida de la BCVA, con los optotipos 1 y 2, evaluando en primer lugar el OD con el optotipo 1 y, a continuación el ojo izquierdo (OI) con el optotipo 2.

Para la medida de la AV se debía informar y recordar al paciente las siguientes instrucciones:

- a) Cada línea del optotipo había cinco letras, y no había números.
- b) Debía leer lentamente (una velocidad igual o inferior a una letra por segundo) para lograr una mejor identificación de las letras.

Todas las letras identificadas correctamente se registraban en la hoja de trabajo de la AV adecuada siguiendo la puntuación descrita más adelante. El sujeto era incitado a leer todas las letras de cada línea, incluso si creía que las estaba adivinando. La razón para alentar a los sujetos a adivinar las letras se debe a que es poco fiable la declaración del sujeto de que no puede identificar una letra.

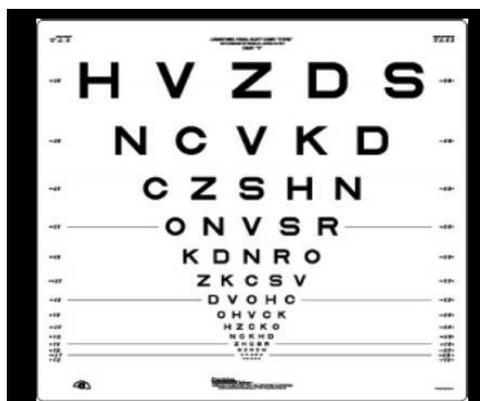


Figura 3.1. Carta de AV ETDRS.

La puntuación de la BCVA debía realizarse según:

- Si la puntuación a 4 m era  $>19$  letras leídas correctamente a 4 m, la puntuación de la AV es la suma de las letras leídas correctamente a 4 m más 30.
- Si la puntuación a 4 m era  $\leq 19$  letras leídas correctamente, la puntuación de la AV es la suma de las letras leídas correctamente a 4 m más la suma de las letras leídas correctamente a 1 m.

El equivalente de Snellen se calculó en función del número total de letras leídas correctamente de acuerdo con la Tabla de conversión de la puntuación de la AV (Tabla 3.1).

METODOLOGÍA

Puntuación letra	AV logMAR	Equivalente Snellen
0-3	1,7-1,64	<20/800
De 4 a 8	1,62-1,54	20/800
De 9 a 13	1,52-1,44	20/640
De 14 a 18	1,42-1,34	20/500
De 19 a 23	1,32-1,24	20/400
De 24 a 28	1,22-1,14	20/320
De 29 a 33	1,12-1,04	20/250
De 34 a 38	1,02-0,94	20/200
De 39 a 43	0,92-0,84	20/160
De 44 a 53	0,72-0,64	20/100
De 54 a 58	0,62-0,54	20/80
De 59 a 63	0,52-0,44	20/63
De 64 a 68	0,42-0,34	20/50
De 69 a 73	0,32-0,24	20/40
De 74 a 78	0,22-0,14	20/32
De 79 a 83	0,12-0,04	20/25
De 84 a 88	de 0,02 a -0,06	20/20
De 89 a 93	de -0,08 a -0,16	20/16
De 94 a 97	de -0,18 a -0,24	20/12

Tabla 3.1. Tabla de conversión de la puntuación de la AV.

### 3.2.1.2. Agudeza visual con baja iluminación

La medida de AV con baja iluminación se realizó mediante un filtro Kodak Wratten (*Kodak, Rochester, NY*) de densidad neutra de 2.0 unidades logarítmicas, montado sobre la montura de prueba. A partir de este filtro se reducía la iluminación 100 veces.



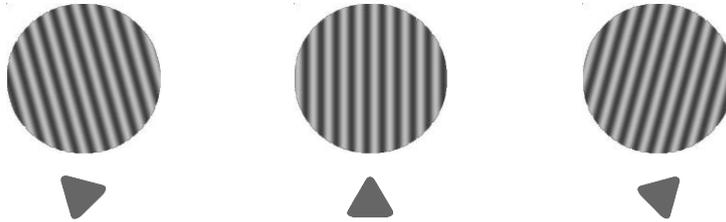
**Figura 3.2. Filtro Kodak Wratten.**

Después de realizar la refracción y la BCVA, se siguió el mismo procedimiento explicado anteriormente para la medida de la BCVA, pero adicionando en la montura de prueba el filtro de densidad neutra de 2.0 unidades logarítmicas.

### 3.2.1.3. Función de sensibilidad al contraste

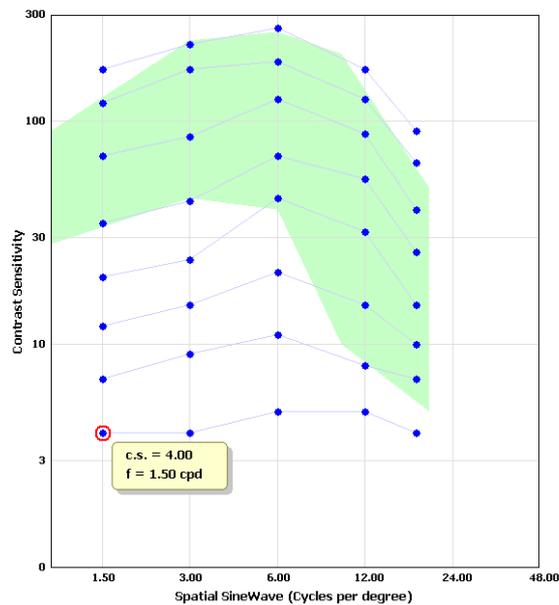
La CSF se midió bajo condiciones fotópicas ( $85 \text{ cd/m}^2$ ) a una distancia de 3 m de manera monocular utilizando un test presentado en la pantalla Topcon CC-100 (*Topcon España S.A., España*). Este test consiste en láminas circulares sobre fondo gris, que contienen redes sinusoidales en 16 frecuencias espaciales y 20 niveles de contraste. En este trabajo se utilizó un mapa de test con 5 niveles de frecuencia y 8 niveles de contraste. Para el registro de las respuestas se utilizaba el mando a distancia de la pantalla, seleccionando la respuesta correcta con los

botones de flechas, cuando el paciente no era capaz de distinguir la orientación de las redes sinusoidales, se presionaba la tecla 'none' (Figura 3.3).



**Figura 3.3. Ejemplos de estímulos mostrados en pantalla con diferentes orientaciones (arriba), y botones de flechas a pulsar según la orientación de los estímulos (abajo).**

Una vez finalizado el test, los resultados obtenidos de la CS se representaban como una curva en un gráfico dando lugar a la CSF del paciente, donde la zona de normalidad está marcada en color verde. El eje X de la curva representa la frecuencia espacial, y el eje Y representa la CS (Figura 3.4).



**Figura 3.4. Resultados de la curva de sensibilidad al contraste CSF en la pantalla Topcon**

**CC-100.**

### 3.2.1.4. Agudeza visual con diferentes niveles de contraste

Se midió la AV con diferentes niveles de contraste para visión lejana en condiciones de iluminación fotópicas ( $85 \text{ cd/m}^2$ ). Ésta fue obtenida a partir de la pantalla Topcon CC-100 (*Topcon España S.A., España*) mediante un test basado en estudios de Pelli-Robson (Pelli, Robson, & Wilkins, 1988). Esta pantalla permite ajustar la distancia desde 2.9 m hasta 6.1 m en pasos de 20 cm. Para nuestro estudio se ajustó la distancia a 3 m, utilizando la notación logMAR cuya progresión logarítmica mantiene la proporción regular entre los diferentes tamaños de letras, (rango comprendido entre 1.3 y -0.3 logMAR).



**Figura 3.5. Test de AV con variación de contraste. El número escrito abajo a la derecha representa el valor contraste.**

Este test permite variar el contraste de las letras sobre el fondo desde 0 hasta 2.4 en pasos de 0.1, siendo 0 el máximo y 2.4 el mínimo contraste. Para la evaluación de la AV se fijaron los contrastes de 100% (valor contraste 0), 50% (valor contraste 1.2). Con estos valores fijos, se fue disminuyendo gradualmente

la AV, hasta que el paciente no era capaz de leer las letras del optotipo. Esta misma tarea se realizó en monocular, para contrastes de 100% y 50%.

### 3.2.1.5. Agudeza visual en visión próxima

Se midió la AV para VP en condiciones de iluminación fotópicas. Para la medida de la iluminación se utilizó el dispositivo Tektronix J17 LumaColor (*Tektronix, Beaverton, Oregon, U.S.A.*) en cuatro puntos del test; al encender el sistema de iluminación, a los 15, 20, 30 y 60 minutos. A partir de los 15 minutos, la iluminación tendía a estabilizarse sin influir en ella el calentamiento producido por el sistema de iluminación durante el tiempo, obteniendo así una iluminación media de  $111.45 \pm 5.83 \text{ cd/m}^2$ . La medida de la AV en VP se llevó a cabo mediante el test Sosh Low Vision Chart (*Pennsylvania College of Optometry, Pennsylvania*) a 40 cm y se añadía una lente de +2.50D. Este test permite un rango de medida entre 20/200 y 20/20 AV Snellen (Figura 3.6).

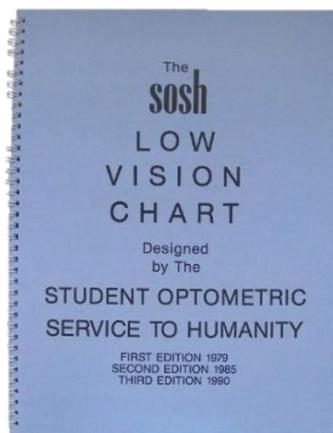


Figura 3.6. Test Sosh Low Vision Chart.

### 3.2.1.6. Velocidad lectora

Para la medida de la velocidad lectora se utilizó la prueba de lectura de Radner (*Precision Vision, U.S.A.*). El test de lectura contiene 3 optotipos diferentes de oraciones, constan de frases cortas que son muy comparables en cuanto al número de palabras (14 palabras), la longitud de las palabras, la posición de las palabras, la dificultad léxica y la complejidad sintáctica (Radner, 2017). Los optotipos estaban iluminados uniformemente de manera que no había sombras ni reflejos que interfirieran en la lectura. Para la medida de la iluminación se utilizó el mismo dispositivo Tektronix J17 LumaColor (Tektronix, Beaverton, Oregon, U.S.A.), obteniendo una iluminación media de  $115.43 \pm 8.24$  cd/m<sup>2</sup>.

La medida se realizó a 32 cm de distancia, para mantener esta distancia constante, se utilizó un hilo de 32 cm situado desde el optotipo hasta los ojos del paciente. El paciente podía mover el optotipo hacia arriba y abajo, o de lado a lado, pero nunca acercarlo o alejarlo de los ojos.

La prueba de lectura de Radner se realizaba en cada ojo por separado y luego en binocular, utilizando un optotipo diferente para cada prueba con el fin de evitar que el paciente memorizara el texto. Se añadía una lente de +3.00D en la montura de prueba para adaptarlo a la distancia de 32 cm. Se comenzaba la medición con la oración más larga, hasta que el paciente no pudiera leer ninguna palabra de la oración. Sólo la oración que se estaba evaluando permanecía descubierta, para que el paciente leyera solo una oración por medición. Cuando el paciente empezaba a leer, se encendía el cronómetro para medir el tiempo de

lectura hasta el final de la oración. La prueba se detenía cuando el tiempo de lectura era superior a 20 segundos o cuando el paciente cometía errores graves como: saltarse palabras, leer incorrectamente muchas palabras seguidas (Figura 3.7).

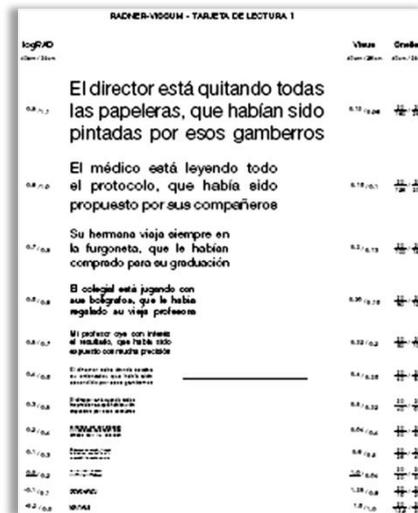


Figura 3.7. Test de lectura de Radner.

### 3.2.1.7. Microperimetría

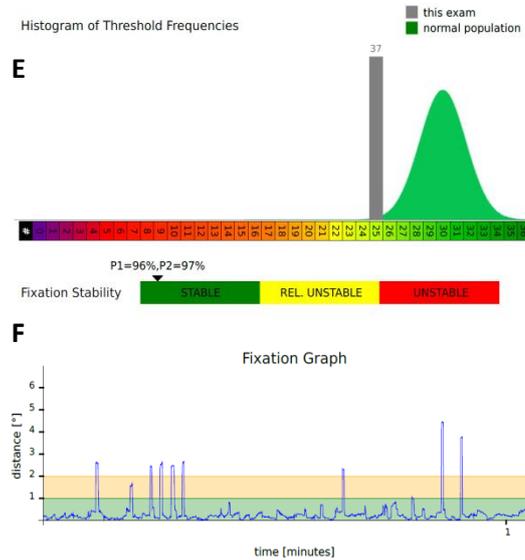
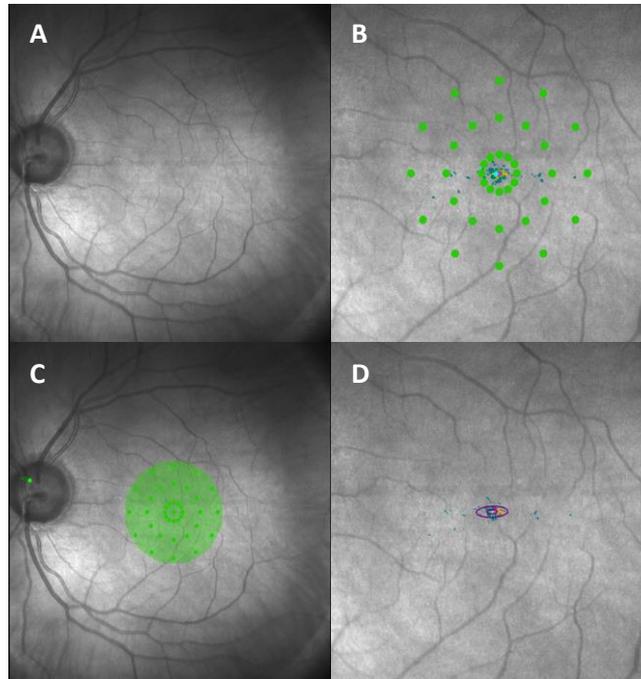
Para la evaluación del campo visual en la zona macular, se realizó un test con el Microperímetro MAIA (*Macular Integrity Assessment Technology, Centervue, Italia*). La microperimetría es una técnica no invasiva, que permite realizar un análisis funcional y estructural de la zona macular de la retina. Con el microperímetro MAIA evaluamos simultáneamente la sensibilidad de la retina y la fijación del paciente en cada momento del examen gracias a un sistema de seguimiento del ojo (*Eye Tracker*), obteniendo como resultado un mapa de la función celular retiniana y de las áreas de fijación del paciente. La fuente de luz que utiliza el microperímetro MAIA es un diodo infrarrojo superluminescente

(SLD) de una longitud de onda de 830 nm (*Láser Clase I, 60825-1: 2007*). El mecanismo del *Eye Tracker*, calcula los desplazamientos horizontales y verticales relativos a la posición de referencia tomada al principio del examen y utilizada posteriormente para el cálculo de la fijación. Este dispositivo evalúa un campo visual de 10° (espacio entre puntos de muestreo < 1°) mediante un examen estático y un estímulo visual máximo de 36 dB (decibelios). Para nuestro estudio utilizamos un test estático con las siguientes características:

- Iluminación de fondo de 1.27 cd/m<sup>2</sup>.
- Evaluación de 10° del campo visual.
- Estímulo presentado con 4 niveles fijos de sensibilidad (0 dB, 5 dB, 15 dB, 25 dB).
- Tamaño del estímulo predeterminado como Goldman Tipo III.
- Estímulo de fijación central en forma de un círculo de 1°.
- Aproximadamente una duración de 3 minutos por ojo.

La estabilidad de la fijación se determinó a partir los valores de P1 (círculo de 1° de radio) y el 95% BCEA (BCEA, del inglés *Bivariate contour ellipse area*), que representa la elipse que contiene el 95% de los puntos de fijación. Los tres niveles de fijación estaban determinados por; fijación estable correspondiente a > 75% de los puntos de fijación dentro de un diámetro de 2°, relativamente estable cuando < 75% de los puntos de fijación estaban dentro del diámetro de 2°, e inestable < 75% de los puntos de fijación estaban dentro del diámetro de 4°. En cuanto a la sensibilidad macular, los puntos representados en color rojo (5 dB)

correspondían a puntos no vistos, los puntos naranja (15 dB) representan una sensibilidad inferior a la sensibilidad normal, y por último los puntos verdes (25 dB) representan una sensibilidad normal (Figura 3.8).



**3.8. Imagen de la microperimetría en un paciente sano a partir del microperímetro MAIA.**

**A.**Imagen del fondo de ojo. **B.**Imagen de puntos evaluados en la sensibilidad macular y fijación.

**C.**Mapa de sensibilidad macular. **D.**Mapa de fijación. **E.**Histograma de frecuencias umbral y

estabilidad de fijación. **F.**Gráfico de fijación.

### 3.2.1.8. Autofluorescencia

La AF es una técnica no invasiva, la cual utiliza las propiedades fluorescentes de la lipofuscina, un indicador metabólico, para poder detectar cambios en el EPR y el complejo de fotorreceptores que son apenas visibles clínicamente o en imágenes convencionales. Algunos tejidos oculares muestran AF natural como resultado de la exposición a la luz, como el cristalino, la córnea y el EPR. El EPR está originado principalmente por lipofuscina, además de melanina y melanolipofuscina (Calvo-Maroto, Perez-Cambrodí, García-Lázaro, Ferrer-Blasco, & Cerviño, 2016). Las imágenes de AF se obtuvieron con una longitud de onda azul de excitación de 488 nm y un espectro de emisión entre 500 y 700 nm, utilizando el modo de alta resolución. Las zonas de atrofia se definieron como áreas con una disminución de la AF (hipo-autofluorescencia), las cuales se midieron mediante el programa utilizado por el *Spectralis Software Version 5 (Heidelberg Engineerig. Heidelberg, Germany)*. En aquellos pacientes que tenían múltiples áreas de hipo-autofluorescencia se sumaron todas las áreas con un tamaño superior a  $0.5 \text{ mm}^2$ .

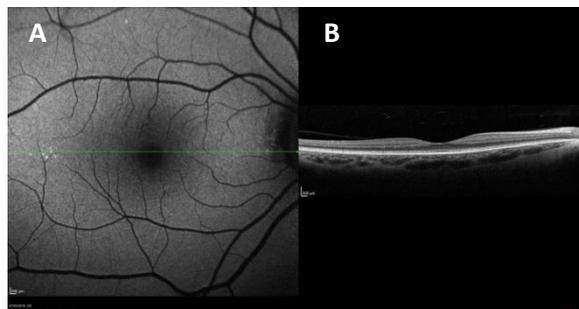
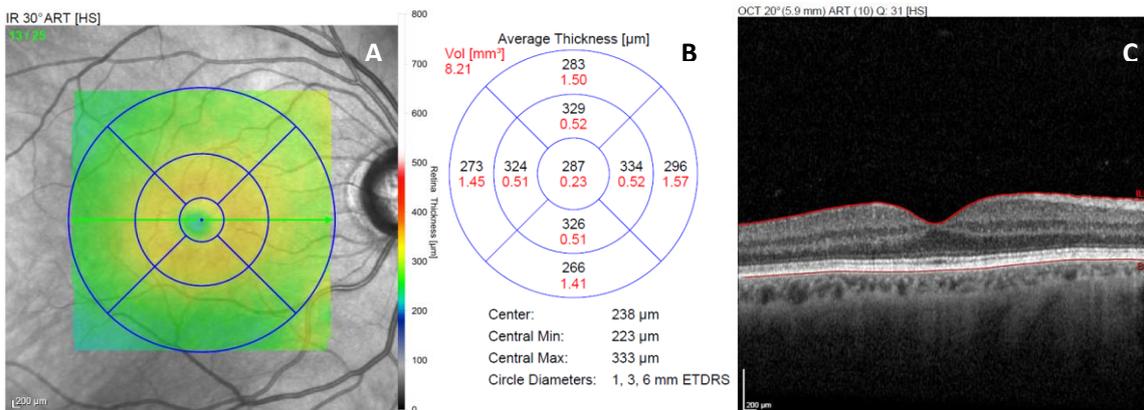


Figura 3.9. Imagen de autofluorescencia de una paciente normal mediante HRA-OCT-Spectralis.

A. Imagen de autofluorescencia del fondo de ojo. B. Corte horizontal de la OCT.

### 3.2.1.9. Tomografía de coherencia óptica

Para el análisis de la estructura de la retina, se utilizó la HRA-OCT Spectralis (Heidelberg Engineerig. Heidelberg, Germany), la cual utiliza una tecnología SD-OCT. Un rayo de luz procedente de un SLD, realiza un escaneo de la retina, obteniendo así una imagen B-Scan transversal de la retina. El rayo de luz infrarroja (IR) del dispositivo SLD utiliza una longitud de onda de 870 nm. Para nuestro estudio se adquirieron las imágenes IR mediante el procedimiento de SD-OCT (tamaño de 30x30 grados y una resolución de 768x768 píxeles). A partir de ellas, se obtuvo el mapa de espesor macular central de la retina, con una rejilla circular ETDRS (1, 3, 6 mm) centrada en la fóvea (Figura 3.10).



**Figura 3.10.** Imagen de la estructura de la retina mediante la HRA-OCT-Spectralis. A. Mapa de espesores de la zona macular de 6 mm centrados en la fóvea. B. Espesor promedio (µm) representados en los diferentes cuadrantes de la rejilla circular ETDRS (1, 3, 6mm). C. Imagen SD-OCT corte horizontal de la zona macular centrado en la fóvea.

### 3.2.1.10. Cuestionario de calidad de vida

Todos los pacientes fueron sometidos a un cuestionario de calidad de vida, *The National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire (NEI-VFQ-25) Version 2000*. (ANEXO II)

Este cuestionario fue creado con el objetivo de medir la autoevaluación de la salud visual en pacientes con enfermedades oculares crónicas. Esta encuesta mide la influencia de la discapacidad visual y los síntomas visuales en el campo de la salud, como el bienestar emocional y social, además de preguntas específicas relacionadas con actividades de la vida diaria donde interviene la visión (Mangione, 2000).

El NEI-VFQ-25 consta de 25 preguntas, de las cuales 11 de ellas están relacionadas con la visión y el resto son preguntas sobre la salud general. Además consta con varios anexos con preguntas adicionales procedentes de la versión anterior 51-item *National Eye Institute Vision Function Questionnaire (NEI-VFQ)* formando un total de 39 preguntas posibles. En este trabajo, para complementar las 25 preguntas se han adicionado 6 preguntas relacionadas con la VP (A3, A4, A5) y la VL (A6, A7, A8), formando un total de 31 preguntas (Tabla 3.3) (Mangione, 2000).

Todos los sujetos antes de realizar el cuestionario eran informados con las siguientes instrucciones:

“Voy a leerle algunas preguntas sobre los problemas relacionados con su vista o los sentimientos que tiene sobre estos problemas. Después de cada

pregunta leeré una lista de posibles respuestas. Elija la respuesta que mejor describa su situación. Conteste como si llevara sus gafas puestas y tómese todo el tiempo necesario para contestar a cada pregunta”

Escala	Número de preguntas	Preguntas
Salud general	1	1
Visión general	1	2
Daño ocular	2	4, 19
Actividades en visión próxima	3	5, 6, 7, A3, A4, A5
Actividades en visión lejana	3	8, 9, 14, A6, A7, A8
Bienestar social	2	11, 13
Salud mental	4	3, 21, 22, 25
Dificultades rutinarias	2	17, 18
Dependencia	3	20, 23, 24
Conducción	3	15c, 16, 16a
Visión del color	1	12
Visión periférica	1	10

**Tabla 3.2. Agrupación de preguntas por categorías.**

Respecto al primer bloque de preguntas (de la 1 a la 4):

- Hacen referencia a la visión y la salud en general.

En cuanto al segundo bloque de preguntas (de la 5 a la 16):

- Hacen referencia al grado de dificultad que tienen al realizar determinadas actividades con las gafas o lentes de contacto, en el caso de utilizarlas para estas actividades.

- La pregunta 15 referente a la conducción contiene diferentes apartados (15a, 15b, 15c), que se responderán según la respuesta a la pregunta 15.

- La pregunta 16 y 16a referente a la conducción, sólo se responderá en el caso de contestar NO a la pregunta 15.

Respecto al tercer bloque de preguntas (de la 17 a la 25):

- Tratan de aspectos a conocer a consecuencia de su visión.

Por último los bloques de preguntas adicionales 1 y 2:

- Bloque 1 (de la A3 a la A5), hacen referencia a la VP.

- Bloque 2 (de la A6 a la A8), hacen referencia a la VL.

La aplicación de este cuestionario de calidad de vida en pacientes con DMAE, permite valorar propiedades psicométricas y no-psicométricas. En particular, en esta Tesis Doctoral, proporciona una valoración subjetiva de la calidad de vida e impacto visual en pacientes con GA.

### 3.3. Análisis estadístico

Los datos obtenidos se analizaron con el programa SPSS para Windows v.24.0 (SPSS Inc, Chicago, IL). Las variables clínicas y demográficas se recopilaron para cada grupo. Las variables continuas se expresaron como la media  $\pm$  desviación estándar (DE), mientras que las variables categóricas se expresaron a través de frecuencia y porcentaje. Se llevó a cabo estadística descriptiva y se seleccionaron los tests estadísticos paramétricos o no paramétricos en función de la normalidad. A partir del test Shapiro Wilk se identificaron las variables que no seguían una distribución normal, tomando como valor  $p < 0.05$ . Se utilizó el Test U de Mann-Whitney para comparar las variables continuas en ambos grupos. Los resultados de las diferentes subescalas y las puntuaciones para cada pregunta del cuestionario NEI-VFQ-25 versión 2000, se calcularon según se indica en el manual del cuestionario (Mangione, 2000). Para evaluar la relación entre las pruebas de la función visual y el NEI-VFQ-25, se realizó una correlación de Spearman rho. Una regresión lineal múltiple progresiva se llevó a cabo para identificar las pruebas de función visual que ayudaban a predecir de mejor forma los resultados del cuestionario NEI-VFQ-25.

Se realizaron todas las medidas en OD, OI y en visión binocular. Para el estudio únicamente se tuvo en cuenta en el análisis estadístico un ojo de cada paciente (Armstrong, 2013; Newcombe & Duff, 1987; Rosner, 1982). Tanto para los sujetos con GA como los del CG, si ambos ojos cumplían con los criterios de inclusión, se seleccionaba el ojo con mayor AV.

# CAPÍTULO 4

---

## RESULTADOS



RESULTADOS

En la siguiente tabla se muestran las características demográficas y oculares de ambos grupos. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la edad de los sujetos y en la cirugía de cataratas. Los sujetos del CG tenían una edad media de  $65.42 \pm 7.86$  años, mientras que el grupo con GA presentaba una edad media de  $78.53 \pm 8.11$  años. Los sujetos del CG que cumplieron con los criterios de inclusión resultaron ser más jóvenes que los sujetos del grupo con GA.

Características demográficas y oculares de ambos grupos.				
Características	Categoría	GA = 32	CG=31	P valor
Edad (años)	Media (DE)	78.53 ± 8.11	65.42 ± 7.86	0.001*
	95 % IC	(75.61, 81.46)	(62.54, 68.30)	
Sexo, n (%)	Femenino	19 (59%)	17 (55%)	0.801
	Masculino	13 (41%)	14 (45%)	
Cirujía de cataratas, n (%)	Sí	18 (56%)	3 (10%)	0.001 <sup>†</sup>
	No	14 (44%)	28 (90%)	
GA, n (%)	Unilateral	6 (19%)	-	-
	Bilateral	26 (81%)	-	
Localización de la atrofia, n(%)	Central	8 (25%)	-	-
	No-central	24 (75%)	-	
Área atrófica, (mm <sup>2</sup> )	Media (DE)	11.16 ± 11.07	-	-
	95% IC	(6.79, 15.54)	-	
Raza, n (%)	Blanco	32 (100%)	31 (100%)	-
	Otros	0	0	
Etnia, n (%)	Caucasicos	32 (100%)	31 (100%)	-
	Otros	0	0	

\*p<0.01 (Mann-Whitney U test)  
<sup>†</sup>p<0.01 (Pearson Chi Square)  
 Atrofia geográfica (GA); Grupo control (CG); Desviación estándar (DE); Intervalo de Confianza (IC)

Tabla 4.1. Características de los pacientes. DE: desviación estándar; 95%IC: Intervalo de Confianza del 95%.

