

Ranibizumab (Lucentis®) en degeneración macular asociada a la edad (DMAE). Nuestra experiencia

Ranibizumab (Lucentis®) for age-related macular degeneration (AMD). Our experience

RODRÍGUEZ LJ¹, CABRERA F¹, CRESPO A¹, CABRERA B¹, CASTELLANO J¹, JEREZ E¹, GARCÍA R¹, CARDONA P²

RESUMEN

Objetivos: Evaluar la eficacia de Ranibizumab intravítreo (Lucentis®) en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad.

Material y métodos: Realizamos un estudio descriptivo en 50 ojos de 46 pacientes que fueron tratados con Ranibizumab intravítreo bajo diagnóstico de Degeneración Macular Asociada a la Edad, durante el período comprendido entre agosto 2007 y marzo 2008 en el Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. En una primera visita se tomó Agudeza Visual (AV), se practicó valoración de fondo de ojo, se realizó una Tomografía por Coherencia Óptica (OCT) y una Angiografía con Fluoresceína (AGF). En visitas mensuales posteriores a cada inyección se controló los resultados anatómo-funcionales, mediante AV y OCT respectivamente; valorando la necesidad de retratamiento según los criterios del PRONTO Study.

Resultados: Con un tiempo medio de seguimiento de 5.3 meses (1,5-7,5), 23 ojos (46,9%) presentaron una estabilización de su AV (pérdida <3 líneas); 20 ojos (40,8%) presentaron una mejoría (ganancia \geq 1 línea) de su agudeza visual ($p < 0,05$), y dentro de estos 17 (34,7%) de ellos lo hicieron de manera significativa (\geq 2 líneas). En cuanto al grosor macular medido mediante OCT post-tratamiento, se obtuvo un valor promedio de 229 μ ($p < 0,05$), 34 ojos experimentaron mejoría (73,9%) frente a 11 ojos (23,9%) que mostraron empeoramiento; un ojo no mostró variación (2,2%) ($p < 0,05$).

Conclusión: Ranibizumab intravítreo es un fármaco eficaz en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad. Se hacen necesarios más estudios para valorar la eficacia de la monoterapia vs terapia combinada y eficacia de Ranibizumab vs Bevacizumab.

Palabras clave: Factor de crecimiento endotelial vascular, degeneración macular asociada a la edad, membrana neovascular, Ranibizumab.

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Insular. Las Palmas de Gran Canaria.

¹ Licenciado en Medicina.

² Doctor en Medicina.

Correspondencia:

Luis J. Rodríguez Melián

Hospital Universitario Insular

Servicio de Oftalmología

Avenida Marítima del Sur, s/n

Las Palmas de Gran Canaria

ABSTRACT

Purpose: To evaluate the efficacy of intravitreal injection of Ranibizumab (Lucentis®) in Age-Related Macular Degeneration.

Material and methods: We have developed a descriptive study of 50 eyes of 46 patients who were treated with intravitreal Ranibizumab injections between August 2007 and March 2008 at the Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. In their first screening patients underwent visual acuity (VA) testing, fundus examination, Optical Coherent Tomography (OCT) and fluorescein angiography (FAG). After each injection the results were controlled in monthly check-ups using anatomofunctional parameters (VA and OCT), in order to assess the need of repetition of the treatment, following the recommendations of the PRONTO Study.

Results: With an average time of follow-up of 5.3 months (1.5-7.5), 23 eyes (46.9%) presented visual acuity stabilization (loss <3 lines) and 20 eyes (40.8%) visual acuity improvement (gain \geq 1 line) ($p < 0.05$), 17 (34.7%) have improved significantly (gain \geq 2 lines). Macular thickness obtained through OCT improved an average of 229 μ ($p < 0.05$), 34 eyes (73.9%) improved, whereas 11 eyes (23.9%) deteriorated ($p < 0.05$). One eye showed no variation

Conclusion: Intravitreal Ranibizumab is an effective treatment in age-related macular degeneration. More studies are necessary to compare monotherapy and combined therapy and the efficiency of Ranibizumab vs Bevacizumab.

Key words: Vascular endothelial growth factor, age-related macular degeneration, neovascular membrane, Ranibizumab.

