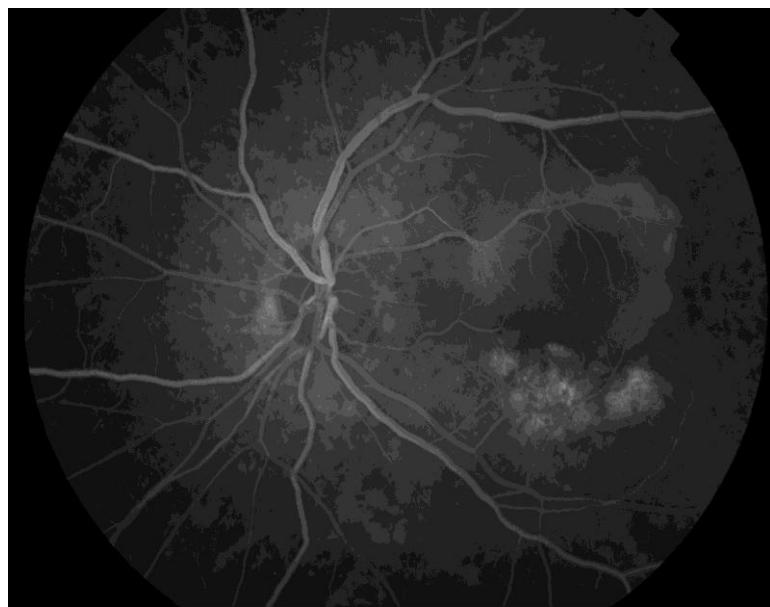


TRABAJO DE INVESTIGACIÓN



ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE RANIBIZUMAB Y BEVACIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DE DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD TIPO EXUDATIVO

Departamento de cirugía UAB

Autor:Dra. Idoia Rodríguez Maiztegui

Director: Profesor Joaquín Barraquer

Barcelona, 5 septiembre 2010

ÍNDICE:

INTRODUCCIÓN.....	3
- Anatomía y fisiología de la mácula.....	3
- Concepto y epidemiología de la DMAE.....	5
- Proceso macular.....	9
- Hallazgos clínicos y angiográficos de DMAE.....	11
- Angiogénesis y DMAE.....	15
- Terapia anti-VEGF	22
OBJETIVO	32
SUJETOS, MATERIAL Y MÉTODO.....	33
RESULTADOS.....	35
DISCUSIÓN.....	41
CONCLUSIONES.....	44
BIBLIOGRAFÍA.....	46

INTRODUCCIÓN

Anatomía y fisiología de la mácula

La *mácula, mancha amarilla o lútea* es el área central de la retina. Su nombre alude a su color, que es debido al pigmento xantófilo que impregna las capas de la retina a partir de la capa nuclear externa hacia dentro.

La *mácula clínica* o fóvea anatómica es el área central de esta zona, donde terminan los vasos retinianos mayores, y tiene un diámetro aproximado de 1,5 mm.

La mácula clínica tiene un aspecto más oscuro que el fondo circundante porque las células del epitelio pigmentario de la retina (EPR) son aquí más altas y pigmentadas que en cualquier otro lugar. Este área también se corresponde aproximadamente con el área de la mácula lútea, una zona amarilla con un diámetro horizontal de unos 2 mm y vertical de 0,9 mm, que se observa mejor en muestras patológicas macroscópicas frescas.

La mácula clínica está centrada 3,4 mm temporalmente respecto del borde de la papila óptica y 0,8 mm por debajo del centro de la papila. De este

modo, el centro de la mácula clínica está aproximadamente alineado en horizontal con el borde inferior de la papila.

Determinar la situación del centro de la mácula es especialmente importante en los ojos con desprendimiento de retina, ya que la afectación de esta zona por el desprendimiento tiene un efecto adverso permanente en la visión. El centro de la mácula se localiza mediante la identificación del reflejo foveolar, si el centro no está desprendido, o de la terminación de los vasos retinianos pequeños que rodean la zona central libre de los capilares.

El grosor de la mácula clínica es aproximadamente la mitad del resto de la retina posterior. Este grosor reducido, de unos 0,25 mm, se debe a la ausencia en esta zona de la capa de fibras nerviosas, la capa de células ganglionares, y la capa plexiforme interna. La ausencia de estos elementos mejora probablemente la sensibilidad visual en esta región, especializada en la máxima agudeza visual al reducir al mínimo el grosor del tejido a través del cual debe pasar la luz para llegar a los conos.

En el centro de la mácula está la *fóvea clínica* (fosita foveal o foveola anatómica). Es un área de 0,35 mm de diámetro y un grosor de sólo 0,13 mm. No contiene pigmento xantófilo, ya que carece de las capas internas de la retina. En esta área, la capa fotorrecetora está compuesta casi exclusivamente por conos, orientados paralelamente entre sí y, por consiguiente, en paralelo a la luz incidente. En el mismo centro de la foveola hay un área que mide 50 mm

de diámetro, constituida sólo por los conos, cuyos segmentos internos, estás separados por células de Müller.

Periféricamente a la mácula clínica, el número de núcleos en la capa nuclear externa aumenta desde dos o tres hasta ocho o diez. La capa plexiforme externa de la fóvea también tiene una configuración única, en el sentido de que los axones de los conos de la foveola la atraviesan casi en ángulo recto hasta los cuerpos de los fotorreceptores, de manera que su trayectoria es casi paralela a la superficie de la retina. Los axones de los fotorreceptores de la fóvea no hacen sinapsis con las dendritas de las células bipolares, hasta haber sobrepasado en 10 micras el centro de la fóvea. Esta característica anatómica reduce al mínimo la dispersión de la luz en la foveola. Las células bipolares están ausentes en las 200 micras centrales de la mácula. Las 400 micras centrales también carecen de vasos sanguíneos, lo que se conoce como una zona libre de capilares.

Concepto y epidemiología de la degeneración macular asociada a la edad

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) constituye la principal causa de ceguera legal en los sujetos adultos de origen europeo. En Occidente es la principal causa de ceguera irreversible en el grupo comprendido entre los 65 y 74 años de edad, y la segunda en la población de 45 a 69 años. Una vez más, las cifras varían según el lugar del mundo donde se haya realizado el estudio. En el año 2000 se estimó que el 54% del total de

ciegos legales de Estados Unidos, de raza caucásica y mayores de 40 años se debían a DMAE. Lamentablemente en España no existe un registro sobre las causas de ceguera en la población general.

Pese que a su etiología no es del todo clara, sabemos de su carácter multifactorial. La progresión de la enfermedad desde estadios tempranos a avanzados y la presencia de las formas atrófica y neovascular se han asociado a diversos factores de riesgo modificables, como son el hábito tabáquico, la hipertensión arterial, las características de la dieta, el colesterol y la exposición a la luz solar. Aún cuando en la mayoría de los casos, el oftalmólogo se enfrenta a la enfermedad ya establecida, es vital intentar disminuir los factores de riesgo en el grupo de pacientes más jóvenes, sobre todo en aquellos que presenten una maculopatía inicial. Si además consideramos el uso de antioxidantes, que han demostrado tener un efecto beneficioso en evitar la progresión de la enfermedad, actualmente podríamos contar con conocimientos suficientes como para iniciar la prevención de la DMAE en la población.

La DMAE puede presentarse *como no exudativa, geográfica, seca o atrófica*, y la variante *exudativa, húmeda, neovascular o disciforme*. Ambas corresponden al estado avanzado o tardío de la maculopatía relacionada con la edad. La DMAE atrófica se manifiesta habitualmente con alteraciones retinianas que se acompañan de una progresiva atrofia del epitelio pigmentario retiniano de la mácula, que se traduce en una disminución progresiva de la agudeza visual central a lo largo de los años. La DMAE neovascular se caracteriza por la aparición anómala de neovasos coroideos o membrana

neovascular coroidea que puede manifestarse básicamente como desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina o del neuroepitelio, tanto seroso como hemorrágico, exudación hacia el tejido retiniano y finalmente áreas de fibrosis subretinianas en la región macular.

