



## UPDATE 2008 – Actualización en Farmacología

Una recopilación de las novedades más relevantes en terapéutica del 2007

Pueden consultar el documento completo en:

@ @ @ @ @ @ @ [www.icf.uab.es](http://www.icf.uab.es) @ @ @ @ @ @

bg

## Nuevos fármacos en la degeneración macular asociada a la edad

En la edad avanzada la degeneración macular es la causa más frecuente de pérdida de visión.<sup>1</sup> Su patogenia no se conoce del todo.<sup>2</sup> Aunque la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) se asocia a neovascularización de la coroides sólo en un 10% de los pacientes, ésta es responsable de la mayoría de los casos de pérdida de visión. Se calcula que en Europa un 2,3% de los mayores de 65 años padecen DMAE neovascular.<sup>3</sup>

El factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) ha sido implicado en la patogenia de la neovascularización. Recientemente se han comercializado dos nuevos fármacos inhibidores del VEGF para el tratamiento de la DMAE neovascular,<sup>4</sup> el pegaptanib y el ranibizumab (véase el Cuadro 1). El bevacizumab, otro inhibidor del VEGF autorizado para el cáncer colorrectal o de mama metastásicos, también se usa para el tratamiento de la DMAE. En este número revisamos la información disponible sobre estos fármacos en la DMAE neovascular.

Las lesiones neovasculares de la DMAE pueden ser visibles a la angiografía o bien ocultas, y a la vez pueden ser extrafoveales, juxtafoveales o retrofoveales. Las lesiones extrafoveales visibles pueden ser estabilizadas con fotocoagulación con láser en un 50% de los pacientes tratados. Para las lesiones retrofoveales visibles y/o

ocultas, se utiliza la terapia fotodinámica con verteporfina (Visudyne®) y láser rojo. La verteporfina (por vía i.v. cada tres meses) durante dos años asociada a láser limita más la pérdida de visión que el láser rojo solo. En líneas generales, la terapia fotodinámica reduce entre un 13 y un 15% el número de pacientes con pérdida de visión, tanto si las lesiones son visibles como si son ocultas.

### Cuadro 1. Fármacos inhibidores del VEGF en la degeneración macular neovascular.

- El **pegaptanib** (Macugen®) es un nucleótido sintético pegilado que inhibe la isoforma 165 del VEGF, que está implicada en la fisiopatología de la neovascularización ocular patológica de la DMAE neovascular. Se administra por inyección intravítrea (0,3 mg cada 6 semanas).
- El **ranibizumab** (Lucentis®) es un fragmento de un anticuerpo monoclonal que inhibe todas las formas activas del VEGF. Se administra en inyección intravítrea a una dosis de 0,5 mg al mes.
- El **bevacizumab** (Avastin®) es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el VEGF, que deriva del mismo anticuerpo monoclonal murino precursor del ranibizumab. Se administra por vía intravenosa para el tratamiento del cáncer colorrectal y el cáncer de mama metastásico.

También se han evaluado algunos **suplementos nutricionales con zinc y vitaminas antioxidantes** para frenar la progresión de la enfermedad.<sup>5</sup> Una reciente revisión sistemática sobre la eficacia de los antioxidantes de la dieta (como vitaminas A, C o E, zinc, luteína o carotenos) ha indicado que estos suplementos tienen un efecto muy limitado, y no se considera que haya pruebas suficientes para recomendar su uso.<sup>6</sup>

## Eficacia de los inhibidores del VEGF

El **pegaptanib** ha sido evaluado en dos ensayos clínicos con un total de 1.208 pacientes con DMAE neovascular.<sup>7</sup> Los pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento con 0,3, 1 o 3 mg de pegaptanib o una inyección de control, cada seis semanas, durante 48 semanas. A las 54 semanas, el pegaptanib dio lugar a una menor pérdida de visión que la inyección de control, sin que se observaran diferencias entre las dosis de pegaptanib. La diferencia absoluta, sin embargo, fue moderada (de 10 a 16%). En un pequeño porcentaje de pacientes (6% con 0,3 mg de pegaptanib, 7% con 1 mg y 4% con 3 mg, frente a 2% en el grupo control), la agudeza visual incluso mejoró. No se observaron diferencias según el tipo de lesión. No se publicaron resultados sobre el efecto del tratamiento concomitante con verteporfina (19-22% del total de pacientes). No se han realizado ensayos de comparación directa con verteporfina, pero la comparación indirecta de resultados entre ensayos sugiere que la eficacia es similar.

