

Tasa de abandono del tratamiento con Anti-VEGF en pacientes con degeneración macular relacionada con la edad de tipo neovascular (DMREn) en Buenos Aires, Argentina

Autores:

Dres. Pablo Franco¹, Alejandro Suwezda², Aníbal Francone³, Patricio Schlottmann⁴

¹ Hospital Oftalmológico Santa Lucía. ² Fundación Hospitalaria. ³ Charles Centro Oftalmológico.

⁴ Organización Médica de Investigación.

Contacto: pablojavierfranco@gmail.com

Recibido: 12/5/2024

Aceptado: 23/7/2024

Disponible en www.sao.org.ar

Arch. Argent. Oftalmol. 2024; 26: 6-13



Abstract

Keywords

Anti-vascular endothelial growth factor; Exudative age-related macular degeneration; Long-term follow-up; dropout.

Disclosures

This research was supported by Novartis Argentina. Novartis also provided expertise in developing the study design. The funder of the study was not involved in data collection or analysis.

Introduction

The neovascular aged macular degeneration (nAMD) is characterized by the abnormal growth of choroidal vessels beneath the macula that disrupts the anatomy and function of the neurosensory retina, leading to severe and irreversible vision loss.

Currently, the treatment of choice in patients diagnosed with nAMD is intravitreal injections of molecules that block vascular endothelial growth factor (VEGF)^{3,4}. The frequent treatment and follow-up requirements place a great burden on patients and their significant others. This often leads to problems of adherence and consistency of treatment.

To date, there are no data available on adherence to treatment in patients with nAMD in Argentina. Adherence studies in Latin America can help to identify the main limitations to address the difficulties of patients with nAMD in our setting.

Materials and method

Retrospective cohort study including patients with a diagnosis of nAMD who received their first Anti-VEGF treatment between 01-JAN-2014 and 31-DEC-2014 in 3 ophthalmology centers in Buenos Aires, Argentina. Individuals who met the dropout criteria were contacted by telephone and, if they agreed to participate, answered a questionnaire.

Results

A total of 252 patients were included. Of which 154 were women (61.1%). The mean age was 79.1 ± 8.7 . The average dropout rate at 5 years was 29.4%. The variables associated with the highest dropout rate were male sex (HR: 0.616), low baseline visual acuity (logmar visual acuity, HR: 2.032) and public eye care center (HR: 0.234).

Discussion

The 5-year dropout rate for the 3 centers combined was 29.4%. The public dropout rate was 63.8% vs. only 28.7% for the private sector. This could be related to the coverage and access to the treatment. This, together with the causes of abandonment described above, demonstrates the need for more accessible drugs capable of increasing the interval between visits.

Introducción

La degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) es la principal causa de ceguera en pacientes mayores de 50 años en países desarrollados¹. La forma neovascular de la enfermedad (DMREn) se caracteriza por el crecimiento anormal de vasos coroideos debajo de la mácula que interrumpe la anatomía y función de la retina neurosensorial, provocando una pérdida de visión grave e irreversible.

Actualmente, el tratamiento de elección en pacientes diagnosticados con DMREn son las inyecciones intravítreas de moléculas que bloquean al Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF por sus siglas en inglés)^{3,4}. Independientemente del esquema de aplicaciones indicado por el médico, el tratamiento frecuente y los requisitos de seguimiento suponen una gran carga para los pacientes y sus familiares más cercanos. Esto provoca en muchos casos problemas de adherencia y constancia en el tratamiento. La distancia entre casa y la clínica, la insatisfacción con el tratamiento y la necesidad de un seguimiento regular son las principales razones para interrumpir el tratamiento³.