Para estimar la frecuencia de la DMAE se ha realizado numerosos estudios poblacionales transversales que han arrojado distintos valores de prevalencia, generalmente expresados en porcentaje, cuyas diferencias no sólo deben atribuirse a las características de cada población sino también al método diagnóstico y al sistema de clasificación utilizado.

Los estudios poblacionales han permitido conocer la prevalencia tanto de las formas iniciales como de las avanzadas en los distintos grupos etarios. En términos globales, la prevalencia de la maculopatía relacionada con la edad se incrementa a partir de los 40 años, con una gran variabilidad en las frecuencias descritas en los diferentes estudios. Si bien éstas pueden ser verdaderas, también pueden ser a consecuencia de las diferencias en la clasificación de las drusas según su tipo y tamaño. En términos generales se ha estimado que la prevalencia de maculopatía relacionada con la edad es de un 15 % en los sujetos con edad entre 65 y 74 años, un 25% en los de 75 a 84 años y un 30% en los mayores de 85 años.

La DMAE es infrecuente en los menores de 55 años, pero su prevalencia aumenta de manera exponencial a partir de los 70 años. La prevalencia global de DMAE se estima en un 1% para las personas entre 65 y 74 años, un 5%

para aquéllos entre 75 y 84 años, y un 13% para el grupo mayor de 85 años. Existe una menor variabilidad en la prevalencia de DMAE, lo cual puede deberse no sólo a su menor frecuencia sino también a una mayor concordancia en los criterios diagnósticos de la forma atrófica y neovascular.

En cuanto a las posibles diferencias epidemiológicas de la DMAE en los distintos grupos raciales es importante mencionar un par de estudios. Friedman y cols. observaron en el Baltimore Eye Survey una mayor prevalencia de alteraciones del epitelio pigmentario de la retina y de drusas mayores de 125 micras en la población blanca comparado con la negra, en el grupo de mayor edad. Este hallazgo es compatible con la mayor prevalencia de DMAE, tanto atrófica como neovascular, ajustada por sexo y edad, en el grupo de personas blancas comparado con el de personas negras.

Tradicionalmente se ha dicho que la DMAE atrófica es más frecuente que la neovascular, pero lo cierto es que la relación entre una forma y otra varía según los diferentes estudios realizados . Tanto en el estudio Rotterdam realizado en Holanda, el Blue Mountains (en Australia), el Beaver Dam (en Wisconsin, EUA) y el de Victoria (en Australia), encuentran una mayor proporción de lesiones neovasculares que de lesiones atróficas en todos los grupos de edad.

La mayoría de los avances en los tratamientos han sido más efectivos en la forma exudativa, siendo esto de gran valor, por ser la más peligrosa, con mayor pérdida de la visión central. A pesar de tener a veces éxito en el

tratamiento de la membrana neovascular coroidea, estamos tratando solamente una manifestación de la enfermedad y no la enfermedad propiamente dicha.

Los tratamientos para la forma exudativa de la DMAE son muy diversos e incluyen la colocación intravítreo de fármacos antiangiogénicos, triamcinolona, terapia fotodinámica, y la combinación de terapia fotodinámica con inyección intravítreo de triamcinolona o antiangiogénicos y la translocación quirúrgica de la mácula.

Proceso macular

El epitelio pigmentario de la retina (EPR) desempeña un papel fundamental en el funcionamiento normal de la retina (funciones metabólicas, físicas y bioquímicas, como el mantenimiento de la barrera hemoretiniana, el transporte de metabolitos, la correcta función celular desde la coroides a la retina y viceversa, la formación de la rodopsina y el cuidado de l estado de la retina.

La alteración progresiva y continua de las funciones del EPR, como la dificultad para procesar metabolitos, provoca, con el paso de los años, cambios celulares en la mácula que conducen a la degeneración macular y retinal.

Los fotorreceptores están en constante cambio y son fagocitados por el EPR, degradados y eliminados a través de la membrana de Bruch. Una

pequeña cantidad de ese material no consigue ser degradado y termina por acumularse dentro de las células del EPR, aumentando progresivamente con la edad. Todo este funcionamiento depende de la integridad de la membrana de Bruch.

Los cambios de la membrana de Bruch comienzan en la adolescencia, con un engrosamiento progresivo y lento, debido al depósito de sustancias minerales, detritos celulares, colágeno y lípidos, estos últimos aumentan drásticamente alrededor de los 60 años de edad. Todo esto interfiere en el transporte normal del agua y de los metabolitos de la membrana de Bruch, modificando la actividad celular de la mácula y produciendo su desintegración.

No todas las personas de 60 años se verán afectadas por esta enfermedad, sino que debe haber una predisposición genética. Estudios genéticos realizados en los últimos años han puesto de manifiesto que hay cuatro tipos de degeneración macular con mutación genética específica: el síndrome de la degeneración macular de Sorsby, la enfermedad de Stargardt, la distrofia en patrón y la mutación CRX (responsable de algunas distrofias de conos y bastones)

Hallazgos clínicos y angiográficos en DMAE

La DMAE de tipo exudativo corresponde a una forma avanzada de DMAE en que las alteraciones del polo posterior se deben a la presencia de una membrana neovascular coroidea o una cicatriz disciforme a consecuencia de la primera. La forma de percepción más frecuente de la afectación de la región perifoveal o foveal será como una pérdida de agudeza visual, una metamorfopsia y un escotoma del campo visual central.

La neovascularización coroidea se produce por un crecimiento interno de capilares coroideos a través de una solución de continuidad en la cara externa de la membrana de Bruch. Tan pronto como los vasos crecen a través de la membrana de Bruch, se expanden en dirección horizontal entre la cara interna de esta membrana y el EPR (neovascularización oculta). El crecimiento de los neovasos a través de la capa de células del EPR da como resultado la formación de una neovascularización coroidea clásica.

Este crecimiento vascular causa una alteración fisiológica marcada en el área macular, con una disfunción de la retina neurosensorial, por varios mecanismos, como pueden ser la hiperpermeabilidad vascular y las hemorragias, y es causa de alrededor del 80% de los casos de pérdida de agudeza visual. Durante el curso natural de la enfermedad se reduce el componente vascular de la lesión y se incrementa el tejido fibroso, lo que da como resultado una cicatriz disciforme en el último estadio de la enfermedad.

Patrones o tipos de neovascularización coroidea

Neovascularización coroidea clásica

En la angiografía con fluoresceína presenta un patrón caracterizado por un área bien delimitada de hiperfluorescencia brillante en la fase inicial, con un escape de colorante en las fases intermedia y tardía que oscurece los límites de esta área.

En los estadíos iniciales de la enfermedad, cuando las lesiones son pequeñas, podemos ver una zona hiperfluorescente lozalizada.

La membrana neovascular crece, y los neovasos formados se hacen más extensos, adoptando un característico aspecto de malla con una hiperfluorescencia intensa en las fases iniciales y con una difusión marcada en las fases tardías. Los vasos retinianos en esta son generalmente normales e independientes de la neovascularización coroidea, y se pueden distinguir fácilmente en visión estereoscópica.

Los neovasos subretinianos crecen en un patrón ameboide, con brotes neovasculares hacia la periferia, especialmente hacia el margen foveal. La neovascularización coroidea incrementa su tamaño, mientras que los capilares periféricos aparecen menos densos. En el centro, los vasos nutrientes se elongan y atenúan. En las fases finales pueden aparecer una relativa

hipofluorescencia central rodeada por un anillo hiperfluorescente por difusión de contraste en el arco capilar periférico.

Las neovascularizaciones clásicas tienden a crecer más rápido que las ocultas, y pueden conducir a una pérdida importante de agudeza visual en un breve espacio de tiempo. Histológicamente, suelen estar localizadas entre la capa de células del EPR y la retina neurosensorial.