#### 4.1. Agudeza visual en baja y alta iluminación

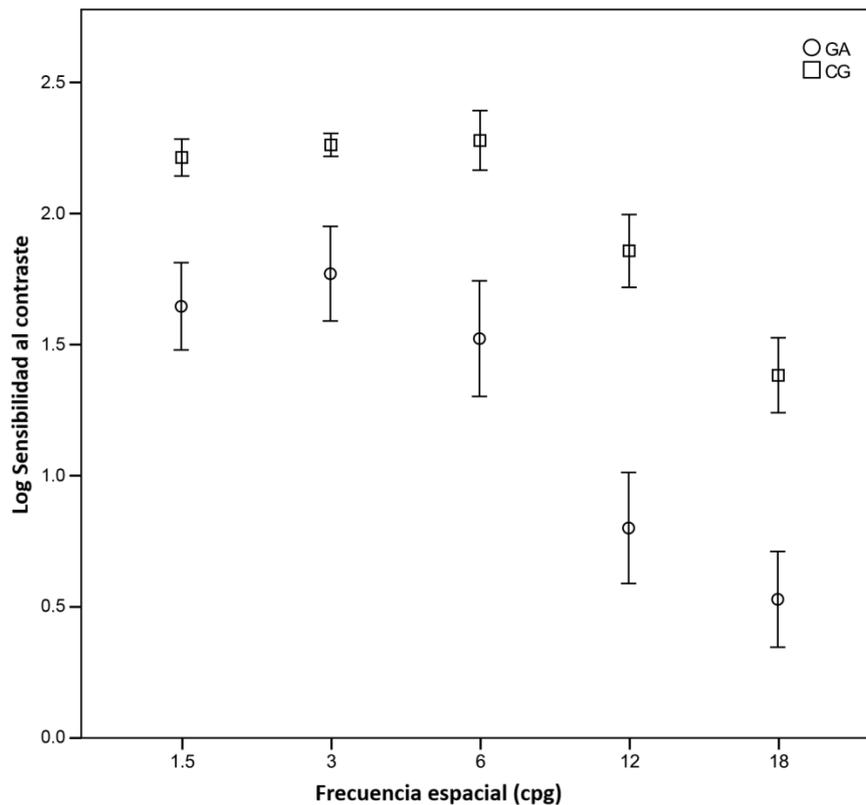
Los resultados obtenidos para ambos grupos en cuanto a la AV en condiciones de iluminación fotópica y LLVA están reflejados en la Tabla 4.2. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos para todas las pruebas realizadas de AV ( $p < 0.0005$ ).

Medidas de Agudeza visual				
Características	Categoría	GA = 32	CG = 31	P valor
NVA (logMAR)	Media (DE)	0.287 ± 0.243	0.006 ± 0.024	0.000 <sup>†</sup>
	95 %IC	(0.199, 0.375)	(-0.003, 0.015)	
BCVA (logMAR)	Media (DE)	0.265 ± 0.220	-0.073 ± 0.080	0.000 <sup>†</sup>
	95 %IC	(0.186, 0.344)	(-0.102, -0.044)	
LLVA (logMAR)	Media (DE)	0.839 ± 0.270	0.291 ± 0.127	0.000 <sup>†</sup>
	95 %IC	(0.742, 0.937)	(0.245, 0.337)	
LLD (logMAR)	Media (DE)	0.574 ± 0.229	0.364 ± 0.100	0.000 <sup>†</sup>
	95 %IC	(0.492, 0.657)	(0.401, 0.327)	
<sup>†</sup> $p < 0.0005$ (Mann-Whitney U test) Agudeza visual en cerca (NVA); Mejor agudeza visual corregida (BCVA); Agudeza visual en baja iluminación (LLVA); Déficit de baja iluminación (LLD); Atrofia geográfica (GA); Grupo control (CG); DE (Desviación estándar); IC (Intervalo de confianza).				

**Tabla 4.2. Valores promedio, desviación estándar e intervalos de confianza de la AV en condiciones de iluminación fotópica en visión próxima y visión de lejos, y AV con baja iluminación, para el grupo GA (Atrofia geográfica) y CG (Grupo control).**

## 4.2. Función de sensibilidad al contraste

La Figura 4.1. muestra la CSF en VL para ambos grupos en condiciones de iluminación fotópicas ( $85 \text{ cd/m}^2$ ). Se encontraron diferencias estadísticamente significativas para todas las frecuencias espaciales estudiadas (1.5, 3.0, 6.0, 12.0, 18.0) cpg ( $p < 0.0005$ ). Los resultados se muestran en la Tabla 4.3.



**Figura 4.1. Función de sensibilidad al contraste (CSF) monocular en visión de lejos para el grupo GA (Atrofia geográfica) y CG (Grupo control) en condiciones fotópicas ( $85 \text{ cd/m}^2$ ), Eje X: Frecuencia espacial (cpg); Eje Y: Logaritmo de la Sensibilidad al contraste (CS). Los resultados están expresados mediante valores promedio. Las barras representan los intervalos de confianza.**

RESULTADOS

Función de sensibilidad al contraste				
Características	Categoría	GA = 32	CG = 31	P valor
<b>Frec. Espacial 1.5 cpg</b>	Media (DE)	1.595 ± 0.533	2.214 ± 0.192	0.000 <sup>†</sup>
<b>(Log CS)</b>	95 %IC	(1.403, 1.787)	(2.143, 2.284)	
<b>Frec. Espacial 3.0 cpg</b>	Media (DE)	1.715 ± 0.576	2.262 ± 0.120	0.000 <sup>†</sup>
<b>(Log CS)</b>	95 %IC	(1.507, 1.923)	(2.218, 2.306)	
<b>Frec. Espacial 6.0 cpg</b>	Media (DE)	1.475 ± 0.645	2.279 ± 0.310	0.000 <sup>†</sup>
<b>(Log CS)</b>	95 %IC	(1.241, 1.709)	(2.165, 2.392)	
<b>Frec. Espacial 12.0 cpg</b>	Media (DE)	0.673 ± 0.555	1.858 ± 0.378	0.000 <sup>†</sup>
<b>(Log CS)</b>	95 %IC	(0.473, 0.873)	(1.719, 1.996)	
<b>Frec. Espacial 18.0 cpg</b>	Media (DE)	0.479 ± 0.430	1.383 ± 0.390	0.000 <sup>†</sup>
<b>(Log CS)</b>	95 %IC	(0.324, 0.6345)	(1.240, 1.526)	

<sup>†</sup> **p<0.0005 (Mann-Whitney U test)**  
 Sensibilidad al contraste (CS); Frecuencia (Frec.); ciclos por grado (cpg); Logaritmo de la sensibilidad al contraste (Log CS); Atrofia geográfica (GA); Grupo control (CG); DE (Desviación estándar); IC (Intervalo de confianza).

**Tabla 4.3. Valores promedio, desviación estándar e intervalos de confianza de la sensibilidad al contraste para las frecuencias espaciales de (1.5, 3.0, 6.0, 12.0, 18.0) cpg, para el grupo GA (Atrofia geográfica) y CG (Grupo control).**

### 4.3. Agudeza visual con diferentes niveles de contraste

Los resultados de la AV al 50 % de contraste se muestran en la Tabla 4.4. Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $p < 0.0005$ ).

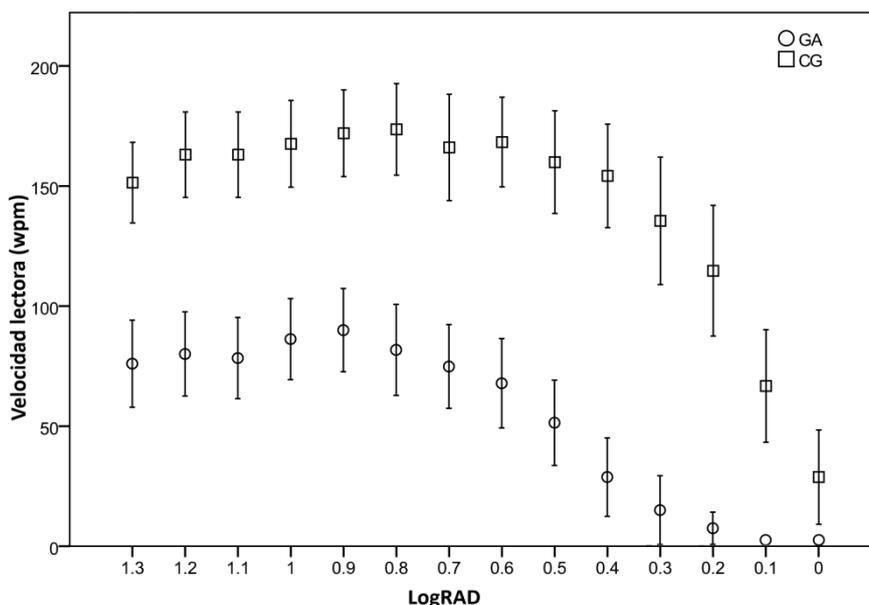
Agudeza visual 50% contraste				
Características	Categoría	GA = 32	CG = 31	P valor
AV 50% contraste	Media(DE)	0.711 ± 0.356	0.249 ± 0.140	0.000 <sup>†</sup>
(logMAR)	95 %IC	(0.583, 0.840)	(0.198, 0.300)	
<sup>†</sup> p<0.0005 (Mann-Whitney U test)				
Agudeza visual (AV); Atrofia geográfica (GA); Grupo control (CG); DE (Desviación estándar); IC (Intervalo de confianza)				

**Tabla 4.4. Valores promedio, desviación estándar e intervalos de confianza de la AV con un contraste del 50%, para el grupo GA (Atrofia geográfica) y CG (Grupo control).**

### 4.4. Velocidad lectora

En la Figura 4.2. se representan los valores de la velocidad lectora para cada tamaño de letra del Test de Radner. Para el análisis se utilizó la máxima velocidad lectora, y el mínimo tamaño de letra que los pacientes eran capaces de leer con la máxima velocidad (CPS). Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.0005$ ) para la máxima velocidad lectora entre ambos grupos, en cambio para el CPS se obtuvo un valor de  $p = 0.214$ . Los resultados obtenidos de la velocidad lectora para ambos grupos se describen en la Tabla 4.5.

RESULTADOS



**Figura 4.2. Curva de velocidad lectora monocular para el grupo GA (Atrofia geográfica) y CG (Grupo control) en condiciones de iluminación fotópicas (85 cd/m<sup>2</sup>), Eje X: Agudeza visual de lectura (logRAD); Eje Y: Velocidad lectora, expresada en palabras por minuto (wpm). Los resultados están expresados mediante valores promedio. Las barras representan los intervalos de confianza.**

Velocidad Lectora. Prueba de Radner.				
Características	Categoría	GA = 32	CG = 31	P valor
Max. velocidad lectora (wpm)	Media(DE)	99.328 ± 57.806	193.806 ± 46.622	0.000 <sup>†</sup>
	95 %IC	(78.487, 120.169)	(176.705, 210.907)	
CPS (logRAD)	Media(DE)	0.872 ± 0.302	0.813 ± 0.293	0.214
	95 %IC	(0.763, 0.981)	(0.705, 0.920)	

<sup>†</sup> p<0.0005(Mann-Whitney U test)

Máxima (Max); palabras por minuto (wpm); Tamaño crítico de letra (CPS); Atrofia geográfica (GA); Grupo control (CG); DE (Desviación estándar); IC (Intervalo de confianza).

**Tabla 4.5. Valores promedio y desviación estándar de la máxima velocidad lectora, expresada en palabras por minuto (wpm), y el mínimo tamaño de letra que se puede leer con la máxima velocidad CPS, para el grupo GA (Atrofia geográfica) y CG (Grupo control) medidos con el test de Radner.**

## 4.5. Microperimetría

Los resultados obtenidos de la integridad macular y la estabilidad de fijación obtenidos con la microperímetro MAIA, están representados en la Tabla 4.6. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ( $p < 0.0005$ ) para ambos grupos, tanto en la sensibilidad macular como en la estabilidad de fijación (Tabla 4.6). En cuanto a la fijación y PRL, el 34% de los pacientes del grupo GA presentaban una fijación foveal, mientras que el en CG, el 100% de los sujetos presentaban una fijación foveal (Tabla 4.7). En el grupo de GA el 47% presentaban una fijación estable, el 28% relativamente inestable y el 25% inestable. En cambio, en el CG el 100% de los sujetos presentaban una fijación estable, los resultados se muestran en la Tabla 4.8.

Microperimetría				
Características	Categoría	GA = 32	CG = 31	P valor
P1 (%)	Media (DE)	58.156 ± 32.886	88.433 ± 12.651	0.000 <sup>†</sup>
	95 %IC	(46.299, 70.013)	(83.709, 93.157)	
95% BCEA(%)	Media(DE)	49.587 ± 75.904	7.793 ± 8.048	0.000 <sup>†</sup>
	95 %IC	(21.244, 77.930)	(4.788, 10.799)	
Sensibilidad macular (dB)	Media(DE)	7.520 ± 6.189	24.045 ± 2.074	0.000 <sup>†</sup>
	95 %IC	(5.250, 9.790)	(23.271, 24.820)	
<sup>†</sup> p<0.0005 (Mann-Whitney U test) Área Elipse Contorno Bivariado (BCEA); Atrofia geográfica (GA); Grupo control (CG); DE (Desviación estándar); IC (Intervalo de confianza); dB (Decibelios).				

**Tabla 4.6. Valores promedio, desviación estándar e intervalos de confianza, de la estabilidad de fijación a partir de los valores de P1 y el 95% BCEA y la sensibilidad macular (dB), para el grupo GA (Atrofia geográfica) y CG (Grupo control).**

RESULTADOS

<b>Fijación y localización del PRL</b>			
<b>Características</b>	<b>Categoría</b>	<b>GA = 32</b>	<b>CG = 31</b>
<b>Fijación n (%)</b>	Foveal	11 (34)	31 (100)
	Extrafoveal	21 (66)	-
<b>Localización PRL n (%)</b>	Fóvea	11 (34)	31 (100)
	Escotoma	7 (22)	-
	Izquierda	4 (13)	-
	Derecha	2 (6)	-
	Arriba	5 (16)	-
	Abajo	3 (9)	-
PRL(Preferred Retinal Locus); Atrofia geográfica(GA); Grupo control (CG)			

**Tabla 4.7. Fijación y localización del PRL (Preferred Retinal Locus), para el grupo GA (Atrofia geográfica) y CG (Grupo control). La localización del PRL se describe a la izquierda, derecha arriba o abajo del escotoma independientemente de la lateralidad del ojo.**

<b>Estabilidad de fijación</b>			
<b>Características</b>	<b>Categoría</b>	<b>GA = 32</b>	<b>CG = 31</b>
<b>Estabilidad de fijación n (%)</b>	Estable	15 (47)	31 (100)
	Relativamente inestable	9 (28)	-
	Inestable	8 (25)	-
	Atrofia geográfica(GA); Grupo control (CG)		

**Tabla 4.8. Estabilidad de fijación, para el grupo GA (Atrofia geográfica) y CG (Grupo control).**

RESULTADOS

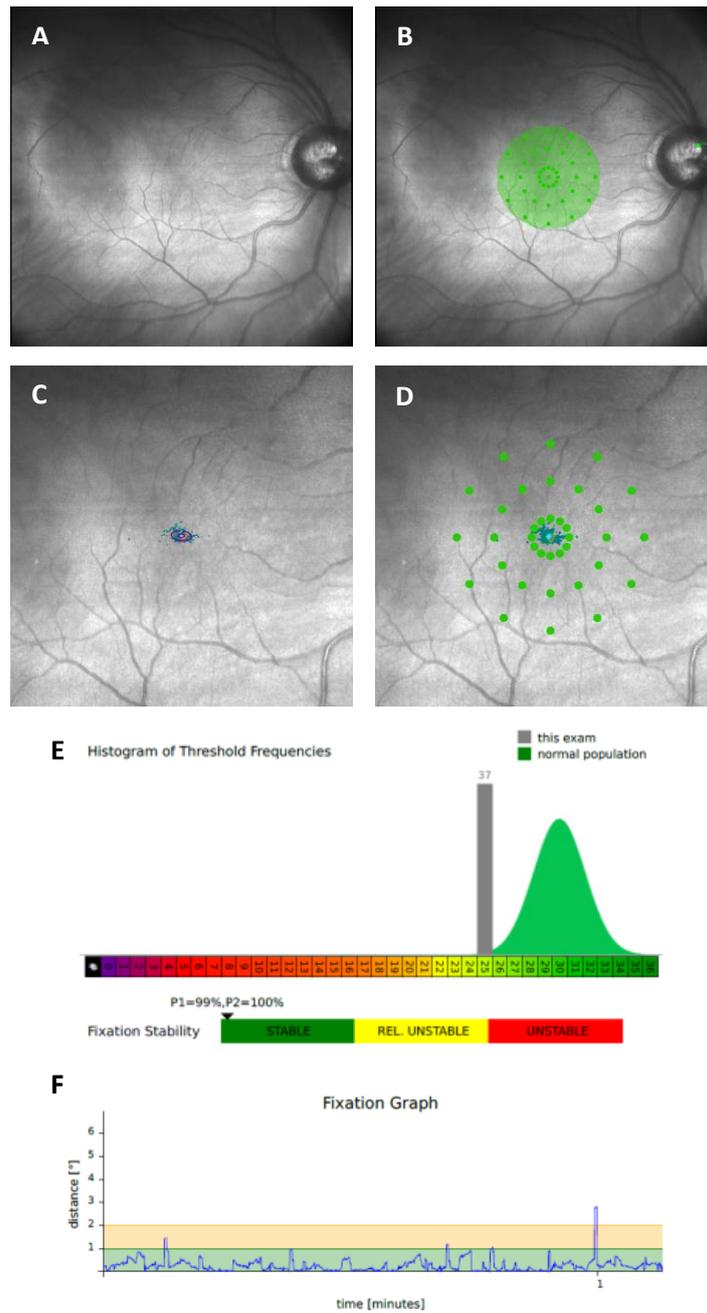
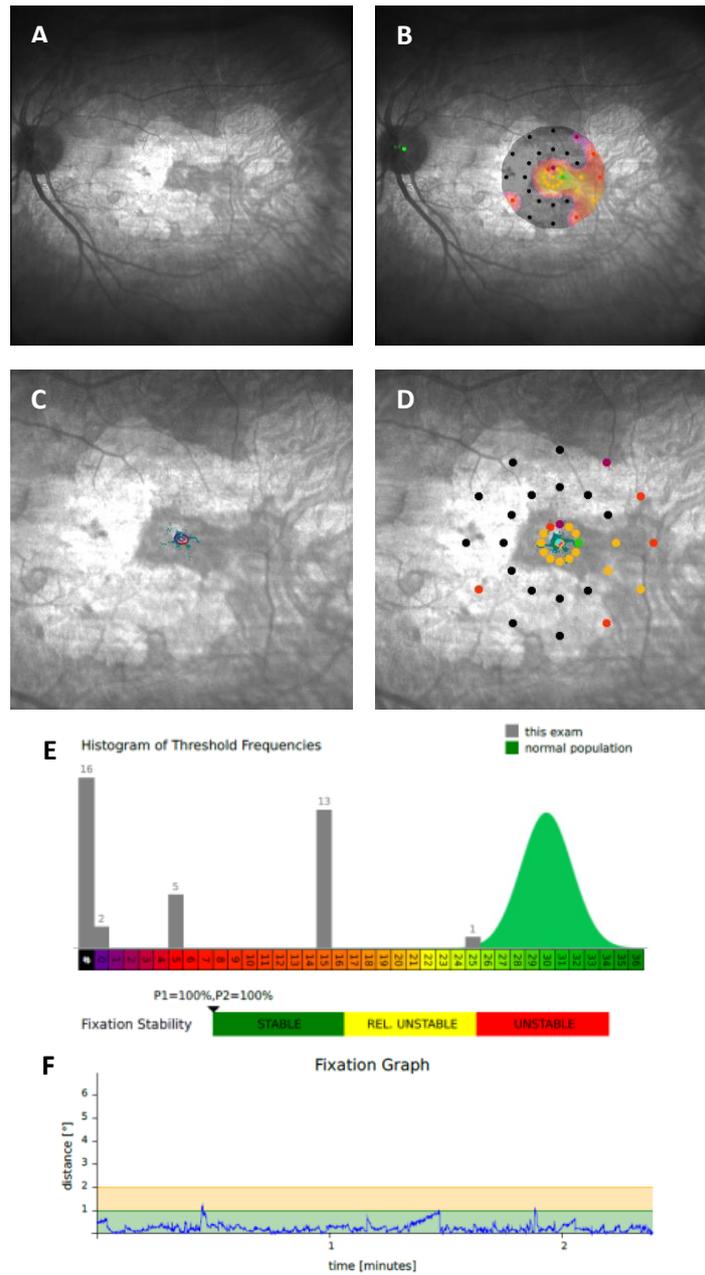


Figura 4.3. Resultados de un paciente del CG realizado con microperímetro MAIA. A.Imagen del fondo de ojo. B.Mapa de sensibilidad macular. C.Mapa de fijación. D.Mapa de puntos evaluados y fijación. E.Histograma de frecuencias y estabilidad de fijación. F.Gráfico de fijación.

RESULTADOS



**Figura 4.4. Resultados de un paciente con GA y fijación central estable realizado con microperímetro MAIA. A.Imagen del fondo de ojo. B.Mapa de sensibilidad macular. C.Mapa de fijación. D.Mapa de puntos evaluados y fijación. E.Histograma de frecuencias y estabilidad de fijación. F.Gráfico de fijación.**

RESULTADOS

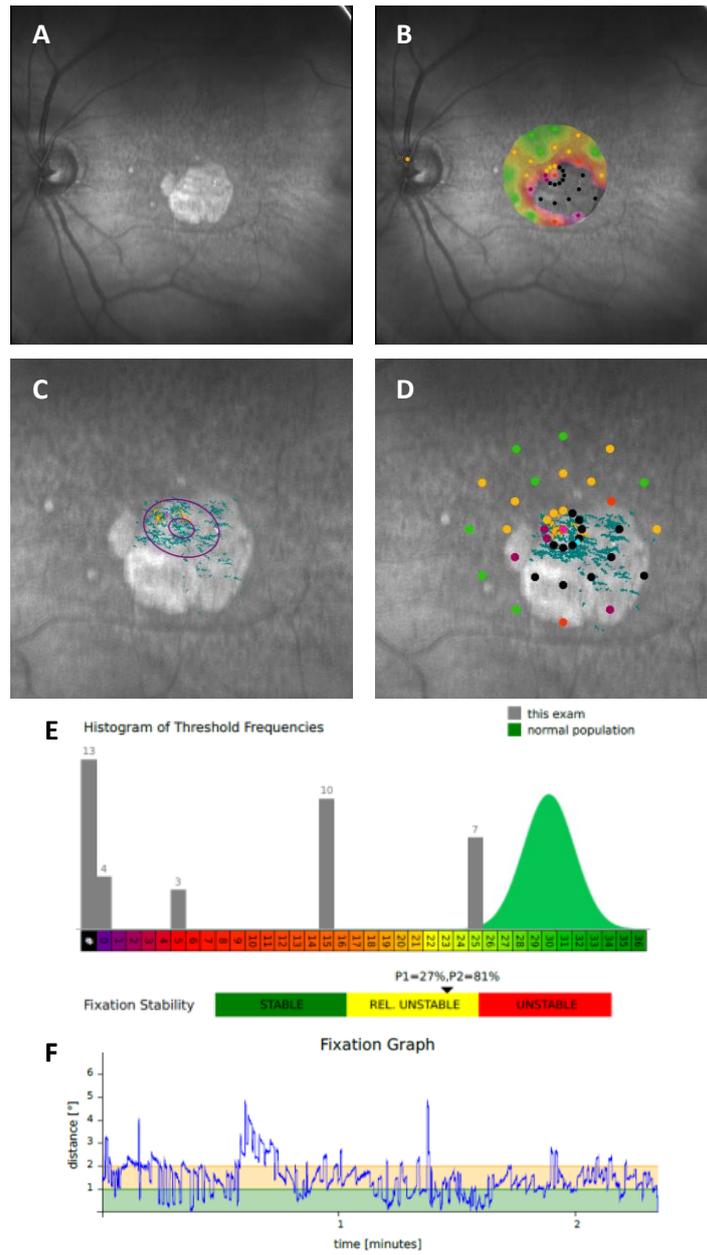


Figura 4.5. Resultados de un paciente con GA y fijación relativamente inestable, realizado con microperímetro MAIA. A.Imagen del fondo de ojo. B.Mapa de sensibilidad macular. C.Mapa de fijación. D.Mapa de puntos evaluados y fijación. E.Histograma de frecuencias y estabilidad de fijación. F.Gráfico de fijación.

RESULTADOS

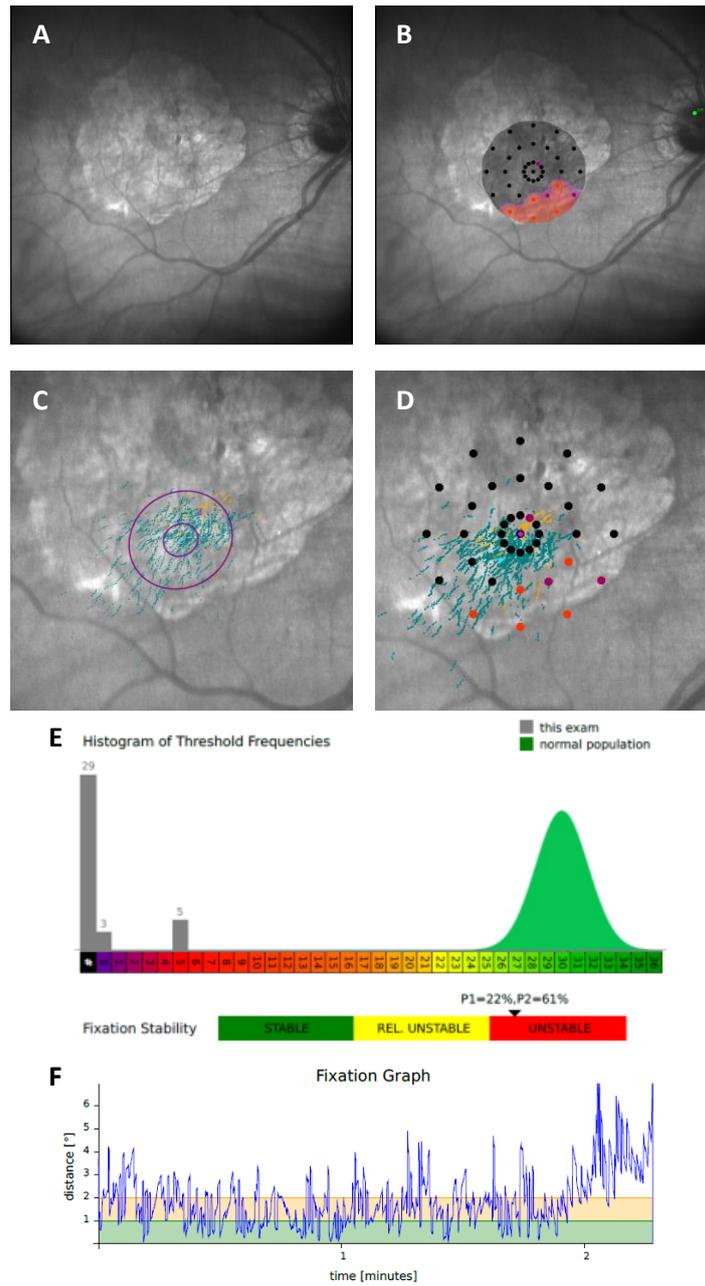


Figura 4.6. Resultados de un paciente con GA y fijación inestable realizado con microperímetro MAIA. A.Imagen del fondo de ojo. B.Mapa de sensibilidad macular. C.Mapa de fijación. D.Mapa de puntos evaluados y fijación. E.Histograma de frecuencias y estabilidad de fijación. F.Gráfico de fijación.

## 4.6. Autofluorescencia

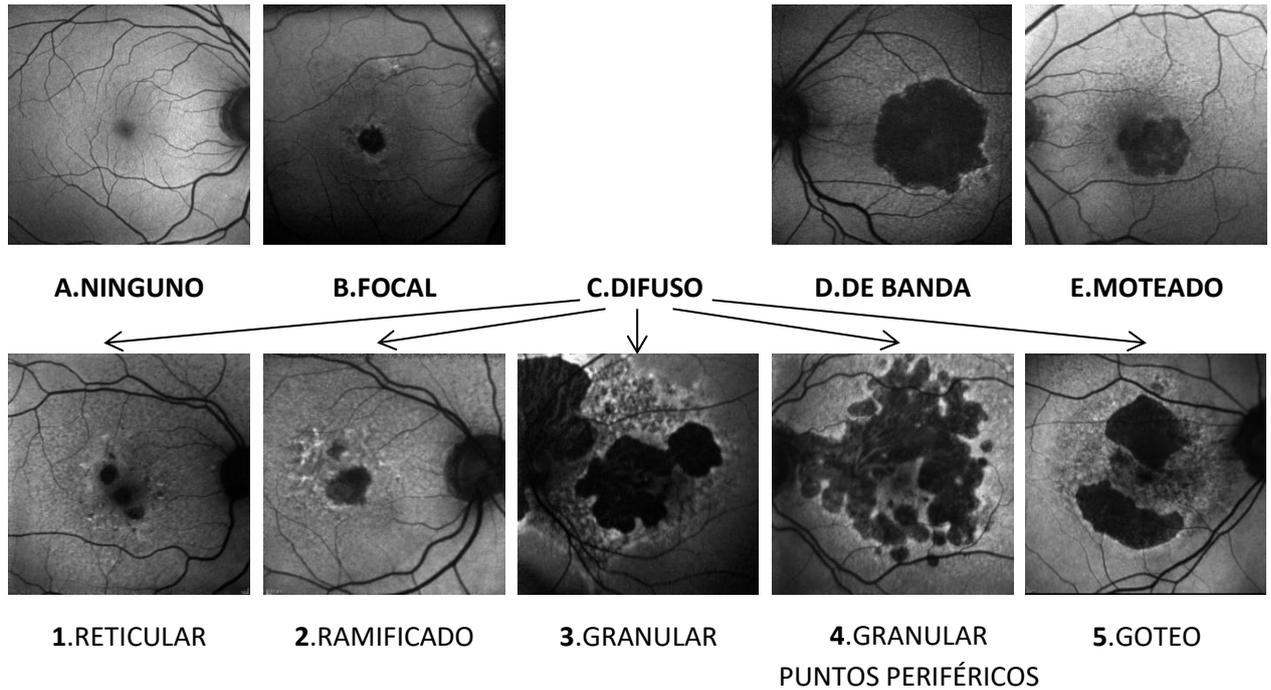
A partir de las imágenes de FAF se calculó el área de atrofia en los sujetos con GA. Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 4.9. Los pacientes con GA presentaban zonas alrededor de la atrofia de hiper-autofluorescencia, y zonas de hipo-autofluorescencia que representaban las zonas atróficas. Los patrones de FAF están representados en la Tabla 4.10. Además en la Figura 4.7 se puede observar una imagen de cada uno de los patrones de FAF obtenidos en los sujetos del grupo GA. Como era de esperar no se observa ningún patrón de FAF en el CG.