A las 54 semanas los pacientes de estos dos ensayos clínicos tratados con pegaptanib volvieron a ser aleatorizados a seguir con la misma dosis del fármaco durante un año más, o bien suspender su uso. Los pacientes del grupo control fueron aleatorizados a seguir con las inyecciones de control, suspenderlas, o bien recibir una de las tres dosis de pegaptanib.<sup>8</sup> En el análisis combinado, la agudeza visual media se mantuvo estable en los tratados con 0,3 mg de pegaptanib, mientras que los que suspendieron el tratamiento perdieron agudeza. Entre los tratados con pegaptanib, la proporción de pacientes que perdió visión de manera significativa durante el segundo año fue de 7% entre los que continuaron el tratamiento, frente a 14% entre los que lo suspendieron. Sin embargo, los resultados variaron de un ensayo al otro: en un estudio no se observaron diferencias en la pérdida de visión entre los tratados con pegaptanib y placebo, pero en el otro sí que se observaron.<sup>9</sup>

En dos ensayos clínicos en 716 y 423 pacientes con DMAE neovascular se evaluó la eficacia

del **ranibizumab** (dosis mensuales de 0,3 o 0,5 mg) en comparación con placebo en uno<sup>10</sup> o verteporfina en el otro.<sup>11</sup> Al año, los aleatorizados a ranibizumab presentaron menos pérdida visual que los que recibieron placebo o verteporfina, con una diferencia absoluta de 30 a 34%. Además, la proporción de pacientes en los que mejoró la agudeza visual fue más alta con ranibizumab (de 24,8 a 40,3%) que con placebo (5%) o con verteporfina (5,6%). En el primer estudio, de dos años de duración, el efecto beneficioso del tratamiento se mantuvo durante el segundo año, y no se observaron diferencias entre las dos dosis de ranibizumab.

En otro estudio la combinación de ranibizumab y verteporfina fue más eficaz que la verteporfina sola, pero la falta de un grupo comparativo tratado con ranibizumab solo dificulta concluir si es útil mantener la verteporfina.<sup>12</sup> El ranibizumab no ha sido comparado con pegaptanib, pero las comparaciones indirectas parecen indicar unos resultados más favorables con ranibizumab; su eficacia se mantiene a los dos años de tratamiento.<sup>13</sup>

Aunque el **bevacizumab** no ha sido desarrollado para ser utilizado en la DMAE, también se está administrando en inyección intravítrea de 1,25 mg al mes, a un coste muy inferior al de los otros fármacos. Los resultados de algunos estudios no controlados y diversas series de casos sugieren que en estos pacientes el bevacizumab puede mejorar la agudeza visual y que tendría una eficacia similar a la del ranibizumab.<sup>14</sup> Sin embargo, no se han publicado ensayos clínicos sobre su eficacia en la DMAE, y no ha sido comparado con ranibizumab ni con pegaptanib (véase el Cuadro 2).<sup>15</sup>

## Toxicidad

Los efectos adversos descritos con **pegaptanib** y con ranibizumab han sido sobre todo oculares. En los ensayos clínicos, un 84% de los tratados con 0,3 mg de pegaptanib presentó algún efecto adverso relacionado con la administración; en un 3% fue grave, y en un 1% obligó a retirar el tratamiento. Los efectos más frecuentes han sido dolor ocular (34% frente a 28% en el grupo control), queratitis punctata (32% y 27%), opacidades vítreas (18% y 10%) e inflamación de la cámara anterior (14% y 6%). También se ha descrito aumento de la presión intraocular en un 20% de los tratados, generalmente transitorio después de la inyección; pocos pacientes necesitan tratamiento. Los efectos más graves han sido endoftalmitis (1%), desprendimiento de retina (<1%) y catarata traumática (<1%). Se han descrito casos de reacciones anafilácticas o anafilactoides y de

