

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA**



TESIS DOCTORAL

**Efectos de la demora en el tratamiento anti-angiogénico de
pacientes con degeneración macular asociada a la edad de
tipo exudativo como consecuencia de la pandemia por
COVID-19**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Daniela Pilar Rego Lorca

DIRIGIDA POR

**Alicia Valverde Megías
Julián García Feijóo
José Fernández-Vigo Escribano**

Madrid

© Daniela Pilar Rego Lorca, 2025

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

EFFECTOS DE LA DEMORA EN EL TRATAMIENTO ANTI-ANGIOGÉNICO DE
PACIENTES CON DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD DE TIPO
EXUDATIVO COMO CONSECUENCIA DE LA PANDEMIA POR COVID-19

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTORA

PRESENTADA POR

DANIELA PILAR REGO LORCA

DIRECTORES

ALICIA VALVERDE MEGÍAS
JULIÁN GARCÍA FEIJÓO
JOSÉ FERNÁNDEZ-VIGO ESCRIBANO

Universidad Complutense de Madrid
Facultad de Medicina
Programa de Doctorado en Ciencias de la Visión



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

Tesis Doctoral

**Efectos de la demora en el tratamiento anti-angiogénico de
pacientes con degeneración macular asociada a la edad de tipo
exudativo como consecuencia de la pandemia por COVID-19**

Memoria para optar al grado de Doctor presentada por:

Daniela Pilar Rego Lorca

Directores:

Alicia Valverde Megías

Julián García Feijóo

José Fernández-Vigo Escribano

Índice

ÍNDICE

Abreviaturas	i
Resumen / Summary	v
Organización general de la Tesis	xv
Justificación e hipótesis	xix
Hallazgos originales del estudio	xxiii
Publicaciones y comunicaciones en congresos	xxvii
Introducción	1
1. Anatomía de la retina y la mácula	3
2. Degeneración macular asociada a la edad: concepto	6
3. Fisiopatología de la DMAE	7
3.1. Estructuras oculares implicadas en la DMAE	7
3.2. Desarrollo de la DMAE	10
4. Clasificación de la DMAE	12
5. DMAE neovascular	14
5.1. Factor de crecimiento endotelial vascular: VEGF	14
5.2. Tipos de membranas neovasculares	15
5.2.1. MNV tipo 1	15
5.2.2. Neovascularización AT-1	16
5.2.3. MNV tipo 2	17
5.2.4. MNV tipo 3	17
6. Síntomas y diagnóstico por imagen en DMAE	19
6.1. Síntomas	19
6.2. Técnicas de imagen en DMAE	20
6.2.1. Tomografía de coherencia óptica (OCT)	20
6.2.2. Angiografía con fluoresceína (AGF)	21
6.2.3. Angiografía con verde de indocianina (AVI)	21
6.2.4. Angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCT-A)	22
7. Factores de riesgo para el desarrollo de DMAE	23
8. Tratamiento de la DMAE	25
8.1. Tratamiento precoz en DMAE no exudativa	25

8.2. Tratamiento de la DMAE neovascular	25
8.2.1. Fármacos anti-VEGF	26
8.2.2. Regímenes de tratamiento	29
8.3. Tratamiento de la DMAE atrófica	30
9. Epidemiología e impacto socioeconómico de la DMAE	32
10. Pandemia por COVID-19 y DMAE	34

Objetivos	37
------------------------	-----------

Material y métodos	41
---------------------------------	-----------

1. Diseño del estudio y selección de la muestra	43
1.1. Criterios de inclusión	43
1.2. Criterios de exclusión	43
2. Recogida de datos	44
2.1. Visitas	44
2.1.1. Código y definición de las visitas	44
2.2. Tiempo de evolución y tipo de neovascularización coroidea	45
2.2.1. Tiempo de evolución	45
2.2.2. Tipo de neovascularización coroidea	45
2.3. Agudeza visual	45
2.3.1. Cambios en la agudeza visual	47
2.3.2. Historia natural de la enfermedad	47
2.3.3. Asociación con otras variables	47
2.4. Tomografía de coherencia óptica	47
2.4.1. Neovascularización activa o inactiva	48
2.4.2. Localización del fluido	48
2.4.3. Grosor central de la retina	48
2.5. Tratamiento anti-angiogénico	48
2.5.1. Número de inyecciones intravítreas	48
2.5.2. Fármacos	49
2.5.3. Esquema de tratamiento	49
2.6. Tiempo de demora	49
2.7. Datos demográficos	50
3. Aspectos éticos y legales	51
3.1. Aspectos éticos	51

3.2. Consentimiento informado	51
3.3. Aspectos legales	51
4. Análisis estadístico	52
Resultados	53
1. Características de los ojos incluidos en el estudio	55
2. Situación previa al confinamiento: visitas <i>Covid -1</i> y <i>Covid -2</i>	59
2.1. Agudeza visual	59
2.1.1. Cambios en agudeza visual	59
2.1.2. Historia natural de la enfermedad	59
2.2. Actividad de la enfermedad en OCT	60
2.3. Inyecciones intravítreas	60
3. Situación tras la demora del tratamiento: visita <i>Covid 0</i>	61
3.1. Agudeza visual	61
3.1.1. Cambios en agudeza visual	61
3.1.2. Pérdida atribuible a la demora en el tratamiento	62
3.1.3. Asociación con otras variables	63
3.2. Actividad de la enfermedad en OCT	65
4. Situación tras un año de tratamiento: visita <i>Covid /last</i>	67
4.1. Agudeza visual	67
4.1.1. Cambios en agudeza visual	67
4.1.2. Pérdida atribuible a la demora en el tratamiento	68
4.2. Actividad de la enfermedad en OCT	69
4.3. Inyecciones intravítreas	71
Discusión	73
1. Características de la población del estudio	77
2. Situación previa al confinamiento: visitas <i>Covid -1</i> y <i>Covid -2</i>	79
2.1. Agudeza visual	79
2.2. Actividad de la enfermedad en OCT	80
2.3. Inyecciones intravítreas	82
3. Situación tras la demora del tratamiento: visita <i>Covid 0</i>	85
3.1. Agudeza visual	85
3.2. Actividad de la enfermedad en OCT	93

4. Situación tras un año de tratamiento: visita <i>Covid /last</i>	97
4.1. Agudeza visual	97
4.2. Actividad de la enfermedad en OCT	99
4.3. Inyecciones intravítreas	100
Limitaciones de nuestro estudio	101
Integración de los resultados y posible aplicación a la práctica clínica	105
Conclusiones	109
Bibliografía	113
Anexos	131

Abreviaturas

Abreviaturas

- AAO:** Academia Americana de Oftalmología
- AGF:** angiografía con fluoresceína
- Ang-2:** angiopoyetina-2
- AREDS:** *Age-Related Eye Diseases Study*
- AT-1:** aneurismática tipo 1
- AV:** agudeza visual
- AVI:** angiografía con verde de indocianina
- BDES:** *Beaver Dam Eye Study*
- BHE:** barrera hematorretiniana externa
- BMES:** *Blue Mountains Eye Study*
- CA:** células amacrinas
- CB:** células bipolares
- CC:** capa coriocapilar
- CCB:** capa de conos y bastones
- CCGR:** capa de células ganglionares de la retina
- CFNR:** capa de fibras nerviosas de la retina
- CGR:** células ganglionares de la retina
- CH:** células horizontales
- CLE:** capa limitante externa
- CNI:** capa nuclear interna
- CNE:** capa nuclear externa
- CPI:** capa plexiforme interna
- CPE:** capa plexiforme externa
- DDS:** depósitos drusenoides subretinianos
- DMAE:** degeneración macular asociada a la edad
- DMAEn:** DMAE neovascular
- EMQ:** edema macular quístico
- EPR:** epitelio pigmentario de la retina
- ETDRS:** Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

Abreviaturas

- FAF:** autofluorescencia de fondo de ojo
- FDA:** *Food and Drug Administration*
- FIR:** fluido intrarretiniano
- FR:** fotorreceptores
- FSR:** fluido subretiniano
- GLM:** modelos lineales generalizados
- GCR:** grosor central de la retina
- ICAM-1:** molécula de adhesión intracelular-1
- IGF-1:** *insuline-like growth factor-1*
- LogMAR:** logaritmo del ángulo mínimo de resolución
- MB:** membrana de Bruch
- MLI:** membrana limitante interna
- MNV:** membrana neovascular
- NVC:** neovascularización coroidea
- OCT:** tomografía de coherencia óptica
- OCT-A:** angiografía por tomografía de coherencia óptica
- OMS:** Organización Mundial de la Salud
- PDGF:** *platelet-derived growth factor*
- PF:** pauta fija
- PIGF:** factor de crecimiento placentario
- PRN:** *pro re nata*
- RAP:** proliferación angiomatosa retiniana
- RS:** *Rotterdam Study*
- SD-OCT:** OCT de dominio espectral
- SS-OCT:** OCT de fuente barrida
- TD-OCT:** OCT de dominio en el tiempo
- T&E:** *treat-and-extend*
- VCP:** vasculopatía coroidea polipoidea
- VEGF:** factor de crecimiento endotelial vascular

Resumen / Summary

Resumen

Introducción

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una enfermedad neurodegenerativa crónica que afecta a la retina provocando una disminución progresiva de visión. Su principal característica clínica es la presencia de drusas, depósitos de desechos celulares que se acumulan entre el epitelio pigmentario de la retina (EPR) y la membrana de Bruch. Esta patología es irreversible y evoluciona con el tiempo, afectando significativamente la calidad de vida de los pacientes.

Existen dos formas principales de DMAE: la atrófica o seca y la neovascular o húmeda. La forma neovascular (DMAEn) se asocia con el crecimiento anómalo de vasos sanguíneos, lo que puede generar acumulación de fluido y hemorragias.

Para el diagnóstico de la DMAE se emplean diversas técnicas de imagen, siendo la tomografía de coherencia óptica (OCT) la más utilizada. Esta tecnología permite visualizar en detalle las capas de la retina y detectar cambios en las estructuras oculares.

Aunque no existe un tratamiento curativo, los fármacos anti-VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) han revolucionado el manejo de la DMAEn, ya que inhiben la formación de nuevos vasos sanguíneos anómalos y reducen la exudación de líquido en la retina. Existen distintos esquemas de administración de estos fármacos que permiten personalizar el tratamiento según la evolución del paciente.

Durante la pandemia de COVID-19, los pacientes con DMAE enfrentaron serios desafíos debido principalmente a su edad avanzada, lo que los convirtió en un grupo de alto riesgo. El miedo al contagio y las restricciones de movilidad decretadas provocaron una disminución drástica en la asistencia a consultas oftalmológicas, afectando la adherencia al tratamiento y aumentando el riesgo de progresión de la enfermedad.

Objetivos

Esta Tesis Doctoral se diseñó con cinco objetivos bien definidos:

- 1.- Evaluar los cambios funcionales inmediatos, medidos a través de la agudeza visual (AV), de los pacientes con DMAEn que han sufrido una demora de tres o más meses en el tratamiento anti-angiogénico.

Resumen

- 2.- Evaluar los cambios anatómicos inmediatos, medidos a través de la presencia de líquido y el grosor central de la retina, en las imágenes de OCT macular.
- 3.- Evaluar los cambios funcionales a largo plazo, tras un año de tratamiento.
- 4.- Evaluar los cambios anatómicos a largo plazo, tras un año de tratamiento.
- 5.- Analizar las características de estos pacientes y tratar de identificar aquellas predictoras de riesgo de mayor pérdida visual.

Material y métodos

Se trata de un estudio observacional, prospectivo y unicéntrico, desarrollado en el Hospital Universitario Clínico San Carlos (Madrid) entre marzo de 2020 y enero de 2022. Se incluyeron pacientes con DMAE cuyo tratamiento con inyecciones anti-VEGF se suspendió a partir del inicio del confinamiento en España. Los criterios de exclusión incluyeron neovascularización macular de otras causas, seguimiento incompleto y baja AV previa.

Se evaluaron diversos parámetros: visitas oftalmológicas, tiempo de evolución de la enfermedad, tipo de membrana neovascular (MNV), AV medida con optotipos ETDRS, imágenes de OCT y características del tratamiento anti-angiogénico (número de inyecciones, tipo de fármaco y régimen de tratamiento). También se analizó el tiempo de demora del tratamiento.

El análisis estadístico se realizó con Statgraphics Centurion (versión 19, Statgraphics Technologies, Inc., The Plains, VA, EE. UU.), aplicando pruebas como Shapiro-Wilk, Wilcoxon y modelos lineales generalizados (GLM). Se consideró significativa una $p < 0,05$.

Resultados

De los 2.335 pacientes que recibieron tratamiento entre 2019 y 2020, se incluyeron 242 pacientes (270 ojos), de los que 245 ojos completaron el año de seguimiento.

Tras la interrupción del tratamiento por un promedio de $110,4 \pm 56,3$ días, la AV de los pacientes disminuyó 4,3 letras ETDRS (de $60,2 \pm 18,2$ a $55,9 \pm 20,5$ letras ETDRS; $p < 0,001$), de las que 0,6 corresponderían a la pérdida visual inevitable debida al curso natural de la enfermedad y las 3,7 letras ETDRS restantes podrían atribuirse a la demora en el tratamiento. Además, el porcentaje de imágenes de OCT con signos de actividad de

la enfermedad aumentó significativamente tras el confinamiento (de 67% a 80,4%; $p < 0,001$). Mientras que el porcentaje de pacientes con presencia únicamente de FSR o FIR no mostró diferencias significativas, la proporción de pacientes con presencia combinada de FSR y FIR sí aumentó significativamente tras el confinamiento (de 15,2% a 25,6%; $p < 0,001$).

Los ojos con presencia combinada de FSR y FIR presentaron una pérdida visual significativamente mayor que aquellos sin fluido ($p < 0,01$) y con únicamente FSR ($p = 0,025$). El tipo de MNV, el fármaco anti-angiogénico utilizado, el régimen empleado y el tiempo de demora entre visitas no demostraron relación con los cambios en agudeza visual.

Un año después de la reanudación del tratamiento la AV no había recuperado los niveles previos al confinamiento (53,3 letras ETDRS tras un año de tratamiento *vs.* 60,5 y 56,6 letras ETDRS antes y después de la interrupción del tratamiento; $p < 0,001$ y $p = 0,11$, respectivamente). Además, la tasa de pérdida visual siguió siendo superior a la previa a la demora en el tratamiento (3,1 *vs.* 1,6 letras ETDRS/año, $p < 0,01$). Por otra parte, el porcentaje de OCT con signos de actividad y la presencia combinada de FSR y FIR demostraron valores inferiores a los observados antes de la pandemia ($p = 0,0017$ y $p = 0,17$, respectivamente).

Conclusiones

- 1.-La suspensión del tratamiento anti-angiogénico en pacientes con DMAEn durante tres o más meses conlleva pérdidas visuales estadísticamente significativas y aumenta la probabilidad de presentar signos de actividad de la enfermedad en las imágenes de OCT.
- 2.- La situación funcional de estos pacientes no se recupera tras un año de tratamiento, mientras que la situación anatómica sí recupera los valores previos a la pandemia.
- 3.- La tasa de pérdida visual asociada a la “historia natural de la DMAEn tratada” aumenta tras la suspensión del tratamiento anti-angiogénico y no recupera los valores previos tras un año de tratamiento.
- 4.- Los pacientes con presencia combinada de FIR y FSR en las imágenes de OCT son los que presentan un mayor riesgo de pérdida visual asociada a la suspensión temporal del tratamiento.

Resumen

5.- El factor que presenta una mayor asociación con la magnitud de la pérdida visual es la duración de la suspensión del tratamiento.

Summary

Introduction

Age-related macular degeneration (AMD) is a chronic neurodegenerative disease that affects the retina causing a progressive decrease in vision. Its main clinical characteristic is the presence of drusen, deposits of cellular debris that accumulate between the retinal pigment epithelium (RPE) and Bruch's membrane. This pathology is irreversible and evolves over time, significantly affecting patient's quality of life.

There are two main forms of AMD: atrophic or dry AMD and neovascular or wet AMD. The neovascular form (nAMD) is associated with abnormal blood vessel growth, which can lead to fluid accumulation and hemorrhage. Various imaging techniques are used to diagnose AMD, with optical coherence tomography (OCT) being the most commonly used. This technology allows detailed visualisation of the retinal layers and detection of changes in ocular structures.

Although there is no curative treatment, anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) drugs have revolutionised the management of AMD in that they inhibit the formation of new abnormal blood vessels and reduce fluid exudation in the retina. There are different administration schedules for these drugs that allow treatment to be personalised according to patient's evolution.

During the COVID-19 pandemic, patients with AMD faced serious challenges mainly due to their advanced age, which made them a high-risk group. Fear of contagion and mobility restrictions led to a drastic decrease in attendance at ophthalmology consultations, affecting adherence to treatment and increasing the risk of disease progression.

Objectives

This Doctoral Thesis was designed with five well-defined objectives:

- 1.- To evaluate the immediate functional changes, as measured by visual acuity (VA), of AMD patients with nAMD who have undergone delay of three or more months in anti-angiogenic treatment.

Summary

2.- To assess the immediate anatomical changes, as measured by the presence of fluid and central retinal thickness, on macular OCT images.

3.- To assess long-term functional changes after one year of treatment.

4.- To assess long-term anatomical changes after one year of treatment.

5.- To analyse the characteristics of these patients and try to identify those that predict the risk of greater visual loss.

Material and Methods

This is an observational, prospective, single-centre study carried out at the Hospital Universitario Clínico San Carlos (Madrid) between March 2020 and January 2022. We included patients with nAMD whose treatment with anti-VEGF injections was discontinued from the start of confinement in Spain. Exclusion criteria included macular neovascularisation of other causes, incomplete follow-up and previous low VA.

Several parameters were assessed: ophthalmological visits, time since diagnosis, type of neovascular membrane (NVM), VA measured with ETDRS optotypes, OCT images and characteristics of anti-angiogenic treatment (number of injections, type of drug and treatment regimen). The duration of treatment delay was also analysed.

Statistical analysis was performed with Statgraphics Centurion (version 19, Statgraphics Technologies, Inc., The Plains VA, USA), applying statistical tests such as Shapiro-Wilk, Wilcoxon and generalised linear models (GLM). A $p < 0.05$ was considered significant.

Results

Of the 2,335 patients who received treatment between 2019 and 2020, 242 patients (270 eyes) were included, of whom 245 eyes completed the one-year follow-up.

After treatment interruption for an average of 110.4 ± 56.3 days, patients' VA decreased by 4.3 ETDRS letters (from 60.2 ± 18.2 to 55.9 ± 20.5 ETDRS letters; $p < 0.001$), of which 0.6 would correspond to unavoidable visual loss due to the natural course of the disease and the remaining 3.7 ETDRS letters could be attributed to treatment delay. In addition, the percentage of OCT images with signs of disease activity increased significantly after confinement (from 67% to 80.4%; $p < 0.001$). While the percentage of

patients with presence of FSR or FIR alone showed no significant difference, the proportion of patients with combined presence of FSR and FIR did increase significantly after confinement (from 15.2% to 25.6%; $p < 0.001$).

Eyes with combined presence of FSR and FIR had significantly greater visual loss than those without fluid ($p < 0.01$) and those with FSR alone ($p = 0.025$). The type of NVM, the anti-angiogenic drug used, the regimen employed and the time delay between visits showed no relationship with changes in visual acuity.

One year after resumption of treatment VA had not recovered to pre-confinement values (53.3 ETDRS letters after one year of treatment vs. 60.5 and 56.6 ETDRS letters before and after treatment discontinuation; $p < 0.001$ and $p = 0.11$, respectively). In addition, the rate of visual loss remained higher than before treatment delay (3.1 vs. 1.6 ETDRS letters/year, $p < 0.01$). On the other hand, the percentage of OCT with signs of activity and the combined presence of FSR and FIR showed lower values than those observed before the pandemic ($p = 0.0017$ and $p = 0.17$, respectively).

Conclusions

- 1.- Discontinuation of anti-angiogenic treatment in patients with nAMD for three or more months leads to statistically significant visual loss and increases the probability of disease activity on OCT images.
- 2.- The functional status of these patients does not recover after one year of treatment, while their anatomical status does return to pre-pandemic levels.
- 3.- The rate of visual loss associated with the “natural history of treated nAMD” increases after discontinuation of anti-angiogenic treatment and does not return to previous levels after one year of treatment.
- 4.- Patients with a combined presence of FIR and FSR on OCT images are at greater risk of visual loss associated with temporary treatment discontinuation.
- 5.- The factor most strongly associated with the magnitude of visual loss is the duration of treatment discontinuation.

Organización general de la Tesis

Organización general de la Tesis

En esta Tesis se distinguen siete partes: introducción, objetivos, material y métodos, resultados, discusión, conclusiones y bibliografía.

La introducción comienza con la definición de degeneración macular asociada a la edad (DMAE). A continuación, se realiza una descripción detallada de la anatomía de la retina y la mácula, describiendo cada una de las capas de la retina y las diferentes células que las componen. Partiendo de esta base se lleva a cabo un análisis más pormenorizado de las estructuras oculares implicadas en la DMAE, poniendo atención a las alteraciones respecto a la normalidad que estas estructuras sufren en las personas con DMAE, para describir seguidamente la fisiopatología de esta enfermedad. Se explican entonces las distintas clasificaciones de la DMAE y se desarrolla en profundidad el concepto de DMAE neovascular y los distintos tipos de MNV: tipo 1, aneurismática tipo 1, tipo 2 y tipo 3. Posteriormente, se refieren los síntomas ocasionados por esta patología y se explican las distintas técnicas de imagen utilizadas para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes: la OCT, la AGF, la AVI y la OCT-A. Seguidamente se describen los factores de riesgo para el desarrollo de DMAE y los tratamientos disponibles para los distintos estadios y tipos de DMAE, con especial foco en los fármacos anti-angiogénicos disponibles para el tratamiento de la DMAE neovascular. A continuación, se ofrecen datos epidemiológicos y se reflexiona sobre el impacto socioeconómico de la DMAE. Para terminar, se resume la declaración del COVID-19 como pandemia y su impacto sobre la atención sanitaria, las consultas de oftalmología y, más concretamente, los pacientes con DMAE.

Los objetivos de esta Tesis Doctoral, expuestos de forma concreta en el apartado correspondiente, se pueden resumir en evaluar los cambios funcionales y anatómicos, inmediatos y a largo plazo, de los pacientes con DMAE neovascular que sufrieron una demora de tres o más meses en el tratamiento anti-angiogénico, y analizar sus características tratando de identificar aquellas predictoras de riesgo de mayor pérdida visual.

En el apartado denominado “Material y Métodos” se explica el diseño del estudio y los criterios de inclusión y exclusión seguidos para la selección de la muestra, así como el procedimiento de recogida de los datos y la codificación de la información relativa a las visitas, al tiempo de evolución, al tipo de MNV, a la AV, a los escáneres de tomografía

Organización general de la Tesis

de coherencia óptica, al tratamiento anti-angiogénico, al tiempo de demora y a las características demográficas de los participantes. En este apartado se describen también los aspectos éticos y legales del estudio y se detallan el procesamiento de los datos y los cálculos estadísticos realizados.

Los resultados se exponen mediante una descripción analítica acompañada de diagramas, tablas y figuras. Se analizan inicialmente las características de los ojos incluidos en el estudio y, a continuación, los resultados en cuanto a la situación funcional y anatómica de los pacientes en tres momentos temporales diferentes: antes del confinamiento, inmediatamente después de la demora y tras un año de tratamiento.

La discusión se divide en los mismos bloques que los resultados, que son revisados de forma crítica y contrastados con la bibliografía previamente publicada. Se relatan también las limitaciones del estudio y la integración de los resultados y su posible aplicación a la práctica clínica.

Por último, se enumeran las conclusiones principales del trabajo.

En la bibliografía se incluyen las referencias de las fuentes consultadas para la realización de esta tesis.

Justificación e hipótesis

Justificación

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es la principal causa de pérdida visual irreversible y discapacidad visual en adultos mayores en nuestro entorno, siendo esta responsable de hasta el 50% de los casos de ceguera legal en España. El gasto sanitario de cada paciente con DMAE en España se sitúa en torno a 45.000€ en los primeros tres años desde el diagnóstico, si bien estos pacientes con frecuencia precisan seguimiento y tratamiento de por vida. Por ello, la DMAE no sólo tiene un alto impacto físico y emocional en los individuos que la padecen, sino también un elevado coste socioeconómico a nivel poblacional.¹⁻³

Actualmente el tratamiento de primera línea para la DMAE neovascular es la inyección intravítrea de fármacos anti-angiogénicos de forma periódica, a menudo indefinida. El éxito, tanto anatómico como funcional, del tratamiento depende principalmente de la capacidad para mantener la mácula libre de exudación procedente de la neovascularización desarrollada en estos pacientes, mientras se minimiza en la medida de lo posible el desarrollo de atrofia y fibrosis. En los últimos años se han desarrollado diferentes protocolos y fármacos, tratando de afinar en el número de inyecciones y de visitas necesarias, valorando sobre todo los cambios en AV, pero también los cambios anatómicos en la mácula. En los esquemas de tratamiento propuestos en los distintos protocolos de los fármacos comercializados hasta 2020 no se recomienda en ningún caso intervalos mayores a 12 semanas.

La pandemia por COVID-19, declarada por la Organización Mundial de la Salud el 11 de marzo de 2020, tuvo consecuencias dramáticas tanto en la salud como en la economía a nivel mundial. Por desgracia, la situación de confinamiento social prolongada durante meses supuso un detrimento significativo en el número de pacientes atendidos en consultas de oftalmología. En el caso concreto de la DMAE, los pacientes entre los que es más prevalente son también aquellos en los que la infección por SARS-CoV-2 se asocia a una mayor mortalidad y morbilidad, debido a su edad avanzada. Así, debido tanto al miedo a contraer la enfermedad como a las dificultades para acceder al hospital durante el confinamiento, se estima que en Europa más del 50% de los pacientes con DMAE no acudió a sus citas programadas en los tres meses siguientes a la declaración de la pandemia.⁴⁻⁶

Por lo tanto, la pandemia por COVID-19 supuso demoras sin precedentes en el tratamiento de los pacientes con DMAEn. Esta situación brindó la oportunidad de estudiar las consecuencias de la suspensión temporal del tratamiento anti-angiogénico en estos pacientes, tanto a corto plazo, antes de haber reiniciado el tratamiento, como a largo plazo, meses después de haber instaurado de nuevo el tratamiento intravítreo. El análisis de estos datos, como contrapartida positiva, podría servir para, en caso de un nuevo confinamiento o dificultad de acceso global a las consultas por la causa que fuere, tener más herramientas que ayuden a valorar el balance entre el riesgo y el beneficio y así poder dirigir los esfuerzos de seguimiento a priorizar aquellos pacientes que tengan un mayor riesgo de pérdida visual en caso de no cumplimiento de las visitas.

Hipótesis

Las hipótesis de esta Tesis Doctoral son:

1^a. En pacientes con DMAEn, la suspensión del tratamiento anti-angiogénico durante un periodo de tres o más meses puede suponer pérdidas visuales significativas, tanto a corto como a largo plazo.

2^a. La suspensión temporal del tratamiento anti-angiogénico en pacientes con DMAEn puede aumentar la incidencia de enfermedad “activa” valorada mediante imágenes de tomografía de coherencia óptica, tanto a corto como a largo plazo.

3^a. La tasa de pérdida visual que padecen los pacientes con DMAEn a pesar de seguir tratamiento continuado con inyecciones intravítreas de fármacos anti-angiogénicos puede aumentar tras un periodo de suspensión del tratamiento.

4^a. El estudio y análisis de las características de los pacientes que han sufrido una demora superior a tres meses en el tratamiento anti-angiogénico puede permitir la detección de características indicativas de un mayor riesgo de pérdida visual asociado a la suspensión del tratamiento.

Hallazgos originales del estudio

Hallazgos originales del estudio

La presente Tesis Doctoral evalúa las consecuencias de la suspensión temporal del tratamiento anti-angiogénico durante tres o más meses en pacientes con DMAEn.

Se realiza el análisis de la situación de los pacientes tanto a corto plazo, inmediatamente tras el periodo de suspensión del tratamiento, como a largo plazo, un año después de haber reiniciado y mantenido el seguimiento y el tratamiento de forma ininterrumpida. La valoración de la situación de los pacientes se realiza desde un punto de vista funcional, mediante evaluación de la AV, y anatómico, mediante evaluación de las imágenes de OCT macular.

Se trata del primer estudio en el que se ha tenido en cuenta la pérdida visual asociada a la “historia natural de la DMAEn tratada”.

Los resultados muestran las consecuencias negativas a corto plazo, tanto anatómicas como funcionales, de la demora en el tratamiento anti-angiogénico en pacientes con DMAEn. Se detalla su magnitud y su repercusión en el curso de la enfermedad. En los resultados a largo plazo, tras un año de tratamiento, se evidencia que, pese a recuperar la situación anatómica, la función visual permanece deteriorada.

El análisis de las características de los pacientes antes de la suspensión del tratamiento permite la detección de aquellos pacientes con riesgo de mayor pérdida visual asociada a la demora en el tratamiento, lo que puede ser de utilidad para la priorización racional de pacientes en caso de que vuelva a darse una situación de dificultad global de acceso a las consultas. Se describe también qué factores relacionados con la clasificación de la enfermedad y con los distintos aspectos del tratamiento y su demora, demostraron o no relación con los cambios visuales.

**Publicaciones y comunicaciones en
congresos**

Publicaciones (Anexo I)

Rego-Lorca, D.; Valverde-Megías, A.; Fernández-Vigo, J.I.; Oribio-Quinto, C.; Murciano-Cespedosa, A.; Sánchez-Quirós, J.; Donate-López, J.; García-Feijóo, J. *Long-Term Consequences of COVID-19 Lockdown in Neovascular AMD Patients in Spain: Structural and Functional Outcomes after 1 Year of Standard Follow-Up and Treatment*. J. Clin. Med. 2022, 11, 5063.

Valverde-Megías, A.; Rego-Lorca, D.; Fernández-Vigo, J.I.; Murciano-Cespedosa, A.; Megías-Fresno, A.; García-Feijóo, J. *Effect of COVID-19 Lockdown in Spain on Structural and Functional Outcomes of Neovascular AMD Patients*. J. Clin. Med. 2021, 10, 3551.

Comunicaciones en congresos

Daniela Rego Lorca, Carlos Oribio Quinto, Julia Sánchez Quirós, Alicia Valverde Megías. *Consecuencias de la demora en el tratamiento anti-angiogénico en pacientes con DMAE neovascular debido al confinamiento por COVID-19. Dónde estamos un año después*. 98 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología. Pamplona, septiembre 2022.

Daniela Rego Lorca, Carlos Oribio Quinto, Bárbara Burgos Blasco, José Ignacio Fernández-Vigo Escribano, María Jiménez Santos, Alicia Valverde Megías. *Consequences of treatment delay induced by COVID-19 lockdown on neovascular AMD patients. Where we are one year later*. 22nd Euretina Congresss. Hamburgo, septiembre 2022.

Alicia Valverde Megías, Daniela Rego Lorca. *¿Cómo haber evitado durante el confinamiento debido a la pandemia COVID-19 las pérdidas severas funcionales en los pacientes con generación macular asociada a la edad de tipo exudativo?* XXIV Congreso de la Sociedad Española de Retina y Vítreo. Burgos, octubre 2021.

Introducción

1. Anatomía de la retina y la mácula

Histológicamente la retina se divide en diez capas. (figura 1). Tres de estas capas están constituidas por cuerpos neuronales (la capa de células ganglionares de la retina (CCGR), la capa nuclear externa (CNE) y la capa nuclear interna (CNI)) y dos corresponden a zonas de sinapsis (las capas plexiformes interna y externa (CPI y CPE, respectivamente)). La capa más interna de la retina, en contacto con la hialoides posterior del vítreo, es la membrana limitante interna (MLI), que actúa como membrana basal de la retina y está formada por las uniones de las prolongaciones terminales de las células de Müller. Las células de Müller son células gliales de la retina. Su núcleo se encuentra en la CNI y sus prolongaciones se extienden de forma perpendicular, atravesando todas las capas de la retina. La función principal de las células de Müller es de soporte de la arquitectura retiniana, aunque también contribuyen al mantenimiento y la protección de las células neurosensoriales. Por debajo de la MLI se encuentra la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR), compuesta por los axones de las células ganglionares. A continuación, encontramos las capas neuronales y de sinapsis mencionadas previamente. La CCGR, contiene los cuerpos de las células ganglionares de la retina (CGR) y los de las células amacrinas (CA). En la CPI se produce la sinapsis entre las CGR y las células bipolares (CB), donde también intervienen las CA y las células horizontales (CH) integrando las señales de las CGR. Seguidamente, la CNI está formada por los núcleos de las CB, las CH, las CA y las células de Müller. En la CPE ocurre la unión de las CB y CH con los fotorreceptores (FR). Los cuerpos de estos últimos constituyen, a continuación, la CNE. Debajo de esta última se encuentra la capa limitante externa (CLE), correspondiente a las uniones intercelulares entre las células de Müller y los segmentos internos de los FR. Los segmentos externos de los FR, que contienen pigmentos visuales en su interior, constituyen la siguiente capa, denominada capa de conos y bastones (CCB). Por último, encontramos la capa del epitelio pigmentario de la retina (EPR), formada por una única hilera de células epiteliales polarizadas que contienen gránulos de la melanina. El EPR forma parte de la barrera hemato-retiniana, primordial para el mantenimiento de la homeostasis en las células de la retina. Entre sus funciones principales se incluyen la fagocitosis de FR, el transporte de nutrientes y la secreción de citoquinas. Esta capa unicelular aumenta tanto en altura como en cantidad de pigmento en la zona central del área macular.⁷⁻¹³

Introducción

Inmediatamente debajo de la retina, pegada al EPR, encontramos la membrana de Bruch (MB), una matriz de entre 2 y 4 μm de grosor, rica en elastina y colágeno, que actúa como tamiz molecular, regulando el intercambio de nutrientes, oxígeno, fluido y productos de deshecho metabólicos entre la coroides y la retina.¹⁴⁻¹⁶

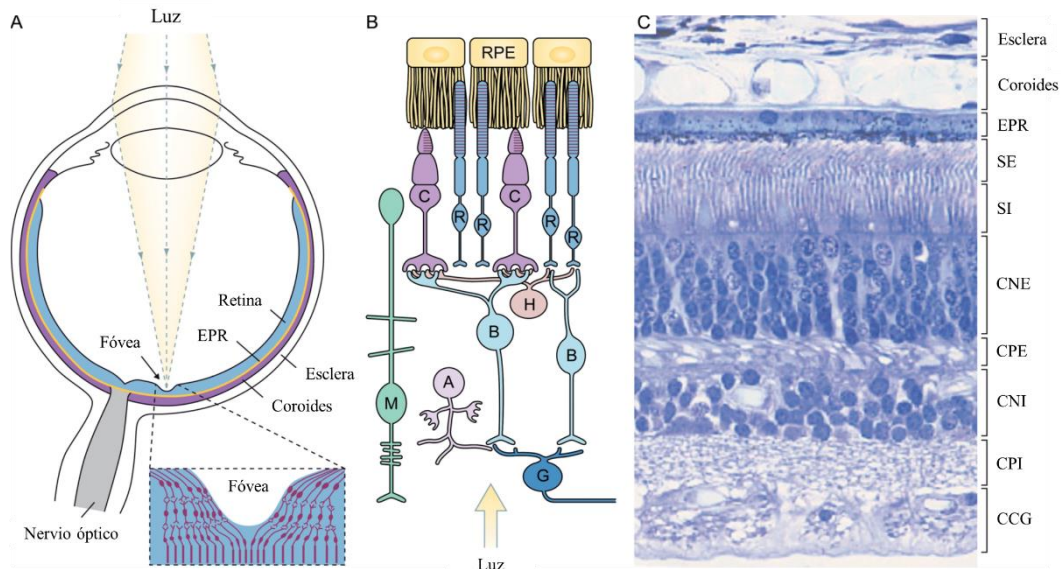


Figura 1. Anatomía de la retina. Adaptado de *Sung CH, Chuang JZ. The cell biology of vision. J Cell Biol. 2010;190(6):953-963.*

El área de la retina denominada mácula constituye, tanto a nivel óptico como anatómico, la zona central de la retina. Descrita por primera vez por Francisco Buzz a finales del siglo XVIII, fue designada como mácula lútea (del latín *macūla*: mancha, y *lūtea*: amarillo) debido a la mayor concentración de pigmentos visuales, especialmente los carotenoides luteína y zeaxantina, en esta región central de la retina. Estos pigmentos absorben la luz de las longitudes de onda azules protegiendo a las neuronas retinianas del estrés oxidativo, especialmente intenso en el área central del tejido retiniano, la mácula.⁷

Anatómicamente, la mácula corresponde al área de la retina contenida entre las arcadas vasculares temporales. Forma una elipse de entre 5 y 6 mm de diámetro, cuyo radio equivale a la distancia entre la fóvea y la papila, y subtiende los 18 grados centrales del campo visual. La fóvea es una pequeña depresión en el centro de la mácula, de aproximadamente 1,5 mm de diámetro, en la que reside el punto focal posterior del sistema óptico del ojo. Esta depresión se origina por el desplazamiento centrífugo de las capas internas de la retina, que comienza en el embrión en torno al sexto mes de vida para terminar de formarse entre once y quince meses después del parto. La fóvea tiene una coloración más oscura que el resto de la mácula debido a que, como se ha comentado

previamente, las células del epitelio pigmentario de la retina son de mayor altura y contienen mayores concentraciones de pigmento en esta región. En el centro de la fovea existe a su vez una pequeña depresión de unos 0,2 mm de diámetro, denominada foveola.^{7,9,10,12}

La mácula, y en especial la fovea, constituye un área de retina altamente especializada, responsable de la mayor AV. Es por ello por lo que en la mácula se concentra la mayor densidad de FR de la retina, siguiendo estos además una distribución peculiar. Mientras en la retina el ratio total de FR bastones:conos es aproximadamente 20:1, esta proporción aumenta en favor de los conos a medida que nos desplazamos hacia la mácula, hasta llegar a las 200 micras centrales, donde existen básicamente conos. Así mismo, en la fovea, cada cono está conectado a una única célula bipolar y esta a su vez a una célula ganglionar, a diferencia de otras áreas de la retina en las que una célula bipolar interactúa con varios FR. Esta relación 1:1:1 entre conos, células bipolares y células ganglionares contribuye a alcanzar la máxima AV. Curiosamente, la foveola no contiene conos sensibles al azul, probablemente con el fin de minimizar las aberraciones cromáticas en esta región central de máxima visión.^{7,17,18}

Introducción

2. Degeneración macular asociada a la edad: concepto

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una enfermedad neurodegenerativa crónica que afecta a la zona más posterior de la retina, denominada mácula, provocando una disminución progresiva de la visión central. Fue descrita por primera vez en 1874 por J. Hutchinson y W. Tay como “enfermedad coriorretiniana central simétrica en personas seniles”. A partir de ese momento, diferentes expresiones fueron utilizadas para referirse a esta patología hasta que, hace aproximadamente 50 años, Gass unificó todos esos conceptos como una misma entidad estableciendo el término “maculopatía asociada a la edad”.^{19,20}

El signo clínico característico de la DMAE es la presencia de drusas, palabra que deriva del término “geodas” en alemán. Histológicamente, las drusas son depósitos focales de detritus acelulares acumulados entre el epitelio pigmentario de la retina y la membrana de Bruch.^{8,19}

La DMAE se considera una enfermedad neurodegenerativa, pues afecta al tejido neuronal de la retina, y crónica, ya que una vez iniciado este proceso de degeneración ya no es posible revertirlo y evolucionará siguiendo distintas fases a lo largo de los años.^{21,22}

3. Fisiopatología de la DMAE

3.1 Estructuras oculares implicadas en la DMAE

Las alteraciones oculares predisponentes a la DMAE ocurren principalmente a nivel de la retina externa, concretamente en los FR, el EPR, la MB y la coroides subyacente, con especial implicación de la capa coriocapilar (CC).¹⁹

Los FR son células neuronales altamente especializadas capaces de convertir la señal luminosa en un impulso nervioso, mediante el proceso denominado fototransducción. En la retina humana existen dos tipos de FR, los conos y los bastones, que se diferencian principalmente en la estructura y el tipo de pigmento fotosensible que contienen en sus segmentos externos.^{11,13,23}

Los bastones acumulan en los discos que forman sus segmentos externos el pigmento denominado rodopsina, formado por la proteína opsina y un cromóforo derivado de la vitamina A, el 11-cis retinol. La rodopsina es muy sensible a bajas intensidades de luz, dentro del espectro de luz verde-azul, en torno a 500 nm de longitud de onda. Esta alta sensibilidad a la luz, a expensas de una resolución espacial más baja, hace que los bastones desarrollen su máximo potencial en condiciones escotópicas, es decir, de baja iluminación.^{17,23}

Los conos, por su parte, pueden ser de tres tipos, según el tipo de proteína opsina que forme el pigmento fotosensible que acumulan en las invaginaciones de las membranas citoplasmáticas que componen sus segmentos externos.¹⁷ El pigmento de los conos, igual que el de los bastones, está formado por 11-cis retinol y proteína opsina, que puede ser de tres tipos: larga en los conos L (sensibles al espectro de luz roja), media en los conos M (sensibles a la luz verde) y corta en los conos S (sensibles a la luz azul). Los conos S representan tan sólo el 5% de los conos de la retina, mientras que los conos L son dos veces más abundantes que los conos M. Los conos, al contrario que los bastones, presentan una gran resolución espacial a expensas de una sensibilidad a la luz algo menor, por lo que son los principales responsables de la AV, aportando la máxima visión en condiciones fotópicas.^{17,24}

El proceso de fototransducción, mencionado previamente, implica un alto consumo de energía. Tanto es así, que los FR son las células del cuerpo humano que más oxígeno por gramo de tejido consumen. Esta elevada actividad metabólica es posible gracias a la gran

Introducción

cantidad de mitocondrias existentes en los segmentos internos de los FR. Otras zonas de alto consumo energético en la retina son las capas donde se producen sinapsis, la CPI y la CPE, donde encontramos también una alta concentración de mitocondrias y neuroglobina.^{17,25}

La estructura y disposición de los FR es importante, pues afecta a la distancia que debe recorrer el oxígeno desde los vasos sanguíneos de la capa CC de la coroides, atravesando la MB, el EPR y los segmentos externos de los FR, hasta llegar a las mitocondrias de los segmentos internos de los FR. Esta distancia, de aproximadamente 60 μm , es necesaria, ya que si los vasos opacos de la coroides se encontrasen más cerca de los FR interferirían en el trayecto de la luz. En los pacientes con DMAE, el acúmulo de productos de deshecho entre el EPR y la MB, aumenta la distancia entre los capilares coroides y las mitocondrias, creando un desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno y por tanto una situación de hipoxia con riesgo de excitotoxicidad y muerte celular para las neuronas retinianas.^{8,25,26}

El EPR, como se ha comentado más arriba, está formado por una única hilera de células epiteliales llenas de melanosomas. Situado en la base de la retina lleva a cabo una amplia variedad de funciones cruciales para el mantenimiento de la función visual.^{7,17,23,25}

Como función más mecánica, el EPR constituye la barrera hematorretiniana externa (BHE). Así, está monocapa de células evita la difusión de sustancias desde los vasos sanguíneos de la capa CC mientras permite el transporte de pequeñas moléculas como aminoácidos, ácido ascórbico o glucosa, manteniendo de esta forma la homeostasis de la retina.²³ Además, a través del EPR se produce el transporte de los productos de deshecho del metabolismo retiniano, los iones y las moléculas de agua desde el espacio subretiniano a la coroides. Asimismo, los abundantes melanosomas contenidos en el interior de las células del EPR absorben el exceso de luz, protegiendo a la retina del daño lumínico.^{17,23}

Por otra parte, el EPR fagocita los discos envejecidos de los segmentos externos de los FR, que serán remplazados por discos nuevos. Cada células del EPR fagocita residuos de los segmentos externos de aproximadamente 30 FR, a un ritmo de aproximadamente un décimo de los discos de los segmentos externos de cada bastón por día.¹⁷ Estos residuos son degradados por el EPR, reciclados o expulsados a la circulación de la CC.^{23,25}