El estudio LUMINOUS (estudio multicéntrico, global, observacional diseñado para evaluar la seguridad a largo plazo, la eficacia, los patrones de tratamiento y los resultados de calidad de vida relacionados al tratamiento con ranibizumab en las prácticas clínicas de rutina en todas las indicaciones aprobadas) observó una baja frecuencia de inyección en la vida real comparada con los ensayos clínicos aleatorizados, lo que refleja la necesidad de un tratamiento más riguroso en entornos del mundo real⁵. Además, como lo demuestra el estudio CATT de 5 años, incluso los pacientes enrolados en estudios de investigación reciben menos inyecciones y pierden una cantidad significativa de letras una vez finalizados los estudios. Aunque los fármacos son equivalentes a los 2 años, desafortunadamente, sus efectos no persisten durante 5 años, probablemente debido a una disminución en la frecuencia del tratamiento en comparación con los estrictos protocolos de tratamiento utilizados mientras los pacientes estaban en el estudio⁶. La adherencia y la continuidad de un tratamiento riguroso son la clave para una terapia exitosa de esta enfermedad crónica.

Se han publicado diferentes tasas de abandono del tratamiento en diferentes países⁷. En una revisión retrospectiva de historias clínicas y una

TABLA 1. Datos demográficos. Entre paréntesis, los porcentajes.

Datos demográficos (n=252)	
Sexo	Femenino = 154 (61,1) Masculino = 98 (38,9)
Edad	Media = 79,1 ± 8,7 Mediana = 79, P25-75 [72-85] (Mínimo = 61. Máximo = 107)
Fecha de primera inyección:	3/1/14 al 27/12/2014
Seguimiento hasta:	9/7/14 al 15/12/21
Tiempo de seguimiento	Media = 44,3±23,7 meses Mediana = 44 meses (Mínimo = 1,3 meses. Máximo = 95 meses)
LogMAR de la agudeza visual inicial	Media 0,76 ± 0,47
LogMAR de la agudeza visual final	Media 0,82 ± 0,60
Centro de atención	Público 90 (35,7) Privado 162 (64,3)

TABLA 2. Análisis multivariado (método hacia adelante condicional)

Variable	HR	IC 95%	p-valor
Sexo (referencia masculino)	0,616	0,484-0,784	0,000
logMAR inicial	2,032	1,223-3,374	0,006
Centro (referencia Público)	0,234	0,134-0,408	0,000

(A Peor AV inicial mayor abandono) (Unidad meses).

encuesta telefónica de seguimiento realizada en Francia, se demostró un tiempo medio de abandono de 3,7 años⁸.

Hasta el momento, no hay datos disponibles sobre la adherencia al tratamiento en pacientes con DMREn en la Argentina. Es importante resaltar que la mayoría de los datos provienen de Europa o USA, pero no de países latinoamericanos. Las diferencias en los entornos demográficos y socioeconómicos podrían generar diversos problemas. Los estudios de adherencia en América Latina pueden ayudar a identificar las principales limitaciones para poder abordar las dificultades de los pacientes con DMREn en nuestro medio.

Objetivo

Conocer la tasa de abandono al tratamiento en un periodo de 5 años en pacientes tratados con Anti-VEGF intravítreo para la degeneración macular relacionada con la edad neovascular (DMREn) en Buenos Aires, Argentina.

Materiales y métodos

Estudio de cohorte retrospectivo de pacientes con diagnóstico de DMREn que recibieron su primer tratamiento Anti-VEGF entre el 1-ENE-2014 y el 31-DIC-2014 en 3 centros oftalmológicos de Buenos Aires, Argentina.

- Centro Oftalmológico Dr. Charles, Riobamba 841, CABA. Centro privado
- Organización médica en investigación, Uruguay 725, CABA. Centro privado
- Hospital oftalmológico Santa Lucía, Av. San Juan 2021, CABA. Centro público

Se identificaron por medio de las historias clínicas los pacientes que iniciaron su tratamiento en el periodo descrito anteriormente. Fueron recolectadas de las historias clínicas las variables demográficas y clínicas. Se definió "abandono" cuando hubiesen pasado más de 6 meses desde la última visita al momento de la evaluación. Esta definición fue consensuada con expertos locales dado que aún no existe una terapia disponible con intervalos de tratamiento de 6 meses o más. También se encuentra definido de esta forma en estudios internacionales⁸.

