

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Farmacología



TESIS DOCTORAL

**Efectividad de fármacos inhibidores de la
angiogénesis en el tratamiento de la degeneración
macular asociada a la edad**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Juncal Pardo de Torres

Directoras:

Juana Benedí, Irene Iglesias, Emilia Condés

Madrid, 2011

ISBN: 978-84-694-7367-2

© Juncal Pardo de Torres, 2011

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

Departamento de Farmacología



**EFFECTIVIDAD DE FÁRMACOS INHIBIDORES DE LA
ANGIOGÉNESIS EN EL TRATAMIENTO DE LA
DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD**

MEMORIA PRESENTADA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
POR

Juncal Pardo de Torres

Bajo la dirección de las doctoras:

Juana Benedí

Irene Iglesias

Emilia Condés

Madrid, 2011

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE FARMACIA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA

**EFFECTIVIDAD DE FÁRMACOS INHIBIDORES DE LA
ANGIOGÉNESIS EN EL TRATAMIENTO DE LA
DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD**

TESIS DOCTORAL

JUNCAL PARDO DE TORRES

Madrid, 2011



Juana Benedí González e Irene Iglesias Peinado, Profesoras titulares del Departamento de Farmacología de la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid, y Emilia Condés Moreno, Coordinadora de Ensayos Clínicos del Hospital Universitario de Móstoles.

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado "Efectividad de Fármacos Inhibidores de la Angiogénesis en el Tratamiento de la Degeneración Macular Asociada a la Edad" presentado por Juncal Pardo de Torres para optar al grado de Doctor por la Universidad Complutense de Madrid ha sido realizado bajo nuestra dirección y asesoramiento.

Concluido el trabajo experimental y bibliográfico, autorizamos la presentación de esta Tesis Doctoral, para que sea juzgada por el Tribunal correspondiente.

En Madrid a 15 de Marzo de 2011

Juana Benedí Gonzalez

Irene Iglesias Peinado

Emilia Condés Moreno

A Antonio

Deseo expresar mi agradecimiento:

A mis directoras de Tesis, las Dras. Juana Benedí, Irene Iglesias y Emilia Condés, por el interés y ayuda que me han prestado en la dirección de esta memoria, por su apoyo y confianza en mi trabajo y su capacidad para guiar mis ideas.

A la Dra. M^a Eugenia Méndez por su orientación durante mi corta carrera profesional, por haberme estimulado y motivado para emprender este trabajo y por haberme llevado de la mano hasta el final.

A Sonia y Manolo, mis padres, por su apoyo incondicional en todo aquello que me propongo, por su amor y cariño, y por cuidar de Lucas mientras yo me dedicaba a trabajar en este manuscrito.

A mis hermanos, María, Fernando y Manuel.

A Iván Solbes, diseñador de la portada de esta Memoria.

A la Dra. Blanca San José Montano, bibliotecaria del Hospital Universitario de Móstoles, por su inestimable ayuda en la búsqueda bibliográfica.

A mis compañeros del Servicio de Farmacia del Hospital Universitario de Móstoles, en especial al Jefe de Servicio Dra. Rosa M^a Catalá por su apoyo para llevar a cabo este proyecto.

A María Segura y Cristina Calderón con las que inicié los primeros pasos de este trabajo.

Al equipo del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Móstoles, y en especial a su Jefe de Servicio Dr. Daniel Pascual, y a las Dras. Cristina Sevilla y Elena Monzó.

Al equipo del Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario La Paz, especialmente al Dr. Felix Armadá, a la Dra. Ana Boto y a Aurora Egido.

Al Dr. David Diaz-Valle por su apoyo en la revisión de esta Memoria.

A todos los pacientes de DMAE a través de cuyos datos se ha podido realizar este trabajo.

A todos aquellos amigos que me han animado y apoyado para conseguir el desarrollo y conclusión de esta Tesis.

A todas aquellas personas que desinteresadamente han colaborado en la realización de esta Memoria.

ÍNDICE GENERAL

	<i>Página</i>
I. INTRODUCCIÓN	1
I.1. EL GLOBO OCULAR	1
I.1.1. Descripción	1
I.1.2. Anatomía y fisiología	1
I.1.3. Irrigación del globo ocular	2
I.2. RETINA	3
I.2.1. Estructura macroscópica de la retina	3
I.2.2. Estructura microscópica de la retina	4
I.2.3. Vascularización retiniana	5
I.2.4. Membrana de Bruch y epitelio pigmentario de la retina	7
I.3. COROIDES	7
I.4. MÁCULA	8
I.4.1. Características de la mácula	8
I.4.2. Evaluación de la mácula	8
I.5. DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD (DMAE)	13
I.5.1. Definición	13
I.5.2. Epidemiología y factores de riesgo	13
I.5.3. Tipos de DMAE	15
I.5.3.1 DMAE seca o atrófica	16
A. Drusas	17
B. Cambios pigmentarios	17
C. Atrofia geográfica	17
D. Consideraciones terapéuticas	18
I.5.3.2 DMAE húmeda o exudativo-hemorrágica	18
A. Evolución natural de la enfermedad	19

B. Tipos de DMAE exudativa	20
C. Neovascularización	20
D. Proliferación Angiomatosa Retiniana (RAP)	21
E. Histopatología de la DMAE	23
F. Tratamiento	23
I.6. TERAPIA ANTIANGIOGÉNICA. FÁRMACOS ANTI-VEGF	25
I.6.1. Pegaptanib de sodio (Macugen®)	26
I.6.2. Ranibizumab (Lucentis®)	27
I.6.3. Bevacizumab (Avastin®)	30
II. JUSTIFICACIÓN	33
III. OBJETIVOS	41
IV. MATERIAL Y MÉTODOS	45
IV.1. TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO	47
IV.2. POBLACIÓN Y MUESTRA	47
IV.3. FÁRMACOS EN ESTUDIO	48
IV.3.1. Ranibizumab	48
IV.3.2. Bevacizumab	48
IV.3.3. Vía de administración intravítrea	49
IV.4. VARIABLES REGISTRADAS Y ANALIZADAS	49
IV.4.1. MEDIDAS DE EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO	53
IV.4.1.A. Agudeza visual (AV)	53
IV.4.1.B. Registro y análisis de la agudeza visual (AV)	59
IV.4.1.C. Actividad de la MNVSR	63
IV.5. CALIDAD DE VIDA	63
IV.5.1. OMS	63