Autofluorescencia			
Características	Categoría	GA = 32	CG = 31
Área atrófica (mm <sup>2</sup> )	Media (DE)	11.163 ± 11.068	-
	95% IC	(6.785, 15.542)	-
Atrofia geográfica (GA); Grupo control (CG); DE (Desviación estándar); IC (Intervalo de confianza)			

**Tabla 4.9. Valores promedio, desviación estándar e intervalos de confianza, del área de atrofia para el grupo GA (Atrofia geográfica).**

Patrones de FAF			
Características	Categoría	GA = 32	CG = 31
Patrones FAF n (%)	Focal	4 (13)	-
	Difuso	18 (56)	-
	De banda	8 (25)	-
	Moteado	2 (6)	-
Autofluorescencia (FAF); Atrofia geográfica(GA); Grupo control (CG)			

**Tabla 4.10. Patrones de FAF para el grupo GA (Atrofia geográfica).**



**Figura 4.7. Patrones de FAF hiper-autofluorescencia. A.NINGUNO.** Sin incremento de FAF, sujeto del CG. Patrones con hiper-autofluorescencia divididos en 4 grupos; **B.FOCAL:** Hiper-autofluorescencia únicamente en el margen de la zona atrófica en un único punto o puntos individuales pequeños, **D.DE BANDA:** Hiper-autofluorescencia formando un anillo alrededor de la zona atrófica. **E.MOTEADO:** Hiper-autofluorescencia laminar homogénea, **C.DIFUSO:** Hiper-autofluorescencia en el margen de la zona atrófica o en cualquier otra zona. Este último grupo está dividido en 5 grupos diferentes en función de la apariencia de las características de la FAF.

**1.RETICULAR.** Estructuras lineales en forma de caminos preferiblemente con orientación radial.

**2.RAMIFICADO.** Ramificación de hiper-autofluorescencia. **3.GRANULAR.** Granuloso, polvoriento, heterogéneo. **4.GRANULAR PUNTOS PERIFÉRICOS.** Granuloso en el margen de la zona atrófica, con puntos de hiper-autofluorescencia bien definidos por otras zonas.

**5.GOTEIO.** Atrofia grisácea, alta intensidad de hiper-autofluorescencia en el margen de la zona de atrofia filtrándose hacia la periferia.

## 4.7 Tomografía de coherencia óptica

Se realizó la OCT para obtener el mapa del espesor macular central de cada uno de los pacientes. Para el análisis sólo se tuvo en cuenta el espesor de la zona foveal (1mm) y la zona parafoveal correspondiente a los 3mm centrados en la fovea. No se obtuvieron diferencias significativas entre ambos grupos en la zona foveal ( $p>0.05$ ), en cambio se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre todas la zonas evaluadas de la zona parafoveal ( $p<0.0005$ ). Los resultados están representados en la Tabla 4.11.

Espesor macular central				
Características	Categoría	GA = 32	CG = 31	P valor
CST foveal ( $\mu\text{m}$ )	Media (DE)	254.719 $\pm$ 57.732	278.677 $\pm$ 19.156	0.790
	95 %IC	(233.904, 275.533)	(271.651, 285.704)	
CST N1 ( $\mu\text{m}$ )	Media (DE)	311.125 $\pm$ 36.761	342.839 $\pm$ 15.803	0.000 <sup>†</sup>
	95 %IC	(297.871, 324.379)	(337.042, 348.635)	
CST T1 ( $\mu\text{m}$ )	Media (DE)	302.406 $\pm$ 38.632	328.935 $\pm$ 16.565	0.000 <sup>†</sup>
	95 %IC	(288.478, 316.335)	(322.859, 335.012)	
CST S1 ( $\mu\text{m}$ )	Media (DE)	318.188 $\pm$ 41.520	340.258 $\pm$ 14.104	0.000 <sup>†</sup>
	95 %IC	(303.218, 333.157)	(335.085, 345.432)	
CST I1 ( $\mu\text{m}$ )	Media (DE)	310.375 $\pm$ 38.052	337.613 $\pm$ 17.,802	0.000 <sup>†</sup>
	95 %IC	(296.656, 324.094)	(331.083, 344.143)	

<sup>†</sup>  $p<0.0005$  (Mann-Whitney U test)

Espesor macular central (CST); Espesor central zona nasal (CST N1); Espesor central zona temporal (CST T1); Espesor central zona superior (CST S1); Espesor central zona inferior (CST I1); Atrofia geográfica(GA); Grupo control (CG)

**Tabla 4.11. Valores promedio, desviación estándar e intervalos de confianza, del espesor central de la retina, para el grupo GA (Atrofia geográfica) y CG (Grupo control).**

RESULTADOS

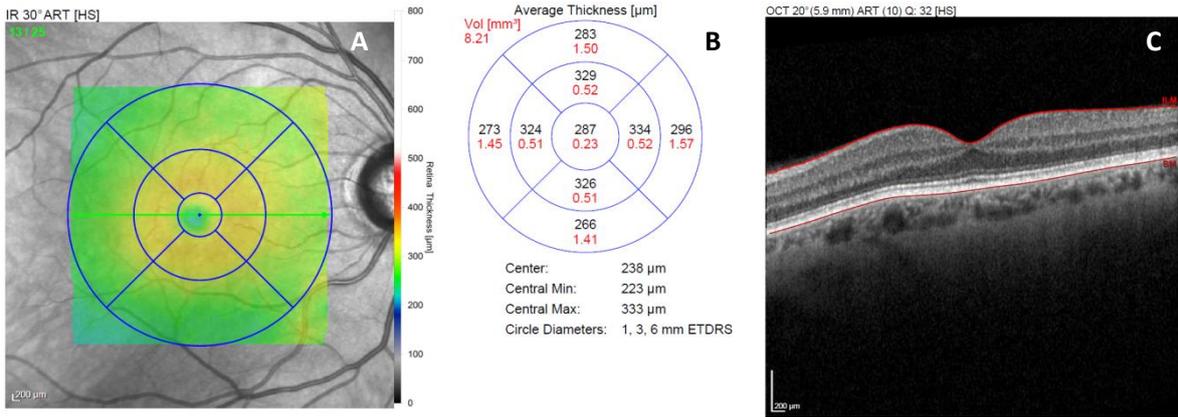


Figura 4.8. Examen realizado con HRA-OCT-Spectralis a un paciente del grupo control. A.Mapa de espesor macular central de la retina. B.Valores promedio del espesor representados en cada cuadrante de la rejilla circular ETDRS (1, 3, 6 mm). C.Imagen de corte horizontal en OCT.

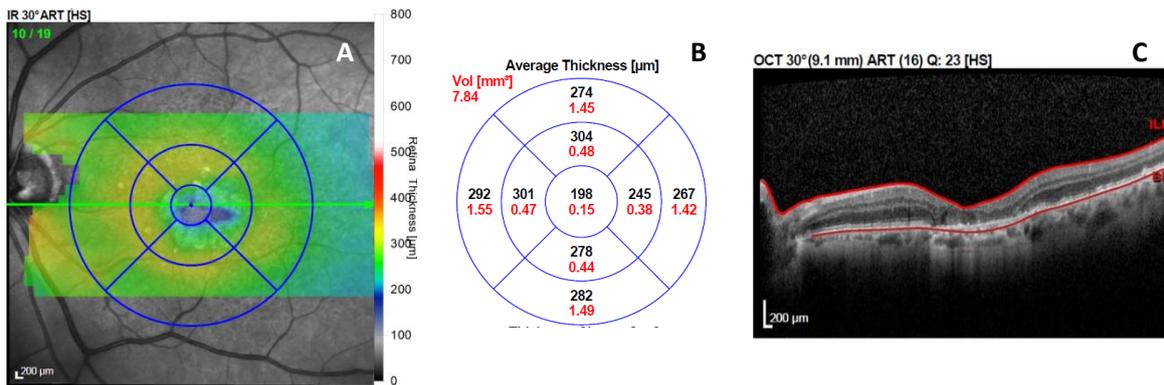


Figura 4.9. Examen realizado con HRA-OCT-Spectralis a un paciente del grupo con GA. A.Mapa de espesor macular central de la retina. B.Valores promedio del espesor representados en cada cuadrante de la rejilla circular ETDRS (1, 3, 6 mm). C.Imagen de corte horizontal en OCT.

#### **4.8 Cuestionario de calidad de vida NEI VFQ-25**

Todos los pacientes fueron sometidos a un test subjetivo para valorar diferentes aspectos sobre la calidad visual y calidad de vida. El cuestionario denominado *NEI-VFQ-25 Version 2000* (ANEXO II). Los resultados se muestran en la Tabla 4.12. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas para ambos grupos en todas las puntuaciones y las sub-escalas analizadas.

RESULTADOS

Cuestionario NEI-VFQ-25				
Características	Categoría	GA = 32	CG = 31	P valor
Puntuación general	Media (DE)	46.674 ± 16.343	89.616 ± 3.191	0.000 <sup>†</sup>
	95 %IC	(40.781, 52.566)	(88.446, 90.787)	
Puntuación actividades visión próxima	Media (DE)	30.599 ± 22.291	96.640 ± 4.861	0.000 <sup>†</sup>
	95 %IC	(22.562, 38.636)	(94.857, 98.423)	
Puntuación actividades visión lejana	Media (DE)	38.151 ± 20.056	96.774 ± 3.521	0.000 <sup>†</sup>
	95 %IC	(30.920, 45.382)	(95.483, 98.066)	
Conducción	Media (DE)	23.611 ± 8.814	57.4047 ± 8.028	0.001 <sup>*</sup>
	95 %IC	(4.212, 43.011)	(53.415, 61.400)	
Visión general	Media (DE)	50.000 ± 17.598	76.774 ± 7.478	0.000 <sup>†</sup>
	95 %IC	(43.655, 56.345)	(74.031, 79.517)	
Salud mental	Media (DE)	39.063 ± 25.548	87.903 ± 7.205	0.000 <sup>†</sup>
	95 %IC	(29.851, 48.274)	(85.260, 90.546)	
Dificultades rutinarias	Media (DE)	25.391 ± 28.128	99.194 ± 4.490	0.000 <sup>†</sup>
	95 %IC	(15.250, 35.532)	(97.547, 100.841)	
Dependencia	Media (DE)	50.521 ± 29.855	99.194 ± 4.490	0.000 <sup>†</sup>
	95 %IC	(39.757, 61.285)	(97.547, 100.841)	
Salud general	Media (DE)	34.375 ± 19.828	76.613 ± 18.184	0.004 <sup>*</sup>
	95 %IC	(27.226, 41.524)	(69.943, 83.283)	
Bienestar social	Media (DE)	61.328 ± 18.061	99.194 ± 4.490	0.000 <sup>†</sup>
	95 %IC	(54.816, 67.840)	(97.547, 100.841)	
Visión periférica	Media (DE)	61.719 ± 20.065	99.194 ± 4.490	0.000 <sup>†</sup>
	95 %IC	(54.485, 68.953)	(97.547, 100.841)	
Visión del color	Media (DE)	63.281 ± 23.746	99.194 ± 4.490	0.000 <sup>†</sup>
	95 %IC	(54.720, 71.843)	(97.547, 100.841)	
Daño ocular	Media (DE)	49.219 ± 23.318	94.355 ± 7.799	0.000 <sup>†</sup>
	95 %IC	(40.812, 57.626)	(91.494, 97.215)	

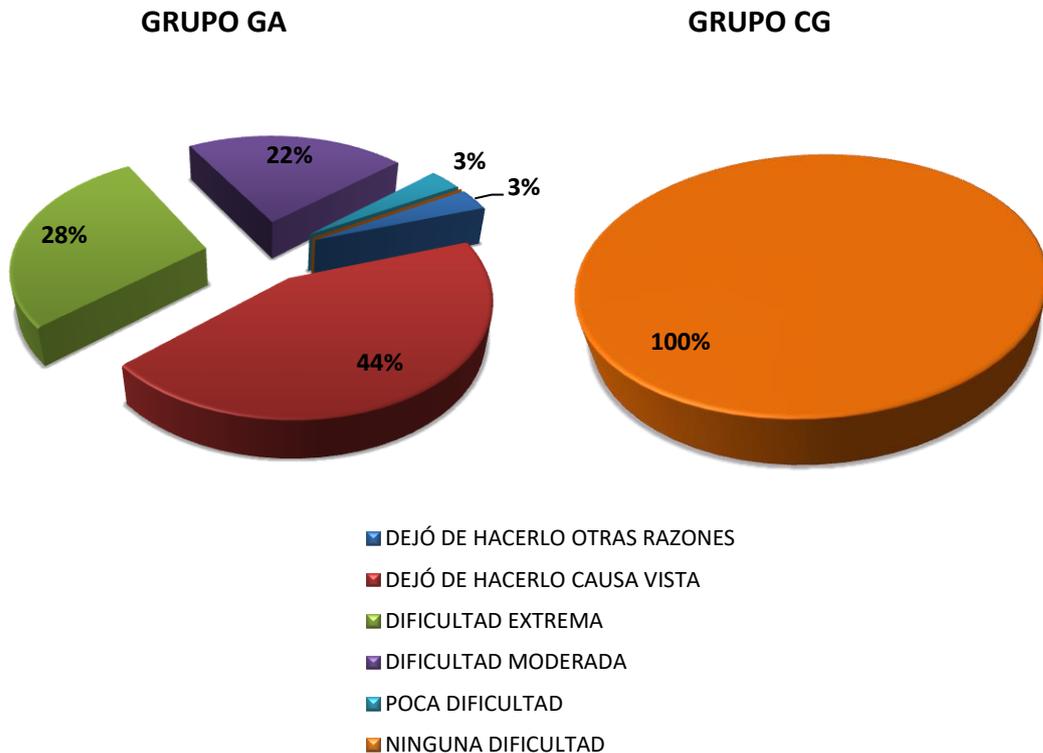
\*p<0.01 (Mann-Whitney U test)  
<sup>†</sup>p<0.0005 (Mann-Whitney U test)  
 Atrofia geográfica (GA); grupo control (CG); DE (Desviación estándar); IC (Intervalo de confianza)

Tabla 4.12. Valores promedio, desviación estándar e intervalos de confianza, de los resultados del cuestionario NEI-VFQ-25, para el grupo GA (Atrofia geográfica) y CG (Grupo control).

Los resultados de los porcentajes de las diferentes subescalas del cuestionario NEI-VFQ-25 se muestran gráficamente a continuación:

## Actividades Visión Próxima

- ¿Qué grado de dificultad tiene para leer la letra impresa normal de los periódicos?
- ¿Qué grado de dificultad tiene para realizar trabajos o aficiones que exigen que vea bien de cerca, como cocinar, coser, arreglar cosas en casa o usar herramientas?
- A causa de su vista, ¿qué grado de dificultad tiene para encontrar algo en una estantería llena de cosas?
- ¿Qué grado de dificultad tiene para leer la letra pequeña de un listín telefónico, del frasco de un medicamento o de impresos oficiales cuando lleva las gafas puestas?
- ¿Qué grado de dificultad tiene a causa de su vista para comprobar si las facturas que recibe son correctas?
- ¿Qué grado de dificultad tiene a causa de su vista para comprobar si las facturas que recibe son correctas?



# Actividades Visión Lejana

-¿Qué grado de dificultad tiene para leer las señales de tráfico o los nombres de las tiendas?

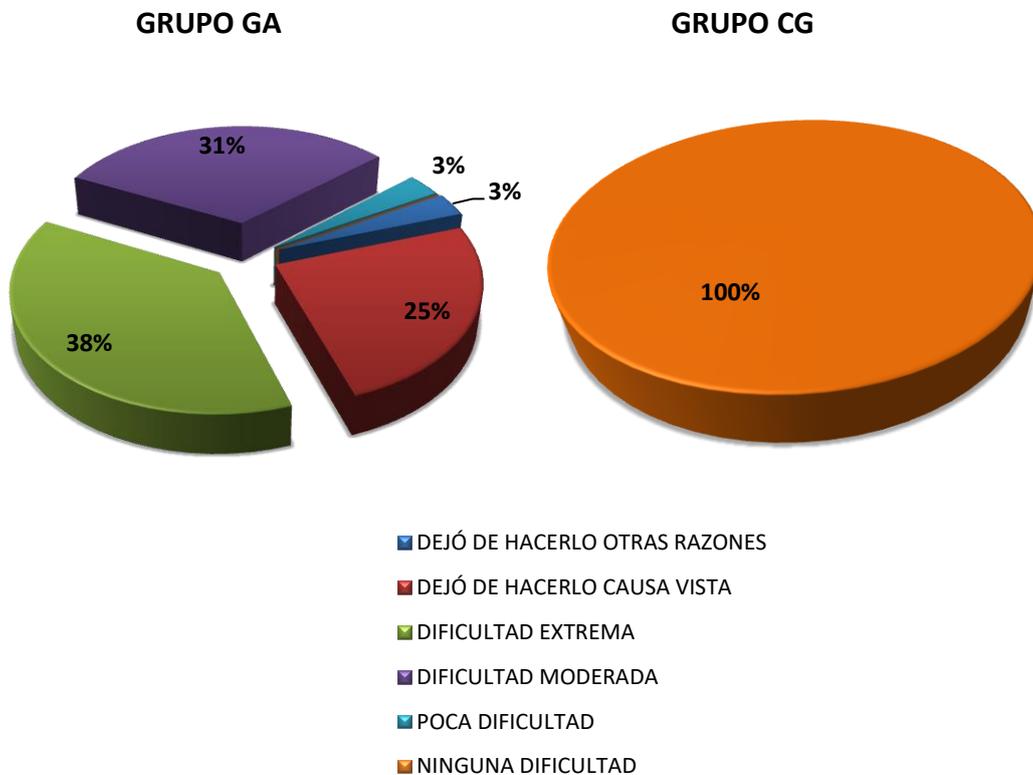
-A causa de su vista, ¿qué grado de dificultad tiene para bajar escalones, escaleras o bordillos con poca luz o de noche?

-A causa de su vista, ¿qué grado de dificultad tiene para ir a ver películas, obras de teatro o acontecimientos deportivos?

-¿Qué grado de dificultad tiene a causa de su vista para distinguir personas que conoce desde el otro lado de la habitación?

¿Qué grado de dificultad tiene a causa de su vista para practicar deportes activos u otras actividades al aire libre que le gusten (como el golf, los bolos, correr o pasear)?

¿Qué grado de dificultad tiene a causa de su vista para ver y disfrutar programas de TV?



# Conducción

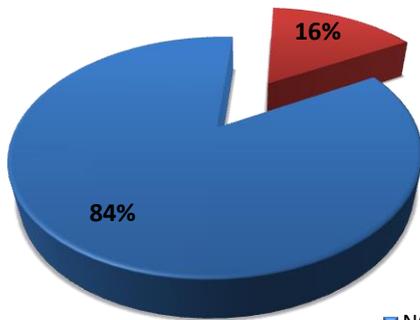
-Ahora quisiera hacerle unas preguntas sobre la conducción. ¿Conduce actualmente, al menos de vez en cuando?

-SI CONDUCE ACTUALMENTE: ¿Qué grado de dificultad tiene al conducir de día por lugares que le son familiares?

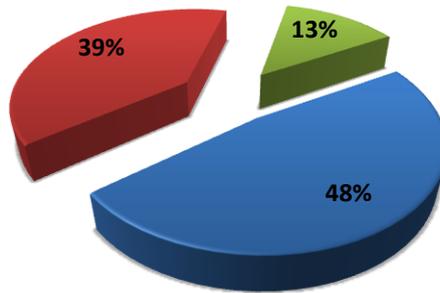
-¿Qué grado de dificultad tiene al conducir de noche?

-¿Qué grado de dificultad tiene al conducir en condiciones difíciles, tales como mal tiempo, durante las horas punta, en la autopista, o con tráfico de la ciudad?

## GRUPO GA

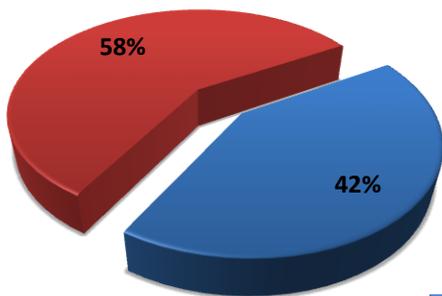


■ NO CONDUCE  
■ CONDUCE

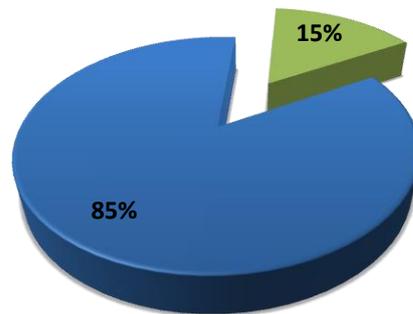


■ NUNCA  
■ A CAUSA DE LA VISTA  
■ POR OTRAS RAZONES

## GRUPO CG



■ NO CONDUCE  
■ CONDUCE

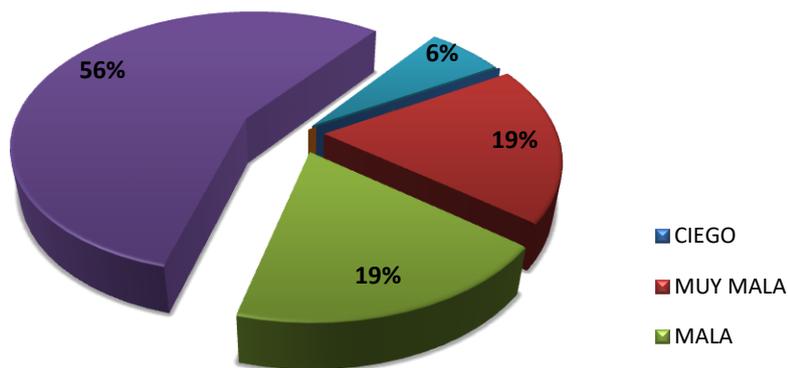


■ NUNCA  
■ POR OTRAS RAZONES

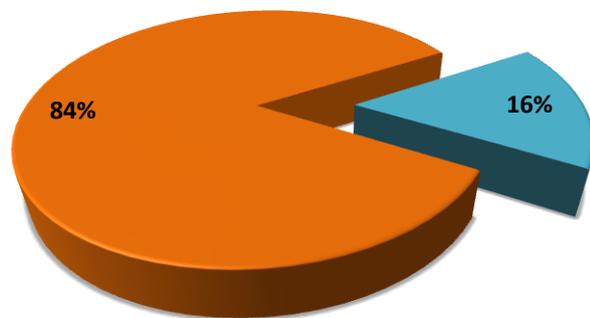
## Visión general

-Actualmente, ¿diría usted la vista de sus dos ojos (con gafas o lentes de contacto, si las lleva) es excelente, buena, regular, mala, muy mala o está completamente ciego/a?

**GRUPO GA**



**GRUPO CG**



# Salud mental

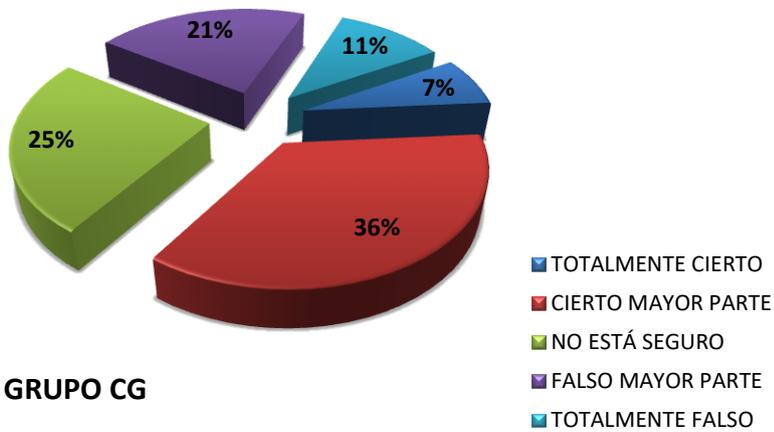
-¿Con qué frecuencia le preocupa su vista?

-Me preocupa hacer cosas que puedan avergonzarme a mí o a los demás, a causa de mi vista

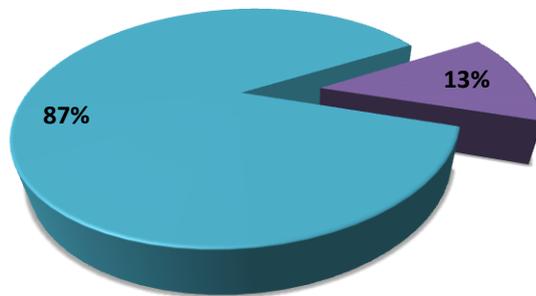
- Me siento frustrado/a muchas veces a causa de mi vista

-Tengo mucho menos control sobre lo que hago, a causa de mi vista

**GRUPO GA**



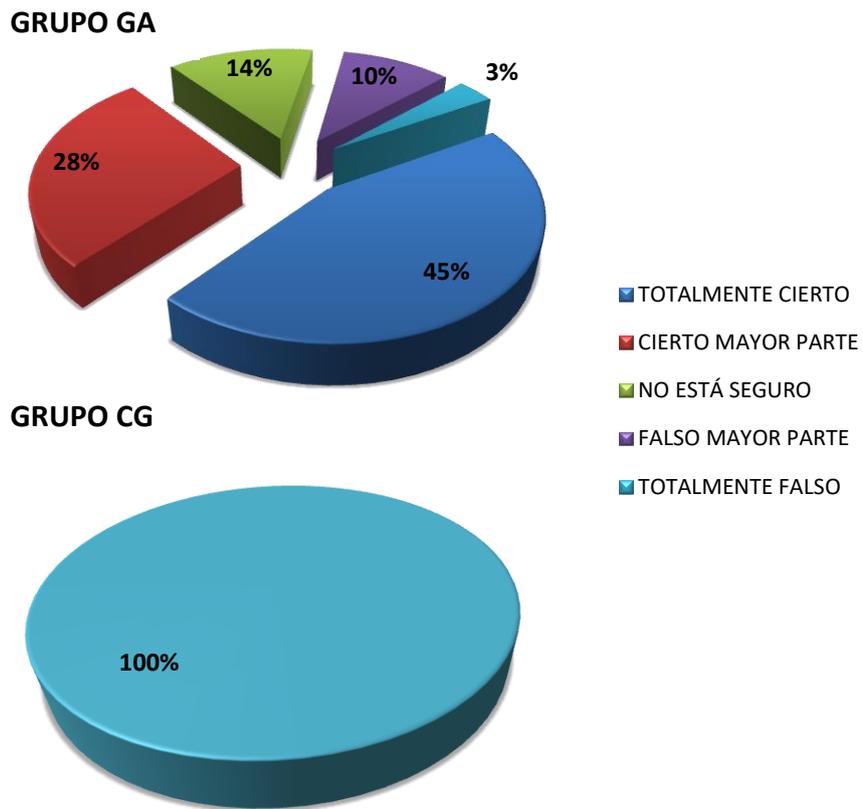
**GRUPO CG**



## Dificultades rutinarias

-¿Consigue menos cosas de las que le gustaría a causa de su vista?

-¿Está limitado/a respecto al periodo de tiempo que puede usted trabajar o realizar otras actividades a causa de su vista?



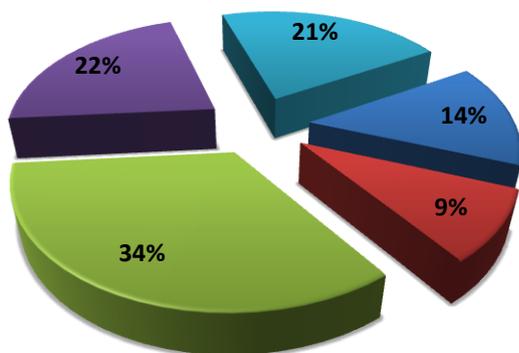
# Dependencia

-Me quedo en casa la mayor parte del tiempo a causa de mi vista.

-A causa de mi vista, tengo que fiarme demasiado de lo que otras personas me dicen.