INTRODUCCIÓN

La Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE), es una de las causas más comunes de pérdida de visión severa en países occidentales (1-3). Tres estudios poblacionales; Beaver Dam Eye Study (4), Blue Mountain Eye Study (5) and el Rotterdam Study (6), muestran una prevalencia del 1,7% en US, 1,4% en Australia y 1,2% en Holanda. En España más de 750.000 personas padecen DMAE y más de tres millones de personas está en riesgo de padecerla los próximos años; y ese riesgo aumenta proporcionalmente al aumento de la edad siendo cuatro veces más probable en mayores de 65 años (3). De esta manera el aumento de la esperanza de vida estimada para el 2025, donde se calcula que un tercio de la población sea mayor de 60 años según datos de la Organización Mundial de la Salud, significará un incremento en la población susceptible de enfermar (1). De las personas afectadas, un 48% presentan una pérdida severa de visión, definida como tal una Agudeza visual (AV) < 0.1 (4).

Existen dos formas distintas de DMAE: la neovascular o húmeda y la no-neovascular o seca. La forma neovascular supone entre un 10-20% del total de enfermos; y se encuentra asociada a la formación de membranas neovasculares (MNV), que distorsionan principalmente la visión central, siendo ocasionalmente irreversible (2). Angiográficamente se pueden distinguir dos tipos principales de MNV: Clásicas, en los cuales el colorante sigue un patrón encaje en fase precoz para desaparecer paulatinamente en 1-2 minutos, y oculta, donde existen signos menos precisos en tiempos precoces pero produce una extravasación tardía (17).

No existe certeza sobre la etiología exacta de la DMAE, y se ha hipotetizado sobre varios factores como stress oxidativo, hiperactividad inmune y deficiencias dietéticas. La edad, el hábito tabáquico y la herencia parecen jugar un rol importante (2). En la forma neovascular, se ha implicado el Factor de Crecimiento Endotelial A (VEGF-A), originalmente llamado Factor de Permeabilidad Vascular (VPF), como principal elemento desregulador en el equilibrio entre estímulos

angiogénicos y estímulos antiangiogénicos, siendo los primeros los responsables de la neovascularización y exudación presente en dicha patología (2,7).

El VEGF-A es una glicoproteína homodimérica, con actividad para estimular el crecimiento de células endoteliales de pequeños y grandes vasos sanguíneos. Se conoce también su efecto estimulador de la permeabilidad vascular, por ende su efecto proinflamatorio, y efecto neuroprotector (7). Codificado en un único gen, que mediante splicing alternativo del mRNA, da lugar a seis isoformas: VEGF₁₂₁, VEGF₁₄₅, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₃, VEGF₁₈₉ y VEGF₂₀₆; siendo la isoforma 165 la más abundante y la principal implicada en la patogenia de la DMAE exudativa (2,7). El VEGF y sus receptores se expresan de forma natural en el ojo sano; en caso de reducción de flujo coriocapilar y/o hipoxia, la acumulación de subproductos del metabolismo lipídico, el estrés oxidativo o las alteraciones de la membrana de Bruch, se produce una sobreexpresión patológica del VEGF₁₆₅ (7). Se desencadena así una cascada de acontecimientos que llevará al desarrollo de un proceso neovasculoproliferativo coroideo, responsable de la DMAE exudativa.

Hasta hace unas décadas se desconocía la implicación del VEGF en la DMAE, de tal forma que existían terapias médicas con variable éxito, que por lo general no conducían a mejora alguna en la AV, conllevando a largo plazo a una ceguera de los pacientes afectados. De este modo y basado en distintos estudios, entre ellos The Macular Photocoagulation Study (MPS), se aplicó Laser Argón Focal durante varios años, sobre las membranas coroides, con el objetivo de retrasar el progreso de la neovascularización de manera no selectiva. Sin embargo, criterios estrictos para su aplicación, el ser un proceso destructivo que generaban escotomas permanentes, la poca eficacia y la alta tasa de recurrencia, hasta un 47% de casos a los 5 años, hicieron de ésta una terapia actualmente en desuso (2,7,8). En 1999, se aprobó la Terapia Fodinámica (TFD) con verteporfín, una selectiva angioclusión fotoquímica beneficiosa principalmente en neovascularización clásica o predominantemente clásica, siendo menos

eficaz en otros subgrupos. La reducción moderada de la pérdida visual, y la mejora en algunos casos en estudios a 2 años (7,9); junto con disminución de la exudación han hecho que aún hoy pueda ser eficaz ya sea sola o como tratamiento adyuvante de otras terapias, como veremos más adelante.