IV.5.2.Pérdidas de independencia	63
IV.6.COSTE DEL TRATAMIENTO	64
IV.7.ANÁLISIS ESTADÍSTICO	65
V. RESULTADOS	67
V.1.DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA	69
V.1.1.Selección de los casos	69
V.1.2.Características generales	70
V.1.3.Características oftalmológicas	72
V.2.TRATAMIENTO ANTIANGIOGÉNICO RANIBIZUMAB <i>versus</i> BEVACIZUMAB	72
V.2.1. Características generales	73
V.2.2. Número de administraciones, intervalos de las mismas y tiempo de seguimiento	75
V.3.CAMBIOS AGUDEZA VISUAL RANIBIZUMAB <i>versus</i> BEVACIZUMAB	76
V.3.1. Todos los casos	76
V.3.1.A. Agudeza visual decimal	76
V.3.1.B. Rangos visuales	78
V.3.1.C. Rangos cambios agudeza visual decimal	80
V.3.1.D. Análisis de regresión lineal múltiple	80
V.3.2. Subanálisis 1: pacientes con BCVA Basal medible en optotipo de Snellen	83
V.3.2.A. Agudeza visual decimal	84
V.3.2.B. Rangos visuales	86
V.3.2.C. Líneas EDTRS	89
V.3.3. Subanálisis 2: Pacientes con BCVA Basal entre 0,1 y 0,4 decimales de Snellen y tiempo entre las tres primeras administraciones menor a 60 días	92
V.3.3.A. Agudeza visual decimal	92

V.3.4. Subanálisis 3: Pacientes con BCVA Basal no medible en optotipo	94
V.4. TRATAMIENTOS: CONTINUACIÓN/FINALIZACIÓN. RANIBIZUMAB <i>versus</i> BEVACIZUMAB	96
V.4.1. Continuación de los tratamientos.	96
V.4.2. Finalización de los tratamientos	98
V.5. CAMBIOS DE TRATAMIENTO. RANIBIZUMAB <i>versus</i> BEVACIZUMAB	99
V.5.1. Agudeza visual	99
V.5.2. Rangos visuales	100
V.6. COMBINACIÓN CON TERAPIA FOTODINÁMICA. RANIBIZUMAB <i>versus</i> BEVACIZUMAB	101
V.7. SITUACIÓN AL FINAL DEL ESTUDIO	101
V.8. SEGURIDAD DE TRATAMIENTO. RANIBIZUMAB <i>versus</i> BEVACIZUMAB	102
V.9. CALIDAD DE VIDA. RANIBIZUMAB <i>versus</i> BEVACIZUMAB	103
V.9.1. Clasificación de la OMS	103
V.9.2. Pérdidas de independencia	106
V.9. COSTES: RANIBIZUMAB <i>versus</i> BEVACIZUMAB	108
VI. DISCUSIÓN	111
VII. CONCLUSIONES	123
VIII. BIBLIOGRAFÍA	127

ÍNDICE DE FIGURAS

	<i>Página</i>
FIGURAS – I. INTRODUCCIÓN	
Figura I.1. Corte de un globo ocular	2
Figura I.2. Partes de la retina	4
Figura I.3. Capas de la retina y coroides	6
Figura I.4.1. Oftalmoscopia de una mácula normal	9
Figura I.4.2. Oftalmoscopia de una mácula con drusas, fluido seroso y hemorragia	9
Figura I.5. Cartilla de Amsler	10
Figura I.6.1. Fluoroangiografía normal de la región macular	11
Figura I.6.2. Fluoroangiografía en DMAE	11
Figura I.7.1. Tomografía óptica de coherencia (OCT) y corte histológico a través de la zona macular de una retina normal	12
Figura I.7.2. Drusas presentes en forma de ondulaciones y aumento localizado del grosor del epitelio pigmentario retiniano	12
Figura I.8. Historia natural de los dos tipos de DMAE y asociación a drusas	16
Figura I.9. Proliferación Angiomatosa Retiniana (RAP)	22
Figura I.10. Esquema de los cambios que se producen con la edad en la membrana de Bruch y sus consecuencia funcionales y patológicas	24
Figura I.11. Acción terapéutica de ranibizumab	29
Figura I.12. Síntesis de bevacizumab y ranibizumab	31
FIGURAS – II. JUSTIFICACIÓN	
Figura II.1. Secuencia cronológica de autorización de antiangiogénicos	37
FIGURAS – IV. MATERIAL Y MÉTODOS	
Figura IV.1. Hoja de recogida de datos	51
Figura IV.2.1. Cartilla de agudeza visual lejana, tipo Snellen	55
Figura IV.2.2. Cartilla de agudeza visual lejana, tipo EDTRS	55
Figura IV.3. Pantalla con agujero estenopeico	56

Figura IV.4. Optotipo de Snellen. Centro Hospitalario 2	58
Figura IV.5.1. Optotipo de Senellen. Centro Hospitalario 1	58
Figura IV.5.2. Optotipo de Snellen proyectado. Centro Hospitalario 1	59
Figura IV.6. Clasificación de la alteración visual según OMS	60

FIGURAS – V. RESULTADOS

Figura V.1. Selección de pacientes	70
Figura V.2. Subtipo angiográfico	72
Figura V.3 Evolución agudeza visual	77
Figura V.4.1. Evolución del porcentaje de casos con BCVA $\leq 20/200$ para cada grupo de tratamiento	79
Figura V.4.2. Evolución del porcentaje de casos con BCVA (20/200, 20/40) para cada grupo de tratamiento	79
Figura V.4.3. Evolución del porcentaje de casos con BCVA $\geq 20/40$ para cada grupo de tratamiento	79
Figura V.5.1. Regresión lineal entre la BCVA Final y la edad del paciente	81
Figura V.5.2.Regresión lineal entre la BCVA Final y la BCVA Basal	81
Figura V.6. Evolución BCVA de casos con BCVA Basal medible en optotipo de Snellen	86
Figura V.7.1. Evolución del porcentaje BCVA $\leq 20/200$ de casos con BCVA Basal medible en optotipo de Snellen para cada grupo de tratamiento	87
Figura V.7.2. Evolución del porcentaje BCVA (20/200, 20/40) de casos con BCVA Basal medible en optotipo Snellen para cada grupo de tratamiento	88
Figura V.7.3. Evolución del porcentaje BCVA $\geq 20/40$ de casos con BCVA Basal medible en optotipo de Snellen para cada grupo de tratamiento	88
Figura V.8.1. Porcentaje de casos que mantuvieron su BCVA durante el periodo del estudio en ojos con BCVA Basal medible en optotipo de Snellen	90
Figura V.8.2. Porcentaje de casos que ganaron BCVA durante el periodo del estudio en ojos con BCVA Basal medible en optotipo de Snellen	91
Figura V.8.3. Evolución en el número de líneas de casos con BCVA Basal medible en optotipo de Snellen	91
Figura V.9. Evolución agudeza visual de casos con BCVA [0,1-0,4] y tiempo transcurrido entre las tres primeras dosis < 60 días	94