Población

Se reclutarán pacientes con diagnóstico de DMREn que recibieron su primer tratamiento con Anti-VEGF entre el 1-ENE-2014 y el 31-DIC-2014.

Criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de DMREn \geq 50 años.
- Pacientes con diagnóstico de DMREn que hayan recibido al menos una inyección de Anti-VEGF entre el 1-ENE-2014 y el 31-DIC-2014.
- Pacientes que tengan la capacidad de comprender y responder el cuestionario, según criterio del investigador.
- Pacientes que dieron su consentimiento para ser entrevistados

Criterios de exclusión:

- Pacientes que hayan participado o estén participando en un ensayo clínico.
- Pacientes con membrana neovascular de otra causa distinta a DMREn.
- Pacientes con patología macular no relacionada a DMREn.
- Pacientes con déficit cognitivo que sean incapaces de comprender y dar su consentimiento para los procedimientos del estudio.

Aquellos que cumplieron con el criterio de abandono fueron contactados telefónicamente por un médico (diferente al médico que aparece en la historia clínica) y si aceptaron participar, respondieron un cuestionario local.

Los pacientes se clasificaron en cuatro grupos de estado de seguimiento denominados "adherente al seguimiento", "sigue en tratamiento en otro centro médico", "abandono al seguimiento", y "otros" (desconocido o fallecido). Los pacientes pertenecientes a este último fueron ingresados en la curva KM como datos censurados. Se compararon las características demográficas y clínicas de los pacientes para los cuatro grupos.

Cabe aclarar que, en caso de no obtener respuesta al primer llamado, se intentó contactar al paciente en dos oportunidades más en diferentes rangos horarios. Si luego de esas tres instancias no se obtuvo respuesta, el paciente fue considerado dentro del grupo "otros".

Encuesta telefónica para realizar a los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y ninguno de exclusión:

- ¿Sigue recibiendo tratamiento por DMREn en otro centro médico?

Sí: el paciente no ha abandonado el tratamiento.

No: Abandono de tratamiento, el investigador continúa con el resto de las preguntas.

- ¿Cuál de las siguientes razones para interrumpir el tratamiento se aplica a usted? (puede marcar varias respuestas)

- Dejó porque otras patologías se lo impidieron.

- Vivo solo y nadie puede llevarme a las visitas de seguimiento.

- Problemas económicos para continuar el tratamiento.

- Agotamiento por la cantidad de visitas de seguimiento periódicas.

- El oftalmólogo finalizó mi tratamiento.