Neovascularización coroidea oculta

En la angiografía fluoresceínica se pueden distinguir dos patrones fluorescentes de neovascularización oculta

- *Desprendimiento fibrovascular del epitelio pigmentario*

Se caracteriza por una elevación irregular del EPR que muestra una hiperfluorescencia punteada o heterogénea, generalmente entre 1 y 2 minutos después de la inyección de fluoresceína. Los límites pueden estar bien o mal demarcados, con una tinción persistente o con una fuga de fluoresceína en la fase tardía de la angiografía.

- Escape tardío de origen indeterminado

Es una fuga en el EPR, que aparece en la fase tardía de la angiografía, de la que no puede determinarse el origen en las imágenes previas del angiograma, y que no corresponde a una neovascularización clásica ni a un patrón de desprendimiento epitelial pigmentario fibrovascular.

La angiografía con verde indocianina puede ofrecernos información adicional para caracterizar las neovascularizaciones ocultas mostrando patrones representativos. Membranas ocultas, con escasa definición en la angiografía con fluoresceína, pueden mostrar grandes áreas de difusión en placa en la angiografía con verde de indocianina, o áreas focales de intensa hiperfluorescencia, hot spots, que se deben a formas especiales de DMAE, como la vasculopatía coroidea polipoidea idiopática o la proliferación angiomatosa retiniana, que se manifiestan angiográficamente como formas ocultas.

La pérdida de visión en pacientes con membranas neovasculares ocultas puede ser lenta, debido a las alteraciones progresivas en el EPR, o puede agravarse bruscamente a causa de un sangrado o de la progresión hacia una forma clásica.

Angiogénesis y DMAE

La angiogénesis desempeña un papel importante en un amplio espectro de enfermedades oculares. Se han identificado diversos factores angiogénicos y angiostáticos en la neovascularización patológica de la retina y la coroides.

La angiogénesis es la formación de nuevos capilares a partir de la red vascular preexistente. Puede producirse en una variedad de trastornos oculares, como la retinopatía del prematuro, la oclusión de la arteria o la vena retiniana, la retinopatía diabética y la DMAE. Se ha visto que los factores angiogénicos y angiostáticos son cruciales en la patogénesis de estas enfermedades. El descubrimiento de dichos factores, como el VEGF, así como sus mecanismos de acción, ha llevado al desarrollo de fármacos que se dirigen específicamente a estas moléculas o a las vías de transducción de señales.

Escape subretiniano y hemorragia con DMAE- neovascularización coroidea

La DMAE supone más del 50% de los casos de ceguera en los pacientes de más de 40 años de edad y de raza blanca en Estados Unidos y esta cifra se incrementará notablemente en las próximas décadas si continúa el envejecimiento de las poblaciones industrializadas. Entre las primeras manifestaciones clínicas de la enfermedad se encuentran las drusas y las áreas de hipo e hiperpigmentación en el epitelio pigmentario de la retina macular. Estos hallazgos pueden producir una pérdida progresiva de la visión debido a atrofia progresiva o debido a cambios hiperplásicos en la retina

macular y el epitelio pigmentario de la retina. Es importante señalar que varios estudios han demostrado que los pacientes con drusas más grandes y más extensas y con anomalías pigmentarias presentan una posibilidad relativamente más alta de desarrollar DMAE neovascular con el desarrollo de nuevos vasos coroideos que irrumpen a través de la membrana de Bruch en el espacio del epitelio pigmentario subretiniano y/o en el espacio subretiniano, afectando con frecuencia a la fóvea y causando una pérdida importante de la visión. La neovascularización coroidea es una de las causas principales de pérdida de visión en DMAE. Como ha establecido el *Macular Photocoagulation Study* (MPS), existen cuatro factores de riesgo para el desarrollo de neovascularización en los ojos contralaterales: la presencia de cinco o más drusas, hiperpigmentación focal del EPR, hipertensión sistémica y una o más drusas de gran tamaño. El primer signo de neovascularización coroidea con frecuencia es una hemorragia bajo la retina o bajo el EPR. Con apariencia de una lesión subretiniana gris verdosa, la neovascularización coroidea muestra un escape de fluoresceína en la angiografía. No obstante, la sangre en el espacio subretiniano o los exudados lipídicos, también signos de neovascularización, pueden bloquear la hiperfluorescencia angiográfica. También es posible que no se muestre un escape de fluoresceína si la neovascularización coroidea ha sufrido una involución o si está rodeada de una proliferación del EPR. La filtración repetida de sangre, suero y lípidos puede estimular la organización fibroglial y acabar causando una cicatriz disciforme.

Los patrones angiográficos de escape de fluoresceína en la neovascularización coroidea distinguen entre sus formas clásica y oculta. La

primera se refiere a la que en los primeros estadíos del estudio presenta áreas concretas de hiperfluorescencia y que después sigue mostrando una filtración progresiva, con un aumento de su intensidad y su extensión. La forma oculta se puede referir a un desprendimiento fibrovascular del EPR, con elevación irregular del epitelio, con hiperfluorescencia punteada y escape tardío; o a un escape tardío de origen indeterminado. Las características histopatológicas de la neovascularización extirpada quirúrgicamente en pacientes con DMAE indican la presencia del EPR, endotelio vascular, fibroцитos, macrófagos, fotorreceptores y componentes extracelulares entre los que encontramos el colágeno, fibrina, depósitos laminares basales y fragmentos de la membrana de Bruch.

La proliferación angiomatosa retiniana (RAP) ha sido identificada como una forma peculiar de DMAE neovascular. Los nuevos vasos parten de la retina neurosensorial y se dirigen hacia las capas externas de la retina, y ocasionalmente se anastomosan con la circulación coroidea. Los estadios intermedios finales de la proliferación angiomatosa se observan mejor en la angiografía con verde de indocianina que con la de fluoresceína. La presencia de hemorragias intrarretinianas, telangiectasias y microaneurismas puede ayudar al diagnóstico de esta entidad, especialmente en el estadio final. La proliferación angiomatosa retiniana suele empezar como una proliferación de capilares dentro de la retina, y acostumbra a extenderse posteriormente al espacio subretiniano para terminar finalmente en una neovascularización coroidea franca.

El factor de crecimiento endotelial vascular en la patogénesis de la neovascularización coroidea

En la familia de los VEGF encontramos el factor de crecimiento placentario (PIGF), así como el VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D y el VEGF-E. En síntesis, el VEGF-A desempeña un papel crucial en la formación de la angiogénesis patológica en enfermedades isquémicas inflamatorias. Actualmente se está investigando el papel de VEGF-B en la progresión no-angiogénica de tumores y el papel de VEGF-C y VEGF-D en la angiogénesis y linfangiogénesis tumoral. El PIGF actúa de forma sinérgica con el VEGF-A en la angiogénesis y la extravasación de plasma en condiciones patológicas. El VEGF-E es el homólogo viral del VEGF y un factor angiogénico.

El VEGF induce la expresión de activadores del plasminógeno de tipo uroquinasa y de tipo tisular, así como el de la colagenasa intersticial metaloproteinasa. Esta inducción promueve la degradación de la matriz extracelular local y facilita la migración celular endotelial. El VEGF es un mitógeno específico de la célula endotelial y se ha demostrado que participa en el desarrollo normal de los vasos, en la ovulación y en la angiogénesis tumoral. La hipoxia es un regulador principal de la expresión de VEGF que lo distingue de otros factores de crecimiento de los cuales se ha postulado que desempeñan un papel importante en las enfermedades oculares neovascularres, incluyendo el factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF-1), el factor de crecimiento fibroblástico (FGF), el factor de crecimiento epidérmico (EGF), el PIGF y el VEGF-B. Muchas células del ojo producen

VEGF; entre otras, las células del EPR, los pericitos, las células endoteliales, las células gliales, las células de Müller y las células ganglionares.