Figura V.10. Evolución de casos tras tres dosis de antiangiogénico	97
Figura V.11. Motivos de continuación de tratamiento	98
Figura V.12. Motivos de finalización de tratamiento	99
Fig. V.13. Distribución de la agudeza visual en cambios de fármaco anti-VEGF durante el periodo del estudio	100
Figura V.14. Evolución de casos a lo largo del periodo del estudio	102
Figura V.15.1. Distribución de casos según clasificación de la OMS durante el periodo del estudio de casos tratados con ranibizumab	105
Figura V.15.2. Distribución de casos según clasificación de la OMS durante el periodo del estudio de casos tratados con bevacizumab	105
Figura V.16. Pérdidas de independencia en centro 1 BCVA Basal <i>versus</i> BCVA Final	107
Figura V.17. Pérdidas de independencia en centro 2 BCVA Basal <i>versus</i> BCVA Final	108

ÍNDICE DE TABLAS

	<i>Página</i>
TABLAS – I. INTRODUCCIÓN	
Tabla I.1. Características de fármacos anti-VEGF	32
TABLAS – IV. MATERIAL Y MÉTODOS	
Tabla IV.1. Equivalencias de medidas de AV	56
Tabla IV.2. Interpretación de resultados de la prueba de agudeza visual.	57
Tabla IV.3. Tabla de conversión de AV no numéricas en AV decimales	60
Tabla IV.4. Conversión de AV decimales en líneas EDTRS	62
Tabla IV.5. Pérdidas de independencia según AV	64
TABLAS – V. RESULTADOS	
Tabla V.1. Características generales	71
Tabla V.2. Características oftalmológicas de la población estudiada	72
Tabla V.3. BCVA Basal no medible en optotipo	73
Tabla V.4. Características basales comparadas	74
Tabla V.5. Número de administraciones, intervalos de dosificación y tiempo de seguimiento	76
Tabla V.6.1. Cambios en BCVA de todos los casos	76
Tabla V.6.2. Diferencia de medias para cada línea de tratamiento	77
Tabla V.7. Cambios de BCVA por rango visual	78
Tabla V.8. Cambios de BCVA decimal	80
Tabla V.9.1. Regresión lineal múltiple entre la BCVA Final frente a la BCVA Basal y la edad	82
Tabla V.9.2. Regresión lineal múltiple entre la BCVA 3 frente a la BCVA Basal, la edad y fármaco de estudio	82
Tabla V.9.3. Regresión lineal múltiple entre la BCVA 3 frente a la BCVA Basal, la edad y fármaco de estudio de casos cuyo tiempo de administración entre las tres primeras dosis fue menor de 60 días	83

Tabla V.10.1. Cambios en BCVA de casos con BCVA Basal medible en optotipo de Snellen	84
Tabla V.10.2. Diferencia de medias para cada línea de tratamiento en casos con BCVA Basal medible en optotipo de Snellen	85
Tabla V.11. Cambios de BCVA por rango visual de casos con BCVA Basal medible en optotipo de Snellen	87
Tabla V.12. Variación del número de líneas EDTRS durante el periodo del estudio en ojos con BCVA Basal medible en optotipo de Snellen	90
Tabla V.13.1. Cambios en BCVA de casos con BCVA [0,1-0,4] y tiempo transcurrido entre las tres primeras dosis < 60 días	93
Tabla V.13.2. Diferencia de medias para cada línea de tratamiento de casos con BCVA [0,1-0,4] y tiempo transcurrido entre las tres primeras dosis < 60 días	93
Tabla V.14. Cambios en BCVA de casos con BCVA Basal no medible en optotipo de Snellen	95
Tabla V.15. Cambios en BCVA de casos con BCVA Basal no medible en optotipo de Snellen y BCVA 3 medible en optotipo de Snellen	96
Tabla V.16. Continuación de tratamiento	97
Tabla V.17. Cambios de BCVA por rango visual en cambios de tratamiento	100
Tabla V.18. Reacciones adversas observadas durante el periodo del estudio	103
Tabla V.19. Distribución de casos según la clasificación de la OMS	104
Tabla V.20.1. Clasificación OMS por rango de edad al inicio del periodo del estudio	106
Tabla 20.2. Clasificación OMS por rango de edad al final del periodo del estudio	106
Tabla V.21.1. Pérdidas de independencia según BCVA. Centro 1	107
Tabla V.21.2. Pérdidas de independencia según BCVA. Centro 2	107
Tabla V.22. Coste de tratamiento	109
TABLAS – VI. DISCUSIÓN	
Tabla VI.1. Comparación de resultados obtenidos con los resultados de los ensayos pivotaes de ranibizumab y pegaptanib	120

ABREVIATURAS

AEMPS	Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
ARN	Acido ribonucleico.
AV	agudeza visual.
BCVA	Best Corrected Visual Acuity.
CD	Cuenta Dedos.
cm	centímetros.
DMAE	Degeneración Macular Asociada a la Edad.
EDTRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.
EMA	European Medicines Agency.
EPR	Epitelio Pigmentario Retiniano.
FDA	Food and Drug Administration.
m	metros.
MAR	Ángulo Mínimo de Resolución.
MM	Movimiento de las Manos.
MNVSR	Membrana Neovascular Subretiniana.
NICE	National Institute for health and Clinical Excellence.
NNT	Número Necesario de pacientes a Tratar.
NVC	Neovascularización Coroidea.
OCT	Tomografía Óptica de Coherencia.
OMS	Organización Mundial de la Salud.
ONCE	Organización Nacional De Ciegos Españoles.
PEDF	Factor Derivado del Epitelio Pigmentario.
RAP	Proliferación Angiomatosa Retiniana.
SNS	Sistema Nacional de Salud.
TFD	Terapia Fotodinámica.
TGF	Factor Transformador del Crecimiento.
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor.
VFQ-25	Eye Institute Visual Function Questionnaire 25.

I. INTRODUCCIÓN

I.1. EL GLOBO OCULAR.

I.1.1. Descripción.

Es un órgano esferoidal con un sistema dióptrico propio (medios refringentes) capaz de recibir, seleccionar y refractar los rayos luminosos que se transforman, a través de los fotorreceptores existentes a su nivel en impulsos nerviosos. Estos impulsos se transmiten a través del nervio y vías dispuestas a este efecto hasta los centros corticales (áreas 17, 18 y 19 de Brodmann), donde son integrados en forma de imágenes¹.

I.1.2. Anatomía y Fisiología.

Esta formado por tres capas: la *ESCLEROCÓRNEA*, la *ÚVEA* y la *RETINA*, y tres cámaras: *anterior*, *posterior* y *vítrea*.