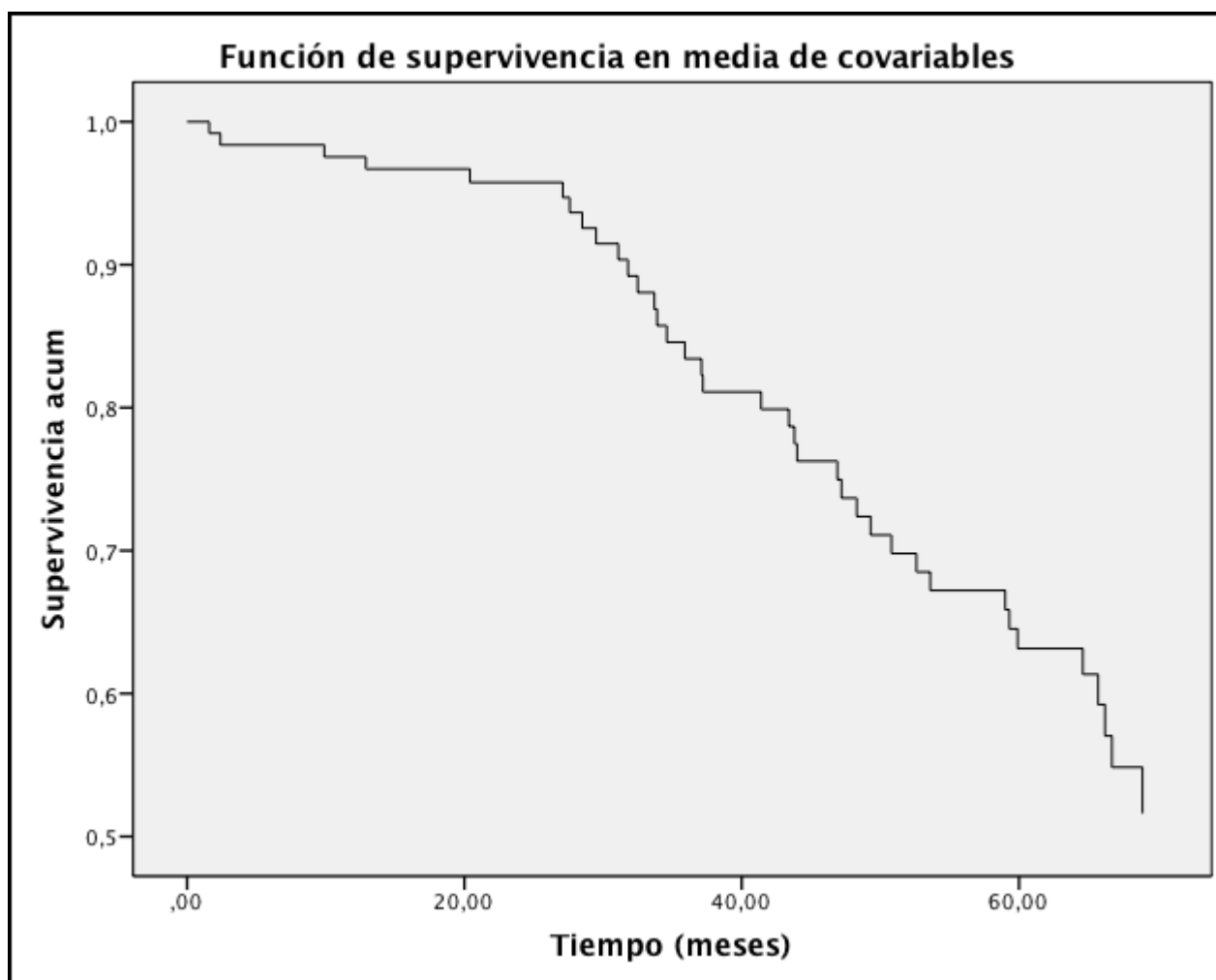
- No tolera las inyecciones intravítreas.

- No cree que el tratamiento sea efectivo.

- Distancia de su domicilio al centro médico.

- Otras (especificar)

Gráfico 1. Tasa de abandono a 5 años.



Resumen del proceso de casos

		N	Porcentaje
Casos disponibles en el análisis	Evento ^a	74	29,4%
	Censurado	176	69,8%
	Total	250	99,2%
Casos excluidos	Casos con valores perdidos	0	0,0%
	Casos con tiempo negativo	0	0,0%
	Casos censurados antes del evento más temprano en un estrato	2	0,8%
	Total	2	0,8%
Total		252	100,0%

a. Variable dependiente: Tiempo (meses)

Gráfico 2. Tasa de abandono a 5 años en función del sexo y centro de atención.