La suplementación de nutrientes en la dieta ha sido utilizada, como tratamiento y prevención, con resultados contradictorios en distintos estudios. En estudios prospectivos (EUREYE Study) sólo niveles altos de ácido linoléico y de alfa-ácido linoléico han demostrado que pueden evitar el desarrollo de DMAE exudativa y DMAE seca severa. Otros estudios (AREDS I y Melbourne Collaborative Cohort Study Group), refieren que el aumento de la ingesta de ácido eicosapentenoico y ácido docosahexanoico, suplementos de Zinc y antioxidantes (Vitamina C y E), la reducción de mantequilla y pescado frito y el aumento de aceite de oliva, reducen el riesgo de DMAE exudativa. La Luteína y las Xantinas no parecen mostrar efecto protector; pero ante estudios tan contradictorios, se hace necesario el desarrollo de nuevos estudios (AREDS II) (10).

Una vez conocida la implicación del VEGF, en la patogenia de la DMAE, y tras años de estudios, en Diciembre de 2004, es aprobado por la US Food and Drug Administration (FDA), el primer fármaco anti-VEGF, el Pegaptanib de Sodio (Macugen[®], Pfizer). Se trata de un aptámero de RNA, que se liga de manera selectiva con la isoforma VEGF₁₆₅. El VISION Study, demostró que inyecciones intravítreas cada seis semanas de 0,3 mg Pegaptanib, eran capaces de disminuir la pérdida visual (<3 líneas), e incluso mejorarla después de dos años de estudio, con mínimos efectos secundarios transitorios relacionados con el procedimiento de la inyección intravítrea más que con la medicación en sí (2,7,11).

Bevacizumab (Avastin[®], Genetech) es un anticuerpo humanizado monoclonal completo, que posee dos sitios de unión para cualquiera de las distintas isoformas del VEGF (2,7,10). Su gran tamaño evita el paso a través de la retina, prolongando su vida media intravítrea. Se han descrito efectos secundarios sistémicos, como elevación de presión

arterial sistólica y fenómenos tromboembólicos (2). Aprobado por la FDA, para el tratamiento del cáncer colorrectal se utilizaba de forma compasiva en el tratamiento de la DMAE húmeda previa autorización del Ministerio de Sanidad. Actualmente se ha desestimado la indicación para la DMAE, y semantiene 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 anatómico-funcional, como por ejemplo el SANA Study (Sistemic Avastin for Neovascular DMAE Study) (7). El problema de la mayoría de los estudios realizados, es el pequeño tamaño muestral y la no randomización de controles (10); lo que hace que sea necesario la realización de estudios a más largo plazo, randomizados y con mayor tamaño poblacional.

Ranibizumab (Lucentis®) es un fragmento de anticuerpo monoclonal dirigido contra todas las isoformas del VEGF-A, de un peso de 48 kD, y específicamente desarrollado para uso ocular. Se trata pues del fragmento FAB, esto hace que la molécula sea menos antigénica (carece de 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 de FAB se une a una isoforma de VEGF (otra diferencia respecto al Bevacizumab que posee dos sitios de unión), previniendo la dimerización con los receptores celulares, evitando así los procesos de neovascularización (2,7,10,12).

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 (2,13).

Los estudios de efectividad clínica que permitieron la aprobación, por parte de la

FDA, del Ranibizumab fueron el MARINA y el ANCHOR (12).

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 endoftalmítis y 5 casos de uveítis intensa (2,7,10,14). 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 (15). Kaiser, et al. 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) (16). 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 (17).

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 (18). 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 (19).

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 (20,21).

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 (22).

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 intravitrea: 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), aparición 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 (10,12,23,24).

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 retrata-

miento. 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 número de eventos cardiopatológicos fue pequeño (10,25).

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 (7,10,24).

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 (2,24,26).

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 (2,10,24).

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 (20).

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 (24,27).

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 (12,24,27).

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 (12,24,27).

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 (21,24).

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 carboxyamino-triazolona, una molécula con efecto antiangiogénico; el inhibidor de la tirosin kinasa (PTK₇₈₇); moléculas de ácido ribonucleico de transferencia (siRNA); anti-PDGF y la escualamina, agente antineoplásico y antiangiogénico (10,28).

MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio descriptivo en un total de 50 ojos de 46 pacientes, diagnosticados de DMAE de tipo húmeda, que fueron tratados con inyecciones intravítreas de ranibizumab de forma mensual los tres primeros meses, para posteriormente pasar a controles mensuales y tratamiento según necesidad; durante el período comprendido entre agosto 2007 y marzo 2008. De los 50 ojos, 33 han llegado a cumplir el primer ciclo trimestral de inyecciones mensuales.