Si realizamos un corte lateral del globo ocular (**Figura I.1.**) se distinguen:

- a) *Esclerocórnea o túnica externa*, capa formada por colágeno y más resistente que las otras dos. En ella se localiza hacia adelante la córnea, que se prolonga hacia atrás con la esclera que a su vez rodea y protege el globo ocular hasta la salida del nervio óptico.
- b) *Úvea o túnica media*, fundamentalmente vascular. En su parte anterior constituye el iris, en su parte intermedia el cuerpo ciliar, y hacia atrás, en contacto con la retina, la coroides.
- c) *Retina o túnica interna*.

Dentro del globo se hallan el *humor acuoso* (que llena el espacio anterior o cámara anterior), el *crystalino* (situado en la cámara posterior) y el *humor vítreo*, sustancia transparente de consistencia gelatinosa en contacto con la retina².

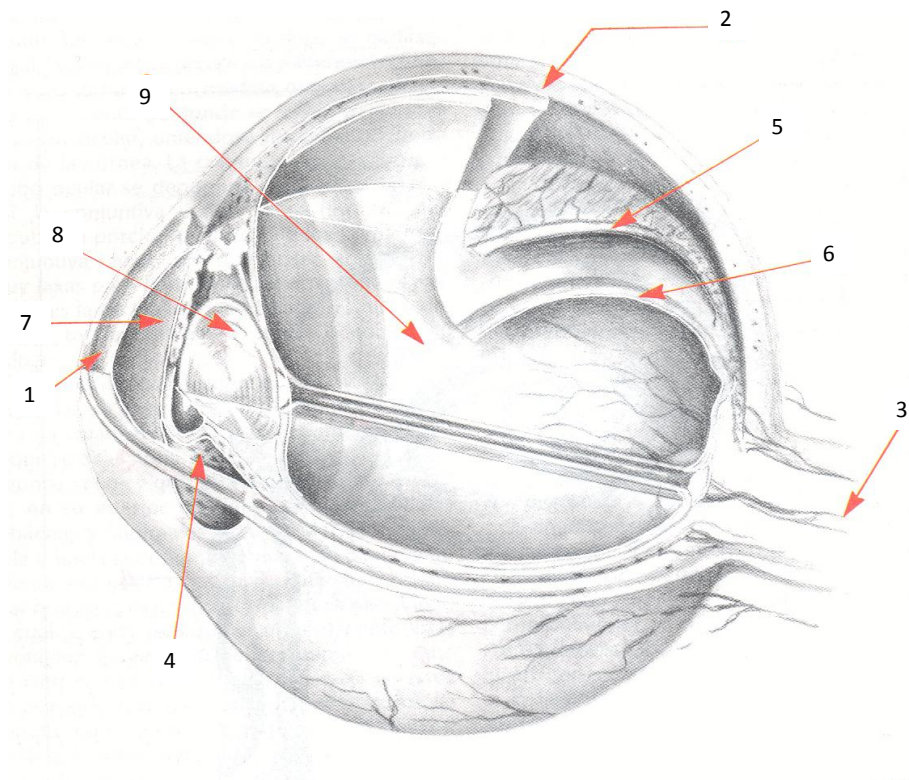


Figura I.1. Corte de un globo ocular²: 1, Córnea; 2, Esclera; 3, Nervio Óptico; 4, Iris; 5, Coroides; 6, Retina; 7, Cámara anterior; 8, Cristalino; 9, Humor Vítreo.

I.1.3. Irrigación del Globo Ocular.

Las membranas que acabamos de ver se nutren mediante vasos procedentes de dos sistemas arteriales: el de las arterias ciliares y el de la arteria central de la retina. Ambos proceden de un tronco común, la arteria oftálmica, primera rama que da la carótida interna al penetrar en la cavidad craneana.

Posee dos sistemas de irrigación sanguínea independientes. Uno deriva de la arteria central de la retina, rama de la arteria oftálmica, que entra en el ojo a través del centro del nervio óptico y se divide en cuatro ramas que nutren la parte interna de la retina. El otro sistema de irrigación se origina en las arterias ciliares anteriores y posteriores que al atravesar la *esclera* forman una capa vascular, la *coroides*, que recubre el interior ocular y vasculariza el *corpo ciliar*, la parte externa de la retina y su epitelio pigmentario¹.

I. 2. RETINA.

La retina, zona "sensible" del aparato visual, transforma los estímulos luminosos en nerviosos. Éstos son enviados al sistema nervioso central para su integración e interpretación. En su estructura existe un punto de máxima sensibilidad, una pequeña hendidura llamada *fóvea*, donde se encuentra la mayor concentración de las células responsables de la sensibilidad de la retina: *conos* y *bastones*. En la zona posterior hay una parte ciega, llamada *papila*, donde se inserta el nervio óptico.

I. 2.1. Estructura Macroscópica de la Retina³.

Desde el punto de vista macroscópico se diferencian las siguientes estructuras (**Figura I.2.**):

- PAPILA, disco óptico o punto ciego lugar donde el nervio óptico se inserta en el globo ocular, atravesando la membrana esclerótica, la coroides y finalmente la retina. No existen en ella fotorreceptores.

- ORA SERRATA o línea dentada (límite anterior de la retina). En ella se diferencian una ora serrata nasal o medial y una ora serrata lateral o temporal.

- FÓVEA que, situada a unos 2,5 mm o 17 grados del borde temporal de la papila óptica, es donde la superficie de la retina está deprimida y es poco profunda. Presenta un elevado número de células ganglionares, con una distribución más regular y precisa de los elementos estructurales que el resto de la retina. Posee sólo conos. Los vasos sanguíneos rodean a la *fóvea* y dentro de ella sólo existen pequeños capilares, si bien para aumentar al máximo la transparencia de la retina, en el centro de la *fóvea*, existe un área de unos 0,5 mm que carece de capilares.

- Área central de la retina: Porción de la retina que rodea a la *fóvea* y donde se produce la mayor fotorrecepción. La *fóvea* y la pequeña área que la rodea contienen un pigmento amarillo, de aquí la denominación *MÁCULA LÚTEA*.

- Área periférica de la retina. Sus elementos son de mayor tamaño que en el área central de la retina, están distribuidos menos regularmente y su número es menor, por lo que su capacidad de fotorrecepción es menor.