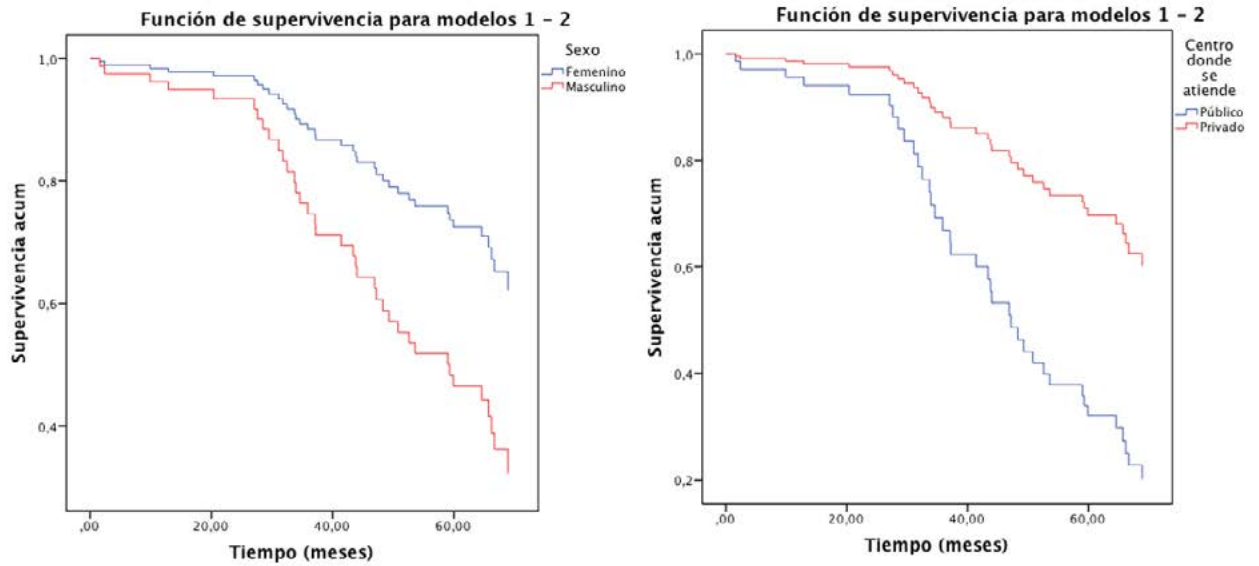


TABLA 3. Causas de abandono reportadas por los pacientes. (Los participantes puede marcar mas de 1 opción)

Causa de abandono	n	100%
No cree que el tratamiento sea efectivo.	38	24,2
Agotamiento por la cantidad de visitas de seguimiento periódicas.	33	21,0
Dejó porque otras patologías se lo impidieron.	26	16,6
Problemas económicos para continuar el tratamiento.	16	10,2
Fallecido	16	10,2
Distancia de su domicilio al centro médico.	11	7,0
Rechazos de PAMI	6	3,8
Vivo solo y nadie puede llevarme a las visitas de seguimiento.	4	2,5
No tolera las inyecciones intravítreas.	2	1,3
Se mudó	2	1,3
se sentía bien, suspendió por voluntad propia	2	1,3
Le indicaron suspender por estado avanzado de la enfermedad	1	0,6

Tamaño del estudio y cálculo del poder estadístico

Se realizó un cálculo del número de eventos en un análisis de supervivencia, dado el riesgo relativo (RH). El HR se estima asumiendo que la probabilidad de deserción es la misma que la de no aban-

donar, ya que no se dispone de datos previos en la región.

Para un nivel de significancia bilateral alfa de 5% (probabilidad de cometer un error tipo I al rechazar la hipótesis nula) y una beta de 0,2 (probabilidad de no rechazar la hipótesis nula bajo la hipótesis alternativa), donde las proporciones de

expuestos y no expuestos se consideraron iguales ($q_0 = q_1$) y se calculó como $(Z\alpha + Z\beta)^2 / (\log[R-H])^2 * q_0 * q_1$, entonces los eventos necesarios fueron de 65.

Se estima por publicaciones de la vida real que a los 5 años el 50% de los pacientes abandonarían el tratamiento⁹. Por lo tanto, se espera tener 110 pacientes que abandonan. Entonces, teniendo en cuenta la tasa de no respuesta, la edad media del paciente y, al tratarse de un estudio no intervencionista, estos eventos adicionales están destinados a hacer más sólidos y consistentes los objetivos secundarios.

Los datos fueron analizados por el *software* gratuito R-Studio. La unidad de análisis es el tratamiento por persona. El método estadístico es la estimación de supervivencia de Kaplan-Meier: $h(t)$, con medición del riesgo mediante regresión de Cox: HR.