Por último, el EPR produce múltiples factores de crecimiento como *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *insuline-like growth factor-1* (IGF-1) o *platelet-derived growth factor* (PDGF), entre muchos otros.²³

En desarrollar todas estas funciones, primordiales para el buen funcionamiento de los FR, el EPR consume también altos niveles de energía.²⁵

La tercera de las mencionadas estructuras implicadas en la DMAE es la MB. Se trata de una matriz de entre 2 y 4 micras de grosor, acelular, compuesta principalmente por colágeno y elastina, y ubicada entre el EPR y la CC. La MB consta de cinco capas, descritas por Hogan en el año 1961: la membrana basal del EPR, la capa de colágeno interna, la capa de elastina, la capa de colágeno externa y la membrana basal de la CC.^{15,23,27}

Entre las funciones de la MB destacan la regulación del transporte recíproco de moléculas mediante difusión entre el EPR y la CC, el soporte físico para el EPR al permitir la adhesión, la migración e incluso la diferenciación de sus células, y, por último, la función como barrera, restringiendo la migración celular desde la coroides y la retina.²³ Estas funciones, especialmente el transporte mediante difusión pasiva, dependen tanto de la composición molecular de la MB, influenciada por factores como la edad o la localización en la retina, como de la presión hidrostática a ambos lados de la misma.¹⁵ Esto es importante ya que, a lo largo de la vida, la MB se calcifica y aumenta hasta en dos veces su grosor. Además, mientras que en las primeras décadas de la vida no contiene lípidos, éstos aparecerán e irán aumentando su concentración con el paso de los años. Estas y otras alteraciones en la composición de la MB podrían afectar a sus funciones, alterando así secundariamente el funcionamiento del EPR y de la retina.^{15,23,28}

Por último, inmediatamente posterior a la MB, se encuentra la CC que, como su nombre indica, es la capa capilar de la coroides. Esta capa, formada por un lecho de capilares fenestrados, recibe desde la coroides más posterior numerosas arteriolas y vénulas encargadas de su nutrición y drenaje. Así, esta red vascular es fundamental para la correcta nutrición de la retina externa, llegando a aportar el 90% del oxígeno consumido por los FR en condiciones escotópicas.^{19,23,29}

Además, las células dendríticas presentes en la CC presentan los desechos celulares derivados de la fototoxicidad retiniana al sistema inmune.³⁰ La CC es el único sistema capilar del organismo en el que las células endoteliales expresan la molécula de adhesión

Introducción

intracelular-1 (ICAM-1), que permite una adhesión fuerte de algunos leucocitos, sobre todo macrófagos y neutrófilos, a las células endoteliales.^{23,30,31}

Con el paso de los años, el lumen de los vasos de la CC y el grosor corioideo total se reducen hasta la mitad, disminuyendo consecuentemente el flujo vascular corioideo.¹⁹ Esta disminución por sí sola no parece conducir a alteraciones patológicas, sin embargo, en pacientes con DMAE se ha demostrado un flujo sanguíneo corioideo menor al de controles sanos de la misma edad. Esta mayor reducción del aporte sanguíneo en las personas con DMAE sí podría causar disfunción del EPR y, secundariamente, de los FR.^{19,32-34}

3.2 Desarrollo de la DMAE

Hasta la fecha, los mecanismos precisos causantes de la degeneración del EPR y el desarrollo de la DMAE no se han llegado a conocer por completo. El cambio más precoz detectado en los pacientes con DMAE es la aparición de depósitos basales junto al EPR.¹² Estos depósitos basales son de dos tipos: laminares y lineales. Los depósitos laminares basales aparecen como parte del envejecimiento fisiológico de la retina, se encuentran entre la membrana plasmática de las células del EPR y su membrana basal, y están formados por colágeno y material eosinófilo. Sin embargo, en las personas con DMAE estos depósitos aumentan su espesor y acumulan desechos como lipoproteínas y proteínas inflamatorias. Los depósitos lineales basales, por su parte, corresponden a fragmentos de membrana enrollados ubicados entre la membrana basal del EPR y la capa colágena interna de la MB. La aparición de depósitos lineales basales se ha asociado con el desarrollo de DMAE neovascular (DMAEn).^{12,35,36}

Aunque estas alteraciones tan iniciales pueden ser indistinguibles en la exploración del fondo de ojo, los cambios secundarios que ocasionan en el EPR sí son detectables a nivel oftalmoscópico. Inicialmente se trata de cambios pigmentarios, secundarios a hiperplasia, hipertrofia, despigmentación o atrofia del EPR.^{12,35,36}

Posteriormente, cuando se acumulan suficientes residuos entre la MB y el EPR, estos dan lugar a unos depósitos focales denominados drusas. Las drusas son consideradas la lesión más característica en la DMAE. Como se ha mencionado, se trata de depósitos de material extracelular y su composición incluye colesterol, fosfolípidos, numerosas proteínas como proteína beta-amiloide o algunas apolipoproteínas, iones de hierro y zinc.^{12,15,35}

Clásicamente las drusas se han clasificado según su tamaño, consistencia e histología, diferenciando las denominadas drusas duras de las drusas intermedias y de las drusas blandas.³⁷ Las drusas duras son aquellas drusas redondeadas, de bordes bien definidos y cuyo diámetro no supera 63µm. Las drusas duras se consideran un hallazgo relacionado con el envejecimiento de la retina, más o menos fisiológico.³⁸ Las drusas intermedias son aquellas con un diámetro entre 63 y 125µm y características híbridas entre las drusas duras y las blandas. Estas últimas presentan bordes mal definidos, aspecto sobreelevado y su diámetro es mayor a 125µm. Las drusas blandas, de mayor tamaño, podrían dificultar el intercambio metabólico entre la vasculatura coroidea y la retina, favoreciendo así la degeneración y la atrofia de la retina.³⁷⁻³⁹

Con el avance de la tecnología, gracias a las imágenes de OCT, se han descrito otros tipos de depósitos extracelulares: las denominadas drusas cuticulares y los depósitos drusenoides subretinianos (DDS).³⁸ Las drusas cuticulares son drusas pequeñas, de entre 25 y 75µm, numerosas y con tendencia a agruparse, que se extienden hacia el EPR. Los DDS, a diferencia del resto de drusas, se localizan por encima del EPR, en el espacio subretiniano. Su composición es muy similar a la de las drusas blandas y su tamaño puede oscilar entre 25 y más de 1000µm, pues es frecuente la coalescencia de varios DDS.^{37,38}

La aparición de las drusas ocasiona alteraciones secundarias en la retina por diferentes motivos. Por una parte, las drusas suponen una barrera física entre la CC y el EPR, el denominado “desprendimiento drusenoides del EPR”, que aumenta la distancia entre las estructuras y dificulta el aporte de oxígeno y nutrientes desde los vasos coroideos al EPR y los FR. Sumado a esto, la propia presencia de las drusas adyacentes al EPR ocasiona la activación del sistema inmune y el desarrollo de una respuesta inflamatoria local. Parece que esta inflamación, en el contexto de una regulación defectuosa de la cascada del complemento, daría lugar a una activación descontrolada del complemento que terminaría por desencadenar la apoptosis de las células del EPR. Así, por un mecanismo u otro, finalmente ocurrirá una degeneración del EPR, con atrofia de la CC y daño irreversible de los FR, alterando como consecuencia la función visual del individuo.^{30,37,40}

Introducción

4. Clasificación de la DMAE

Existen diferentes clasificaciones de DMAE (tabla 1). Una de las más sencillas es el estadiaje Wisconsin que diferencia solamente DMAE precoz, cuando existen drusas grandes (de más de 125 μm de diámetro) o alteraciones pigmentarias, y DMAE avanzada cuando observamos atrofia geográfica o DMAEn. A nivel clínico, a menudo se añade un escalón más a esta clasificación considerando DMAE precoz aquella en la que observamos drusas de entre 63 y 125 μm y no existen alteraciones pigmentarias, DMAE intermedia cuando detectamos drusas de más de 125 μm de diámetro o cambios pigmentarios, y DMAE avanzada cuando nos encontramos ante DMAEn o atrofia geográfica. Por otra parte, en los ensayos clínicos a menudo se utiliza la escala de severidad del *Age-Related Eye Diseases Study* (AREDS) y su versión simplificada. Ésta última otorga un punto si existen drusas grandes o cambios pigmentarios en uno de los dos ojos; dos puntos si esto ocurre de forma bilateral, si hay drusas grandes y cambios pigmentarios en un mismo ojo o si existe atrofia geográfica o DMAEn en un ojo; tres puntos si hay drusas grandes y cambios pigmentarios en un ojo y una de estas dos alteraciones en el ojo adelfo; y cuatro puntos si se observan cambios pigmentarios y drusas grandes en ambos ojos.⁴¹⁻⁴⁴

En las clasificaciones anteriores aparecen los conceptos de DMAEn y atrofia geográfica, correspondientes al estadio de DMAE avanzada. Hablamos de atrofia geográfica ante la presencia de un área central de atrofia de la CC, el EPR y posteriormente los FR. Esta situación podría considerarse el nivel más avanzado de la DMAE atrófica, históricamente conocida como DMAE “seca”. En el otro lado estaría la DMAEn, o DMAE “húmeda”, en la que, como consecuencia de la situación de hipoxia en la que se encuentran las células del EPR tras la atrofia de la CC, se produce una migración de células endoteliales desde la coroides a través del EPR dando lugar al desarrollo de una membrana neovascular (MNV). Uno de los principales mediadores en la migración de estas células endoteliales y el desarrollo de MNV es el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).^{45,46}

Definición	
Estadíaje Wisconsin	
DMAE precoz	Drusas grandes ($\geq 125 \mu\text{m}$) o alteraciones pigmentarias
DMAE avanzada	DMAE neovascular o atrofia geográfica
Clasificación clínica	
Sin cambios	Ausencia de drusas o alteraciones pigmentarias
Cambios fisiológicos asociados a la edad	Drusas pequeñas ($\leq 63 \mu\text{m}$), sin alteraciones pigmentarias
DMAE precoz	Drusas de tamaño medio ($> 63 \mu\text{m}$ y $\leq 125 \mu\text{m}$), sin alteraciones pigmentarias
DMAE intermedia	Drusas grandes ($> 125 \mu\text{m}$) o alteraciones pigmentarias
DMAE avanzada	DMAE neovascular o atrofia geográfica
Puntos escala de severidad simplificada AREDS	
0	Ausencia de drusas grandes ($> 125 \mu\text{m}$) o alteraciones pigmentarias en cualquier ojo
1	Drusas grandes o alteraciones pigmentarias en un ojo
2	Drusas grandes y alteraciones pigmentarias en un ojo; o drusas grandes o alteraciones pigmentarias en ambos ojos; o DMAE neovascular o atrofia geográfica en un ojo
3	Drusas grandes y alteraciones pigmentarias en un ojo; y drusas grandes o alteraciones pigmentarias en el ojo contralateral
4	Drusas grandes y alteraciones pigmentarias en ambos ojos

Tabla 1. Escalas de clasificación de la DMAE. Adaptado de *Mitchell P, Liew G, Gopinath B, Wong TY. Age-related macular degeneration. Lancet. 2018;392(10153):1147-1159*

Introducción

5. DMAE neovascular

Hablamos de neovascularización macular cuando se produce una invasión vascular en el espacio sub-EPR, el espacio subretiniano o la retina externa. Los casos de DMAE corresponden a alrededor de un 10-20% de los pacientes con DMAE. Sin embargo, se estima que la DMAE es responsable del 80% de los casos de pérdida visual severa asociada a la enfermedad.^{47,48}

Se ha observado que, con frecuencia, la neovascularización coroidea (NVC) ocurre en áreas de no perfusión en la CC, lo que sostiene la hipótesis de la hipoxia como principal regulador en la localización de las lesiones neovasculares. Como se ha comentado previamente, los tejidos en situación de hipoxia o daño celular, como ocurre en el EPR en las personas con DMAE, liberan factores pro-angiogénicos. Estos factores de crecimiento estimulan la migración y proliferación de células endoteliales de los vasos preexistentes, dando lugar al desarrollo de nuevos vasos sanguíneos. El factor más estudiado asociado a la aparición de neovascularización ocular es el VEGF.^{45,47,49}

Aunque, por lo general, la aparición de MNV se considera patológica, la presencia de estos neovasos podría tener también algunos efectos beneficiosos en la retina, suplementando el aporte insuficiente por parte de la CC de oxígeno y nutrientes.⁵⁰

5.1 Factor de crecimiento endotelial vascular: VEGF

El VEGF es una proteína señalizadora que juega un papel primordial en la angiogénesis. Mediante la unión a sus receptores tirosina-quinasa VEGFR-1, 2 y 3, el VEGF induce un proceso de señalización intracelular que regula el desarrollo y mantenimiento de los vasos sanguíneos. Esto ocurre especialmente en condiciones de hipoxia, ya que el VEGF se activará de forma compensatoria para restablecer los niveles de oxígeno.^{51,52}

Existen cinco isoformas de VEGF: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D y PlGF (factor de crecimiento placentario). VEGF-A es la molécula más conocida y la que parece jugar un papel más relevante en la DMAE, pues regula tanto la proliferación y migración de las células endoteliales como la permeabilidad vascular. En condiciones fisiológicas el VEGF es primordial para el mantenimiento de los vasos y capilares en la retina y la coroides.⁵¹⁻⁵³

En las personas con DMAE se han detectado niveles de VEGF en humor vítreo significativamente mayores que en individuos sanos.⁵⁴ Aunque existen otros mediadores

pro-angiogénicos implicados, se cree que el VEGF es el principal implicado en el desarrollo de neovasos en la DMAEn.²³ Además de promover la angiogénesis, donde se ha visto que el VEGF induce la migración y diferenciación de células endoteliales, este factor de crecimiento es también un potente estimulante de la quimiotaxis de macrófagos. Así, como veremos más adelante, la inhibición del VEGF es actualmente la principal diana terapéutica en los pacientes con DMAEn.^{23,54}

5.2 Tipos de membranas neovasculares

En base a la localización anatómica de la neovascularización en las imágenes de OCT se han descrito distintos tipos de MNV.⁵⁰ De este modo distinguimos las MNV tipo 1, cuando la lesión neovascular crece por debajo del EPR; la neovascularización aneurismática tipo 1 (AT-1) o vasculopatía coroidea polipoidea (VCP), considerada una variante de MNV tipo 1; las MNV tipo 2, cuando la lesión neovascular se encuentra por encima del EPR; y las MNV tipo 3 o proliferación angiomatosa retiniana (RAP), cuando el origen de la neovascularización es intrarretiniano, desde el plexo capilar profundo de la retina.^{55,56}

La neovascularización de tipo 1 es la más prevalente en nuestro medio. En una serie de 266 ojos publicada en 2014, basándose en las imágenes de OCT y angiografía con fluoresceína (AGF), los autores encontraron una prevalencia del 40% de lesiones de tipo 1, 10% de tipo 2, 35% de tipo 3 y un 15% de formas mixtas.⁴⁸ Estos resultados concuerdan con la mayoría de los datos disponibles en la bibliografía. Si bien algunos artículos encuentran diferencias en función de la raza, siendo la VCP especialmente prevalente en la población asiática, otros describen también importantes diferencias en función del rango de edad.⁵⁷⁻⁵⁹ En un estudio observacional retrospectivo en el que se evaluaron 1099 ojos de 1099 pacientes en Corea del Sur encontraron que la VCP, que representaba el 75% de los casos en el grupo de pacientes con edades comprendidas entre 50 y 60 años, disminuía su frecuencia a medida que aumentaba la edad de los pacientes, hasta llegar a una prevalencia del 23,5% entre los pacientes mayores a 80 años, con una frecuencia inferior a la del resto de tipos de NVC.⁵⁷

5.2.1 MNV tipo 1

En las MNV tipo 1 los neovasos crecen desde la coriocapilar hacia el espacio sub-EPR. En las imágenes de OCT las MNV tipo 1 aparecen como lesiones hiperreflectivas, generalmente heterogéneas, entre la MB y el EPR, provocando

Introducción

una elevación de este último.⁵⁰ Mediante la OCT-angiografía (OCT-A) se puede detectar señal de flujo bajo estas zonas de elevación del EPR y, en la reconstrucción *en face*, a menudo podremos evidenciar imágenes hiperreflectivas siguiendo un patrón vascular. En las imágenes obtenidas mediante AGF típicamente observaremos múltiples áreas de fuga de contraste puntiformes, mal definidas, bajo la zona de desprendimiento del EPR.^{50,60}

Como se ha comentado más arriba, la presencia de neovascularización se considera por lo general patológica, pero no siempre tiene consecuencias negativas sobre la función visual y, en ocasiones, podría incluso tener efectos positivos. Ya desde los años 70 existen reportes de pacientes con presencia de MNV de tipo 1 a nivel histopatológico, pero sin síntomas o signos clínicos.⁶¹ Así, varios años después Querques et al. acuñaron el término “neovascularización quiescente”, haciendo referencia a estas lesiones neovasculares no exudativas.⁶² Lógicamente, aunque estas lesiones sin evidencia de exudación puedan no requerir tratamiento, los ojos que las presentan se encuentran en mayor riesgo de progresión a neovascularización exudativa que aquellos ojos con signos de DMAE pero sin presencia de NVC.^{50,61-63}

5.2.2 Neovascularización AT-1

La neovascularización AT-1 o VCP es considerada un subtipo de MNV tipo 1. Las lesiones correspondientes a VCP muestran una red vascular ramificada con presencia de dilataciones aneurismáticas periféricas, de ahí que también se haya denominado neovascularización AT-1. Ya desde la primera vez que se describió la VCP en la literatura, por Yanuzzi et al. en 1990, se describía la presencia de estas lesiones saculares o aneurismáticas. Desde entonces y hasta hoy en día ambos términos han seguido en uso.^{50,64}

La consideración de la neovascularización AT-1 como una forma de DMAE continúa siendo objeto de debate en la actualidad. La baja presencia de drusas, la alteración más característica en la DMAE, es un importante argumento en contra. Sin embargo, existen también argumentos relevantes a favor, como por ejemplo la posible relación genética entre estas entidades, ya que ambas se han asociado con alteraciones en el gen *ARMS2*. En cualquier caso, sí existe consenso en cuanto a que la VCP o AT-1 es una variante de MNV de tipo 1.⁶⁴

La VCP, como se ha comentado previamente, es especialmente prevalente en la población asiática, entre la que podría ser responsable de hasta el 50% de las MNV, especialmente en pacientes jóvenes y de sexo masculino. Por la contra, en la raza caucásica, en la que es mucho menos frecuente, existe mayor incidencia entre pacientes de sexo femenino.^{65,66}

Los hallazgos en la OCT suelen ser similares a los descritos en las MNV de tipo 1, aunque en algunos casos puede distinguirse dilataciones vasculares en los márgenes de la lesión. Estas dilataciones aneurismáticas se evidencian mejor en las imágenes obtenidas mediante angiografía con verde de indocianina (AVI). Mediante OCT-A las dilataciones parecen corresponder a ovillos densos neovasculares, aunque a menudo el remanso del flujo sanguíneo en su interior dificulta su detección.^{50,67}

5.2.3 MNV tipo 2

En las MNV tipo 2, aunque los neovasos crecen también desde la circulación coroidea, la estructura neovascular principal se encuentra en el espacio subretiniano, por encima de la MB y el EPR.⁵⁰ Este tipo de MNV aparecen también en otras enfermedades oculares además de la DMAE, como por ejemplo en pacientes miopes con estrías de laca, asociadas a estrías angioides o en el contexto de coriorretinitis.⁵⁰

En las imágenes de AGF es característica la hiperfluorescencia precoz y bien definida de la lesión, en ocasiones rodeada por un halo hipofluorescente, con fuga tardía de contraste en el espacio subretiniano. Por su parte, mediante la evaluación con OCT-A es posible confirmar la localización del complejo neovascular por encima del EPR.^{56,68}

A menudo hay pacientes en los que coexisten características histopatológicas de MNV tipo 1 y tipo 2, en lo que denominamos MNV mixtas tipo 1 y 2. Así mismo, el tratamiento anti-VEGF ha demostrado ser capaz de convertir lesiones tipo 2 en tipo 1.^{50,69,70}

5.2.4 MNV tipo 3

A diferencia de las MNV tipo 1 y tipo 2, en las MNV tipo 3 la neovascularización no se origina en la vasculatura coroidea. Por la contra, en este tipo de membranas

Introducción

también conocidas como RAP, se cree que los neovasos nacen desde el plexo capilar profundo de la retina.⁵⁰ Así, la neovascularización empieza a nivel intrarretiniano, siguiendo después una migración vertical hacia la retina externa y pudiendo llegar incluso a atravesar el EPR, anastomosándose con vasos más profundos originados en la coroides.^{50,71}

Por su parte, las MNV tipo 3 son más frecuentes en pacientes de edad avanzada y mujeres. Además, tienen más tendencia a la afectación bilateral, en comparación con los otros subtipos de DMAE. Otro hallazgo característico de las MNV tipo 3 es la presencia de DDS o drusas reticulares.^{57,72} Un estudio reciente en el que se analizaron 454 ojos con DMAE en encontró una prevalencia de DDS del 91% en ojos con MNV tipo 3.⁷²

En un estudio de 108 con MNV tipo 3, Yannuzi et al. describieron tres estadios temporales de este tipo de neovascularización basándose principalmente en las características angiográficas, tanto con fluoresceína como con verde de indocianina.⁷¹ Así, denominaron estadio I a la presencia de neovascularización intrarretiniana, de localización extrafoveal. Esta neovascularización aparecerá como una proliferación de tejido angiomaso intrarretiniana, pudiendo asociar hemorragias o edema intrarretiniano que respetarán la zona avascular foveal. En el estadio II la neovascularización se extiende más allá de la capa IS/OS, en el espacio subretiniano. En estos pacientes la AGF es menos específica, presentando en la mayoría de los casos características típicas de MNV tipo 1. Sin embargo, la AVI sí permitirá detectar estas lesiones, demostrando típicamente un punto caliente o *hot spot* y la presencia de anastomosis retino-retiniana. Por último, en el estadio III aparecerá la NVC, a menudo en forma de DEP vascularizado o cicatriz disciforme.^{50,71}

6. Síntomas y diagnóstico por imagen en DMAE

6.1 Síntomas

La DMAE afecta sobre todo a personas a partir de los 50 años de edad y, como se comentará más adelante, supone una de las principales causas de ceguera irreversible en los países de renta alta o “desarrollados”.⁷³ Los síntomas varían según el estadio y según el tipo de DMAE, observándose ciertas diferencias entre los pacientes con DMAE “seca” y aquellos con DMAE neovascular.

En las fases más iniciales de la DMAE los síntomas pueden ser sutiles o incluso imperceptibles. En ocasiones, pese a detectar cambios anatómicos en el examen del fondo de ojo, como la presencia de drusas o cambios pigmentarios, el paciente puede encontrarse totalmente asintomático. A medida que la enfermedad avanza, las personas que la padecen van notando cambios en su visión. Uno de los síntomas iniciales es la pérdida de contraste, que a menudo es referida como empeoramiento de la calidad visual o falta de nitidez en el campo visual central, seguida por la disminución de la AV. La DMAE sigue inevitablemente su progresión y los pacientes, especialmente aquellos con DMAE exudativa, se quejan con frecuencia de metamorfopsia, es decir, distorsión de las imágenes. En las fases más avanzadas el síntoma principal es la presencia de un escotoma significativo en el campo visual central.^{19,74}

Una diferencia importante entre la DMAE seca y la DMAE neovascular suele ser la velocidad de progresión.¹⁹ Mientras que en la primera el avance es generalmente lento y los síntomas van empeorando con el tiempo, aquellos pacientes que desarrollan formas neovasculares de la enfermedad con frecuencia experimentan una pérdida visual rápida y severa, aunque ésta puede mejorar, al menos parcialmente, si se instaura tratamiento intravítreo con fármacos anti-angiogénicos de forma precoz.^{19,41}

En cualquier caso, en todas las formas de DMAE se afecta primordialmente la visión central, manteniéndose la visión periférica relativamente intacta. Esto hace que los pacientes vean afectadas fundamentalmente las actividades que requieren fijación visual, como la lectura, el reconocimiento facial o realizar trabajos detallados, lo que afecta significativamente a su calidad de vida. Otras actividades como la deambulación o la mayoría de las actividades básicas de la vida diaria pueden mantenerse relativamente conservadas hasta las fases más avanzadas de la enfermedad.^{19,73,74}

Introducción

6.2 Técnicas de imagen en DMAE

La historia clínica del paciente y los hallazgos en el fondo de ojo, previamente comentados, a menudo son suficientes para establecer una sospecha diagnóstica fuerte. Aún y todo, para confirmar el diagnóstico, evaluar la afectación, clasificar la lesión y decidir el manejo más adecuado, existen hoy en día diferentes técnicas de imagen que pueden asistirnos.

6.2.1 Tomografía de coherencia óptica (OCT)

La técnica más utilizada actualmente en la evaluación de los pacientes con DMAE es la OCT. Desarrollada en 1991 por David Huang en el Michigan Institute of Technology, se trata de una tecnología basada en la emisión de ondas de luz para producir imágenes transversales de la retina.⁷⁵ El modelo inicial, la denominada OCT de “dominio en el tiempo” o time domain (TD-OCT), realizaba entre 100 y 400 escáneres por segundo y ofrecía seis imágenes de cortes radiales separados 30° cada uno del siguiente, con una resolución de entre 10 y 20 μm . Después aparecería la OCT de “dominio espectral” o spectral domain (SD-OCT), disponible desde el año 2006, que brinda una velocidad de escaneo mucho mayor, de hasta 50.000 escáneres por segundo, puede realizar cortes horizontales, cubriendo así un mayor área de retina escaneada, y presenta una resolución de entre 3 y 5 μm , aportando imágenes más nítidas en las que es posible distinguir mejor las estructuras y detectar cambios en las mismas de forma precoz. Actualmente, la OCT “de fuente barrida” o swept-source (SS-OCT) utiliza un láser con mayor longitud de onda, puede realizar 100.000 escáneres por segundo y alcanza una resolución de 1 μm . Todo ello permite penetrar aún más profundamente en los tejidos y obtener imágenes de estructuras coroideas que las versiones previas no conseguían captar.⁷⁶⁻⁷⁸

Técnicamente, la OCT utiliza la interferometría de luz de baja coherencia para obtener imágenes en tres dimensiones de las estructuras oculares. La fuente emite un haz de luz de baja coherencia, en el espectro infrarrojo (800-1300 nm), que atraviesa los tejidos de manera inocua. El haz de luz se dirige, por una parte, hacia la retina del paciente y, por otra, a un espejo de referencia. A continuación, la luz reflejada desde los diferentes tejidos oculares se combina con la luz reflejada por el espejo de referencia, creando distintos patrones de interferencia. Un detector

interpreta estos patrones y un procesador reconstruye las imágenes en forma de cortes transversales.^{76,77}

Así, la OCT se ha convertido en la herramienta principal en el diagnóstico y seguimiento de la DMAE. Mediante la exploración con OCT podemos identificar la presencia sutil de fluido intra o subretiniano, en ocasiones imperceptible en el examen de fondo de ojo, alteraciones precoces en el EPR y los FR o la presencia y características de las drusas, entre otras alteraciones.^{79,80}

6.2.2 Angiografía con fluoresceína (AGF)

Pese a que la OCT es la técnica más utilizada hoy en día, la AGF ha sido clásicamente el “gold standard” para el diagnóstico y seguimiento del tratamiento de la DMAE. Descrita por dos estudiantes de la Universidad de Indiana en 1961, la técnica de la AGF se basa en la absorción de luz azul por parte de las moléculas de fluoresceína, previamente inyectadas en la circulación sanguínea del paciente, y su emisión de luz de mayor longitud de onda (en el espectro amarillo-verde).⁸¹ La cámara de fondo de ojo utilizada emite luz azul y tiene un filtro de barrera que permite capturar únicamente la luz emitida por las moléculas de fluoresceína excitadas.

La AGF es clave a la hora de entender la patología vascular detrás de la DMAE y sigue siendo ampliamente utilizada para la evaluación de pacientes tanto con DMAE como con otras patologías vasculares de la retina y la coroides. La principal desventaja de esta técnica es la necesidad de inyección intravenosa de fluoresceína que puede acarrear efectos secundarios, siendo los más frecuentes náusea, vómitos y prurito. Reacciones más graves son infrecuentes, aunque pueden ocurrir.^{82,83}

6.2.3 Angiografía con verde de indocianina (AVI)

La AVI es otra técnica de imagen ampliamente utilizada a la hora de evaluar pacientes con DMAE. Es una técnica muy similar a la AGF, siendo la diferencia principal el uso de verde de indocianina como contraste, en lugar de fluoresceína. El verde de indocianina es especialmente útil a la hora de visualizar la vascularización coroidea. Esto se debe por una parte a su alta unión a proteínas (hasta el 98%, en comparación con el 80% de la fluoresceína), lo que reduce su

Introducción

extravasación desde los vasos fenestrados de la coriocapilar. Por otra parte, mientras que la fluoresceína absorbe y emite fotones a una longitud de onda similar a la que lo hacen las células de EPR, el verde de indocianina absorbe y emite fotones en el espectro infrarrojo, lo que permite visualizar la coroides a través del EPR e incluso a través de otras opacidades como por ejemplo una hemorragia.^{84,85}

6.2.4 Angiografía por tomografía de coherencia óptica (OCT-A)

La técnica de imagen desarrollada más recientemente es la OCT-A.⁸⁶ La OCT-A utiliza la misma tecnología que la OCT, basándose en la reflectancia de la luz en la superficie de los eritrocitos para representar con precisión los vasos sanguíneos en las diferentes regiones oculares sin necesidad de administrar colorantes intravenosos. El mismo tejido es escaneado de forma repetida para analizar las diferencias entre las imágenes obtenidas. Así, las zonas de alto flujo demostrarán diferencias marcadas entre escaneos, mientras que las zonas sin flujo arrojarán en todo momento escáneres similares.^{87,88}

La OCT-A proporciona imágenes de entre 3 y 12 mm², con volúmenes tridimensionales detallados de la vascularización retiniana y coroidea. Aunque por defecto se realiza una segmentación en cuatro zonas principales (plexo retiniano superficial, plexo retiniano profundo, retina externa y coriocapilar), las imágenes obtenidas pueden analizarse capa por capa, tanto frontal como transversalmente.^{89,90}

Las principales ventajas de esta técnica son su rapidez y que se trata de una técnica no invasiva, al no necesitar de la inyección intravenosa de colorantes como en el caso de la AGF o la AVI. Además, la OCT-A proporciona un análisis cuantitativo de la vascularización retiniana con datos como la densidad vascular, la densidad de perfusión o el diámetro medio vascular. La limitación principal, por otra parte, es la ausencia de información dinámica como la velocidad de llenado vascular, la fuga o la difusión.^{87,89,91}

7. Factores de riesgo para el desarrollo de DMAE

La DMAE es una enfermedad multifactorial. Entre los distintos factores de riesgo que se han identificado, el principal es la edad.⁴⁴ La gran mayoría de casos de DMAE se diagnostican en individuos mayores de 60 años. Según los datos de tres grandes estudios poblacionales sobre DMAE: *Beaver Dam Eye Study* (BDES), *Rotterdam Study* (RS) y *Blue Mountains Eye Study* (BMES), la prevalencia de DMAE avanzada en pacientes entre 55 y 64 años era de 0,2%, mientras que en pacientes mayores de 85 años la cifra aumentaba hasta el 13,1%.^{44,92-94}

En cuanto al sexo, el sexo femenino se ha reconocido como factor de riesgo para el desarrollo de DMAE en algunos estudios como el BDEM o el BMES, mientras que en otros como el RS la prevalencia de DMAE entre las mujeres fue menor que entre los hombres.⁹²⁻⁹⁴ En metaanálisis más recientes, diferentes autores han concluido que no existe una asociación estadísticamente significativa entre el sexo femenino y el desarrollo de DMAE.^{80,95}

Respecto a la raza, se ha encontrado una mayor prevalencia de DMAE en poblaciones europeas que en asiáticas o africanas.⁴⁴ En el metaanálisis global publicado por Wong WL et al., la prevalencia de DMAE era casi el doble en europeos que en asiáticos, y también significativamente mayor en la población europea que en la africana.⁸⁰ Entre la población asiática y la africana no se encontraron diferencias significativas.^{44,80}

En relación con los factores de riesgo modificables, el principal es el tabaco.⁴⁴ Aunque el mecanismo concreto por el que el tabaco puede producir daño sobre la retina no se conoce por completo, su consumo se ha asociado con un riesgo hasta dos veces mayor de desarrollar DMAE avanzada. Así mismo, ser fumador se ha relacionado con una edad de inicio de la enfermedad hasta 10 años antes.^{96,97}

Otros posibles factores de riesgo han sido estudiados con resultados variables, a menudo contradictorios. Entre ellos la exposición a la luz solar, el color del iris, el consumo de alcohol, la obesidad, la hipertensión o la hiperlipidemia.^{44,98,99}

Además de los factores previamente comentados, en la DMAE existe un importante componente genético todavía no del todo conocido. En 2017 se habían identificado 52 variantes en 34 loci genéticos asociadas de forma independiente al desarrollo de DMAE avanzada.¹⁰⁰ Sin embargo, hay personas con alelos de riesgo que nunca llegan a

Introducción

desarrollar la enfermedad y otras que no presentan los polimorfismos de riesgo pero sí acaban sufriendo DMAE. La causa de estas incongruencias podría ser que existan factores genéticos aún no conocidos o que los factores medioambientales tengan mayor peso en algunos casos. Es posible que a través del estudio de la genética se pueda llegar a identificar a las personas con mayor riesgo de padecer DMAE e incluso conocer quienes responderán o no a una determinada terapia, pudiendo así instaurar medidas preventivas o tratamientos precoces más dirigidos y más coste-eficientes.¹⁰⁰⁻¹⁰²

8. Prevención y tratamiento de la DMAE

8.1 Tratamiento precoz en DMAE no exudativa

Aunque no existe hoy en día un tratamiento curativo para la DMAE, la suplementación dietética con combinaciones de vitaminas y antioxidantes ha demostrado en estudios clínicos disminuir la tasa de progresión de DMAE “seca” a DMAE exudativa.^{8,103,104} El principal estudio a este respecto es el *Age-Related Eye Disease Study* (AREDS), en el que se incluyeron más de 3,500 pacientes con DMAE a los que se asignó el tratamiento con suplementos de vitaminas y antioxidantes o placebo.¹⁰³ Esta investigación llevada a cabo en 2001 concluyó que, en comparación con el placebo, los suplementos antioxidantes disminuían la tasa de progresión de DMAE intermedia a DMAE avanzada en un 25% tras 5 años de seguimiento, lo que se traducía en una reducción de 19% en el riesgo de pérdida visual moderada. Años más tarde, en 2013, este mismo grupo publicó el estudio AREDS2, en el que se modificó ligeramente la fórmula de la suplementación eliminando los betacarotenos y añadiendo luteína y zexantina.¹⁰⁴ La fórmula del AREDS2 incluía 500 mg de vitamina C, 400 UI de vitamina E, 10 mg de luteína, 2 mg de zexantina, 80 mg de zinc y 2 mg de cobre.^{8,103,104}

Algunos estudios han relacionado el tratamiento con estos suplementos vitamínicos y antioxidantes con ciertas consecuencias indeseables. Por ejemplo, los betacarotenos se han asociado a un mayor riesgo de desarrollar cáncer de pulmón en personas fumadoras y la suplementación con altas dosis de vitamina E se ha relacionado con un riesgo aumentado de fallo cardíaco y muerte.⁸ Por la contra, en el estudio AREDS, la ingesta de los suplementos se asoció con una tendencia hacia un riesgo reducido de mortalidad tras 6,5 años de tratamiento, en comparación con el placebo.¹⁰⁵ En todo caso, la decisión de pautar suplementos debería ser individualizada y consensuada entre el oftalmólogo, el médico de atención primaria y el paciente.

8.2 Tratamiento de la DMAEn

Pese a que desde finales del siglo XIX existen descripciones de ojos con DMAE, la neovascularización coroidea no se estableció como parte fundamental de la enfermedad hasta principios de los años 1970s.¹⁰⁶ Una vez descrita la presencia de neovasos procedentes de la coroides, el primer tratamiento que se intentó fue la fotocoagulación de estos vasos, inicialmente con xenón y más adelante con argón y kriptón.¹⁰⁷ Varios años más tarde, algunos oftalmólogos trataron la enfermedad mediante la extracción de las

Introducción

MNV a través de una retinotomía, con distintas variantes quirúrgicas, aunque en general con pobres resultados visuales.^{108,109} Poco después, a finales del siglo XX, comenzó a utilizarse la terapia fotodinámica.¹¹⁰ Finalmente, unos años más tarde, en torno al año 2004, llegarían los fármacos anti-angiogénicos, que constituyen el tratamiento actual de la DMAEn.¹¹¹

8.2.1 Fármacos anti-VEGF

El primer fármaco anti-VEGF aprobado como tratamiento de la DMAE fue el pegaptanib (*Macugen, Bausch & Lomb*), un aptámero de ARN que se une al VEGF-165 inhibiendo su actividad, con el que se conseguían discretas mejorías visuales en algunos pacientes en comparación con el placebo (tabla 2).¹¹² En 2006 este fue sustituido por el ranibizumab (*Lucentis, Genentech/Roche*), debido a los mejores resultados obtenidos con este último.^{44,111}

Ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe la isoforma del VEGF-A.¹¹¹ *Lucentis* se comparó en los estudios MARINA y ANCHOR con la terapia fotodinámica y con inyecciones de placebo, obteniendo mejoría visuales significativas en ambos caso (tabla 2).^{113,114} En 2021 la FDA aprobó el primer biosimilar de ranibizumab para el tratamiento de la DMAEn.¹¹⁵

Antes de la salida al mercado de *Lucentis*, se había empezado a utilizar bevacizumab (*Avastin, Genentech/Roche*), un fármaco aprobado para el tratamiento del cáncer de colon metastásico, inicialmente de forma intravenosa y posteriormente intravítrea, como tratamiento “off-label” para la DMAEn.¹¹¹ Estudios como el CATT o el IVAN demostraron la no-inferioridad de *Avastin* frente a *Lucentis* (tabla 2).^{116,117}

Aflibercept (*Eylea, Regeneron Pharmaceuticals*) consiguió su aprobación como tratamiento para la DMAE en Europa en 2012.¹¹⁸ Aflibercept es una proteína de fusión recombinante que consta de porciones de los dominios extracelulares de los receptores VEGF-1 y VEGF-2, con lo que inhibe las isoformas de VEGF-A y VEGF-B.^{44,111} *Eylea* se comparó en el estudio VIEW con ranibizumab, demostrando no-inferioridad del tratamiento con *Eylea* bimestral frente a ranibizumab mensual en cuanto a resultados visuales (tabla 2).¹¹⁹

Conbercept (*Lumitin, Chengdu Kanghong Biotechnology*) es un fármaco anti-VEGF aprobado en 2013 en China que inhibe el VEGF-A y VEGF-B.¹²⁰ Conbercept es una proteína de fusión, similar a aflibercept, formada por porciones de los dominios extracelulares de VEGF-1 y VEGF-2.^{44,111} En el estudio AURORA se comparó la inyección de conbercept 0,5 mg con conbercept 2 mg, demostrando este último mayores mejorías visuales (tabla 2).¹²¹ Hasta la fecha conbercept no ha sido aprobado para su uso intravítreo en pacientes con DMAEn ni en Europa ni en Estados Unidos.

En 2020 Brolucizumab (*Beovu, Novartis*) obtuvo la aprobación en Europa como tratamiento para la DMAEn, presentándose como un fármaco más potente que los anteriores, con el que se conseguiría mejorar la situación de pacientes refractarios a otros tratamientos y ampliar los intervalos entre inyecciones.¹²² Brolucizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado de pequeño tamaño que inhibe la isoforma de VEGF-A. Su menor peso molecular y su estructura están pensados para conferirle una mayor penetración efectiva en la retina y la coroides y un mayor número relativo de moléculas por inyección, lo que se traduciría en una mayor cantidad de fármaco y por tanto una mayor durabilidad frente a los demás anti-VEGF.^{111,123} En los estudios HAWK y HARRIER, *Beovu* en pauta trimestral demostró un menor porcentaje de pacientes con fluido y no-inferioridad en cuando a AV en comparación con aflibercept en pauta bimestral en pacientes con DMAEn (tabla 2).¹²⁴ Sin embargo, este fármaco ha caído en desuso principalmente por el por el alto porcentaje de inflamaciones intraoculares secundarias a la inyección en comparación con los otros fármacos. En el análisis *post hoc* de los estudios HAWK y HARRIER se describió un 4,6% de inflamaciones intraoculares, de las que el 3,3% asociaron vasculitis y el 2,1% vasculitis con oclusiones vasculares. Otros estudios han demostrado porcentajes de inflamación intraocular de hasta el 9% en pacientes tratados con *Beovu*. Estas inflamaciones se cree que son inmunomediadas, ya que tras dos años de tratamiento el 25% de los pacientes presentaban anticuerpos positivos frente a brolucizumab. Por este motivo se desaconsejó el tratamiento en intervalos inferiores a 8 semanas y el uso de este fármaco en pacientes con historia previa de inflamación ocular, oclusiones vasculares, enfermedades autoinmunes o inflamación sistémica.^{111,123}

Introducción

El fármaco nuevo más recientemente aprobado para el tratamiento de la DMAE es el faricimab (*Vabysmo*, *Genentech/Roche*).¹²⁵ Faricimab es un anticuerpo monoclonal cuya principal novedad respecto al resto de fármacos anti-VEGF es que se trata de un anticuerpo biespecífico, que bloquea simultáneamente la angiopoyetina-2 (Ang-2) y el VEGF-A. La inhibición de la Ang-2 favorece la estabilidad del endotelio vascular, disminuyendo su permeabilidad.¹²³ *Vabysmo* ha demostrado no-inferioridad en cuanto a AV frente a aflibercept, con extensiones del intervalo de tratamiento de hasta 4 meses, según los estudios TENAYA Y LUCERNE (tabla 2).¹²⁶ La tasa de eventos adversos asociado a faricimab fue similar a la de ranibizumab y aflibercept.