El VEGF se une preferentemente a receptores de alta afinidad sobre las células endoteliales vasculares. Los receptores VEGF sobre las células endoteliales parecen ser tirosina cinasas capaces de fosforilar otras proteínas que participan en la transducción de la señal celular. Además, experimentos de inhibición *in vitro* han identificado el VEGF como el único mitógeno celular endotelial sintetizado y segregado por células hipóxicas de la retina. Se ha demostrado que las concentraciones de VEGF se correlacionan tanto espacial como temporalmente con la neovascularización del iris en un modelo experimental en el mono. Estos estudios demostraron que la expresión del VEGF estaba aumentada en la retina antes de que se desarrollara una neovascularización en el modelo de ratón de retinopatía proliferativa. Además las cifras de VEGF disminuyeron a medida que regresaba la neovascularización. La inyección del VEGF en ojos de primate es suficiente para producir edema de retina, hemorragia, tortuosidad venosa, oclusión capilar con isquemia, microaneurismas, neovascularización de la retina y del iris, y glaucoma neovascular, hallazgos todos característicos de todos los estadios de la retinopatía diabética. Por otra parte, la inhibición del VEGF intraocular suprime la neovascularización del iris y de la retina asociada a la isquemia retiniana. El bloqueo de la señal del receptor del VEGF es el mediador de la angiogénesis intraocular inducida por la isquemia.

En el ojo humano, las cifras elevadas del VEGF en el humor acuoso y en el vítreo presentan una estrecha correlación con la neovascularización asociada a una isquemia retiniana en la retinopatía diabética, en la oclusión de la vena retiniana y en la retinopatía del prematuro. Las concentraciones vítreas de VEGF fueron superiores a las concentraciones en el humor acuoso, lo que indica la existencia de un gradiente de concentración intraocular del VEGF entre el vítreo y el acuoso. Después de realizar con éxito la fotocoagulación con láser de toda la retina por neovascularización retiniana, se comprobó que la concentración intraocular de VEGF se había reducido un 75% de promedio después del tratamiento. Además, el VEGF presente en el vítreo en individuos con neovascularización intraocular activa fue capaz de unirse a receptores del VEGF, así como de estimular el crecimiento de la célula endotelial retiniana *in vitro*. En un estudio que evaluó la presencia de factores de crecimiento angiogénico expresados en las membranas neovasculares obtenidas de pacientes diabéticos, se detectó de forma regular el VEGF. Se encontraron niveles altos de ARNm del VEGF en la retina de ojos enucleados procedentes de pacientes con neovascularización secundaria a diabetes, oclusión venosa central de la retina, desprendimiento de retina y tumores intraoculares. También se demostró que había un aumento de la expresión del VEGF en los vasos de la retina y de la coroides en pacientes diabéticos utilizando una localización inmunohistoquímica de tejido procedente de autopsias. Estos datos demuestran una estrecha correlación entre la concentración intraocular elevada del VEGF y la neovascularización intraocular activa en el humano.

Evidencia del papel del VEGF en la DMAE

Aunque no se conoce del todo la patogénesis de la neovascularización coroidea en la DMAE, se sabe que el VEGF desempeña un papel importante. Hay una sobreexpresión de VEGF en el EPR de los ojos con DMAE, tanto en los tejidos procedentes de autopsias como en células del EPR transdiferenciadas procedentes de membranas de neovascularización coroidea extirpadas quirúrgicamente. Las cifras de VEGF en el humor vítreo fueron significativamente más altas en los pacientes con DMAE y neovascularización coroidea en comparación con los controles sanos.

Las inyecciones intravítreas del VEGF inducen la proliferación de células endoteliales coroideas en primates no humanos. El VEGF puede causar fenestraciones endoteliales. La secreción de VEGF está polarizada, con una mayor secreción basal hacia la membrana de Bruch que la secreción apical hacia los fotorreceptores. Los receptores de VEGF se localizan preferentemente en el endotelio interno de la coriocapilar. La hipoxia es un estímulo potente de la expresión del VEGF. Otros factores implicados en la DMAE como son los productos finales de la glucación avanzada y los compuestos intermedios de oxígeno reactivos, son potentes estímulos de la expresión de VEGF en las células de I EPR. En el ratón transgénico y otros modelos animales, la sobreexpresión del VEGF en las células del EPR da lugar a la formación de neovascularización coroidea. Estos hallazgos indican que el VEGF desempeña un papel importante en la patogénesis de la neovascularización coroidea relacionada con la DMAE, y lo convierten en el

objetivo terapéutico adecuado para el tratamiento antiangiogénico en estos pacientes.

Terapia anti-VEGF

La DMAE de tipo neovascular se está convirtiendo en un problema sociomédico creciente, con el aumento continuado de la proporción de población de edad avanzada. Sin embargo, las nuevas perspectivas existentes respecto a la patogenia de la enfermedad brindan la posibilidad de desarrollar tratamientos dirigidos que abordan el proceso de manera más eficaz que nunca.

El atractivo del VEGF como objetivo terapéutico se deriva de su papel en dos de los procesos más básicos dentro de una lesión típica de DMAE, la neovascularización y la permeabilidad vascular. El papel del VEGF como factor determinante en el control del crecimiento de los vasos sanguíneos anormales a partir de la coroides ataca directamente un problema fundamental en esta enfermedad.

El primer fármaco antiangiogénico disponible fue el Pegaptanib (Macugen) en el año 2004; este fármaco inhibía el factor VEGF 165 pero no los factores angiogénicos más pequeños. El VISION study, demostró que inyecciones intravítreas cada 6 semanas de 0,3 mg del fármaco eran capaces de disminuir la pérdida visual (< 3 líneas), e incluso mejorarla después de 2 años de estudio, con mínimos efectos secundarios transitorios relacionados

con el procedimiento de la inyección intravítreo más que con la medicación en sí. El Pegaptanib estabilizaba la AV pero la mejoría de AV no era común.

Bevacizumab (Avastin®) es un anticuerpo humanizado monoclonal completo, que posee dos sitios de unión para cualquiera de las distintas isoformas del VEGF. Su gran tamaño evita el paso a través de la retina, prolongando su vida media intravítreo. Se han descrito efectos secundarios sistémicos, como elevación de la presión arterial sistólica y fenómenos tromboembólicos. Fue aprobado por la FDA para el tratamiento de cáncer de colon. Este fármaco fue empleado off-label para el tratamiento de enfermedades con neovascularización coroidea mediada por VEGF tras los primeros resultados observados en casos aislados. Las razones más obvias de la popularidad de Bevacizumab eran la eficacia evidenciada con este tratamiento (cuya molécula parecida a la de Ranibizumab), la gran necesidad de prevenir la ceguera en pacientes afectados por enfermedades coroideas mediadas por VEGF, la seguridad y, lo más importante, el bajo coste de Bevacizumab. Actualmente se ha desestimado la indicación para la DMAE y se mantiene la indicación para otras patologías maculares relacionadas con procesos vasculoproliferativos, exudativos e inflamatorios. Numerosos estudios y series de casos han sido descritos para demostrar la eficacia y seguridad de este fármaco, obteniendo mejoría anatomo-funcional, como por ejemplo el SANA study (Sistemic Avastin for Neovascular DMAE study). El problema de la mayoría de los estudios realizados es el pequeño tamaño muestral y la no randomización de controles; lo que hace que sea necesario la realización de estudios a más largo plazo, randomizados y con mayor tamaño poblacional.

En Junio del 2006, la FDA aprueba el uso de Ranibizumab (Lucentis®) intravítreo para el tratamiento de DMAE exudativa. Es un fragmento de anticuerpo monoclonal dirigido contra todas las isoformas del VEGF-A, de un peso de 48 kD, y específicamente desarrollado para su uso ocular. Se trata pues del fragmento FAB; esto hace que la molécula sea menos antigénica (carece de la porción FC, responsable de la respuesta inflamatoria), y al ser de menor tamaño que el Bevacizumab favorece una mayor penetrancia retiniana, y por consiguiente una menor vida media, con la menor absorción sistémica por su más rápida metabolización. El mecanismo de acción consiste en que un fragmento FAB se une a una isoforma de VEGF (otra diferencia respecto a Bevacizumab que posee dos sitios de unión), previniendo la dimerización con los receptores celulares, evitando así los procesos de neovascularización

En estudios de seguridad, en animales y humanos, se ha demostrado la carencia de significación de eventos no oculares, tales como tromboembolismos, frente a placebo mientras que los eventos oculares más comunes fueron hemorragia conjuntival, flóculos vítreos, inflamación intraocular, aumento de la presión intraocular y dolor ocular.