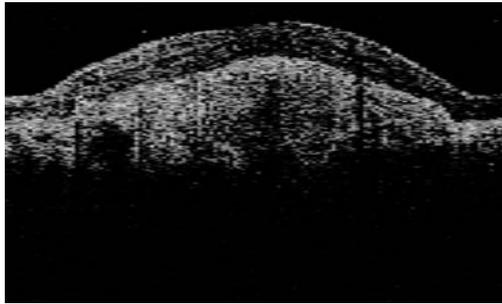


Fig. 1a: Patrón Difuso. Pre tratamiento. Av: cd OCT: 350μ.

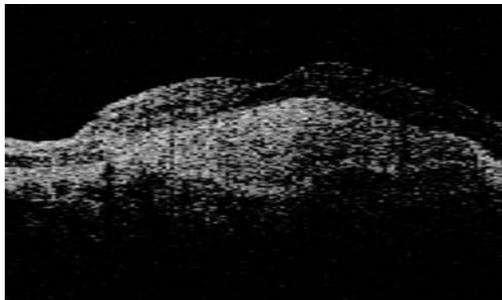


Fig. 1b: Patrón Difuso. Post tratamiento. Av: 0.3 OCT: 219μ.

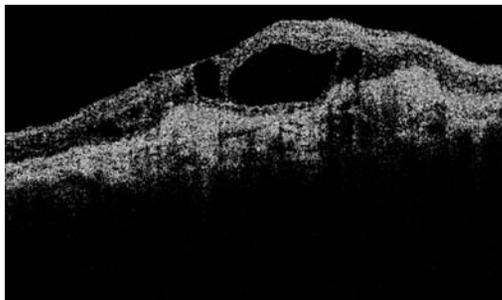


Fig. 2a: Patrón Quístico. Pre tratamiento. Av: cd OCT: 418μ.

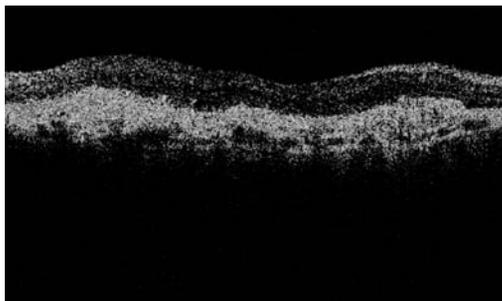


Fig. 2b: Patrón Quístico. Pos tratamiento. Av: cd OCT: 218μ.

En una primera visita se realizó una exploración oftalmológica completa, que incluía como pruebas complementarias, la tomografía por coherencia óptica (OCT) y la angiografía con fluoresceína (AGF). Tras informar a los pacientes de las ventajas y posibles efec-

tos secundarios del ranibizumab, se procedía a la firma del consentimiento informado.

Las inyecciones intravítreas se realizaron en quirófano bajo rigurosa técnica de esterilidad; previa dilatación pupilar con gotas de tropicamida y fenilefrina, y aplicación de tratamiento tópico antibiótico con ciprofloxacino. Tras esto y con el paciente en decúbito supino, se aplicaba el balón de Honan; para posteriormente realizar lavado de fondos de sacos conjuntivales con povidona yodada al 5% previa instilación de anestésico tópico-lidocaína. La inyección se realizaba en cuadrante temporal inferior a 3,5 mm o 4 mm de limbo, según faquia o pseudofaquia respectivamente. Tras la inyección intravítrea, se procede a nuevo lavado de fondos de sacos conjuntivales con povidona yodada al 5% y se aplica tratamiento antibiótico tópico con ciprofloxacino. Dicho tratamiento antibiótico debía de ser mantenido de manera continuada durante 10 días con una frecuencia de 1 gota cada 3 horas.

Los controles posteriores consistían en una revisión, en un plazo de 2-3 días tras el procedimiento intravítrea, en el cual se tomaba agudeza visual, de presión intraocular y valoración funduscópica con el objetivo de descartar efectos secundarios de dicho procedimiento. Tras esta visita, se citaba al paciente en tres semanas para realizar una OCT y valorar resultados anatómo-funcionales.

Tras la recogida de datos en una base de datos EXCEL, el análisis estadístico fue realizado con el paquete estadístico SPSS, donde se realizó T de Students para la comparación de Medias y Chi-cuadrado, para la comparación de proporciones.

RESULTADOS

Los resultados de nuestro estudio vienen determinados por factores anatómicos (valor de grosor macular medido mediante OCT) y funcionales (agudeza visual), y la variación de estos en función del tratamiento frente a su situación basal sin tratamiento.