Por último, en 2024, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) autorizó el aflibercept en concentración de 8 mg (*Eylea 8 mg*, *Regeneron Pharmaceuticals*) para el tratamiento de la DMAE.¹²⁷ La eficacia y la seguridad son similares al *Eylea 2 mg*. En el ensayo clínico PULSAR, *Eylea 8 mg* demostró no-inferioridad en cuanto a AV con intervalos entre inyecciones de tres y cuatro meses frente a *Eylea 2 mg* en pauta bimensual (tabla 2).¹²⁸

Estudio	Tratamiento	Control	Seguimiento (años)	Cambio medio agudeza visual	
				Grupo tratamiento	Grupo control
Macugen	Pegabtanib 1 mg /6 semanas	Placebo inyección /6 semanas	1	37% se mantuvo o ganó ≥ 0 letras	23% se mantuvo o ganó ≥ 0 letras
MARINA	Ranibizumab 0,5 mg mensual	Placebo inyección mensual	1	+7,2	-10,4
ANCHOR	Ranibizumab 0,5 mg mensual + placebo TFD	Placebo inyección mensual + TFD con verteporfin	1	+11,3	-9,5
CATT	Bevacizumab 1,25 mg mensual	Ranibizumab 0,5 mg mensual	1	+7,8	+8,8
IVAN	Bevacizumab 1,25 mg mensual	Ranibizumab 0,5 mg mensual	2	+4,1	+4,9
VIEW	Aflibercept 2 mg bimestral	Ranibizumab 0,5 mg mensual	1	+7,9	+8,1
AURORA	Conbercept 2 mg mensual 3 meses, después mensual o PRN	Conbercept 0,5 mg mensual 3 meses, después mensual o PRN	1	+15,4	+9,3
HAWK / HARRIER	Brolicizumab 6 mg mensual 3 meses, luego bimestral o trimestral	Aflibercept 2 mg mensual 3 meses, luego bimestral	1	No-inferioridad	-
TENAYA / LUCERNE	Faricimab mensual 4 meses, luego cuatrimestral, trimestral o bimestral	Aflibercept 2 mg mensual 3 meses, luego bimestral	2	No-inferioridad	-
PULSAR	Aflibercept 8 mg mensual 3 meses, después cuatrimestral o trimestral	Aflibercept 2 mg mensual 3 meses, después bimestral	1	No-inferioridad	-

Tabla 2. Resultados de los principales estudios clínicos de tratamiento anti-VEGF para la DMAE. TFD: terapia fotodinámica. Adaptado de *Mitchell P, Liew G, Gopinath B, Wong TY. Age-related macular degeneration. Lancet. 2018;392(10153):1147-1159*

En un abordaje un poco diferente, para tratar de disminuir la alta frecuencia de inyecciones necesarias, se desarrolló el implante ocular de ranibizumab (*Susvimo*, *Genentech/Roche*), aprobado en Estados Unidos en 2021.¹²⁹ Se trata de un implante de silicona que sirve como reservorio de ranibizumab y va liberándolo de forma progresiva durante 6 meses, tras los cuales el implante debe ser rellenado.¹²³ En los ensayos clínicos *Susvimo* demostró no-inferioridad en cuanto a AV frente a ranibizumab en inyección intravítrea, aunque las tasas de endoftalmitis y erosión conjuntival fueron significativamente mayores con el implante ocular que con la inyección intravítrea.^{130,131}

8.2.2 Regímenes de tratamiento

Hoy en día no existe una pauta de tratamiento estandarizada en cuanto a la frecuencia de inyección de los fármacos anti-VEGF tras la fase de carga inicial de 3 o 4 inyecciones mensuales. La decisión a menudo varía según el caso concreto del paciente y la experiencia clínica personal de cada oftalmólogo. En general, existen tres regímenes principales de tratamiento: la pauta *pro re nata* (PRN), la pauta fija (PF) y el *treat-and-extend* (T&E).¹³²

La pauta PRN consiste en un abordaje reactivo, en el que se indica el tratamiento con inyección intravítrea de anti-VEGF cuando se detecta actividad de la DMAEn, a menudo en forma de fluido en las imágenes de OCT.

La PF, como su propio nombre indica, radica en encontrar el intervalo con el que la enfermedad se mantiene inactiva, sin signos de exudación, y mantener constante esa frecuencia de inyecciones intravítreas de anti-VEGF.

En el régimen T&E la frecuencia se irá disminuyendo de forma progresiva tras la fase de carga si la enfermedad permanece inactiva. Hasta hace poco estas extensiones se hacían de dos en dos semanas, aunque con los nuevos fármacos, principalmente faricimab y aflibercept 8 mg, se ha empezado a ampliar el intervalo directamente de cuatro en cuatro semanas. En esta pauta de tratamiento, si el paciente presenta actividad de la DMAEn, se acortará ya sea en dos o en cuatro semanas el intervalo de tratamiento, mientras que si permanece inactivo se tratará y se ampliará el número de semanas hasta la siguiente revisión, ya sea en dos o en cuatro semanas, llegando a intervalos de hasta 16 semanas en los ensayos clínicos e incluso 20 semanas en algunos pacientes en práctica clínica real. El

Introducción

estudio ALTAIR comparó el régimen T&E haciendo ajustes de dos semanas con este mismo régimen ajustando de cuatro en cuatro semanas. Los autores concluyeron que los resultados, tanto visuales como anatómicos, eran similares con ambas pautas.^{126,128,132,133}

8.3 Tratamiento de la DMAE atrófica

Dos limitaciones principales a la hora de evaluar los resultados del tratamiento en la DMAE atrófica son el crecimiento lento de las lesiones de atrofia geográfica, que podrían llevar a estudios de duraciones desorbitadas, y la baja fiabilidad de la AV como criterio de evaluación, ya que en algunos casos la fovea puede permanecer preservada pese a lesiones muy grandes y en otros afectarse de forma precoz pese a que la lesión tenga un tamaño mucho menor. Por este motivo se han utilizado distintas variables para la evaluación de los cambios en estos pacientes, como por ejemplo el crecimiento de la atrofia en las imágenes de autofluorescencia de fondo de ojo (FAF) u otros cambios anatómicos medibles en las imágenes de OCT.⁴⁴

Como se ha comentado previamente, una parte importante en la fisiopatología de la DMAE es la activación inadecuada del sistema del complemento. Desde que esto se conoce, hace aproximadamente 20 años, inhibir la vía del complemento ha sido uno de los objetivos terapéuticos principales de los fármacos en desarrollo para el tratamiento de la DMAE seca avanzada o DMAE atrófica. Actualmente existen dos fármacos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos en Estados Unidos (FDA): pegcetacoplan (*Syfovre, Apellis Pharmaceuticals*) y avacincaptad pegol (*Izervay, Iveric Bio*).^{134,135} Ambos se inyectan de forma intravítrea y su mecanismo de acción es similar, regulando la cascada del complemento. En los ensayos clínicos, los dos fármacos inyectados de forma mensual demostraron ralentizar la velocidad de progresión de la atrofia geográfica en un 22% a los dos años y un 14% al año, respectivamente, en comparación con placebo.^{136,137} Aunque estos resultados pudieran parecer prometedores, no está claro el impacto real que estos cambios en el tamaño de la atrofia geográfica pueden tener en la vida de los pacientes. Según los cálculos de Spaide R et al., basándose en los resultados del ensayo clínico Gather2, la diferencia en el crecimiento del tamaño de la atrofia entre el grupo tratado con pegcetacoplan y el grupo placebo tras un año seguimiento equivaldría al tamaño de dos células de EPR, aproximadamente 32 μm .¹³⁸ No se ha demostrado que estos cambios a nivel anatómico asocien una diferencia significativa a nivel funcional. Por otra parte, es importante tener en cuenta que un efecto

secundario descrito tras el tratamiento con estos medicamentos es el incremento de riesgo de desarrollo de DMAE neovascular. Finalmente, en 2024, la EMA denegó la autorización de comercialización de *Syfovre* en Europa.¹³⁹

9. Epidemiología e impacto socioeconómico de la DMAE

La DMAE es, en la actualidad, la causa más frecuente de discapacidad visual en adultos mayores en nuestro medio.¹ La Organización Mundial de la Salud (OMS) define discapacidad visual como aquellas deficiencias, limitaciones y restricciones a las que se enfrenta una persona con una enfermedad ocular a la hora de interactuar con su entorno. En 1972, un grupo de estudio de la OMS estableció las categorías de deficiencia visual, clasificándola como leve, moderada o grave, y ceguera. De acuerdo con estos criterios, hoy en día existen en el mundo 2.200 millones de personas con algún grado de deficiencia visual, de las que casi la mitad, en torno a 1.000 millones de personas, podrían haberse evitado o aún no se ha tratado. Dentro de este grupo de personas con discapacidad visual, 45 millones de individuos padecen ceguera, cifra que se estima que se multiplicará por tres en el año 2050. En España, en torno a 1 millón de personas sufren discapacidad visual y 70.000 de ellas, ceguera legal.¹⁴⁰

La prevalencia mundial de DMAE en 2020 se estimaba en torno a 196 millones de personas, afectando al 27,2% de la población de entre 80 y 85 años. La DMAE es causante de discapacidad visual, moderada o grave, y ceguera en 10,4 millones de personas y responsable del 8,7% de los casos de ceguera en todo el mundo.^{80,141,142} Sin embargo, se prevé que estas cifras aumentarán en las próximas décadas, debido al aumento en la esperanza de vida y la occidentalización tanto de la dieta como del estilo de vida, y se calcula que en el año 2040 habrá 288 millones de personas afectadas por la DMAE.¹⁴³

En los países desarrollados, la DMAE supone la primera causa de discapacidad visual y es responsable del 50% de los casos de ceguera legal. En España, hoy en día, la DMAE afecta al 1,5% de la población (aproximadamente 700.000 persona), cifra que aumenta hasta el 25% si consideramos sólo las personas mayores de 75 años. Así, la DMAE es la primera causa de ceguera legal entre los españoles.¹

La DMAE y su diagnóstico tienen un gran impacto tanto físico como emocional en la vida de las personas. Se ha estimado una prevalencia de depresión entre dos y tres veces mayor entre los pacientes que padecen DMAE que en la población general de la misma edad, siendo los síntomas depresivos más frecuentes cuanto más avanzado es el estadio de la DMAE y mayor es la limitación asociada.^{144,145}

Por otra parte, la DMAE supone también un alto coste socioeconómico. En Alemania y Estados Unidos se ha atribuido un coste estimado de 7,6 billones y 43,2 billones de euros

anuales, respectivamente, a la DMAE avanzada. Este gasto se debe no sólo a los costes médicos directos, si no sobre todo a la reducción del bienestar y la pérdida de productividad de las personas con diagnóstico de DMAE avanzada y de sus acompañantes.¹⁴⁶

En España, se ha estimado un coste por cada paciente con DMAE neovascular de más de 45.000€ en los primeros tres años desde el diagnóstico.² La mayor parte del coste se deriva de los gastos sanitarios directos, seguidos por los costes no-sanitarios directos y los costes intangibles. La pérdida de productividad laboral, al ser esta enfermedad especialmente prevalente entre personas que superan la edad de jubilación, no es tan significativa como en otras patologías como la retinopatía diabética o el glaucoma.^{2,3}

Introducción

10. Pandemia por COVID-19 y DMAE

La enfermedad por coronavirus de 2019 o “COVID-19”, por sus siglas en inglés, es una enfermedad causada por el virus SARS-CoV-2 (síndrome respiratorio agudo severo por coronavirus tipo 2).¹⁴⁷ La patología más común que produce este microorganismo es un síndrome respiratorio agudo, que puede variar desde una infección leve de tracto respiratorio superior hasta neumonía grave, síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), fallo multiorgánico e incluso muerte. Las formas severas son más frecuentes en personas de edad avanzada o con enfermedades crónicas.¹⁴⁷ La transmisión del SARS-CoV-2 ocurre principalmente por vía aérea, a través de aerosoles y gotas respiratorias, aunque también se ha documentado la transmisión por fómites, menos frecuente.^{148,149} Su elevada transmisibilidad y la capacidad de producir formas asintomáticas fueron factores clave en su rápida propagación global.

El 11 de marzo de 2020 el director general de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Tedros Adhanom Ghebreyesus, declaró la consideración de la enfermedad causada por el SARS-CoV-2 como pandemia. Tres días después, el 14 de marzo, en España se decretó el estado de alarma para la gestión de la situación de crisis sanitaria ocasionada por el COVID-19. Este estado de alarma, con una duración prevista inicialmente de quince días, se prorrogaría durante más de tres meses.

Durante este tiempo, con el objetivo de disminuir la transmisión del virus, las autoridades recomendaron suspender las consultas externas de carácter no urgente. En España, la demanda asistencial sanitaria se redujo en casi un 50% durante los meses que duró el estado de alarma en comparación con el mismo periodo del año previo, incluyendo por desgracia una disminución de más del 20% en relación con patologías graves, denominadas “tiempo-dependientes”. En concreto en oftalmología, se estima que el volumen de pacientes disminuyó más de un 80% en los meses de marzo y abril de 2020, con una recuperación progresiva posterior a partir del mes de mayo.⁴⁻⁶

Las personas con DMAE, una de las patologías más prevalentes entre los pacientes que acuden a consultas de oftalmología, suponen un grupo de especial riesgo de morbilidad y mortalidad ante la infección por SARS-CoV-2, principalmente debido a su edad avanzada. Así, la combinación del miedo al COVID-19, el estricto confinamiento impuesto en España y la dificultad de acceso a los centros sanitarios, tuvo como

consecuencia una disminución drástica de la asistencia de los pacientes con DMAE a las consultas de oftalmología durante varios meses.^{14,150,151}

Objetivos

Objetivos

1. Evaluar los cambios funcionales inmediatos, medidos a través de la AV, de los pacientes con DMAEn que han sufrido una demora de tres o más meses en el tratamiento anti-angiogénico.
2. Evaluar los cambios anatómicos inmediatos, medidos a través de la presencia de líquido y el grosor central de la retina en las imágenes de OCT macular, de los pacientes con DMAEn que han sufrido una demora de tres o más meses en el tratamiento anti-angiogénico.
3. Evaluar los cambios funcionales a largo plazo, medidos a través de la AV, tras un año de tratamiento ininterrumpido, de los pacientes con DMAEn que han sufrido una demora de tres o más meses en el tratamiento anti-angiogénico.
4. Evaluar los cambios anatómicos a largo plazo, medidos a través de la presencia de líquido y el grosor central de la retina en las imágenes de OCT macular, de los pacientes con DMAEn que han sufrido una demora de tres o más meses en el tratamiento anti-angiogénico.
5. Analizar las características de los pacientes con DMAEn que han sufrido una demora superior a tres meses en el tratamiento anti-angiogénico y tratar de identificar aquellas predictoras de riesgo de mayor pérdida visual asociada a la suspensión temporal del tratamiento.

Material y métodos

1. Diseño del estudio y selección de la muestra

El presente estudio corresponde a una serie de casos consecutiva. Se trata de un estudio observacional, prospectivo, no aleatorizado, no enmascarado y unicéntrico. Fue llevado a cabo en el Hospital Universitario Clínico San Carlos, en Madrid, España, entre marzo de 2020 y enero de 2022.

Para la selección de la muestra, se reclutaron todos los pacientes del Hospital Clínico San Carlos con diagnóstico de DMAE exudativa cuyo seguimiento y tratamiento con inyecciones anti-VEGF se vio interrumpido el 14 de marzo de 2020. Esta fecha marca el inicio del confinamiento impuesto en España debido a la pandemia por COVID-19.

1.1 Criterios de inclusión

Para este estudio, de entre todos los pacientes previamente seleccionados, se incluyeron solo aquellos que cumplían los siguientes criterios de inclusión:

- diagnóstico de DMAE exudativa
- reanudación del seguimiento en oftalmología después del 14 de marzo de 2020
- período de al menos 12 semanas entre la última visita antes del inicio del confinamiento y la primera después del mismo
- registro completo de las exploraciones oftalmológicas realizadas en las dos visitas previas al confinamiento, la visita en la que se reanudó el seguimiento y las visitas posteriores hasta completar 1 año de seguimiento.

1.2 Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión fueron:

- neovascularización macular secundaria a otras causas diferentes a DMAE
- ausencia de un año completo de seguimiento tras la reanudación de las visitas después del confinamiento, en la fecha de cierre de la base de datos (enero 2022).
- AV inferior o igual a “contar dedos” en la visita antes del inicio del confinamiento
- dosis de carga con tres inyecciones de anti-VEGF no completada antes de la instauración del confinamiento.

Material y métodos

2. Recogida de datos

Se llevó a cabo una revisión metódica y exhaustiva de las historias clínicas y de las imágenes de OCT de los pacientes incluidos, durante la que se registraron los datos expuestos a continuación.

2.1 Visitas

Se definieron y codificaron las visitas realizadas en consultas de oftalmología de las que se extraerían los datos registrados en la historia clínica y se analizarían las imágenes obtenidas mediante OCT (figura 2).

2.1.1 Código y definición de las visitas

Diagnóstico: fecha de la visita en la que se diagnosticó DMAE neovascular en el ojo incluido en el estudio.

Covid -1: última visita previa al inicio del confinamiento en España (14 de marzo de 2020).

Covid -2: visita inmediatamente anterior a la visita *Covid -1*.

Covid 0: primera visita después del inicio del confinamiento, en la que se reanuda el seguimiento.

Covid +1, +2, +3...: visitas siguientes, tras restablecer el seguimiento, nombradas sucesivamente.

Covid /last: visita con la que se completa al menos un año de seguimiento a partir de la visita *Covid 0*.



Figura 2. Visitas evaluadas en el estudio.

2.2 Tiempo de evolución y tipo de neovascularización coroidea

Se registraron el tiempo de evolución de la DMAE neovascular y el tipo de NVC en el momento del diagnóstico.

2.2.1 Tiempo de evolución

Se registró la fecha de diagnóstico de DMAE neovascular (día/mes/año) y se calculó para cada paciente el tiempo de evolución de la enfermedad en años, desde el diagnóstico hasta la última visita realizada antes del confinamiento.

2.2.2 Tipo de neovascularización coroidea

Se analizaron las imágenes de OCT de cada paciente al diagnóstico y en las últimas dos visitas antes del confinamiento. El tipo de NVC se determinó de acuerdo con el consenso de nomenclatura diseñado por Spaide et al., publicado por la Academia Americana de Oftalmología (AAO).⁵⁰ Se clasificó la NVC en tres tipos.

NVC tipo 1: crecimiento de complejos neovasculares desde la coroides hacia el espacio sub-EPR. En la OCT se observa material de reflectividad heterogénea por debajo del EPR, condicionando su elevación en grado variable.

NVC tipo 2: la neovascularización se origina en la coroides y atraviesa la membrana de Bruch y el EPR para proliferar en el espacio subretiniano. Detección mediante OCT de complejos neovasculares por encima del EPR, pudiendo asociar material hiperreflectivo y desprendimiento de la retina neurosensorial.

NVC tipo 3: neovascularización desarrollada a partir de la circulación retiniana, típicamente del plexo capilar profundo, y que crece hacia la retina externa. Las imágenes de OCT muestran un material hiperreflectivo intrarretiniano que se extiende desde la retina media hacia el EPR, asociando edema intrarretiniano, hemorragia y telangiectasias.

2.3 Agudeza visual

Se registró la AV de todos los pacientes en las visitas “*diagnóstico*”, “*Covid -2*”, “*Covid -1*”, “*Covid 0*”, “*Covid +1, +2 ...etc.*” y “*Covid /last*”.

Material y métodos

La AV de los pacientes fue determinada utilizando un optotipo Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) (*Lighthouse International, New York, EE. UU.*) y siempre en la misma sala de trabajo. La AV se recogió, para cada ojo incluido en el estudio, según el número total de letras leídas por el sujeto. El examen se iniciaba para todos los pacientes con el optotipo a un metro de distancia. En aquellos pacientes que alcanzaban a leer 30 letras, se continuaba el examen ahora con el optotipo a cuatro metros de distancia. El número de letras distinguidas a cuatro metros se sumaba a las 30 letras previamente leídas a un metro. En la tabla 3 se recogen las equivalencias entre el número de letras del optotipo ETDRS y la escala de Snellen, la escala decimal y la escala logarítmica del ángulo mínimo de resolución (logMAR), basadas en el trabajo del grupo de investigación ETDRS.¹⁵²

Letras ETDRS	Snellen (6 metros)	Snellen (20 pies)	logMAR	Decimal
35	6/60	20/200	1,0	0,10
40	6/48	20/160	0,9	0,12
45	6/37,5	20/125	0,8	0,16
50	6/30	20/100	0,7	0,20
55	6/24	20/80	0,6	0,25
60	6/19	20/63	0,5	0,32
65	6/15	20/50	0,4	0,40
70	6/12	20/40	0,3	0,50
75	6/9,5	20/31,5	0,2	0,63
80	6/7,5	20/25	0,1	0,80
85	6/6	20/20	0,0	1,00
90	6/4,8	20/16	- 0,1	1,25
95	6/3,8	20/12,5	- 0,2	1,50
100	6/3	20/10	- 0,3	2,00

Tabla 3. Equivalencias entre el número de letras del optotipo ETDRS y las escalas de Snellen, decimal y logMAR, basadas en el trabajo del grupo de investigación ETDRS. ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; logMAR: logaritmo del ángulo mínimo de resolución.

2.3.1 Cambios en la agudeza visual

Se evaluó el cambio de AV, medido en número de letras ETDRS ganadas o perdidas, entre las distintas visitas.

Atendiendo a la diferencia en AV entre las visitas *Covid -1* y *Covid 0* los pacientes fueron clasificados en tres grupos: aquellos en los que el cambio en la AV fue menor o igual a 5 letras ETDRS, aquellos que perdieron más de 5 letras ETDRS y los que ganaron más de 5 letras ETDRS. A continuación, se analizaron y compararon las características basales de cada uno de los tres grupos.

2.3.2 Historia natural de la enfermedad

Ha de tenerse en cuenta que, en periodos prolongados de tiempo, incluso con un adecuado tratamiento y seguimiento de los pacientes con DMAEn, la AV disminuye progresivamente. Con el objetivo de solventar este posible sesgo, se calculó para cada paciente, utilizando los registros de AV desde la primera visita tras la dosis de carga de inicio de tratamiento en el momento del diagnóstico, la tasa de pérdida de AV por año antes del inicio de la pandemia por COVID-19. A continuación, se aplicó la tasa de pérdida de AV de cada paciente al tiempo de demora individual, obteniendo un número de letras que fue considerado como pérdida de AV no atribuible a la demora en el tratamiento, si no a la “historial natural de la DMAEn tratada”.

2.3.3 Asociación con otras variables

Por último, se evaluó la posible asociación entre el cambio de AV de cada paciente y las siguientes variables: edad, tiempo de evolución en meses desde el diagnóstico, tipo de NVC, AV en el momento del diagnóstico, AV en la visita *Covid -2*, AV en la visita *Covid -1*, fármaco anti-angiogénico utilizado, régimen de tratamiento, número de inyecciones recibidas, tiempo de demora entre visitas, localización del fluido en las imágenes de OCT en las visitas *Covid -1* y *Covid 0*.

2.4 Tomografía de coherencia óptica

Se revisaron las imágenes de tomografía de coherencia óptica (OCT) obtenidas en las visitas “*diagnóstico*”, “*Covid -2*”, “*Covid -1*”, “*Covid 0*”, “*Covid +1*, +2 ...etc.” y “*Covid /last*”.

Material y métodos

Las imágenes evaluadas habían sido obtenidas en todos los casos utilizando el tomógrafo OCT Heidelberg Spectralis (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania), equipado con la versión de *software* 1.10.4.0 y el *viewing module* versión 6.16.7.0. Cada imagen, centrada en la fovea, estaba formada por 25 cortes horizontales “B-scan”, con una intensidad de señal mínima de 15, de acuerdo con las recomendaciones del fabricante.¹⁵³

Los exámenes tomográficos se obtuvieron tras inducir midriasis farmacológica mediante la instilación de una gota de colirio de tropicamida al 0,5% (Alcon Healthcare S.A., Barcelona, España). Se utilizó el modo de adquisición de imagen de seguimiento que, a partir de una imagen de referencia, permite la comparación exacta con las imágenes vinculadas, tomando como referencia los vasos retinianos para superponer de forma fidedigna ambas imágenes.

2.4.1 Neovascularización activa o inactiva

Evaluando las exploraciones tomográficas, la situación del paciente en cada visita fue clasificada como enfermedad neovascular activa o inactiva. Se definió enfermedad neovascular activa como la presencia de fluido en cualquier compartimento de la retina.

2.4.2 Localización del fluido

Asimismo, se registró la localización del fluido, según si este se encontraba en el espacio subretiniano, intrarretiniano o ambos, en cada una de las visitas previamente mencionadas.

2.4.3 Grosor central de la retina

Por último, se apuntó el GCR en cada visita, medido como la distancia en micras desde la capa externa de la membrana de Bruch hasta el límite interno de la retina en el centro de la fovea.

2.5 Tratamiento anti-angiogénico

2.5.1 Número de inyecciones intravítreas

Para cada paciente se registró el número de inyecciones intravítreas recibidas el año previo al inicio del confinamiento por la pandemia por COVID-19, entre marzo de 2019 y marzo de 2020. A continuación, se anotó también el número de inyecciones recibidas el año previo a este, entre marzo de 2018 y marzo de 2019.

2.5.2 Fármacos

Igualmente, se registró el fármaco anti-angiogénico con el que estaba siendo tratado el paciente antes de abandonar el seguimiento debido a la pandemia por COVID-19. Este fármaco podía ser ranibizumab (Lucentis®), aflibercept (Eylea®) o bevacizumab (Avastin®). Posteriormente se anotó el fármaco administrado tras el restablecimiento del seguimiento, a partir de la visita *Covid 0*, y se registró si se trataba del mismo fármaco que el paciente recibía antes del confinamiento o si, por el contrario, se había realizado un cambio de fármaco.

2.5.3 Esquema de tratamiento

Por último, se recopiló el esquema de tratamiento que seguía cada paciente, previo al abandono del seguimiento, y el esquema utilizado tras la visita *Covid 0*, después del periodo de confinamiento. La pauta de tratamiento podía ser una de las siguientes:

- *Pro re nata* (PRN): si se realizaban revisiones periódicas y se indicaba tratamiento con inyecciones intravítreas de fármacos anti-VEGF solo cuando existían signos de reactivación de la enfermedad.
- *Treat-and-extend* (T&E): si se realizaban revisiones periódicas en las que siempre se administraba tratamiento intravítreo y estas revisiones iban espaciándose, aumentando el intervalo entre visitas de dos en dos semanas, siempre que no existiesen signos de actividad. Si en alguna visita se detectaban signos de reactivación de la enfermedad, se acortaba dos semanas el intervalo previo empleado.
- Pauta fija: si se realizaba tratamiento intravítreo con una periodicidad constante, adaptada a los requerimientos de la enfermedad de cada paciente.

2.6 Tiempo de demora

El tiempo de demora, durante el que cada paciente perdió el seguimiento y el tratamiento, se calculó como el intervalo, en días, entre la primera visita programada a la que el paciente no asistió y la fecha de la visita en la que se restableció el seguimiento, denominada, como se ha comentado previamente, “*Covid 0*” (figura 2). Se calculó de esta forma al considerar que el tiempo transcurrido entre la última visita realizada (en este caso, *Covid -1*) y la próxima visita programada no debía incluirse dentro del intervalo de

Material y métodos

demora inducida por la pandemia por COVID-19, ya que se trata de un periodo de tiempo en el que no estaba previsto en ningún caso revisar ni tratar al paciente.

2.7 Datos demográficos

Se registró la edad en la visita “*Covid -1*” (años), el sexo (masculino o femenino) y la lateralidad (ojo derecho, ojo izquierdo o ambos ojos) de cada paciente.

3. Aspectos éticos y legales

3.1 Aspectos éticos

A lo largo del diseño y la ejecución de este estudio se respetaron siempre los principios éticos contemplados por la Asociación Médica Mundial en la Declaración de Helsinki de 1964 en relación con la investigación médica en seres humanos.

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico San Carlos (21/657-O_M_OD, Anexo II).

3.2 Consentimiento informado

Se solicitó autorización a todos los pacientes para incluir sus datos en el estudio. Se comunicó oralmente a cada paciente, de forma clara y concisa, los objetivos e implicaciones del estudio, así como la información que se extraería de su historia clínica.

Los investigadores, tras comprobar que el paciente había comprendido la información, se mostraron disponibles para contestar cualquier pregunta adicional que este quisiese plantear. Se informó a los pacientes de la posibilidad de revocar su consentimiento en cualquier momento, sin necesidad de argumentar motivos y sin que esto supusiese para ellos repercusión ni perjuicio alguno.

3.3 Aspectos legales

Este estudio fue llevado a cabo dentro del marco de la legislación española vigente en materia de investigación sanitaria. El tratamiento, la comunicación y la cesión de datos de carácter personal de los sujetos incluidos se realizó de acuerdo con las normas y regulaciones vigentes, evitando en todo caso la violación de la confidencialidad (Ley Orgánica 3/2018 del 5 de diciembre de Protección de Datos Personales y Garantía de los Derechos Digitales).

Material y métodos

4. Análisis estadístico

El procesamiento de los datos y los cálculos estadísticos fueron elaborados usando Statgraphics Centurion (versión 19, Statgraphics Technologies, Inc., The Plains, VA, EE. UU.). Las variables incluidas se exponen en la tabla 4.

Variables cualitativas	Variables cuantitativas
Sexo (masculino, femenino)	Edad (años)
Lateralidad (derecho, izquierdo)	Tiempo de evolución de la DMAEn (años)
Tipo de NVC (tipo 1, tipo 2, tipo 3, AT-1)	Número de inyecciones intravítreas
Fármaco anti-VEGF utilizado (ranibizumab, aflibercept, bevacizumab)	Tiempo de demora real (días)
Régimen de tratamiento (PRN, T&E, PF)	Agudeza visual (letras ETDRS)
Actividad de la enfermedad en OCT (sí, no)	GCR medido en OCT (micras)
Localización del fluido en OCT (FSR, FIR, ambos)	

Tabla 4. Variables incluidas en el estudio. NVC: neovascularización coroidea; AT-1: aneurismática tipo 1; anti-VEGF: anti-factor de crecimiento endotelial vascular; PRN: *pro re nata*; T&E: *treat and extend*; PF: pauta fija; OCT: tomografía de coherencia óptica; FSR: fluido subretiniano; FIR: fluido intrarretiniano; DMAEn: degeneración macular asociada a la edad de tipo neovascular; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; GCR: grosor central de la retina.

La distribución normal de las variables se evaluó con la prueba de Shapiro-Wilk. La significación estadística de las diferencias para las variables binomiales se analizó mediante comparaciones de proporciones con aproximación normal. Para comparar la AV y el grosor central de la retina (GCR), respectivamente, en las diferentes visitas (*COVID -1*, *COVID 0*, *COVID /last*) se utilizó la prueba de los rangos con signos de Wilcoxon. Mediante modelos lineales generalizados (GLM) se evaluó la relación entre los cambios en la AV (variable dependiente) y diferentes características clínicas y demográficas (variables independientes). Se realizaron análisis *post hoc* con tests de Wald. Se aceptó como estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Resultados

1. Características de los ojos incluidos en el estudio

De los 2.335 pacientes que entre marzo de 2019 y marzo de 2020 recibieron tratamiento con inyecciones intravítreas en el hospital Clínico San Carlos de Madrid, 242 pacientes (270 ojos) fueron incluidos en este estudio. Finalmente, 245 ojos de 219 pacientes completaron el seguimiento en su totalidad. La figura 3 muestra el diagrama de flujo de los pacientes incluidos y excluidos.

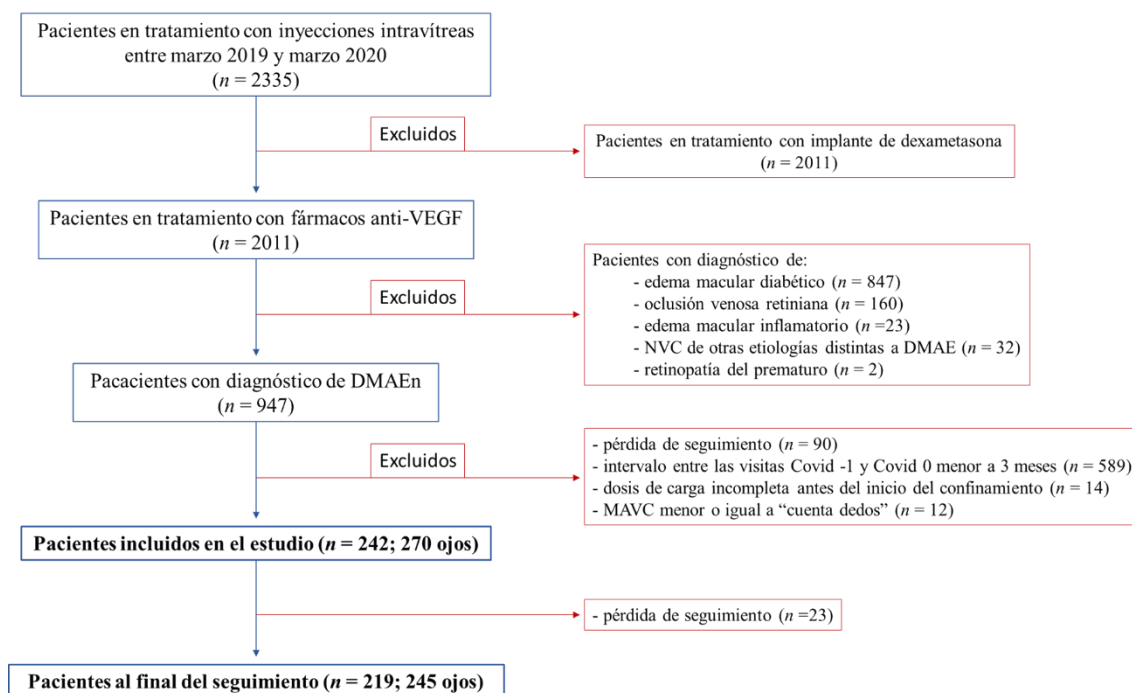


Figura 3. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio. Anti-VEGF: anti-vascular endothelial growth factor; NVC: neovascularización coroidea; DMAEn: degeneración macular asociada a la edad de tipo neovascular; MAVC: mejor agudeza visual corregida.

Los datos demográficos de los 242 pacientes (270 ojos) incluidos en el estudio se recogen en la tabla 5. El año de diagnóstico de DMAE exudativa osciló entre 2006 y 2020. Todos los tipos de MNV estuvieron presentes, siendo el más frecuente el tipo 1 (65,9%) y el menos frecuente la neovascularización aneurismática tipo 1, previamente denominada vasculopatía coroidea polipoidea (1,8%) (figura 4). Los fármacos anti-angiogénicos utilizados fueron ranibizumab (38,5%), aflibercept (36,7%) y bevacizumab (24,8%) (figura 5). El número medio de inyecciones el año previo al confinamiento fue $5,4 \pm 1,8$ (rango 1-11), siendo las pautas de tratamiento *pro re nata* y pauta fija las más utilizadas (figura 6). La demora real, correspondiente al intervalo de tiempo entre la visita

Resultados

programada no realizada y la visita real en la que se reinició el seguimiento (visita *Covid* 0) fue $110,4 \pm 56,3$ días (mediana 89, rango 28-340).

Edad (años), media (DE)	82,8 (6,5)
Sexo, n (%)	
Masculino	87 (32,2%)
Femenino	183 (67,8%)
Pacientes con ambos ojos incluidos (%)	28 (11,6%)
Años desde diagnóstico de NVC, media (DE; rango)	4 (3; 0,1-13,4)
Tipo de NVC, n (%)	
Tipo 1	178 (65,9%)
Tipo 2	56 (20,7%)
Tipo 3	31 (11,5%)
AT-1	5 (1,8%)
Anti-VEGF usado, n (%)	
Ranibizumab	104 (38,5%)
Aflibercept	99 (36,7%)
Bevacizumab	67 (24,8%)
Régimen	
Pro re nata	115 (42,6%)
Treat-and-extend	40 (14,8%)
Pauta fija	115 (42,6%)
Número de inyecciones anuales, media (DE; rango)	5,4 (1,8; 1-11)
Demora real (días), media (DE; rango)	110,4 (56,3; 28-340)

Tabla 5. Características demográficas de los pacientes incluidos. DE: desviación estándar; NVC: neovascularización coroidea; AT-1; aneurismática tipo 1.

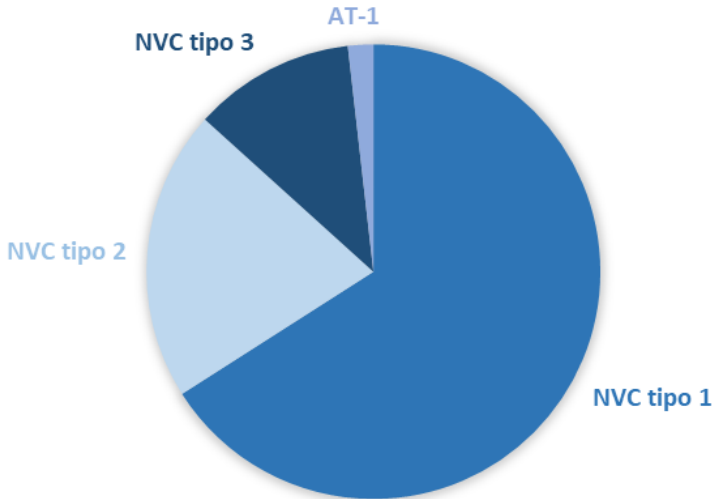


Figura 4. Distribución de los pacientes incluidos en el estudio según el tipo de NVC. NVC: neovascularización coroidea; AT-1: aneurismática tipo 1.

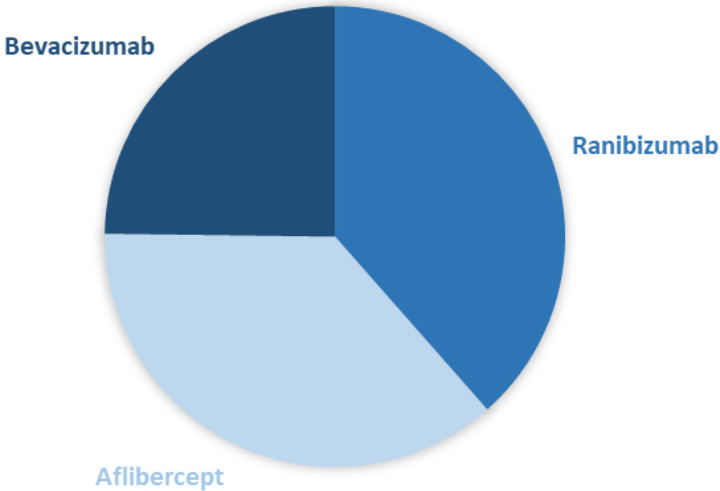


Figura 5. Distribución de los pacientes incluidos en el estudio según el fármaco anti-angiogénico utilizado.

Resultados

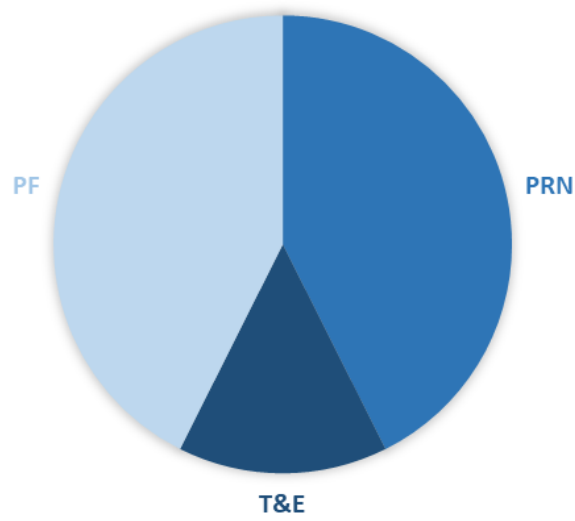


Figura 6. Distribución de los pacientes incluidos en el estudio según el régimen de tratamiento empleado. PRN: *pro re nata*; T&E: *treat-and-extend*; PF: pauta fija.

2. Situación previa al confinamiento: visitas *Covid -1* y *Covid -2*

2.1 Agudeza visual

2.1.1 Cambios en agudeza visual

El tiempo medio entre la última visita antes del confinamiento (*Covid -1*) y la visita anterior (*Covid -2*) fueron $91 \pm 40,1$ días. Entre estas dos visitas no se encontraron diferencias significativas en la AV de los pacientes. La media de AV en la visita *Covid -1* fue 60,2 letras ETDRS. En la tabla 6 se recoge de forma comparativa la AV en las distintas visitas antes de la pandemia por COVID-19.

	letras ETDRS, media (DE; rango)	vs. Covid-1 <i>p</i>
Diagnóstico	62,6 (16,9; 5-90)	0,02
Covid -2	60,7 (18,4; 5-91)	0,3
Covid -1	60,2 (18,2; 5-85)	-

Tabla 6. Comparación de la agudeza visual en la visita *Covid -1* con las visitas *diagnóstico* y *Covid -2*. ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; DE: desviación estándar.

2.1.2 Historia natural de la enfermedad

La tasa de pérdida de AV debida a la “historia natural de la DMAEn tratada”, pese a estar recibiendo tratamiento y seguimiento adecuados, obtenida en nuestra cohorte fue de 1,6 letras ETDRS /año a lo largo del año previo al confinamiento por la pandemia de COVID-19. La diferencia con la AV al diagnóstico es menor a la esperada atendiendo solo a la pérdida natural de la enfermedad. Esto se debe a que tras al tratamiento inicial del paciente *naïve* la AV mejora notablemente y, a partir de entonces, el tratamiento consigue solamente cierta estabilidad, en la gran mayoría de casos lastrada por la mencionada historia natural de la enfermedad.

Resultados

2.2 Actividad de la enfermedad en OCT

Entendiendo NVC activa como la presencia de fluido en las imágenes de OCT, el 65,9% de los pacientes presentaban enfermedad activa en la visita *Covid -2* y el 67% en la visita *Covid -1*. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre estas visitas ($p = 0,78$). Paralelamente, el grosor central de la retina tampoco varió significativamente en las visitas previas al confinamiento, siendo 310,3 μm en la visita *Covid -2* y 304,4 μm en la visita *Covid -1* ($p = 0,32$).

En cuanto a la distribución del fluido, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes que presentaban fluido subretiniano (FSR), intrarretiniano (FIR), combinación de FSR y FIR o edema macular quístico (EMQ) entre las visitas *Covid -2* y *Covid -1*. En la tabla 7 se muestran los resultados de las variables evaluadas mediante las imágenes de OCT en estas dos visitas.

	Covid-2	Covid-1	p
GCR medido en OCT, media (DE; rango)	310,3 (165,6; 83-914)	304,4 (162;50-1088)	0,32
OCT con NVC activa, n (%)	178 (65,9)	181 (67)	0,78
FIR, n (%)	54 (20)	61 (22,6)	0,46
FSR, n (%)	69 (25,6)	69 (25,6)	1
Combinación FSR + FIR, n (%)	39 (14,4)	41 (15,2)	0,79
EMQ, n (%)	16 (5,9)	10 (3,7)	0,23

Tabla 7. Parámetros estructurales evaluados en las imágenes de OCT correspondientes a las distintas visitas antes del inicio del confinamiento. GCR: grosor central de la retina; OCT: tomografía de coherencia óptica; DE: desviación estándar; NVC: neovascularización coroidea; FIR: fluido intrarretiniano; FSR: fluido subretiniano; EMQ: edema macular quístico.

2.3 Inyecciones intravítreas

Durante el año previo al inicio de la pandemia por COVID-19, el número medio de inyecciones intravítreas recibido por cada paciente fue $5,4 \pm 1,8$.

3. Situación tras la demora del tratamiento: visita *Covid 0*

3.1 Agudeza visual

3.1.1 Cambios en agudeza visual

La AV media en la última visita antes de perder el seguimiento (visita *Covid -1*) fue $60,2 \pm 18,2$ letras ETDRS. Cuando se reinició el seguimiento (visita *Covid 0*) la AV media era $55,9 \pm 20,5$ letras ETDRS, habiéndose perdido una media de 4,3 letras ETDRS durante el periodo de 3 o más meses de demora, y siendo esta diferencia de AV estadísticamente significativa ($p < 0,001$). La tabla 8 muestra de manera comparativa la AV en las visitas *diagnóstico*, *Covid -2*, *Covid -1* y *Covid 0*. En la figura 7 se representa la distribución de los cambios en la AV individual.

	letras ETDRS, media (DE; rango)	vs. Covid-0 <i>p</i>
Diagnóstico	62,6 (16,9; 5-90)	<0,001
Covid -2	60,7 (18,4; 5-91)	0,006
Covid -1	60,2 (18,2; 5-85)	<0,001
Covid 0	55,9 (20,5; 5-90)	-

Tabla 8. Comparación de la agudeza visual en la visita *Covid 0* con las visitas *diagnóstico*, *Covid -2* y *Covid -1*. ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; DE: desviación estándar.