Ningún tratamiento previo ha sido tan eficaz como Ranibizumab en eliminar el edema del espacio subretiniano y de la retina neurosensitiva en DMAE neovascular.

La eficacia de Ranibizumab en el tratamiento de DMAE exudativa fue demostrada en dos estudios randomizados en fase III: el estudio MARINA y el estudio ANCHOR.

Los estudios de efectividad clínica que permitieron la aprobación, por parte de la FDA, del Ranibizumab fueron el MARINA y el ANCHOR.

MARINA Study, un estudio en fase tres que demostró la efectividad y seguridad en el tratamiento de las lesiones neovasculares mínimamente clásicas y ocultas. Con una población de 716 pacientes, donde se valoraron inyecciones mensuales durante 12 y 24 meses; de 0,3 mg, 0,5 mg o placebo. Un 95% de los pacientes tratados presentaban una estabilización o mejora de la agudeza visual, frente al 62% de los tratados con placebo ($p<0,001$). Un 25% de los tratados con 0,3 mg y un 34% de los tratados con 0,5 mg presentaron una ganancia de 15 letras; siendo rara esta mejora de agudeza visual en el tratamiento con Pegaptanib. El análisis a los 24 meses ha confirmado los hallazgos obtenidos para el primer año de tratamiento. Como efectos adversos se describieron 5 casos de endoftalmitis y 5 casos de uveítis intensa. John Miller presentó un análisis de subgrupos a los dos años, donde no se observaba diferencia estadística entre los tres brazos del estudio MARINA; en cuanto a efectos secundarios no oculares y oculares. Kaiser, et all. Realizó otro análisis de subgrupos encontrando que a los 12 meses, pacientes tratados con Ranibizumab, presentaban mejoría significativa en agudeza visual, imagen angiográfica y grosor macular central en la tomografía por coherencia eronóptica (OCT). Boyer D et al. en un análisis de subgrupos a 24 meses definió factores pronósticos de buena respuesta al tratamiento; siendo en orden

decreciente: agudeza visual previa, tamaño de la membrana neovascular y edad.

ANCHOR Study, un estudio en fase 3 que validó el tratamiento con Ranibizumab en lesiones predominantemente clásicas, frente al tratamiento clásico con terapia fotodinámica (TFD). Con una población de 423 pacientes que se repartieron según fueran tratados con 0,3 mg mensuales, 0,5 mg mensuales y/o TFD, durante dos años. Los resultados en pacientes tratados con Ranibizumab fueron superiores en todos los subgrupos, frente a los tratados con TFD. De tal forma que entre un 94-96% de los tratados con Ranibizumab, presentaron una estabilización o mejora en la agudeza visual, en comparación con el 64% tratado con TFD. En este estudio se describieron mínimos efectos secundarios. Kaiser et al. realizaron un análisis multivariante de subgrupos de los resultados del ANCHOR al primer año, definiendo los mismos factores predictivos que el MARINA Study.

Posteriormente a estos estudios se desarrollaron otros con el propósito de modificar la pauta de administración, reduciendo la frecuencia de las inyecciones, surgieron así el PIER Study, el PRONTO Study y el SAILOR Study.

PIER Study, un ensayo multicéntrico aleatorizado, en el cual se repartió una población de 184 pacientes en tres subgrupos; donde se administraban dosis de 0,3 mg, 0,5 mg y placebo, con frecuencia mensual los tres primeros meses para posteriormente inyectar de forma trimestral. Los resultados mostraron durante los primeros tres meses un beneficio similar a los estudios MARINA y ANCHOR, pero a los 12 meses de estudio se objetivaba una no

mejoría de agudeza visual, volviendo ésta sus niveles basales , lo que contrastaba con los estudios ya citados.

PRONTO Study, estudio de régimen variable de dosis, en el que un total de 40 pacientes recibieron dosis mensuales durante el primer trimestre de seguimiento, para posteriormente seguir controles mensuales. Si durante estos controles mensuales, alguno de los pacientes presentaba alguno de los siguientes criterios, se procedía a una nueva inyección intravítreo: pérdida de agudeza visual >5 letras junto con exudación retiniana observada en la tomografía por coherencia óptica (OCT), un incremento de 100 micras en grosor central de la retina (OCT), apariencia de nueva hemorragia o neovascularización (FO o AGF), e incremento o extensión de un desprendimiento de epitelio pigmentario. La eficacia obtenida en este estudio, ha sido similar a la de MARINA y ANCHOR, con una efectividad del 95%, y una media de 5,6 inyecciones año durante 2 años. Siete pacientes no necesitaron más inyecciones.

SAILOR Study, estudio diseñado para evaluar la seguridad de dosis diferentes de ranibizumab (0,3 mg-0,5 mg), administrado de manera mensual los tres primeros meses para posteriormente pasar a un régimen basado en criterios de retratamiento. Los resultados a un año han mostrado baja proporción de efectos secundario oculares y no oculares en ambos grupos. El riesgo de infartos es similar en ambas dosis de tratamiento a un año, lo que contrasta con los malos resultados obtenidos en un análisis que se realizó los 6 primeros meses donde dosis mayores parecían estar relacionadas con mayor riesgo de infartos. Lo que también ha demostrado es que pacientes con historia

de infarto previo tienen mayor riesgo de presentar otro infarto en el grupo de 0,5 mg frente al de 0,3 mg, aunque el numero de eventos cardiopatológicos fue pequeño.

Un gran número de pequeños estudios han proliferado en el campo de terapias combinadas; terapias en las que se promueve el efecto sinérgico de cada uno de los elementos que las componen; así los corticoides, consiguen regular los procesos inflamatorios agudos, reduciendo la fibrosis y el edema; la TFD, busca la oclusión y regresión de las áreas de neovascularización; y los ANTI-VEGF, bloquean la angiogénesis en neovascularizaciones. De esta forma se busca una reducción en el número de tratamientos, reducir costes y posibles complicaciones.

Una de las combinaciones más estudiada es ranibizumab+TFD, y sobre ella versan varios estudios, como el FOCUS Study, el PROTECT Study Y el SUMMIT Study. Otras combinaciones consisten en el uso de un ANTI-VEGF no selectivo inicialmente, para posteriormente mantener la mejoría funcional con inhibidor selectivo, minimizando de esta los efectos cardiovasculares de los inhibidores no selectivos; sobre ello versa el LEVEL Study.

FOCUS Study, estudio que comparaba la seguridad y eficacia de ranibizumab liofilizado +TFD frente a la TFD sola en el tratamiento de membranas neovasculares de predominio clásico. Con una población de 161 pacientes, los resultados a dos años tras modificaciones en el protocolo inicial muestran eficacia y seguridad en el tratamiento combinado de la DMAE. Con un 88% de pacientes que mantienen su agudeza visual, y un 25 % de

pacientes que mejoran la misma en el tratamiento combinado, con significancia estadística frente a la TFD sola.

PROTECT Study, estudio abierto y multicéntrico, con una cohorte de 32 pacientes en los que se pretende valorar el uso combinado de Ranibizumab líquido (0,5mg)+TFD en el tratamiento de las membranas neovasculares predominantemente clásicas y ocultas. Los resultados a los 4 meses fueron similares a los del FOCUS Study, con un menor índice de inflamación gracias al uso del compuesto líquido.

En ambos estudios cabe destacar la carencia de un grupo control con tratamiento en monoterapia de ranibizumab, lo cual junto a la comparación de los resultados con los resultados del estudio ANCHOR, donde la combinación no necesariamente resulta en una mejor agudeza visual final pero si una reducción en la necesidad de retratamiento, hacen necesarios otros estudios en lo referente a esta combinación.