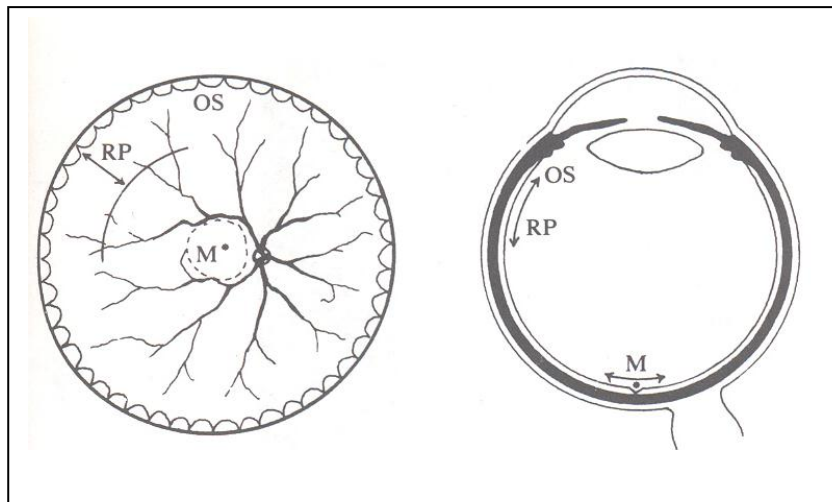


Figura I.2. Partes de la retina³. OS, ORA SERRATA; RP, Retina Periférica; M, Mácula; *, Fóvea.

I. 2.2. Estructura microscópica de la retina⁴.

La retina esta formada por diez capas paralelas que ordenadas del interior al exterior son (**Figura I.3.**):

1. Membrana limitante interna: que no es una membrana propiamente dicha sino una lámina basal que separa las células de Müller.
2. Capa de fibras nerviosas: axones de células ganglionares que se dirigen hacia el polo posterior integrando al nervio óptico.
3. Capa de células ganglionares: que envían su mensaje eléctrico a la corteza occipital.
4. Capa plexiforme interna: región de conexión sináptica entre células bipolares, amacrinas y ganglionares.
5. Capa nuclear interna: formada por los núcleos celulares de las células bipolares y por los núcleos de las células horizontales y amacrinas.
6. Capa plexiforme externa: región de conexión sináptica entre células fotorreceptoras, bipolares y horizontales.

7. Capa nuclear externa: formada por los núcleos celulares de las células fotorreceptoras.
8. Membrana limitante externa, que no es realmente una membrana sino uniones intercelulares del tipo zónula adherente entre las células fotorreceptoras y las células de Müller.
9. Segmento externo o capa de las células fotorreceptoras donde se encuentran los conos y bastones.
10. Epitelio pigmentario retiniano (EPR): Posee células pigmentarias que no son neuronas. Sus funciones son: nutrición, absorción de los rayos luminosos erráticos y fagocitosis de los segmentos internos que se van liberando de los conos y bastones. No hay una conexión anatómica entre el epitelio pigmentario y la retina neural.

I.2.3. Vascularización Retiniana.

La arteria central de la retina es una rama de la arteria oftálmica y actúa como arteria terminal. Sin anastomosis funcionales entre territorios adyacentes nutre los dos tercios internos de la retina (hasta la capa plexiforme externa). El lecho capilar es doble, uno situado a nivel de la capa ganglionar y otro a nivel de la capa nuclear interna. Dichos capilares no presentan fenestraciones endoteliales, constituyendo a este nivel la *barrera hematoretiniana*, similar al resto del sistema nervioso. Presenta una autorregulación local sin inervación vegetativa. El tercio externo de la retina se nutre de la capa coriocapilar a través del complejo membrana de Bruch-epitelio pigmentario, dependiendo de este último la regulación de la *barrera hematoretiniana* posterior³.

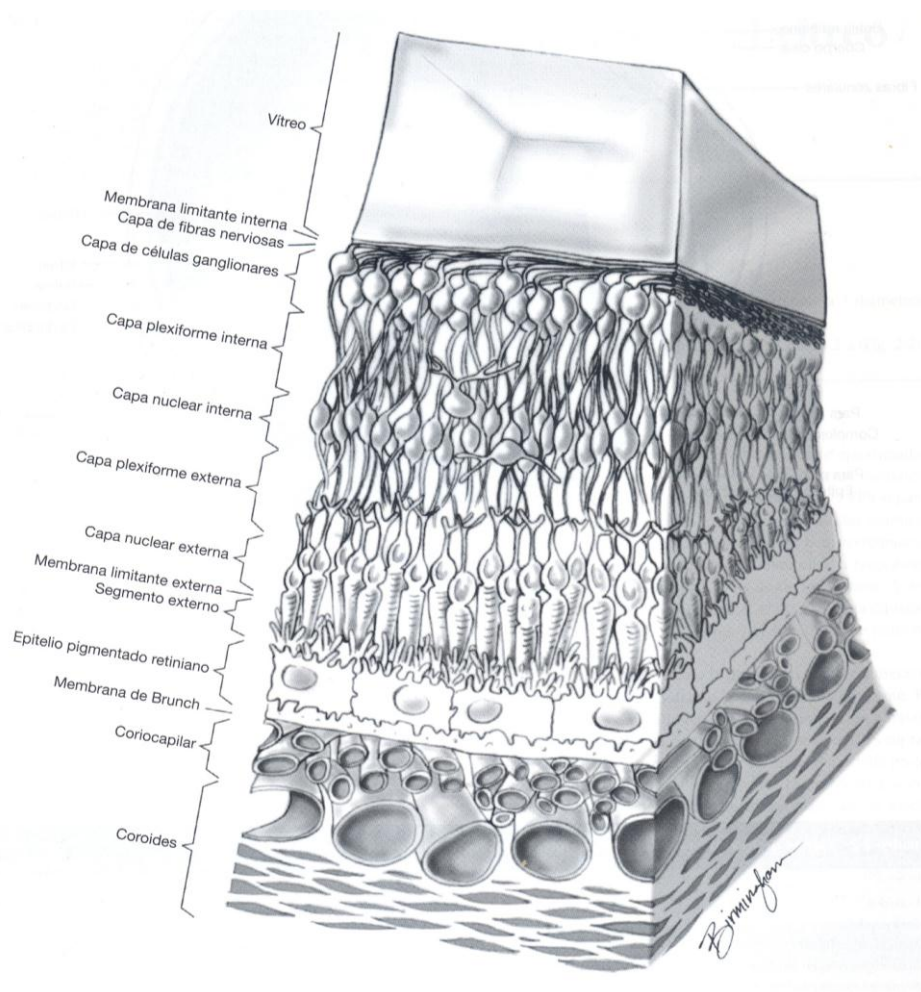


Figura I.3. Capas de la retina y coroides⁴.

I. 2.4. Membrana de Bruch y epitelio pigmentario de la retina.

Las capas de la retina se encuentran unidas a la coroides por la membrana de Bruch. Esta membrana es la capa más interna de la coroides. Su estructura es pentalaminar, acelular, fácilmente delimitable entre la retina y la coroides, y comprende elementos de ambos tejidos. En ella se diferencian cinco capas⁵:

1. Membrana basal del epitelio pigmentario retiniano.
2. Capa o zona de colágeno interna.
3. Banda central de fibras elásticas.
4. Zona de colágeno externa.
5. Membrana basal de la coriocalpilar.