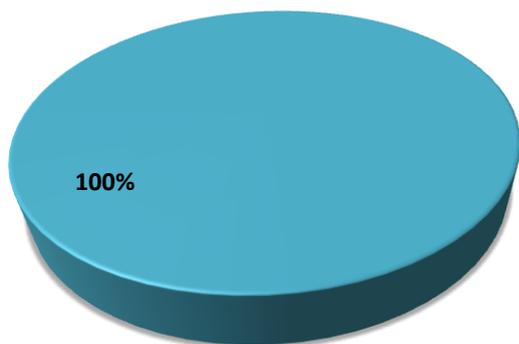
-Necesito mucha ayuda de los demás a causa de mi vista.

**GRUPO GA**



- TOTALMENTE CIERTO
- CIERTO MAYOR PARTE
- NO ESTÁ SEGURO
- FALSO MAYOR PARTE
- TOTALMENTE FALSO

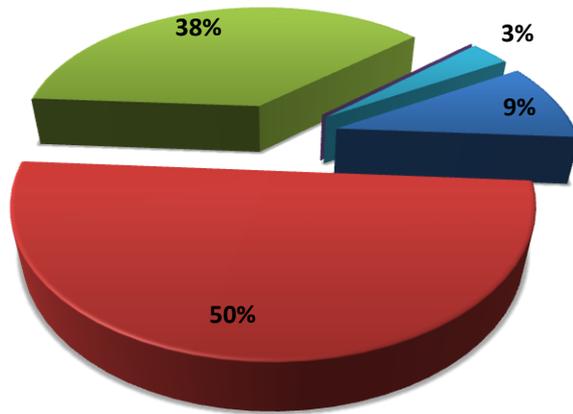
**GRUPO CG**



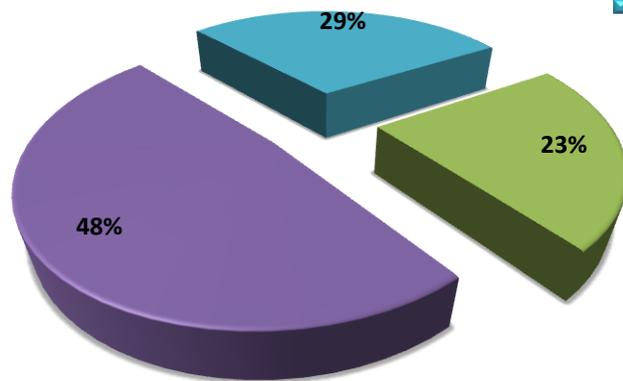
# Salud general

-En general, diría que su salud en conjunto es:

**GRUPO GA**



**GRUPO CG**



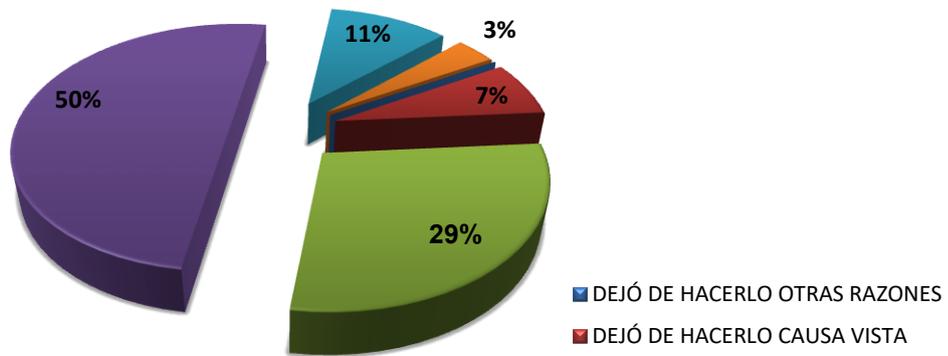
- MALA
- REGULAR
- BUENA
- MUY BUENA
- EXCELENTE

## Bienestar social

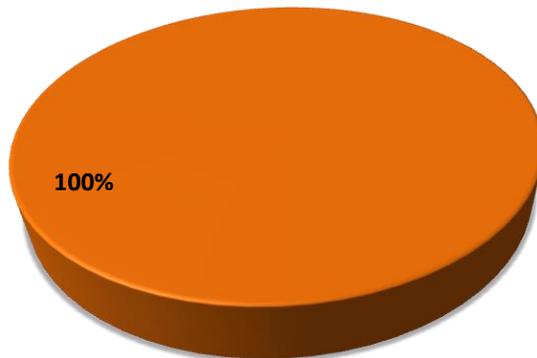
-A causa de su vista, ¿qué grado de dificultad tiene para relacionarse con gente en sus casas, en fiestas o en restaurantes?

-A causa de su vista, ¿qué grado de dificultad tiene para ver cómo reacciona la gente a lo que usted dice?

**GRUPO GA**



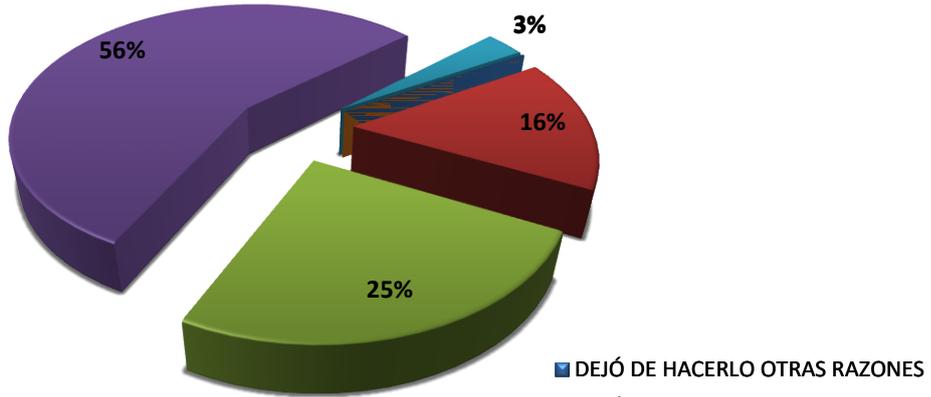
**GRUPO CG**



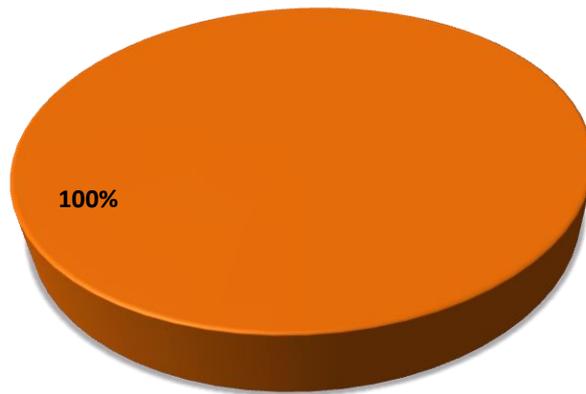
# Visión periférica

A causa de su vista, ¿qué grado de dificultad tiene para notar objetos que están a los lados mientras camina?

**GRUPO GA**



**GRUPO CG**

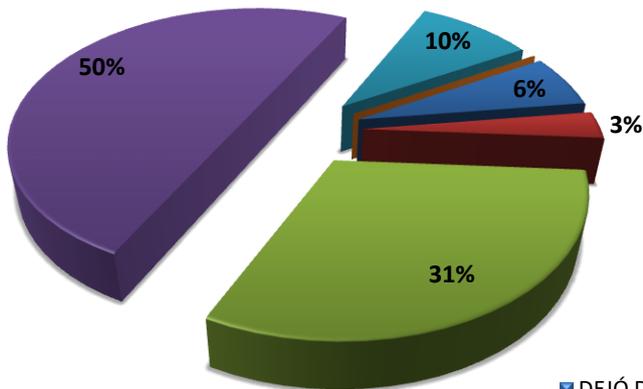


- DEJÓ DE HACERLO OTRAS RAZONES
- DEJÓ DE HACERLO CAUSA VISTA
- DIFICULTAD EXTREMA
- DIFICULTAD MODERADA
- POCA DIFICULTAD
- NINGUNA DIFICULTAD

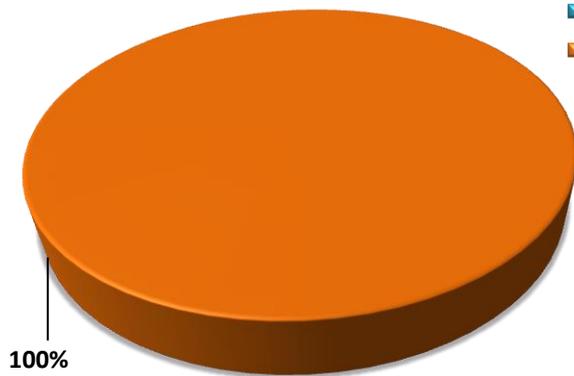
# Visión del color

-A causa de su vista, ¿qué grado de dificultad tiene para escoger y combinar su propia ropa?

**GRUPO GA**



**GRUPO CG**



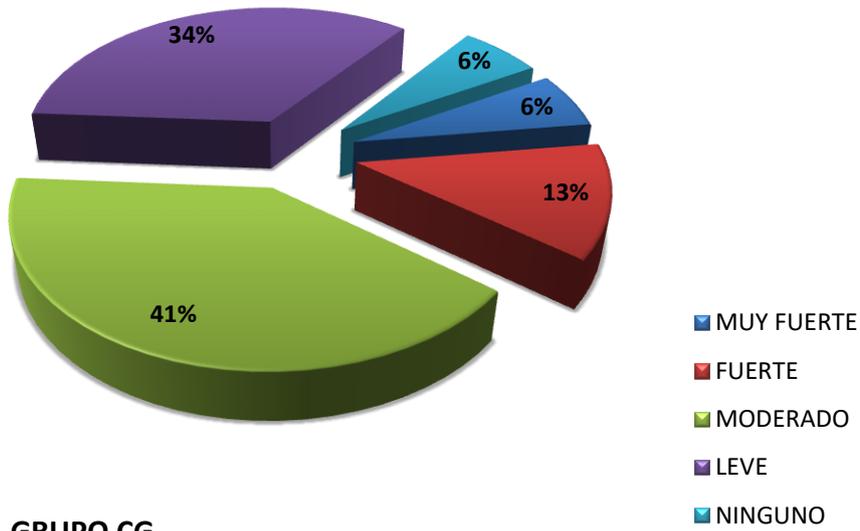
- DEJÓ DE HACERLO OTRAS RAZONES
- DEJÓ DE HACERLO CAUSA VISTA
- DIFICULTAD EXTREMA
- DIFICULTAD MODERADA
- POCA DIFICULTAD
- NINGUNA DIFICULTAD

# Daño ocular

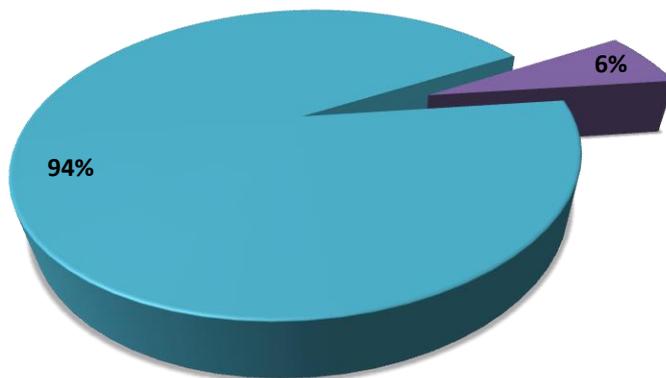
-¿Cuánto dolor o molestias ha tenido en los ojos y alrededor de ellos (por ejemplo, escozor, picor o dolor agudo)?

-¿Hasta qué punto su dolor o molestias en los ojos o alrededor de ellos, por ejemplo, escozor, picor o dolor agudo, le impiden hacer lo que le gustaría estar haciendo?

**GRUPO GA**



**GRUPO CG**



#### 4.9. Tests de función visual versus NEI-VFQ-25

Las siguientes tablas muestran la correlación entre los tests utilizados para evaluar la función visual y el NEI-VFQ-25 (puntuación general y puntuación de actividades de VP y VL). En el grupo GA los tests de la función visual: máxima velocidad lectora, CSF, fijación, sensibilidad macular y el área atrófica, mostraron una correlación significativa con todas las puntuaciones del NEI-VFQ-25 analizadas (Tabla 4.13). La máxima correlación positiva se obtuvo entre la máxima velocidad lectora y la puntuación general del NEI-VFQ-25  $r=0.787$  ( $p<0.0005$ ), mientras que la máxima correlación negativa se obtuvo entre el área de atrofia y la puntuación general del NEI-VFQ-25  $r=-0.689$  ( $p<0.0005$ ).

La Tabla 4.14 muestra la única correlación encontrada para el CG entre NVA y la puntuación de las actividades en visión lejana del NEI-VFQ-25. Cuando se analizaron todos los pacientes en conjunto como un único grupo, todos los tests de función visual mostraron una correlación significativa, excepto CST y CPS. Los resultados se muestran en la Tabla 4.15. La máxima correlación positiva se obtuvo entre la sensibilidad macular y la puntuación de las actividades de lejos  $r=0.827$  ( $p<0.0005$ ), seguida de la puntuación general del NEI-VFQ-25  $r=0.818$  ( $p<0.0005$ ).

En la Tabla 4.16. se muestran los resultados de la regresión jerárquica múltiple para el grupo de GA. Los tests de la función visual que representan la máxima variación en la puntuación total del NEI-VFQ-25 son la máxima velocidad lectora ( $R^2= 0.468$   $p<0.0005$ ) y el área de atrofia ( $R^2= 0.639$   $p<0.01$ ). En la puntuación de las actividades en VP, la máxima variación se obtuvo en la máxima

velocidad lectora ( $R^2 = 0.478$   $p < 0.0005$ ) seguida del área de atrofia. Por último, en la puntuación de las actividades en VL la máxima variación se obtuvo para la máxima velocidad lectora ( $R^2 = 0.335$   $p < 0.0005$ ), seguido del área de atrofia ( $R^2 = 0.527$   $p < 0.01$ ) y la sensibilidad macular ( $R^2 = 0.602$   $p < 0.05$ ). La edad no se incluyó como factor en el análisis ya que no existía correlación con ninguna de las variables.

Asociación entre tests de función visual y NEI VFQ-25 en GA			
Medida	Puntuación general	Puntuación actividades visión próxima	Puntuación actividades visión lejana
<b>Agudeza Visual</b>			
NVA	-0.275(0.128)	-0.121(0.511)	-0.169(0.355)
BCVA	-0.177(0.332)	-0.187(0.305)	-0.124(0.499)
LLVA	-0.340(0.057)	-0.343(0.055)	-0.281(0.119)
LLD	-0.248(0.171)	-0.275(0.128)	-0.254(0.160)
<b>Velocidad lectora</b>			
CPS	-0.051(0.781)	-0.132(0.472)	0.023(0.900)
Max. Velocidad Lectora	0.787(0.000) <sup>†</sup>	0.782(0.000) <sup>†</sup>	0.660(0.000) <sup>†</sup>
<b>Sensibilidad al contraste</b>			
CS frecuencia espacial 3	0.441(0.013)*	0.370(0.040)*	0.292(0.110)
CS frecuencia espacial 6	0.524(0.002) <sup>†</sup>	0.410(0.022)*	0.376(0.037)*
<b>Microperimetría</b>			
Fijación P1	0.379(0.032)*	0.430(0.014)*	0.358(0.045)*
Sensibilidad macular	0.484(0.005)**	0.480(0.005)**	0.544(0.001)**
95% BCEA	-0.329(0.076)	-0.351(0.57)	-0.332(0.073)
<b>Autofluorescencia</b>			
Área de atrofia	-0.689(0.000) <sup>†</sup>	-0.601(0.000) <sup>†</sup>	-0.619(0.000) <sup>†</sup>
<b>SD-OCT</b>			
CST	-0.240(0.202)	-0.178(0.347)	-0.304(0.102)
* $p < 0.05$ (Correlación de Spearman)			
** $p < 0.01$ (Correlación de Spearman)			
† $p < 0.0005$ (Correlación de Spearman)			
Atrofia geográfica (GA)			
Agudeza visual visión próxima (NVA); Agudeza visual mejor corrección (BCVA); Agudeza visual baja iluminación (LLVA); Déficit baja iluminación (LLD); Tamaño crítico de letra (CPS); Sensibilidad al contraste (CS); Área Elipse Contorno Bivariado (BCEA); Espesor macular central (CST); Máximo (Max) Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT)			

Tabla 4.13. Asociación entre los tests de la función visual y el cuestionario NEI-VFQ-25, para el grupo GA (Atrofia geográfica).

RESULTADOS

Asociación entre tests de función visual y NEI VFQ-25 en CG			
Medida	Puntuación general	Puntuación actividades visión próxima	Puntuación actividades visión lejana
<b>Agudeza Visual</b>			
NVA	-0.099(0.595)	-0.159(0.394)	-0.387(0.031)*
BCVA	-0.052(0.781)	-0.008(0.966)	-0.192(0.300)
LLVA	-0.165(0.376)	-0.128(0.494)	-0.285(0.120)
LLD	0.167(0.369)	0.155(0.405)	0.208(0.262)
<b>Velocidad lectora</b>			
CPS	0.199(0.282)	0.129(0.489)	0.163(0.381)
Max. Velocidad Lectora	0.051(0.787)	-0.001(0.998)	0.213(0.251)
<b>Sensibilidad al contraste</b>			
CS frecuencia espacial 3	0.189(0.309)	0.239(0.194)	0.292(0.111)
CS frecuencia espacial 6	0.062(0.741)	0.125(0.504)	-0.170(0.926)
<b>Microperimetría</b>			
Fijación P1	-0.110(0.564)	-0.250(0.182)	-0.301(0.106)
Sensibilidad macular	0.057(0.763)	-0.102(0.592)	0.075(0.692)
95% BCEA	0.105(0.580)	0.263(0.161)	0.300(0.108)
<b>SD-OCT</b>			
CST	0.203(0.273)	-0.060(0.749)	-0.271(0.140)
<b>*p&lt;0.05 (Correlación de Spearman)</b>			
Atrofia geográfica (GA)			
Agudeza visual visión próxima (NVA); Agudeza visual mejor corrección (BCVA); Agudeza visual baja iluminación (LLVA); Déficit baja iluminación (LLD); Tamaño crítico de letra (CPS); Sensibilidad al contraste(CS); Área Elipse Contorno Bivariado (BCEA); Espesor central retina(CST); Máximo (Max); Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT)			

Tabla 4.14. Asociación entre los tests de la función visual y el cuestionario NEI-VFQ-25, para el CG (Grupo control).

RESULTADOS

Asociación entre tests de función visual y NEI VFQ-25 en CG y GA			
Medida	Puntuación general	Puntuación actividades visión próxima	Puntuación actividades visión lejana
<b>Agudeza visual</b>			
NVA	-0.755(0.000) <sup>†</sup>	-0.730(0.000) <sup>†</sup>	-0.749(0.000) <sup>†</sup>
BCVA	-0.738(0.000) <sup>†</sup>	-0.783(0.000) <sup>†</sup>	-0.752(0.000) <sup>†</sup>
LLVA	-0.792(0.000) <sup>†</sup>	-0.789(0.000) <sup>†</sup>	-0.796(0.000) <sup>†</sup>
LLD	-0.768(0.000) <sup>†</sup>	-0.780(0.000) <sup>†</sup>	-0.770(0.000) <sup>†</sup>
<b>Velocidad lectora</b>			
CPS	-0.072(0.577)	-0.136(0.288)	-0.103(0.423)
Max. Velocidad Lectora	0.763(0.000) <sup>†</sup>	0.750(0.000) <sup>†</sup>	0.758(0.000) <sup>†</sup>
<b>Sensibilidad al contraste</b>			
CS frecuencia espacial 3	0.675(0.000) <sup>†</sup>	0.660(0.000) <sup>†</sup>	0.664(0.000) <sup>†</sup>
CS frecuencia espacial 6	0.655(0.000) <sup>†</sup>	0.632(0.000) <sup>†</sup>	0.620(0.000) <sup>†</sup>
<b>Microperimetría</b>			
Fijación P1	0.485(0.000) <sup>†</sup>	0.479(0.000) <sup>†</sup>	0.461(0.000) <sup>†</sup>
Sensibilidad macular	0.818(0.000) <sup>†</sup>	0.809(0.000) <sup>†</sup>	0.827(0.000) <sup>†</sup>
95% BCEA	-0.453(0.000) <sup>†</sup>	-0.429(0.001) <sup>†</sup>	-0.420(0.001) <sup>†</sup>
<b>SD-OCT</b>			
CST	-0.188(0.147)	0.190(0.143)	-0.156(0.231)
<sup>†</sup> p<0.0005 (Correlación de Spearman) Atrofia geográfica (GA) Agudeza visual visión próxima (NVA); Agudeza visual mejor corrección (BCVA); Agudeza visual baja iluminación (LLVA); Déficit baja iluminación (LLD); Tamaño crítico de letra (CPS); Sensibilidad al contraste(CS); Área Elipse Contorno Bivariado (BCEA); Espesor central retina(CST); Máximo (Max); Tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT)			

**Tabla 4.15. Asociación entre los tests de la función visual y el cuestionario NEI-VFQ-25, para el CG (Grupo control) y el grupo con GA (Atrófia geográfica).**

RESULTADOS

Análisis de regresión múltiple en el grupo de GA						
Variable y	Variable x	R	R <sup>2</sup>	R <sup>2</sup> cambio	F cambio	Sig. F cambio
<b>Puntuación general NEI VFQ-25</b>	Max. velocidad lectora	0.697	0.468	0.484	27.368	0.000 <sup>†</sup>
	Área atrófica	0.814	0.639	0.177	14.702	0.001**
	Sensibilidad macular	0.843	0.678	0.048	4.439	0.045*
	CS frecuencia espacial 6	0.852	0.685	0.016	1.550	0.224
	CS frecuencia espacial 3	0.853	0.673	0.001	0.103	0.750
	Fijación P1	0.853	0.660	0.000	0.044	0.836
<b>Puntuación actividades visión próxima</b>	Max. velocidad lectora	0.704	0.478	0.495	28.449	0.000 <sup>†</sup>
	Área atrófica	0.788	0.594	0.126	9.271	0.005**
	Sensibilidad macular	0.818	0.632	0.048	3.925	0.058
	Fijación P1	0.818	0.618	0.000	0.002	0.962
	CS frecuencia espacial 6	0.819	0.604	0.001	0.102	0.752
	CS frecuencia espacial 3	0.819	0.589	0.001	0.046	0.832
<b>Puntuación actividades visión lejana</b>	Max. velocidad lectora	0.597	0.335	0.354	16.088	0.000 <sup>†</sup>
	Área atrófica	0.747	0.527	0.202	12.776	0.001**
	Sensibilidad macular	0.801	0.602	0.083	6.270	0.019*
	CS frecuencia espacial 6	0.804	0.593	0.005	0.389	0.538
	Fijación P1	0.811	0.589	0.010	0.747	0.396

\*p<0.05  
 \*\*p<0.01  
 †p<0.0005  
 Máximo (Max); Sensibilidad al contraste(CS); Atrofia geográfica (GA)  
 Puntuación general NEI VFQ-25, actividades visión próxima y visión lejana son las variables dependientes (y), tests de función visual las variables independientes(x).

Tabla 4.16. Análisis de regresión lineal múltiple en los pacientes del grupo GA (Atrofia geográfica).



# CAPÍTULO 5

---

## DISCUSIÓN



En la actualidad debido al continuo envejecimiento de la población, la GA puede afectar a más de 8 millones de personas en el mundo (Rudnicka et al., 2012). Conocida como la forma avanzada de la DMAE seca, está considerada una de las causas principales de pérdida irreversible de visión central que se produce a través de un proceso muy lento. Durante muchos años, la mayor parte de los ensayos clínicos se han centrado en la DMAE neovascular debido a que esta enfermedad provoca una rápida pérdida de visión (Chakravarthy et al., 2018), sin embargo, aunque en la GA la pérdida de visión es mucho más lenta que en la DMAE neovascular, el impacto en la función visual resultante puede ser igual de devastador (Fleckenstein et al., 2017).

Actualmente, no existe ningún tratamiento que pueda prevenir o ralentizar el progreso de la GA, por ello es realmente importante controlar detalladamente la progresión y evaluar exhaustivamente la función visual de pacientes con GA (Rosenfeld, 2018), con el objetivo final de que una vez esté establecido un tratamiento válido, se pueda realizar una intervención temprana y evitar que esta enfermedad avance. Para poder realizar una evaluación exhaustiva de la función visual y con ello evaluar el impacto visual real de estos pacientes, es necesario combinar una serie de pruebas en la práctica clínica como: la medida de la AV, CS, velocidad lectora, microperimetría, junto con cuestionarios psicométricos.

Aunque hay varios artículos publicados al respecto, en los que se citan todos los tests que son importantes para evaluar la GA, no se ha llegado a ninguna conclusión que permita determinar cuáles son las pruebas imprescindibles para el seguimiento de la patología (Finger et al., 2008;

Sivaprasad et al., 2018; Slakter & Stur, 2005; Taylor et al., 2018). No obstante, la correlación entre la función visual y las imágenes multimodales como la FAF y la SD-OCT han sido consideradas de vital importancia en el manejo clínico de pacientes con GA (Fleckenstein et al., 2017; Holz et al., 2017; Lindner et al., 2017; Ooto, Suzuki, Vongkulsiri, Sato, & Spaide, 2015; Sayegh et al., 2017; Schmitz-Valckenberg, 2017).

En este apartado de la Tesis Doctoral se pretenden discutir los resultados obtenidos con el objetivo de poder realizar una mejor evaluación de la función visual y valorar el impacto real en la visión de pacientes con GA.

## **5.1. Agudeza visual en diferentes condiciones de iluminación y contraste**

Reducciones en la tasa de la velocidad lectora, LLVA, y CSF, junto con una disminución de LLD, están consideradas como fuertes predictoras de una futura pérdida de visión en pacientes con GA (Fleckenstein et al., 2017; Sunness et al., 2008). Además, todas estas medidas de la función visual han sido propuestas para ser evaluadas más detalladamente en pacientes con GA (Sadda et al., 2016; Sunness et al., 2008). Con el progreso de la GA, se producen cambios en la función visual antes de que la BCVA se vea afectada (Sadda et al., 2016). En este estudio se ha observado una disminución tanto en la BCVA, LLVA y la AV (50% contraste) en pacientes con GA comparado con el CG (Tabla 4.2, Tabla 4.4). Los resultados de BCVA obtenidos para el grupo GA en este estudio  $0.265 \pm 0.220$  logMAR (20/40) concuerdan con los resultados de otros estudios anteriores

(Keenan et al., 2018; Lindner et al., 2017). Hasta la actualidad, la mayoría de los estudios de la GA se han centrado en la progresión de la enfermedad, observando todos ellos una disminución de la AV con el paso del tiempo. Sunness et al. en su estudio obtuvieron una reducción de tres líneas de AV a los dos años en el 34% de los sujetos. Estos sujetos con una AV igual o superior a 20/50 experimentaron la mayor pérdida de visión, el 27% de ellos alcanzaron una AV de 20/200 o peor a los 4 años (Sunness et al., 1999). Estudios posteriores coinciden con estos resultados. Así, Sunness et al. obtuvieron que el 40% de los pacientes con AV igual o superior a 20/50, experimentaban una pérdida de más de tres líneas de AV a los dos años (Sunness et al., 2008). Recientemente el grupo de investigación AREDS en su estudio obtuvieron una pérdida de hasta 4 líneas a los cinco años en pacientes GA con una AV media de 20/50 (Keenan et al., 2018).

En cambio, en diversos estudios se ha descrito que la BCVA no es suficiente para hacer un análisis de la función visual en pacientes con GA (Sunness et al., 2008; Keenan et al., 2018). Como se ha explicado anteriormente y hemos observado en los resultados de nuestro estudio, los pacientes con GA experimentan cambios en la función visual antes de que la BCVA se vea afectada, por ello se ha propuesto la incorporación de pruebas como la LLVA y el LLD para la evaluación de la visión en pacientes con GA (Sadda et al., 2016; Sunness et al., 2008).

Los resultados obtenidos en nuestro estudio del LLD son de  $0.574 \pm 0.229$  logMAR, aproximadamente unas 6 líneas de AV, ligeramente superiores a los anteriores publicados por otros estudios. Sunness et al., obtuvieron un LLD de

0.40 en pacientes con AV inferior a 20/50 (aproximadamente 4 líneas). En su estudio analizaron la correlación entre la AV, el LLD y la AV obtenida a los 2 años, llegando a la conclusión que la LLVA y LLD pueden ser fuertes predictores de una futura pérdida de AV a los dos años (Sunness et al., 2008). En otro estudio más reciente, obtuvieron un LLD de aproximadamente 3 líneas en DMAE temprana y hasta 4 líneas en DMAE intermedia (Cocce et al., 2018).

La medida de LLD es una medida de la función de los conos en condiciones de baja iluminación (Sunness et al., 2008). Anteriormente se realizaba la medida de la sensibilidad foveal adaptada a la oscuridad (Sunness et al., 1997), pero para esta medida se necesitaba material especializado y una adaptación a la oscuridad de los pacientes de 45 minutos. Sin embargo con la medida de LLD, únicamente se necesita un filtro de densidad neutra de 2 unidades logarítmicas. Con esta medida mucho más simple se puede evaluar el riesgo de futuras pérdidas de AV en pacientes con GA, particularmente en aquellos que poseen buena AV (Sunness et al., 2008).