SUMMIT Study, es un estudio multicéntrico formado por MONT BLANC Study (Europa) y DENALI study (US), dos estudios prospectivos aleatorizados en los que se comparan la terapia combinada (Ranibizumab+TFD) frente la monoterapia con ranibizumab en el tratamiento de todos los tipos de membranas neovasculares. El objetivo de este estudio es demostrar la eficacia y seguridad de la terapia combinada frente a la monoterapia; y si la terapia combinada repercute en un número menor de retratamientos (12,24,21).

LEVEL Study, un estudio en fase IV con un tamaño poblacional de 1.000 pacientes que evalúa la capacidad del pegaptanib para mantener la mejoría de

agudeza visual obtenida inicialmente con cualquiera de los tres ANTI-VEGF. Los resultados han mostrado una mejoría de la agudeza visual de más de 3 líneas en el 43% de los pacientes, y de estos el 90% mantiene dicha ganancia a los 9 meses; y la desaparición de exudación retiniana, junto con un mantenimiento del grosor macular medio.

Bajo los mismos fundamentos de la terapia combinada ha surgido el concepto de Triple Terapia Combinada. Una terapia en la que además de un ANTI-VEGF y la TFD, se añade un corticoide concomitante. El RADICAL Study y TAPER Study, intentan valorar la eficacia y seguridad de la combinación Ranibizumab + TFD + Dexametasona.

RADICAL Study, estudio multicéntrico randomizado con muestra poblacional de 160 pacientes, que serán tratados con monoterapia de Ranibizumab, doble terapia y triple terapia. El objetivo es determinar si la doble o la triple terapia reducen el índice de retratamiento comparado con la monoterapia, logrando el mismo resultado. Actualmente se encuentra en fase de reclutamiento.

TAPER Study, estudio que actualmente se encuentra en fase de reclutamiento de pacientes que no hayan respondido a la monoterapia con Ranibizumab. En él se enfrentará la monoterapia frente a la triple terapia con el objetivo de demostrar la eficacia de la triple terapia en pacientes no respondedores a la monoterapia.

Otro estudio a destacar en lo referente a la DMAE y su tratamiento es el CATT Study, se trata de un estudio prospectivo que engloba un total de 1200

pacientes distribuidos en cuatro brazos: Ranibizumab mensual, Bevacizumab mensual, Ranibizumab mensual según necesidad y Bevacizumab según necesidad. El objetivo es demostrar si el Lucentis es más efectivo que el Avastin, y si tiene menos efectos secundarios .

Gran número de terapias experimentales han emergido desde el conocimiento de la patogenia de la DMAE, todas ellas con el objetivo de bloquear la cadena de la neovascularización a distintos niveles: VEGF-Trap; la carboxyaminotriazolona, una molécula con efecto antiangiogénico; el inhibidor de la tirosin kinasa (PTK₇₈₇); moléculas de acido ribonucleico de transferencia (siRNA); anti-PDGF y la escualamina, agente antineoplásico y antiangiogénico.

OBJETIVO

El objetivo de este trabajo es evaluar la importancia y comparar la eficacia a corto plazo de los fármacos antiangiogénicos Ranibizumab y Bevacizumab en el tratamiento de los pacientes con degeneración macular exudativa asociada a la edad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio retrospectivo en el que se comparan a corto plazo dos fármacos antiangiogénicos usados en el tratamiento de DMAE exudativa por vía intravitrea: el Ranibizumab y el Bevacizumab.

Se han seleccionado pacientes con DMAE exudativa tratados con terapia antiangiogénica y se han dividido en dos grupos según el tratamiento realizado. Los pacientes fueron tratados en el periodo comprendido entre Enero del 2007 y Noviembre del 2007, transcurridos unos meses tras de la aprobación del Ranibizumab intravítreo para el tratamiento de DMAE por la FDA. Se han excluido todos los pacientes afectos de neovascularización coroidea secundaria a causas distintas a DMAE como miopía alta, roturas coroideas o Histoplasmosis, así como los pacientes con disminución severa de la AV por patologías como desprendimiento de retina, glaucoma avanzado o fibrosis submacular significativa. Otros criterios de exclusión han sido el tratamiento previo en más de dos ocasiones con terapia fotodinámica, el paso de un antiangiogénico a otro, y un período de seguimiento inferior a 6 meses.

Se han introducido los pacientes en dos tablas separadas según el tratamiento efectuado. Las variables seleccionadas han sido la edad y sexo de cada paciente, la agudeza visual inicial mediante los optotipos de Snellen, el espesor de mácula inicial medida por OCT, la clasificación de la membrana

neovascular según la angiografía con fluoresceína o verde de indocianina (100% clásica, >50% clásica, < 50 % clásica y 100% oculta), el fármaco intravítreo empleado, la AV y el espesor de la mácula en los distintos controles realizados, y las complicaciones existentes en cada caso.

Todos los pacientes incluidos han sido tratados en función de los cambios cualitativos y cuantitativos hallados por OCT y la AV medida mediante optotipo de Snellen. Ninguno de los pacientes fue tratado por pauta fija de inyecciones mensuales de antiangiogénicos.

RESULTADOS

Grupo Bevacizumab

En este estudio hemos dividido los pacientes en dos grupos según el tratamiento recibido. En el primer grupo se han incluido un total de 30 pacientes tratados con inyecciones intravítreas de Bevacizumab, de los cuales 20 eran mujeres (66.6%) y 10 eran varones (33.3%). En cada paciente se ha estudiado un único ojo; en un 46.7% (14) de los casos el ojo afecto ha sido el ojo derecho, mientras que el 53.3% (16) tenían afecto el ojo izquierdo.

Se ha objetivado que la edad media de los pacientes de este grupo era de 74.2 ± 7.42 años y la mediana de 74.0 años; la edad de la paciente más joven era de 60 años mientras que el mayor de todos los pacientes tenía 90 años.

A todos los pacientes incluidos en el estudio se les ha realizado angiografía tanto con fluoresceína como con verde de indocianina antes de iniciar el tratamiento. En cuanto al tipo de membrana, hemos observado que 4 pacientes (13.3%) tenían una membrana neovascular 100% clásica, 5 pacientes (16.7%) predominantemente clásica (superior al 50%), 10 pacientes (33.3%) mínimamente clásica (inferior al 50%), y 11 pacientes (36.7 %) tenían una membrana oculta 100%. La localización de la membrana ha sido también

determinada; en 12 (41.4 %) de los pacientes la neovascularización se hallaba en la zona subfoveal, en otros 12 pacientes (41.4 %) la membrana era juxtafoveal y finalmente, 5 (16.7%) pacientes presentaban una membrana neovascular extrafoveal, evidenciando en éstos últimos las mejores agudezas visuales.

Agudeza visual en el grupo de pacientes tratados con Bevacizumab:

La media de la AV inicial era de 0.38 ± 0.2 , el valor mínimo de 0.06 y el valor mayor de 0.90. Transcurrido un mes tras el tratamiento (después la primera inyección de Bevacizumab) la media de AV pasó a 0.42 ± 0.19 . Se ha aplicado la prueba T para comparar las medias de la AV pre-inyección y la AV en el control efectuado al mes. No se han evidenciado diferencias estadísticamente significativas entre las dos medias ($p = 0.089$). Tampoco se han hallado diferencias estadísticamente significativas con la media de AV en el control realizado a los 3 meses del tratamiento (media= 0.43 ± 0.22) y a los 6 meses (media = 0.41 ± 0.22).