La edad media de nuestra población fue de 74,6 años, con un mínimo de 56 años y un máximo de 91 años. En cuanto la distribución

por sexos, encontramos 19 mujeres (41,3%) y 27 hombres (58,7%) (tabla I).

En nuestra serie 38 ojos(76%) fueron diagnosticados de membrana neovascular (MNV), de estos 17 en ojo derecho (34%) y 21 en ojo izquierdo (42%); 12 pacientes fueron diagnosticados de desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (24%), 7 de ojo derecho (14%) y 5 de ojo izquierdo (10%).

Habían sido tratados previamente por DMAE 14 pacientes (28%): 2 con Laser Argón (4%), 5 con Bevacizumab (10%), 1 con Bevacizumab y Pegaptanib (2%), 2 con Bevacizumab y TFD (4%), 2 TFD (4%), 1 TFD y trigón intravítreo (2%) y 1 TFD y Pegaptanib (2%). El 72% restante no había recibido tratamiento alguno.

Clasificando a los pacientes en función de su agudeza visual, encontramos que 33 pacientes presentaban basalmente una AV<0,1 (66%), 15 pacientes presentaban una

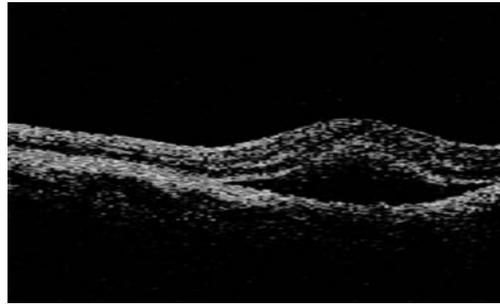


Fig. 3a: Patrón Exudativo. Pre tratamiento. Av: cd OCT:304μ.

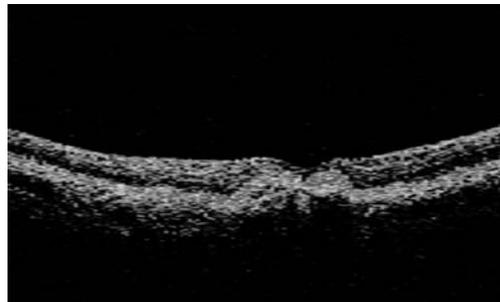


Fig. 3b: Patrón Exudativo. Pos tratamiento. Av: 0.05 OCT:156μ.

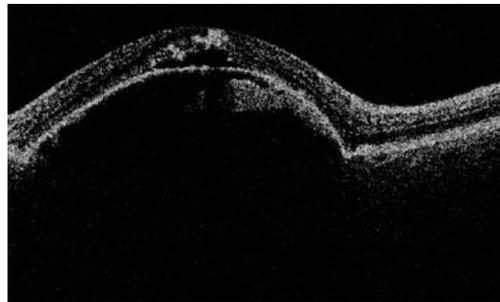


Fig. 4a: Patrón DEP. Pre tratamiento Av:0.2 OCT:201μ.

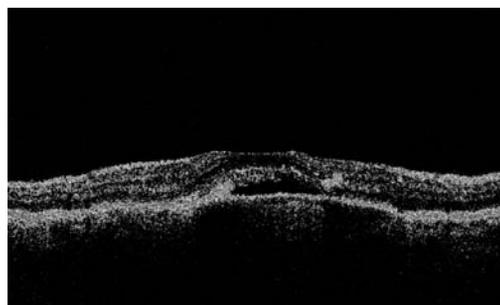


Fig. 4b: Patrón DEP. Durante tratamiento. Av:0.3 OCT:218μ.

Tabla I. Características basales de los pacientes

Características	
Sexo:	
Varon	27 (58,7%)
Mujer	19 (41,3%)
Edad:	
Media	74,6
Intervalo	56-91
Grupo Etario	
50-64 años	7 (15,2%)
65-74 años	14 (30,4%)
75-84 años	19 (41,3%)
85 o > años	6 (13%)
Diagnóstico	
MNV OD	17 (34%)
MNV OI	21 (42%)
DEP OD	7 (14%)
DEP OI	5 (10%)
Terapia previa para DMAE	
Laser	2 (4%)
Bevacizumab	5 (10%)
Bevacizumab+Pegaptanib	1 (2%)
Bevacizumab+TFD	2 (4%)
TFD	2 (4%)
TFD+TIV	1 (2%)
TFD+Pegaptanib	1 (2%)
Agudeza Visual	
<0.1	33 (66%)
>0.1 pero <0.5	15 (30%)
>0.5	2 (4%)
Grosor Macular	
Media	330
Intervalo	179-743
Patrón OCT	
Difuso	5 (10%)
Quístico	20 (40%)
Exudativo	13 (26%)
DEP	12 (24%)

AV>0,1 pero < 0,5 (30%) y 2 pacientes presentaban una agudeza visual basal >0,5 (4%).