Los pacientes con DMAE avanzada presentan una disfunción de los fotorreceptores, tanto los conos como los bastones. Los conos pueden proporcionar información que los bastones no pueden proporcionar sobre la función foveal, debido a la escasez de bastones en la zona de la fovea. La función de los conos en condiciones de baja iluminación se ve más afectada que en condiciones de mayor iluminación (Sunness et al., 2008). Estudios centrados en los fotorreceptores, comparan los resultados entre la función de los bastones en condiciones de baja iluminación y la función de los conos en condiciones de

iluminación (Owsley et al., 2000), pero no evalúan el deterioro de los conos en condiciones de baja iluminación.

Sunness et al. en su estudio demostraron que una reducción en la función de los conos en la zona foveal en condiciones de baja iluminación reducía drásticamente la AV, en cambio una afectación de la función de los conos en la zona de la periferia no producía ese cambio tan drástico en la AV (Sunness et al., 2008). Observaron que los pacientes que no presentaban visión foveal en un estado inicial (pacientes con peor AV), presentaban mejor LLD, y con ello una disminución menor de la LLVA. Si se producía una mejoría en el LLD en presencia de una AV estable indicaba una mejoría en la función foveal. En cambio, cuando los pacientes experimentaban una reducción de la AV, cambiaban a tener una fijación excéntrica, por tanto el LLD podía mejorar debido a que los fotorreceptores de la periferia no son tan sensibles a los cambios de iluminación como los fotorreceptores de la fóvea. Finalmente concluyeron que los cambios producidos en el LLD debían de ser interpretados en el contexto teniendo en cuenta si había un cambio en la AV o no (Sunness et al., 2008).

Una disminución de la LLVA no solo se debe a una reducción de la función de los conos en la zona foveal, sino que puede ocasionarse debido a pasar de una fijación foveal, a una excéntrica. Lei et al. observaron que pacientes con DMAE cambiaban el PRL en diferentes condiciones de iluminación. Definieron el PRLhi (PRL en alta iluminación) y el PRLlo (PRL en baja iluminación). El sistema visual utiliza el PRLhi normalmente cuando hay un rendimiento visual más alto y una estabilidad de fijación. Finalmente concluyeron que los pacientes con afecciones maculares, el uso del PRL depende de la iluminación de los objetos cuando están

realizando una tarea visual. Según los autores de este estudio debería considerarse la existencia de múltiples PRL en la rehabilitación y estrategias de tratamiento de pacientes con maculopatías (Lei & Schuchard, 1997). Por tanto, la variación de la AV puede ser ocasionada por la fijación excéntrica, en cambio la magnitud del LLD (cuando es superior a 0.4) puede que se deba a un cambio en el PRL y no esté directamente relacionado con la disminución de AV en la fóvea. Así, la AV no disminuye, en cambio el LLD sí que aumenta (Sunness et al., 2008). Esto puede explicar que, en nuestro estudio, en pacientes con una AV logMAR media de 0.265 se hayan obtenido unos valores de LLD más altos (0.492), debido al cambio de PRL.

Déficits en el LLD y LLVA se han asociado a mayores tasas de progresión de la lesión en la GA. Yehoshua et al. en un ensayo clínico de un medicamento para frenar el progreso de la GA, observaron que aunque este medicamento fue bien tolerado por los paciente desafortunadamente no ralentizó el progreso de la GA, en cambio observaron una correlación significativa entre LLD y la progresión de la GA a los 6 meses (Yehoshua et al., 2014). Nuestros resultados obtenidos de la LLVA ( $0.839 \pm 0.270$  logMAR), aproximadamente 43 letras, son inferiores a los resultados obtenidos por Cocce et al., 68 letras en pacientes con DMAE intermedia (Cocce et al., 2018). Esta diferencia podría explicarse debido a que en nuestro estudio los pacientes incluidos poseen una DMAE avanzada, por tanto un deterioro más avanzado de la función visual.

En nuestro estudio hemos introducido una medida de la AV (AV 50% contraste), que según nuestros conocimientos no se ha publicado con anterioridad. Los resultados obtenidos para la AV (50% contraste) en el grupo GA

0.711 ± 0.356 logMAR y para el CG de 0.249 ± 0.140 logMAR, como cabía esperar se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Según la literatura, la AV en bajo contraste ha sido considerada mejor que la AV de alto contraste para predecir problemas de orientación y discriminación en pacientes con DMAE (Lennerstrand & Ahlström, 2009). Una medida similar fue obtenida por Hazel et al. en pacientes con enfermedades maculares. A diferencia de nuestro estudio la medida consistía en evaluar la AV a tres metros con un contraste bajo (contraste de Michelson del 10%) (Hazel, Petre, Armstrong, Benson, & Frost, 2000), en nuestro estudio evaluamos la AV con un contraste del 50%. Debido a la gran dificultad que presentaban los pacientes del grupo con GA de diferenciar las letras con contraste del 50%, fue prácticamente imposible obtener la medida de la AV con un contraste del 10%.

A lo largo de este trabajo se ha demostrado que los pacientes con GA, aun teniendo una AV de 0.265 logMAR, presentan una LLVA, una AV al 50% de contraste y un LLD muy reducidos. Esto puede producirse ya que el 75% de los pacientes con GA de nuestro estudio, presentan la zona atrófica alrededor de la fovea, es decir conservan la fovea intacta y con ello una AV considerable. El FS se produce en pacientes con DMAE avanzada. Se trata de un fenómeno cuyos escotomas se encuentran rodeando la fovea o en la zona para-foveal preservando la zona foveal, motivo por el cual muchos de ellos son capaces de alcanzar una AV buena, sin embargo presentan una reducción de la función visual (Sunness, Rubin, Zuckerbrod, & Applegate, 2008).

Por tanto en este trabajo resaltamos la importancia de la medida de la LLVA, la AV en diferentes niveles de contraste y el LLD, además de la medida de la microperimetría para poder evaluar la fijación de los pacientes con GA y así poder realizar una evaluación detallada de los cambios en la AV.

## **5.2. Función de sensibilidad al contraste**

La CSF nos permite evaluar el impacto visual y el deterioro de la visión en pacientes con GA (Bansback et al., 2007; Ginsburg, 2003; McClure et al., 2000; Monés & Rubin, 2005). Para la medida de la CSF el test más utilizado en pacientes con baja visión solía ser el test de CS de Pelli Robson (Pelli, Robson, & Wilkins, 1988), aunque posteriormente se estudiaron otros tipos de test con redes sinusoidales como el que hemos utilizado en nuestro estudio, todos ellos válidos para la medida de la CS en pacientes con baja visión (Leat & Woo, 1997). En nuestro estudio hemos observado una disminución de la CSF en pacientes con GA comparado con pacientes normales (Figura 4.1), (Tabla 4.3). Se han obtenido diferencias estadísticamente significativas para todas las frecuencias estudiadas entre ambos grupos. Como hemos explicado anteriormente, pacientes con GA presentan una gran disminución de la CSF aun teniendo una AV buena. Sunness et al. obtuvieron resultados similares a nuestro estudio, pacientes con una AV 20/50 presentaron una CSF muy reducida comparada con pacientes sin patología macular (Sunness et al., 1997).

Debido a esta disminución de la CSF, los pacientes con GA presentan grandes dificultades en situaciones de baja iluminación e incluso en condiciones de iluminación normales en el caso de DMAE avanzada como es la GA. En un

estudio reciente centrado en el reconocimiento facial en pacientes con DMAE, obtuvieron que todos los pacientes con DMAE avanzada sin NVC (GA) presentaban una gran dificultad en el reconocimiento facial, particularmente aquellos que presentaban áreas atróficas más grandes y pacientes con una CSF reducida (Taylor et al., 2018). Como se ha explicado anteriormente la CSF está asociada a tareas que requieren reconocimiento de distancias, conducción nocturna, además de la movilidad (Monés & Rubin, 2005). Por tanto, pacientes con la CSF reducida presentarán dificultades en todo este tipo de tareas, como es el caso de los pacientes con GA de nuestro estudio. Estos resultados los podemos ver reflejados en la Tabla 4.12, donde los sujetos con GA presentan una puntuación muy baja en las sub-escalas del test NEI-VFQ-25 relacionadas con las actividades de la vida diaria, la conducción, etc.

### **5.3. Velocidad lectora**

En nuestros resultados hemos observado la existencia de una disminución de la velocidad lectora en pacientes con GA respecto a la muestra no patológica (Tabla 4.5). Esta disminución está directamente relacionada con la reducción del tamaño de letra de lectura, ya que cuanto menor era su tamaño, la velocidad lectora iba disminuyendo, siendo incapaces de leer los dos últimos tamaños de letra estudiados los pacientes del grupo con GA (Figura 4.2). Una velocidad lectora reducida está considerada como un fuerte predictor del deterioro de la función visual y una futura disminución de la AV (Sunness et al., 1997; Sunness et al., 2008).

Sorprendentemente los resultados del CPS para ambos grupos son similares, GA CPS= 0.9 logRAD (20/160) y CG CPS=0.8 logRAD (20/125). Esto significa que pacientes del CG y pacientes con GA son capaces de leer con la máxima velocidad tamaños de letra similares, independientemente del tamaño de la atrofia en el caso de pacientes con GA. Sin embargo, ambos grupos presentan diferencias estadísticamente significativas para la NVA, es decir el CG era capaz de diferenciar letras aisladas mucho más pequeñas que el grupo con GA (Tabla 4.2).

En un estudio de pacientes con GA obtuvieron resultados similares a nuestro estudio CPS=0.8 logRAD (Joussen et al., 2007). Los resultados obtenidos para la NVA fueron de 0.29 logMAR o 20/40 (evaluado a 40 cm), una mejor AV comparada con el resultado del obtenido para el CPS 0.9 logRAD o 20/160 (evaluado a 32 cm) para el grupo de GA. Con estos resultados podemos resaltar que los pacientes con GA son capaces de leer letras aisladas de tamaño más pequeño, en cambio son más eficientes leyendo letras con un tamaño superior como es el caso de CPS, es decir, obtienen una mayor velocidad lectora con un tamaño de letra más grande. Como ha sido publicado anteriormente, pacientes con GA, pacientes que presentan FS incluso cuando presentan una AV reducida, necesitan una magnificación de la imagen. Sin embargo, una magnificación demasiado elevada provoca que algunas partes de la palabra se encuentren en zonas de atrofia, impidiendo que los sujetos puedan ver toda la palabra completa (Sunness et al., 2008). También descrito en otro estudio, pacientes con GA son capaces de leer un tamaño de letra de periódico, sin embargo son incapaces de

leer palabras con un tamaño de letra más grande, debido a que estas palabras no coinciden con zona macular sin atrofia (Sunness, 2008).

A causa de la disparidad de los resultados en los estudios en cuanto al tamaño de letra recomendado, y siendo la lectura una de las grandes dificultades en la vida diaria y queja principal en pacientes con GA, destacamos la necesidad de establecer un tamaño de letra recomendado para estos pacientes. En nuestro estudio hemos observado que el CPS es el mejor tamaño de letra para obtener una eficiencia visual óptima en la lectura en pacientes con GA. Debido a que ambos grupos presentaban un CPS similar entre 20/125 y 20/160, el tamaño obtenido de CPS sería el tamaño de letra recomendado para pacientes con GA. Según el conocimiento del autor de este trabajo este tamaño de letra recomendado no ha sido publicado anteriormente.

#### **5.4. Función macular**

Los tests anteriormente descritos, como la LLVA y la CSF, son medidas útiles para evaluar el efecto que produce la iluminación y el contraste en la función visual en general, en cambio no permite una evaluación más detallada de la función visual en zonas más específicas de la retina que pueden estar afectadas. Como en el caso de la GA, las lesiones pueden encontrarse en diferentes zonas de la mácula o en la fóvea, ocasionando diferentes resultados de la función visual. Por ello, estos detalles más específicos son fundamentales en la evaluación de la visión en pacientes con GA.

La evaluación de la función macular y la sensibilidad de la retina (Hanout et al., 2015; Meleth et al., 2011; Midena, 2006; Rohrschneider et al., 2008; Schmitz-Valckenberg et al., 2004; Wu et al., 2014a), la medida de la fijación extrafoveal, el PRL (Cheung & Legge, 2005; Crossland et al., 2011; Fletcher & Schuchard, 1997; Shima et al., 2010) y la estabilidad de fijación (Tarita-Nistor et al., 2008) se pueden obtener a partir de la microperimetría, considerada como una técnica útil para analizar la función anatómica y visual de forma simultánea en pacientes con GA.

La microperimetría ha revelado varios hallazgos fisiológicos clave en la GA a partir de la evaluación de la sensibilidad umbral en diferentes puntos de la mácula (Sadda et al., 2016). Meleth et al. en su estudio demostraron que existía una correlación en la evaluación de la función visual con la progresión de la GA a los dos años. La sensibilidad macular y la calidad de la fijación se veían afectadas con el progreso de la GA. Los puntos correspondientes a zonas de atrofia evaluados con la microperimetría aumentaban con el paso del tiempo, estando significativamente relacionados con el progreso de la GA. Además, en este estudio se demostró que habían alteraciones en la función macular en zonas más extensas a la zona de atrofia (Meleth et al., 2011). En los resultados de nuestro estudio hemos observado una disminución en la sensibilidad macular y en la estabilidad de fijación en sujetos con GA comparado con el CG (Tabla 4.6). Estos resultados concuerdan con los resultados reportados anteriormente (Meleth et al., 2011; Sadda et al., 2016).

Los pacientes con GA presentan zonas atróficas alrededor de la fóvea o en estados más avanzados de la enfermedad la zona foveal se convierte en atrófica. A consecuencia de ello, se desencadenan estrategias de adaptación funcional para compensar la discapacidad visual resultante y poder hacer uso de la visión residual funcional (Cheung & Legge, 2005). Así, estos pacientes desarrollan un área excéntrica de la retina que preserva la función visual y asume la función de la fóvea, normalmente se encuentra cerca de la zona atrófica y en el borde superior (Fletcher & Schuchard, 1997).

Al principio del proceso se pueden desarrollar varios PRL en diferentes áreas de la retina para las tareas visuales más exigentes, pero al final de la adaptación del proceso, un único PRL se convierte en el único punto de fijación con una determinada ubicación en la retina, asumiendo la función visual excéntrica (Shima et al., 2010). Además, ha sido demostrado que mediante el entrenamiento, los PRL muestran un mayor potencial para mejorar la visión funcional, alineándose con los objetos visuales y usándose como referencia oculomotora (Crossland et al., 2011; Shima et al., 2010).

En nuestro estudio, el 66% de los pacientes con GA presentaban una fijación excéntrica, el PRL se encontraba en el borde de la zona de atrofia o en la zona atrófica (Tabla 4.7). El 34% restante corresponde a pacientes con fijación central, esto puede explicarse ya que el 75% los pacientes incluidos en el estudio presentaban los escotomas alrededor de la fóvea (zona foveal permanece intacta). Sunness et al. obtuvieron que el 63% de los pacientes con GA fijaban dejando el escotoma a la derecha, el 22% dejaba el escotoma encima de la

fijación y el 15% coloca el escotoma a la izquierda independientemente de la lateralidad del ojo con GA (Sunness et al., 1996). En el año 2005, Sunness et al. publicaron un estudio del seguimiento de 25 pacientes de los anteriormente incluidos en el estudio de 1996. En la visita final del estudio (seguimiento medio de 5.3 años) el 91% de los ojos presentaban un PRL, y el 81% conservaban la ubicación inicial. El patrón de fijación más común fue la fijación con el escotoma a la derecha y la fijación con el escotoma en la parte superior. Todos los pacientes que presentaban una fijación central en el inicio del estudio, pasaron a una fijación excéntrica (Sunness & Applegate, 2005). En nuestro estudio el 13% de los pacientes fijaban a la izquierda (dejando el escotoma a la derecha) y el 9% abajo (dejando el escotoma arriba), el patrón de fijación más común fue la fijación central 34%. Como hemos explicado, cuando la GA va avanzando, la fovea se convierte en atrófica, y con ello los pacientes pasan a tener una fijación extrafoveal. Por tanto, el 34% de los pacientes de nuestro estudio que poseen fijación central conservando la zona foveal intacta, con la progresión de la enfermedad esta zona se convertirá en atrófica y pasarán de tener una fijación central a una extrafoveal.

A partir de la microperimetría podemos localizar de forma precisa el PRL y su orientación respecto a la antigua fovea. EL PRL lo encontramos en la microperimetría representado como la zona donde se concentran la mayor parte de los puntos de fijación (Figura 4.3; Figura 4.4; Figura 4.5; Figura 4.6). La orientación del PRL respecto al punto foveal de fijación anterior puede expresarse en grados de excentricidad, siendo un gran avance en la investigación

y para la monitorización de la GA (Fletcher & Schuchard, 1997; Hanout et al., 2015).

La estabilidad de fijación es uno de los componentes cruciales en el proceso de adaptación de la pérdida de visión central en pacientes con GA, permite mejorar la fijación en el nuevo PRL y poder obtener una mejor función visual. La estabilidad de fijación está definida como la habilidad que tiene el ojo en mantener la fijación en el PRL (Hanout et al., 2015). En nuestro estudio el 47% de los pacientes con GA presentaban una fijación estable (Figura 4.4), el 28% una fijación relativamente inestable (Figura 4.5) y el 25% una fijación inestable (Figura 4.6) (Tabla 4.8), aunque la estabilidad de fijación va variando con el transcurso de la enfermedad. Meleth et al. observaron la evolución de pacientes con GA durante dos años, obteniendo una disminución en la calidad de la fijación, el 16.6% de los ojos con fijación estable pasaron a una fijación relativamente inestable al final del estudio, y el 60% de ojos con una fijación relativamente inestable, progresaron a una fijación inestable. Ninguno de los pacientes mejoró la estabilidad de fijación durante los dos años del estudio (Meleth et al., 2011). Un estudio más reciente en el que se incluían 18 pacientes con GA, ha demostrado que a través de la microperimetría, la estabilidad de fijación puede ser entrenada, siendo posible crear nuevos puntos de fijación en pacientes con GA. En sus resultados obtuvieron una mejoría en la calidad y estabilidad de la fijación, en la AV y en la velocidad lectora, en cambio no obtuvieron ninguna mejora para la sensibilidad de la retina. Estos resultados obtenidos a partir del entrenamiento visual, proporcionaron una mejoría en la habilidad de los pacientes para realizar tareas de la vida diaria, como

reconocimiento de caras y distancias. Sin embargo no midieron ningún test de calidad de vida (Ramírez Estudillo et al., 2017).

## 5.5. Imágenes multimodales

En los últimos años, se han introducido algunas nuevas técnicas no-invasivas como la SD-OCT y la FAF con el objetivo de controlar el progreso de la GA. Como ya se ha comentado a lo largo de este trabajo, no existe ningún tratamiento para la GA ni ninguna terapia que pueda reparar el daño en el EPR y en las capas de la retina externa. Sin embargo, un gran número de nuevas terapias para la prevención e interrupción del progreso de la GA se encuentran en investigación (Rosenfeld, 2018). Debido a la inexistencia de un tratamiento efectivo, y a la pobre correlación entre la BCVA, las lesiones atróficas y la progresión, las imágenes multimodales de alta resolución se han convertido en indispensables para el manejo y mejor control de la evolución y progreso de la GA, además de evaluar posibles respuestas de tratamientos en ensayos clínicos en curso (Holz et al., 2018; Sacconi et al., 2017; Schmitz-Valckenberg, 2017).

En este estudio hemos observado la disminución de AF en las zonas que hay una interrupción en la interacción entre el EPR y los fotorreceptores, debido al daño o la muerte de los fotorreceptores y/o células del EPR (Figura 1.18; Figura 1.19). Estas zonas aparecen representadas como zonas de hipo-autofluorescencia en las imágenes de FAF debido a la pérdida de células del EPR y sus correspondientes fluorofóros dando lugar a una disminución de la señal de AF. Corresponden a las zonas de la retina donde no se observa el EPR ni los fotorreceptores en las imágenes de SD-OCT. Las zonas con un aumento de AF,

representadas como zonas de hiper-autofluorescencia en las imágenes de FAF, corresponden a zonas donde existe un daño en los fotorreceptores. Estas zonas normalmente las podemos localizar en el borde de las zonas de hipo-autofluorescencia correspondientes a las zonas atróficas (Figura 4.7).

Algunos estudios han reportado que estas zonas de hiper-autofluorescencia son marcadores pronóstico en la progresión de la GA (Holz et al., 2001; Holz et al., 2007). Holz et al. en su estudio de 129 pacientes con GA demostraron que había una correlación positiva entre la tasa de progresión en el tiempo y las áreas de hiper-autofluorescencia. Las zonas de hiper-autofluorescencia que representan a zonas donde existe un daño en los fotorreceptores, posteriormente se convertirán en zonas atróficas y se convertirán en zonas de hipo-autofluorescencia debido a la muerte celular, ocasionando una progresión y un aumento de la zona atrófica (Holz et al., 2007).

A pesar de la gran cantidad de estudios publicados sobre la FAF en la GA, el rol de la lipofuscina sigue sin estar claro en la patogenia de la GA. Algunos estudios se basan en que el progreso de la GA está asociado a un aumento de la lipofuscina, provocando efectos sobre EPR, pudiendo ocasionar la muerte celular y con ello la progresión de la GA (Brar et al., 2009; Holz et al., 2001; Holz et al., 2007). Sin embargo, otros estudios reportan que el progreso de la zona atrófica está relacionado con el patrón de FAF del área de atrofia inicial. Biarnés et al, demostraron que el aumento de la zona de atrofia induce cambios en la FAF y esa área atrófica inicial es el principal impulsor del crecimiento de la GA. A diferencia de otras hipótesis planteadas, en las cuales se basan en que altos

niveles de FAF están causados por un incremento en la lipofuscina, induciendo la muerte de las células del EPR y la progresión de la GA. Concluyendo que los patrones de FAF en el punto de partida podían ser la consecuencia de la progresión de la zona atrófica (Biarnés et al., 2015). Asimismo, Hopkins et al. reportaron que los patrones de FAF parecían ser la consecuencia de la progresión de la atrofia el “epifenómeno”(Hopkins et al., 2006). Jeong et al. reportaron que los patrones de FAF difuso y en banda en la línea de partida indicaban un alto riesgo de progresión de la GA. Siendo estos dos patrones los más prevalentes en las FAF del área de atrofia inicial (Jeong et al., 2014).

Estos resultados concuerdan con los obtenidos en nuestro estudio, donde el 56% de los pacientes con GA presentaba un patrón difuso y el 25% un patrón en banda (Tabla 4.10). Los diferentes patrones de FAF han sido reportados anteriormente por varios autores (Bindewald et al., 2005; Fritsche et al., 2012; Holz et al., 2007; Yung, Madeline, Klufas, & Sarraf, 2016). En la Figura 4.7 se puede observar cada uno de los diferentes patrones obtenidos en este estudio, según la clasificación de patrones publicada en los artículos anteriormente citados.

Otros estudios han evaluado la relación entre la sensibilidad macular y las imágenes de FAF (Meleth et al., 2011; Schmitz-Valckenberg et al., 2004; Ooto et al., 2015). Las zonas de hiper-autofluorescencia que rodean la zona atrófica en pacientes con GA, presentan menor sensibilidad a la luz comparado con las regiones de AF normal (Schmitz-Valckenberg et al., 2004). Estos resultados coinciden con los resultados de nuestro estudio, donde se ha observado una

disminución de la sensibilidad retiniana en zonas de hiper-autofluorescencia a causa del deterioro de los fotorreceptores y en las zonas de hipo-autofluorescencia a causa de la muerte de los fotorreceptores, quedando estas zonas como zonas completamente atróficas.

Como se ha explicado anteriormente, a partir de las imágenes de SD-OCT se puede obtener información sobre la integridad de los fotorreceptores y el espesor de las diferentes capas de la retina en pacientes con GA (Brar et al., 2009; Fleckenstein et al., 2008; Fleckenstein et al., 2010; Fleckenstein et al., 2011; Saksens et al., 2014; Schmitz-Valckenberg et al., 2011). Las imágenes SD-OCT obtenidas de los pacientes con GA de nuestro estudio confirman los resultados anteriormente publicados (Beareilly et al., 2009; Brar et al., 2009; Fleckenstein et al., 2008; Fleckenstein et al., 2010; Fleckenstein et al., 2011) ya que se ha observado una disminución de la integridad de los fotorreceptores. En zonas de atrofia se produce la muerte de las células del EPR y los fotorreceptores, por tanto estas capas de la retina desaparecen, provocando una disminución del espesor en las zonas afectadas (Figura 4.9).

Fung et al. reportaron que la mácula podía estar dividida en diferentes zonas anatómicas. La primera es la fovea que corresponde al centro de la región macular de aproximadamente 1.5 mm de diámetro (diámetro de un disco óptico). EL centro de la fovea denominado foveola, corresponde aproximadamente a 0.35 mm de diámetro. La segunda, la parafóvea que es el área de anillo circular de aproximadamente 0.5 mm alrededor de la fovea, y contiene las células ganglionares, la capa nuclear interna y la capa plexiforme

externa denominadas fibras de Henle. La tercera, la perifóvea que es el área de anillo circular de aproximadamente 1.5 mm alrededor de la parafóvea (Fu et al., 2016). En este estudio hemos comparado el espesor central en la zona macular (círculo de diámetro de 1 y 3 mm) entre pacientes con GA y pacientes normales. Se han obtenido unos valores más reducidos en el CST en el grupo con GA en todas las zonas evaluadas en comparación con el CG como cabía esperar. Se han obtenido diferencias estadísticamente significativas para todas las zonas de la retina evaluadas correspondientes a la parafóvea y perifóvea (círculo de diámetro de 3 mm) excepto en la zona foveal (círculo de diámetro de 1 mm) dónde no se han obtenido diferencias significativas entre ambos grupos (Tabla 4.11). Esto puede deberse a que el 75% de los pacientes evaluados con GA presentaban la zona foveal intacta, los escotomas estaban situados en la zona de la parafovea o perifovea.

Recientemente Sayegh et al. en su estudio, describieron que a partir de las imágenes de SD-OCT se podía obtener la relación entre el tamaño de la lesión en la GA y el área de FS, y con ello describir el umbral clínicamente relevante del área mínima de macula preservada y el área máxima de atrofia requerida para lograr una BCVA  $\geq$  70 letras ETDRS (20/40) (Sayegh et al., 2017).

En cuanto a los resultados de este estudio obtenidos para los valores de CST en pacientes con GA concuerdan con los reportados por un artículo reciente, en el que evaluaban el CST a partir de imágenes de SD-OCT y sus correspondientes mapas de espesores en pacientes con DMAE intermedia y avanzada (GA) (Hanumunthadu et al., 2017).

## 5.6. Cuestionario de calidad de vida NEI-VFQ-25

Como hemos visto a lo largo de este trabajo los pacientes con GA presentan una disminución en la función visual. A partir de los diferentes tests psicofísicos utilizados como BCVA, LLVA, LLD, CSF, velocidad lectora y la microperimetría se pueden evaluar deficiencias visuales específicas. En cambio no se pueden evaluar todos los efectos causados por la enfermedad, como la calidad de vida, muy afectada en todos ellos debido al deterioro de su visión. Diversos estudios han reportado la necesidad de incluir en la práctica clínica cuestionarios de calidad de vida y así evaluar cuál es el impacto real en la función visual y cómo se ven afectados estos pacientes a la hora de realizar las tareas de la vida diaria (Fleckenstein et al., 2018; Sacconi et al., 2017; Sadda et al., 2016). Sin embargo, muy pocos estudios se han centrado en evaluar los resultados reportados por el paciente PRO (del inglés *Patient reported outcome*) para evaluar la influencia del impacto visual en la función visual y en la calidad de vida relacionada con la visión en pacientes con DMAE avanzada (Choudhury et al., 2016; Sivaprasad et al., 2018; Suñer et al., 2009).

Como hemos comentado a lo largo de este trabajo hay una gran variedad de cuestionarios de calidad de vida relacionados con la visión, pero el NEI-VFQ-25 es el más utilizado en la práctica clínica y considerado como el gold estándar para evaluar la calidad de vida en pacientes con DMAE (Finger et al., 2008; Mangione et al., 2001; Sacconi et al., 2017). Recientemente, el NEI-VFQ-25 ha sido reconocido como un test válido y fiable para evaluar el impacto de la GA en la función visual y la calidad de vida relacionada con la visión (Sivaprasad et al.,

2018). Adicionalmente al cuestionario NEI-VFQ-25, el índice FRI (del inglés *Functional reading independence*) es un nuevo test psicométrico específico para pacientes con GA. Este cuestionario consta de 7 preguntas en las cuales se evalúa el efecto de la GA en la habilidad de realizar actividades de lectura de forma independiente (Tschosik et al., 2015). El resultado final del índice FRI está correlacionado con el tamaño de la lesión en la GA y el resultado final del NEI-VFQ-25 (Kimel et al., 2016). Sin embargo, a partir de este cuestionario no es posible medir todos los aspectos sobre la función visual y los aspectos de la calidad de vida relacionados con la visión que pueden ser medidos con el cuestionario NEI-VFQ-25 en pacientes con GA (Sivaprasad et al., 2018).