Espesor de la mácula mediante OCT en el grupo de pacientes tratados con Bevacizumab:

La media de espesor macular inicial era de $304.4 \pm 107.1 \mu\text{m}$, siendo el mayor espesor macular de $711 \mu\text{m}$ y el menor de $202 \mu\text{m}$. En el control realizado un mes después de la primera inyección de Bevacizumab, se ha observado una disminución del espesor macular a una media de 240.7 ± 45.8

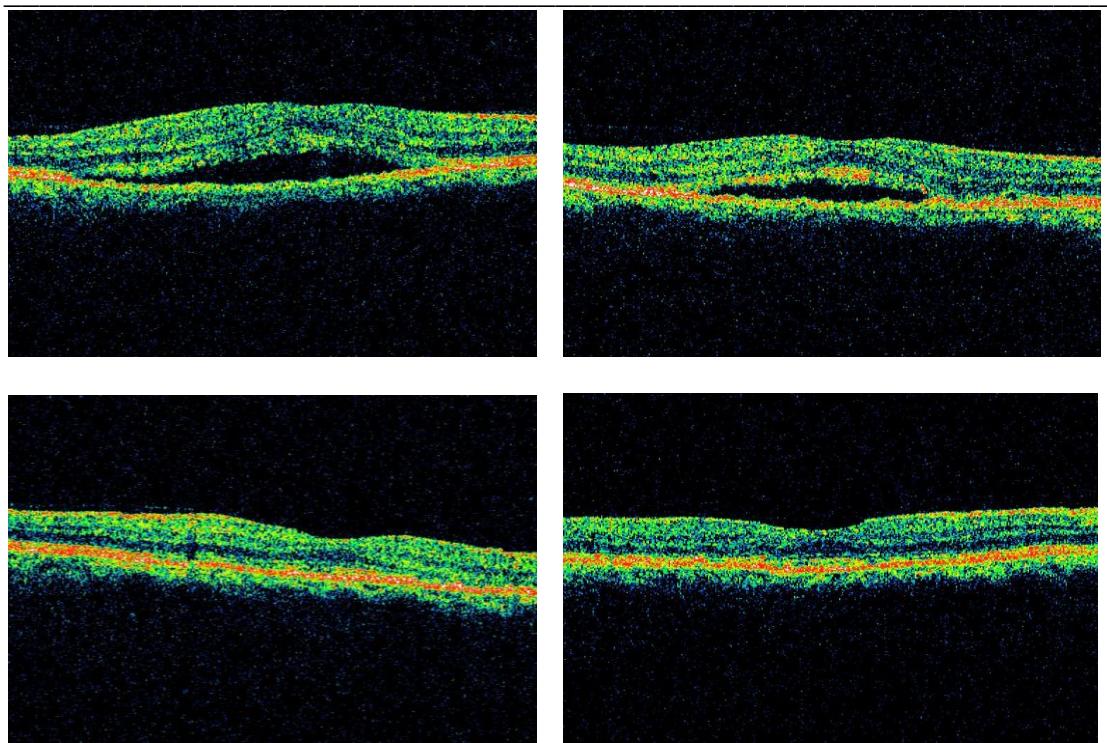
um. Se ha comparado el espesor macular pre-tratamiento con el obtenido al mes de la primera inyección, mediante la prueba no paramétrica de Wilcoxon. Los resultados obtenidos ponen de manifiesto una diferencia estadísticamente significativa ($z = -3.548$). Eso se mantiene en el control realizado a los 3 meses (media de $237.6 \pm 46.1 \mu\text{m}$) y en el control a los 6 meses ($244.6 \pm 58.3 \mu\text{m}$).

Grupo Ranibizumab:

En este grupo se han incluido un total de 24 pacientes de los cuales 14 (58.4%) eran varones y 10 (41.7%) eran mujeres. El ojo derecho era el ojo afecto en 11 (58.1%) de los pacientes mientras que 13 (54.2%) tenían afecto el ojo izquierdo. La edad media era de 74.5 ± 5.6 años, siendo la edad del paciente más joven era de 60 años y la del más mayor de 84 años.

Los hallazgos encontrados en la angiografía fluoresceínica y con verde indocianina, revelan que 7 (31.8%) pacientes presentaban una membrana clásica 100%, 2 (8.3%) una membrana predominantemente clásica (más de 50%), 8 (36.4%) mínimamente clásica (menos de 50%) y 5 (22.7%) 100% oculta.

En cuanto a la localización de la membrana, era subfoveal en 9 (40.9%) de los ojos, juxtafoveal en otros 9 (40.9%) y extrafoveal en 4 ojos (18.2%).



Una mujer de 69 años con ojo único presenta para valoración de disminución de agudeza visual en OD. Tenía AV de 0.5 con metamorfopsia y en el fondo se aprecia levantamiento de mácula. *Arriba izquierda* en el OCT, se veía grosor macular inicial de 437 μ m. Se diagnostica por AVI de tener NVC oculta por DMAE exudativa. *Arriba derecha* al control 1 mes después de primera inyección intravitrea de Ranibizumab, tenía AV de 0.6 sin metamorfopsia y una espesor de macula de 354 μ m con persistencia de fluido subretiniano, se trata con otra inyección de Ranibizumab. *Abajo izquierda* al control 6 meses tenía AV de 0.9 sin fluido subretiniano y con grosor macular de 203. *Abajo derecha* la anatomía y grosor de macula se mantiene y la AV se estabiliza a 0.6 a los 8 meses.

Agudeza visual en el grupo de pacientes tratados con Ranibizumab :

La AV media era de 0.36 ± 0.27 siendo la menor de 0.02 y la mayor de 0.85. En el control realizado un mes post-tratamiento la media mejora alcanzando el valor de 0.38 ± 0.24 . Se han comparado las medias mediante la prueba de T constatando que la diferencia no era estadísticamente significativa ($p = 0.991$). La AV varía mínimamente en los controles efectuados a los 3 y 6 meses (0.37 ± 0.24 y 0.37 ± 0.30 respectivamente).

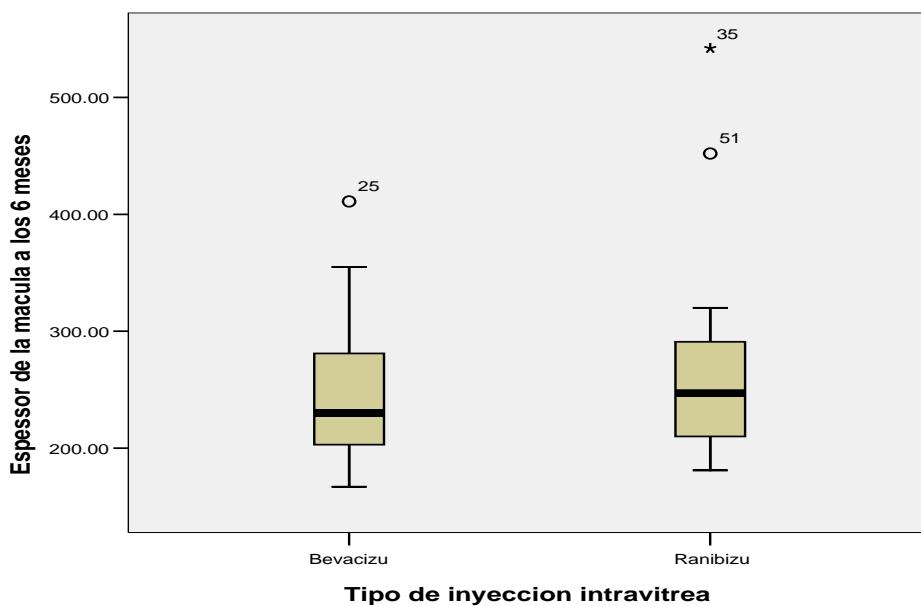
Espesor macular mediante OCT en el grupo de pacientes tratados con Ranibizumab:

La media del espesor de la mácula era inicialmente de $310.6 \pm 77.8 \mu\text{m}$, siendo el mayor espesor encontrado de $492 \mu\text{m}$ y el menor de $193 \mu\text{m}$. En el control realizado al mes, la media del espesor macular descendió hasta alcanzar un valor de $251.2 \pm 58.1 \mu\text{m}$. Se ha procedido a la comparación de las medias de espesor macular antes y después del tratamiento mediante la prueba de T y se ha observado que la diferencia era estadísticamente significativa ($p = 0.02$). Las medias de espesor macular seguían presentando una diferencia estadísticamente significativa en los controles realizados a los 3 y 6 meses ($271.8 \pm 94.8 \mu\text{m}$).