Se realizó un análisis descriptivo y se expresó como números (%) para los parámetros cualitativos y medias \pm desviación estándar (DE) o medianas (cuartil 1-cuartil 3) para los parámetros cuantitativos, según corresponda.

Las comparaciones entre grupos se realizaron con análisis de correlación, correspondencia, Anova o prueba t, según correspondiera.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Independiente del Hospital Oftalmológico Santa Lucía y el Comité de Ética Independiente de la Sociedad Argentina de Oftalmología (CEISAO) antes del inicio del estudio. Se obtuvo el consentimiento informado de todos los pacientes antes de la inscripción en el estudio.

Resultados

Se incluyeron un total de 252 pacientes, 86 estaban aún en tratamiento y 166 cumplían criterio de abandono. De estos últimos, 60 no pudieron ser contactados telefónicamente. Los 106 contactados telefónicamente aceptaron contestar el cuestionario, 16 siguen en tratamiento en otra institución, 74 abandonaron y otros 16 habían fallecido.

Del total de pacientes incluidos, 154 eran mujeres (61,1%). La edad media fue de $79,1 \pm 8,7$ años (Tabla 1). La tasa media de abandono a los 5 años fue del 29,4% (Gráfico 1). Las variables asociadas a la

mayor tasa de abandono fueron el sexo masculino (HR: 0,616), la baja agudeza visual basal (agudeza visual logmar, HR: 2,032) y el centro oftalmológico público (HR: 0,234) (Gráfico 2 y Tabla 2).

Las causas más frecuentes de abandono comunicadas por los pacientes fueron, por orden, las siguientes “No creer que el tratamiento sea eficaz” (24%), “Agotamiento por el número de visitas periódicas de seguimiento” (21%) y “Abandono por otras patologías que se lo impiden” (16%) (Tabla 3).

Reporte de eventos adversos: Ningún paciente reportó eventos adversos durante el estudio por lo que no se adjunta una lista de estos.

Discusión

El incumplimiento o la pérdida de seguimiento durante el tratamiento de la DMREn es una de las principales preocupaciones médicas, ya que impactan negativamente sobre la agudeza visual de los pacientes.

La tasa de abandono a los cinco años de los tres centros juntos fue del 29,4%. Esta tasa es muy inferior a la publicada por Boulanger-Scemama *et al*⁸, la cual era de un 57%. Sin embargo, este último estudio fue realizado en un hospital público, por lo que su resultado es más comparable con el del hospital público Santa Lucía. La tasa de abandono en el hospital fue de 63,8% vs. la del sector privado en conjunto de tan solo 28,7%. Esta diferencia entre los dos escenarios podría deberse a múltiples causas. El nivel socioeconómico de los pacientes que acuden al hospital público suele ser más bajo que el de los pacientes del sector privado y poseen coberturas con un acceso dificultoso a la medicación (IOMA, PAMI, PROFE). En contrapartida, aquellos del sector privado suelen conseguir más fácilmente la medicación porque sus coberturas poseen mejor acceso a los tratamientos de alto costo (OSDE, Swiss Medical, OMINT). Además, los centros privados que participaron tienen personal que contacta a los pacientes para recordarles el turno, y en el caso de no poder concurrir, se le otorga rápidamente otra fecha. En el sistema público no se hace ese seguimiento de los pacientes y los cambios de turnos son mucho más dificultosos por la alta demanda.

Por otra parte, la tasa de abandono del sexo masculino fue significativamente mayor a la del femenino. Esto se ve reflejado en otros trabajos

de abandono de tratamiento, no solo en DMREn sino en otras patologías retinales como oclusiones venosas y edema macular diabético⁹. No está claro por qué ocurre, pero probablemente se deba a diferencias socioculturales.