A través de la membrana de Bruch, el epitelio pigmentario retiniano (EPR), permite el intercambio entre la coroides y la retina, tanto en lo que se refiere al aporte de nutrientes como a la eliminación de desechos metabólicos de los fotorreceptores⁶. Es una barrera fisiológica al filtrado de agua, electrólitos y macromoléculas, que permite mantener seco el espacio subretiniano. Constituye una sola capa de células hexagonales en contacto con los fotorreceptores (conos y bastones). Contiene dos tipos de pigmentos: melanina y lipofucsina. Estos pigmentos permiten que funcione como barrera óptica. El grado de pigmentación del EPR y de la coroides es una característica individual genéticamente determinada y puede alterarse por diversos factores degenerativos, inflamatorios y distróficos.

La adhesión entre EPR y la retina neurosensorial es más débil que la adhesión entre EPR y la membrana de Bruch. En los *desprendimientos de retina* se produce una separación entre EPR y la retina neurosensorial, acumulándose líquido entre las dos capas, líquido que mantiene y perpetúa el desprendimiento. De un modo similar, la separación entre el EPR y la membrana de Bruch se conoce como despegamiento o *desprendimiento de epitelio pigmentario de la retina*.

1.3. COROIDES.

La coroides es una membrana de tejido conectivo y profusamente irrigada por vasos sanguíneos. Es de coloración oscura (debido a la presencia de melanina y a la gran abundancia de vasos sanguíneos). Esta se encuentra localizada entre la retina y la esclerótica del ojo. La parte más posterior está perforada por el nervio óptico y continuándose por delante con la zona ciliar. La coroides funciona como mecanismo

de defensa de la retina ante cambios importantes de temperatura, regula la temperatura ocular y alimenta las capas externas de la retina³.

El flujo coroideo representa el 85% del total del flujo sanguíneo ocular. La tasa de flujo sanguíneo supera considerablemente a la de otros tejidos ricamente vascularizados (por ejemplo es cuatro veces superior a la del riñón). Este alto flujo sanguíneo genera un elevado gradiente de concentración que permite una óptima oxigenación y nutrición de las capas más externas de la retina, así como una correcta eliminación de los productos de desecho⁵.

I.4. MÁCULA.

I.4.1. Características de la mácula.

Desde el punto de vista histológico, la *mácula* se describe como el área del globo ocular que contiene mayor concentración de conos y bastones, mayor concentración de pigmento xantófilo y más de una capa de células ganglionares.

Es responsable de la visión central o visión de precisión. Anatómicamente es un área oval circunscrita entre las arcadas vasculares temporales, que mide de tres a cuatro *diámetros de disco* (4,5mm de ancho). Su centro, la *fóvea*, está localizado a dos *diámetros de disco* (3mm) del borde temporal de la papila óptica o disco óptico².

En la enfermedad macular, múltiple y variada, los cuadros clínicos más frecuentes son la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE), la miopía patológica, la coroidopatía central serosa, las estrías angioides, la toxocariasis ocular, el síndrome de presunta histoplasmosis ocular, la toxoplasmosis y la ruptura traumática de coroides².

I.4.2. Evaluación de la mácula.

Una *mácula* normal oftalmoscópicamente es una zona avascular, de aspecto amarillento y con un reflejo central. No debe presentar elementos ajenos a ella como pigmentaciones anormales, neovascularización, hemorragias y exudados² (**Figuras I.4.1. y I.4.2.**)

La *mácula* es muy característica en los síntomas que origina. Cualquier alteración anatómica o vascular produce distorsión o pérdida de la visión central, de ahí que sus manifestaciones son tempranas y notables. Síntomas patognomónicos de trastornos maculares son las *metamorfopsias* (anormalidades de la forma de las cosas) y menos específicos pero igualmente orientadores son: la disminución de agudeza visual, visión borrosa y escotomas centrales. Por ello un estudio oftalmoscópico detallado de la mácula debe realizarse en todo paciente que acude a revisión y en particular si presenta síntomas específicos.



Figura I.4.1. Oftalmoscopia de una mácula normal².



Figura I.4.2. Oftalmoscopia de una mácula con drusas, fluido seroso y hemorragia⁷.

Los estudios oftalmoscópicos pueden completarse con la cartilla de Amsler, con estudios angiográficos y con la tomografía de coherencia óptica (OCT):

Cartilla de Amsler (Figura I.5.).

Debido a su sencillez y objetividad, la prueba de función macular mediante la cartilla de Amsler es obligada en la evaluación de pacientes sospechosos de enfermedad macular, ya que permite una evaluación de la mácula en su totalidad.

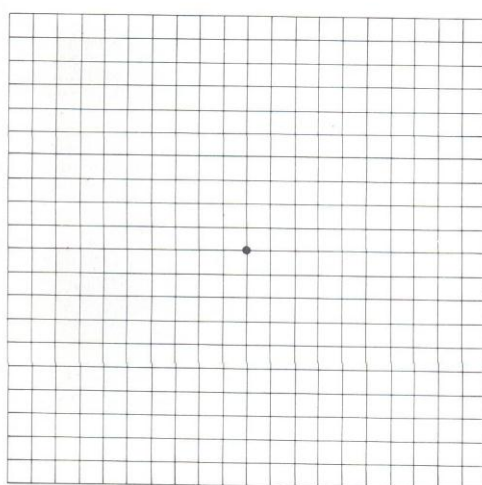


Figura I.5. Cartilla de Amsler². El punto central es el área de fijación del paciente. El sujeto debe informar si hay anomalías en las formas de la cuadrícula.

Estudios Angiográficos (Figuras I.6.1. y I.6.2.).

Los estudios Angiográficos se realizan mediante la coloración con fluoresceína (fluoroangiografía) de los vasos retinianos. Actualmente se ha incorporado a esta prueba el verde de indocianina, aportación importante en el diagnóstico y estudio de la neovascularización coroidea en la DMAE por la mayor capacidad de este colorante para detectar neovasos coroideos. Se ha demostrado la capacidad del verde de indocianina para convertir la *neovascularización oculta* en la angiografía con fluoresceína en neovasos bien definidos que se podrían interpretar como clásicos en la angiografía con verde indocianina^{8,9}.

Mediante la inyección intravenosa del colorante y tras su administración se realiza una secuencia fotográfica del llenado vascular retinocoroideo. Debido a la correlación de datos angiográficos e histológicos, esta prueba es imprescindible en el estudio de la circulación coroidea y retiniana y de sus anomalías tisulares. Se ha convertido en examen indispensable en el estudio de la mácula y sus enfermedades.