## Cuadro 2. ¿Un ensayo comparativo entre bevacizumab y ranibizumab?

- La administración de bevacizumab por vía intravenosa a 18 pacientes con DMAE se asoció a una mejora similar a la observada con ranibizumab. En 2005 se publicaron los primeros resultados favorables con bevacizumab: después que se constatará que se podía inyectar por vía intravítrea la misma cantidad molecular de bevacizumab (1,5 mg, que equivalen a 0,5 mg de ranibizumab), en un pequeño volumen.<sup>1</sup>
- El ranibizumab y el bevacizumab han sido desarrollados por el mismo laboratorio (Genentech). Aunque el bevacizumab por vía intravítrea parece eficaz y seguro, y es más barato, no tiene la indicación aprobada, y es sólo promovido por médicos y pacientes, pero no por el laboratorio, el cual no tiene la intención de comercializarlo para el tratamiento de la DMAE.<sup>2</sup>
- En 2006 se comercializó el ranibizumab en Estados Unidos a un precio 50 veces más alto que el del bevacizumab.<sup>3</sup> En España, el coste anual de un tratamiento con ranibizumab sería unas 40 veces más alto que el de un tratamiento con bevacizumab (calculado si se aprovecha la cantidad sobrante de los viales de los dos medicamentos para otros pacientes).
- Se ha anunciado que se hará un ensayo clínico comparativo entre bevacizumab y ranibizumab (*Comparison of Age-related Macular Degeneration, CATT*), financiado por el *National Eye Institute* y los *National Institutes of Health* norteamericanos.<sup>4</sup> La falta de interés del laboratorio fabricante en apoyar este ensayo clínico ha generado malestar entre profesionales y pacientes.<sup>5</sup>
- La diferencia de precio entre las dos especialidades confirma una vez más que el precio de los fármacos no tiene relación con su valor terapéutico innovador, sino que depende más de cuestiones comerciales.<sup>6</sup>

1. Steinbrook R. N Engl J Med 2006;355:1409-12. <http://content.nejm.org/cgi/reprint/355/14/1409.pdf>

2. Wong TY, Liew G, Mitchell P. Lancet 2007;370:204-6. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=80615>

3. Epstein P. Ann Intern Med 2007;146:532-4. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=79743>

4. Anónimo. Lancet 2007;370:194. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=80609>

5. Anónimo. Scrip 2007;3315:11. <http://www.icf.uab.es/WebsietesDB/shortcut.asp?refid=81621>

6. Anónimo. Rev Prescrire 2007;27(284):417.

angioedema tras su administración,<sup>16</sup> pero no se ha establecido una relación causal definida entre la administración del fármaco y la aparición de estos problemas.

En los ensayos clínicos la frecuencia de inflamación intraocular (uveítis) ha sido más alta con **ranibizumab** que con placebo o con verteporfina. Se ha descrito endoftalmitis en un 1% de los pacientes tratados (incidencia de 0,05% por cada inyección). También se han descrito algunos casos de accidente vascular cerebral (AVC) y de infarto de miocardio, aunque en los estudios la frecuencia no ha sido superior a la del grupo control. De todas formas, la FDA norteamericana ha informado de un riesgo de AVC superior con 0,5 mg de ranibizumab que con 0,3 mg en un estudio en curso.<sup>17</sup>

En un registro sobre 7.113 inyecciones intravítreas en 5.228 pacientes tratados con **bevacizumab**, se notificaron efectos adversos oculares en un 0,21%.<sup>3</sup> Se han descrito aumento de la presión arterial en un 0,21%, abrasiones corneales en un 0,15%, y uveítis en un 0,14%. Dada su semivida de eliminación prolongada, se ha sugerido que la frecuencia de efectos sistémicos podría ser más alta que con ranibizumab. Se han registrado nueve casos de complicaciones sistémicas (una trombosis venosa, un caso de crisis isquémica transitoria, cinco de AVC y dos muertes). El uso de bevacizumab en pacientes

hipertensos mal regulados y en pacientes con riesgo de trombosis arterial está desaconsejado.

Se conocen poco los efectos del tratamiento crónico con inhibidores del VEGF. Se han descrito efectos isquémicos y/o trombóticos con otros fármacos del grupo, como el bevacizumab por vía sistémica.

## Conclusión

El pegaptanib y el ranibizumab son dos nuevos fármacos aprobados para el tratamiento de la degeneración macular neovascular asociada a la edad (DMAE). Actúan inhibiendo el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). Ambos se administran por vía intravítrea. Los dos pueden frenar el proceso y limitar la pérdida de visión. El ranibizumab también puede mejorar la agudeza visual. El bevacizumab podría ser una alternativa a estos fármacos a un coste muy inferior, pero faltan ensayos clínicos en esta indicación.

Aunque pegaptanib, ranibizumab y, potencialmente bevacizumab, constituyen avances importantes para la neovascularización de la coroides y han mostrado resultados esperanzadores en una proporción significativa de pacientes, subsiste cierta incertidumbre sobre