Valorando la OCT realizada basalmente se clasificó la afectación macular según 4 patrones(29): difuso, 5 ojos (10%); quístico, 20 ojos (40%); exudativo, 13 ojos (26%); y DEP, 12 ojos (24%) (29). El grosor medio obtenido en la región macular fue de 330μ, con valores comprendidos entre 179-743μ.

El número de dosis medias administradas fue de 2,92 inyecciones intravítreas, con un máximo de 6 , y un tiempo medio de seguimiento de 5,3 meses, con un mínimo de 1,5 meses y un máximo de 7,5 meses. Destacar que de nuestra población dos pacientes remitieron tras la primera inyección intravítrea, un paciente remitió tras la segunda, otro paciente cumplió criterios de cirugía vítreoretiniana y cuatro pacientes más, no quisieron o pudieron

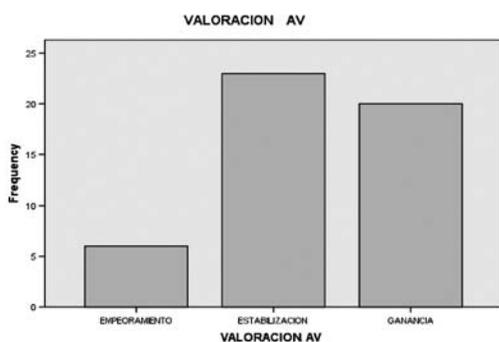
recibir más dosis hasta completar la pauta de tres intravítreas. Esto hace que haya disminuido el número de dosis esperadas.

Valorando la agudeza visual post-tratamiento nos encontramos que 23 ojos (46,9%) presentaron una estabilización de su AV (perdida < de 3 líneas); 20 ojos presentaron una mejoría de su agudeza visual (40,8%); y el resto, 6 ojos (12,2%) presentaron un empeoramiento (perdida >3 líneas). De esta forma, un 87,2% de nuestros pacientes presentaron un resultado satisfactorio (p<0.05). Es más, 17 ojos (34,7%) presentaron una mejoría significativa de su AV (mejora ≥ 2 líneas). Dentro de los ojos que sufrieron pérdidas de líneas de visión, dos de ellos, los que perdieron 6 y 4 líneas, presentaban un síndrome de tracción macular y cataratas maduras respectivamente, lo que puede justificar su baja agudeza visual, con lo que fueron programados para cirugía de dichas patologías (gráf. 1 y 2, tabla II).

En cuanto al grosor macular post tratamiento se objetivó una reducción, obteniéndose un valor promedio de 229µ (p<0,05); 34 ojos experimentaron mejoría (73,9%) frente a 11 ojos (23,9%) que mostraron empeoramiento; un ojo no mostro variación (2,2%) (p<0,05).

Se valoró la respuesta de los pacientes a la primera inyección; una respuesta funcional adecuada no lleva aparejada una remisión precoz ni una buena agudeza visual final, de tal forma que pacientes que estabilizaron o mejoraron su agudeza visual tras el primer tratamiento, no tuvieron mayor propensión a

Graf. 1: Valoración de AV al final del estudio con respecto AV basal.



Graf. 2: Cambio de Agudeza Visual (en variación de líneas).

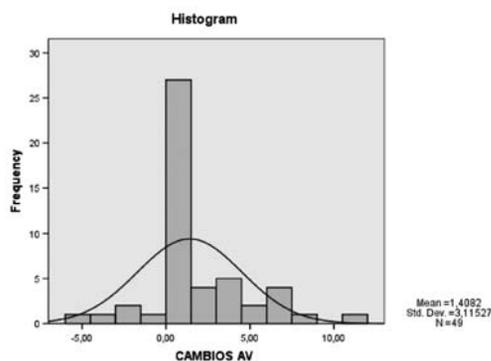


Tabla II. Cambio de AV (en variación de líneas)