Los resultados de este estudio han demostrado una disminución de la puntuación total en el NEI-VFQ-25, además de una reducción significativa de todas las sub-escalas evaluadas entre el grupo de GA y el CG (Tabla 4.12). Los resultados obtenidos en la puntuación total para el grupo de GA fueron de 46.7 (AV ETDRS media de 71 letras, equivalente Snellen 20/40). Estos resultados obtenidos son inferiores a los resultados de otros estudios como: Los Ángeles Latino estudio, obtuvieron una puntuación total de 59.5 en pacientes con DMAE avanzada (12 pacientes con GA, 17 pacientes con DMAE neovascular), 79.4 en pacientes con DMAE temprana y 80.7 en pacientes sin DMAE (Choudhury et al., 2016). En el estudio MARINA obtuvieron una puntuación total de 69.3 (AV ETDRS media de 53.5 letras, equivalente Snellen 20/80) en pacientes con DMAE neovascular. En ANCHOR estudio obtuvieron una puntuación total de 69.9 (AV ETDRS media de 46.6 letras, equivalente Snellen 20/125) en pacientes con DMAE neovascular (Suñer et al., 2009). Por último el estudio MAHALO fase 2, único

estudio que incluye únicamente pacientes con GA, obtuvieron una puntuación total de 61.7 (AV ETDRS media de 48 letras, equivalente Snellen 20/125) (Sivaprasad et al., 2018).

Aunque los pacientes con GA de este estudio tienen una BCVA media superior, los resultados de la puntuación puede que sean inferiores a los publicados anteriormente debido a la que el 75% de los pacientes del grupo de GA tienen la zona foveal preservada, los escotomas en la mayoría de ellos están situados en la zona correspondiente a la parafóvea y perifóvea. Por tanto, estos pacientes son capaces de leer letras aisladas más pequeñas (BCVA más elevada), sin embargo en todas las otras pruebas psicofísicas para la evaluación de la función visual los resultados obtenidos son muy reducidos, dando lugar a una puntuación final del NEI-VFQ-25 reducida. Además otro factor adicional que puede influir en que los resultados del NEI-VFQ-25 sean más bajos es que el 81% de los pacientes en el grupo de GA presentan GA bilateral (Tabla 4.1). Los resultados obtenidos para el CG en la puntuación total fue de 89.6 (AV ETDRS media de 89 letras, equivalente Snellen 20/16), resultados similares a los obtenidos por Owen et al. puntuación total de 94.7 (AV  $\geq$  20/30) (Owen et al., 2006) y a los obtenidos en el estudio Los Ángeles Latino puntuación total de 80.7 (Choudhury et al., 2016).

En la Tabla 5.1 se presentan los resultados para todas las diferentes sub-escalas analizadas en el cuestionario NEI-VFQ-25 en los diferentes estudios nombrados anteriormente, además de los obtenidos en este estudio. Se ha podido observar que los resultados de este estudio son inferiores tanto en las

sub-escalas analizadas como la puntuación total del test, la puntuación de las actividades de lejos y de cerca, en las sub-escalas de las dificultades rutinarias, la salud en general y el daño ocular.

Como ya se ha visto a lo largo de este trabajo y comentado anteriormente, los pacientes con GA de este estudio presentan una disminución en todas las pruebas realizadas de la función visual. En relación a los otros estudios, el único estudio que evalúa algún aspecto de la función visual es el MAHALO (Sivaprasad et al., 2018), en el que obtienen una puntuación más elevada del NEI-VFQ-25, la velocidad lectora también es más alta y el volumen de atrofia es más bajo comparado con los pacientes con GA de este estudio.

Por tanto, como se ha comentado anteriormente, debido a que los pacientes con GA de este estudio presentan la zona foveal intacta, poseen una AV más elevada, sin embargo los escotomas de la periferia producen que estos pacientes tengan una disminución en la función visual. Estos resultados se ven reflejados en las puntuaciones del NEI-VFQ-25 tanto final, de actividades de VP y VL, como en las puntuaciones de las sub-escalas de dificultades rutinarias y daño ocular.

DISCUSIÓN

NEI VFQ-25 en pacientes con DMAE					
DATOS ESTUDIOS	ESTUDIO (n=32) Media(DE)	MAHALO (n=100) Media(DE)	Los Ángeles Latino (n=21) Media(IC)	ANCHOR (n=716) Media(DE)	MARINA (n=418) Media(DE)
Pacientes estudio	GA	GA	DMAE avanzada	DMAE neovascular	DMAE neovascular
Puntuación general	46.7(16.3)	61.7(16.3)	59.5 (50.8-68.1)	69.3(19.2)	69.9(21.1)
Puntuación actividades visión próxima	30.6(22.3)	48.4(21.7)	46.9(33.8-60.0)	56.8(25.5)	58.9(27.7)
Puntuación actividades visión lejana	38.2(20.1)	56.1(21.3)	56.5(44.8-68.2)	65.9(24.4)	66.7(26.8)
Conducción <sup>a</sup>	23.6(8.8)	30.9(34.2)	43.3(30.5-56.0)	51.4(35.4)	49.7(38.2)
Visión general	50.0(17.6)	50.0(18.1)	47.7(36.8-58.7)	55.7(18.9)	55.0(21.4)
Salud mental	39.0(25.5)	52.1(25.5)	46.4(32.2-60.5)	57.5(26.7)	60.5(27.9)
Dificultades rutinarias	25.4(28.1)	53.5(25.5)	59.2(45.7-72.7)	63.7(30.0)	65.3(31.2)
Dependencia	50.5(28.9)	61(30.8)	45.2(33.0-58.5)	72.8(28.9)	73.2(31.4)
Salud general	34.4(19.8)	66.3(19.6)	54.1(39.3-68.9)	64.0(22.2)	62.8(22.2)
Bienestar social <sup>b</sup>	61.3(18.1)	71.0(24.7)	67.7(58.5-76.9)	80.9(24.4)	78.9(26.5)
Visión periférica <sup>c</sup>	61.7(20.1)	74.7(23.0)	72.3(58.8-85.8)	80.4(24.3)	80.8(24.5)
Visión del color <sup>d</sup>	63.3(23.8)	86.2(19.7)	84.3(74.5-94.1)	87.0(22.1)	88.9(21.7)
Daño ocular	49.2(23.3)	91.6(15.5)	71.7(58.1-85.2)	88.6(15.4)	89.0(16.0)

Atrofia geográfica (GA); Degeneración macular asociada a la edad (DMAE); NEI VFQ-25 (25-Item National Eye Institute Visual Function Questionnaire.  
Desviación estándar (DE)  
<sup>a</sup>Estudio 2020 (n=18), MAHALO (n=89),MARINA (n=630), ANCHOR (n=364)  
<sup>b</sup>ANCHOR (n=715)  
<sup>c</sup>MAHALO (n=99), ANCHOR (n=714), MARINA (n=417)  
<sup>d</sup>MAHALO (n=98), ANCHOR (n=709),MARINA(n=411)

Tabla 5.1. Valores promedio, desviación estándar e intervalos de confianza, de los resultados del cuestionario NEI-VFQ-25, para los diferentes estudios MAHALO, Los Ángeles Latino, ANCHOR y MARINA (Choudhury et al., 2016; Sivaprasad et al., 2018; Suñer et al., 2009).

## **5.7. Predicción del NEI-VFQ-25 mediante medidas de rendimiento visual**

La disminución de la función visual deriva en una disminución en la calidad de vida de los pacientes con GA, como se ha visto a lo largo de este trabajo. La evaluación de la relación entre esta disminución de la función visual y la calidad de vida relacionada con la visión en estos pacientes es de vital importancia para poder esclarecer la diversidad de efectos producidos por la GA basada en las respuestas informadas por el paciente. Una gran cantidad de estudios han evaluado la función visual en pacientes con GA, e incluso algunos de ellos han reportado la gran importancia de los cuestionarios de calidad de vida (Choudhury et al., 2016; Finger et al., 2008; Owen et al., 2006; Sivaprasad et al., 2018; Suñer et al., 2009) sin embargo hasta la actualidad muy pocos estudios se han centrado en ello. Según el conocimiento del autor de este trabajo, no existe ningún estudio en pacientes con GA que evalúe la relación entre las pruebas de la función visual como la LLVA, LLD, CSF, microperimetría, junto con las imágenes multimodales de última generación como la SD-OCT y la FAF, y las respuestas informadas de los pacientes a partir del cuestionario NEI-VFQ-25.

En este estudio se han encontrado moderadas y fuertes correlaciones en el grupo con GA entre la puntuación total del NEI-VFQ-25, la puntuación de las actividades de cerca y de lejos, y el área de atrofia, la máxima velocidad lectora, la CSF, la fijación y la sensibilidad macular (Tabla 4.13). En un estudio anterior, Hazel et al. evaluaron la correlación entre los tests de la función visual (BCVA, LLVA, NVA, CS y la velocidad lectora) y el cuestionario de calidad de vida

relacionado con la visión, VCM1 (del inglés *Vision Core Measure*) y la escala de lectura, en pacientes con enfermedades maculares (12 pacientes con membranas idiopáticas y 16 pacientes con DMAE). Obtuvieron una correlación significativa entre los tests de la función visual, el VCM1 y la escala de lectura (Hazel et al., 2000). Un estudio más reciente, MAHALO en fase 2, reportó correlaciones significativas entre la puntuación total del NEI-VFQ-25, la puntuación de las actividades de VL y VP, la velocidad lectora binocular y el resultado del índice FRI en pacientes con GA. La correlación más fuerte fue encontrada entre la puntuación total del NEI-VFQ-25 y la velocidad lectora binocular (Sivaprasad et al., 2018).

A diferencia de estos estudios, nuestro estudio se basa únicamente en los resultados de pacientes con GA y los tests de la función visual más utilizados en la actualidad para evaluar tanto la progresión como el impacto visual en pacientes con GA. Este estudio destaca el deterioro esperado en la función visual en pacientes con GA. Una mayor área de atrofia, desencadena en una reducción de la velocidad lectora, la CSF, la sensibilidad macular y en la estabilidad de fijación, dando lugar a una puntuación muy baja del NEI-VFQ-25, a pesar de la buena AV central en la mayoría de ellos.

En la evaluación entre la función visual y el NEI-VFQ-25 de ambos grupos, GA y CG conjunta, se encontraron moderadas y fuertes correlaciones entre las puntuaciones total, actividades en cerca y en lejos del NEI-VFQ-25 y todos los tests de la función visual, excepto para el CST y el CPS (Tabla 4.15). No existe correlación entre la CST (círculo de 1 mm de diámetro centrado en la fóvea) y el

NEI-VFQ-25 en ambos grupos debido al FS de los pacientes con GA. En la mayoría de pacientes con GA, la zona foveal permanece intacta hasta estados muy avanzados de la enfermedad. Por tanto, pacientes con GA preservan la estructura de esa zona macular, siendo similar a los pacientes del CG.

Sorprendentemente, no se han encontrado correlaciones en el CPS. Aunque el grupo con GA presenta una importante reducción de la velocidad lectora comparado con pacientes del CG, ambos grupos de pacientes, independientemente de poseer GA o no, son capaces de leer a la máxima velocidad prácticamente el mismo tamaño de letra. Los pacientes con GA puede que posean una área atrófica grande, aun así tendrían menos problemas a la hora de leer palabras, si estas palabras tienen el tamaño de letra igual al CPS 0.9 logRAD (20/160).

A partir de la regresión lineal múltiple en el grupo de la GA podemos evaluar qué tests de medida de la función visual predicen de mejor forma la puntuación del NEI-VFQ-25 mediante la inclusión secuencial de las pruebas que guardan una relación lineal (Tabla 4.16): la máxima velocidad lectora, el área de atrofia, la sensibilidad macular, la sensibilidad al contraste y la fijación. Los resultados de la velocidad lectora explican la mayor parte de la varianza en el modelo de predicción, seguido de las actividades en VP y VL. Si tenemos en cuenta la máxima velocidad lectora, podemos explicar un 48.4% de la variabilidad que se produce en los datos de la puntuación total del NEI-VFQ-25, un 49.5% considerando solo las actividades en VP y un 35.4% considerando solo las actividades en VL. La dificultad en la lectura es una de las quejas principales

de los pacientes con GA debido a la importancia que otorgan los pacientes a esta actividad dentro de la evaluación de su calidad de vida. Además de la velocidad lectora, el área de atrofia ha mostrado una relación significativa con la puntuación general del NEI-VFQ-25, las actividades en VP y en VL. Si adicionamos el área de atrofia al modelo, se incrementaría la predicción en un 17.7% en la puntuación general del NEI-VFQ-25, un 12.6% en la puntuación de las actividades en VP y un 20.2% en la puntuación de las actividades en VL. Por último, la sensibilidad macular también ha mostrado una relación significativa, aunque menos importante, con la puntuación total y las actividades en VL del NEI-VFQ-25. Si adicionamos la sensibilidad macular al modelo, explicaría un 4.8% adicional de la varianza en el resultado total y un 8.3% de la varianza en la puntuación de las actividades en VL. Finalmente llegando a obtener un total de 67.8% para la puntuación total del NEI-VFQ-25 al incluir secuencialmente la máxima velocidad lectora, el área de atrofia, y la sensibilidad macular al modelo de predicción. Resultados similares han sido reportados previamente entre el VCM1, la escala de lectura y la velocidad lectora binocular (Hazel et al., 2000). A diferencia del VCM1 incluido en su estudio, el NEI-VFQ-25 contiene menos preguntas relacionadas con la lectura. En nuestro estudio únicamente había 6 preguntas relacionadas con la lectura, mientras que la escala de lectura del VCM1 contenía 15 preguntas. El VCM1 consta de 25 preguntas, 10 preguntas corresponden a aspectos físicos, sociales y psicológicos, y las otras 15 preguntas corresponden a la escala de lectura, siendo 10 de las 15 preguntas relacionadas a tareas de lectura puntual, es decir lectura de precios, etiquetas, no son preguntas relacionadas con tareas de lectura fluida. El NEI-VFQ-25 que consta de 14

preguntas sobre la salud en general y 17 preguntas relacionadas con la visión, entre las cuales 6 están relacionadas con la VP y 6 con la VL. A diferencia de Hazel et al. en nuestro estudio los resultados de CSF no alcanzaron significancia en el análisis de la regresión en la puntuación de las actividades en VP. Sin embargo, en la Tabla 4.15 se puede observar la potente relación significativa entre la CSF y las actividades en VP en el grupo con GA. Esto puede deberse a que al incluir progresivamente las variables en la regresión lineal, cuando se incluye la CSF el porcentaje de variabilidad no se incrementa debido a que las otras variables incluidas son más sensibles, por tanto la CSF queda en segundo plano.

Como se ha visto en este apartado, muchas de las pruebas realizadas en la medida de la función visual están altamente correlacionadas con las puntuaciones del NEI-VFQ-25, pero la velocidad lectora y el área de atrofia son las que explican la mayor parte de la varianza en las respuestas aportadas por los pacientes con GA .

Este trabajo tiene algunas limitaciones a tener en cuenta para posibles estudios futuros. En primer lugar existe una diferencia significativa en la edad de los pacientes entre ambos grupos, los pacientes del CG que cumplieron los criterios de inclusión y finalizaron todas las pruebas requeridas para el estudio, resultaron ser más jóvenes que los pacientes del grupo con GA. Se propuso realizar un ANCOVA tomando la edad como covariable, pero desafortunadamente los datos de las variables incluidas no cumplían el supuesto de Levene, por tanto no se pudo aplicar el ANCOVA. En la literatura no existen

datos de las variables medidas para un grupo de población sana de una edad media similar a la de la GA. Por tanto, para estudios futuros se debería incluir como criterio de inclusión del CG la edad media de la patología, no la edad a partir de la cual se puede desencadenar la patología, ya que nos podríamos encontrar en que la mayor parte de los sujetos sin patología que sean capaces de realizar toda la batería de pruebas sean más jóvenes que el grupo patológico, como ha sido el caso de este estudio.

En segundo lugar, nuestro estudio fue un estudio observacional transversal, no se evaluó de forma prospectiva y longitudinal la disminución progresiva de la función visual. Estudios longitudinales futuros deberían de considerar todas las medidas resaltadas en este estudio para poder evaluar en profundidad el impacto de la progresión de la GA en la función visual.

Por último, algunos parámetros difieren de la definición utilizada por el AREDS para la GA. En este trabajo no se ha dividido la GA en grupos dependiendo de la localización del escotoma (central/no central). Otra limitación importante es el pequeño número de pacientes incluidos en el estudio, un número de pacientes más grande nos permitiría obtener unos resultados más robustos y se podría dividir el grupo de GA según los patrones de FAF.

A pesar de estas limitaciones, según el conocimiento del autor de este trabajo, este es el primer estudio en el que se integra la evaluación anatómica a partir de la SD-OCT y la FAF con una evaluación exhaustiva de la función visual incluyendo la BCVA, LLVA, velocidad lectora, CSF, microperimetría macular,

además de incluir el cuestionario de calidad de vida relacionado con la visión NEI-VFQ-25, en pacientes con GA y pacientes sin patología ocular.

# CAPÍTULO 6

---

## CONCLUSIONES FINALES



## 6.1. Conclusiones finales

Tras el estudio realizado de la evaluación de la función visual en pacientes con DMAE avanzada de tipo atrófico podemos concluir que:

1. La DMAE avanzada de tipo atrófico (GA) causa una dramática disminución de la función visual y la calidad de vida como resultado de la progresión de la enfermedad.
2. La evidencia psicométrica apoya que la velocidad lectora y la microperimetría macular, junto con el uso de cuestionarios de calidad de vida, son medidas esenciales para la evaluación del impacto visual en pacientes con GA que se deberían incluir en la práctica clínica habitual.
3. El tamaño de la letra de lectura es realmente importante en pacientes con GA, debido a que los problemas en la lectura son una de sus quejas principales. El CPS se considera como el tamaño de lectura adecuado para poder alcanzar la máxima eficiencia posible.
4. La calidad de vida de los pacientes con GA se podría explicar en gran medida a partir de la velocidad lectora y el área total de atrofia.
5. La evaluación exhaustiva de la función visual es de vital importancia ya que la evaluación realizada comúnmente en la práctica clínica, basada en la medida de la BCVA y la estructura anatómica macular a partir de imágenes multimodales, es insuficiente para evaluar detalladamente el impacto de la GA en la función visual.

6. La combinación de los tests psicofísicos para la evaluación funcional y las imágenes multimodales para la evaluación anatómica son pruebas indispensables para el seguimiento y valoración de la GA.

## **6.2. Conclusiones finales inglés**

Following the study conducted of the visual function evaluation in patients with advanced atrophic AMD we can conclude that:

1. Advanced atrophic AMD causes a dramatic decrease in visual function and quality of life as a result of disease progression.
2. Psychometric evidence supports that reading speed, macular microperimetry and quality of life questionnaires are essential measures for the evaluation of visual impact in GA patients.
3. Reading size is really important in GA patients, due to reading problems are their main complain. The CPS is considered the appropriate reading size in order to achieve the highest efficiency.
4. Quality of life in GA patients could be explained by the reading speed and the total area of atrophy.
5. Exhaustive evaluation of visual function is important because the evaluation conducted in clinical practice based on the measurement of BCVA and macular anatomical structure from multimodal images are insufficient to evaluate the impact of GA in visual function.
6. Psychophysical tests combination for functional evaluation and multimodal images for anatomical evaluation are essential tests for the monitoring and evaluation of the GA.

## CAPÍTULO 7

---

### FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN



## 7.1 Futuras líneas de investigación

El estudio realizado en esta Tesis Doctoral sobre la evaluación de la función visual en pacientes con DMAE avanzada de tipo atrófico, nos permite afirmar que los tests psicofísicos como la medida de la velocidad lectora y la microperimetría macular son pruebas indispensables que deberían ser incluidas en la práctica clínica para el seguimiento y la valoración de la DMAE avanzada de tipo atrófico. Es por ello, que los estudios realizados en esta Tesis Doctoral deben servir como base para investigaciones más profundas que permitan entender el deterioro de la función visual en pacientes con GA y mejorar, en la medida de lo posible, la calidad de vida de los pacientes que poseen esta patología, además de los futuros ensayos clínicos de medicamentos cuyo objetivo sea ralentizar o paralizar el progreso de la GA. Las líneas de investigación deberían dirigirse a:

1. Ampliar el número de pacientes patológicos para poder obtener unos resultados más robustos y poder dividir el grupo de los pacientes patológicos en diferentes subgrupos, principalmente y según reporta el AREDS, en dos importantes subgrupos como es el FS y el escotoma central. Más interesante, sería dividir la muestra según el patrón de autofluorescencia que posean los pacientes con GA.
2. Realizar estudios longitudinales incluyendo las medidas de microperimetría, velocidad lectora, además del cuestionario de calidad de vida NEI-VFQ-25. Como se ha demostrado en esta Tesis Doctoral estas pruebas son indispensables para evaluar el impacto de

la GA en la función visual, ya que se producen cambios en otras partes de la función visual antes que la BCAV se vea afectada.

3. La bilateralidad en la GA puede que sea un factor interesante a considerar en futuras investigaciones a la hora de analizar los resultados, ya que este factor puede afectar tanto a la función visual como a la calidad de vida de los pacientes con GA.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

---



- Abellán García, A., & Pujol Rodríguez, R. (2016). Un perfil de las personas mayores en España, 2016. Indicadores básicos estadísticos. Retrieved from <http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/enred-indicadoresbasicos16.pdf>
- Age-Related Eye Disease Study Research Group. (2009). Change in area of geographic atrophy in age-related eye disease study. AREDS report number 26. *Archives of Ophthalmology*, 129(7), 1168-1174. doi:10.1001/archophthalmol.2009.198
- Augood, C. A., Vingerling, J. R., De Jong, P. T. V. M., Chakravarthy, U., Seland, J., Soubrane, G., ... Fletcher, A. E. (2006). Prevalence of age-related maculopathy in older Europeans: The European Eye Study (EUREYE). *Archives of Ophthalmology*, 124(4), 529-535. <https://doi.org/10.1001/archophth.124.4.529>
- Augustin, A., Sahel, J.A., Bandello, F., Dardennes, R., Maurel, F., Negrini, C., ... Berdeaux, G. (2007). Anxiety and Depression Prevalence Rates in Age-Related Macular Degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 48(4), 1498-1503. <https://doi.org/10.1167/iops.06-0761>
- Armstrong R a. Statistical guidelines for the analysis of data obtained from one or both eyes. *Ophthalmic Physiological Optics*. 2013;33(1):7-14. <https://doi.org/10.1111/opo.12009>
- Bansback, N., Czoski-Murray, C., Carlton, J., Lewis, G., Hughes, L., Espallargues, M., ... Brazier, J. (2007). Determinants of health related quality of life and health state utility in patients with age related macular degeneration: the association of contrast sensitivity and visual acuity. *Quality of Life Research*, 16(3), 533-543. <https://doi.org/10.1007/s11136-006-9126-8>
- Barreiro-González, A., Salazar-Quñones, L., & Camacho-Bosca, I. (2017). Atrofia geográfica. Concepto y estado de las opciones de tratamiento. *Revista española de Patología Macular*, 8(1), 1009-1019.
- Batiođlu, F., Ođuz, Y. G., Demirel, S., & Özmert, E. (2014). Geographic Atrophy Progression in Eyes with Age-Related Macular Degeneration: Role of Fundus Autofluorescence Patterns, Fellow Eye and Baseline Atrophy Area. *Ophthalmic Research*, 52(2), 53-59. <https://doi.org/10.1159/000361077>
- Bearnelly, S., Chau, F. Y., Koreishi, A., Stinnett, S. S., Izatt, J. A., & Toth, C. A. (2009). Spectral Domain Optical Coherence Tomography Imaging of Geographic Atrophy Margins. *Ophthalmology*, 116(9), 1762-1769. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.04.015>

- Bhutto, I., & Luty, G. (2012). Understanding age-related macular degeneration (AMD): Relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. *Molecular Aspects of Medicine*, 33(4), 295–317. <https://doi.org/10.1016/j.mam.2012.04.005>
- Biarnés, M., Arias, L., Alonso, J., Garcia, M., Hijano, M., Rodríguez, A., ... Monés, J. (2015). Increased Fundus Autofluorescence and Progression of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration: The GAIN Study. *American Journal of Ophthalmology*, 160(2), 345-353.e5. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2015.05.009>
- Bindewald, A., Schmitz-Valckenberg, S., Jorzik, J. J., Dolar-Szczasny, J., Sieber, H., Keilhauer, C., ... Holz, F. G. (2005). Classification of abnormal fundus autofluorescence patterns in the junctional zone of geographic atrophy in patients with age related macular degeneration. *British Journal of Ophthalmology*, 89(7), 874–878. <https://doi.org/10.1136/bjo.2004.057794>
- Bird, A. C., Bressler, N. M., Bressler, S. B., Chisholm, I. H., Coscas, G., Davis, M. D., ... Vingerling, J. R. (1995). An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Survey of Ophthalmology*, 39(5), 367–374. [https://doi.org/10.1016/s0039-6257\(05\)80092-x](https://doi.org/10.1016/s0039-6257(05)80092-x)
- Brar, M., Kozak, I., Cheng, L., Bartsch, D.-U. G. U. G., Yuson, R., Nigam, N., ... Freeman, W. R. (2009). Correlation between Spectral-Domain Optical Coherence Tomography and Fundus Autofluorescence at the Margins of Geographic Atrophy. *American Journal of Ophthalmology*, 148(3), 439-444.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2009.04.022>
- Buitendijk, G. H. S., Rochtchina, E., Myers, C., Van Duijn, C. M., Lee, K. E., Klein, B. E. K., ... Klaver, C. C. W. (2013). Prediction of age-related macular degeneration in the general population: The three continent AMD consortium. *Ophthalmology*, 120(12), 2644–2655. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.07.053>
- Burgmüller, M., Cakmak, N., Weingessel, B., Vécsei, C., & Vécsei-Marlovits, P. V. (2017). Patient knowledge concerning age-related macular degeneration: an AMD questionnaire. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 129(9–10), 345–350. <https://doi.org/10.1007/s00508-016-1044-3>
- Cabrera, M. P., & Chihuailaf, R. H. (2011). Antioxidants and the Integrity of Ocular Tissues. *Veterinary Medicine International*, 2011, 1–8. <https://doi.org/10.4061/2011/905153>

- Calvo-Maroto, A. M., Perez-Cambrodi, R. J., Garcia-Lazaro, S., Ferrer-Blasco, T., & Cerviño, A. (2016). Ocular autofluorescence in diabetes mellitus. A review. *Journal of Diabetes*, 8(5), 619–628. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12423>
- Chakravarthy, U., Bailey, C. C., Johnston, R. L., McKibbin, M., Khan, R. S., Mahmood, S., ... Cantrell, R. A. (2018). Characterizing Disease Burden and Progression of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 125(6), 842–849. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.11.036>
- Cheung, S. H., & Legge, G. E. (2005). Functional and cortical adaptations to central vision loss. *Visual Neuroscience*, 22(2), 187–201. <https://doi.org/10.1017/s0952523805222071>
- Chew, E. Y., Clemons, T., Sangiovanni, J. P., Danis, R., Domalpally, A., McBee, W., ... Ferris, F. L. (2012). The age-related eye disease study 2 (AREDS2): Study design and baseline characteristics (AREDS2 Report Number 1). *Ophthalmology*, 119(11), 2282–2289. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2012.05.027>
- Chiu, C.-J., & Taylor, A. (2007). Nutritional antioxidants and age-related cataract and maculopathy. *Experimental Eye Research*, 84(2), 229–245. <https://doi.org/10.1016/j.exer.2006.05.015>
- Choudhury, F., Varma, R., Klein, R., James Gauderman, W., Azen, S. P., McKean-Cowdin, R., ... Meuer, S. M. (2016). Age-related macular degeneration and quality of life in latinos: The Los Angeles Latino Eye study. *JAMA Ophthalmology*, 134(6), 683–690. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2016.0794>
- Cimarolli, V. R., Casten, R. J., Rovner, B. W., Heyl, V., Sörensen, S., & Horowitz, A. (2016). Anxiety and depression in patients with advanced macular degeneration: Current perspectives. *Clinical Ophthalmology*, Vol. 10, pp. 55–63. <https://doi.org/10.2147/OPHTH.S80489>
- Cocce, K. J., Stinnett, S. S., Luhmann, U. F. O. O., Vajzovic, L., Horne, A., Schuman, S. G., ... Lad, E. M. (2018). Visual Function Metrics in Early and Intermediate Dry Age-related Macular Degeneration for Use as Clinical Trial Endpoints. *American Journal of Ophthalmology*, 189, 127–138. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.02.012>
- Crossland, M. D., Engel, S. A., & Legge, G. E. (2011). The preferred retinal locus in macular disease: Toward a consensus definition. *Retina*, 31(10), 2109–2114. <https://doi.org/10.1097/IAE.0b013e31820d3fba>