Las causas más frecuentes de abandono reportadas por los pacientes fueron en orden: “No cree que el tratamiento sea efectivo”, “Agotamiento por la cantidad de visitas de seguimiento periódicas” y “Dejó porque otras patologías se lo impidieron”. Las dos primeras causas pueden estar relacionadas a fallas en la comprensión de la enfermedad y del tratamiento por parte del paciente. Esto podría deberse a que los médicos tratantes no sean suficientemente claros en la explicación de la patología y la importancia de la adherencia al tratamiento. La tercera causa está relacionada más con el grupo etario que suele tener otras enfermedades asociadas a la edad.

El tratamiento es muy efectivo en el mantenimiento de la agudeza visual siempre y cuando las inyecciones sean aplicadas de manera periódica y sin interrupciones. Es por esto que nuevas moléculas capaces de espaciar y reducir al máximo las visitas, podrían tener un impacto positivo en la adherencia al tratamiento.

Una debilidad del estudio es su diseño retrospectivo, además, no se pudo contactar a 60 de los 154 pacientes que cumplían criterio de abandono. Sin embargo, los 74 pacientes contactados son una muestra suficiente para analizar la tasa y causas del abandono, según el cálculo estadístico previo a realizar el estudio.

Los anti-VEGF han demostrado reducir la discapacidad visual en países desarrollados, siempre que se cumplan los tratamientos adecuados para cada paciente¹⁰. A nuestro entender este es el primer trabajo de vida real hecho en la Argentina para calcular la tasa y las causas de abandono. Identificar los factores implicados en el abandono del tratamiento de nuestra población es de gran utilidad para corregir esas causas y mejorar la evolución visual de los pacientes con DMREn.

Los autores no tienen intereses comerciales en ningún material de los presentados en este artículo.

REFERENCIAS

1. Klein R, Klein B, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology*. 1992;99:933-943. doi:10.1016/S0161-6420(92)31871-8.
2. 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.
3. Solomon SD, *et al.* Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 Mar 4;3(3):CD005139. doi: 10.1002/14651858.CD005139.pub4. PMID: 30834517; PMCID: PMC6419319.
4. Nguyen CL, *et al.* Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Ophthalmol*. 2018 May 30;18(1):130. doi: 10.1186/s12886-018-0785-3. PMID: 29843663; PMCID: PMC5975529.
5. Leys AM, Ramboer E, Favreau M, *et al.* Long-Term Ranibizumab Treatment in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: A Belgian Subanalysis from the Global Real-World LUMINOUSTM Study. *Clin Ophthalmol*. 2020;14:1473-1481. Published 2020 Jun 2. doi:10.2147/OPHT.S242547.
6. Scoles D, Ying GS, Pan W, *et al.* Characteristics of Eyes With Good Visual Acuity at 5 Years After Initiation of Treatment for Age-Related Macular Degeneration but Not Receiving Treatment From Years 3 to 5: Post Hoc Analysis of the CATT Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol*. 2020;138(3):276-284. doi:10.1001/jamaophthalmol.2019.5831.
7. 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; 65:127-146. doi:10.1016/j.preteyeres.2017.12.002.
8. Boulanger-Scemama E, Querques G, About F, Puche N, Srour M, Mane V, Massamba N, Canoui-Poitrine F, Souied EH. Ranibizumab for exudative age-related macular degeneration: A five year study of adherence to follow-up in a real-life setting. *J Fr Ophtalmol*. 2015 Sep;38(7):620-7. doi: 10.1016/j.jfo.2014.11.015. Epub 2015 Apr 23.
9. Aditya Kelkar, Carroll Webers, Rohit Shetty, *et al.* Factors affecting compliance to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy in Indian patients with retinal vein occlusion, age-related macular degeneration, and diabetic macular edema. *Indian J Ophthalmol* 2020 Oct;68(10):2143-2147.
10. Lanzetta P. Anti-VEGF therapies for age-related macular degeneration: a powerful tactical gear or a blunt weapon? The choice is ours. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2021 Dec;259(12):3561-3567. doi: 10.1007/s00417-021-05451-2. Epub 2021 Oct 20. PMID: 34669026; PMCID: PMC8526354.