Resultados

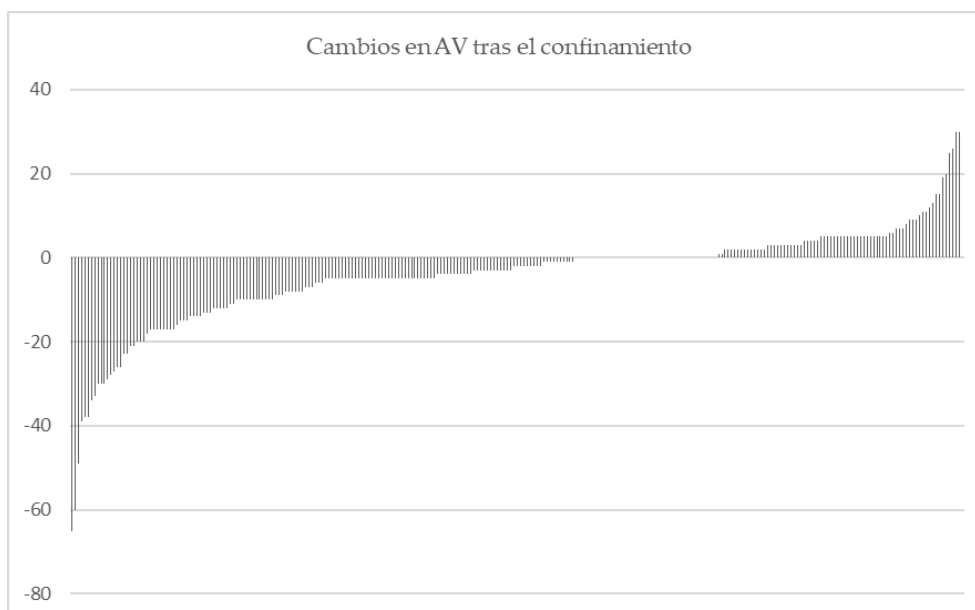


Figura 7. Diferencia en la agudeza visual entre las visitas *Covid -1* y *Covid 0*. Cada barra representa un ojo. Los valores negativos corresponden a letras perdidas tras el confinamiento. Los valores positivos son letras ganadas. AV: agudeza visual.

En términos generales, los cambios en AV pueden subdividirse en tres grupos: aquellos pacientes en los que la AV tras el confinamiento cambió 5 letras ETDRS o menos en comparación con la AV antes del confinamiento, los pacientes que perdieron más de 5 letras ETDRS tras el periodo de demora, y los pacientes que ganaron más de 5 letras ETDRS durante este mismo periodo. En el primer grupo, con cambios iguales o inferiores a 5 letras, se encontraron el 63% de los ojos; en el segundo grupo, el de paciente que perdieron más de 5 letras, estaban el 29%; y en el tercero, ganando más de 5 letras ETDRS, el 8% de los ojos incluidos. Pese a que no se encontraron diferencias significativas en las características basales entre los tres grupos, los ojos que mejoraron la AV tendían a tener baja AV ($p = 0,06$) y MNV centrales y fibróticas antes del confinamiento por COVID-19.

3.1.2 Pérdida atribuible a la demora en el tratamiento

El año previo al inicio del confinamiento, la tasa de pérdida de AV debida a la “historia natural de la DMAEn tratada” en nuestra población era de 1,6 letras ETDRS /año. Según esto, de las 4,3 letras perdidas de media durante el confinamiento, con una media de 171 días entre las visitas *Covid -1* y *Covid 0*, 0,6 letras corresponderían a la pérdida visual inevitable, aun habiendo recibido

tratamiento adecuado, debida al curso natural de la enfermedad. Por lo tanto, las 3,7 letras restantes podrían atribuirse a la demora en el tratamiento como consecuencia del confinamiento por la pandemia de COVID-19 ($p < 0,001$).

3.1.3 Asociación con otras variables

En la tabla 9 se muestran los resultados tras evaluar de la asociación entre el cambio en AV y las siguientes variables: edad, tiempo de evolución en meses desde el diagnóstico, tipo de NVC, AV en el momento del diagnóstico, AV en la visita *Covid -2*, AV en la visita *Covid-1*, fármaco anti-angiogénico utilizado, régimen de tratamiento, número de inyecciones recibidas el año previo al confinamiento, tiempo de demora entre visitas, actividad de la MNV y localización del fluido en las imágenes de OCT en las visitas *Covid-1* y *Covid 0*.

La AV en la visita *Covid -1*, como representación de la situación funcional antes del confinamiento, demostró una tendencia hacia la significación estadística ($p = 0,06$). Esto podría sugerir que los pacientes con mejor AV tienen más probabilidad de sufrir una pérdida de letras ETDRS mayor. La actividad de la NVC medida por OCT en la visita *Covid -1* se relacionó de forma directamente proporcional con la pérdida de AV. La localización del fluido presentó la siguiente asociación con la pérdida de AV: considerando “ausencia de fluido” como referencia, la presencia combinada de fluido subretiniano e intrarretiniano supuso una pérdida de 6,8 letras ETDRS ($p = 0,002$), la presencia únicamente de fluido subretinianno se relacionó con una pérdida de 3,8 letras ETDRS ($p = 0,039$), el edema macular cistoide se asoció con una pérdida de 2,6 letras ETDRS ($p > 0,05$) y la presencia de únicamente fluido intrarretiniano supuso una pérdida de 1,7 letras ETDRS ($p > 0,05$). En la comparación entre pacientes con OCT activo, es decir, con presencia de fluido, los ojos con presencia combinada de fluido subretiniano e intrarretiniano presentaron una pérdida visual 5 letras mayor que los ojos que únicamente presentaban fluido subretiniano ($p = 0,025$).

El tipo de NVC, el fármaco anti-angiogénico utilizado, el régimen empleado y el tiempo de demora entre visitas no demostraron relación con los cambios en AV.

Resultados

Variable	<i>p</i> ¹
Edad	0,107
Tiempo de evolución (meses)	0,639
Tipo de NVC	0,992
AV visita <i>diagnóstico</i>	0,815
AV visita <i>Covid-2</i>	0,530
AV visita <i>Covid-1</i>	0,060
Fármaco anti-VEGF utilizado	0,622
Régimen de tratamiento	0,061
Nº de inyecciones el año previo ²	0,207
Tiempo de demora desde última visita	0,351
Tiempo real de demora ³	0,509
OCT visita <i>Covid-1</i>	
MNV activa ⁴	0,028
FSR	0,039*
FIR	0,36*
FSR + FIR	0,002*
EMQ	0,50*
OCT visita <i>Covid 0</i>	
MNV activa ⁴	<0,0001
FSR	0,001*
FIR	0,21*
FSR + FIR	<0,0001*
EMQ	0,19

Tabla 9. Efecto de las distintas variables en los resultados funcionales (cambio en la agudeza visual). NVC: neovascularización coroidea; AV: agudeza visual; VEGF: factor de crecimiento vascular endotelial; OCT: tomografía de coherencia óptica; MNV: membrana neovascular; FSR: fluido subretiniano; FIR: fluido intrarretiniano; EMQ: edema macular quístico. ¹ se utilizaron modelos lineales generalizados para las variables cualitativas y regresión lineal simple para las variables cuantitativas. ² menos de cuatro inyecciones vs. cuatro o más inyecciones. ³ tiempo desde la visita programada no realizada hasta la visita *Covid 0*. ⁴ presencia de fluido en las imágenes de OCT. * valor *p* para comparaciones con OCT sin fluido.

3.2 Actividad de la enfermedad en OCT

La proporción de pacientes con presencia de fluido en las imágenes de OCT en la visita *Covid -1* era el 67%. Esta cifra aumentó significativamente tras el confinamiento, alcanzando un 80,4% de MNV activas en la visita *Covid 0*. Mientras que entre las visitas *Covid -2* y *Covid -1* no se encontraron diferencias estadísticamente significativas, el aumento en la visita *Covid 0* sí fue estadísticamente significativo respecto a la visita *Covid -1* ($p < 0,001$). Asimismo, el grosor central de la retina también aumentó de forma estadísticamente significativa de 304,4 μm en la visita *Covid -1* a 347,5 μm tras el periodo de demora, en la visita *Covid 0* ($p < 0,001$).

En cuanto a la distribución del fluido, la proporción de pacientes con presencia combinada de FSR y FIR aumentó significativamente tras el confinamiento: de 15,2% en la visita *Covid -1* a 25,6% en la visita *Covid 0* ($p < 0,001$). En la proporción de pacientes con únicamente FSR o FIR, o con EMQ no hubo diferencias significativas entre las visitas. En la tabla 10 y la figura 8 se muestran los resultados de las variables evaluadas mediante las imágenes de OCT.

	Covid-2	Covid-1	Covid-0
GCR medido en OCT, media (DE; rango) p^*	310,3 (165,6; 83-914) 0,32	304,4 (162;50-1088) -	347,5 (188,9;100-1261) < 0,001
OCT con NVC activa, n (%) p^*	178 (65,9) 0,78	181 (67) -	217 (80,4) < 0,001
FIR, n (%) p^*	54 (20) 0,46	61 (22,6) -	61 (22,6) 1
FSR, n (%) p^*	69 (25,6) 1	69 (25,6) -	76 (28,1) 0,51
Combinación FSR + FIR, n (%) p^*	39 (14,4) 0,79	41 (15,2) -	69 (25,6) < 0,01
EMQ, n (%) p^*	16 (5,9) 0,23	10 (3,7) -	10 (3,7) 0,81

Tabla 10. Parámetros estructurales evaluados en las imágenes de OCT correspondientes a las visitas antes y después del confinamiento. GCR: grosor central de la retina; OCT: tomografía de coherencia óptica; DE: desviación estándar; NVC: neovascularización coroidea; FIR: fluido intrarretiniano; FSR: fluido subretiniano; EMQ: edema macular quístico. * valor p para comparaciones con la visita *Covid -1*.

Resultados

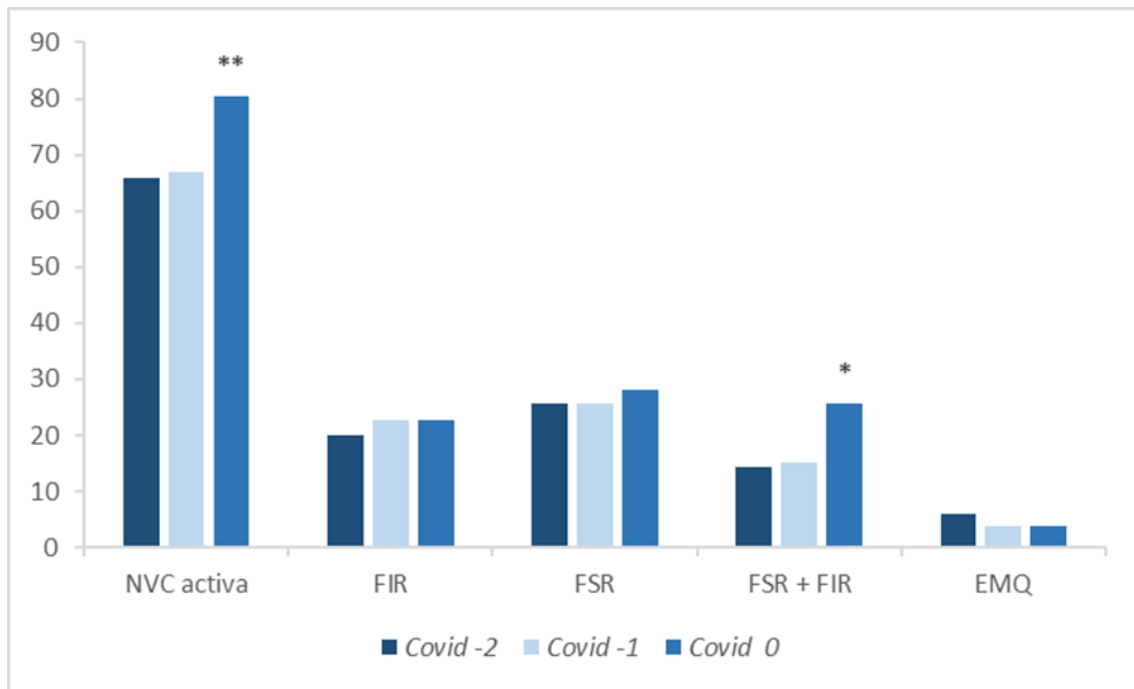


Figura 8. Proporción de ojos con las distintas características tomográficas. NVC: neovascularización coroidea; FIR: fluido intrarretiniano; FSR: fluido subretiniano; EMQ: edema macular quístico. ** $p < 0,001$, * $p < 0,01$ para comparaciones entre las visitas Covid -1 y Covid 0.

4. Situación tras un año de tratamiento: visita *Covid /last*

De los 242 pacientes (270 ojos) inicialmente incluidos en el estudio, 219 personas (245 ojos) completaron un año de seguimiento desde la a visita *Covid 0*. En la tabla 11 se muestran las características demográficas de los ojos que completaron el año de seguimiento.

Edad (años), media (DE)	82,5 (6,3)
Pacientes con ambos ojos incluidos (%)	26 (10,6%)
Años desde diagnóstico de NVC, media (DE; rango)	4,9 (3,2; 1,0-14,3)
Tipo de NVC, n (%)	
Tipo 1	161 (65,7%)
Tipo 2	50 (20,4%)
Tipo 3	29 (11,8%)
AT-1	5 (2,0%)
Anti-VEGF usado, n (%)	
Ranibizumab	95 (38,8%)
Aflibercept	89 (36,3%)
Bevacizumab	61 (24,9%)
Régimen	
Pro re nata	102 (41,6%)
Treat-and-extend	37 (15,1%)
Pauta fija	106 (43,3%)
Número de inyecciones anuales, media (DE; rango)	5,4 (1,8; 1-11)
Demora real (días), media (DE; rango)	101,4 (56,6; 28-298)

Tabla 11. Características demográficas de los pacientes que completaron un año de seguimiento tras la visita *Covid 0*. DE: desviación estándar; NVC: neovascularización coroidea; AT-1; aneurismática tipo 1.

4.1 Agudeza visual

4.1.1 Cambios en agudeza visual

La AV tras un año de tratamiento (visita *Covid /last*) fue 53.3 letras ETDRS; 3,3 letras más baja que en estos mismos pacientes en la primera visita tras el confinamiento (visita *Covid 0*), cuando era 56,6 letras ETDRS. Si bien la diferencia con esta visita y con las distintas visitas realizadas a lo largo de este año

Resultados

de seguimiento tras el confinamiento no fue estadísticamente significativa. La AV en todas las visitas tras retomar el seguimiento fue menor que en la visita *Covid -1*, previa al confinamiento, siendo esta diferencia siempre estadísticamente significativa. En la tabla 12 se recoge la AV en las visitas inmediatamente antes y después del confinamiento, la primera visita siguiente y la visita tras un año de seguimiento (*Covid -1*, *Covid 0*, *Covid +1* y *Covid /last*, respectivamente).

	letras ETDRS, media (DE; rango)	vs. Covid 0 <i>p</i>	vs. Covid-1 <i>P</i>
Covid-1	60,5 (18,5; 5-85)	0,028	-
Covid 0	56,6 (20,4; 5-90)	-	0,028
Covid +1	55,8 (20,6; 5-90)	0,57	0,0075
Covid/last	53,3 (22,0; 5-90)	0,11	<0,001

Tabla 12. Comparación de la agudeza visual en las visitas *Covid 0*, *Covid -1*, *Covid +1* y *Covid /last* con las visitas *Covid 0* y *Covid -1*. ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; DE: desviación estándar.

4.1.2 Pérdida atribuible a la demora en el tratamiento

En la cohorte de pacientes que completaron un año de seguimiento, la tasa de pérdida de AV debida a la “historia natural de la DMAEn tratada” fue de 1,6 letras ETDRS /año durante el año previo al confinamiento, incrementándose hasta 8,6 letras ETDRS /año durante el confinamiento, entre las visitas *Covid -1* y *Covid 0*. Doce meses después de reiniciar el tratamiento y el seguimiento de los pacientes, tras 379,5 días de media entre las visitas *Covid 0* y *Covid /last*, la tasa de pérdida de AV sigue siendo mayor que antes del confinamiento: 3,1 letras ETDRS /año frente a 1,6 letras ETDRS /año, $p < 0,01$.

Tomando un punto de vista global, desde que se impuso el confinamiento hasta un año después de retomar el seguimiento (550,5 días, tiempo medio entre las visitas *Covid -1* y *Covid /last*), la pérdida visual esperada en relación con la “historia natural de la DMAEn tratada” habría sido 2,5 letras ETDRS, consecuencia de una tasa de pérdida de 1,6 letras ETDRS /año durante 550,5 días. Sin embargo, la pérdida visual fue 7,2 letras ETDRS, de 60,5 letras en la visita

Covid -1 a 53,3 letras en la visita *Covid /last*. Por tanto, asumimos que de la pérdida de 7,2 letras ETDRS desde el inicio de la pandemia por COVID, 4,7 letras son atribuibles a la suspensión temporal del tratamiento en estos pacientes. En la figura 9 se muestran las tasa de pérdida de AV en cada periodo evaluado y la AV esperada y real correspondiente a cada visita.

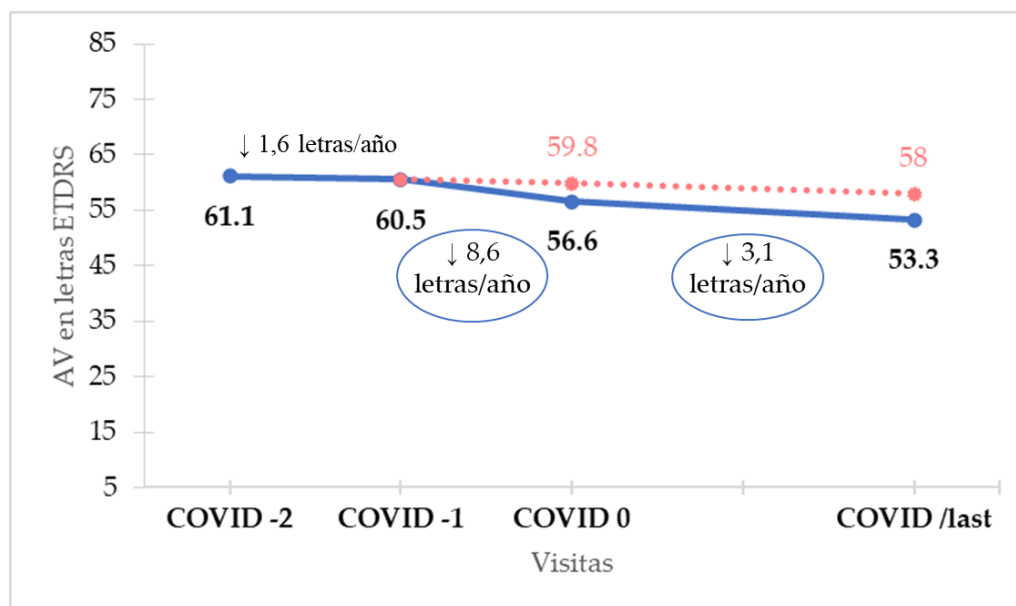


Figura 9. Tasa de pérdida de agudeza visual entre visitas y agudeza visual esperada y real en cada visita realizada. AV: agudeza visual; ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.

4.2 Actividad de la enfermedad en OCT

Entre los pacientes que completaron un año de seguimiento después del periodo de demora, el porcentaje de imágenes de OCT clasificadas como “activas” disminuyó significativamente. Tras haber aumentado de 65.3% en la visita *Covid -1* a 79,6% en la visita *Covid 0*, la proporción de MNV activas en OCT disminuyó a 51% en la visita *Covid /last*, tras un año de tratamiento adecuado. Esta diferencia fue estadísticamente significativa en comparación tanto con la visita *Covid 0* como con la visita *Covid -1*, siendo la proporción de ojos con NVC activa menor incluso que antes del confinamiento.

En cuanto a la distribución del fluido en OCT, el porcentaje de pacientes con presencia combinada de FSR y FIR, que era el grupo que había sufrido un mayor aumento tras el tiempo de demora del tratamiento, disminuyó significativamente tras un año de

Resultados

tratamiento adecuado, de 24,5% en la visita *Covid 0* a 10,6% en la visita *Covid /last* ($p < 0,001$). Así, esta proporción de pacientes con FSR y FIR volvió a valores comparables a los observados antes del confinamiento: 10,6% en la visita *Covid /last* y 14,7% en la visita *Covid -1* ($p = 0,17$). El porcentaje de ojos con FSR, tras un año de tratamiento, disminuyó también significativamente, alcanzando valores incluso menores a los observados antes del confinamiento: 14,7% en la visita *Covid /last* frente a 25,7% en la visita *Covid -1* ($p = 0,024$). La comparación de pacientes que presentaban FIR únicamente en las visitas *Covid /last* y *Covid -1* no arrojó diferencias estadísticamente significativas: 25,7% en *Covid /last* y 21,6% en *Covid -1*, $p = 0,289$).

En cuanto al grosor central de la retina, su valor disminuyó tras un año de tratamiento adecuado hasta cifras similares a las observadas antes del inicio del confinamiento: 293,3 μm en la visita *Covid /last* y 303,8 μm en la visita *Covid -1* ($p = 0,117$). Esta reducción ya se observó en la visita *Covid +1*, la primera visita después de haber reiniciado el seguimiento, cuando el grosor central de la retina fue $290,2 \pm 170,5 \mu\text{m}$.

En la tabla 13 y la figura 10 se muestran las características estructurales medidas por OCT en las distintas visitas desde antes del confinamiento hasta un año tras reiniciar el seguimiento.

	NVC activa n (%)	FSR n (%)	FIR n (%)	FSR + FIR n (%)	EMQ n (%)	GCR media \pm DE
Covid -1	160 (65.31%)	63 (25.71%)	53 (21.63%)	36 (14.69%)	8 (3.27%)	303.82 \pm 162.17
Covid 0	195 (79.59%)	69 (28.16%)	57 (23.27%)	60 (24.49%)	8 (3.27%)	343.89 \pm 186.56
Covid /last	125 (51.02%)	36 (14.69%)	63 (25.71%)	26 (10.61%)	0 (0%)	293.38 \pm 211.84
Covid /last vs. Covid 0 <i>P</i>	< 0.001	< 0.001	0.532	< 0.001	0.0043	<0.001
Covid /last vs. Covid -1 <i>P</i>	0.0017	< 0.001	0.289	0.17	0.0043	0.117

Tabla 13. Parámetros estructurales evaluados en las imágenes de OCT correspondientes a las visitas antes y después del confinamiento y tras un año de tratamiento y seguimiento. GCR: grosor central de la retina; OCT: tomografía de coherencia óptica; DE: desviación estándar; NVC: neovascularización coroidea; FIR: fluido intrarretiniano; FSR: fluido subretiniano; EMQ: edema macular quístico.

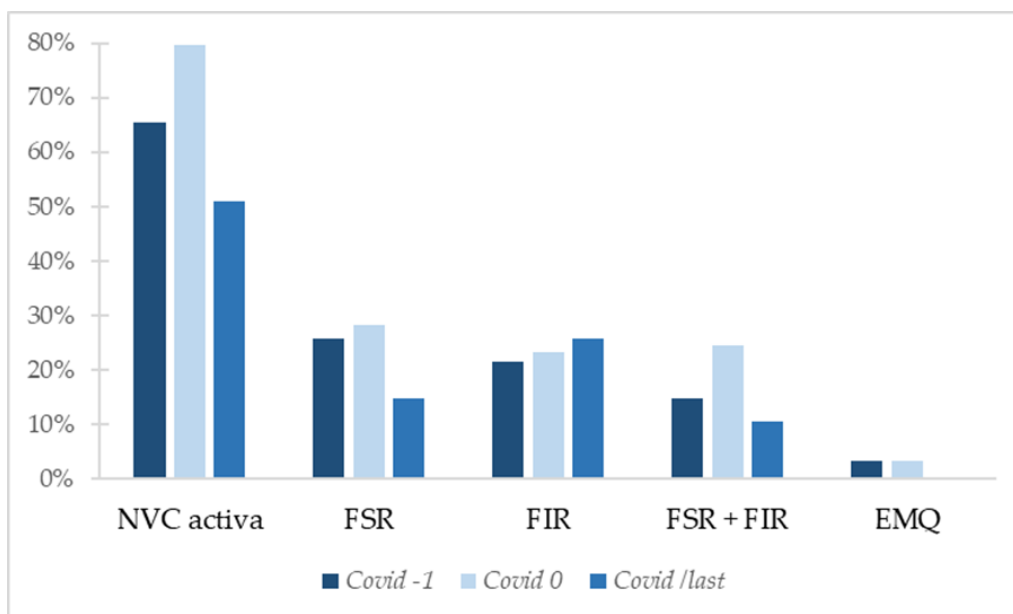


Figura 10. Proporción de ojos con las distintas características tomográficas. NVC: neovascularización coroidea; FSR: fluido subretiniano; FIR: fluido intrarretiniano; EMQ: edema macular quístico.

4.3 Inyecciones intravítreas

El número medio de inyecciones intravítreas recibido por cada pacientes aumentó durante el año posterior a la reanudación del seguimiento, entre las visitas *Covid 0* y *Covid /last*. Mientras que el año antes del confinamiento la media de inyecciones por ojo fue $5,4 \pm 1,8$, durante el primer año tras reiniciar el seguimiento normal esta cifra aumentó a $6 \pm 2,7$ inyecciones por paciente. Este aumento en el número de inyecciones fue especialmente marcado en el primer trimestre tras el confinamiento, cuando el número de inyecciones fue significativamente mayor que en el resto de los trimestres del año (2,1 vs. 1,4; 1,3 y 1,3; en el primero, segundo, tercero y cuarto trimestre, respectivamente; $p < 0,05$).

Discusión

Discusión

La pandemia por COVID-19 ha provocado incalculables consecuencias tanto en la salud como en la economía a nivel mundial. Durante los meses que siguieron a la declaración de pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020, el número de pacientes atendidos en consultas externas disminuyó significativamente, en un intento por reducir los contagios y optimizar los recursos de salud disponibles. Concretamente, las consultas externas de oftalmología sufrieron una de las mayores reducciones en el número de pacientes atendidos.^{4,5} En una cohorte de más de 10.000 pacientes de un centro oftalmológico terciario de California, el porcentaje de asistencia a las visitas programadas disminuyó del 82% en el periodo previo a la pandemia por COVID-19 al 59,3% durante el primer mes y medio desde el inicio del confinamiento.⁶

Dentro de la oftalmología, los especialistas en retina tuvieron un conflicto particular. Los pacientes con DMAE, la enfermedad más prevalente entre aquellos que acuden a consultas de retina, son los que presentan mayor necesidad de tratamiento continuo, con inyecciones intravítreas, para frenar la pérdida visual asociada a su enfermedad. No obstante, estos pacientes añosos son también los que tienen una mayor mortalidad y morbilidad asociadas a la infección por SARS-CoV-2. Debido, por una parte, al estricto confinamiento impuesto en España entre marzo y junio de 2020 y, por otra, al miedo al COVID-19 y a la dificultad de acceso a los hospitales, el número de visitas de los pacientes con DMAE disminuyó de forma drástica durante varios meses.^{150,151,154} En estudio internacional multicéntrico europeo incluyendo 546 pacientes con DMAE, el 62,8% no acudió a su cita programada, ya fuese para revisión o para tratamiento, durante el periodo de confinamiento. Además, 6 meses después del inicio del confinamiento, el 12,4% de los pacientes no había retomado el seguimiento.¹⁵⁵ En otra cohorte, en Estados Unidos, entre los pacientes con DMAE, el porcentaje que acudió a sus citas programadas disminuyó un 24,6%.⁶

Esta situación, por desgracia, nos dio la oportunidad de estudiar los cambios, tanto anatómicos como funcionales, derivados de la suspensión temporal del tratamiento anti-angiogénico en los pacientes con DMAE. Asimismo, tras restablecerse la normalidad en las consultas hospitalarias, hemos podido evaluar la situación de estos mismos pacientes tras un año o más de seguimiento y tratamiento ordinarios.

Discusión

En este estudio se ha analizado la situación de una cohorte de pacientes con DMAEn previa al comienzo de la pandemia por COVID-19, el estado de estos mismos pacientes tras la interrupción del tratamiento anti-angiogénico durante tres o más meses, y su situación de nuevo después de un año de seguimiento y tratamiento ininterrumpidos. Así, la discusión se ha dividido en estos tres bloques temporales, subdivididos a su vez en el análisis de los resultados funcionales, en relación con la AV, y anatómicos, respecto a la actividad de la enfermedad en las imágenes de la mácula obtenidas por OCT.

1. Características de la población del estudio

Todos los pacientes incluidos en este estudio fueron reclutados en las consultas de retina del servicio de oftalmología del hospital Clínico San Carlos. Se trata exclusivamente de pacientes con DMAE en que estuviesen en tratamiento antes del inicio de la pandemia, es decir, que hubiesen recibido tres o más inyecciones de anti-angiogénicos, que sufriesen una demora de tres o más meses durante la pandemia por COVID-19, y que completasen al menos un año de seguimiento después de reiniciar el tratamiento tras su suspensión temporal. La edad media de los sujetos incluidos, con una media de 4 años de evolución desde el diagnóstico de DMAE, fue 82,8 años. Este dato es similar a lo descrito en la literatura disponible, donde la edad media de los pacientes con DMAE, relativa en la mayoría de las publicaciones al momento del diagnóstico, se encuentra entre 74,5 y 80 años.^{4,143,156-160} En cuanto al sexo, encontramos en nuestra muestra una ligera superioridad en la proporción de mujeres (67,8%). Este hallazgo coincide también con las publicaciones previas, en las que la mayoría de estudios encuentran un ratio hombre:mujer similar al de nuestra cohorte.^{4,143,156-160} De hecho, existe cierta evidencia que respalda la existencia de un mayor riesgo de desarrollar DMAE en mujeres que en hombres, independientemente de la mayor longevidad de las primeras.^{143,161}

El porcentaje de pacientes afectados de DMAE en ambos ojos se sitúa en torno al 30% en las diferentes cohortes de los estudios publicados.^{143,156-158} En nuestro estudio, se incluyeron ambos ojos en un 11,6% de los pacientes. Este menor porcentaje se debe probablemente a que no se incluyeron en nuestra muestra los ojos con AV inferior o igual a “cuenta dedos”, siendo los pacientes con DMAE tan avanzada los que con mayor probabilidad tienen afectación también en el ojo contralateral. La DMAE es con mayor frecuencia unilateral al diagnóstico, aumentando la tasa de incidencia de bilateralidad a medida que pasan los años de evolución de la enfermedad.¹⁵⁶ Se calcula que entre un 17 y un 68% de los pacientes con DMAE unilateral progresará a enfermedad bilateral al cabo de 5 años desde el diagnóstico.^{141,156,158,162} Esta cifra se dispara significativamente en los pacientes con NVC de tipo 3, en los que se ha descrito una incidencia de afectación del ojo contralateral de hasta el 100% a los 3 años de evolución desde el diagnóstico del primer ojo.^{163,164}

En cuanto al tipo de NVC, en la población de nuestro estudio encontramos con mayor frecuencia MNV de tipo 1, presentes en un 65,9% de los pacientes incluidos. El 20,7%

Discusión

de los pacientes presentaron NVC de tipo 2, el 11,5% NVC de tipo 3 o RAP y el 1,8% neovascularización AT-1 (previamente conocida como VCP). Esta distribución es similar a la que describen diferentes estudios que incluyen pacientes de Europa y Estados Unidos, siendo en todos ellos la NVC de tipo 1 la más prevalente.^{59,165,166} La prevalencia de NVC tipo 3 o RAP y de NVC AT-1, las menores según lo descrito en las publicaciones, podría estar algo infraestimada en la literatura ya que, hasta hoy en día, importantes ensayos clínicos en los que se incluyeron pacientes con DMAEn han restringido la clasificación diagnóstica a NVC clásica (tipo 2) u oculta (tipo 1), basándose solamente para ello en el comportamiento de la neovascularización en las imágenes de angiografía fluoresceínica.^{124,167-169} Por otra parte, a diferencia de lo que ocurre en poblaciones occidentales, los estudios que incluyen pacientes asiáticos encuentran una prevalencia de NVC AT-1 similar e incluso superior en muchos casos a la de la NVC de tipo 1.^{57,58,164,170}

2. Situación previa al confinamiento: visitas *Covid -2* y *Covid -1*

2.1 Agudeza visual

La AV media antes del inicio del confinamiento por COVID-19 era de 60,2 letras ETDRS en nuestra cohorte. Este dato es similar a lo publicado en otros estudios que han evaluado también el efecto del confinamiento sobre los pacientes con DMAEn.^{155,171–179}

Con respecto a la AV basal, en el momento del diagnóstico de la enfermedad, en nuestra población encontramos una media de 62,6 letras ETDRS. Esta cifra es solo discretamente superior a la descrita en la mayoría de publicaciones en práctica clínica real, en las que las cifras de AV basal oscilan entre 49 y 61 letras ETDRS.^{156–159,180} Resultados similares han sido descritos en relación con la AV basal en los pacientes con DMAE incluidos en ensayos clínicos de diferentes fármacos anti-angiogénicos: entre 53 y 56 letras ETDRS en el estudio PIER, inferior a 71 letras ETDRS en el 85% de los participantes en el estudio MARINA y entre 59 y 60 letras ETDRS en los estudios HAWK, HARRIER, TENAYA o LUCERNE, por ejemplo.^{113,124,126,181}

Como se ha mencionado previamente, en la visita *Covid -1*, una media de cuatro años después del diagnóstico de DMAE, encontramos en la población de nuestro estudio una AV media de 60,2 letras. Es decir, 2,4 letras ETDRS inferior a la documentada en estos mismos pacientes en el momento del diagnóstico, una media de cuatro años antes. Esto es debido a que, si bien el advenimiento de los fármacos anti-angiogénicos revolucionó el pronóstico visual de los pacientes con DMAE, no existe a día de hoy un tratamiento capaz de frenar por completo la evolución de la enfermedad ni, por supuesto, devolver la AV perdida a los enfermos. La DMAEn permanece activa en muchos casos durante años a pesar del tratamiento, debido por una parte a la corta duración del efecto de los fármacos anti-angiogénicos y, por otra, a su incapacidad para lograr la involución de la neovascularización coroidea ya madura.¹⁵⁹ En general, los estudios publicados logran inicialmente cierta estabilidad e incluso ganancia de AV, pero ésta suele ir seguida de un declive a menudo inevitable. En el presente trabajo se ha hecho referencia a este concepto como “historia natural de la DMAEn tratada”.

Brynskov et al. y Hujanen et al. describen resultados visuales muy similares a los encontrados en nuestra cohorte, con una disminución de AV de -2,4 y -2 letras ETDRS a los 4 y 5 años de seguimiento desde el diagnóstico, respectivamente. Estos mismo autores refieren una pérdida visual de -5 y -4 letras ETDRS, respectivamente, a los 10 años de

Discusión

seguimiento.^{156,157} Chandra et al., con un régimen de tratamiento combinado constituido por una pauta fija bimestral hasta la semana 40 tras la dosis de carga, seguido de régimen *treat-and-extend* con intervalos de extensión de 2 o 4 semanas, informaron una pérdida visual de solo -2,1 letras a los 10 años desde el diagnóstico.¹⁵⁹ Por otra parte, Korva-Gurung et al. describen una ganancia de 5 o más letras ETDRS en el 63% de su muestra y una situación de estabilidad, sin ganar ni perder más de 5 letras ETDRS, en el 27% de los pacientes. Sin embargo, en este último artículo, el tiempo medio de seguimiento es inferior a 4 años, con un rango muy amplio (entre 3 y 134 meses), y no especifican tras cuantos meses de seguimiento se evaluaron los cambios en la AV. Posiblemente el breve tiempo de seguimiento no deja ver todavía en esta cohorte la pérdida visual que, en la mayoría de los pacientes, acontece tras unos años de evolución de la enfermedad.¹⁵⁸

A pesar de lo anterior, cuando calculamos en nuestra muestra la tasa de pérdida de AV debida a la “historia natural de la DMAEn tratada”, encontramos un ritmo de pérdida de 1,6 letras ETDRS /año. Esta cifra es superior a la pérdida visual obtenida tanto en nuestros datos desde el diagnóstico hasta la visita *Covid -I*, como en los distintos artículos mencionados previamente. Esta aparente incongruencia se debe a que los cambios descritos son comparados en todos los casos con la AV en el momento del diagnóstico. Como consecuencia, la mejoría inicial de la AV conseguida tras la instauración del tratamiento hace que la pérdida posterior parezca menor, al haberse producido primero una ganancia. En nuestro estudio se ha considerado para el cálculo de la pérdida media un periodo que no incluye la dosis de carga con su ganancia correspondiente, sino los meses de seguimiento previos a la pandemia, donde ya no se esperan ganancias de AV, pero que se ajusta mejor a la comparativa que deseábamos realizar con los meses de confinamiento.

2.2 Actividad de la enfermedad en OCT

Entre la población estudiada en este trabajo encontramos, previo al inicio del confinamiento por la pandemia por COVID-19, un 67% de pacientes con NVC activa, es decir, con presencia de fluido en las imágenes de OCT, a pesar del tratamiento. Esta cifra es similar a la descrita por Arruabarrena et al. tras evaluar los datos de diferentes países europeos, donde encontraron una media de 65,2% de presencia de signos de NVC activa en las imágenes de OCT antes del inicio del confinamiento.¹⁵⁵

En la bibliografía existen datos variables respecto al porcentaje de pacientes con fluido persistente, en los diferentes estudios, con distintas pautas de tratamiento y con distintos fármacos. En el *Comparison of AMD Treatment Trial* (CATT), un ensayo clínico multicéntrico en el que se incluyeron 1.208 pacientes con DMAEn, se compararon cuatro grupos de pacientes distribuidos según el fármaco empleado, que podía ser bevacizumab o ranibizumab, y atendiendo al esquema de tratamiento empleado, según fuese pauta fija mensual o pauta *pro re nata*. En relación a la actividad persistente de la NVC a pesar del tratamiento, los evaluadores informaron presencia de fluido en las imágenes de OCT en el 71,2% y 79% de los pacientes tratados en pauta *pro re nata* con ranibizumab y bevacizumab, respectivamente. Entre los pacientes en tratamiento con pauta fija mensual, se observó fluido persistente en el 53,2% y 70,9% de los pacientes en tratamiento con ranibizumab y bevacizumab, respectivamente.¹⁸² De forma similar, en el estudio IVAN, donde se comparaban cuatro grupos de pacientes divididos del mismo modo que en el ensayo clínico CATT (según el fármaco, ranibizumab o bevacizumab, y según el régimen de tratamiento, pauta fija mensual o *pro re nata*), los autores no encontraron diferencias significativas en función del fármaco utilizado, pero sí según el régimen de tratamiento, hallando un menor porcentaje de pacientes con fluido persistente en el grupo tratado siguiendo una pauta fija mensual que en el grupo asignado a pauta *pro re nata*.¹⁸³

Por otra parte, en el ensayo clínico LUCAS, en el que se evaluaron 371 pacientes tras un año de tratamiento en pauta *treat-and-extend* con bevacizumab o con ranibizumab, el porcentaje de pacientes con fluido persistente fue significativamente mayor en el grupo tratado con bevacizumab que en aquellos que recibían ranibizumab (53% vs. 35%, $p < 0,001$).¹⁸⁴ Posteriormente, en los ensayos clínicos HAWK y HARRIER, que comparaban el tratamiento con brolocizumab cada 12 u 8 semanas (según actividad) con el tratamiento con aflibercept cada 8 semanas, se encontró un porcentaje de pacientes con fluido en la OCT 48 semanas tras el inicio del tratamiento significativamente menor en el grupo tratado con brolocizumab que en los tratados con aflibercept (31,2% vs. 44,6% y 25,8% vs. 43,9%; en HAWK y HARRIER, respectivamente).¹²⁴

Finalmente, teniendo en cuenta de manera conjunta los datos de los distintos estudios, en una revisión publicada en 2023, Mettu et al. apuntan tasas de fluido persistente de hasta el 65%.¹⁸⁵

En nuestra cohorte, donde el 65,9% de los pacientes presentaban fluido en la OCT correspondiente a la visita *Covid -1* y el 67% en la de la visita *Covid -2*, las pautas de

Discusión

tratamiento más utilizadas fueron la pauta fija y la pauta *pro re nata*, ambas aplicadas en la misma proporción, en el 42,6% de los pacientes. El 14,8% restante se manejó con pauta de tratamiento *treat-and-extend*. Asimismo, los fármacos más utilizados fueron ranibizumab y aflibercept (38,5% y 36,7%, respectivamente), seguidos de bevacizumab (24,8%). El porcentaje levemente superior de OCT activo, con fluido persistente, en nuestra muestra, se debe probablemente al control más estricto, tanto de las pautas de tratamiento como de la posible reaparición de fluido, que se lleva a cabo en los ensayos clínicos en comparación con el que habitualmente se consigue en práctica clínica real.

Sin embargo, en la mayoría de los trabajos comentados previamente, pese a encontrar diferencias en la proporción de pacientes en los que se consigue mantener inactiva la NVC, no se observaron diferencias significativas en cuanto a la AV.^{124,182-185} A este respecto, en el estudio FLUID se compararon los resultados visuales en dos grupos de pacientes manejados con pauta *treat-and-extend*. En el primer grupo se toleraron pequeñas cantidades de FSR, extendiendo pese a su presencia el intervalo de tratamiento, mientras que en el otro grupo se realizó un *treat-and-extend* más estricto, sin extender los intervalos si existía cualquier cantidad de FSR. Los autores concluyeron, tras dos años de tratamiento, que la tolerancia de cierta cantidad de FSR no se asociaba con mejores ni peores resultados en cuanto a AV.^{185,186} A pesar de ello, como afirman Mettu et al. en su revisión bibliográfica, la denominada “actividad persistente de la enfermedad” afecta hasta al 50% de los pacientes con DMAEn tras un año de tratamiento y se asocia con un mayor riesgo de pérdida visual a largo plazo en estos pacientes.¹⁸⁵

En cuanto a los factores asociados a la presencia de fluido persistente en la OCT, Chandra et al., tras observar un 50% de fluido residual precoz una vez completada la dosis de carga de tratamiento con aflibercept, encontraron que el grosor central de la retina superior a 418 micras y la presencia de FSR previa al tratamiento eran factores determinantes en relación con la presencia de fluido residual precoz.¹⁸⁷ Por su parte, Kokame et al., tras comparar un grupo de pacientes “resistentes a anti-VEGF” con un grupo de pacientes “sensibles a anti-VEGF”, encontraron entre los pacientes resistentes al tratamiento menor edad media, mayor proporción de varones y de fumadores, mayor prevalencia de NVC AT-1, y mayor frecuencia de bevacizumab como fármaco utilizado.¹⁸⁸

2.3 Inyecciones intravítreas

En relación con el número de inyecciones intravítreas anuales recibidas por cada paciente, los datos disponibles en la literatura son concordantes tanto entre sí como con lo observado en nuestros resultados. La media de inyecciones intravítreas por paciente en nuestra cohorte fue de 5,4 al año. Esta cifra es muy similar a las descritas en publicaciones previas y exactamente la misma que describen Kim et al. en un metaanálisis en el que evalúan los resultados obtenidos en 42 estudios diferentes, con un total de algo más de 26.000 pacientes incluidos.^{156,157,159,160}

Los estudios en los que se detalla el número de inyecciones anuales en los diferentes años siguiendo el transcurso la enfermedad, coinciden en que la cifra tiende a disminuir a medida que pasa el tiempo desde el inicio del tratamiento anti-angiogénico.^{156,157,160} Asimismo, Kim et al., en el metaanálisis previamente comentado, y Yoneda et al., en un estudio multicéntrico con una muestra de 500 pacientes, describen un mayor número de inyecciones intravítreas anuales en los pacientes manejados con un esquema de tratamiento *treat-and-extend* frente a aquellos tratados con pauta *pro re nata*.^{160,189} En este trabajo, Yoneda et al. encontraron también un número de inyecciones intravítreas anuales significativamente mayor en los pacientes con NVC AT-1 (VCP) que en aquellos con NVC de tipo 3 o RAP (5,3 y 4,5 inyecciones anuales promedio por paciente, respectivamente). Sin embargo, no encontraron diferencias al comparar estos dos grupos de pacientes con aquellos con NVC de tipo 1 y 2, en los que la media de inyecciones anuales fue 5,2.¹⁸⁹ Contrariamente, Hyun Lee et al, en un estudio observacional retrospectivo incluyendo 431 pacientes, hallaron un mayor número de inyecciones intravítreas recibidas en los pacientes con neovascularización de tipo 3 que en aquellos con tipo 1, tipo 2 o AT-1.¹⁶⁴

En cuanto a la relación entre la frecuencia del tratamiento anti-angiogénico y los cambios en la AV, la mayoría de las publicaciones coinciden en que un mayor número de inyecciones se asocia con mejores resultados visuales.¹⁹⁰⁻¹⁹³ Wecker et al., estudiando una cohorte de 1382 ojos con DMAE tratados indistintamente con bevacizumab, ranibizumab o aflibercept en pauta *pro re nata*, encontraron que la proporción de ojos que experimentaba una ganancia significativa (> 3 líneas) de AV aumentaba al incrementarse el número de inyecciones intravítreas recibidas.¹⁹¹ La mejoría de los resultados visuales al aumentar la frecuencia de tratamiento anti-angiogénico se hace especialmente patente en los estudios en práctica clínica real, ya que si bien algunos ensayos clínicos encontraron una eficacia similar en cuanto a resultados visuales con

Discusión

inyecciones mensuales o siguiendo una pauta a *pro re nata*, esto probablemente se debe a su control mucho más estricto tanto de la actividad de la DMAE en OCT como de los cambios en la AV de los pacientes.^{182,183,194} Siguiendo esta línea, Massamba et al. describieron una disminución significativa de la AV en aquellos pacientes que se saltaban una dosis de tratamiento anti-angiogénico durante las vacaciones de verano, en comparación con aquellos que acudían a todas las citas (LogMAR -0,071 vs. +0,003; en el grupo que faltó a una visita y el grupo que acudió a todas las visitas, respectivamente).¹⁹⁵ Por otra parte, Waldestein et al., en un análisis post hoc del estudio EXCITE, encontraron que los pacientes con FSR y desprendimiento de vítreo posterior no se beneficiaban de una mayor frecuencia de inyecciones, obteniendo ganancias visuales similares a las del grupo de tratamiento menos frecuente.¹⁹⁴ En su estudio de los efectos de la pandemia en pacientes con DMAE en regímenes de tratamiento *treat-and-extend* y *pro re nata*, Jiang et al. describieron un número de inyecciones recibidas desde el inicio del tratamiento hasta la última visita antes del inicio de la pandemia significativamente mayor en el grupo en pauta *treat-and-extend* que en el grupo en régimen *pro re nata*.¹⁹⁶

Respecto a la relación entre el fármaco empleado y el número de inyecciones recibidas, en el ensayo clínico LUCAS, en el que se comparaban los resultados con bevacizumab y ranibizumab, ambos en pauta *treat-and-extend*, los investigadores encontraron una media de 0,9 inyecciones más durante el primer año de tratamiento en el grupo asignado a bevacizumab, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.¹⁸⁴ Por otra parte, Lotery et al., tras estudiar los resultados en práctica clínica real de 3.350 ojos tratados con ranibizumab y 4.300 ojos tratados con aflibercept, concluyeron que el número de inyecciones recibidas fue similar en ambos grupos, ya que tras 12 meses de seguimiento la diferencia, pese a ser estadísticamente significativa, era de solo 0,3 inyecciones más en el grupo tratado con aflibercept.¹⁹⁷ Sin embargo, pese a las posibles diferencias en el número de inyecciones recibidas en función del fármaco utilizado, los resultados visuales obtenidos son comparables independientemente del fármaco inyectado.^{183,184,197}

Como se ha comentado previamente, en nuestra población estudiada las pautas de tratamiento más utilizadas fueron las pautas fija y *pro re nata*, y los fármacos más frecuentemente administrados ranibizumab y aflibercept, ambos en proporción similar. Ninguna de estas variables, ni régimen de tratamiento ni fármaco utilizado, demostró relación significativa con los cambios en la AV tras la demora en el tratamiento.