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative percent
Valid	-6 líneas	1	2,0	2,0	2,0
	-4 líneas	1	2,0	2,0	4,1
	-3 líneas	2	4,0	4,1	8,2
	-1 línea	1	2,0	2,0	10,2
	Estabilización	22	44,0	44,9	55,1
	+1 línea	5	10,0	10,2	65,3
	+2 líneas	4	8,0	8,2	73,5
	+3 líneas	2	4,0	4,1	77,6
	+4 líneas	3	6,0	6,1	83,7
	+5 líneas	2	4,0	4,1	87,8
	+6 líneas	2	4,0	4,1	91,8
	+7 líneas	2	4,0	4,1	95,9
	+8 líneas	1	2,0	2,0	98,0
+11 líneas	1	2,0	2,0	100,0	
Total	49	98,0	100,0		
Missing	System		2,0		
Total		50	100,0		

la remisión. Por contra, pacientes que redujeron espectacularmente su grosor macular (respuesta anatómica) en una primera inyección, mantuvieron dicha mejoría a lo largo del todo tratamiento a expensas de esta primera inyección. Las respuestas funcionales y anatómicas valoradas en las inyecciones consecutivas no resultaron ser estadísticamente significativas, salvo lo ya descrito para la primera inyección.

Se valoraron también los resultados al término de la tercera inyección, de tal modo que de los 33 ojos que habían recibido la tercera dosis, 8 no habían remitido anatómicamente (24,2%) y 25 sí lo habían hecho (75,8%) ($p < 0,05$). Los resultados funcionales en estos pacientes fueron una pérdida de visión (> 3 líneas) en 2 ojos (6,1%), una estabilización (pérdida < 3 líneas) en 12 ojos (36,4%) y una ganancia (ganancia > 1 línea) en 19 ojos (57,6%), siendo significativa (ganancia ≥ 2 líneas) en 12 ojos (33,7%) ($p < 0,05$). En lo referente a la mejoría anatómica, se experimentó una disminución del grosor macular medio de 236μ ($p < 0,05$).

De los 25 ojos que habían remitido en la tercera dosis, 9 mostraron reactivación en la OCT (36%), presentando un aumento del grosor macular medio de 299μ ($p < 0,05$). Sin embargo, sólo en tres pacientes se registró empeoramiento de la AV, mientras que el resto permaneció estable, a pesar de la recaída anatómica.

Por el momento no se han presentado efectos secundarios oculares y no oculares destacables.

CONCLUSIONES

Ranibizumab, único fármaco aprobado por el Ministerio de Sanidad español, para el tratamiento de la DMAE, es un arma terapéutica eficaz en monoterapia para el tratamiento de todo tipo de membranas neovasculares y desprendimientos del epitelio pigmentario de la retina relacionado con la DMAE.

La aplicación de terapia mensual el primer trimestre de 0,5 mg de ranibizumab en monoterapia, y posteriormente según necesidad, parece ser el esquema terapéutico más indicado (PRONTO Study), en función de los resultados anatómicos-funcionales obteni-

dos, ya que una estabilidad del 46,9% y una mejoría del 40,8% ($p < 0,05$) de nuestros pacientes, parece ser más que suficiente para justificar este tratamiento. Además los buenos resultados en la primera inyección debe hacernos abogar por una terapia lo más precoz posible. Otro factor a destacar es la ausencia de efectos secundarios hasta el momento, en nuestra serie.

La terapia combinada que incluya ranibizumab no parece mejorar los resultados de la monoterapia; aunque sí la reducción de re-tratamientos, y su utilización podría estar recomendada en determinadas circunstancias, como por ejemplo, en pacientes con alto riesgo cardiovascular, pacientes que no toleren la monoterapia y no respondedores tras seis meses de monoterapia. Aún así se hacen necesarios mayor número de estudios randomizados, para encontrar resultados fiables.

Otro dilema que se ha planteado con el uso de ranibizumab, es su eficacia en comparación con el bevacizumab. A la espera de los resultados del CATT Study, varios estudios parecen mostrar resultados similares con ambas moléculas.

Resaltar la importancia de la OCT, que se ha convertido en un instrumento fundamental en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes afectados 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. Azad R, Chandra P, Gupta R. The economic implications of the use of anti-vascular endothelial growth factor drugs in age related macular degeneration. *Indian J Ophthalmol* 2007; 55: 441-3.
2. Singh RP, Kaiser PK. Role of Ranibizumab in management of macular degeneration. *Indian J Ophthalmol* 2007; 55: 421-5.
3. Degeneración Macular Asociada a la Edad. Aranda A. Disponible en <http://www.Cronux.net/albertoa.DMAE.pdf>.
4. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age related maculopathy; the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992; 99: 922-43.