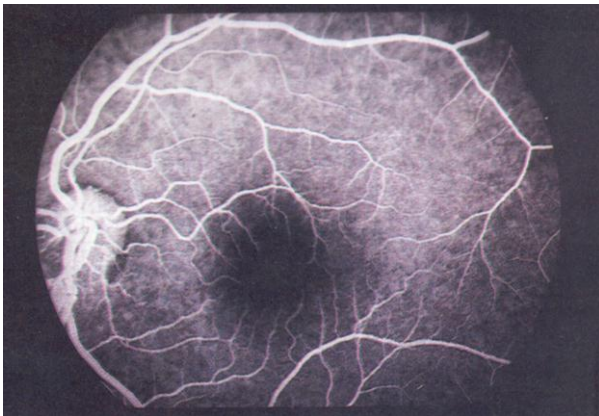


Figura I.6.1. Fluoroangiografía normal de la región macular².



Figura I.6.2. Fluoroangiografía en DMAE. Se observa hiperfluorescencia por atrofia del epitelio pigmentario, drusas y la presencia de una membrana neovascular subretiniana².

Tomografía Óptica de Coherencia (OCT) (Figura I.7.1. y I.7.2.).

La tomografía óptica de coherencia permite realizar imágenes de sección transversal con una resolución semihistológica. Esta prueba define con precisión la localización y la naturaleza de los cambios en la retina y estructuras adyacentes, permitiendo evaluar objetivamente tanto el grosor de la retina como el de las estructuras que la rodean, pudiendo detectar la presencia de líquido y/o tejido intra y subretiniano de nueva formación, así como tejido debajo del epitelio pigmentario de la retina. Mediante esta prueba se pueden evaluar los resultados de la terapia fotodinámica, la termoterapia transpupilar y las terapias antiangiogénicas, y aporta importante información sobre los desprendimientos serosos de la retina, las hemorragias y las membranas neovasculares subretinianas, componentes de la degeneración macular exudativa¹⁰.

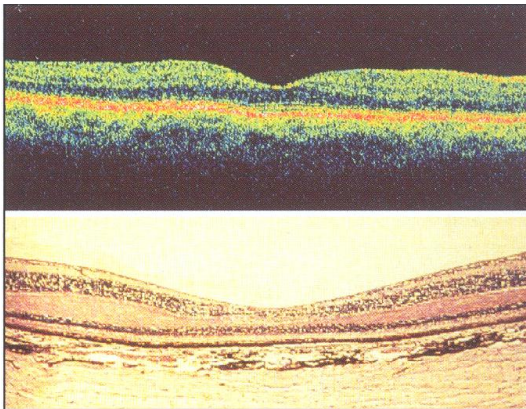


Figura I.7.1. Tomografía óptica de coherencia (OCT) y corte histológico a través de la zona macular de una retina normal¹⁰.

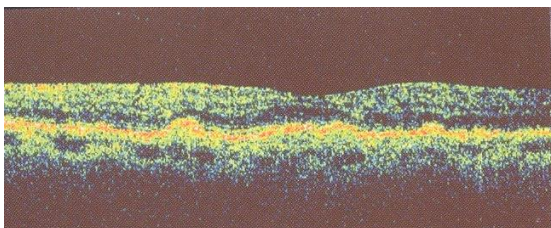


Figura I.7.2. Drusas presentes en forma de ondulaciones y aumento localizado del grosor del epitelio pigmentario retiniano¹⁰.

1.5. DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD (DMAE).

1.5.1. Definición.

Es la pérdida visual producida como consecuencia de drusas, atrofia geográfica del epitelio pigmentario (forma seca o atrófica) o neovascularización coroidea (forma húmeda o exudativo-hemorrágica), en individuos con edades superiores a los 50 años¹¹. Se caracteriza por alteraciones degenerativas progresivas en la retina del área macular y suele aparecer hacia la quinta década de la vida. Los síntomas de esta patología son: disminución de la agudeza visual central, escotoma central (un punto ciego en el campo visual) y metamorfopsia (distorsión de la imagen). Es una patología con tendencia a la bilateralidad, aunque el grado de afectación de cada ojo puede ser asimétrico.

1.5.2. Epidemiología y factores de riesgo.

Debido a la comorbilidad que genera esta enfermedad, los pacientes presentan grandes limitaciones que afectan de forma significativa su calidad de vida. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en las próximas décadas la DMAE triplicará su prevalencia como consecuencia del incremento de longevidad de las sociedades industrializadas. El grado de incapacidad de los individuos afectados será uno de los problemas sociosanitarios más importantes^{12,13}. Es la principal causa de ceguera legal (agudeza visual inferior a 20/200) en los sujetos adultos de origen europeo^{12,14-18}. Si bien suele aparecer entre los 50 y 65 años, 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 de edad, un 5% para aquellos entre 75 y 84 años de edad, y un 13% para el grupo mayor de 85 años¹⁹.

En Estados Unidos, se han realizado diferentes estudios^{12,15,18,20}. Estimaron que el número de individuos con DMAE en el año 2005 fue de aproximadamente de 1,75 millones, y que esta cifra aumentará en al menos un 50% para el año 2020, correspondiendo a 2,95 millones de afectados. Aplicando los mismos criterios, se estima que en Europa occidental actualmente existen 3,5 millones de personas con DMAE, y en 2020 serán 4,8 millones¹⁹.

La mayoría de autores cuando hablan de DMAE se refieren a la presencia de formas neovasculares o formas atróficas avanzadas (atrofia geográfica), pero algunos otros consideran como DMAE la simple presencia de drusas.

En España, la escasa información epidemiológica disponible proviene de los datos de afiliación de la Organización Nacional de Ciegos Españoles (ONCE)²¹. Pero en ellos no se contempla la DMAE de forma aislada, sino dentro de las maculopatías (11,5% sobre el total de afiliados y un 25,5% sobre el total de altas en el año 2010). Según la pirámide poblacional española, las estimaciones son que en 2015, 400.000 pacientes sufrirán DMAE y más de 1 millón de personas puede considerarse población de riesgo²².

Muchos son los factores que se han relacionado como causa de esta enfermedad. De todos ellos, la *edad* constituye el de primera magnitud¹²⁻²⁰. Si bien, aunque esta relación es estrecha, no es en absoluto sinónimo de que el envejecimiento sea su única causa.

El *Tabaquismo* se ha relacionado con esta patología como consecuencia del incremento del estrés oxidativo derivado de su consumo. Su efecto parece ser dosis dependiente²³. Se entiende por estrés oxidativo al daño celular causado por distintos radicales libres derivados del metabolismo del oxígeno molecular, entre los que cabe destacar a los singletes de oxígeno y el peróxido de hidrógeno²⁴. La retina es particularmente susceptible al estrés oxidativo por una serie de motivos: 1) su consumo de oxígeno es muy alto generando gran cantidad de radicales libres en el ámbito retiniano; 2) recibe importantes cantidades de irradiación lumínica de distintas longitudes de onda; 3) las membranas de los segmentos externos de los fotorreceptores contienen numerosos ácidos grasos poliinsaturados, susceptibles a fenómenos de peroxidación lipídica que generan gran cantidad de radicales libres; y 4) contiene muchos grupos cromóforos, entre ellos rodopsina y lipofucsina, que mediante la absorción de la luz pasan a un estado excitado, lo que acaba provocando un importante daño tisular a causa de una reacción fotoquímica en la que se forman radicales libres²⁵.