3. Situación tras la demora del tratamiento: visita *Covid 0*

Si bien el periodo entre las visitas *Covid -1* y *Covid 0* tuvo una duración media de 171 días, no sería correcto inferir que este fue el tiempo de demora que sufrieron los pacientes. Las primeras semanas después de la visita *Covid -1* no estaba previsto que ningún paciente volviese a la consulta, ya que habitualmente transcurren varias semanas e incluso meses entre una visita y la siguiente. Por eso, intentando desarrollar un trabajo lo más fidedigno posible, se calculó para cada paciente el “tiempo de demora real”. Este concepto no es más que el tiempo transcurrido entre la fecha prevista de la siguiente visita (no realizada) después de la denominada *Covid -1* y la fecha real en la que se realizó dicha visita, designada *Covid 0*. Así, el tiempo medio de demora real del tratamiento fue 110,4 días.

3.1 Agudeza visual

Después de una media de 110,4 días de retraso en el tratamiento anti-angiogénico, la AV media de nuestra cohorte disminuyó de 60,2 a 55,9 letras ETDRS, es decir, se perdieron una media de 4,3 letras por paciente durante ese periodo de tiempo. Sin embargo, como se ha expuesto previamente, tampoco sería correcto concluir que esta pérdida es atribuible en su totalidad a la demora en el tratamiento, ya que parte de este detrimento habría ocurrido pese a haber continuado el tratamiento con normalidad, debido a lo que se ha descrito más arriba como pérdida asociada a la “historia natural de la DMAEn tratada”.

A partir de los datos previos al confinamiento, cuando la tasa de pérdida visual era de 1,6 letras ETDRS /año (pérdida visual atribuible a la “historia natural de la DMAEn tratada”), se calculó la disminución de AV esperada desde la visita *Covid -1* hasta la visita *Covid 0*, entre las que transcurrieron 171 días. Esta pérdida visual previsible, inevitable a pesar del tratamiento, habría sido 0,6 letras ETDRS. No obstante, la pérdida durante ese tiempo fue 4,3 letras, por lo que la diferencia de 3,7 letras ETDRS podríamos atribuirla a la demora en el tratamiento anti-angiogénico.

En los diferentes trabajos que han estudiado los efectos de la demora en el tratamiento debida al confinamiento en los pacientes con DMAEn, los resultados son variables, aunque en general similares a nuestros hallazgos (tabla 14). En la mayoría de los estudios publicados, la diferencia entre la AV de los pacientes con DMAEn antes y después del confinamiento fue estadísticamente significativa.^{155,171,173,176-179} En general, estos trabajos encontraron agudezas visuales basales comparables a la de nuestra cohorte y, de

Discusión

forma similar, concluyeron que la AV final no ha conseguido alcanzar de nuevo los valores previos a la pandemia. Si bien es cierto que en ninguno de ellos se tuvo en cuenta la pérdida visual atribuible a la historia natural de la enfermedad tratada.^{155,172,173,198}

Autores, año de publicación	tipo de estudio	n	AV basal	demora (días)	AV tras la demora	seguimiento (días)	AV final
Stattin et al., 2021 (Austria)	observacional retrospectivo	98	67,2 letras ETDRS	61,1	65 letras ETDRS	376,9	63,1 letras ETDRS
Arruabarrena et al., 2021 (Europa)	observacional retrospectivo	546	60,71 letras ETDRS	no especifica (confinamiento 2,5 meses)	-	183	56,98 letras ETDRS
Zarranz-Ventura et al., 2022 (multinacional, FRB Registry)	observacional retrospectivo	891	62,9 letras ETDRS	no especifica (confinamiento 56 días)	-	183	60,3 letras ETDRS
Rush et al., 2021 (Estados Unidos, Texas)	observacional retrospectivo	234	20/55	82,6	20/112	183	20/91
Kim et al., 2024 (Corea)	observacional retrospectivo	126	logMAR 0,34	45,1	logMAR 0,46	730	logMAR 0,44
Stone et al., 2021 (Reino Unido)	observacional retrospectivo	194	60,1 letras ETDRS	91,7	55,2 letras ETDRS	-	-
Allegrini et al., 2021 (Italia)	observacional retrospectivo	39	logMAR 0,4	130	logMAR 0,5	-	-
Sevik et al., 2021 (Turquía)	observacional retrospectivo	33	logMAR 0,52	97,9	logMAR 0,7	183	logMAR 0,7
Zhao et al., 2021 (China)	observacional retrospectivo	96	logMAR 0,80	125,7	logMAR 0,95	-	-
Montesel et al., 2022 (Suiza)	observacional retrospectivo	179	logMAR 0,32	121,8	logMAR 0,42	99,4	logMAR 0,40
Rego-Lorca et al., 2022 (Spain)	observacional retrospectivo	245	60,5 letras ETDRS	110,4	56,6 letras ETDRS	379,5	53,3 letras ETDRS

Tabla 14. Artículos en los que se ha estudiado la agudeza visual de pacientes con DMAEn antes y después del tiempo de demora en el tratamiento inducido por el confinamiento por COVID-19.^{155,171-179} AV: agudeza visual; FRB: Fight Retinal Blidness.

Discusión

Respecto a la magnitud de la pérdida visual existe más variabilidad en los resultados. Esto podría deberse en gran medida a la heterogeneidad que encontramos en relación con la duración de la demora sufrida por los pacientes. Stattin et al., por ejemplo, encontraron una pérdida visual durante el confinamiento de 2,2 letras ETDRS. La diferencia de 1,5 letras ETDRS respecto a nuestros hallazgos puede deberse al menor tiempo de demora del tratamiento en su muestra, donde la media de demora fue de 9 semanas frente a más de 15 semanas en nuestros pacientes.¹⁷¹ Algunos artículos no especifican el tiempo de demora exacto que sufrieron sus pacientes y, entre los que lo hacen, la mayoría describen un tiempo de demora inferior al de nuestra cohorte, que como se ha comentado fue de 110,4 días. En nuestro caso, nos pareció acertado ser más estrictos respecto a este criterio a la hora de incluir pacientes, ya que una pérdida en el seguimiento inferior o igual a 12 semanas podría no ser relevante en aquellos pacientes que, de forma habitual, siguen sus revisiones o reciben el tratamiento con esa frecuencia. Esta decisión fue afianzada por los resultados publicados por Douglas et al. que, tras comparar los cambios en AV entre unos pacientes con demoras inferiores a 6 semanas y otros con demoras superiores a 12 semanas, encontraron pérdidas visuales significativamente mayores entre los pacientes con demoras mayores a 12 semanas.¹⁹⁹ De forma similar, anteriormente, Teo et al. también encontraron que en pacientes con DMAE activa pese recibir tratamiento cada 6 semanas, aquellos en los que se extendía la frecuencia de tratamiento hasta 10-12 semanas mantenían agudezas visuales estables tras 6 meses de seguimiento, mientras que aquellos en los que el intervalo de tratamiento se extendía más allá de 12 semanas, presentaban mayor riesgo de disminución visual a corto plazo.²⁰⁰ Así pues, solo se incluyeron en nuestra muestra pacientes con un intervalo entre las visitas *Covid -1* y *Covid 0* igual o mayor a 12 semanas. Asimismo, una vez incluidos los pacientes, se calculó el tiempo de demora real para cada uno de ellos, como se ha explicado previamente. De no hacer este ajuste, en nuestra opinión, el tiempo de demora sería siempre sobreestimado, ya que parte del intervalo no es demora si no tiempo deliberadamente planeado de transcurso entre visitas.

En cuanto a la asociación entre el cambio en la agudeza a visual y otras variables, la presencia de fluido en las imágenes de OCT obtenidas en la última visita antes de la demora en el tratamiento (visita *Covid -1*) demostró una relación directamente proporcional con la pérdida de AV observada. Más concretamente, en estos pacientes la

presencia combinada de FSR y FIR supuso una pérdida visual significativamente mayor, con una pérdida de 5 letras ETDRS más de media, en comparación con aquellos ojos que solo presentaban FSR. Estos resultados son acordes a la literatura, donde la presencia de FIR se ha relacionado con un peor pronóstico visual a largo plazo, mientras que la persistencia de FSR aislado no parece afectar de forma tan negativa a los cambios en AV.^{201,202} Similarmente, Stone et al., en un estudio retrospectivo de 981 ojos en tratamiento anti-VEGF, de los que 681 ojos presentaban DMAEn, encontraron que entre los pacientes con DMAEn que sufrieron, debido a la pandemia, una demora en el tratamiento mayor a 8 semanas, aquellos que perdieron 5 o más letras tenían con mayor frecuencia FIR y FSR en las imágenes de OCT, mientras que entre aquellos que mantuvieron una AV estable había una mayor proporción de OCT sin fluido.¹⁷⁵

Otra variable que podría tener relación con el cambio en la visión de los pacientes es la propia AV antes del confinamiento. En nuestro estudio, la relación entre la AV en la visita *Covid* -1, antes de la demora en el tratamiento, y el número de letras ETDRS perdidas, demostró una tendencia hacia la significación estadística, sugiriendo que los pacientes con mejor AV basal tendrían más probabilidad de sufrir una mayor pérdida de visión. En esta misma línea, Gui-Shuang et al., en un análisis secundario de los datos del estudio CATT, mencionado anteriormente, informaron que una mejor AV basal predecía de forma significativa mayores pérdidas visuales tras 5 años de seguimiento.²⁰³ De forma similar, tanto en ensayos clínicos como en estudios en práctica clínica real, se ha descrito que los ojos con peores agudezas basales a menudo obtienen mayores ganancias en la visión.^{203,204} Esto puede achacarse en gran medida al llamado “efecto techo”, que hace referencia al menor margen de mejora que tienen los pacientes con agudezas visuales altas.^{205,206} En nuestra cohorte, los ojos que mejoraron la AV también tendían a tener peor visión en la visita previa al confinamiento. Por la contra, Stattin et al. no encontraron influencia significativa de la AV en la última visita antes de la pandemia por COVID-19 en la pérdida visual posterior.¹⁷¹

Como se ha comentado previamente, en los dos estudios en pacientes con DMAEn durante la pandemia por COVID-19 que no encontraron diferencias en la AV entre los pacientes que sufrieron demora y los que no, la AV antes de la pandemia era significativamente mayor en el grupo que no sufriría retraso en el tratamiento.^{155,177} Esto último puede haber minimizado la diferencia entre los grupos hasta impedir encontrar la significación estadística, ya que los pacientes con mejor AV, que tenían una mayor

Discusión

probabilidad de pérdida de visión y mayor margen en cuanto a la magnitud de esta pérdida, fueron los que más acudieron a las visitas, minimizando así el efecto de la demora. En cambio, aquellos con peores agudezas visuales, que fueron los que más demora sufrieron, tenían un menor riesgo y menor margen en cuanto a la pérdida de visión.

En cuanto al tipo de NVC, este no demostró relación con los cambios en AV en nuestros resultados. En su estudio, aunque con una amplia mayoría de pacientes con NVC de tipo 1 (79%), Stattin et al. tampoco encontraron una influencia estadísticamente significativa del tipo de NVC en la pérdida visual observada tras la demora en el tratamiento anti-VEGF.¹⁷¹ Jiang et al., sin embargo, tratando de identificar predictores de estabilidad en más de 200 pacientes con DMAEn en los que se interrumpió el tratamiento por la pandemia, concluyeron que aquellos con NVC de tipo 1 tenían mayor probabilidad de permanecer estables en comparación con aquellos con NVC de tipo 2 o de tipo 3.¹⁹⁶ Por otra parte, en un estudio realizado el año previo a la pandemia por COVID-19, Kim JN et al. encontraron que, pese a que la disminución del tamaño de la MNV tras el tratamiento anti-angiogénico era significativamente mayor en las MNV de tipo 2 que en las de tipo 1, no existían diferencias en los resultados en cuanto a AV entre estos pacientes.²⁰⁷ De forma similar, Yoneda et al. en un estudio multicéntrico incluyendo 500 pacientes naïve con DMAEn, compararon tres grupos diferenciados según el tipo de NVC: “DMAE típica” (incluyendo aquellos pacientes con MNV tipo 1 y tipo 2), “VCP” (NVC AT-1) y “RAP” (NVC tipo 3). Los autores describieron mejoría en la AV de los tres grupos tras un año de tratamiento, aunque esta no alcanzaba significación estadística en el grupo con NVC tipo 3, que por otra parte era el grupo con peor AV en el momento del diagnóstico.¹⁸⁹ Si bien en la literatura no se han descrito diferencias significativas en la AV de los pacientes con DMAEn según el tipo de neovascularización, ha de tenerse en cuenta que en nuestro estudio la proporción de pacientes con NVC de tipo 1 fue muy superior a los demás tipos de NVC, lo que podría haber impedido detectar diferencias existentes entre los grupos.

El régimen de tratamiento empleado tampoco se relacionó con diferencias en los resultados de AV en nuestra cohorte. Por la contra, en el estudio previamente comentado de Jiang et al., tras comparar 122 ojos en régimen de tratamiento *treat-and-extend* con 87 ojos en pauta *pro re nata*, los autores concluyeron que los pacientes que seguían el régimen *treat-and-extend* tenían mayor probabilidad de mantenerse estables tras la interrupción del tratamiento tanto a nivel funcional (AV) como anatómico (grosor central

de retina y aparición de fluido de novo). Cabe destacar que, en este grupo, el tiempo desde la última visita hasta el inicio de la pandemia fue significativamente menor que en el grupo de tratamiento en pauta *pro re nata*. Asimismo, el número de inyecciones recibidas desde el inicio del tratamiento hasta la última visita antes del inicio de la pandemia fue significativamente mayor en el grupo en pauta *treat-and-extend* que en el grupo en régimen *pro re nata*. En cuanto a la AV y los parámetros de OCT, no existían diferencias entre los grupos antes de la interrupción del tratamiento.¹⁹⁶ Evaluando esta posible relación del régimen de tratamiento con los resultados visuales, en una reciente revisión de la literatura incluyendo 15 ensayos clínicos aleatorizados y más de 7.700 pacientes, los autores encontraron evidencia de que el tratamiento anti-angiogénico en régimen de pauta fija mensual obtenía mejores resultados visuales que el régimen *pro re nata*, siendo esta diferencia estadísticamente significativa pero no clínicamente relevante, ya que era inferior a 2 letras ETDRS. En esta misma revisión, concluyeron que existía también evidencia, aunque con baja certeza, de que los regímenes *treat-and-extend* y en pauta fija conseguían resultados visuales similares. Los autores recalcan, como se ha comentado previamente, que el número de inyecciones que reciben los pacientes tratados en pauta *pro re nata* es mayor en los ensayos clínicos que en la práctica clínica, donde consideran que a menudo el tratamiento de estos pacientes es subóptimo.²⁰⁸ Ha de tenerse en cuenta también que, en la práctica clínica, los tratamientos en pauta fija no siempre son mensuales más allá de la fase de carga, si no que con frecuencia pueden ser bimestrales o con distinta cadencia según las características de cada paciente.

Con los distintos fármacos anti-angiogénicos, pese a que se han descrito diferencias en la respuesta anatómica en relación con la resolución del fluido, los resultados visuales obtenidos son similares en las distintas comparaciones entre ellos, tanto en ensayos clínicos como en estudios en práctica clínica real.^{124,126,182-184,197} En nuestros datos tampoco observamos relación entre el fármaco empleado y los cambios en AV. Igualmente, tras evaluar el efecto de la demora del tratamiento en 62 pacientes tratados con bevacizumab y 36 con aflibercept, Stattin et al. encontraron que no existía una influencia significativa del fármaco utilizado sobre los resultados visuales obtenidos.¹⁷¹

El tiempo de demora del tratamiento no se relacionó en nuestra cohorte con la magnitud de la pérdida de AV. En la literatura, Stattin et al. sí encontraron que la duración de la demora en el tratamiento afectaba de forma significativa a la pérdida visual observada un año más tarde. Sin embargo, como ya se ha comentado, el tiempo de demora medio en

Discusión

este estudio fue de 9 semanas, a diferencia de nuestro trabajo en el que sólo se incluyeron pacientes con 12 semanas o más de retraso en el tratamiento y la media del tiempo de demora fue mayor a 15 semanas.¹⁷¹ En un trabajo previo a la pandemia por COVID-19, en cierto modo premonitorio, los autores del estudio RAMPS concluyeron que un mayor tiempo de demora entre la detección de enfermedad activa y la instauración del tratamiento se asociaban con peor AV. En este caso se definió como demora en el tratamiento el no haber recibido tratamiento anti-angiogénico en dos o más visitas pese a haberse descrito enfermedad activa.²⁰⁹ No obstante, en este estudio se evaluó la relación entre demora y AV en los pacientes con enfermedad activa, a diferencia de nuestro trabajo, donde la asociación entre tiempo de demora y AV final se valoró teniendo en cuenta a todos los pacientes que sufrieron demora en el tratamiento, independientemente de la presencia o no de enfermedad activa en ese momento, pues este dato no podía conocerse dada la ausencia de los pacientes. De forma análoga a nuestros resultados, Montesel et al. tampoco encontraron diferencias significativas ni en la AV ni en los parámetros de OCT tras comparar los pacientes que sufrieron una demora de entre 8 y 16 semanas con aquellos cuya demora fue entre 17 y 32 semanas.¹⁷⁹

Una consideración importante respecto a los cambios en la AV es el concepto de “pérdida visual significativa”. A este respecto, ha de tenerse en cuenta que la repetibilidad de las pruebas de AV no es del 100%, por lo que cuando esta se mide de forma repetida en un mismo paciente, las agudeza visuales obtenidas tienden a ser diferentes aún sin que exista ninguna variación clínica real. Este concepto se denomina variabilidad test-retest. El método de Bland-Altman se ha utilizado a menudo para tratar de establecer a partir de qué magnitud de cambio en la AV puede considerarse que dicha variación es veraz y no solo debida a la variabilidad test-retest.^{210,211} Con este método, presuponiendo una especificidad del 95% a la prueba utilizada y una distribución normal de la variabilidad, se concluye que los cambios detectados son reales cuando la diferencia entre medidas es mayor a 1,96 desviaciones estándar. Sin embargo, como señalan Rosser et al., este método no tiene en cuenta la sensibilidad, siendo esta una característica importante de cualquier prueba diagnóstica. Así, en su artículo, estos autores tratan de determinar el nivel de sensibilidad al cambio en las medidas de AV usando la escala logMAR ETDRS, para conocer si los cambios en la AV medidos de esta manera reflejan variaciones clínicas reales o pueden atribuirse únicamente a errores en las mediciones. Finalmente, concluyen que cambios menores a 0,1 logMAR (5 letras ETDRS) no pueden distinguirse de forma

fehaciente de la ausencia de cambio.²¹² De forma similar, los ensayos clínicos en los que se comparan fármacos anti-angiogénicos para el tratamiento de la DMAEn, con frecuencia establecen la “no inferioridad” de una medicación frente a otra en la ausencia de diferencias mayores a 5 letras ETDRS entre los resultados visuales obtenidos con cada fármaco.^{184,192,213}

En cualquier caso, es difícil establecer qué grado de pérdida visual es o no real y relevante para cada paciente. Como describieron Brown y Lovie-Kitchin, cada paciente tiene un umbral de variabilidad diferente que afectará de manera particular a la sensibilidad de la prueba.²¹⁰ Teniendo en consideración todo lo anterior, podemos tratar de sopesar hasta dónde la pérdida visual observada, tanto en nuestros resultados como en los de la bibliografía publicada, tiene o no una repercusión realmente significativa en la función visual, y por extensión en la calidad de vida de nuestros pacientes. En nuestra muestra el 63% de las personas sufrió cambios iguales o inferiores a 5 letras ETDRS, el 29% disminuyó su visión en más de 5 letras ETDRS y el 8% ganó más de 5 letras ETDRS.

Sin embargo, no sólo la pérdida visual durante el periodo de demora del tratamiento es importante, sino que los cambios derivados de ella y su posible repercusión en la previamente mencionada “historia natural de la DMAEn tratada” o lo que es lo mismo, en la tasa de pérdida visual de estos pacientes, también podría ser relevante. La tasa de pérdida visual de nuestra cohorte de pacientes con DMAEn, que era de 1,6 letras ETDRS el año previo a la pandemia por COVID-19, se incrementó en el periodo de 171 días que trascurrieron entre las visitas anterior y posterior al confinamiento, hasta 8,6 letras ETDRS /año. Como veremos más adelante, este ritmo de pérdida no ha vuelto todavía a los valores previos al período de suspensión del tratamiento.

3.2 Actividad de la enfermedad en OCT

Tras los mencionados 110,4 días de retraso medio en el tratamiento anti-angiogénico, el porcentaje de nuestros pacientes con enfermedad activa, es decir, con presencia de fluido en las imágenes de OCT aumentó de 67% en la visita *Covid -1* a 80,4% en la visita *Covid 0*, siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Paralelamente, el grosor central de la retina aumentó también significativamente de 304,4 μm a 347,5 μm en las visitas *Covid -1* y *Covid 0*, respectivamente.

En relación con la presencia de DMAEn activa en las imágenes de OCT, varios autores han publicado resultados similares a los que nosotros encontramos. Montesel et al.,

Discusión

comparando un grupo de pacientes que continuó el tratamiento anti-angiogénico con aquellos que sufrieron una demora media de 17,4 semanas debido al confinamiento, encontraron que el porcentaje de OCT activo era significativamente mayor en este último grupo en la primera visita tras el inicio de la pandemia. Además, en este grupo, la tasa de OCT activo también aumentó significativamente tras el confinamiento en comparación con su última vista antes de la pandemia, mientras que en el grupo que continuó el tratamiento sin sufrir demora no hubo diferencias significativas.¹⁷⁹

De forma similar, tanto Sevik et al. en su cohorte de pacientes tratados con aflibercept en pauta *treat-and-extend*, como Zhao et al. entre sus pacientes tratados con ranibizumab, combercept o aflibercept en pauta *pro re nata*, encontraron que, tras el confinamiento, el ratio de OCT activo/inactivo en el grupo que sufrió demora en el tratamiento fue significativamente mayor que en el grupo que sí recibió las inyecciones de anti-angiogénico programadas.^{177,178} En estas dos publicaciones se evaluaron pacientes que seguían distinta pauta de tratamiento, aunque también con diferentes fármacos, encontrando resultados similares entre sí. Por la contra, Jiang et al., tras comparar un grupo de pacientes en régimen *treat-and-extend* con otro grupo en pauta *pro re nata*, todos ellos tratados con aflibercept, encontraron que, aunque no había diferencias en el porcentaje de OCT con fluido en la última visita antes del inicio de la pandemia entre los dos grupos, después de la demora en el tratamiento la aparición de fluido nuevo fue significativamente más frecuente en el grupo tratado en pauta *pro re nata* que en el de *treat-and-extend*.¹⁹⁶

Como era de esperar, y como vimos en nuestros resultados, la mayoría de publicaciones que lo analizaron encontraron que el grosor central de la retina aumentó también tras la demora en el tratamiento anti-angiogénico.^{173,178,179} No obstante, Allegrini et al. sostienen que el deterioro de la AV que sufrieron los pacientes después del confinamiento no se debe solamente a los cambios en el grosor central de la retina, ya que estos autores encontraron cifras de AV inferiores a las que habían predicho basándose en los valores de grosor central de la retina.¹⁷⁶

En cuanto al tipo de NVC, nuestros hallazgos son similares a los de Stattin et al., concluyendo que el tipo de NVC no influyó en el grado de disminución de la AV.¹⁷¹ Jiang et al., sin embargo, como se ha comentado previamente, encontraron que los pacientes con NVC de tipo 1 tenían mayor probabilidad de permanecer estables, tanto funcional como anatómicamente, que aquellos con NVC de tipo 2 o tipo 3.¹⁹⁶

La localización del fluido en la retina también se ha estudiado en relación con la repercusión de la demora en el tratamiento. A este respecto, Stone et al., aunque no ofrecen datos sobre las imágenes de OCT en las visitas previas la pandemia, encontraron que entre los pacientes con presencia combinada de FIR y FSR en la visita después del confinamiento fue más probable que ocurriese pérdida de AV mayor a 5 letras ETDRS y menos frecuente que la visión se mantuviese estable.¹⁷⁵ Esto es similar a lo que, como se ha descrito más arriba, encontramos en nuestra cohorte, donde la presencia combinada de FSR y FIR se asoció con una mayor pérdida visual en comparación con la presencia de únicamente FSR en las imágenes de OCT correspondientes a la última visita de los pacientes antes del inicio del confinamiento (visita *Covid -1*).

Asimismo, entre nuestros pacientes, la presencia combinada de FSR y FIR aumentó significativamente de 15,2% en la visita *Covid -1* a 25,6 % tras el confinamiento, mientras que la proporción de pacientes con únicamente FSR o FIR no demostró diferencias significativas entre las visitas. De forma similar, Zarranz-Ventura et al., en su estudio internacional multicéntrico en el seno del registro Fight Retinal Blindness, encontraron que en España el porcentaje de pacientes con presencia combinada de FSR y FIR o únicamente FIR aumentó un 3,1% 6 meses tras el confinamiento, mientras que el porcentaje de pacientes con solo FSR creció un 1,2%.¹⁷² Por otra parte, Kim et al., en un estudio retrospectivo que comparaba 54 pacientes con DMAEn que sufrieron una demora media de 1,48 meses en el tratamiento anti-angiogénico con 72 pacientes que no sufrieron retraso, encontraron que el porcentaje de pacientes tanto con FSR como con FIR en la primera visita tras el confinamiento era mayor en el grupo que había sufrido demora en el tratamiento.¹⁷⁴ También Zhao et al. compararon la presencia de FSR y de FIR en los pacientes que sufrieron demora en el tratamiento y en los que no, antes y después del confinamiento. Así, encontraron una diferencia significativa en el porcentaje de pacientes con FSR en el grupo que no sufrió demora, donde esta cifra disminuyó del 44% al 18,64%. En el resto de los grupos no hubo diferencias significativas. No analizaron entre sus pacientes la presencia combinada de FSR y FIR.¹⁷⁸ Igualmente, Allegrini et al., tras analizar 39 pacientes que sufrieron una demora media de 130 días en su tratamiento anti-angiogénico, no encontraron cambios significativos en la frecuencia de FSR ni de FIR observados en las imágenes de OCT previas y posteriores al confinamiento. Tampoco en este trabajo se describió un grupo de presencia combinada de FSR y FIR.¹⁷⁶ Jiang et al., por su parte, compararon la tasa de aparición de FIR tras la interrupción del tratamiento

Discusión

entre un grupo de pacientes tratados en pauta *pro re nata* y otro en régimen *treat-and-extend* sin encontrar diferencias estadísticamente significativas.¹⁹⁶

En otro análisis de las características anatómicas evaluadas mediante OCT, comparando aquellos pacientes que sí acudieron a las visitas frente a los que sufrieron demora en el seguimiento, Rush et al. describieron un grosor macular central previo a la pandemia significativamente mayor en el grupo de pacientes con DMAEn que sí acudieron a las visitas programadas, en comparación con aquellos del grupo con demora.¹⁷³ Así, sus resultados fueron similares a los descritos en el estudio multicéntrico de Arruabarrena et al., donde los pacientes con presencia de enfermedad activa antes del confinamiento tenían una probabilidad significativamente mayor de acudir a las citas que de interrumpir el tratamiento.¹⁵⁵ Esto último, a su vez, podría explicar que en sus resultados no encuentren una diferencia significativa en el cambio de AV tras el confinamiento entre los que continuaron el tratamiento y los que lo interrumpieron, puesto que si entre los pacientes que no acudieron a las visitas había menos proporción de enfermedad activa también sería menos acusada la pérdida visual que estos pacientes podrían sufrir. Sevik et al. y Montesel et al., por la contra, no encontraron diferencias significativas en el porcentaje de OCT activo antes de la pandemia entre los pacientes que más tarde acudirían a todas las visitas y aquellos que sufrirían demora a la hora de recibir el tratamiento anti-angiogénico.^{177,179}

4. Situación tras un año de tratamiento: visita *Covid /last*

En este último análisis, donde se trató de evaluar la recuperación tanto anatómica como funcional de los pacientes tras haber retomado el seguimiento después del periodo de demora, se incluyeron solo aquellos sujetos que completaron al menos 1 año de seguimiento desde la primera visita tras el confinamiento o visita *Covid 0*. Entre los 219 pacientes que completaron este seguimiento, el tiempo medio transcurrido entre las visitas *Covid 0* y *Covid /last* fue 379,5 días.

4.1 Agudeza visual

Después de un año de seguimiento y tratamiento ininterrumpidos, la AV de los pacientes que habían sufrido demora en el tratamiento anti-angiogénico seguía siendo inferior a la última registrada antes del inicio de la pandemia por COVID-19 y también peor que la de estos mismos pacientes en la visita *Covid 0*, la primera tras el confinamiento. Concretamente, la pérdida visual desde la visita *Covid -1* hasta la visita *Covid /last* fue de 7,2 letras ETDRS (de 60,5 a 53,3 letras ETDRS).

Sin embargo, como ya se ha comentado más arriba, sería incorrecto atribuir todo este deterioro visual a la demora en el tratamiento, pues existe lo que hemos denominado “historia natural de la DMAEn tratada”, que es responsable de parte de este detrimento. Dado que la tasa de pérdida visual antes de la pandemia era de 1,6 letras ETDRS /año, tras los 550 días que transcurrieron entre las visitas *Covid -1* y *Covid /last*, la pérdida visual esperada habría sido de 2,5 letras. Sin embargo, la AV disminuyó 7,2 letras, por lo que, de este empeoramiento, podríamos decir que 4,7 letras ETDRS son atribuibles a la suspensión temporal del tratamiento anti-angiogénico.

Teniendo en cuenta lo anterior, no se trata únicamente de la pérdida visual debida a la demora en el tratamiento, si no que el ritmo al que los pacientes van perdiendo visión por la “historia natural de la DMAEn tratada” también se ha visto alterado. Esta tasa de pérdida, que era de 1,6 letras ETDRS /año antes de la pandemia, aumentó hasta 8,6 letras ETDRS /año durante el periodo de confinamiento. Pero es que, además, tras un año de tratamiento, el ritmo de pérdida seguía siendo casi el doble al previo, encontrándose ahora en 3,1 letras ETDRS /año. Por desgracia, no encontramos en la bibliografía ningún otro trabajo que analice estos datos en relación con la “tasa de pérdida visual”.

Discusión

Sobre las consecuencias de la suspensión del tratamiento anti-angiogénico durante la pandemia en pacientes con DMAE, el estudio con el seguimiento más largo que encontramos en la bibliografía es el de Kim et al., en el que se incluyeron 126 pacientes que habían sufrido una demora media en el tratamiento de 1,48 meses.¹⁷⁴ Los autores ofrecen los resultados del seguimiento de estos pacientes hasta dos años después de retomar las visitas tras la pandemia. Así, encontraron que, pese a que la AV demostraba una disminución estadísticamente significativa tras el confinamiento y hasta seis meses después de retomar las visitas, estas diferencias dejaban de ser significativas a partir del año y hasta el final del seguimiento, dos años después. Si bien es cierto que la AV seguía siendo inferior a la previa al inicio del confinamiento.¹⁷⁴

Por otra parte, Stattin et al., tras un año de seguimiento después de retomar las citas programadas, describen, de forma similar a nuestros resultados, una pérdida final de AV de 4,1 letras ETDRS.¹⁷¹ En este trabajo, donde la demora media en el tratamiento fue de 61,1 días, los investigadores encontraron que ni el número de visitas ni el número de inyecciones intravítreas realizadas durante el año posterior a la pandemia afectaban de forma significativa a la AV final. Sin embargo, la duración del tiempo de demora sí demostró afectar de forma significativa a la AV final.¹⁷¹ Esto podría explicar la pérdida visual algo menor en estos resultados que en los nuestros, dado el mayor tiempo de demora en nuestra cohorte (110,4 días frente a 61,1 días de media).

Otros trabajos, aunque con seguimientos algo más cortos, encuentran resultados similares. Zarranz et al. y Arruabarrena et al., por ejemplo, encontraron agudezas visuales tras seis meses de seguimiento que seguían siendo inferiores a las previas a la pandemia.^{155,172} Si bien es cierto que Arruabarrena et al. describen que el 48,1% de sus pacientes mantuvieron visiones con cambios menores a ± 5 letras ETDRS tras seis meses de seguimiento. Sin embargo, también ha de tenerse en cuenta que, en este trabajo, el grupo de pacientes que sí acudió a las visitas y no sufrió demora en el tratamiento presentaba una AV significativamente mayor y un porcentaje de OCT activo significativamente mayor que el grupo que sí tuvo retraso a la hora de recibir el tratamiento anti-angiogénico, lo que podría afectar los resultados. Al tener el grupo demorado peores agudezas visuales pero también menor porcentaje de OCT activo, estos pacientes serán menos susceptibles a sufrir cambios tanto en visión como en tasa de actividad de la enfermedad medida por OCT. Por desgracia, en ninguno de estos dos artículos se detalla el tiempo concreto de demora en el tratamiento.^{155,172}

Asimismo, también después de un seguimiento de seis meses tras terminar el confinamiento, Rush et al. hallaron agudezas visuales significativamente menores en el grupo que había sufrido demora mayor o igual a seis semanas en el tratamiento anti-angiogénico, en comparación con aquellos que sí acudieron a sus visitas durante la pandemia.¹⁷³

Así pues, si bien la disminución visual una vez retomado el tratamiento durante varios meses no ha sido tan severa, manteniéndose en muchos casos por debajo de 5 letras ETDRS, la AV de los pacientes, por lo general, sigue siendo inferior a la previa al inicio de la pandemia. Pero además de lo anterior, hemos de tener en cuenta la posible repercusión a largo plazo de una “tasa de pérdida visual” que se ha visto acelerada a raíz de esta interrupción en el tratamiento anti-angiogénico. De los distintos factores estudiados que podrían afectar a la magnitud de la pérdida visual ocasionada, parece que la duración de la suspensión del tratamiento es el que mayor efecto ejerce sobre los cambios en la AV observados.^{155,171-174}

4.2 Actividad de la enfermedad en OCT

En nuestra cohorte, el porcentaje de pacientes con OCT clasificado como “activo”, es decir, con presencia de fluido, disminuyó significativamente tras un año de tratamiento ininterrumpido, alcanzando valores inferiores a los observados antes de la pandemia. Concretamente los pacientes con presencia de sólo FSR fueron los que alcanzaron valores más bajos en cuanto a porcentaje de OCT activo, significativamente menor al descrito antes del confinamiento. Aquellos que presentaban presencia combinada de FSR y FIR o sólo FIR recobraron valores similares a los previos, sin diferencias estadísticamente significativas respecto a los datos de la visita *Covid -1*. Paralelamente, el grosor central de la retina también disminuyó significativamente hasta alcanzar valores similares a los encontrados antes del inicio del confinamiento.

En la bibliografía, encontramos menos artículos que, además de los cambios funcionales, en cuanto a AV, analicen también los cambios anatómicos detectados en las imágenes de OCT. Una vez más, el trabajo del Kim et al. es también el que ofrece el seguimiento más largo entre aquellos que analizan la repercusión de la suspensión del tratamiento anti-angiogénico a nivel anatómico.¹⁷⁴ En sus resultados, de forma equivalente a los nuestros, el grosor central de la retina aumentó significativamente tras la pandemia, pero recobró valores similares a los previos al confinamiento tras un año de seguimiento y tratamiento.

Discusión

Asimismo, la presencia de FSR y FIR en las imágenes de OCT, tras haber aumentado significativamente después de la suspensión del tratamiento, recobró también cifras semejantes a las anteriores a la pandemia tras un año de seguimiento en el caso del FSR y tras seis meses en cuanto al FIR.¹⁷⁴

Otros trabajos que evaluaron los cambios anatómicos en los pacientes con DMAE tras la pandemia tienen tiempos de seguimiento algo más cortos. Zarranz et al., tras seis meses de tratamiento después del confinamiento, describieron un porcentaje de OCT activo que seguía siendo discretamente superior al observado antes de la pandemia.¹⁷² De forma similar, Rush et al., encontraron también que el grosor central de la retina, aunque había disminuido respecto a la visita inmediatamente posterior al confinamiento, seis meses después del mismo seguía siendo mayor al medido antes de la pandemia.¹⁷³ Es posible que, de haber continuado durante unos meses más el seguimiento, estos trabajos hubiesen observado valores cada vez más cercanos a los previos a la pandemia, como ocurrió en nuestra cohorte y en la de Kim et al.¹⁷⁴ Así ocurrió también en las muestras de pacientes de Yeter et al. y Montesel et al., que pese a un seguimiento más corto, tras 3,5 desde el fin del confinamiento, encontraron que las cifras de grosor central de la retina y el porcentaje de OCT con presencia de fluido habían vuelto a valores que no mostraban diferencias significativas respecto a los previos a la pandemia por COVID-19.^{179,214}

4.3 Inyecciones intravítreas

La media de inyecciones intravítreas recibidas por los pacientes de nuestra cohorte entre las visitas *Covid 0* y *Covid /last* fue significativamente mayor a las recibidas por estos mismos pacientes durante el año previo a la pandemia. Este aumento fue sobre todo debido al mayor número de inyecciones administradas durante el primer trimestre después de reiniciar el seguimiento tras el confinamiento.

Entre los artículos que describen este dato, Zarranz et al. y Rush et al. refieren un menor número de inyecciones intravítreas después del confinamiento, lo que podría explicar las diferencias con nuestros resultados, ya que en sus trabajos el porcentaje de OCT activo sigue siendo mayor al previo a la pandemia tras seis meses de tratamiento después del confinamiento.^{172,173} Stattin et al, en cambio, de forma similar a nuestro estudio, describen una mayor frecuencia de inyecciones intravítreas tras el periodo de demora en el tratamiento anti-angiogénico.¹⁷¹

Limitaciones de nuestro estudio

Limitaciones de nuestro estudio

Esta Tesis Doctoral fue diseñada para tratar de obtener los resultados más fidedignos, intentando aportar en todo caso la mayor evidencia científica posible. Sin embargo, existen algunas limitaciones que se exponen a continuación.

En primer lugar, si bien los resultados observados se compararon con la historia natural de la enfermedad, no se realizaron comparaciones con un grupo control que no hubiera sufrido demora en el seguimiento. Esto se debe a que la gran mayoría de los pacientes en nuestro entorno sí experimentaron demora por el confinamiento, haciendo imposible reunir un grupo control con un tamaño muestral suficiente.

Otra limitación de nuestro estudio es la baja representación de la VCP en nuestra muestra que, aunque en nuestro entorno este es también el subtipo de NVC menos frecuente, ha impedido establecer hipótesis de trabajo respecto a estos pacientes.

Integración de los resultados y posible aplicación a la práctica clínica

Integración de los resultados y posible aplicación a la práctica clínica

En base a los resultados obtenidos en nuestro estudio, en caso de un nuevo confinamiento o dificultad de acceso a las consultas, ya sea a nivel global o individual (por ejemplo, en caso de un ingreso largo), de los pacientes con DMAEn, los esfuerzos de seguimiento deberían ser dirigidos a priorizar los casos en que el OCT previo mostrase combinación de líquido intra y subretiniano, ya que estos pacientes son los que están en máximo riesgo de pérdida visual en caso de no cumplimiento de visitas. En los demás pacientes y en intervalos semejantes a los estudiados en el presente trabajo, la pérdida de visión esperada podría llegar a ser asumible considerando los riesgos para la vida que implicaba el forzar la asistencia de estos pacientes. Habría pues de valorarse, llegado el caso, el balance entre el riesgo y el beneficio (principalmente la magnitud de pérdida visual que podría evitarse) según la situación.

Por otra parte, el análisis de este trabajo subraya una de las principales limitaciones existentes en el tratamiento actual de la DMAEn: la elevada carga de inyecciones intravítreas y visitas clínicas necesarias para mantener un buen control de la enfermedad a largo plazo. Esta realidad ya está motivando el desarrollo de nuevas terapias que permitan una mayor durabilidad del efecto farmacológico, minimizando la frecuencia de administración y mejorando así la adhesión terapéutica. Por un lado, los nuevos fármacos anti-VEGF faricimab y aflibercept 8 mg han demostrado que permiten extensiones en los intervalos de tratamiento de hasta 16 semanas en los ensayos clínicos y mayores incluso en práctica clínica real. Además, han surgido nuevos enfoques diferentes a las moléculas convencionales, como la terapia génica, que busca la producción intraocular sostenida de proteínas anti-angiogénicas mediante la transducción de células retinianas utilizando vectores virales, o los fármacos inhibidores de tirosina quinasa (TKIs), que están siendo evaluados por su capacidad para bloquear múltiples vías de señalización implicadas en la angiogénesis a nivel ocular.

Conclusiones

Conclusiones

1.- La suspensión del tratamiento anti-angiogénico en pacientes con DMAEn durante tres o más meses conlleva pérdidas visuales estadística significativas añadidas al detrimento basal en estos pacientes debido a la “historia natural de la DMAEn tratada”.

2.- La situación funcional de los pacientes con DMAEn que han sufrido demoras de tres o más meses en el tratamiento anti-angiogénico no se recupera tras un año de tratamiento y seguimiento ininterrumpidos.