5. Mitchell P, Smith W, Attebo K, Wang JJ. Prevalence of age related maculopathy in Australia: The Blue Mountain Eye Study. *Ophthalmology* 1995; 102: 1450-60.
6. Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, Groebe DE, Hijmering M, Kramer CF, et al. The prevalence of age related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1995; 102: 205-10.
7. Jerez Olivera E, Cabrera Lopez F, Cabrera Marrero B, Crespo Llorden A, Rodriguez Melian L, Cardona Guerra P. Bevacizumab (Avastin®) en patología macular. *Nuestra Experiencia. Archivos de La Sociedad Canaria de Oftalmología* 2007; 18: 34-40.
8. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions in age-related macular degeneration. Result of a randomized clinical trials. *Macular Photocoagulation Study Group. Arch Ophthalmol* 1991; 109: 1220-31.
9. Verteporfin in Photodynamic Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization of age-related macular degeneration: Two years results of a randomized clinical trials including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization verteporfin in photodynamic therapy report 2. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 541-60.
10. David Brown. Conference Report- Highlist of the Association for Research in Vision and Ophthalmology 2006 Annual Meeting.
11. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Feinsod M, Guyer DR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004; 351: 2805-16.
12. Ingrid U Scott. A year After Ranibizumab: Current efforts aim at building on the progress that has already been achieved. Disponible en [Http://www.ophtmanagement.com/article.aspx?article=101273](http://www.ophtmanagement.com/article.aspx?article=101273).
13. Lucentis (Ranibizumab inyección) Prospecto, Corporación Genetech.
14. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heirs, et al for THE MARINA STUDY GROUP. Ranibizumab for neovascular age related macular degeneration. *N England J Med* 2006; 355: 1419-31.
15. Miller J, Chung CY, Kim RY, Marina Study Groups. Randomized, controlled phase II study ofa Ranibizumab for minimally classic or occult neovascular age-related macular degeneration: two year safety result of the MARINA STUDY GROUP. Program and abstracts of the Association for Research in Vision and Ophthalmology; April 30- 4 May, 2006; Fort Lauderdale, Florida. Abstract 2963.
16. Kaiser PK, Blodi BA, Acharya NR; MARINA STUDY GROUP. Angiographic and optical coherence tomography results of the MARINA study of Ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2007OCT; 114(10): 1868-75.
17. Bayer D, Antoszyk A, et all. Subgroup Analysis of the MARINA Study of Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2007; 114: 246-252.
18. Brown D, Kaiser P, Michels M, et al. for the ANCHOR STUDY GROUP. Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1432-44.
19. Kaiser PK, Brown DM, et all. ANCHOR STUDY GROUP. Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results. *Am J Ophthalmol* 2007 Dec; 144(6): 850-7.
20. Rosenfeld PJ, Rich RM, Lalwani GA. Ranibizumab: Phase II clinical trials result. *Ophthalmol Clin North Am* 2006; Sep; 19(3): 361-72.
21. Kitchens J. Ten Controversies in Retina. Disponible en [Http://www.ophtalmologyweb.com](http://www.ophtalmologyweb.com)
22. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et all. Randomized, doble masked, sham-controlled trial of Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study 1 year. *Am J Ophthalmol* 2008 Feb; 145(2): 239-48.
23. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ et all. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration: the PRONTO Study. *Am J Ophthalmol* 2007 Apr; 143(4): 566-83.
24. Cabrera Lopez, F. Curso Actualización Sociedad Española de Oftalmología ANTI-VEGF ¿Solos o Combinados? Septiembre 2007, Las Palmas de Gran Canaria.
25. Dan Roberts. SAILOR Study Results Favorable. 23/02/2008. Disponible en [Http://www.mdsupport.org/library/sailor.html](http://www.mdsupport.org/library/sailor.html)
26. Antoszyk AN, Tuomi L, Chung CY, et all. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration(FOCUS): Year 2 results. *Am J Ophthalmol* 2008 Mar 3.
27. Disponible en [Http://www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)
28. Kaiser PK. Verteporfin photodynamic therapy anf anti-angiogenic drugs: potencia for combination therapy in exudative age-related macular degeneration. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(3): 477-87.
29. Brown D, Regillo C. Anti-VEGF Agents in the Treatment of Neovascular Age Related Macular Degeneration: Applying Clinical Trials Results to the Treatment of Everyday Patients. *Am J Ophthalmol* 2007; 144: 627-37.