Comparación entre el grupo Bevacizumab y Ranibizumab:

La diferencia entre la AV media antes y después del tratamiento no era estadísticamente significativa en ninguno de los dos grupos tratados, mientras que la diferencia entre el espesor macular antes y después del tratamiento en ambos grupos ha mejorado de manera estadísticamente significativa. Tratamos entonces de comparar el grado de mejoría mediante OCT en ambos grupos. Se procede a la aplicación de la prueba de Mann-Whitney para comparar si hay diferencia de disminución de espesor macular entre los dos grupos. Se evidencia que la diferencia no era clínicamente significativa ($p = 0.705$).

Espesor de macula segun tratamiento a los 6 meses



DISCUSIÓN

Desde que el Ranibizumab fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la neovascularización coroidea en Junio 2006, no se han realizado estudios comparativos con el fármaco empleado off-label, el Bevacizumab, que está constituido por una molécula similar a la del Ranibizumab pero de mayor tamaño. Tampoco se han realizado estudios de fase III para comprobar la eficacia y seguridad de este fármaco.

Algunos estudios han demostrado la eficacia de Bevacizumab intravítreo en el tratamiento de la DMAE exudativa. Ryan *et al.* publicaron un estudio en Junio de 2006 en el que demostraron la seguridad y eficacia de Bevacizumab intravítreo en 50 pacientes a lo largo de 3 meses de seguimiento. Yoganthan *et al.* demostraron una mejoría de la agudeza visual en pacientes con DMAE exudativa sin tratamiento previo y otros previamente tratados mediante otras modalidades a lo largo de 6 meses; los resultados eran mejores en los ojos no tratados previamente. Bashshur *et al.* inyectaron dosis más elevadas de Bevacizumab (2.5 mg) y obtuvieron resultados beneficiosos a lo largo de 12 semanas (mejoría de AV de 20/200 a 20/50 en tres meses) sin evidenciar un aumento de inflamación ocular en los pacientes tratados. No se han publicado estudios controlados de Avastin® ni tampoco estudios comparativos con Lucentis®, por lo que todavía no se ha llegado a ninguna conclusión firme a cerca del uso de Bevacizumab intravítreo.

En este trabajo, se ha pretendido valorar la respuesta al tratamiento con ambos fármacos antiangiogénicos en la DMAE exudativa. No se han evidenciado diferencias en la AV antes y después del inicio tratamiento en ninguno de los dos grupos ni tampoco al 1 mes ni a los 3 y 6 meses, aunque sí se ha detectado una clara mejoría de la AV en algunos pacientes. Por otro lado, la diferencia entre la espesor macular inicial y el espesor a los 3 y 6 meses era estadísticamente significativa en los dos grupos de tratamiento, sin embargo, ninguno de los tratamientos se ha demostrado superior al otro en la disminución del edema a nivel de la mácula.

No se ha detectado ninguna complicación ocular en ninguno de los grupos tras las inyecciones intravítreas a lo largo de 6 meses de seguimiento.

En cuanto a las limitaciones que presenta nuestro estudio podríamos citar las que se enumeran a continuación: se trata de un estudio retrospectivo con un número pequeño de pacientes seguidos a corto plazo, la AV registrada fue valorada mediante el optotipo de Snellen en lugar de EDTRS. Además, el número de inyecciones no era uniforme en todos los pacientes; los pacientes fueron tratados según la necesidad y los hallazgos encontrados por biomicroscopía y OCT.

para valorar el uso de Bevacizumab intravítreo en el tratamiento de esta patología.

CONCLUSIONES

La terapia antiangiogénica ha cambiado el pronóstico de la DMAE de tipo exudativo.

El Bevacizumab (Avastin®) y el Ranivizumab (Lucentis®) se están utilizando en el tratamiento de todas las formas neovasculares de las DMAE.

El Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal contra todas las formas de VEGF-A, y es una molécula glicosilada. El Ranibizumab es la fracción Fab del anticuerpo entero y también neutraliza todas las formas del VEGF-A, es 150 veces más pequeña que la molécula de Bevacizumab y es una molécula no glicosilada lo que la hace 140 veces más específica. Estas diferencias moléculo-estructurales les convierten en fármacos diferentes, con distintos coeficientes de difusión y permeabilidad y con diferente farmacocinética.

No se han evidenciado diferencias en la AV antes y después del inicio tratamiento en ninguno de los dos grupos ni tampoco al 1 mes ni a los 3 y 6 meses, aunque sí se ha detectado una clara mejoría de la AV en algunos pacientes.

La diferencia entre la espesor macular inicial y el espesor a los 3 y 6 meses era estadísticamente significativa en los dos grupos de tratamiento, sin embargo, ninguno de los tratamientos se ha demostrado superior al otro en la disminución del edema a nivel de la mácula.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio no demuestran diferencia entre los dos fármacos en el tratamiento de DMAE exudativa a corto plazo pero refuerzan la necesidad de futuros estudios prospectivos y randomizados.

Resaltar la importancia de la OCT, que se ha convertido en un instrumento fundamental en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes afectos de DMAE.

Destacar la necesidad de desarrollar nuevas armas terapéuticas, actualmente en proceso de investigación, que logren frenar el proceso de degeneración retiniana, que se produce en esta patología, a distintos niveles de la cascada neovascular.

BIBLIOGRAFÍA

-
1. RBashsur ZF, Bazarbachi A, Schakal A, et al. *Intravitreal Bevacuzumab for the management of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration*. Am J Ophthalmol 2006; 142: 1-9
 2. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al. *Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration*. Ophtalmology 2006; 113:363-372
 3. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY & Kim RY. *Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration*. Engl J Med 2006; 1419-1431
 4. Spaide RF, Laud K, Fine HF et al. *Intravitreal Bevacizumab treatment of the choroidal neovascularization secundary to age-related macular degeneration*. Retina 2006; 383-395
 5. Heire, JS. *Review of Lucentis (Ranibizumab) phase I/II trial results: 6 monthtreatment of exudative AMD*. Invest Ophtalmol 2004; 45
 6. Rich RM, Rosenfeld PJ, Pulifito CA, et al. *Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration*. Retina 2006; 26: 495-511.
 7. Lip PL, Blann AD, Hope-Ross m, Gibson JM. *Age-related macular degeneration is associated with increased vascular endothelial grow*

-
- factor, hemorheology and endotelial dysfunction.* Ophtalmology 2001; 108: 705-710.
8. Takeda ASL, Colquitt J, Clegg AJ, Jones J. *Pegaptanib and ranibizumab for neovascular age-related degeneration. A systemic review.* Br J Ophtalmol 2007; 91: 1177-1182.
9. Pawan MD, Richard F, Spaide MD, Beatriz S, Takahashi MD, Jason H, Peragallo BS. *Ranibizumab for treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration.* Retina 2007; 27: 846-850.
10. Ferrara md, Damico L, Lowman H, Kim R. *Development of Ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment , as therapy for neovascular age-related macular degeneration.* Retina 26:859-870
11. Emmerson MV, Lauer AK, Flaxel CJ, et al. *Intravitreal Bevacizumab (Avastin) treatment of neovascular age-related macular degeneration.* Retina 2007; 27: 434-444.
12. Shahar J, Avery RL, heilweil G, et al. *Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of Bevacizumab (Avastin).* Retina 2006; 26: 262-269.

-
13. Rosenfeld PJ, Heier JS, Hantsbarger G, et al. *Ranibizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a phase I/II multicenter, controlled, multidose study*. Ophtalmolgy 2006; 113:642-657.

 14. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, et al. *An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration*. Am J Ophtalmol 2007; 143: 566-583.