La tasa de pérdida visual asociada a la “historia natural de la DMAEn tratada” aumenta tras la suspensión temporal del tratamiento anti-angiogénico durante tres o más meses y no recupera los valores previos tras un año de tratamiento y seguimiento ininterrumpidos.

4.- La suspensión del tratamiento anti-angiogénico durante tres o más meses en pacientes con DMAEn aumenta la probabilidad de presentar signos de actividad de la enfermedad en las imágenes de OCT.

5.- La situación anatómica de los pacientes con DMAEn que han sufrido demoras de tres o más meses en el tratamiento anti-angiogénico recupera los valores previos tras un año de seguimiento y tratamiento ininterrumpidos.

6.- Los pacientes con presencia de FIR y FSR combinada en las imágenes de OCT son los que presentan un mayor riesgo de pérdida visual asociada a la suspensión temporal del tratamiento anti-angiogénico.

7.- El tipo de NVC, el fármaco anti-angiogénico utilizado, el régimen empleado y el tiempo de demora entre visitas no demostraron relación con los cambios en AV.

8.- El factor que presenta una mayor asociación con la magnitud de la pérdida visual ocasionada por la demora en el tratamiento anti-angiogénico en pacientes con DMAEn es la duración de la suspensión del tratamiento.

Bibliografía

Bibliografía

1. OBJETIVO DMAE. SITUACIÓN ACTUAL Y PROPUESTAS DE MEJORA PARA LA ATENCIÓN SOCIOSANITARIA DE LA DMAE. https://www.novartis.com/es-es/sites/novartis_es/files/2022-03/Objetivo-DMAE-Informe-Interactivo_1.pdf. Published 2020.
2. Abraldes MJ, Calvo P, Gámez Lechuga M, et al. Burden of Disease Study of Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration in Spain. *Ophthalmol Ther*. 2024;13(7):1925-1935. doi:10.1007/s40123-024-00960-9
3. Pablo L, Garay-Aramburu G, García Layana A, et al. Assessing the economic burden of vision loss and irreversible legal blindness in Spain (2021–2030): a societal perspective. *Health Econ Rev*. 2024;14(1):70. doi:10.1186/s13561-024-00546-y
4. Xu D, Starr MR, Boucher N, et al. Real-world vitreoretinal practice patterns during the 2020 COVID-19 pandemic: a nationwide, aggregated health record analysis. *Curr Opin Ophthalmol*. 2020;31(5):427-434. doi:10.1097/ICU.0000000000000692
5. González IS, Valle HA, Abejez LG, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on visits to the hospital emergency service in two hospitals in Spain, from March 14, 2020 to June 21, 2020. *Intern Emerg Med*. 2023;18(7):2093-2103. doi:10.1007/s11739-023-03328-2
6. Brant AR, Pershing S, Hess O, et al. The Impact of COVID-19 on Missed Ophthalmology Clinic Visits. *Clin Ophthalmol*. 2021;15:4645-4657. doi:10.2147/OPHTH.S341739
7. Kaufman PL, Alm A. *Adler's Physiology of the Eye*. 10th ed. St. Louis: Mosby; 2003.
8. Jager RD, Mieler WF, Miller JW. Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2606-2617. doi:10.1056/NEJMra0801537
9. Sachdeva RP. Functional anatomy of macula and diagnostic procedures for macular function in clear media. *Indian J Ophthalmol*. 1983;31(3):105-107. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6676190>.
10. APPLE DJ. Anatomy and Histopathology of the Macular Region. *Int Ophthalmol Clin*. 1981;21(3):1-9. doi:10.1097/00004397-198102130-00003
11. Kamermans M, Fahrenfort I, Schultz K, Janssen-Bienhold U, Sjoerdsma T, Weiler R. Hemichannel-Mediated Inhibition in the Outer Retina. *Science (80-)*. 2001;292(5519):1178-1180. doi:10.1126/science.1060101
12. Armadá Maresca F, Fonseca Sandomingo A, Encinas Martín JL, et al. *Patología y Cirugía de La Mácula. LXXXVI Ponencia Oficial de La Sociedad Española de Oftalmología 2010*. (Sociedad Española de Oftalmología, ed.). Madrid: Industria gráfica MAE, S.L.; 2010.
13. Escalada F, Fonollosa A, García-Arumí J. *Patología Macular. Diagnóstico y Tratamiento*. (Euromedice, ed.). Ediciones Médicas S.L.; 2008.
14. Borrelli E, Sarraf D, Freund KB, Sadda SR. OCT angiography and evaluation of the choroid and choroidal vascular disorders. *Prog Retin Eye Res*. 2018;67:30-55. doi:10.1016/j.preteyeres.2018.07.002

15. Booij JC, Baas DC, Beisekeeva J, Gorgels TGMF, Bergen AAB. The dynamic nature of Bruch's membrane. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29(1):1-18. doi:10.1016/j.preteyeres.2009.08.003
16. Hogan MJ, Alvarado JA WJ. *Histology of the Human Eye.* Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1971.
17. Sung CH, Chuang JZ. The cell biology of vision. *J Cell Biol.* 2010;190(6):953-963. doi:10.1083/jcb.201006020
18. Curcio CA, Sloan KR, Kalina RE, Hendrickson AE. Human Photoreceptor Topography. *J Comp Neurol.* 1990;292:497-523.
19. de Jong PTVM. Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355(14):1474-1485. doi:10.1056/NEJMra062326
20. Gass JDM. Drusen and Disciform Macular Detachment and Degeneration. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1972;70:409-436. doi:10.1001/archopht.1973.01000050208006
21. Jabbehdari S, Oganov AC, Rezagholi F, et al. Age-related macular degeneration and neurodegenerative disorders: Shared pathways in complex interactions. *Surv Ophthalmol.* 2024;69(3):303-310. doi:10.1016/j.survophthal.2023.11.003
22. Kaarniranta K, Salminen A, Haapasalo A, Soininen H, Hiltunen M. Age-Related Macular Degeneration (AMD): Alzheimer's Disease in the Eye? *J Alzheimer's Dis.* 2011;24(4):615-631. doi:10.3233/JAD-2011-101908
23. Bhutto I, Luttu G. Understanding age-related macular degeneration (AMD): Relationships between the photoreceptor/retinal pigment epithelium/Bruch's membrane/choriocapillaris complex. *Mol Aspects Med.* 2012;33(4):295-317. doi:10.1016/j.mam.2012.04.005
24. Mustafi D, Engel AH, Palczewski K. Structure of cone Photoreceptors. *Prog Retin Eye Res.* 2009;28(4):289-302. doi:10.1016/j.preteyeres.2009.05.003
25. Country MW. Retinal metabolism: A comparative look at energetics in the retina. *Brain Res.* 2017;1672(July):50-57. doi:10.1016/j.brainres.2017.07.025
26. Schmidt K-G, Bergert H, Funk R. Neurodegenerative Diseases of the Retina and Potential for Protection and Recovery. *Curr Neuropharmacol.* 2008;6(2):164-178. doi:10.2174/157015908784533851
27. HOGAN MJ. Ultrastructure of the choroid. Its role in the pathogenesis of chorioretinal disease. *Trans Pac Coast Otoophthalmol Soc Annu Meet.* 1961;42:61-87. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13908216>.
28. Priore LV Del, Geng L, Tezel TH, Kaplan HJ. Extracellular matrix ligands promote RPE attachment to inner Bruch's membrane. *Curr Eye Res.* 2002;25(2):79-89. doi:10.1076/ceyr.25.2.79.10158
29. Wangsa-Wirawan ND, Linsenmeier RA. Retinal oxygen: fundamental and clinical aspects. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960).* 2003;121(4):547-557. doi:10.1001/archopht.121.4.547
30. Hageman G. An Integrated Hypothesis That Considers Drusen as Biomarkers of Immune-Mediated Processes at the RPE-Bruch's Membrane Interface in Aging and Age-

- Related Macular Degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2001;20(6):705-732.
doi:10.1016/S1350-9462(01)00010-6
31. McLeod DS, Lefer DJ, Merges C, Luttj GA. Enhanced expression of intracellular adhesion molecule-1 and P-selectin in the diabetic human retina and choroid. *Am J Pathol.* 1995;147(3):642-653. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7545873>.
 32. Ramrattan RS, van der Schaft TL, Mooy CM, de Bruijn WC, Mulder PG, de Jong PT. Morphometric analysis of Bruch's membrane, the choriocapillaris, and the choroid in aging. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35(6):2857-2864.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8188481>.
 33. Grunwald JE, Hariprasad SM, DuPont J. Effect of Aging on Foveolar Choroidal Circulation. *Arch Ophthalmol.* 1998;116(2). doi:10.1001/archoph.116.2.150
 34. Stefánsson E, Geirsdóttir Á, Sigurdsson H. Metabolic physiology in age related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2011;30(1):72-80.
doi:10.1016/j.preteyeres.2010.09.003
 35. Green WR. Histopathology of age-related macular degeneration. *Mol Vis.* 1999;5:27.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10562651>.
 36. Green WR, Enger C. Age-related macular degeneration histopathologic studies. The 1992 Lorenz E. Zimmerman Lecture. *Ophthalmology.* 1993;100(10):1519-1535.
doi:10.1016/s0161-6420(93)31466-1
 37. Ban N, Shinojima A, Negishi K, Kurihara T. Drusen in AMD from the Perspective of Cholesterol Metabolism and Hypoxic Response. *J Clin Med.* 2024;13(9).
doi:10.3390/jcm13092608
 38. Spaide RF, Curcio CA. DRUSEN CHARACTERIZATION WITH MULTIMODAL IMAGING. *Retina.* 2010;30(9):1441-1454. doi:10.1097/IAE.0b013e3181ee5ce8
 39. De Jong PTVM. Elusive drusen and changing terminology of AMD. *Eye (Lond).* 2018;32(5):904-914. doi:10.1038/eye.2017.298
 40. Anderson DH, Radeke MJ, Gallo NB, et al. The pivotal role of the complement system in aging and age-related macular degeneration: Hypothesis re-visited. *Prog Retin Eye Res.* 2010;29(2):95-112. doi:10.1016/j.preteyeres.2009.11.003
 41. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, et al. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol.* 1995;39(5):367-374. doi:10.1016/S0039-6257(05)80092-X
 42. Klein R, Meuer SM, Myers CE, et al. Harmonizing the Classification of Age-related Macular Degeneration in the Three-Continent AMD Consortium. *Ophthalmic Epidemiol.* 2014;21(1):14-23. doi:10.3109/09286586.2013.867512
 43. A Simplified Severity Scale for Age-Related Macular Degeneration. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(11):1570. doi:10.1001/archoph.123.11.1570
 44. Mitchell P, Liew G, Gopinath B, Wong TY. Age-related macular degeneration. *Lancet.* 2018;392(10153):1147-1159. doi:10.1016/S0140-6736(18)31550-2
 45. Ricci F, Bandello F, Navarra P, Staurenghi G, Stumpp M, Zarbin M. Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Therapeutic Management and New-Upcoming

- Approaches. *Int J Mol Sci.* 2020;21(21). doi:10.3390/ijms21218242
46. Wang H, Hartnett ME. Regulation of signaling events involved in the pathophysiology of neovascular AMD. *Mol Vis.* 2016;22:189-202. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27013848>.
 47. Heloterä H, Kaarniranta K. A Linkage between Angiogenesis and Inflammation in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Cells.* 2022;11(21). doi:10.3390/cells11213453
 48. Jung JJ, Chen CY, Mrejen S, et al. The Incidence of Neovascular Subtypes in Newly Diagnosed Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2014;158(4):769-779.e2. doi:10.1016/j.ajo.2014.07.006
 49. McHugh KJ, Li D, Wang JC, et al. Computational modeling of retinal hypoxia and photoreceptor degeneration in patients with age-related macular degeneration. *PLoS One.* 2019;14(6):e0216215. doi:10.1371/journal.pone.0216215
 50. Spaide RF, Jaffe GJ, Sarraf D, et al. Consensus Nomenclature for Reporting Neovascular Age-Related Macular Degeneration Data: Consensus on Neovascular Age-Related Macular Degeneration Nomenclature Study Group. *Ophthalmology.* 2020;127(5):616-636. doi:10.1016/j.ophtha.2019.11.004
 51. Carmeliet P, Jain RK. Molecular mechanisms and clinical applications of angiogenesis. *Nature.* 2011;473(7347):298-307. doi:10.1038/nature10144
 52. Koch S, Tugues S, Li X, Gualandi L, Claesson-Welsh L. Signal transduction by vascular endothelial growth factor receptors. *Biochem J.* 2011;437(2):169-183. doi:10.1042/BJ20110301
 53. Strauss O. The Retinal Pigment Epithelium in Visual Function. *Physiol Rev.* 2005;85(3):845-881. doi:10.1152/physrev.00021.2004
 54. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular Endothelial Growth Factor in Ocular Fluid of Patients with Diabetic Retinopathy and Other Retinal Disorders. *N Engl J Med.* 1994;331(22):1480-1487. doi:10.1056/NEJM199412013312203
 55. de Carlo TE, Bonini Filho MA, Chin AT, et al. Spectral-Domain Optical Coherence Tomography Angiography of Choroidal Neovascularization. *Ophthalmology.* 2015;122(6):1228-1238. doi:10.1016/j.ophtha.2015.01.029
 56. Freund KB, Zweifel SA, Engelbert M. Do We Need a New Classification for Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration? *Retina.* 2010;30(9):1333-1349. doi:10.1097/IAE.0b013e3181e7976b
 57. Kim JH, Chang YS, Kim JW, Kim CG, Lee DW. Age-related differences in the prevalence of subtypes of Neovascular age-related macular degeneration in the first diagnosed eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2019;257(5):891-898. doi:10.1007/s00417-018-04228-4
 58. Maruko I, Iida T, Saito M, Nagayama D, Saito K. Clinical Characteristics of Exudative Age-related Macular Degeneration in Japanese Patients. *Am J Ophthalmol.* 2007;144(1). doi:10.1016/j.ajo.2007.03.047
 59. Zawinka C, Ergun E, Stur M. Prevalence of patients presenting with neovascular age-related macular degeneration in an urban population. *Retina.* 2005;25(3):324-331.

doi:10.1097/00006982-200504000-00012

60. Inoue M, Jung JJ, Balaratnasingam C, et al. A Comparison Between Optical Coherence Tomography Angiography and Fluorescein Angiography for the Imaging of Type 1 Neovascularization. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2016;57(9):OCT314. doi:10.1167/iovs.15-18900
61. de Oliveira Dias JR, Zhang Q, Garcia JMB, et al. Natural History of Subclinical Neovascularization in Nonexudative Age-Related Macular Degeneration Using Swept-Source OCT Angiography. *Ophthalmology*. 2018;125(2):255-266. doi:10.1016/j.ophtha.2017.08.030
62. Querques G, Srour M, Massamba N, et al. Functional Characterization and Multimodal Imaging of Treatment-Naïve “Quiescent” Choroidal Neovascularization. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 2013;54(10):6886. doi:10.1167/iovs.13-11665
63. Sarks SH. New vessel formation beneath the retinal pigment epithelium in senile eyes. *Br J Ophthalmol*. 1973;57(12):951-965. doi:10.1136/bjo.57.12.951
64. Dansingani KK, Gal-Or O, Sadda SR, Yannuzzi LA, Freund KB. Understanding aneurysmal type 1 neovascularization (polypoidal choroidal vasculopathy): a lesson in the taxonomy of “expanded spectra” - a review. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2018;46(2):189-200. doi:10.1111/ceo.13114
65. Cheung CMG, Lai TYY, Ruamviboonsuk P, et al. Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Ophthalmology*. 2018;125(5):708-724. doi:10.1016/j.ophtha.2017.11.019
66. Sho K. Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(10):1392. doi:10.1001/archophth.121.10.1392
67. SPAIDE RF, YANNUZZI LA, SLAKTER JS, SORENSON J, ORLACH DA. INDOCYANINE GREEN VIDEOANGIOGRAPHY OF IDIOPATHIC POLYPOIDAL CHOROIDAL VASCULOPATHY. *Retina*. 1995;15(2):100-110. doi:10.1097/00006982-199515020-00003
68. Subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Guidelines for evaluation and treatment in the macular photocoagulation study. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 1991;109(9):1242-1257. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1718252>.
69. Grossniklaus H, Gass JD. Clinicopathologic correlations of surgically excised type 1 and type 2 submacular choroidal neovascular membranes. *Am J Ophthalmol*. 1998;126(1):59-69. doi:10.1016/S0002-9394(98)00145-7
70. Dolz-Marco R, Phasukkijwatana N, Sarraf D, Freund KB. REGRESSION OF TYPE 2 NEOVASCULARIZATION INTO A TYPE 1 PATTERN AFTER INTRAVITREAL ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR THERAPY FOR NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *Retina*. 2017;37(2):222-233. doi:10.1097/IAE.0000000000001279
71. YANNUZZI LA, NEGRÃO S, IIDA T, et al. RETINAL ANGIOMATOUS PROLIFERATION IN AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *Retina*. 2001;21(5):416-434. doi:10.1097/00006982-200110000-00003
72. Lee J, Kim M, Lee CS, et al. DRUSEN SUBTYPES AND CHOROIDAL CHARACTERISTICS IN ASIAN EYES WITH TYPICAL NEOVASCULAR AGE-

- RELATED MACULAR DEGENERATION. *Retina*. 2020;40(3):490-498.
doi:10.1097/IAE.0000000000002419
73. Hogg RE, Chakravarthy U. Visual function and dysfunction in early and late age-related maculopathy. *Prog Retin Eye Res*. 2006;25(3):249-276.
doi:10.1016/j.preteyeres.2005.11.002
 74. Sarks SH, Arnold JJ, Killingsworth MC, Sarks JP. Early drusen formation in the normal and aging eye and their relation to age related maculopathy: a clinicopathological study. *Br J Ophthalmol*. 1999;83(3):358-368. doi:10.1136/bjo.83.3.358
 75. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science*. 1991;254(5035):1178-1181. doi:10.1126/science.1957169
 76. Mowatt G, Hernández R, Castillo M, et al. Optical coherence tomography for the diagnosis, monitoring and guiding of treatment for neovascular age-related macular degeneration: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess (Rockv)*. 2014;18(69):1-254. doi:10.3310/hta18690
 77. Medical Advisory Secretariat. Optical coherence tomography for age-related macular degeneration and diabetic macular edema: an evidence-based analysis. *Ont Health Technol Assess Ser*. 2009;9(13):1-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23074517>.
 78. Spaide RF, Koizumi H, Pozonni MC. Enhanced Depth Imaging Spectral-Domain Optical Coherence Tomography. *Am J Ophthalmol*. 2008;146(4):496-500.
doi:10.1016/j.ajo.2008.05.032
 79. Keane PA, Patel PJ, Liakopoulos S, Heussen FM, Sadda SR, Tufail A. Evaluation of Age-related Macular Degeneration With Optical Coherence Tomography. *Surv Ophthalmol*. 2012;57(5):389-414. doi:10.1016/j.survophthal.2012.01.006
 80. Wong WL, Su X, Li X, et al. Global prevalence of age-related macular degeneration and disease burden projection for 2020 and 2040: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Heal*. 2014;2(2):e106-e116. doi:10.1016/S2214-109X(13)70145-1
 81. NOVOTNY HR, ALVIS DL. A Method of Photographing Fluorescence in Circulating Blood in the Human Retina. *Circulation*. 1961;24(1):82-86. doi:10.1161/01.CIR.24.1.82
 82. Yannuzzi LA, Rohrer KT, Tindel LJ, et al. Fluorescein Angiography Complication Survey. *Ophthalmology*. 1986;93(5):611-617. doi:10.1016/S0161-6420(86)33697-2
 83. Bae K, Noh SR, Kang SW, Kim ES, Yu S-Y. Angiographic Subtypes of Neovascular Age-related Macular Degeneration in Korean: A New Diagnostic Challenge. *Sci Rep*. 2019;9(1):9701. doi:10.1038/s41598-019-46235-3
 84. Owens SL. Indocyanine green angiography. *Br J Ophthalmol*. 1996;80(3):263-266.
doi:10.1136/bjo.80.3.263
 85. Cohen SY, Dubois L, Quentel G, Gaudric A. Is Indocyanine Green Angiography Still Relevant? *Retina*. 2011;31(2):209-221. doi:10.1097/IAE.0b013e31820a69db
 86. Jia Y, Bailey ST, Hwang TS, et al. Quantitative optical coherence tomography angiography of vascular abnormalities in the living human eye. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(18):E2395-402. doi:10.1073/pnas.1500185112
 87. Spaide RF, Klancnik JM, Cooney MJ. Retinal Vascular Layers Imaged by Fluorescein

- Angiography and Optical Coherence Tomography Angiography. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(1):45. doi:10.1001/jamaophthalmol.2014.3616
88. Koustenis A, Harris A, Gross J, Januleviciene I, Shah A, Siesky B. Optical coherence tomography angiography: an overview of the technology and an assessment of applications for clinical research. *Br J Ophthalmol.* 2017;101(1):16-20. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-309389
 89. Jia Y, Morrison JC, Tokayer J, et al. Quantitative OCT angiography of optic nerve head blood flow. *Biomed Opt Express.* 2012;3(12):3127. doi:10.1364/BOE.3.003127
 90. Spaide RF, Curcio CA. Evaluation of Segmentation of the Superficial and Deep Vascular Layers of the Retina by Optical Coherence Tomography Angiography Instruments in Normal Eyes. *JAMA Ophthalmol.* 2017;135(3):259. doi:10.1001/jamaophthalmol.2016.5327
 91. Yeo JH, Chung H, Kim JT. Swept-Source Optical Coherence Tomography Angiography According to the Type of Choroidal Neovascularization. *J Clin Med.* 2019;8(9):1272. doi:10.3390/jcm8091272
 92. Klein R, Klein BEK, Linton KLP, De Mets DL. The Beaver Dam Eye Study: Visual Acuity. *Ophthalmology.* 1991;98(8):1310-1315. doi:10.1016/S0161-6420(91)32137-7
 93. Joachim N, Mitchell P, Burlutsky G, Kifley A, Wang JJ. The Incidence and Progression of Age-Related Macular Degeneration over 15 Years. *Ophthalmology.* 2015;122(12):2482-2489. doi:10.1016/j.ophtha.2015.08.002
 94. Klaver CCW, Assink JJM, Van Leeuwen R, et al. Incidence and progression rates of age-related maculopathy: The Rotterdam Study. *Investig Ophthalmol Vis Sci.* 2001;42(10):2237-2241.
 95. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol.* 2010;10(1):31. doi:10.1186/1471-2415-10-31
 96. Smith W, Assink J, Klein R, et al. Risk factors for age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2001;108(4):697-704. doi:10.1016/S0161-6420(00)00580-7
 97. Mitchell P. Smoking and the 5-Year Incidence of Age-Related Maculopathy. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(10):1357. doi:10.1001/archopht.120.10.1357
 98. Adams MKM, Chong EW, Williamson E, et al. 20/20--Alcohol and Age-related Macular Degeneration: The Melbourne Collaborative Cohort Study. *Am J Epidemiol.* 2012;176(4):289-298. doi:10.1093/aje/kws004
 99. Lambert NG, ElShelmani H, Singh MK, et al. Risk factors and biomarkers of age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2016;54:64-102. doi:10.1016/j.preteyeres.2016.04.003
 100. Fritsche LG, Igl W, Bailey JNC, et al. A large genome-wide association study of age-related macular degeneration highlights contributions of rare and common variants. *Nat Genet.* 2016;48(2):134-143. doi:10.1038/ng.3448
 101. Fritsche LG, Fariss RN, Stambolian D, Abecasis GR, Curcio CA, Swaroop A. Age-Related Macular Degeneration: Genetics and Biology Coming Together. *Annu Rev Genomics Hum Genet.* 2014;15(1):151-171. doi:10.1146/annurev-genom-090413-

102. Valverde-Megías A, Veganzones-de-Castro S, Donate-López J, Maestro-de-Las-Casas ML, Megías-Fresno A, García-Feijoo J. ARMS2 A69S polymorphism is associated with the number of ranibizumab injections needed for exudative age-related macular degeneration in a pro re nata regimen during 4 years of follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2017;255(11):2091-2098. doi:10.1007/s00417-017-3748-0
103. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2001;119(10):1417-1436. doi:10.1001/archophth.119.10.1417
104. Age-Related Eye Disease Study 2 Research Group. Lutein + zeaxanthin and omega-3 fatty acids for age-related macular degeneration: the Age-Related Eye Disease Study 2 (AREDS2) randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309(19):2005-2015. doi:10.1001/jama.2013.4997
105. Chew EY, Clemons T. Vitamin E and the age-related eye disease study supplementation for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2005;123(3):395-396. doi:10.1001/archophth.123.3.395
106. Agarwal A, Bazgain K. Choroidal Neovascular Membrane: Historical Perspectives. In: *Choroidal Neovascularization*. Singapore: Springer Singapore; 2020:1-4. doi:10.1007/978-981-15-2213-0_1
107. MAUMENEE AE. MACULAR DISEASES: PATHOGENESIS. *Trans Am Acad Ophthalmol Otolaryngol*. 1965;69:691-699. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14345774>.
108. Thomas MA, Kaplan HJ. Surgical removal of subfoveal neovascularization in the presumed ocular histoplasmosis syndrome. *Am J Ophthalmol*. 1991;111(1):1-7. doi:10.1016/s0002-9394(14)76888-6
109. Machemer R, Steinhorst UH. Retinal separation, retinotomy, and macular relocation I. Experimental studies in the rabbit eye. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1993;231(11):629-634. doi:10.1007/BF00921956
110. Bressler NM, Treatment of Age-Related Macular Degeneration with Photodynamic Therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: two-year results of 2 randomized clinical trials-tap report 2. *Arch Ophthalmol (Chicago, Ill 1960)*. 2001;119(2):198-207. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11176980>.
111. Cheung GCM, Lai TYY, Gomi F, Ruamviboonsuk P, Koh A, Lee WK. Anti-VEGF Therapy for Neovascular AMD and Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Asia-Pacific J Ophthalmol (Philadelphia, Pa)*. 2017;6(6):527-534. doi:10.22608/APO.2017260
112. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Feinsod M, Guyer DR, VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2004;351(27):2805-2816. doi:10.1056/NEJMoa042760
113. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for Neovascular Age-Related

- Macular Degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1419-1431.
doi:10.1056/NEJMoa054481
114. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355(14):1432-1444.
doi:10.1056/NEJMoa062655
 115. Kim E, Han J, Chae Y, et al. Evaluation of the Structural, Physicochemical, and Biological Characteristics of SB11, as Lucentis® (Ranibizumab) Biosimilar. *Ophthalmol Ther*. 2022;11(2):639-652. doi:10.1007/s40123-022-00453-7
 116. Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, et al. Alternative treatments to inhibit VEGF in age-related choroidal neovascularisation: 2-year findings of the IVAN randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 2013;382(9900):1258-1267.
doi:10.1016/S0140-6736(13)61501-9
 117. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials (CATT) Research Group, Martin DF, Maguire MG, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1388-1398. doi:10.1016/j.ophtha.2012.03.053
 118. European Medicines Agency. Eylea: EPAR - Public assessment report. EMA. <http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/eylea>. Published 2012. Accessed April 22, 2025.
 119. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2537-2548.
doi:10.1016/j.ophtha.2012.09.006
 120. Nguyen TT, Guymer R. Conbercept (KH-902) for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2015;8(5):541-548.
doi:10.1586/17512433.2015.1075879
 121. Li X, Xu G, Wang Y, et al. Safety and efficacy of conbercept in neovascular age-related macular degeneration: results from a 12-month randomized phase 2 study: AURORA study. *Ophthalmology*. 2014;121(9):1740-1747. doi:10.1016/j.ophtha.2014.03.026
 122. European Medicines Agency. Beovu: EPAR - Public assessment report. EMA. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beovu>. Published 2020. Accessed April 22, 2025.
 123. Moon B-H, Kim Y, Kim S-Y. Twenty Years of Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapeutics in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Treatment. *Int J Mol Sci*. 2023;24(16):13004. doi:10.3390/ijms241613004
 124. Dugel PU, Koh A, Ogura Y, et al. HAWK and HARRIER: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Masked Trials of Brolucizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2020;127(1):72-84.
doi:10.1016/j.ophtha.2019.04.017
 125. European Medicines Agency. Vabysmo: EPAR - Publication assessment report. EMA. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vabysmo>. Published 2022. Accessed April 22, 2025.
 126. Heier JS, Khanani AM, Quezada Ruiz C, et al. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab up to every 16 weeks for neovascular age-related macular

- degeneration (TENAYA and LUCERNE): two randomised, double-masked, phase 3, non-inferiority trials. *Lancet*. 2022;399(10326):729-740. doi:10.1016/S0140-6736(22)00010-1
127. European Medicines Agency. Eylea: EPAR - Publication assessment report. EMA. <http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/eylea>. Published 2024. Accessed April 22, 2025.
 128. Lanzetta P, Korobelnik J-F, Heier JS, et al. Intravitreal aflibercept 8 mg in neovascular age-related macular degeneration (PULSAR): 48-week results from a randomised, double-masked, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2024;403(10432):1141-1152. doi:10.1016/S0140-6736(24)00063-1
 129. US Food and Drug Administration. FDA approves Susvimo (ranibizumab injection) for intravitreal use via ocular implant for wet AMD. FDA. <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&ApplNo=761197>. Published 2021. Accessed April 22, 2025.
 130. Holekamp NM, Campochiaro PA, Chang MA, et al. Archway Randomized Phase 3 Trial of the Port Delivery System with Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2022;129(3):295-307. doi:10.1016/j.optha.2021.09.016
 131. Khanani AM, Callanan D, Dreyer R, et al. End-of-Study Results for the Ladder Phase 2 Trial of the Port Delivery System with Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmol Retin*. 2021;5(8):775-787. doi:10.1016/j.oret.2020.11.004
 132. Li E, Donati S, Lindsley KB, Krzystolik MG, Virgili G. Treatment regimens for administration of anti-vascular endothelial growth factor agents for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;2020(5). doi:10.1002/14651858.CD012208.pub2
 133. Ohji M, Takahashi K, Okada AA, et al. Efficacy and Safety of Intravitreal Aflibercept Treat-and-Extend Regimens in Exudative Age-Related Macular Degeneration: 52- and 96-Week Findings from ALTAIR : A Randomized Controlled Trial. *Adv Ther*. 2020;37(3):1173-1187. doi:10.1007/s12325-020-01236-x
 134. US Food and Drug Administration. Approval letter for Syfovre (pegcetacoplan injection). FDA. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2023/217171Orig1s000ltr.pdf. Published 2023. Accessed April 22, 2025.
 135. US Food and Drug Administration. Approval letter for Izervay (avacincaptad pegol intravitreal solution). FDA. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/applletter/2023/217225Orig1s000ltr.pdf. Published 2023. Accessed April 22, 2025.
 136. Heier JS, Lad EM, Holz FG, et al. Pegcetacoplan for the treatment of geographic atrophy secondary to age-related macular degeneration (OAKS and DERBY): two multicentre, randomised, double-masked, sham-controlled, phase 3 trials. *Lancet (London, England)*. 2023;402(10411):1434-1448. doi:10.1016/S0140-6736(23)01520-9
 137. Khanani AM, Patel SS, Staurengi G, et al. Efficacy and safety of avacincaptad pegol in patients with geographic atrophy (GATHER2): 12-month results from a randomised, double-masked, phase 3 trial. *Lancet (London, England)*. 2023;402(10411):1449-1458.

doi:10.1016/S0140-6736(23)01583-0

138. Spaide RF, Vavvas DG. COMPLEMENT INHIBITION FOR GEOGRAPHIC ATROPHY: Review of Salient Functional Outcomes and Perspective. *Retina*. 2023;43(7):1064-1069. doi:10.1097/IAE.0000000000003796
139. European Medicines Agency. Syfovre: EPAR - Refusal of the marketing authorisation. EMA. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/syfovre>. Published 2024. Accessed April 22, 2025.
140. World Health Organization. World report on vision; 2019. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241516570>.
141. Stahl A. The Diagnosis and Treatment of Age-Related Macular Degeneration. *Dtsch Arztebl Int*. July 2020. doi:10.3238/arztebl.2020.0513
142. Bauml CR. Wet age-related macular degeneration: treatment advances to reduce the injection burden. *Am J Manag Care*. 2020;26(5 Suppl):S103-S111. doi:10.37765/ajmc.2020.43435
143. Mehta H, Tufail A, Daien V, et al. Real-world outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors. *Prog Retin Eye Res*. 2018;65(September 2017):127-146. doi:10.1016/j.preteyeres.2017.12.002
144. Dawson SR, Mallen CD, Gouldstone MB, Yarham R, Mansell G. The prevalence of anxiety and depression in people with age-related macular degeneration: a systematic review of observational study data. *BMC Ophthalmol*. 2014;14(1):78. doi:10.1186/1471-2415-14-78
145. McCloud C, Lake S. Understanding the patient's lived experience of neovascular age-related macular degeneration: a qualitative study. *Eye (Lond)*. 2015;29(12):1561-1569. doi:10.1038/eye.2015.167
146. Paudel N, Brady L, Stratieva P, et al. Economic Burden of Late-Stage Age-Related Macular Degeneration in Bulgaria, Germany, and the US. *JAMA Ophthalmol*. 2024;142(12):1123-1130. doi:10.1001/jamaophthalmol.2024.4401
147. V'kovski P, Kratzel A, Steiner S, Stalder H, Thiel V. Coronavirus biology and replication: implications for SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. 2021;19(3):155-170. doi:10.1038/s41579-020-00468-6
148. Greenhalgh T, Jimenez JL, Prather KA, Tufekci Z, Fisman D, Schooley R. Ten scientific reasons in support of airborne transmission of SARS-CoV-2. *Lancet (London, England)*. 2021;397(10285):1603-1605. doi:10.1016/S0140-6736(21)00869-2
149. Short KR, Cowling BJ. Assessing the potential for fomite transmission of SARS-CoV-2. *The Lancet Microbe*. 2023;4(6):e380-e381. doi:10.1016/S2666-5247(23)00099-X
150. Bagi Nordsten C, Rasmussen BK, Li X, Thomsen AK, Sørensen TL. Impact of COVID-19 restrictions on the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2023;(August):404-405. doi:10.1111/aos.15766
151. Fung THM, Kuet ML, Patel MK, Puri P. Addressing COVID-19 fear to improve clinic attendance for patients with wet age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2021;99(2):e285. doi:10.1111/aos.14520

152. Group ETDRSR. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Ophthalmology*. 1985;103:1796-1806.
153. Huang Y, Gangaputra S, Lee KE, et al. Signal quality assessment of retinal optical coherence tomography images. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53(4):2133-2141. doi:10.1167/iovs.11-8755
154. Borrelli E, Grosso D, Vella G, et al. Impact of COVID-19 on outpatient visits and intravitreal treatments in a referral retina unit: let's be ready for a plausible "rebound effect." *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2020;258(12):2655-2660. doi:10.1007/s00417-020-04858-7
155. Arruabarrena C, Toro MD, Onen M, et al. Impact on Visual Acuity in Neovascular Age Related Macular Degeneration (nAMD) in Europe Due to COVID-19 Pandemic Lockdown. *J Clin Med*. 2021;10(15):3281. doi:10.3390/jcm10153281
156. Brynskov T, Munch IC, Larsen TM, Erngaard L, Sørensen TL. Real-world 10-year experiences with intravitreal treatment with ranibizumab and aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2020;98(2):132-138. doi:10.1111/aos.14183
157. Hujanen P, Ruha H, Lehtonen E, et al. Ten-year real-world outcomes of anti-vascular endothelial growth factor therapy in neovascular age-related macular degeneration using pro re nata regimen. *BMJ Open Ophthalmol*. 2023;8(1):e001328. doi:10.1136/bmjophth-2023-001328
158. Korva-Gurung I, Kubin A-M, Ohtonen P, Hautala N. Visual Outcomes of Anti-VEGF Treatment on Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Real-World Population-Based Cohort Study. *Pharmaceuticals*. 2023;16(7):927. doi:10.3390/ph16070927
159. Chandra S, Arpa C, Menon D, et al. Ten-year outcomes of anti-vascular endothelial growth factor therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Eye*. 2020;34(10):1888-1896. doi:10.1038/s41433-020-0764-9
160. Kim LN, Mehta H, Barthelmes D, Nguyen V, Gillies MC. METAANALYSIS OF REAL-WORLD OUTCOMES OF INTRAVITREAL RANIBIZUMAB FOR THE TREATMENT OF NEOVASCULAR AGE-RELATED MACULAR DEGENERATION. *Retina*. 2016;36(8):1418-1431. doi:10.1097/IAE.0000000000001142
161. Rudnicka AR, Jarrar Z, Wormald R, Cook DG, Fletcher A, Owen CG. Age and Gender Variations in Age-related Macular Degeneration Prevalence in Populations of European Ancestry: A Meta-analysis. *Ophthalmology*. 2012;119(3):571-580. doi:10.1016/j.ophtha.2011.09.027
162. Joachim N, Colijn JM, Kifley A, et al. Five-year progression of unilateral age-related macular degeneration to bilateral involvement: the Three Continent AMD Consortium report. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(9):1185-1192. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-309729
163. GROSS NE, AIZMAN A, BRUCKER A, KLANCNIK JM, YANNUZZI LA. NATURE AND RISK OF NEOVASCULARIZATION IN THE FELLOW EYE OF PATIENTS WITH UNILATERAL RETINAL ANGIOMATOUS PROLIFERATION. *Retina*. 2005;25(6):713-718. doi:10.1097/00006982-200509000-00005

164. Lee JH, Kim JH, Kim JW, Kim CG, Lee DW. Difference in treatment burden of neovascular age-related macular degeneration among different types of neovascularization. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021;259(7):1821-1830. doi:10.1007/s00417-020-05028-5
165. Cohen SY, Creuzot-Garcher C, Darmon J, et al. Types of choroidal neovascularisation in newly diagnosed exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(9):1173-1176. doi:10.1136/bjo.2007.115501
166. Olsen TW, Feng X, Kasper TJ, Rath PP, Steuer ER. Fluorescein angiographic lesion type frequency in neovascular Age-Related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2004;111(2):250-255. doi:10.1016/j.ophtha.2003.05.030
167. Haj Najeeb B, Deak GG, Schmidt-Erfurth U, Gerendas BS. The RAP study, report 3: Discoloration of the macular region in patients with macular neovascularization type 3. *Acta Ophthalmol*. 2022;100(1). doi:10.1111/aos.14866
168. Busbee BG, Ho AC, Brown DM, et al. Twelve-Month Efficacy and Safety of 0.5 mg or 2.0 mg Ranibizumab in Patients with Subfoveal Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2013;120(5):1046-1056. doi:10.1016/j.ophtha.2012.10.014
169. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2012;119(12):2537-2548. doi:10.1016/j.ophtha.2012.09.006
170. Sawada T, Yasukawa T, Imaizumi H, et al. Subtype prevalence and baseline visual acuity by age in Japanese patients with neovascular age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol*. 2023;67(2):149-155. doi:10.1007/s10384-023-00981-0
171. Stattin M, Ahmed D, Graf A, et al. The Effect of Treatment Discontinuation During the COVID-19 Pandemic on Visual Acuity in Exudative Neovascular Age-Related Macular Degeneration: 1-Year Results. *Ophthalmol Ther*. 2021;10(4):935-945. doi:10.1007/s40123-021-00381-y
172. Zarranz-Ventura J, Nguyen V, Creuzot-Garcher C, et al. INTERNATIONAL IMPACT OF THE COVID-19 PANDEMIC LOCKDOWN ON INTRAVITREAL THERAPY OUTCOMES. *Retina*. 2022;42(4):616-627. doi:10.1097/IAE.0000000000003368
173. Rush RB, Rush SW. OUTCOMES IN PATIENTS RESUMING INTRAVITREAL ANTI-VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR THERAPY FOLLOWING TREATMENT DELAY DURING THE CORONAVIRUS-19 PANDEMIC. *Retina*. 2021;41(12):2456-2461. doi:10.1097/IAE.0000000000003276
174. Kim JG, Kim YC, Kang KT. Two-Year Follow-Up Study of Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration Undergoing Anti-VEGF Treatment during the COVID-19 Pandemic. *J Clin Med*. 2024;13(3). doi:10.3390/jcm13030867
175. Stone LG, Grinton ME, Talks JS. Delayed follow-up of medical retina patients due to COVID-19: impact on disease activity and visual acuity. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021;259(7):1773-1780. doi:10.1007/s00417-021-05174-4
176. Allegrini D, Raimondi R, Montesano G, et al. Short-term outcomes after covid-19-related treatment interruption among patients with neovascular age-related macular degeneration receiving intravitreal bevacizumab. *Clin Ophthalmol*. 2021;15:4073-4079.

doi:10.2147/OPHTH.S323058

177. Sevik MO, Aykut A, Özkan G, Dericioğlu V, Şahin Ö. The effect of COVID-19 pandemic restrictions on neovascular AMD patients treated with treat-and-extend protocol. *Int Ophthalmol*. 2021;41(9):2951-2961. doi:10.1007/s10792-021-01854-6
178. Zhao X, Meng L, Luo M, et al. The influence of delayed treatment due to COVID-19 on patients with neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy. *Ther Adv Chronic Dis*. 2021;12:204062232110263. doi:10.1177/20406223211026389
179. Montesel A, Gigon A, Giacuzzo C, Mantel I, Eandi CM. TREATMENT DEFERRAL DURING COVID-19 LOCKDOWN. *Retina*. 2022;42(4):634-642. doi:10.1097/IAE.0000000000003369
180. Chong V. Ranibizumab for the treatment of wet AMD: A summary of real-world studies. *Eye*. 2016;30(2):270-286. doi:10.1038/eye.2015.217
181. Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, Double-Masked, Sham-Controlled Trial of Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: PIER Study Year 2. *Am J Ophthalmol*. 2010;150(3):315-324.e1. doi:10.1016/j.ajo.2010.04.011
182. CATT Research Group; Martin DF, Maguire MG, Ying GS, Grunwald JE, Fine SL JG. Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med*. 2011;364(20):1897-1908. doi:10.1056/NEJMoal102673
183. IVAN Study Investigators; Chakravarthy U, Harding SP, Rogers CA, Downes SM, Lotery AJ, Wordsworth S RB. Ranibizumab versus bevacizumab to treat neovascular age-related macular degeneration: one-year findings from the IVAN randomized trial. *Ophthalmology*. 2012;119(7):1399-1411. doi:10.1016/j.ophtha.2012.04.015
184. Berg K, Pedersen TR, Sandvik L, Bragadóttir R. Comparison of ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration according to LUCAS treat-and-extend protocol. *Ophthalmology*. 2015;122(1):146-152. doi:10.1016/j.ophtha.2014.07.041
185. Mettu PS, Allingham MJ, Cousins SW. Incomplete response to Anti-VEGF therapy in neovascular AMD: Exploring disease mechanisms and therapeutic opportunities. *Prog Retin Eye Res*. 2021;82. doi:10.1016/j.preteyeres.2020.100906
186. Guymer RH, Markey CM, McAllister IL, et al. Tolerating Subretinal Fluid in Neovascular Age-Related Macular Degeneration Treated with Ranibizumab Using a Treat-and-Extend Regimen. *Ophthalmology*. 2019;126(5):723-734. doi:10.1016/j.ophtha.2018.11.025
187. Chandra S, Gurudas S, Pearce I, et al. Baseline characteristics of eyes with early residual fluid post loading phase of aflibercept therapy in neovascular AMD: PRECISE study report 3. *Eye*. December 2023. doi:10.1038/s41433-023-02886-1
188. Kokame GT, DeCarlo TE, Kaneko KN, Omizo JN, Lian R. Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Resistance in Exudative Macular Degeneration and Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Ophthalmol Retin*. 2019;3(9):744-752. doi:10.1016/j.oret.2019.04.018
189. Yoneda K, Takeuchi M, Yasukawa T, et al. Anti-VEGF Treatment Strategies for 3 Subtypes of Neovascular Age-Related Macular Degeneration in a Clinical Setting: A Multicenter Cohort Study in Japan. *Ophthalmol Retin*. 2023;7(10):869-878.

doi:10.1016/j.oret.2023.06.002

190. Relton SD, Chi GC, Lotery A, West RM, McKibbin M. Associations with visual acuity outcomes after 12 months of treatment in 9401 eyes with neovascular AMD. *BMJ Open Ophthalmol.* 2022;7(1). doi:10.1136/bmjophth-2022-001038
191. Wecker T, Grundel B, Reichl S, et al. Anti-VEGF injection frequency correlates with visual acuity outcomes in pro re nata neovascular AMD treatment. *Sci Rep.* 2019;9(1):3-10. doi:10.1038/s41598-019-38934-8
192. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, et al. Efficacy and Safety of Monthly versus Quarterly Ranibizumab Treatment in Neovascular Age-related Macular Degeneration: The EXCITE Study. *Ophthalmology.* 2011;118(5):831-839. doi:10.1016/j.ophtha.2010.09.004
193. Mitchell P, Korobelnik J-F, Lanzetta P, et al. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. *Br J Ophthalmol.* 2010;94(1):2-13. doi:10.1136/bjo.2009.159160
194. Waldstein SM, Wright J, Warburton J, Margaron P, Simader C, Schmidt-Erfurth U. Predictive Value of Retinal Morphology for Visual Acuity Outcomes of Different Ranibizumab Treatment Regimens for Neovascular AMD. *Ophthalmology.* 2016;123(1):60-69. doi:10.1016/j.ophtha.2015.09.013
195. Massamba N, Dirani A, Knoeri J, Pasquier B, Ingram A, Soubrane G. Evaluating the impact of summer vacation on the visual acuity of AMD patients treated with ranibizumab. *Eye.* 2015;29(11):1453-1457. doi:10.1038/eye.2015.128
196. Jiang B, Gao L, Dong S, Hou Q, Sun M. The Influence of COVID-19 on the Stability of Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration with Different Treatment Regimens. *Adv Ther.* 2021. doi:10.1007/s12325-021-01993-3
197. Lotery A, Griner R, Ferreira A, Milnes F, Dugel P. Real-world visual acuity outcomes between ranibizumab and aflibercept in treatment of neovascular AMD in a large US data set. *Eye.* 2017;31(12):1697-1706. doi:10.1038/eye.2017.143
198. Arruabarrena C, Montejano-Milner R, de Aragón F, Allendes G, Teus MA. Resultados del tratamiento de los pacientes con DMAE exudativa durante la pandemia por COVID-19. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2022;97(4):184-190. doi:10.1016/j.oftal.2021.02.012
199. Douglas VP, Miller JB, Douglas KAA, Vavvas DG, Miller JW. Short-and Long-Term Visual Outcomes in Patients Receiving Intravitreal Injections: The Impact of the Coronavirus 2019 Disease (COVID-19)—Related Lockdown. *J Clin Med.* 2022;11(8):1-16. doi:10.3390/jcm11082097
200. Teo KYC, Nguyen V, Barthelmes D, Arnold JJ, Gillies MC, Cheung CMG. Extended intervals for wet AMD patients with high retreatment needs: informing the risk during COVID-19, data from real-world evidence. *Eye.* 2021;35(10):2793-2801. doi:10.1038/s41433-020-01315-x
201. Sharma A, Parachuri N, Kumar N, et al. Fluid-based prognostication in n-AMD: Type 3 macular neovascularisation needs an analysis in isolation. *Br J Ophthalmol.* 2021;105(3):297-298. doi:10.1136/bjophthalmol-2020-318128
202. Holekamp NM, Sadda S, Sarraf D, et al. Effect of Residual Retinal Fluid on Visual Function in Ranibizumab-Treated Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Am*

203. Ying G shuang, Maguire MG, Pan W, et al. Baseline Predictors for Five-Year Visual Acuity Outcomes in the Comparison of AMD Treatment Trials. *Ophthalmol Retin.* 2018;2(6):525-530. doi:10.1016/j.oret.2017.10.003
204. Preston E, Hamilton RD, Mahroo OA. Exploring regression to the mean in visual acuities by investigating measurements at two consecutive time points in untreated fellow eyes. *Eye.* 2023;37(11):2356-2357. doi:10.1038/s41433-022-02349-z
205. Andrade C. The Ceiling Effect, the Floor Effect, and the Importance of Active and Placebo Control Arms in Randomized Controlled Trials of an Investigational Drug. *Indian J Psychol Med.* 2021;43(4):360-361. doi:10.1177/02537176211021280
206. Amoaku WM, Chakravarthy U, Gale R, et al. Defining response to anti-VEGF therapies in neovascular AMD. *Eye.* 2015;29(6):721-731. doi:10.1038/eye.2015.48
207. Kim JM, Cho HJ, Kim Y, Jung SH, Lee DW, Kim JW. Responses of Types 1 and 2 Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration to Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment: Optical Coherence Tomography Angiography Analysis. *Semin Ophthalmol.* 2019;34(3):168-176. doi:10.1080/08820538.2019.1620791
208. Li E, Donati S, Lindsley KB, Krzystolik MG, Virgili G. Treatment regimens for administration of anti-vascular endothelial growth factor agents for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;2020(5). doi:10.1002/14651858.CD012208.pub2
209. Chong Teo KY, Saxena N, Gan A, et al. Detrimental Effect of Delayed Re-treatment of Active Disease on Outcomes in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The RAMPS Study. *Ophthalmol Retin.* 2020;4(9):871-880. doi:10.1016/j.oret.2020.03.017
210. BROWN B, LOVIE-KITCHIN J. Repeated Visual Acuity Measurement: Establishing the Patient's Own Criterion for Change. *Optom Vis Sci.* 1993;70(1):45-53. doi:10.1097/00006324-199301000-00009
211. Chen TA, Li J, Schallhorn JM, Sun CQ. Comparing a Home Vision Self-Assessment Test to Office-Based Snellen Visual Acuity. *Clin Ophthalmol.* 2021;Volume 15:3205-3211. doi:10.2147/OPHTH.S309727
212. Rosser DA, Cousens SN, Murdoch IE, Fitzke FW, Laidlaw DAH. How Sensitive to Clinical Change are ETDRS logMAR Visual Acuity Measurements? *Investig Ophthalmology Vis Sci.* 2003;44(8):3278. doi:10.1167/iovs.02-1100
213. Dugel PU, Jaffe GJ, Sallstig P, et al. Brolucizumab Versus Aflibercept in Participants with Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Trial. *Ophthalmology.* 2017;124(9):1296-1304. doi:10.1016/j.ophtha.2017.03.057
214. Yeter DY, Dursun D, Bozali E, Ozec A V., Erdogan H. Effects of the COVID-19 pandemic on neovascular age-related macular degeneration and response to delayed Anti-VEGF treatment. *J Fr Ophtalmol.* 2021;44(3):299-306. doi:10.1016/j.jfo.2021.02.001

Anexos

Anexo I

Publicaciones científicas.