- Domalpally, A., Danis, R., Agrón, E., Blodi, B., Clemons, T., & Chew, E. (2016). Evaluation of Geographic Atrophy from Color Photographs and Fundus Autofluorescence Images: Age-Related Eye Disease Study 2 Report Number 11. *Ophthalmology*, 123(11), 2401–2407. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.06.025>
- Donald, J., & Gass, M. (1967). Pathogenesis of Disciform Detachment of the Neuroepithelium. *American Journal of Ophthalmology*, 63(3), 617/45-644/72. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(67\)90028-1](https://doi.org/10.1016/0002-9394(67)90028-1)
- Estudillo, J. A. R., Higuera, M. I. L., Juárez, S. R., Vera, M. de L. O., Santana, Y. P., Suazo, B. C., ... Celis Suazo, B. (2017). Visual rehabilitation via microperimetry in patients with geographic atrophy: a pilot study. *International Journal of Retina and Vitreous*, 3(1). <https://doi.org/10.1186/s40942-017-0071-1>
- Finger, R. P., Fleckenstein, M., Holz, F. G., & Scholl, H. P. N. N. (2008). Quality of life in age-related macular degeneration: a review of available vision-specific psychometric tools. *Quality of Life Research*, 17(4), 559–574. <https://doi.org/10.1007/s11136-008-9327-4>
- Fleckenstein, M., Issa, P. C., Helb, H.-M. M., Schmitz-Valckenberg, S., Finger, R. P., Scholl, H. P. N. N., ... Holz, F. G. (2008). High-Resolution Spectral Domain-OCT Imaging in Geographic Atrophy Associated with Age-Related Macular Degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 49(9), 4137. <https://doi.org/10.1167/iovs.08-1967>
- Fleckenstein, M., Mitchell, P., Freund, K. B., Sadda, S. V., Holz, F. G., Brittain, C., ... Ferrara, D. (2017). The Progression of Geographic Atrophy Secondary to Age-Related Macular Degeneration. *American Academy of Ophthalmology*, 125(3), 369–390. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2017.08.038>
- Fleckenstein, M., Schmitz-Valckenberg, S., Adrion, C., Krämer, I., Eter, N., Helb, H. M., ... Holz, F. G. (2010). Tracking Progression with Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Geographic Atrophy Caused by Age-Related Macular Degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 51(8), 3846-3852. <https://doi.org/10.1167/iovs.09-4533>
- Fleckenstein, M., Schmitz-Valckenberg, S., Martens, C., Kosanetzky, S., Brinkmann, C. K., Hageman, G. S., & Holz, F. G. (2011). Fundus Autofluorescence and Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Characteristics in a Rapidly Progressing Form of Geographic Atrophy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(6), 3761-3766. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-7021>

- Fletcher, D. C., & Schuchard, R. A. (1997). Preferred Retinal Loci Relationship to Macular Scotomas in a Low-vision Population. *Ophthalmology*, 104(4), 632–638. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(97\)30260-7](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(97)30260-7)
- Freud, K. B., -Van Ho, I., Barbazzeto, I. A., Koizumi, H., Laud, K., Ferrara, D., ... Yannuzzi, L. (2008). Type 3 Neovascularization. *Retina*, 28(2), 201–211. <https://doi.org/10.1097/iae.0b013e3181669504>
- Fritsche, L. G., Fleckenstein, M., Fiebig, B. S., Schmitz-Valckenberg, S., Bindewald-Wittich, A., Keilhauer, C. N., ... Weber, B. H. F. F. (2012). A Subgroup of Age-Related Macular Degeneration is Associated With Mono-Allelic Sequence Variants in the ABCA4 Gene. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 53(4), 2112–2118. <https://doi.org/10.1167/iops.11-8785>
- Fu, D., Tong, H., Zheng, S., Luo, L., Gao, F., & Minar, J. (2016). Retinal status analysis method based on feature extraction and quantitative grading in OCT images. *BioMedical Engineering OnLine*, 15(1). <https://doi.org/10.1186/s12938-016-0206-x>
- Gallego-Pinazo, R., Dolz-Marco, R., & Díaz-Llopis, M. (2012). Towards the new spectral-domain optical coherence tomography based classification of age-related macular degeneration. *Archivos de La Sociedad Española de Oftalmología*, 87, 247–252. <https://doi.org/10.1016/j.oftal.2011.09.018>
- Gass, J. D. M. (1967). Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. I. General concepts and classification. *American Journal of Ophthalmology*, 63(3 PART 2), 573/1-585/13. [https://doi.org/10.1016/0002-9394\(67\)90026-8](https://doi.org/10.1016/0002-9394(67)90026-8)
- Ginsburg, A. P. (2003). Contrast Sensitivity and Functional Vision. *International Ophthalmology Clinics*, 43(2), 5–15. <https://doi.org/10.1097/00004397-200343020-00004>
- Haegerstrom-Portnoy, G., Schneck, M. E., Lott, L. A., & Brabyn, J. A. (2000). The Relation Between Visual Acuity and Other Spatial Vision Measures. *Optometry and Vision Science*, 77(12), 653–662. <https://doi.org/10.1097/00006324-200012000-00012>
- Hanout, M., Horan, N., & Do, D. V. (2015). Introduction to microperimetry and its use in analysis of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Current Opinion in Ophthalmology*, 26(3), 149–156. <https://doi.org/10.1097/icu.0000000000000153>

- Hanumunthadu, D., Wang, J. P., Chen, W., Wong, E. N., Chen, Y., Morgan, W. H., ... Chen, F. K. (2017). Impact of retinal pigment epithelium pathology on spectral-domain optical coherence tomography-derived macular thickness and volume metrics and their intersession repeatability. *Clinical & Experimental Ophthalmology*, 45(3), 270–279. <https://doi.org/10.1111/ceo.12868>
- Hazel, C. A., Petre, K. L., Armstrong, R. A., Benson, M. T., & Frost, N. A. (2000). Visual function and subjective quality of life compared in subjects with acquired macular disease. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 41(6), 1309–1315.
- He, W., Goodkind, D. & Kowal, P. (March 28, 2016). An aging world: 2015. Retrieved from <http://www.census.gov/library/publications/2016/demo/P95-16-1.html>
- Holz, F. G., Bellman, C., Staudt, S., Schütt, F., & Völcker, H. E. (2001). Fundus autofluorescence and development of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 42(5), 1051–1056. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(01\)01394-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(01)01394-0)
- Holz, F. G., Bindewald-Wittich, A., Fleckenstein, M., Dreyhaupt, J., Scholl, H. P. N. N., & Schmitz-Valckenberg, S. (2007). Progression of Geographic Atrophy and Impact of Fundus Autofluorescence Patterns in Age-related Macular Degeneration. *American Journal of Ophthalmology*, 143(3), 463-472.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2006.11.041>
- Holz, F. G., Sadda, S. R., Busbee, B., Chew, E. Y., Mitchell, P., Tufail, A., ... Bressler, N. M. (2018). Efficacy and safety of lampalizumab for geographic atrophy due to age-related macular degeneration: Chroma and spectri phase 3 randomized clinical trials. *JAMA Ophthalmology*, 136(6), 666–677. <https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2018.1544>
- Holz, F. G., Sadda, S. V. R., Staurenghi, G., Lindner, M., Bird, A. C., Blodi, B. A., ... Schmitz-Valckenberg, S. (2017). Imaging Protocols in Clinical Studies in Advanced Age-Related Macular Degeneration: Recommendations from Classification of Atrophy Consensus Meetings. *Ophthalmology*, 124(4), 464–478. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2016.12.002>
- Hopkins, J., Walsh, A., & Chakravarthy, U. (2006). Fundus Autofluorescence in Age-Related Macular Degeneration: An Epiphenomenon? *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 47(6), 2269. <https://doi.org/10.1167/iovs.05-1482>

- Jeong, Y. J., Hong, I. H., Chung, J. K., Kim, K. L., Kim, H. K., & Park, S. P. (2014). Predictors for the progression of geographic atrophy in patients with age-related macular degeneration: fundus autofluorescence study with modified fundus camera. *Eye*, 28(2), 209–218. <https://doi.org/10.1038/eye.2013.275>
- Jousseaume, A. M., Joeres, S., Fawzy, N., Heussen, F. M. A. A., Llacer, H., van Meurs, J. C., & Kirchhof, B. (2007). Autologous Translocation of the Choroid and Retinal Pigment Epithelium in Patients with Geographic Atrophy. *Ophthalmology*, 114(3), 551–560. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.08.016>
- Kanski, J. J., Menon, J., & Durán de la Colina, J. A. (2004). *Oftalmología clínica* (5a ed.). Madrid: Elsevier Science.
- Kassoff, A., Kassoff, J., Buehler, J., Eglow, M., Kaufman, F., Mehu, M., ... Crouse, V. D. (2001). 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. *Archives of Ophthalmology*, 119(10), 1417–1436. <https://doi.org/10.1001/archophth.119.10.1417>
- Keenan, T. D., Agrón, E., Domalpally, A., Clemons, T. E., van Asten, F., Wong, W. T., ... Rathert, G. (2018). Progression of Geographic Atrophy in Age-related Macular Degeneration: AREDS2 Report Number 16. *Ophthalmology*, 125(12), 1913–1928. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.05.028>
- Kimel, M., Leidy, N. K., Tschosik, E., Dolan, C., Souied, E. H., Varma, R., & Bressler, N. M. (2016). Functional Reading Independence (FRI) Index: A New Patient-Reported Outcome Measure for Patients With Geographic Atrophy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 57(14), 6298. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-20361>
- Klein, M. L., Ferris, F. L., Armstrong, J., Hwang, T. S., Chew, E. Y., Bressler, S. B., & Chandra, S. R. (2008). Retinal Precursors and the Development of Geographic Atrophy in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 115(6), 1026–1031. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2007.08.030>
- Klein, R., Davis, M. D., Magli, Y. L., Segal, P., Klein, B. E. K. K., & Hubbard, L. (1991). The Wisconsin Age-related Maculopathy Grading System. *Ophthalmology*, 98(7), 1128–1134. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(91\)32186-9](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(91)32186-9)
- Klein, R., Klein, B. E. K. K., & Linton, K. L. P. P. (1992). Prevalence of Age-related Maculopathy: The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*, 99(6), 933–943. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(92\)31871-8](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(92)31871-8)

- Leat, S. J., & Woo, G. C. (1997). The validity of current clinical tests of contrast sensitivity and their ability to predict reading speed in low vision. *Eye*, 11(6), 893–899. <https://doi.org/10.1038/eye.1997.228>
- Lim, L. S., Mitchell, P., Seddon, J. M., Holz, F. G., & Wong, T. Y. (2012). Age-related macular degeneration. *The Lancet*, 379(9827), 1728–1738. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)60282-7](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)60282-7)
- Lindblad, A. S., Lloyd, P. C., Clemons, T. E., Gensler, G. R., Ferris, F. L., Klein, M. L., & Armstrong, J. R. (2009). Change in Area of Geographic Atrophy in the Age-Related Eye Disease Study. *Archives of Ophthalmology*, 127(9), 1168–1174. <https://doi.org/10.1001/archophthalmol.2009.198>
- Lindner, M., Nadal, J., Mauschwitz, M. M., Lüning, A., Czauderna, J., Pfau, M., ... Fleckenstein, M. (2017). Combined Fundus Autofluorescence and Near Infrared Reflectance as Prognostic Biomarkers for Visual Acuity in Foveal-Sparing Geographic Atrophy. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 58(6), BIO61–BIO67. <https://doi.org/10.1167/iovs.16-21210>
- Mangione CM. Version 2000. The National Eye Institute 25-Item Visual Function Questionnaire (VFQ-25). [http://www.nei.nih.gov/resources/visionfunction/manual\\_cm2000.pdf/](http://www.nei.nih.gov/resources/visionfunction/manual_cm2000.pdf/).
- Mangione, C. M., Lee, P. P., Gutierrez, P. R., Spritzer, K., Berry, S., & Hays, R. D. (2001). Development of the 25-item National Eye Institute Visual Function Questionnaire. *Archives of Ophthalmology*, 119(7), 1050–1058. <https://doi.org/10.1001/archopht.119.7.1050>
- McClure, M. E., Hart, P. M., Jackson, A. J., Stevenson, M. R., & Chakravarthy, U. (2000). Macular degeneration: do conventional measurements of impaired visual function equate with visual disability? *British Journal of Ophthalmology*, 84(3), 244–250. <https://doi.org/10.1136/bjo.84.3.244>
- Meleth, A. D., Mettu, P., Agrón, E., Chew, E. Y., Sadda, S. R., Ferris, F. L., & Wong, W. T. (2011). Changes in Retinal Sensitivity in Geographic Atrophy Progression as Measured by Microperimetry. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(2), 1119. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-6075>
- Midena, E. (2006). Microperimetría. *Archivos de La Sociedad Española de Oftalmología*, 81(4). <https://doi.org/10.4321/s0365-66912006000400001>
- Monés, J., & Rubin, G. S. (2005). Contrast sensitivity as an outcome measure in patients with subfoveal choroidal neovascularisation due to age-related macular degeneration. *Eye*, 19(11), 1142–1150. <https://doi.org/10.1038/sj.eye.6701717>

- Newcombe RG, Duff GR. Eyes or patients? Traps for the unwary in the statistical analysis of ophthalmological studies. *British Journal of Ophthalmology*. 1987;71(9):645–6. <http://dx.doi.org/10.1136/bjo.71.9.645>
- Nowak, J. Z. (2014). AMD-the retinal disease with an unprecised etiopathogenesis: In search of effective therapeutics. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research*, 71(6), 900–916.
- Nunes, R. P., Gregori, G., Yehoshua, Z., Stetson, P. F., Feuer, W., Moshfeghi, A. A., & Rosenfeld, P. J. (2013). Predicting the Progression of Geographic Atrophy in Age-Related Macular Degeneration With SD-OCT En Face Imaging of the Outer Retina. *Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging Retina*, 44(4), 344–359. <https://doi.org/10.3928/23258160-20130715-06>
- Organización nacional de ciegos españoles (2019). Conoce los datos anuales de nuestros afiliados Retrieved from <https://www.once.es/dejanos-ayudarte/afiliacion/datos-de-afiliados-a-la-once>
- Ooto, S., Suzuki, M., Vongkulsiri, S., Sato, T., & Spaide, R. F. (2015). Multimodal visual function testing in eyes with nonexudative age-related macular degeneration. *Retina*, 35(9), 1726–1734. <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000000608>
- Organización Mundial de la Salud. (2020).Ceguera. *Organización Mundial de la Salud*. <https://www.who.int/topics/blindness/es/>
- Organización Mundial de la Salud. (2013). Salud ocular universal : un plan de acción mundial para 2014-2019. *Organización Mundial de la Salud*. [https://www.who.int/publications/list/universal\\_eye\\_health/es/](https://www.who.int/publications/list/universal_eye_health/es/)
- Owen, C. G., Rudnicka, A. R., Smeeth, L., Evans, J. R., Wormald, R. P. L. L., & Fletcher, A. E. (2006). Is the NEI-VFQ-25 a useful tool in identifying visual impairment in an elderly population? *BMC Ophthalmology*, 6(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2415-6-24>
- Owsley, C., Jackson, G. R., Cideciyan, A. V., Huang, Y., Fine, S. L., Ho, A. C., ... Jacobson, S. G. (2000). Psychophysical evidence for rod vulnerability in age-related macular degeneration. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 41(1), 267–273.
- Pelli, G. G., Robson, J. G., & Wilkins, A. J. (1988). The design of a new letter chart for measuring contrast sensitivity. *Journal of Cataract & Refractive Surgery*, 27(2), 261-266. doi:10.1016/S0886-3350(00)00562-9

- Pilotto, E., Vujosevic, S., Melis, R., Convento, E., Sportiello, P., Alemany-Rubio, E., ... Midena, E. (2010). Short wavelength fundus autofluorescence versus near-infrared fundus autofluorescence, with microperimetric correspondence, in patients with geographic atrophy due to age-related macular degeneration. *British Journal of Ophthalmology*, 95(8), 1140–1144. <https://doi.org/10.1136/bjo.2010.187344>
- Querques, G., Bandello, F., Sacconi, R., Querques, L., Corbelli, E., & Cicinelli, M. V. (2017). Recent advances in the management of dry age-related macular degeneration: A review. *F1000Research*, 6, 245. <https://doi.org/10.12688/f1000research.10664.1>
- Radner, W. (2017). Reading charts in ophthalmology. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 255, 1465–1482. <https://doi.org/10.1007/s00417-017-3659-0>
- Ramírez Estudillo, J. A., León Higuera, M. I., Rojas Juárez, S., Ordaz Vera, M. de L., Pablo Santana, Y., & Celis Suazo, B. (2017). Visual rehabilitation via microperimetry in patients with geographic atrophy: a pilot study. *International Journal of Retina and Vitreous*, 3(1), 21. <https://doi.org/10.1186/s40942-017-0071-1>
- Rasmussen, H. M., & Johnson, E. J. (2013). Nutrients for the aging eye. *Clinical Interventions in Aging*, 8, 741-748. <https://doi.org/10.2147/cia.s45399>
- Rohrschneider, K., Bültmann, S., & Springer, C. (2008). Use of fundus perimetry (microperimetry) to quantify macular sensitivity. *Progress in Retinal and Eye Research*, 27(5), 536–548. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2008.07.003>
- Rosenfeld, P. J. (2018). Preventing the Growth of Geographic Atrophy: An Important Therapeutic Target in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 125(6), 794–795. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2018.02.027>
- Rosner B. Statistical methods in ophthalmology: an adjustment for the intraclass correlation between eyes. *Biometrics*. 1982;38(1):105.
- Rubin, G. S., West, S. K., Muñoz, B., Bandeen-Roche, K., Zeger, S., Schein, O., & Fried, L. P. (1997). A comprehensive assessment of visual impairment in a population of older Americans: The SEE Study. *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, 38(3), 557–568. [https://doi.org/10.1016/s0002-9394\(14\)70808-6](https://doi.org/10.1016/s0002-9394(14)70808-6)
- Rudnicka, A. R., Jarrar, Z., Wormald, R., Cook, D. G., Fletcher, A., & Owen, C. G. (2012). Age and Gender Variations in Age-related Macular Degeneration Prevalence in Populations of European Ancestry: A Meta-analysis. *Ophthalmology*, 119(3), 571–580. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2011.09.027>

- Rudnicka, A. R., Kapetanakis, V. V, Jarrar, Z., Wathern, A. K., Wormald, R., Fletcher, A. E., ... Owen, C. G. (2015). Incidence of Late-Stage Age-Related Macular Degeneration in American Whites: Systematic Review and Meta-analysis. *American Journal of Ophthalmology*, 160(1), 85-93.e3. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2015.04.003>
- Sacconi, R., Corbelli, E., Querques, L., Bandello, F., & Querques, G. (2017). A Review of Current and Future Management of Geographic Atrophy. *Ophthalmology and Therapy*, 6(1), 69–77. <https://doi.org/10.1007/s40123-017-0086-6>
- Sadda, S. R., Chakravarthy, U., Birch, D. G., Staurenghi, G., Henry, E. C., & Brittain, C. (2016). Clinical Endpoints for the study of Geographic Atrophy secondary to Age - Related Macular Degeneration. *Retina*, 36(10), 1806–1822. <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000001283>
- Saksens, N. T. M. M., Fleckenstein, M., Schmitz-Valckenberg, S., Holz, F. G., den Hollander, A. I., Keunen, J. E. E. E., ... Hoyng, C. B. (2014). Macular dystrophies mimicking age-related macular degeneration. *Progress in Retinal and Eye Research*, 39, 23–57. <https://doi.org/10.1016/j.preteyeres.2013.11.001>
- San Diego, C. A. (October 24, 2011). *Ocular nutrition society*. Baby boomers value vision more than any other sense but lack focus on eye health. Retrieved from <http://www.ocularnutritionssociety.org/boomers>
- Sayegh, R. G., Sacu, S., Dunavölgyi, R., Kroh, M. E., Roberts, P., Mitsch, C., ... Schmidt-Erfurth, U. (2017). Geographic Atrophy and Foveal-Sparing Changes Related to Visual Acuity in Patients With Dry Age-Related Macular Degeneration Over Time. *American Journal of Ophthalmology*, 179, 118–128. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2017.03.031>
- Schmitz-Valckenberg, S. (2017). The Journey of “Geographic Atrophy” through Past, Present, and Future. *Ophthalmologica*, 237(1), 11–20. <https://doi.org/10.1159/000455074>
- Schmitz-Valckenberg, S., Bültmann, S., Dreyhaupt, J., Bindewald, A., Holz, F. G., Rohrschneider, K., ... Rohrschneider, K. (2004). Fundus Autofluorescence and Fundus Perimetry in the Junctional Zone of Geographic Atrophy in Patients with Age-Related Macular Degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 45(12), 4470-4476. <https://doi.org/10.1167/iovs.03-1311>
- Schmitz-Valckenberg, S., Fleckenstein, M., Göbel, A. P., Hohman, T. C., & Holz, F. G. (2011). Optical Coherence Tomography and Autofluorescence Findings in Areas with Geographic Atrophy Due to Age-Related Macular Degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 52(1), 1-6. <https://doi.org/10.1167/iovs.10-5619>

- Shima, N., Markowitz, S. N., & Reyes, S. V. (2010). Concept of a functional retinal locus in age-related macular degeneration. *Canadian Journal of Ophthalmology*, 45(1), 62–66. <https://doi.org/10.3129/i09-236>
- Sivaprasad, S., Tschosik, E., Kapre, A., Varma, R., Bressler, N. M., Kimel, M., ... Silverman, D. (2018). Reliability and Construct Validity of the NEI VFQ-25 in a Subset of Patients With Geographic Atrophy From the Phase 2 Mahalo Study. *American Journal of Ophthalmology*, 190, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2018.03.006>
- Slakter, J. S., & Stur, M. (2005). Quality of Life in Patients With Age-related Macular Degeneration: Impact of the Condition and Benefits of Treatment. *Survey of Ophthalmology*, 50(3), 263–273. <https://doi.org/10.1016/j.survophthal.2005.02.007>
- Spaide, R. F. (2018). Improving the Age-Related Macular Degeneration Construct:A New Classification System. *Retina*, 38(5), 891–899. <https://doi.org/10.1097/iae.0000000000001732>
- Spaide, R. F., & Curcio, C. A. (2010). Drusen Characterization with Multimodal Imaging. *Retina*, 30(9), 1441–1454. <https://doi.org/10.1097/iae.0b013e3181ee5ce8>
- Suñer, I. J., Kokame, G. T., Yu, E., Ward, J., Dolan, C., Bressler, N. M., ... Bressler, N. M. (2009). Responsiveness of NEI VFQ-25 to Changes in Visual Acuity in Neovascular AMD: Validation Studies from Two Phase 3 Clinical Trials. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 50(8), 3629-3635. <https://doi.org/10.1167/iovs.08-3225>
- Sunness, J. S. (2008). Reading Newsprint but not Headlines: Pitfalls in measuring Visual Acuity and Color Vision in Patients with Bullseye Maculopathy and other Macular Scotomas. *Retinal Cases & Brief Reports*, 2(1), 83–84. <https://doi.org/10.1097/iae.0b013e31802fa25d>
- Sunness, J. S., & Applegate, C. A. (2005). Long-Term Follow-up of Fixation Patterns in Eyes With Central Scotomas From Geographic Atrophy That Is Associated With Age-Related Macular Degeneration. *American Journal of Ophthalmology*, 140(6), 1085–1093. <https://doi.org/10.1016/j.ajo.2005.07.040>
- Sunness, J. S., Applegate, C. A., Haselwood, D., & Rubin, G. S. (1996). Fixation Patterns and Reading Rates in Eyes with Central Scotomas from Advanced Atrophic Age-related Macular Degeneration and Stargardt Disease. *Ophthalmology*, 103(9), 1458–1466. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(96\)30483-1](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(96)30483-1)

- Sunness, J. S., Gonzalez-Baron, J., Applegate, C. A., Bressler, N. M., Tian, Y., Hawkins, B., ... Bergman, A. (1999). Enlargement of atrophy and visual acuity loss in the geographic atrophy form of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*, 106(9), 1768–1779. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(99\)90340-8](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(99)90340-8)
- Sunness, J. S., Margalit, E., Srikumaran, D., Applegate, C. A., Tian, Y., Perry, D., ... Bressler, N. M. (2007). The Long-term Natural History of Geographic Atrophy from Age-Related Macular Degeneration. Enlargement of Atrophy and Implications for Interventional Clinical Trials. *Ophthalmology*, 114(2), 271–277. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2006.09.016>
- Sunness, J. S., Rubin, G. S., Applegate, C. A., Bressler, N. M., Marsh, M. J., Hawkins, B. S., & Haselwood, D. (1997). Visual Function Abnormalities and Prognosis in Eyes with Age-related Geographic Atrophy of the Macula and Good Visual Acuity. *Ophthalmology*, 104(10), 1677–1691. [https://doi.org/10.1016/s0161-6420\(97\)30079-7](https://doi.org/10.1016/s0161-6420(97)30079-7)
- Sunness, J. S., Rubin, G. S., Broman, A., Applegate, C. A., Bressler, N. M., & Hawkins, B. S. (2008). Low Luminance Visual Dysfunction as a Predictor of Subsequent Visual Acuity Loss from Geographic Atrophy in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 115(9), 1480-1488.e2. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2008.03.009>
- Sunness, J. S., Rubin, G. S., Zuckerbrod, A., & Applegate, C. A. (2008). Foveal-Sparing Scotomas in Advanced Dry Age-Related Macular Degeneration. *Journal of Visual Impairment & Blindness*, 102(10), 600–610. <https://doi.org/10.1177/0145482x0810201004>
- Tarita-Nistor, L., González, E. G., Markowitz, S. N., & Steinbach, M. J. (2008). Fixation characteristics of patients with macular degeneration recorded with the MP-1 microperimeter. *Retina*, 28(1), 125–133. <https://doi.org/10.1097/iae.0b013e3180ed4571>
- Taskintuna, I., Abdalla Elsayed, M. E. A., Schatz, P., Taskintuna, I., & Elsayed, M. E. A. (2016). Update on clinical trials in dry Age-related macular degeneration. *Middle East African Journal of Ophthalmology*, 23(1), 13-26. <https://doi.org/10.4103/0974-9233.173134>
- Taylor, D. J., Smith, N. D., Binns, A. M., & Crabb, D. P. (2018). The effect of non-neovascular age-related macular degeneration on face recognition performance. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*, 256(4), 815–821. <https://doi.org/10.1007/s00417-017-3879-3>

- Tschosik, E., Leidy, N. K., Kimel, M., Dolan, C., Souied, E., Varma, R., & Bressler, N. M. (2015). Quantifying functional reading independence in geographic atrophy: the FRI Index. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 56(7), 4789.
- Wong, W. L., Su, X., Li, X., Cheung, C. M. G., Klein, R., Cheng, C.-Y., & Wong, T. Y. (2014). Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Global Health*, 2(2), e106–e116. [https://doi.org/10.1016/s2214-109x\(13\)70145-1](https://doi.org/10.1016/s2214-109x(13)70145-1)
- Wu, Z., Ayton, L. N., Guymer, R. H., & Luu, C. D. (2014). Low-Luminance Visual Acuity and Microperimetry in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 121(8), 1612–1619. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2014.02.005>
- Wu, Z., Ayton, L. N., Luu, C. D., & Guymer, R. H. (2014). Microperimetry of Nascent Geographic Atrophy in Age-Related Macular Degeneration. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 56(1), 115–121. <https://doi.org/10.1167/iovs.14-15614>
- Yehoshua, Z., Alexandre de Amorim Garcia Filho, C., Nunes, R. P., Gregori, G., Penha, F. M., Moshfeghi, A. A., ... Rosenfeld, P. J. (2014). Systemic Complement Inhibition with Eculizumab for Geographic Atrophy in Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*, 121(3), 693–701. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2013.09.044>
- Yung, M., Klufas, M. A., & Sarraf, D. (2016). Clinical applications of fundus autofluorescence in retinal disease. *International Journal of Retina and Vitreous*, 2(1). <https://doi.org/10.1186/s40942-016-0035-x>
- Zweifel, S. A., Spaide, R. F., Curcio, C. A., Malek, G., & Imamura, Y. (2010). Reticular Pseudodrusen Are Subretinal Drusenoid Deposits. *Ophthalmology*, 117(2), 303–312.e1. <https://doi.org/10.1016/j.ophtha.2009.07.014>

# ANEXO I

---

## CONTRIBUCIONES CIENTÍFICAS DE LA TESIS DOCTORAL



De la presente Tesis Doctoral se han llevado a cabo las siguientes publicaciones:

- **ARTÍCULOS:**

Burguera-Giménez N, García-Lázaro S, España-Gregori E, Gallego-Pinazo R, Burguera-Giménez N, Rodríguez-Vallejo M, Gowtham J. Multimodal Evaluation of Visual Function in Geographic Atrophy Versus Normal Eyes. **EN REVISIÓN**

- **PRESENTACIONES EN CONGRESOS:**

**1.-Título:** Análisis de la función visual y la calidad de vida en la Atrofia Geográfica.

**Autores:** Burguera-Giménez N, García-Lázaro S, España-Gregori E, Gallego-Pinazo R, Burguera-Giménez N, Rodríguez-Vallejo M, Gowtham J.