Article

Effect of COVID-19 Lockdown in Spain on Structural and Functional Outcomes of Neovascular AMD Patients

Alicia Valverde-Megías ^{1,*}, Daniela Rego-Lorca ^{1,2,†}, José Ignacio Fernández-Vigo ^{1,2,3}, Antonio Murciano-Cespedosa ⁴, Alicia Megías-Fresno ⁵ and Julián García-Feijoo ^{1,2,6}

- ¹ Department of Ophthalmology, San Carlos Clinical Hospital, 28040 Madrid, Spain; dpregolorca@gmail.com (D.R.-L.); jfvigo@hotmail.com (J.I.F.-V.); jgarciafeijoo@hotmail.com (J.G.-F.)
² IdISSC (Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos), 28040 Madrid, Spain
³ Centro Internacional de Oftalmología Avanzada, 28010 Madrid, Spain
⁴ Department of Biomathematics, Faculty of Biology, Complutense University, 28040 Madrid, Spain; murciano@ucm.es
⁵ Department of Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Biology, Complutense University, 28040 Madrid, Spain; amegias@bio.ucm.es
⁶ Department of Ophthalmology, Faculty of Medicine, Complutense University, 28040 Madrid, Spain
* Correspondence: alicia.valgreen@gmail.com
† A.V.-M. and D.R.-L. have contributed equally to this study and, hence, both should be considered as first authors.



Citation: Valverde-Megías, A.; Rego-Lorca, D.; Fernández-Vigo, J.I.; Murciano-Cespedosa, A.; Megías-Fresno, A.; García-Feijoo, J. Effect of COVID-19 Lockdown in Spain on Structural and Functional Outcomes of Neovascular AMD Patients. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 3551. <https://doi.org/10.3390/jcm10163551>

Academic Editor:
Solmaz Abdolrahimzadeh

Received: 28 July 2021
Accepted: 11 August 2021
Published: 12 August 2021

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2021 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Abstract: This is a retrospective single-center study of patients with neovascular age-related macular degeneration whose follow-up was delayed due to COVID-19 pandemic with at least three months between visits in Madrid, Spain. The purpose of the study was to evaluate best corrected visual acuity (BCVA) changes and try to identify features in optical coherence tomography (OCT) that could be related to more profound visual loss. It included 270 eyes. The two last visits before lockdown were used for comparison with the visit after lockdown. BCVA changed from 60.2 ± 18.2 to 55.9 ± 20.5 ETDRS letters. 29% of the eyes lost more than 5 letters. OCT was active in 67% of eyes before lockdown and in 80.4% after lockdown. Multiple lineal analysis showed that patients whose OCT before lockdown presented with a combination of intra and subretinal fluid were more likely to suffer a greater visual loss ($p = 0.002$). These patients should be encouraged to not miss any visits in case a new lockdown is imposed.

Keywords: COVID-19; nAMD; anti-VEGF

1. Introduction

Starting in December 2019 in China [1], severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2) spread all over the world, reaching Spain with the first confirmed case on the 31 January 2020. A very strict national lockdown was imposed on the 14 March until its lifting the 21 June. With a total of 124,880 reported confirmed cases (and 28,324 reported deaths) by the end of the lockdown [2], Spain was the third most affected country in Europe after Russia and United Kingdom. Among Spanish territory, community of Madrid held the highest incidence and mortality rate [2]. Neovascular age related macular degeneration (nAMD) in Spain mainly affects patients over the age of 70. This very group is the one showing a higher COVID mortality rate [3]. Consequently, fear of contact with COVID-19 patients and difficult access to hospital as main factors dramatically reduced follow-up visits and treatment compliance of our nAMD patients, not only during the three months of lockdown, but also expanding for several months thereafter. Functional and anatomical success in the treatment for nAMD is subdued to the ability to maintain the macula free of exudation from choroidal neovascularization with anti-VEGF injections while minimizing the development of atrophy and fibrosis [4]. Different protocols have been developed in order to adjust number of visits, number of injections and vision changes

with intervals never longer than 12 weeks [5,6]. The AURA study, a multi-country real-life experience of anti-VEGF therapy for nAMD, demonstrated that less frequent visits and injections were associated with limited improvements in visual outcome [7]. The COVID-19 pandemic prompted unprecedented delays to treatment for patients receiving anti-VEGF intravitreal injections and unfortunately provided us with the unique opportunity to study the consequences of temporary treatment suspension on these patients.

We hereby describe our experience as a public major Tertiary Ophthalmology referral hospital in Madrid. The purpose of our study was to provide real world data on the impact of delayed treatment due to COVID-19 lockdown on structural and functional outcomes of neovascular AMD patients and try to identify those patients at greatest risk of visual loss due to delayed review. This information may be relevant if prioritisation of therapy is necessary in future emergency settings

2. Materials and Methods

2.1. Study Participants

In this consecutive observational case series, all patients from San Carlos Clinical Hospital (Madrid, Spain) under anti-VEGF treatment for exudative AMD the year prior to the lockdown were followed. The study adhered to the 1964 Helsinki declaration and its later amendments and was approved by San Carlos Clinical Hospital Ethics Committee. Written informed consent to use their medical information in the study analysis was routinely provided by all of the patients.

Inclusion criteria for this study were: (i) the resuming of follow-up after the 14th of March and, (ii) a period of at least twelve weeks between the visits before and after lockdown onset to prevent confounding factors with more usual delays in clinical practice. Furthermore, patients were required to have records of complete ophthalmological examinations carried out during the immediate two visits before lockdown, (named *Covid-1* and *Covid-2*) and the visit after the lockdown onset (*Covid 0*) (Figure 1).

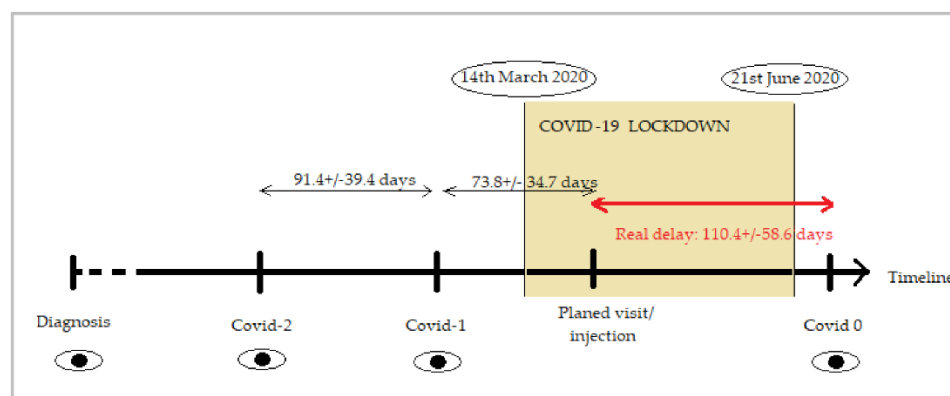


Figure 1. Graph showing the timeline and visits included in the study. The period of COVID-19 lockdown lasted from 14 March 2020 to 21 June 2020. *Covid-2* and *Covid-1* are the two last visits before the restriction period where the visit/injection was scheduled. *Covid 0* corresponds to the first visit after the lockdown period ends. Real delay (in red) was calculated as time from their planned visit/injection to the date the patients resumed their follow-up at *Covid 0* visit.

Exclusion criteria were: (i) choroidal neovascularization (CNV) due to causes other than AMD, (ii) patients returning to hospital for visit *Covid 0* after data included in the present study were collected (January 2021), (iii) visual acuity of counting fingers or less before lockdown and, (iv) loading dose not completed before lockdown.

At all visits patients received a complete ophthalmological examination including: measurement of best corrected visual acuity (BCVA) using an *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) letters chart, dilated ophthalmoscopy, slit lamp biomicroscopy, dilated fundus examination, structural optical coherence tomography (OCT) imaging and,

when prescribed, anti-VEGF intravitreal injection. For each patient information about diagnosis (date, type of neovascularization and baseline BCVA), number of intravitreal injections one and two years before lockdown, anti-VEGF used and protocol applied was extracted from medical records. For the analysis, and to account for the variability inherent to this disease, we used data from the immediate two visits before lockdown (*Covid-2* and *Covid-1*) and the visit after the onset of the lockdown (*Covid 0*).

2.2. OCT Imaging

Structural OCT imaging was performed with the Heidelberg Spectralis OCT device (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany). Each set of scans included 25 horizontal B-scans, centered on the fovea, with a minimum strength signal of 25 as recommended [8]. Exudative disease activity was assessed as active/inactive CNV and presence of subretinal fluid (SRF) and intraretinal fluid (IRF). Macular cystoid edema was recorded and central retinal thickness (CRT) was also measured. Structural OCT images were reviewed by two independent and experienced readers (A.V.M. and D.R.L.).

2.3. Statistical Analysis

Statistical calculations were performed using STATA (StataCorp, version 15).

Normality of variables was assessed with Mann Whitney test. Statistical significance of the differences for binomial variables was assessed using proportion comparisons with normal approximation. Generalized linear models (GLMs) were used to assess the relationship between changes in BCVA (dependent variable) and other clinical features and demographics (independent variables). *Post hoc* analyses were performed with Wald tests. A *p* value < 0.05 was considered statistically significant.

3. Results

3.1. Characteristics of the Eyes Included in the Analysis

The year before the lockdown (from 13 March 2019 and 2020), 2335 patients were under intravitreal treatment at San Carlos Clinical Hospital, in Madrid. Of these, 324 were receiving dexamethasone implant (Ozurdex) and the remaining 2011 were receiving anti-VEGF agents. Discarding diagnoses such as diabetic macular edema, retinal vein occlusion and CNV with etiology different from AMD, 947 patients diagnosed with neovascular AMD were selected. Further application of exclusion criteria resulted in the final data set for this study: 270 eyes of 242 patients (flow chart available in Figure 2).

The baseline demographic data of eyes included in the analysis are shown in Table 1. The year of diagnosis of exudative AMD ranged from 2006 to 2020. All types of CNV were represented, although the most common was type 1 (66%) and the least common (1.8%), what we used to call polypoidal choroidal vasculopathy (nowadays formally known as aneurysmal type 1 neovascularization). Anti-VEGF agent used included ranibizumab (38.5%), aflibercept (36.7%) and bevacizumab (24.8%). The number of injections in the year preceding the lockdown was 5.38 ± 1.82 (range 1–11). Real delay (110.4 ± 58.6 days) was calculated as time from their planned visit to the date the patients resumed their follow-up as indicated in Figure 1.

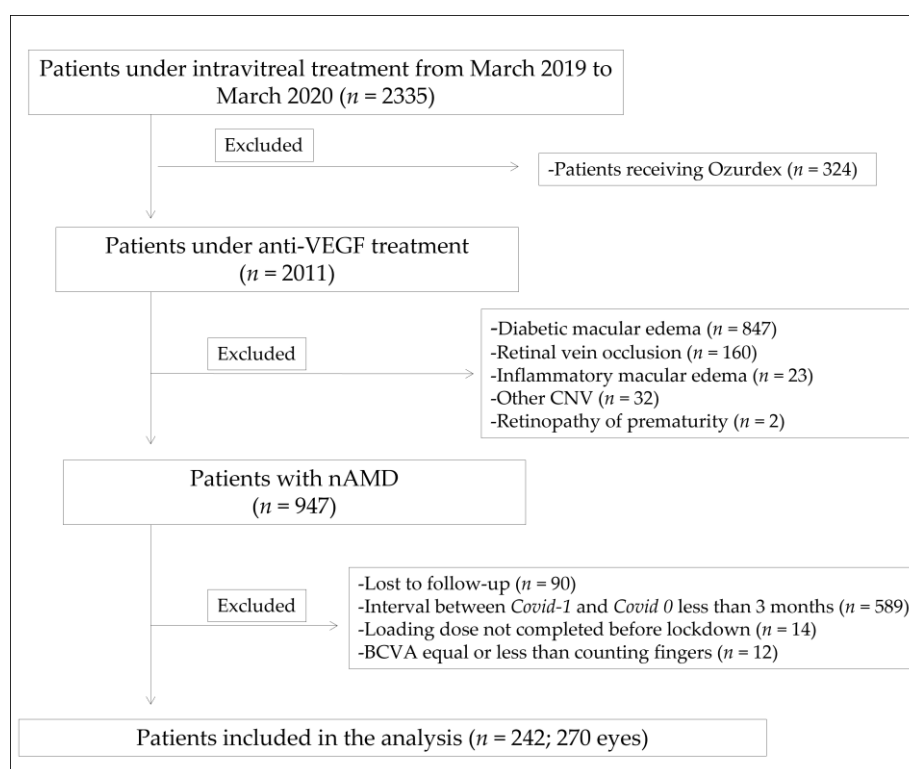


Figure 2. Flowchart of the study. Anti-VEGF: anti-vascular endothelial growth factor; CNV: choroidal neovascularization; nAMD: neovascular age related macular degeneration; BCVA: best corrected visual acuity.

Table 1. Baseline demographic data of eyes included in the study.

Age (years), mean (SD)	82.8 (6.5)
Patients with both eyes eligible (%)	28 (11.6)
Years since CNV diagnosis, mean (SD; range)	4 (3; 0.14–13.4)
CNV type, n (%)	
Type 1	178 (66%)
Type 2	56 (20.7%)
Type 3	31 (11.5%)
AT-1	5 (1.8%)
Anti-VEGF used, n (%)	
Ranibizumab	104 (38.5%)
Aflibercept	99 (36.7%)
Bevacizumab	67 (24.8%)
Regimen	
<i>Pro re nata</i>	115 (42.6%)
Treat-and-extend	40 (14.8%)
Fixed	115 (42.6%)
Anti-VEGF injections, mean (SD; range)	5.38 (1.82; 1–11)
Delay in follow-up/treatment (days), mean (SD; range)	110 (56.3; 28–340)

SD standard deviation, n number of eyes, CNV choroidal neovascularization, AT-1 aneurysmal type 1 neovascularization, VEGF vascular endothelial growth factor.

3.2. Functional and Anatomic Outcomes

Table 2 shows BCVA at time of diagnosis, and in the visits *Covid-2*, *Covid-1* and *Covid 0*. Mean *Covid-1* BCVA was 60.2 ETDRS letters. No significant differences were found between

BCVA in *Covid-2* and *Covid-1* visits. BCVA in *Covid 0* visit was 55.9 letters. Therefore, a total mean number of 4.23 ETDRS letters were lost when the follow-up was resumed ($p < 0.001$).

Table 2. Functional parameters at different times of the study.

	ETDRS Letters, Mean (SD, SE; Range)	<i>p</i> Value *
Diagnosis BCVA	62.6 (16.9, 1.0; 5–90)	0.02
Covid-2 BCVA	60.7 (18.4, 1.1; 5–91)	0.3
Covid-1 BCVA	60.2 (18.2, 1.1; 5–85)	
Covid 0 BCVA	55.9 (20.5, 1.2; 5–90)	<0.001

ETDRS Early treatment diabetic retinopathy study, BCVA best corrected visual acuity, SD standard deviation, SE standard error. * *Covid-1* BCVA used for comparisons.

Distribution of individual changes in visual acuity is shown in Figure 3. In this unusual situation of prolonged visit intervals, visual acuity decay even in properly treated nAMD must be accounted for. For each patient, we used medical records to calculate the rate of ETDRS letters lost per year, starting from visual acuity after loading dose in the year of diagnosis, and spanning to BCVA in *Covid-1*. Then, we applied the individual rate of visual acuity loss to the time each patient was absent from follow-up. The resulting number of letters was considered as loss not attributable to delay in follow-up, but merely to “natural history of treated nAMD” (Figure 4). In our cohort, the mean loss of 4.23 ETDRS letters was distributed as follows: a mean of 0.6 letters associated with unavoidable decrease and a mean of 3.63 letters attributable to COVID-19 lockdown itself (paired sign rank test, $p < 0.001$).

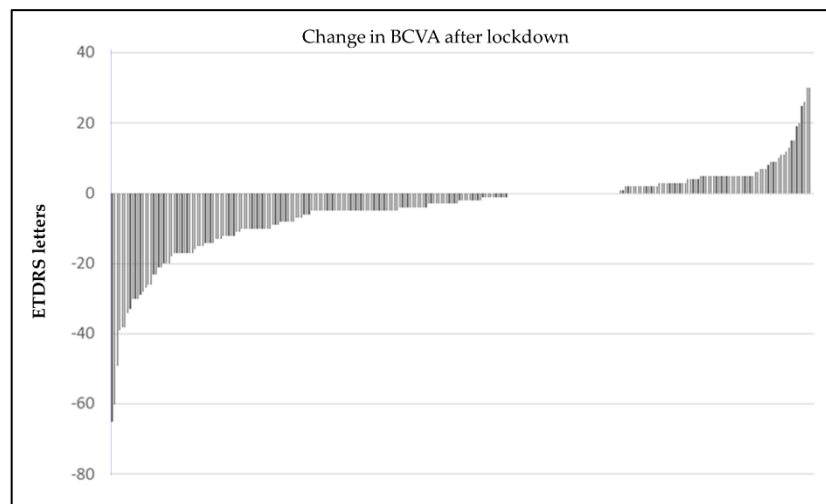


Figure 3. Difference in BCVA between *Covid-1* and *Covid 0*. Each bar represents one eye. Negative values are letters lost after lockdown. Positive values are letters gained.

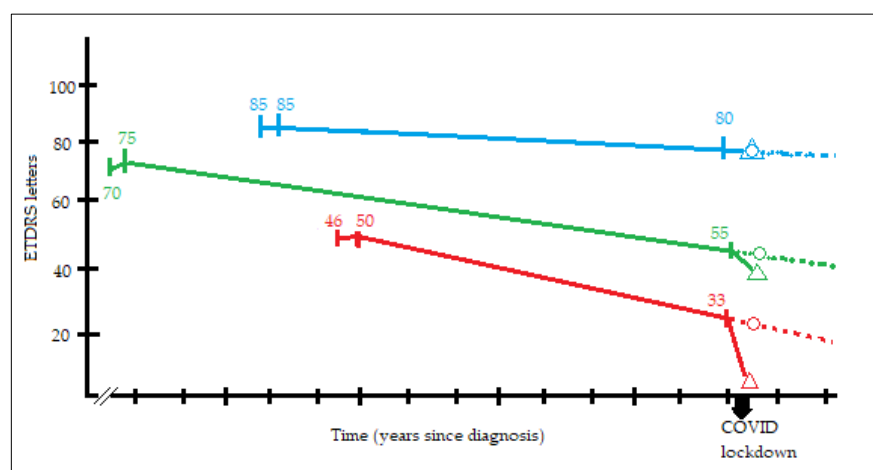


Figure 4. Graph showing three representative examples (blue, green and red lines) of visual decay approximation calculated for each patient of our study. In every line there are three points with numbers (visual acuity in ETDRS letters) and two symbols. The first point is visual acuity at diagnosis at the corresponding year. The second point is visual acuity after loading dose. The third point is visual acuity at Covid-1. From the second point to the third, we have considered a line, that has been prolonged (dotted line) matching expected visual acuity at Covid 0 (represented as a circle). Actual visual acuity at Covid 0 is represented as a triangle. For each patient in our study, the difference in Covid 0 between expected visual acuity and actual visual acuity is the visual loss we have attributed to COVID-19 lockdown mediated delays in follow-up and intravitreal injections.

Structural parameters and tomographic features determined by OCT imaging are shown in Table 3 and Figure 5. OCT evaluation revealed CNV active in 65.9% of eyes in Covid-2, 67% in Covid-1, and 80.4% in Covid 0 visits. Wilcoxon signed rank test for comparison of the proportion of active CNV showed no significant differences between Covid-2 and Covid-1 values ($p = 0.78$) whereas statistical significance was found when comparing Covid-1 with Covid 0 ($p = 0.0004$). CRT remained stable in the last two visits before lockdown but increased significantly in Covid 0 compared to Covid-1 visit (304.4 vs. 347.5 microns, $p < 0.001$). Regarding the distribution of fluid in the different tomographic compartments, COVID-19 lockdown increased the proportion of patients with coexisting intra and subretinal fluid (15.2% in Covid-1 vs. 25.6% in Covid 0, $p < 0.01$).

Table 3. Structural parameters at different times of the study.

	<i>Covid-2</i>	<i>Covid-1</i>	<i>Covid 0</i>
CRT measured with OCT, mean (SD; range)	310.3 (165.6; 83–914)	304.4 (162; 50–1088)	347.5 (188.9; 100–1261)
<i>p</i> value *	0.32		<0.001
OCT with active CNV, <i>n</i> (%)	178 (65.9)	181 (67)	217 (80.4)
<i>p</i> value *	0.78		<0.001
Intraretinal fluid, <i>n</i> (%)	54 (20)	61 (22.6)	61 (22.6)
<i>p</i> value *	0.46		1
Subretinal fluid, <i>n</i> (%)	69 (25.6)	69 (25.6)	76 (28.1)
<i>p</i> value *	1		0.51
Both intra and subretinal fluid, <i>n</i> (%)	39 (14.4)	41 (15.2)	69 (25.6)
<i>p</i> value *	0.79		<0.01
Cystoid macular edema, <i>n</i> (%)	16 (5.9)	10 (3.7)	10 (3.7)
<i>p</i> value *	0.23		0.81

CRT central retinal thickness, OCT optical coherence tomography, SD standard deviation, CNV choroidal neovascularization, *n* number of eyes. * *p* value for comparison with Covid-1 visit.

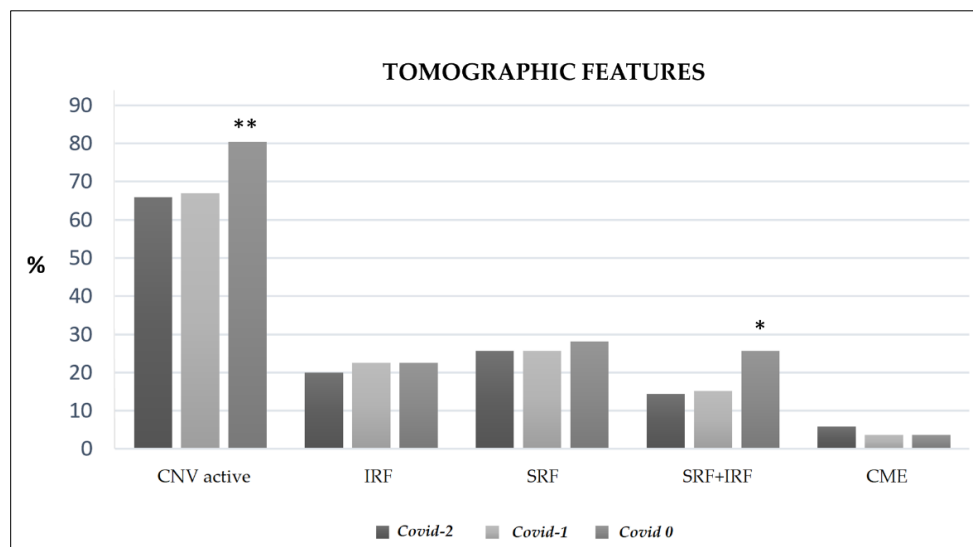


Figure 5. Percentage of eyes with different tomographic features. CNV: choroidal neovascularization; IRF: intraretinal fluid; SRF: subretinal fluid; CME: cystoid macular edema. ** $p < 0.001$, * $p < 0.01$, for Covid 0 vs. Covid-1 comparison.

These results show a general worsening of both functional and tomographic features as a consequence of treatment discontinuation, with differential impact depending on OCT phenotype before lockdown, considering in this context phenotype exclusively as fluid distribution.

3.3. Further Analysis of BCVA Changes

In general terms, the changes in BCVA can be subdivided into three groups: (i) those patients in which BCVA after lockdown was within ± 5 ETDRS letters compared to BCVA before lockdown, (ii) patients losing more than 5 EDTRS letters, (iii) patients gaining more than 5 ETDRS letters. The first group comprised 63% of the eyes, the second 29% and the third 8%. Although there were no differences in baseline characteristics among these groups, eyes improving visual acuity tended to have low visual acuity and fibrotic central CNV before COVID-19.

The results of the study of the association between change in BCVA and other variables (age, months from diagnosis, CNV type, BCVA at diagnosis, Covid-2, and Covid-1, anti-VEGF used, treatment regimen, number of injections, delay in visits and location of fluid in OCT before and after COVID) are shown in Table 4. BCVA in Covid-1, representative of functional status before lockdown, showed a trend towards significance ($p = 0.06$). This suggests that patients with better visual acuity were more likely to lose more ETDRS letters.

CNV activity in OCT in Covid-1 was directly related to a greater visual acuity loss. OCT phenotype before lockdown was associated with BCVA loss as follows: considering the “absence of fluid” as reference, presence of sub and intraretinal fluid combined carried a risk of losing 6.8 EDTRS letters ($p = 0.002$), presence of subretinal fluid alone was related to a loss of 3.8 letters ($p = 0.039$), cystoid macular edema a loss of 2.6 letters and intraretinal fluid alone a loss of 1.7 letters (p non-significant). When comparing among active phenotypes, eyes with combination of sub and intraretinal fluid had a visual loss 5 letters greater than eyes with intraretinal fluid alone ($p = 0.025$).

The type of CNV, type of anti-VEGF used, regimen employed and days of delay were not related to functional outcome.

Table 4. Effect of the variables in the study and the functional outcome.

Variable	<i>p</i> Value ¹	Variable	<i>p</i> Value ¹
Age	0.107	Active CNV in OCT in Covid-1	0.028
Months since diagnosis	0.639	Subretinal fluid	0.039 *
CNV type	0.992	Intrarretinal fluid	0.36 *
BCVA at diagnosis	0.815	Sub and intrarretinal fluid	0.002 *
Covid-2 BCVA	0.530	Cystoid macular edema	0.50 *
Covid-1 BCVA	0.060		
Anti-VEGF used	0.622	Active CNV in OCT in Covid 0	<0.0001
Treatment regimen	0.061	Subretinal fluid	0.001 *
Number of injections the year before ²	0.207	Intrarretinal fluid	0.21 *
Days since last visit	0.351	Sub and intrarretinal fluid	<0.0001 *
Days from scheduled visit	0.509	Cystoid macular edema	0.19 *

CNV choroidal neovascularization, VEGF vascular endothelial growth factor; ¹ Generalized linear models used for qualitative variables and simple lineal regression for quantitative variables; ² Less than four injections vs. four or more; * *p* values for comparisons with OCT without fluid.

4. Discussion

COVID-19 lockdown has imposed worldwide great delays in the treatment of nAMD patients for the first time in anti-VEGF era and its negative impact has been unevenly distributed among our nAMD patients.

MARINA [9] and ANCHOR [10] clinical trials showed us that anti-VEGF agents administered in a monthly basis improved BCVA in nAMD and achieved functional stabilization. PIER study [11] taught us that fixed quarterly administration, however, resulted in visual loss. A somehow premonitory study [12] published in 2020 showed the effects of delayed retreatment in nAMD. And then, the pandemic started.

General guidelines on the management of nAMD were prepared after the onset of the pandemic [13,14], recommending treatment administration for every nAMD patient every two months, regardless visual functional or macular anatomical aspects, in an empirical attempt to minimize what was expected to be a mayor disaster. It is clear that this catastrophic situation has had a negative impact on functional and anatomic outcome of nAMD, as can be seen in our cohort and also in the majority the studies published in 2021 about this subject [15–22]. Even with an average delay of one month, Borrelli et al. [15] found significant loss of BCVA and proportional to visit delay. Our study was focused on patients missing appointments for more than three months, and although we found a mean loss of 3.63 ETDRS letters, it was not related to time of delay and 71% of the eyes retained reasonably good visual acuity.

There are some noticeable differences in the study populations between our study and that by Borrelli. First, interval between visits before lockdown in our study tended to be shorter. Second, bevacizumab was the predominant drug used and in a *pro re nata* approach, while we used bevacizumab, aflibercept and ranibizumab alike and different regimes were represented (treat and extend-TAE, fixed and *pro re nata*). We did have, nevertheless, some similarities such as the percentage of patients with active OCT before COVID-19 (above 60%).

In the study by Naravane et al. [16], 36 patients diagnosed with neovascular AMD experienced delays in treatment (defined as more than 14 days) and visual acuity decreased 6.2 letters (from 48.6 to 42.3, *p* = 0.04). In our study with 270 eyes, mean delay of 110 days meant a change of −3.6 letters. Disparity of results could be related to different baseline

BCVA in both cohorts (48.6 vs. 60.2) and different criteria applied for delay definition. On the other hand, percentage of active OCT was not provided in their study.

In the study by Sevik et al. [20], a delay of three months (13.9 ± 6.2 weeks) considered in 33 patients, under a TAE regimen with aflibercept, with mean BCVA of 59 ETDRS letters and only 36.4% of eyes with active OCT at baseline had more severe consequences than those found in our study: 50 ETDRS letters and 60.6% of eyes with active OCT after COVID-19 lockdown. The mean age of Turkish nAMD patients is more than 13 years younger than our cohort, so maybe different genetics or other factors could be playing a role.

The effect of lockdown in United Kingdom was reported by Stone [21], in an elegant study including nAMD, retinal vein occlusion and diabetic macular edema patients. In the sub-analysis for nAMD patients, mainly under TAE regimen, 61.9% of the delayed group, defined as 8 or more weeks delay in their appointment ($n = 194$) maintained vision (lost less than 5 letters). Visual acuity before and after lockdown were similar to ours (60.1 vs. 60.2, and 55.2 vs. 55.9, respectively). OCT was still inactive in 27% of the delayed group at the follow-up visit after lockdown (20% in our study). About the distribution of fluid in OCT, they do not show data on OCT before COVID-19, so no prediction of high risk patients is offered, although the proportion of eyes after COVID-19 with combination of intra and subretinal fluid is 12% in eyes maintaining vision and 35% in eyes losing more than 5 letters. Also, in our data, OCT after COVID-19 with combination of intra and subretinal fluid was related to a greater visual loss.

It is essential to ascertain how many of those ETDRS letters that were lost during the restrictions of the pandemic will be recoverable with adequate treatment afterwards. We grouped the eyes losing more than 5 letters (29% in our sample) using this provisional threshold based on findings in the PIER study [11] as a possible point-of-no-return after lockdown. In PIER, a clinical trial, after the loading dose, injections were administered every three months. By month 24, a change of -2.2 and -2.3 letters was found for the dose of 0.3 and 0.5 mg of ranibizumab, respectively. In the second amendment of the protocol, 87 patients were rolled over from quarterly to monthly injections. The result was a gain of 2.2 and 4.1 letters in the 0.3 mg and 0.5 mg after rollover, respectively. If these findings could be applied to COVID-19 lockdown, it would lead us into expecting some improvement in patients losing less than 5 letters over time with reestablishment of proper treatment. However, real life studies find that after six months of proper treatment, although percentage of active OCT is restored, BCVA is not [19].

The new variants of SARS-CoV-2 coronavirus might lead to new confinements in the future and we must dedicate all our efforts especially to patients in which delay in treatments would lead to severe visual loss. If we use the loss of more than 5 ETDRS letters as a valid threshold, this study shows that OCT phenotype can help identify the patients at a higher risk in case of nAMD treatment suspension: those patients with active CNV in OCT with a combination of intra and subretinal fluid were prone to losing a mean of 6.8 letters. Thus, in case of a new lockdown or severe restrictions, reducing the number of patients to a minimum (15% of our cohort had this phenotype) would enable us to provide a safer environment with better distancing among patients. Also, we could provide these patients with well-founded information about the visual consequences of staying home. In the reverse in patients with less susceptible OCT phenotypes, not absolutely necessary visits to hospital (carrying unjustified life-threatening risk due to Covid) could be avoided.

This study reflects the situation of a single center and might not be applicable to other centers in our country. For instance, in a recent study by Arruabarrena et al. [22], the cohort from University Hospital of Alcalá de Henares, a subset of 144 patients, also in the community of Madrid, had substantially lower BCVA before lockdown (56.8 letters, similar to our BCVA after lockdown in our heavily delayed cohort). However, the percentage of inactive OCT at baseline was 44%.

Other limitations of this study are possible bias associated: as in any real clinical practice scenario, anti-VEGF agents used are not randomly assigned (bevacizumab is the

drug normally used in our service in fixed regimes and almost never in TAE regimes). Also, a patient perceiving visual loss might be more motivated not to miss a programmed visit. In addition, it should be noted that a significant number of our nAMD patients were excluded from the study due to strict criteria applied for inclusion and this has the potential to affect generalizability of our findings.

Strengths of this study are the high number of eyes included with completely documented follow-up before and after COVID-19, the strict inclusion criteria in terms of real delay, the concept of natural history visual loss in longer than usual appointment intervals, and diversity of regimes and anti-VEGF drugs used.

5. Conclusions

In conclusion, prolonged delayed attention in nAMD due to COVID-19 restrictions resulted in general visual deterioration of 3.6 letters in our Hospital. A reasonable percentage of delayed patients maintained their prior visual acuity. Eyes with CNV active in pre-lockdown OCT assessments displaying combination of intra and subretinal fluid were the most severely affected.

Author Contributions: Concept and study design, A.V.-M.; study supervision, J.I.F.-V. and J.G.-F.; data collection, D.R.-L. and A.V.-M.; data interpretation, analysis and statistics; A.V.-M., A.M.-F. and A.M.-C.; original draft preparation, A.V.-M.; reviewing and editing, A.V.-M. and A.M.-F. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: This observational study was conducted according to the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the San Carlos Clinical Hospital Ethics Committee.

Informed Consent Statement: Informed consent to use their medical information in the study analysis was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: The data used to support the findings presented in this study are available on request from the corresponding author.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.







References

1. Huang, C.; Wang, Y.; Li, X.; Ren, L.; Zhao, J.; Hu, Y.; Zhang, L.; Fan, G.; Xu, J.; Gu, X.; et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* **2020**, *395*, 497–506. [CrossRef]
2. Ministerio de Sanidad, Secretaría General de Sanidad, Dirección General de Salud Pública, Calidad e Innovación, Centro de Coordinación de Alertas y Emergencias Sanitarias. Actualización no 74 (13 de Abril de 2020). Enfermedad por el coronavirus (COVID-19) (datos consolidados a las 21:00 horas del 12 de Abril de 2020). Available online: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov-China/documentos/Actualizacion_144_COVID-19.pdf (accessed on 9 April 2021).
3. Zhou, F.; Yu, T.; Du, R.; Fan, G.; Liu, Y.; Liu, Z.; Xiang, J.; Wang, Y.; Song, B.; Gu, X.; et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A retrospective cohort study. *Lancet* **2020**, *395*, 1054–1062. [CrossRef]
4. Maguire, M.G.; Martin, D.F.; Ying, G.S.; Jaffe, G.J.; Daniel, E.; Grunwald, J.E.; Toth, C.A.; Ferris, F.L., III; Fine, S.L. Five-Year Outcomes with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology* **2016**, *123*, 1751–1761. [CrossRef] [PubMed]
5. Gillies, M.C.; Hunyor, A.P.; Arnold, J.J.; Guymer, R.H.; Wolf, S.; Ng, P.; Pecheur, F.L.; McAllister, I.L. Effect of Ranibizumab and Aflibercept on Best-Corrected Visual Acuity in Treat-and-Extend for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* **2019**, *137*, 372–379. [CrossRef] [PubMed]
6. Schmidt-Erfurth, U.; Chong, V.; Loewenstein, A.; Larsen, M.; Souied, E.; Schlingemann, R.; Eldem, B.; Monés, J.; Richard, G.; Bandello, F. Guidelines for the management of neovascular age-related macular degeneration by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Br. J. Ophthalmol.* **2014**, *98*, 1144–1167. [CrossRef] [PubMed]
7. Holz, F.G.; Tadayoni, R.; Beatty, S.; Berger, A.; Cereda, M.G.; Hykin, P.; Staurengi, G.; Wittrup-Jensen, K.; Altemark, A.; Nilsson, J.; et al. Key drivers of visual acuity gains in neovascular age-related macular degeneration in real life: Findings from the AURA study. *Br. J. Ophthalmol.* **2016**, *100*, 1623–1628. [CrossRef] [PubMed]

8. Huang, Y.; Gangaputra, S.; Lee, K.E.; Narkar, A.R.; Klein, R.; Klein, B.E.K.; Meuer, S.M.; Danis, R.P. Signal Quality Assessment of Retinal Optical Coherence Tomography Images. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2012**, *53*, 2133–2141. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
9. Rosenfeld, P.J.; Brown, D.M.; Heier, J.S.; Boyer, D.S.; Kaiser, P.K.; Chung, C.Y.; Kim, R.Y.; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N. Engl. J. Med.* **2006**, *355*, 1419–1431. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
10. Brown, D.M.; Michels, M.; Kaiser, P.K.; Heier, J.S.; Sy, J.P.; Ianchulev, T.; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* **2009**, *116*, 57–65. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
11. Abraham, P.; Yue, H.; Wilson, L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *Am. J. Ophthalmol.* **2010**, *150*, 315–324. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Teo, K.Y.C.; Saxena, N.; Gan, A.; Wong, T.Y.; Gillies, M.C.; Chakravarthy, U.; Cheung, C.M.G. Detrimental Effect of Delayed Re-treatment of Active Disease on Outcomes in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: The RAMPS Study. *Ophthalmol. Retin.* **2020**, *4*, 871–880.
13. The Royal College of Ophthalmologists. Medical Retinal Management Plans during COVID-19. 2020. Available online: <https://www.rcophth.ac.uk/Wp-content/uploads/2020/03/Medical-Retinal-Management-Plan-during-COVID-19-UPDATED-300320-1-2.Pdf> (accessed on 29 April 2020).
14. The Royal College of Ophthalmologists. COVID-19 Clinical Guidance for Ophthalmologists. 2020. Available online: <https://www.rcophth.ac.uk/2020/03/Covid-19-Update-and-Resources-for-ophthalmologists/> (accessed on 31 March 2020).
15. Borrelli, E.; Grosso, D.; Vella, G.; Sacconi, R.; Battista, M.; Querques, L.; Zucchiatti, I.; Prascina, F.; Bandello, F.; Querques, G. Short-term outcomes of patients with neovascular exudative AMD: The effect of COVID-19 pandemic. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **2020**, *258*, 2621–2628. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Naravane, A.V.; Mundae, R.; Zhou, Y.; Santilli, C.; van Kuijk, F.J.G.M.; Nazari, H.; Yamanuha, J.; Emerson, G.G.; Koozekanani, D.D.; Montezuma, S.R. Short term visual and structural outcomes of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) treatment delay during the first COVID-19 wave: A pilot study. *PLoS ONE* **2021**, *16*, e0247161. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Borrelli, E.; Battista, M.; Vella, G.; Grosso, D.; Sacconi, R.; Querques, L.; Zucchiatti, I.; Prascina, F.; Bandello, F.; Querques, G. The COVID-19 Pandemic Has Had Negative Effects on Baseline Clinical Presentation and Outcomes of Patients with Newly Diagnosed Treatment-Naïve Exudative AMD. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 1265. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
18. Sekeroglu, M.A.; Kilinc Hekimsoy, H.; Horozoglu Ceran, T.; Doguizi, S. Treatment of neovascular age related macular degeneration during COVID-19 pandemic: The short term consequences of unintended lapses. *Eur. J. Ophthalmol.* **2021**, *16*, 11206721211010613. [[CrossRef](#)]
19. Yeter, D.Y.; Dursun, D.; Bozali, E.; Ozec, A.V.; Erdogan, H. Effects of the COVID-19 pandemic on neovascular age-related macular degeneration and response to delayed Anti-VEGF treatment. *J. Fr. Ophthalmol.* **2021**, *44*, 299–306. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
20. Sevik, M.O.; Aykut, A.; Özkan, G.; Dericioğlu, V.; Şahin, Ö. The effect of COVID-19 pandemic restrictions on neovascular AMD patients treated with treat-and-extend protocol. *Int. Ophthalmol.* **2021**, *17*, 1–11. [[CrossRef](#)]
21. Stone, L.G.; Grinton, M.E.; Talks, J.S. Delayed follow-up of medical retina patients due to COVID-19: Impact on disease activity and visual acuity. *Graefes Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **2021**, *259*, 1773–1780. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Arruabarrena, C.; Toro, M.D.; Onen, M.; Malyugin, B.E.; Rejdak, R.; Tognetto, D.; Zweifel, S.; Giglio, R.; Teus, M.A. Impact on Visual Acuity in Neovascular Age Related Macular Degeneration (nAMD) in Europe Due to COVID-19 Pandemic Lockdown. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 3281. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

Article

Long-Term Consequences of COVID-19 Lockdown in Neovascular AMD Patients in Spain: Structural and Functional Outcomes after 1 Year of Standard Follow-Up and Treatment

Daniela Rego-Lorca ^{1,*}, Alicia Valverde-Megías ^{1,†}, José Ignacio Fernández-Vigo ^{1,2},
Carlos Oribio-Quinto ¹, Antonio Murciano-Cespedosa ^{3,4,5,6}, Julia Sánchez-Quirós ¹, Juan Donate-López ¹
and Julián García-Feijóo ¹

¹ Department of Ophthalmology, San Carlos Clinical Hospital, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), 28040 Madrid, Spain

² Centro Internacional de Oftalmología Avanzada, 28010 Madrid, Spain

³ Department of Biodiversity, Ecology & Evolution, Faculty of Biology, Complutense University, 28040 Madrid, Spain

⁴ Modeling, Data Analysis and Computational Tools for Biology Research Group, Complutense University, 28040 Madrid, Spain

⁵ Neurocomputing and Neurorobotics Research Group, Complutense University, 28037 Madrid, Spain

⁶ Brain Plasticity Group, Instituto de Investigación Sanitaria Hospital Clínico San Carlos (IdISSC), 28040 Madrid, Spain

* Correspondence: dpregolorca@gmail.com

† These authors contributed equally to this work.