**Modalidad:** Presentación oral.

**Congreso:** Congreso Internacional de Optometría, Contactología y Óptica Oftálmica. OPTOM 2020.

**Número de autores:** 7                    **Clasificación:** Internacional

**Organización Congreso:** Colegio Nacional de Ópticos Optometristas

**Ciudad:** Madrid                    **País:** España- 2021

**2.-Título:** Evaluación de la función visual en pacientes con Atrofia Geográfica.

**Autores:** Burguera-Giménez N, García-Lázaro S, Gallego-Pinazo R, España-Gregori E.

**Modalidad:** Presentación oral

**Congreso:** 25 Congreso Internacional de Optometría, Contactología y Óptica Oftálmica. OPTOM 2018.

**Número de autores:** 4                    **Clasificación:** Internacional

**Organización Congreso:** Colegio Nacional de Ópticos Optometristas

**Ciudad:** Madrid                    **País:** España- 2018

**3.-Título:** Calidad de Vida en pacientes con Atrofia Geográfica.

**Autores:** Burguera-Giménez N, García-Lázaro S, Gallego-Pinazo R, España-Gregori E.

**Modalidad:** Presentación oral

**Congreso:** 25 Congreso Internacional de Optometría, Contactología y Óptica Oftálmica. OPTOM 2018.

**Número de autores:** 4                    **Clasificación:** Internacional

**Organización Congreso:** Colegio Nacional de Ópticos Optometristas

**Ciudad:** Madrid                    **País:** España- 2018

## **ANEXO II**

---

### **CUESTIONARIO NEI-VFQ-25**



## NATIONAL EYE INSTITUTE VISUAL FUNCTIONING QUESTIONNAIRE – 25 (VFQ-25) Version 2000

### PARTE 1: VISTA Y SALUD GENERAL

1. En general, diría que su salud en conjunto es:

- Excelente*.....1
- Muy Buena*.....2
- Buena*.....3
- Regular*.....4
- Mala*.....5

2. Actualmente, ¿diría uq la vista de sus dos ojos (con gafas o lentes de contacto, si las lleva) es excelente, buena, regular, mala, muy mala o está completamente ciego/a?

- Excelente*.....1
- Buena*.....2
- Regular*.....3
- Mala*.....4
- Muy mala*.....5
- Completamente ciego/a*.....6

3. ¿Con qué frecuencia le preocupa su vista?

- Nunca*.....1
- Pocas veces*.....2
- Algunas veces*.....3
- La mayoría de las veces*.....4
- Siempre*.....5

4. ¿Cuánto dolor o molestias ha tenido en los ojos y alrededor de ellos (por ejemplo, escozor, picor o dolor agudo)? Diría que:

*Ninguno*.....1

*Leve*.....2

*Moderado*.....3

*Fuerte*.....4

*Muy fuerte*.....5

PARTE 2- DIFICULTAD EN LAS ACTIVIDADES

Las siguientes preguntas tratan sobre el grado de dificultad, si es que la hay, que tiene al realizar determinadas actividades con las gafas o las lentes de contacto puestas, si es que las usa para realizar esa actividad.

5. ¿Qué grado de dificultad tiene para leer la letra impresa normal de los periódicos? Diría que tiene:

- Ninguna dificultad.....1*
- Poca dificultad.....2*
- Dificultad moderada.....3*
- Dificultad extrema.....4*
- Dejó de hacerlo  
a causa de su vista.....5*
- Dejó de hacerlo por otras razones o  
no estaba interesado/a en hacer esto.....6*

6. ¿Qué grado de dificultad tiene para realizar trabajos o aficiones que exigen que vea bien de cerca, como cocinar, coser, arreglar cosas en casa o usar herramientas?

- Ninguna dificultad.....1*
- Poca dificultad.....2*
- Dificultad moderada.....3*
- Dificultad extrema.....4*
- Dejó de hacerlo a causa  
de su vista.....5*
- Dejó de hacerlo por otras razones o  
no estaba interesado/a en hacer esto.....6*

7. A causa de su vista, ¿qué grado de dificultad tiene para encontrar algo en una estantería llena de cosas?

- Ninguna dificultad.....1*
- Poca dificultad.....2*
- Dificultad moderada.....3*
- Dificultad extrema.....4*
- Dejó de hacerlo a causa de su vista.....5*
- Dejó de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer esto.....6*

8. ¿Qué grado de dificultad tiene para leer las señales de tráfico o los nombres de las tiendas?

- Ninguna dificultad.....1*
- Poca dificultad.....2*
- Dificultad moderada.....3*
- Dificultad extrema.....4*
- Dejó de hacerlo a causa de su vista.....5*
- Dejó de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer esto.....6*

9. A causa de su vista, ¿qué grado de dificultad tiene para bajar escalones, escaleras o bordillos con poca luz o de noche?

- Ninguna dificultad.....1*
- Poca dificultad.....2*
- Dificultad moderada.....3*
- Dificultad extrema.....4*
- Dejó de hacerlo a causa de su vista.....5*
- Dejó de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer esto.....6*

10. A causa de su vista, ¿qué grado de dificultad tiene para notar objetos que están a los lados mientras camina?

- Ninguna dificultad.....1*
- Poca dificultad.....2*
- Dificultad moderada.....3*
- Dificultad extrema.....4*
- Dejó de hacerlo a causa de su vista.....5*
- Dejó de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer esto.....6*

11. A causa de su vista, ¿qué grado de dificultad tiene para ver cómo reacciona la gente a lo que usted dice?

- Ninguna dificultad.....1*
- Poca dificultad.....2*
- Dificultad moderada.....3*
- Dificultad extrema.....4*
- Dejó de hacerlo a causa de su vista.....5*
- Dejó de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer esto.....6*

12. A causa de su vista, ¿qué grado de dificultad tiene para escoger y combinar su propia ropa?

- Ninguna dificultad.....1*
- Poca dificultad.....2*
- Dificultad moderada.....3*
- Dificultad extrema.....4*
- Dejó de hacerlo a causa de su vista.....5*
- Dejó de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer esto.....6*

13. A causa de su vista, ¿qué grado de dificultad tiene para relacionarse con gente en sus casas, en fiestas o en restaurantes?

- Ninguna dificultad.....1*
- Poca dificultad.....2*
- Dificultad moderada.....3*
- Dificultad extrema.....4*
- Dejó de hacerlo a causa de su vista.....5*
- Dejó de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer esto.....6*

14. A causa de su vista, ¿qué grado de dificultad tiene para ir a ver películas, obras de teatro o acontecimientos deportivos?

- Ninguna dificultad.....1*
- Poca dificultad.....2*
- Dificultad moderada.....3*
- Dificultad extrema.....4*
- Dejó de hacerlo a causa de su vista.....5*
- Dejó de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer esto.....6*

15. Ahora quisiera hacerle unas preguntas sobre la conducción. ¿Conduce actualmente, al menos de vez en cuando?

- Sí.....1* *Pase a la pregunta 15c*
- No.....2*

15a. SI LA RESPUESTA ES NO: ¿No ha conducido nunca o ha dejado de conducir?

- No ha conducido nunca.....1* *Pase a la Parte 3, pregunta 17*
- Ha dejado de conducir.....2*

15b. SI HA DEJADO DE CONDUCIR: ¿Fue principalmente a causa de su vista, principalmente por alguna otra razón o a causa tanto de su vista como de otras razones?

*Principalmente por la vista.....1      Pase a la Parte 3, pregunta 17*

*Principalmente por otras razones.....1      Pase a la Parte 3, pregunta 17*

*Tanto por la vista como  
por otras razones.....1      Pase a la Parte 3, pregunta 17*

15c. SI CONDUCE ACTUALMENTE: ¿Qué grado de dificultad tiene al conducir de día por lugares que le son familiares? Diría que tiene:

*Ninguna dificultad.....1*

*Poca dificultad.....2*

*Dificultad moderada.....3*

*Dificultad extrema.....4*

16. ¿Qué grado de dificultad tiene al conducir de noche? Diría que tiene:

*Ninguna dificultad.....1*

*Poca dificultad.....2*

*Dificultad moderada.....3*

*Dificultad extrema.....4*

*Dejó de hacerlo a causa  
de su vista.....5*

*Dejó de hacerlo por otras razones o  
no estaba interesado/a en hacer esto.....6*

16a. ¿Qué grado de dificultad tiene al conducir en condiciones difíciles, tales como mal tiempo, durante las horas punta, en la autopista, o con tráfico de la ciudad? Diría que tiene:

- Ninguna dificultad.....1*
- Poca dificultad.....2*
- Dificultad moderada.....3*
- Dificultad extrema.....4*
- Dejó de hacerlo a causa  
de su vista.....5*
- Dejó de hacerlo por otras razones o  
no estaba interesado/a en hacer esto.....6*

PARTE 3- RESPUESTAS A LOS PROBLEMAS DE LA VISTA

Las siguientes preguntas tratan de cosas que es posible que le pasen a causa de su vista. Para cada una, me gustaría que me dijera si esto es verdad en su caso siempre, la mayoría de las veces, algunas veces, pocas veces, o nunca.

	Siempre	La mayoría de las veces	Algunas veces	Pocas veces	Nunca
17. <u>¿Consigue menos cosas</u> de las que le gustaría a causa de su vista?	1	2	3	4	5
18. <u>¿Está limitado/a</u> respecto al periodo de tiempo que puede usted trabajar o realizar otras actividades a causa de su vista?	1	2	3	4	5
19. ¿Hasta qué punto su dolor o molestias en los ojos o alrededor de ellos, por ejemplo, escozor, picor o dolor agudo, le impiden hacer lo que le gustaría estar haciendo?	1	2	3	4	5

Para cada una de las siguientes afirmaciones, por favor, dígame si esto es para usted totalmente cierto, cierto en su mayor parte, totalmente falso o si no está seguro/a.

	Total- mente cierto	Cierto en su mayor parte	No estoy seguro/a	Falso en su mayor parte	Total- mente falso
20. <u>Me quedo en casa la mayor parte del tiempo</u> a causa de mi vista	1	2	3	4	5
21. Me siento frustrado/a muchas veces a causa de mi vista	1	2	3	4	5
22. Tengo mucho menos control sobre lo que hago, a causa de mi vista	1	2	3	4	5
23. A causa de mi vista, tengo que fiarme demasiado de lo que otras personas me dicen	1	2	3	4	5
24. Necesito mucha ayuda de los demás a causa de mi vista	1	2	3	4	5
25. Me preocupa hacer cosas que puedan avergonzarme a mí o a los demás, a causa de mi vista	1	2	3	4	5

ANEXO DE PREGUNTAS OPCIONALES ADICIONALES

SUBESCALA: VISTA DE CERCA

A3. ¿Qué grado de dificultad tiene para leer la letra pequeña de un listín telefónico, del frasco de un medicamento o de impresos oficiales cuando lleva las gafas puestas? Diría que tiene:

- Ninguna dificultad.....1*
- Poca dificultad.....2*
- Dificultad moderada.....3*
- Dificultad extrema.....4*
- Dejó de hacerlo a causa de su vista.....5*
- Dejó de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer esto.....6*

A4. ¿Qué grado de dificultad tiene a causa de su vista para comprobar si las facturas que recibe son correctas? Diría que tiene:

- Ninguna dificultad.....1*
- Poca dificultad.....2*
- Dificultad moderada.....3*
- Dificultad extrema.....4*
- Dejó de hacerlo a causa de su vista.....5*
- Dejó de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer esto.....6*

SUBESCALA: VISTA A DISTANCIA

A6. ¿Qué grado de dificultad tiene a causa de su vista para distinguir personas que conoce desde el otro lado de la habitación?

- Ninguna dificultad.....1*
- Poca dificultad.....2*
- Dificultad moderada.....3*
- Dificultad extrema.....4*
- Dejó de hacerlo a causa de su vista.....5*
- Dejó de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer esto.....6*

A4. ¿Qué grado de dificultad tiene a causa de su vista para comprobar si las facturas que recibe son correctas? Diría que tiene:

- Ninguna dificultad.....1*
- Poca dificultad.....2*
- Dificultad moderada.....3*
- Dificultad extrema.....4*
- Dejó de hacerlo a causa de su vista.....5*
- Dejó de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer esto.....6*

A7. ¿Qué grado de dificultad tiene a causa de su vista para practicar deportes activos u otras actividades al aire libre que le gusten (como el golf, los bolos, correr o pasear)?

- Ninguna dificultad.....1*
- Poca dificultad.....2*
- Dificultad moderada.....3*
- Dificultad extrema.....4*
- Dejó de hacerlo a causa de su vista.....5*
- Dejó de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer esto.....6*

A8. ¿Qué grado de dificultad tiene a causa de su vista para ver y disfrutar programas de TV?

- Ninguna dificultad.....1*
- Poca dificultad.....2*
- Dificultad moderada.....3*
- Dificultad extrema.....4*
- Dejó de hacerlo a causa de su vista.....5*
- Dejó de hacerlo por otras razones o no estaba interesado/a en hacer esto.....6*



## **ANEXO III**

---

### **FICHAS PACIENTES RECOGIDA DE DATOS**



## ESTUDIO EVALUACIÓN FUNCIÓN VISUAL PACIENTES CON DMAE

Nº PACIENTE:

FECHA:

NOMBRE:

APELLIDOS:

FECHA NACIMIENTO:

EDAD:

SEXO:

DMAE OD

DMAE OI

DMAE AO

AÑO

DIAGNÓSTICO:

OTRAS ENFERMEDADES CON REPERCUSIÓN VISUAL:

OBSERVACIONES:

**1. TEST VFQ-25**

**2. REFRACCIÓN**

RX INICIAL	ESF	CIL	EJE	AD	AV	AV BINO
OD						
OI						

RX SUBJETIVA	ESF	CIL	EJE	AD	AV	AV BINO
OD						
OI						

**3. MEDIDAS AV**

1. AV VL

2. AV BAJA LUMINANCIA

3. AV VP

	AV	Nº LETRAS
OD		
OI		
AO		

**4. MEDIDA VELOCIDAD DE LECTURA**

1. TEST DE RADNER

**5. MEDIDA CAMPO VISUAL**

1. MICROPERIMETRÍA

**6. MEDIDA AV CON CONTRASTE**

100%	AV	Nº LETRAS	50%	AV	Nº LETRAS	10%	AV	Nº LETRAS
OD			OD			OD		
OI			OI			OI		
AO			AO			AO		

**7. MEDIDA SENSIBILIDAD AL CONTRASTE**

FRECUENCIA A ESPACIAL (cpg)	OD Log. ContrastSensitivity	OI Log. ContrastSensitivity	BINO Log. ContrastSensitivity
1.5			
3			
6			
12			
18			

**8. AUTOFLUORESCENCIA**

**9. OCT**

## **ANEXO IV**

---

### **INFORMACIÓN AL PACIENTE CONSENTIMIENTO INFORMADO**



## HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Versión de la HIP: 2.1	Fecha de la versión: 11/01/2017
Investigador Principal: Roberto Gallego Pinazo <a href="mailto:robertogallegopinazo@yahoo.es">robertogallegopinazo@yahoo.es</a>	
CENTRO: Hospital Universitario y politécnico La Fe	
Título del proyecto de investigación: <b><i>Evaluación de la función visual en pacientes con Degeneración Macular Asociada a la Edad avanzada de tipo atrófico.</i></b>	

### 1. INTRODUCCIÓN:

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Biomédica del Hospital Universitario y Politécnico la Fe.

Nuestra intención es tan sólo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportunas.

### 2. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA:

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

### 3. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:

La participación en un estudio observacional no intervencionista, que consistirá en el análisis de los datos clínicos obtenidos en las diferentes consultas oftalmológicas, siguiendo el plan de tratamiento en la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) avanzada de tipo atrófico, establecido en el servicio de oftalmología en la Unidad de Mácula del Hospital universitario la Fe.

El objetivo es analizar la función visual y anatómica en pacientes con DMAE avanzada de tipo atrófico sin neovascularización coroidea (NVC) a fin de realizar una correlación

anatómica y funcional. Para el análisis de la función visual se realizarán pruebas de agudeza visual, sensibilidad al contraste y velocidad lectora, Junto con ello se realizará, una evaluación del campo visual en la zona macular, mediante una microperimetría, además de una evaluación de la función anatómica, mediante los tests de Autofluorescencia y Tomografía de Coherencia Óptica (OCT).

Para la participación en el estudio el paciente debe autorizar a analizar los datos clínicos y terapéuticos de las exploraciones oftalmológicas realizadas durante las consultas de seguimiento.

El paciente se debe comprometer a cumplir las visitas programadas, que no serán diferentes de los pacientes que no deseen participar en el presente estudio.

#### **4. BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO:**

La participación del paciente en el estudio no aportará ningún beneficio individual, dado que es un estudio observacional no intervencionista

El beneficio esperado para la sociedad será analizar tanto la función visual como anatómica en esta enfermedad, para que pueda ser utilizado para identificar sujetos con un alto riesgo de pérdida de agudeza visual, además de utilizarse para evaluar la eficacia de tratamientos para la atrofia geográfica.

#### **5. Nº DE URGENCIA PARA PROBLEMAS DEL ESTUDIO:**

En caso de que desee formular preguntas acerca del estudio o daños relacionados con el mismo, contactar con el médico del estudio Dr. Roberto Gallego Pinazo en el número de teléfono 961244063.

#### **6. CONFIDENCIALIDAD:**

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes, se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre de protección de datos de carácter personal. De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio. Los datos recogidos por el doctor Roberto Gallego Pinazo, persona responsable del registro de datos para el estudio, los identificará mediante un código y sólo su médico del estudio o colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona alguna salvo excepciones, en caso de urgencia médica o requerimiento legal.

Sólo se tramitarán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio, que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc... En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y

garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio, colaboradores, autoridades sanitarias (Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios), al Comité Ético de Investigación Biomédica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente. El acceso a su historia clínica ha de ser sólo en lo relativo al estudio.

## **7. COMPENSACIÓN ECONÓMICA:**

El promotor del estudio es el responsable de gestionar la financiación del mismo, por lo que su participación en éste no le supondrá ningún gasto.

## **8. OTRA INFORMACIÓN RELEVANTE:**

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, no se añadirá ningún dato nuevo a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente obtenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

También debe saber que puede ser excluido del estudio si el promotor o los investigadores del mismo lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier acontecimiento adverso que se produzca por la mediación en estudio o porque consideren que usted no está cumpliendo con los procedimientos establecidos. En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo por el que se ha decidido su retirada del estudio.

El promotor podrá suspender el estudio siempre y cuando sea por alguno de los supuestos contemplados en la legislación vigente.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto. Cuando acabe su participación recibirá el mejor tratamiento disponible y que su médico considere el más adecuado para su enfermedad, pero es posible que no se le pueda seguir administrando la medicación objeto del presente estudio. Por lo tanto, ni el investigador, ni el promotor, adquieren compromiso alguno de mantener dicho tratamiento fuera de este estudio.

## MODELO DE CONSENTIMIENTO POR ESCRITO

Título del estudio:

**Evaluación de la función visual en pacientes con Degeneración Macular Asociada a la Edad avanzada de tipo atrófico.**

Yo,

*(nombre y apellidos).*

He leído la hoja de información que se me ha entregado.  
He podido hacer preguntas sobre el estudio.  
He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: **Dr Roberto Gallego Pinazo**

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- 1º Cuando quiera
- 2º Sin tener que dar explicaciones.
- 3º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del Participante

Firma del Investigador

Nombre:  
Fecha:

Nombre: **Roberto Gallego Pinazo**  
Fecha:

## **ANEXO V**

---

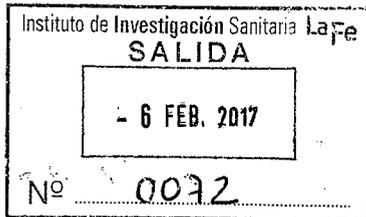
### APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA





Instituto de  
Investigación  
Sanitaria La Fe

Dirección General, José María Millán Salvador



Dr. Roberto Gallego Pinazo  
Servicio de Oftalmología

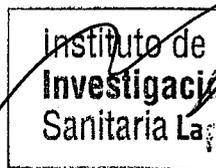
Valencia, 1 de febrero de 2017.

*Asunto: Autorización Inicio de estudio.*

Adjunto le remito copia de los Informes Científico y Ético de Investigación, en el que se acuerda informar **favorablemente** sobre el Proyecto de Investigación titulado "EVALUACION DE LA FUNCION VISUAL EN PACIENTES CON DEGENERACION MACULAR ASOCIADA A LA EDAD AVANZADA DE TIPO ATROFICO", por usted presentado.

A la vista de los dictámenes emitidos, dicho Proyecto, puede iniciarse y llevarse a cabo.

Atentamente,



José María Millán Salvador  
Director General



Instituto de  
Investigación  
Sanitaria La Fe

Valencia a 1 de Febrero de 2017.

El **Dr. Rafael Botella Estrada**, Presidente de la Comisión de Investigación del Instituto de Investigación Sanitaria La Fe,

**INFORMA:**

Que el Proyecto de Tesis titulado: "EVALUACION DE LA FUNCION VISUAL EN PACIENTES CON DEGENERACION MACULAR ASOCIADA A LA EDAD AVANZADA DE TIPO ATROFICO" que presenta el Tutor el/la Dr./Dra. **Enrique España Gregori** del Servicio / Unidad / Grupo Acreditado Oftalmología del Hospital U. i P. La Fe, el Director de la Roberto Gallego Pinazo del Servicio / Unidad / Grupo Acreditado de Oftalmología y como solicitante **Noemí Burguera Giménez**, contiene elementos objetivos suficientes en cuanto a la Hipótesis, Planteamientos y Plan de Trabajo que, a juicio de esta Comisión, permiten pronunciarse positivamente en cuanto a su viabilidad.



Rafael Botella Estrada

Presidente de la Comisión de Investigación

P.O

**ANEXO I**  
**COMPOSICIÓN CEIm**

**Presidente:**

Dra. ADELA CAÑETE NIETO (Oncología Pediátrica)

**Vicepresidente:**

Dr. SALVADOR ALIÑO PELLICER (Catedrático Farmacólogo Clínico)

**Secretario:**

D. SERAFIN RODRIGUEZ CAPELLAN (Licenciado en derecho-Ajeno profesión sanitaria)

**Miembros:**

Dra. BELEN BELTRAN NICLOS (Medicina Digestiva)  
Dr. MARINO BLANES JULIA (Unidad de Enfermedades Infecciosas)  
Dra. INMACULADA CALVO PENADES (Reumatología Pediátrica)  
Dr. BONAVENTURA CASANOVA ESTRUCH (Neurología)  
Dr. JOSE VICENTE CASTELL RIPOLL (Hepatología Experimental)  
Dr. JOSE VICENTE CERVERA ZAMORA (Hematología)  
Dra. MARIA ISABEL IZQUIERDO MACIAN (Neonatología)  
Dr. LUIS MARTINEZ DOLZ (Cardiología)  
Dra. PAULA RAMIREZ GALLEYMORE (UCI general)  
Dr. JOAN SALOM SANVALERO (Unidad de Circulación Cerebral Experimental)  
Dr. MAXIMO VENTO TORRES (Neonatología)  
Dr. ISIDRO VITORIA MIÑANA (Pediatria)  
Dra. SARA BRUGGER FRIGOLS (Radiodiagnóstico)  
Dra. EUGENIA PAREJA IBARS (Cirugía General y Aparato Digestivo)  
Dr. FELIPE QUEROL FUENTES (Rehabilitación)  
Dra. ESPERANZA FERRER FERRANDIZ (Directora Escuela de Enfermería)  
Dra. MARIA LUISA MARTINEZ TRIGUERO (Análisis Clínicos)  
Dra. MARIA TORDERA BAVIERA (Farmacéutica del Hospital)  
Dr. CESAR DIAZ GARCIA (Reproducción - Miembro de la Comisión de Investigación)  
Dr. SANTIAGO DOMINGO DEL POZO (Jefe Clínico-Oncología Ginecológica)  
Dr. JOAQUIN ERNESTO HINOJOSA DE VAL (Medicina Digestiva - Hospital de Manises)  
Dra. M<sup>a</sup> ANGELES CANOS VERDECHO (Unidad del Dolor)  
Dña. ANA MARIA VIVAS BROSETA (Diplomada en Enfermería)  
Dña. MARIA VICTORIA PARICIO GOMEZ (Área de Enfermería)  
Dr. OSCAR JOSÉ JUAN VIDAL (Oncología Médica)  
Dr. JOSÉ MARÍA CANELLES GAMIR (Farmacéutico de Atención Primaria)  
Dña. AMPARO FUERTES VIDAL (Subdirectora Económica)  
Dr. JOSE IVORRA CORTES (Reumatología)  
Dr. MATTEO FRASSON (Cirugía General y Aparato Digestivo)  
Dr. JOSÉ VICENTE SOLANAS PRATS (Atención Primaria)  
Dña. PILAR ROBLES VILLALBA (Vicepresidenta de la asociación de Miastenia - Miembro ajeno a la profesión sanitaria)  
Dr. JAVIER LLUNA GONZÁLEZ (Cirugía Pediátrica - Miembro del Comité de Ética Asistencial)  
Dra. MONICA ALMIÑANA RIQUE (Gerente del Dpto. de Salud Valencia La Fe)  
D. MIGUEL ÁNGEL CANO TORRES (Secretario de ASLEUVAL - Representante de los pacientes)

## DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS

Don Serafín Rodríguez Capellán, Secretario del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos del Hospital Universitario y Politécnico La Fe,

### CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado en su sesión de fecha **17 de enero de 2017**, el Proyecto de Tesis:

Título: **“EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN VISUAL EN PACIENTES CON DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD AVANZADA DE TIPO ATRÓFICO.”**

Nº de registro: **2016/0608**

Versión/fecha de la memoria del proyecto: **PROYECTO DE TESIS**

Versión/fecha de la Hoja de Información al Paciente y Consentimiento Informado: **2/ 11 de enero de 2017**

Que dicho proyecto se ajusta a las normativas éticas sobre investigación biomédica con sujetos humanos y es viable en cuanto al planteamiento científico, objetivos, material y métodos, etc, descritos en la solicitud, así como la Hoja de Información al Paciente y el Consentimiento Informado.

En consecuencia, este Comité acuerda emitir **INFORME FAVORABLE** de dicho Proyecto de Tesis que será realizado en el Hospital Universitario y Politécnico La Fe, siendo el Director de la Tesis el/la **Dr. / Dra. ROBERTO GALLEGO PINAZO** del servicio/unidad/grupo de investigación de **OFTALMOLOGÍA**, el Tutor del Hospital el/la **Dr./ Dra. ENRIQUE. ESPAÑA GREGORI** del servicio/unidad/grupo de investigación de **OFTALMOLOGÍA**, y el **DOCTORANDO D./ Dña. NOEMI BURGUERA GIMENEZ**.

Que el CEIm del Hospital Universitario y Politécnico La Fe, tanto en su composición como en sus procedimientos, cumple con las normas de BPC (CPMP/ICH/135/95) y con la legislación vigente que regula su funcionamiento, y que la composición del CEIm del Hospital Universitario y Politécnico La Fe es la indicada en el anexo I, teniendo en cuenta que, en el caso de que algún miembro participe en el estudio o declare algún conflicto de interés, no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del estudio clínico.

Lo que firmo en Valencia, a **17 de enero de 2017**



Fdo.: Don Serafín Rodríguez Capellán  
Secretario del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos

## **ANEXO VI**

---

### **INFORME ESTANCIA MENCIÓN INTERNACIONAL**



International Doctorate Mobility Annex V-B  
CERTIFICATE OF ARRIVAL AND REGISTRATION YEAR 2019  
CERTIFICAT D'INCORPORACIÓ ANY 2019

Name of the host Institution:

IT IS HEREBY CERTIFIED THAT:

Mr./Ms. NOEMI BURGUERA GIMENEZ  
From university UNIVERSITAT DE VALÈNCIA ESTUDI GENERAL

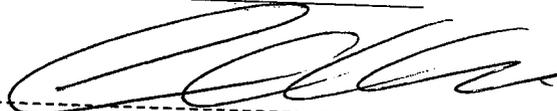
has arrived at our institution:

on 13, FEBRUARY, 2019  
day month year

and has been incorporated at the Department(s)/ Faculty of:

RETINA RESEARCH CENTER, AUSTIN

13 / May / 2019  
Date



Stamp and Signature of the supervisor

Name of the supervisor: Dr. Chirag Jhaveri

Function: Ophthalmologist

Document to be posted or emailed to:

Servei de Relacions Internacionals i Cooperació  
Universitat de València Estudi General  
Palau de Cerveró, Plaça Cisneros, 4. 46003 València-Spain  
e-mail: [movilidad.doctorado@uv.es](mailto:movilidad.doctorado@uv.es)

Corrections, emendations or blurs are not acceptable.

International Doctorate Mobility Annex VII-B

REPORT OF THE ACCOMPLISHED RESEARCH AT THE RECEIVING  
INSTITUTION

Supervisor at the receiving institution: DR. CHIRAG JHAVERI

Student: NOEMI BURGUERA GIMENEZ

Start and end dates of the research period: from [13<sup>th</sup> February 2019] to [13<sup>th</sup> May 2019].

Research accomplished at the receiving institution:

Noemi has been analyzing and organizing data on a set of patients with neovascular age-related macular degeneration (AMD) that participated in a pharmacokinetic sub-study and received three doses of investigational product. She has been working on the paper publication and we are waiting for the submission.

The primary objective of the pharmacokinetic sub-study was to assess the systemic pharmacokinetics of investigational product. The sub-study was conducted only two sites in the United States and enrolled a total of 25 patients; 12 were enrolled at Retina Research Center. A separate Phase 3 study evaluated investigational product efficacy using visual acuity and optical coherence tomography (OCT), but only in treatment naïve patients with neovascular AMD. The pharmacokinetic study is the first study in which previously treated patients with neovascular AMD were treated with this investigational product and we noted interesting findings in visual acuity, OCT, and treatment intervals pre and post investigational product administration.

Was the component successfully completed by the student?  Yes  No

Receiving institution evaluation  Positive  Negative]:

  
Date  
13 / May / 2019

Signature of the supervisor at the receiving institution  
Receiving institution stamp (if not available, please state so and explain the reason why hereafter)