Citation: Rego-Lorca, D.;

Valverde-Megías, A.; Fernández-Vigo, J.I.; Oribio-Quinto, C.; Murciano-Cespedosa, A.; Sánchez-Quirós, J.; Donate-López, J.; García-Feijóo, J. Long-Term Consequences of COVID-19 Lockdown in Neovascular AMD Patients in Spain: Structural and Functional Outcomes after 1 Year of Standard Follow-Up and Treatment. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 5063. <https://doi.org/10.3390/jcm11175063>

Academic Editor: Lindsay A. Farrer

Received: 24 July 2022

Accepted: 24 August 2022

Published: 28 August 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Abstract: Consequences of the COVID-19 pandemic on medical care have been extensively analyzed. Specifically, in ophthalmology practice, patients suffering age-related macular degeneration (AMD) represent one of the most affected subgroups. After reporting the acute consequences of treatment suspension in neovascular AMD, we have now evaluated these same 242 patients (270 eyes) to assess if prior functional and anatomical situations can be restored after twelve months of regular follow-up and treatment. We compared data from visits before COVID-19 outbreak and the first visit after lockdown with data obtained in subsequent visits, until one year of follow-up was achieved. For each patient, rate of visual loss per year before COVID-19 pandemic, considered “natural history of treated AMD”, was calculated. This rate of visual loss significantly increased during the lockdown period and now, after twelve months of regular follow-up, is still higher than before COVID outbreak (3.1 vs. 1.6 ETDRS letters/year, $p < 0.01$). Percentage of OCT images showing active disease is now lower than before the lockdown period (51% vs. 65.3%, $p = 0.0017$). Although anatomic deterioration, regarding signs of active disease, can be apparently fully restored, our results suggest that functional consequences of temporary anti-VEGF treatment suspension are not entirely reversible after 12 months of treatment, as BCVA remains lower and visual loss rate is still higher than before the COVID-19 pandemic.

Keywords: COVID-19; pandemic; lockdown effects; nAMD; anti-VEGF



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2 (SARS-CoV-2) pandemic has had countless health and economic consequences worldwide. In an attempt to reduce the spread of COVID-19 and to optimize limited resources, outpatient visits were significantly reduced for months. In particular, ophthalmology consultations suffered one of the greatest decreases in patients' visits [1]. More specifically, retina specialists had a particular conflict, as elderly patients, who had the greatest need for intravitreal injections to slow down visual impairment, are also those with the highest mortality and morbidity from SARS-CoV-2

infection [2]. Among these patients, age-related macular degeneration (AMD) was by far the most frequent pathology.

AMD is the leading cause of visual loss among patients older than 50 years in Western Europe [3]. Along with population aging, prevalence of AMD is expected to rise throughout the next decades. Among patients with neovascular AMD (nAMD), visual impairment occurs secondary to the ingrowth of macular neovascularization (MNV) within the retina, leading to bleeding and exudation [3]. Although only 20% of AMD patients develop nAMD, this form of the disease is responsible for around 90% of central vision loss associated with AMD [4]. Until the 21st century, there was no effective treatment. Recently, with anti-VEGF agents, the course of nAMD has dramatically changed.

SARS-CoV-2 pandemic reached Spain in January 2020. On 14 March 2020 a strict national lockdown was imposed in Spain, which lasted for more than 3 months, until 21 June. Fear of COVID-19 and difficult access to hospitals significantly reduced follow-up visits and treatment of nAMD patients during lockdown and for a few months thereafter. This unfortunate situation gave us the opportunity to study the anatomic and functional consequences of temporary anti-VEGF treatment suspension in nAMD patients.

We already reported the acute consequences of this treatment suspension in a previous study evaluating 242 patients whose follow-up and treatment was delayed, due to COVID-19 pandemic, for at least three months [5]. Now, one year later, we describe the functional and structural situation of these same patients, trying to assess whether ophthalmological consequences of COVID-19 lockdown can be fully or partially restored after twelve months of regular follow-up and treatment.

2. Materials and Methods

2.1. Study Participants

This study is a continuation of our previous research [5], now evaluating the functional and anatomic situation after 1 year of standard treatment (following pro re nata, fixed, or treat-and-extend regimen, as exposed in Table 1).

Table 1. Demographic variables assessed in AMD patients included in the study.

Age (years), mean (SD)	82.5 (6.3)
Patients with both eyes eligible (%)	26 (10.6%)
Years since MNV diagnosis, mean (SD; range)	4.9 (3.2; 1–14.3)
MNV type, <i>n</i> (%)	
Type 1	161 (65.7%)
Type 2	50 (20.4%)
Type 3	29 (11.8%)
AT-1	5 (2%)
Anti-VEGF used, <i>n</i> (%)	
Ranibizumab	95 (38.8%)
Aflibercept	89 (36.3%)
Bevacizumab	61 (24.9%)
Regimen	
Pro re nata	102 (41.6%)
Treat-and-extend	37 (15.1%)
Fixed	106 (43.3%)
Anti-VEGF injections, mean (SD; range)	5.4 (1.8; 1–11)
Delay in follow-up/treatment (days), mean (SD; range)	101.4 (56.6; 28–298)

SD: standard deviation; MNV: macular neovascularization.

In this consecutive observational case series, all patients from San Carlos Clinical Hospital (Madrid, Spain) who were following anti-VEGF treatment for exudative AMD the year prior to COVID-19 lockdown were included. The study adhered to the 1964 Helsinki

Declaration and was approved by San Carlos Clinical Hospital Ethics Committee. Written informed consent to use their medical information in the study analysis was routinely provided by all the patients.

Inclusion criteria for this study were: (i) neovascular AMD diagnosis, (ii) resuming of follow-up after the 14th of March, (iii) a period of at least twelve weeks between the visits before and after lockdown onset to prevent confounding factors with more usual delays in clinical practice, and (iv) having records of complete ophthalmological examinations carried out during the immediate two visits before lockdown (named COVID-1 and COVID-2), the visit after the lockdown onset (COVID 0), and subsequent visits after that (COVID+1, COVID+2 . . .) until 1 year of follow-up was achieved (COVID/last).

Exclusion criteria were: (i) macular neovascularization (MNV) due to causes other than AMD, (ii) patients returning to hospital for visit COVID 0 after January 2021, (iii) visual acuity (VA) of counting fingers or less before lockdown, and (iv) loading dose not completed before lockdown.

Out of the 270 eyes evaluated in our first study, 23 patients (25 eyes) ceased follow-up during the year after COVID 0 visit, so they were excluded from the present study. Reasons were death ($n = 12$), referral hospital change ($n = 3$), visit discontinuation due to major health problems ($n = 3$), and unknown causes ($n = 5$).

At all visits, patients received a complete ophthalmological examination including measurement of best corrected visual acuity (BCVA) using an Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) letters chart, dilated ophthalmoscopy, slit lamp biomicroscopy, dilated fundus examination, structural optical coherence tomography (OCT) imaging, and, when prescribed, anti-VEGF intravitreal injection. For each patient, information about diagnosis (date, type of neovascularization and baseline BCVA), number of intravitreal injections one and two years before lockdown, anti-VEGF used, and protocol applied was extracted from medical records. For the analysis, and to account for the variability inherent to this disease, we used data from the immediate two visits before lockdown (COVID-2 and COVID-1), which were on average 59 days apart, then the visit after the onset of the lockdown (COVID 0) and subsequent visits (COVID+1, COVID+2 . . .) until 1 year of follow-up was achieved (COVID/last).

2.2. OCT Imaging

Structural OCT imaging was performed with the Heidelberg Spectralis OCT device (Heidelberg Engineering, Heidelberg, Germany). Each set of scans included 25 horizontal B-scans, centered on the fovea, with a minimum strength signal of 25 as recommended [6]. Exudative disease activity was assessed as active/inactive MNV and presence of subretinal fluid (SRF) and intraretinal fluid (IRF). Macular cystoid edema was recorded and central retinal thickness (CRT) was measured. Structural OCT images were reviewed by two independent and experienced readers (A.V.M. and D.R.L.). A third reader was advised in case of disagreement in the scan assessment (J.F.-V.).

2.3. Statistical Analysis

Statistical calculations were performed using Statgraphics Centurion (version 19, Statgraphics Technologies, Inc., The Plains, VA, USA). Normality of variables was assessed with Shapiro–Wilk test. Statistical significance of the differences for binomial variables was assessed using proportion comparisons with normal approximation. Mann–Whitney test was used to compare BCVA and CRT, respectively, at different visits (COVID-1, COVID 0, COVID/last . . .). A p value < 0.05 was considered statistically significant.

3. Results

3.1. Characteristics of the Eyes Included in the Analysis

From the 242 nAMD patients (270 eyes) who suffered anti-VEGF treatment delay of three or more months included in our previous study, 219 patients (245 eyes) completed

one year of follow-up since regular visits were resumed after lockdown. Among them, 171 (69.8%) were women.

The baseline demographic data of the 245 eyes included in the present analysis are shown in Table 1. The year of diagnosis of exudative AMD ranged from 2006 to 2020. All types of MNV were represented, although the most common was type 1 (65.7%), and the least common was what we used to call polypoidal choroidal vasculopathy, now formally known as aneurysmal type 1 neovascularization (2%). Anti-VEGF agent used included ranibizumab (38.8%), aflibercept (36.3%), and bevacizumab (24.9%). The number of injections in the year preceding the lockdown was 5.4 ± 1.8 (range 1–11). Real delay (101.4 ± 56.6 days) was calculated as time from their planned visit to the date the patients resumed their follow-up.

3.2. Functional and Anatomic Outcomes

3.2.1. Visual Acuity

Mean BCVA before lockdown, at COVID-1 visit, was 60.5 ETDRS letters. BCVA at COVID-2, COVID-1, COVID 0, COVID+1, and COVID/last visits is shown in Table 2. There were no statistically significant differences between BCVA in COVID-2 and COVID-1. VA loss assessed after the lockdown period was 3.9 ETDRS letters ($p = 0.028$), as mean BCVA at COVID 0 visit had worsened to 56.6 ETDRS letters. After 1 year of regular follow-up and treatment, at visit COVID/last, BCVA was 53.3 ETDRS letters, even lower than after COVID lockdown. However, differences in VA among the visits conducted during the year after restarting regular treatment are not significantly different ($p > 0.6$).

Table 2. BCVA obtained in each visit was compared with BCVA before (COVID-1) and after (COVID 0) lockdown.

	ETDRS Letters, Mean (SD; Range)	vs. COVID 0 <i>p</i> Value	vs. COVID-1 <i>p</i> Value
COVID-2	61.1 (18.7; 5–91)	0.006	0.58
COVID-1	60.5 (18.5; 5–85)	0.028	-
COVID 0	56.6 (20.4; 5–90)	-	0.028
COVID+1	55.8 (20.6; 5–90)	0.57	0.0075
COVID/last	53.3 (22; 5–90)	0.11	<0.001

ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study. SD: standard deviation.

For each patient we calculated, using medical records starting from VA after loading dose in the year of diagnosis, the rate of VA loss per year before COVID-19 outbreak. This concept was considered visual loss not attributable to treatment delay, but to “natural history of treated nAMD”. Then, in our cohort, we calculated rate of VA loss throughout the year prior to COVID lockdown which was 1.6 ETDRS letters/year. Mean BCVA before COVID lockdown was, as mentioned, 60.5 ETDRS letters. When follow-up was resumed, after an average time of 171 days (mean time between COVID-1 and COVID 0), BCVA was 56.6 ETDRS letters. This 3.9-letter loss is consequent to a VA loss rate during this time, between COVID-1 and COVID 0, of 8.6 ETDRS letters/year. As the expected VA loss attributable to “natural history of treated nAMD” during this same period would be 0.6 letters (1.6 letters/year VA loss for 171 days), we presume that 3.3 ETDRS letters loss (from the actual 3.9 ETDRS letters decrease) is attributable to COVID-19-induced delay.

Twelve months after resuming follow-up (379.5 days, mean time between COVID 0 and COVID/last), VA loss rate is still higher than before lockdown (3.1 ETDRS letters/year vs. 1.6 ETDRS letters/year, $p < 0.01$). Mean VA decreased from 56.6 letters at COVID 0 to 53.3 letters at COVID/last, a mean decrease of 3.3 letters according to mentioned VA loss rate of 3.1 letters/year. Finally, in a complete overview, since lockdown was imposed until 12 months after resuming follow-up (550.5 days, mean time between COVID-1 and COVID/last), estimated VA loss related to “natural history of treated nAMD” would be 2.5 ETDRS letters (1.6 letters/year VA loss rate for 550.5 days). However, mean VA loss

was 7.2 ETDRS letters (from 60.5 letters at COVID-1 to 53.3 letters at COVID/last). Thus, we presume that 4.7 ETDRS letters lost (from the 7.2 letters decrease) since COVID-19 outbreak can be attributed to this treatment suspension. Rates of VA loss for each period and expected and real BCVA are shown in Figure 1.

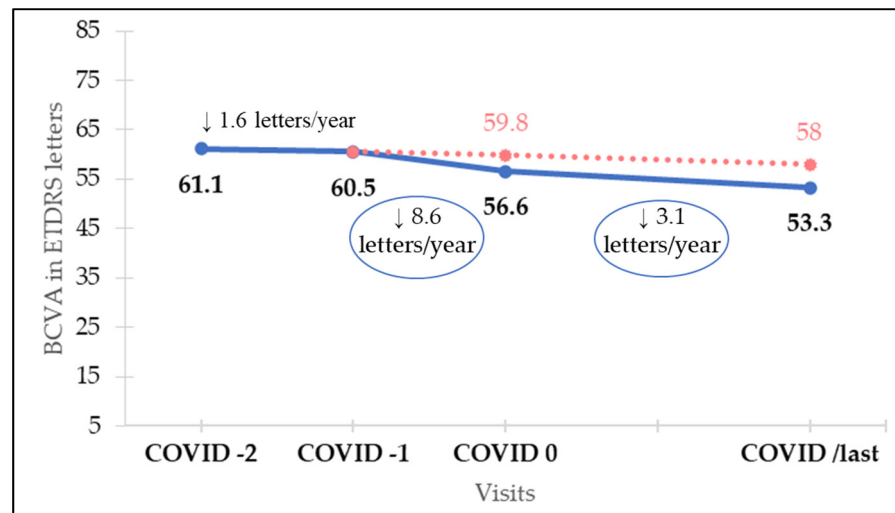


Figure 1. Rates of visual loss for each period and real (blue line) and expected (red dotted line) best corrected visual acuity (BCVA).

3.2.2. Disease Activity Assessed by OCT

Structural parameters and tomographic features determined by OCT imaging are shown in Table 3 and Figure 2.

Table 3. Structural parameters assessed by OCT at different visits.

	Active MNV n (%)	SRF n (%)	IRF n (%)	SRF and IRF n (%)	CME n (%)	CRT Mean ± SD
COVID-1	160 (65.3%)	63 (25.7%)	53 (21.6%)	36 (14.7%)	8 (3.3%)	303.8 ± 162.2
COVID 0	195 (79.6%)	69 (28.2%)	57 (23.3%)	60 (24.5%)	8 (3.3%)	343.9 ± 186.6
COVID/last	125 (51%)	36 (14.7%)	63 (25.7%)	26 (10.6%)	0 (0%)	293.4 ± 211.8
COVID/last vs. COVID 0 <i>p</i> value	<0.001	<0.001	0.532	<0.001	0.0043	<0.001
COVID/last vs. COVID-1 <i>p</i> value	0.0017	<0.001	0.289	0.17	0.0043	0.117

MNV: macular neovascularization; SRF: subretinal fluid; IRF: intraretinal fluid; CME: cystoid macular edema; CRT: central retinal thickness.

Active disease was defined as presence of SRF, IRF, or both. OCT evaluation revealed active disease in 65.3% of eyes in COVID-1. After the lockdown period, percentage of OCT images classified as showing active disease increased to 79.6%. However, at COVID/last visit, following 1 year of standard treatment, there were significantly less OCT images with evidence of active disease as compared with both after and before the lockdown period ($p < 0.001$ and $p = 0.0017$, respectively). Percentage of eyes showing disease activity in OCT images at COVID/last was 51%, less than before the delayed treatment period.

Concerning fluid distribution in OCT, before COVID lockdown, SRF was present in 25.7% of eyes, IRF in 21.6%, and 14.7% of OCT images showed both SRF and IRF; 3.3% of eyes presented cystoid macular edema (CME). After the period of treatment delay, the group of patients with presence of both SRF and IRF suffered the greatest increase, from 14.7% at COVID-1 to 24.5% at COVID 0. The percentage of these eyes, showing both SRF and IRF, was significantly reduced after 1 year of regular follow-up and treatment (10.6%

at COVID/last vs. 24.5% at COVID 0, $p < 0.001$), returning to values comparable to those observed before lockdown (10.6% at COVID/last vs. 14.7% at COVID-1, $p = 0.17$). At this same point, following 1 year of standard treatment, the percentage of eyes showing SRF in OCT images significantly decreased, reaching levels below those observed before COVID-19 outbreak (14.7% at COVID/last vs. 25.7% at COVID-1, $p = 0.024$). Comparison of eyes presenting IRF at COVID/last and COVID-1 visits did not yield statistically significant differences (25.7% at COVID/last vs. 21.6% at COVID-1, $p = 0.289$).

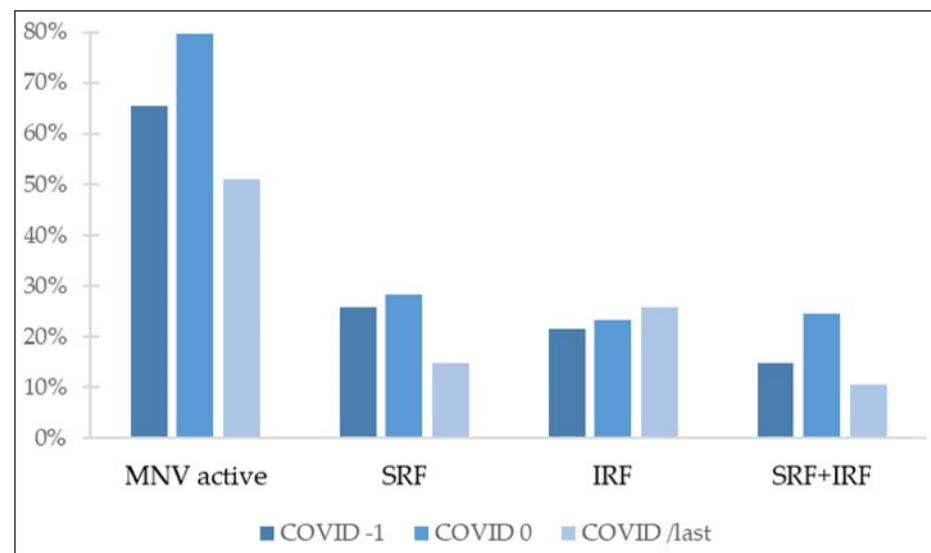


Figure 2. Percentage of eyes with different tomographic features. MNV: macular neovascularization; SRF: subretinal fluid; IRF: intraretinal fluid.

CRT was also measured in each OCT image. Before the COVID-19 pandemic, mean CRT was $303.8 \pm 162.2 \mu\text{m}$. Although following the period of treatment delay a thicker mean CRT was observed, after 1 year of standard treatment, CRT decreased, recovering values similar to those observed before COVID-19 outbreak ($293.3 \mu\text{m}$ at COVID/last vs. $303.8 \mu\text{m}$ at COVID-1, $p = 0.117$). This reduction was already observed in COVID+1 visit, the first visit after the one resuming follow-up, when mean CRT was $290.2 \pm 170.5 \mu\text{m}$.

3.2.3. Intravitreal Anti-VEGF Treatment

The year prior to COVID-19 outbreak mean number of anti-VEGF intravitreal injections was 5.4 ± 1.8 . During the year between COVID 0 and COVID/last visits, the mean number of injections increased to 6 ± 2.7 . In the first trimester after lockdown, the number of intravitreal injections was significantly higher than in the other quarters of the year (2.1 vs. 1.4; 1.3, and 1.3; at first, second, third and fourth trimester, respectively; $p < 0.05$).

4. Discussion

COVID-19 pandemic has had severe consequences regarding medical care. Among AMD patients, anatomic and functional outcomes after COVID-19 lockdown have been widely analyzed [7–15]. One year after pandemic outbreak and national lockdown, we are now able to assess long-term consequences of anti-VEGF treatment delay studying the anatomic and functional situation of these same patients after one year of regular follow-up and treatment.

In our study, after a period of intensive treatment, especially during the first trimester after follow-up recovery, we achieved percentages of exudative disease on OCT images that are even lower than those we had before lockdown. Unfortunately, functional outcomes do not match the anatomic results, as VA remains lower than before COVID-19 pandemic. Although the percentage of OCT images with evidence of active disease and the average central retinal thickness are below those described before lockdown, VA has not reached

pre-confinement values, and the rate of VA loss, while lower than during the lockdown period, remains higher than before COVID outbreak.

As mentioned above, we only included patients who suffered a delay of more than 12 weeks, trying to prevent confounding factors with more usual delays in clinical practice. This decision was reinforced by the outcomes reported by Douglas et al. [16]. These authors compared VA changes between patients with less than 6 weeks delay and patients with more than 12 weeks delay, finding significantly higher VA loss among patients with more than 12 weeks delay.

Our results are similar to those found by Stattin et al. [17] in the only other published study reporting outcomes at one-year follow-up after resuming normal practice. In this retrospective study, 98 nAMD patients who suffered an average treatment deferral of 61.1 ± 15 days (mean injection interval was extended from planned 56.5 ± 27.7 days to 117.6 ± 31.4 days) were evaluated. Mean VA before lockdown was higher in their sample than in ours (67.2 vs. 60.5), but this can be explained by the fact that they excluded patients with VA of less than 40 ETDRS letters. In our study, only patients with visual acuity of counting fingers or less were excluded. Stattin et al. report that the number of visits or the number of intravitreal injections along the year after follow-up was resumed have no influence on VA change. However, they do find that the length of the treatment delay interval significantly affected VA loss after one year (regression estimate [RE] -0.034 ; 95% CI -0.033 to -0.013 ; $p < 0.0001$). This finding could explain the fact that VA loss after lockdown period is slightly higher in our study than that reported by Stattin et al. (3.2 vs. 2.2 ETDRS letters), as we only included patients with a period of at least 12 weeks between visits before and after lockdown onset, and mean delay in the Stattin et al. cohort is 9 weeks. Despite these minor differences, final VA loss is comparable between both studies, with a difference of less than 1 ETDRS letter. Stattin et al. found a VA loss after one-year follow-up of 4.1 ETDRS letters, as compared with VA before lockdown ($p < 0.0001$). In our study, final VA loss attributable to COVID-19 lockdown was 4.7 ETDRS letters. Unfortunately, in their study, Stattin et al. only evaluated VA changes, so anatomic outcomes could not be compared.

Similar results are found in studies reporting outcomes after 6-month follow-up [18–21]. All of them describe baseline VA comparable to that in our cohort, and analogous to our results, they report that mean final VA that does not return to pre-pandemic values. Arruabarrena et al. [21], similar to our previous findings, report that 48.15% of their patients maintain VA with changes of less than ± 5 ETDRS letters after 6-month follow-up.

Regarding anatomic outcomes, Rush et al. [18] found that, although central retinal thickness (CRT) decreased following an initial increase after the lockdown period, 6 months later it remained higher than before COVID-19 outbreak. Another study assessing anatomic results is that of Zarranz et al. [20], a multicenter study which describes, in Spain, a 3.1% higher proportion of active disease in OCT images 6 months after the beginning of COVID lockdown. Yeter et al. [22], after a mean follow-up period of 3.5 ± 1 months subsequent to COVID lockdown, found that CRT decreased almost to pre-pandemic levels and that OCT findings (SRF, IRF, subretinal hyperreflective material (SRHM)) regressed to the frequency observed in pre-lockdown visits (80% vs. 35%, $p < 0.001$; 51% vs. 29%, $p = 0.022$; and 31% vs. 11%, $p = 0.01$, for SRF, IRF, and SRHM at first visit after restrictions vs. last visit after restrictions, respectively). In our study, after a 12-month follow-up period, we observed a decrease in the percentage of OCT images with active disease and in CRT, reaching values below those observed before COVID-19 pandemic. Nevertheless, these differences may be justified by their shorter follow-up (Rush et al.: 6 months after resuming follow-up; Zarranz et al.: 6 months since lockdown beginning; Yeter et al.: 3.5 months after resuming follow-up), which might have prevented them from detecting later improvements. Additionally, both Zarranz et al. and Rush et al. refer a smaller number of intravitreal injections after lockdown, which could also explain differences with our results, as in our study, parallel to what Stattin et al. describe, we found a higher frequency of intravitreal injections following the period of treatment delay.

Although the situation triggered by the SARS-CoV-2 pandemic has been unique, there were already some studies, conducted before COVID-19 outbreak, emphasizing the negative impact of delaying anti-VEGF treatment of active nAMD. In this regard, Chong Teo et al. conducted the RAMPS study, where 286 patients were divided into timely or delayed re-treatment groups. Delayed re-treatment was defined as eyes that did not receive anti-VEGF treatment on two or more visits despite diagnosis of active disease. The authors report that, although the number of intravitreal injections over 12 months was not statistically different, timely treated patients had greater VA gains at 12 months than the delayed treatment group (6.4 vs. 1.2 ETDRS letters, $p = 0.04$). Anatomic results were analogous, as timely patients had greater reduction on CRT at 12 months than patients in the delayed treatment group (135 μm vs. 87.8 μm , $p = 0.04$). Moreover, Chong Teo et al. report that longer delay between detection of active disease and re-treatment was associated with poorer VA ($p = 0.03$), as VA decreased 0.02 ETDRS letters per day of treatment delay. These results are in line with our findings, as we also found a decrease of 0.02 ETDRS letters per day (8.6 ETDRS letters/year) during the treatment delay period. Consistent results were also reported by Muether et al. in two different studies [23,24], concluding that deferral between indication to treat and treatment administration could be responsible for a deterioration of VA that may not be completely reversible by restarting scheduled anti-VEGF treatment. This same idea is concluded comparing MARINA [25] and ANCHOR [26] clinical trials with PIER [27] clinical trial, as monthly anti-VEGF injections showed better functional results than quarterly administration, suggesting that recurrence of active disease between injections may lead to permanent damage.

The unfortunate situation suffered by these patients has taught us that temporary suspension of anti-VEGF treatment in nAMD has functional consequences that are not entirely reversible after 12 months of standard treatment. Although anatomic deterioration can be apparently fully restored with regular intravitreal treatment, the damage already induced to the retina seems to prevent VA from reaching previous levels. This understanding might help us and our patients taking informed decisions if another emergency impelling outpatients visits suspension is to come.

5. Conclusions

AMD patients who suffered a delay of 3 or more months in anti-VEGF treatment, although having achieved anatomic situations apparently better than those observed before COVID-19 outbreak after 1 year of regular follow-up and treatment, maintain VA lower than before lockdown and are still losing vision at a higher rate than before the period of treatment delay.

Author Contributions: Concept and study design, A.V.-M. and A.M.-C.; study supervision, J.D.-L. and J.G.-F.; data collection, D.R.-L., C.O.-Q., J.I.F.-V. and J.S.-Q.; data interpretation, analysis and statistics, A.V.-M., A.M.-C. and D.R.-L.; original draft preparation, D.R.-L.; reviewing and editing, A.V.-M., J.I.F.-V. and J.G.-F. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research received no external funding.

Institutional Review Board Statement: This observational study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki and approved by the Ethics Committee of San Carlos Clinical Hospital. Project identification code is AMD-COVID-2021. Internal code: 21/657-O_M_OD.

Informed Consent Statement: Informed consent to use their medical information was obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Data used to support the findings presented in this study are available on request from the corresponding author.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Xu, D.; Starr, M.R.; Boucher, N.; Chiang, A.; Yonekawa, Y.; Klufas, M.A.; Khan, M.A.; Cohen, M.N.; Mehta, S.; Kuriyan, A.E. Real-World Vitreoretinal Practice Patterns during the 2020 COVID-19 Pandemic: A Nationwide, Aggregated Health Record Analysis. *Curr. Opin. Ophthalmol.* **2020**, *31*, 427–434. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Zhou, F.; Yu, T.; Du, R.; Fan, G.; Liu, Y.; Liu, Z.; Xiang, J.; Wang, Y.; Song, B.; Gu, X.; et al. Clinical Course and Risk Factors for Mortality of Adult Inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: A Retrospective Cohort Study. *Lancet* **2020**, *395*, 1054–1062. [[CrossRef](#)]
3. Shah, A.R.; Del Priore, L.V. Natural History of Predominantly Classic, Minimally Classic, and Occult Subgroups in Exudative Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* **2009**, *116*, 1901–1907. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
4. Flores, R.; Carneiro, A.; Vieira, M.; Tenreiro, S.; Seabra, M.C. Age-Related Macular Degeneration: Pathophysiology, Management, and Future Perspectives. *Ophthalmologica* **2021**, *244*, 495–511. [[CrossRef](#)]
5. Valverde-Megías, A.; Rego-Lorca, D.; Fernández-Vigo, J.I.; Murciano-Cespedosa, A.; Megías-Fresno, A.; García-Feijoo, J. Effect of COVID-19 Lockdown in Spain on Structural and Functional Outcomes of Neovascular AMD Patients. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 3551. [[CrossRef](#)]
6. Huang, Y.; Gangaputra, S.; Lee, K.E.; Narkar, A.R.; Klein, R.; Klein, B.E.K.; Meuer, S.M.; Danis, R.P. Signal Quality Assessment of Retinal Optical Coherence Tomography Images. *Investig. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2012**, *53*, 2133–2141. [[CrossRef](#)]
7. Borrelli, E.; Grosso, D.; Vella, G.; Sacconi, R.; Battista, M.; Querques, L.; Zucchiatti, I.; Prascina, F.; Bandello, F.; Querques, G. Short-Term Outcomes of Patients with Neovascular Exudative AMD: The Effect of COVID-19 Pandemic. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **2020**, *258*, 2621–2628. [[CrossRef](#)]
8. Stone, L.G.; Grinton, M.E.; Talks, J.S. Delayed Follow-up of Medical Retina Patients Due to COVID-19: Impact on Disease Activity and Visual Acuity. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **2021**, *259*, 1773–1780. [[CrossRef](#)]
9. Leng, T.; Gallivan, M.D.; Kras, A.; Lum, F.; Roe, M.T.; Li, C.; Parke, D.W.; Schwartz, S.D. Ophthalmology and COVID-19: The Impact of the Pandemic on Patient Care and Outcomes: An IRIS®Registry Study. *Ophthalmology* **2021**, *128*, 1782–1784. [[CrossRef](#)]
10. Allegrini, D.; Raimondi, R.; Montesano, G.; Borgia, A.; Sorrentino, T.; Tsoutsanis, P.; Romano, M.R. Short-Term Outcomes after COVID-19-Related Treatment Interruption among Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration Receiving Intravitreal Bevacizumab. *Clin. Ophthalmol.* **2021**, *15*, 4073–4079. [[CrossRef](#)]
11. Sevik, M.O.; Aykut, A.; Özkan, G.; Dericioğlu, V.; Şahin, Ö. The Effect of COVID-19 Pandemic Restrictions on Neovascular AMD Patients Treated with Treat-and-Extend Protocol. *Int. Ophthalmol.* **2021**, *41*, 2951–2961. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
12. Song, W.; Singh, R.P.; Rachitskaya, A.V. The Effect of Delay in Care among Patients Requiring Intravitreal Injections. *Ophthalmol. Retin.* **2021**, *5*, 975–980. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Jiang, B.; Gao, L.; Dong, S.; Hou, Q.; Sun, M.; Zhang, J.; Yu, H.; Zhang, Z.; Sun, D. The Influence of COVID-19 on the Stability of Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration with Different Treatment Regimens. *Adv. Ther.* **2021**, *39*, 1568–1581. [[CrossRef](#)]
14. Zhao, X.; Meng, L.; Luo, M.; Yu, W.; Min, H.; Dai, R.; Koh, A.; Chen, Y. The Influence of Delayed Treatment Due to COVID-19 on Patients with Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Polypoidal Choroidal Vasculopathy. *Ther. Adv. Vaccines* **2018**, *9*, 259–261. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
15. Montesel, A.; Gigon, A.; Giacuzzo, C.; Mantel, I.; Eandi, C.M. Treatment Deferral During COVID-19 Lockdown. *Retina* **2022**, *42*, 634–642. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
16. Douglas, V.P.; Miller, J.B.; Douglas, K.A.A.; Vavvas, D.G.; Miller, J.W. Short-and Long-Term Visual Outcomes in Patients Receiving Intravitreal Injections: The Impact of the Coronavirus 2019 Disease (COVID-19)—Related Lockdown. *J. Clin. Med.* **2022**, *11*, 2097. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
17. Stattin, M.; Ahmed, D.; Graf, A.; Haas, A.M.; Kicking, S.; Jacob, M.; Krepler, K.; Ansari-Shahrezaei, S. The Effect of Treatment Discontinuation During the COVID-19 Pandemic on Visual Acuity in Exudative Neovascular Age-Related Macular Degeneration: 1-Year Results. *Ophthalmol. Ther.* **2021**, *10*, 935–945. [[CrossRef](#)]
18. Rush, R.B.; Rush, S.W. Outcomes in Patients Resuming Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy Following Treatment Delay during the Coronavirus-19 Pandemic. *Retina* **2021**, *41*, 2456–2461. [[CrossRef](#)]
19. Arruabarrena, C.; Toro, M.D.; Onen, M.; Malyugin, B.E.; Rejdak, R.; Tognetto, D.; Zweifel, S.; Giglio, R.; Teus, M.A. Impact on Visual Acuity in Neovascular Age Related Macular Degeneration (Namd) in Europe Due to COVID-19 Pandemic Lockdown. *J. Clin. Med.* **2021**, *10*, 3281. [[CrossRef](#)]
20. Zarranz-Ventura, J.; Nguyen, V.; Creuzot-Garcher, C.; Verbraak, F.; O'Toole, L.; Invernizzi, A.; Viola, F.; Squirrel, D.; Barthelmes, D.; Gillies, M.C. International Impact of the COVID-19 Pandemic Lockdown on Intravitreal Therapy Outcomes. *Retina* **2022**, *42*, 616–627. [[CrossRef](#)]
21. Arruabarrena, C.; Montejano-Milner, R.; de Aragón, F.; Allendes, G.; Teus, M.A. Resultados Del Tratamiento de Los Pacientes Con DMAE Exudativa Durante La Pandemia Por COVID-19. *Arch. Soc. Esp. Oftalmol.* **2021**, *97*, 184–190. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
22. Yeter, D.Y.; Dursun, D.; Bozali, E.; Ozec, A.V.; Erdogan, H. Effects of the COVID-19 Pandemic on Neovascular Age-Related Macular Degeneration and Response to Delayed Anti-VEGF Treatment. *J. Fr. Ophthalmol.* **2021**, *44*, 299–306. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
23. Muether, P.S.; Hermann, M.M.; Koch, K.; Fauser, S. Delay between Medical Indication to Anti-VEGF Treatment in Age-Related Macular Degeneration Can Result in a Loss of Visual Acuity. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **2011**, *249*, 633–637. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

24. Muether, P.S.; Hoerster, R.; Hermann, M.M.; Kirchhof, B.; Fauser, S. Long-Term Effects of Ranibizumab Treatment Delay in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Graefe's Arch. Clin. Exp. Ophthalmol.* **2013**, *251*, 453–458. [[CrossRef](#)]
25. Rosenfeld, P.J.; Brown, D.M.; Heier, J.S.; Boyer, D.S.; Kaiser, P.K.; Chung, C.Y.; Kim, R.Y. Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N. Engl. J. Med.* **2006**, *355*, 1419–1431. [[CrossRef](#)]
26. Brown, D.M.; Michels, M.; Kaiser, P.K.; Heier, J.S.; Sy, J.P.; Ianchulev, T. Ranibizumab versus Verteporfin Photodynamic Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Two-Year Results of the ANCHOR Study. *Ophthalmology* **2006**, *116*, 57–65.e5. [[CrossRef](#)]
27. Regillo, C.D.; Brown, D.M.; Abraham, P.; Yue, H.; Ianchulev, T.; Schneider, S.; Shams, N. Randomized, Double-Masked, Sham-Controlled Trial of Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: PIER Study Year 1. *Am. J. Ophthalmol.* **2008**, *145*, 239–248. [[CrossRef](#)]

Anexo II

Aprobación del estudio por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico San Carlos.

Dra. Mar García Arenillas
Presidenta del CEIm Hospital Clínico San Carlos

CERTIFICA

- Que el CEIm del Hospital Clínico San Carlos en su reunión de Comisión Permanente, acta 11.2/21, ha evaluado la respuesta a las aclaraciones solicitadas con anterioridad al estudio:

Título: "EFECTOS DE LA DEMORA EN EL TRATAMIENTO ANTIANGIOGÉNICO DE PACIENTES CON DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD COMO CONSECUENCIA DE LA PANDEMIA POR COVID-19"

Código Promotor: **AMD-COVID-2021**

Código Interno: **21/657-O_M_OD**

Tipo documento	Versión
Protocolo	4 de noviembre de 2021 (v2)

- Que en este estudio:
 - Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
 - La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio en el Hospital Clínico San Carlos, quedando detallado el listado de centros e investigadores previstos en el **anexo II**.
 - El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
 - El procedimiento previsto para el manejo de datos personales es adecuado.
 - Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa legal aplicable en función de las características del estudio.
- Que este Comité ha decidido emitir un **DICTAMEN FAVORABLE**.
- Que en dicha reunión se cumplieron los requisitos establecidos en la legislación vigente – Real Decreto 1090/2015 – para que la decisión del citado CEIm sea válida.

- Que el CEIm Hospital Clínico San Carlos 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 Hospital Clínico San Carlos es la indicada en el **anexo I**, teniendo en cuenta que en el caso de que algún miembro participe en el proyecto o declare algún conflicto de interés no habrá participado en la evaluación ni en el dictamen de la solicitud de autorización del proyecto.

Para que conste donde proceda, y a petición del promotor/investigador.

Lo que firmo en Madrid, a 05 de noviembre de 2021

GARCIA ARENILLAS
MARIA DEL MAR -
05250249Q

Firmado digitalmente por
GARCIA ARENILLAS MARIA
DEL MAR - 05250249Q
Fecha: 2021.11.05 12:33:36
+01'00'

Fdo.: Dra. Mar García Arenillas
Presidenta del CEIm Hospital Clínico San Carlos

ANEXO I

Composición del CEIm

El CEIm Hospital Clínico San Carlos actualmente está compuesto por:

Presidenta	Dra. M. García Arenillas	Esp. Farmacología Clínica
Vicepresidente	Dr. A. Marcos Dolado	Esp. Neurología
Secretaria	Dra. L. Cabrera García	Esp. Farmacología Clínica
Vocales	Dr. F.J. Martín Sánchez	Esp. Urgencias
	D. A. Cerón Sánchez	Otras No Sanitarias
	D^a. M. Sáenz de Tejada López	Farmacia
	D. I. Pinedo García	Ldo. Derecho
	Dr. L. Nombela Franco	Esp. Cirugía Cardiovascular
	D^a S. Gil Useros	Enfermería
	Dr. M.E. Fuentes Ferrer	Esp. Medicina Preventiva y Salud Pública
	Dr. J.A. García Sáenz	Esp. Oncología Médica
	D^a J.M. Ramón García	Atención Primaria
	Dr. A.M. Molino González	Esp. Medicina Interna
	Dr. C. Verdejo Bravo	Esp. Geriatría

ANEXO II

CENTROS E INVESTIGADORES PRINCIPALES

Título: "EFECTOS DE LA DEMORA EN EL TRATAMIENTO ANTIANGIOGÉNICO DE PACIENTES CON DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD COMO CONSECUENCIA DE LA PANDEMIA POR COVID-19"

Código Promotor: **AMD-COVID-2021**

Listado de participantes facilitado por el promotor/investigador:

1. ALICIA VALVERDE MEGIAS. HOSPITAL CLINICO SAN CARLOS.
2. DANIELA REGO LORCA. HOSPITAL CLINICO SAN CARLOS.