El exceso de *exposición lumínica*^{26,27,28} también podría favorecer la aparición de DMAE por el incremento de estrés oxidativo que ejerce sobre la retina.

La *cirugía de cataratas*, puede favorecer el desarrollo de DMAE en ojos predispuestos²⁹. Se ha postulado que el cristalino opaco bloquea la radiación ultravioleta y así evita que llegue a dañar la retina pero tras la cirugía se liberarían mediadores inflamatorios que harían progresar la DMAE.

Los *antecedentes familiares* parecen influir en el desarrollo de esta patología. No se han podido identificar los genes específicos relacionados con la enfermedad. Algunos de esos genes, como el de la apolipoproteína E, parece que podrían tener un efecto protector³⁰. Hay otros estudios que proporcionan evidencias del papel que los polimorfismos genéticos podrían desempeñar en el desarrollo de la DMAE. Recientemente se ha asociado la DMAE neovascular con el polimorfismo del gen MSD (*Manganese Superoxide Dismutase*)³¹.

El metanálisis realizado por Chakravarthy et al.³² llega a la conclusión de que son necesarios más estudios para determinar si otros factores como el índice de masa corporal, antecedentes de enfermedad cardiovascular, hipertensión, niveles altos de fibrinógeno en plasma, sexo, raza, diabetes, color del iris, hipermetropía, y niveles altos de colesterol y triglicéridos están relacionados con la aparición de DMAE. Si bien no hay que olvidar que muchos de estos procesos aparecen con la edad, sin que esto signifique que exista una relación causal.

1.5.3. Tipos de DMAE.

Existen dos tipos de DMAE (**Figura I.8.**). La forma atrófica o seca y la forma exudativo-hemorrágica o húmeda.

La forma exudativa es la menos prevalente pero es responsable del mayor número de casos de pérdida severa de AV. Entre un 10% y un 20% de las DMAE atróficas evolucionan hacia formas exudativo-hemorrágicas en un plazo de 5 años^{11,33}.

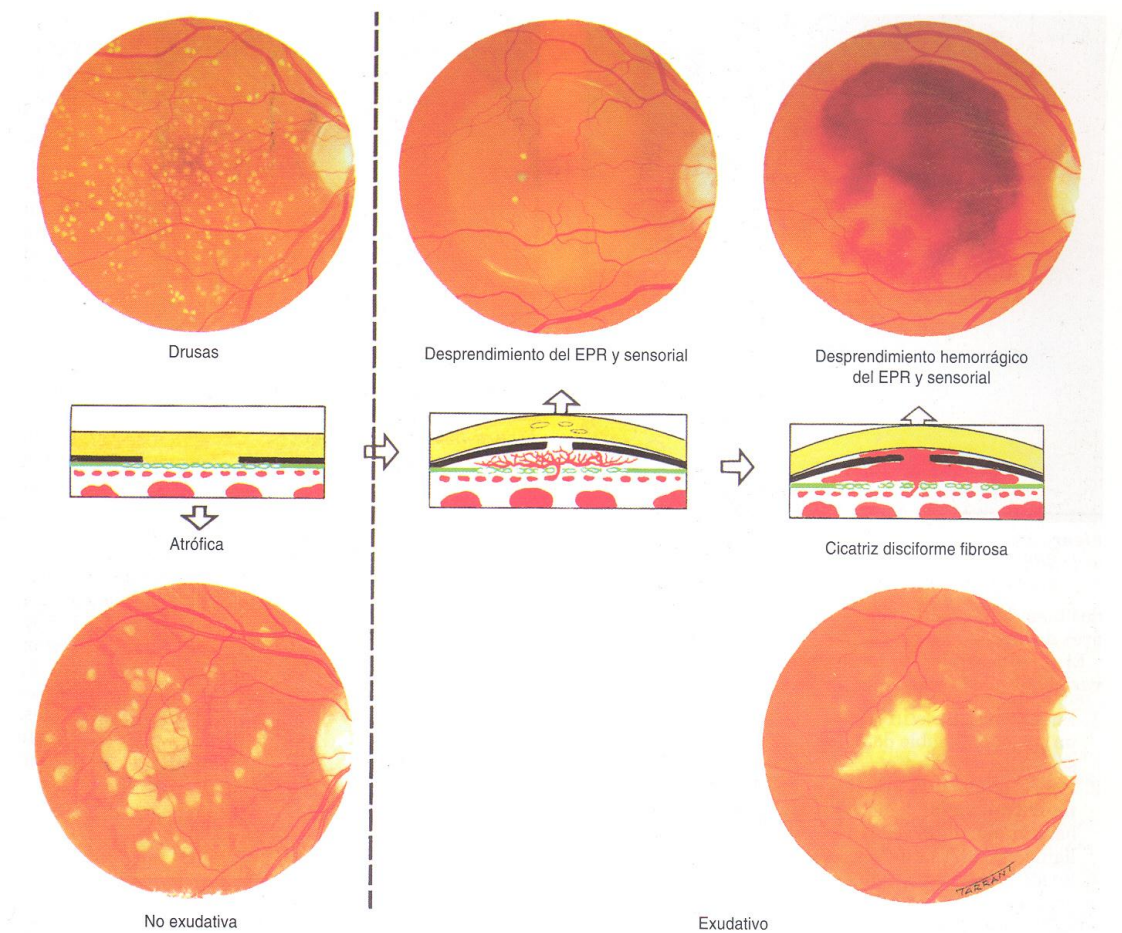


Figura I.8. Historia natural de los dos tipos de DMAE y asociación a drusas³⁴.

I.5.3.1. DMAE seca o atrófica.

Maculopatía asociada a la edad (MAE) y Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE), en su forma atrófica o seca, son conceptos que se han manejado indistintamente en la práctica clínica.

La MAE incluye los signos relacionados con cambios maculares asociados a la edad, con o sin afectación de la agudeza visual: drusas, cambios pigmentarios y hallazgos característicos de DMAE y el concepto de DMAE incluye la pérdida visual como consecuencia de drusas, atrofia geográfica del epitelio pigmentario (forma seca o atrófica) o neovascularización coroidea (forma húmeda o exudativo-hemorrágica)¹¹.

A. *Drusas.*

Proviene de la palabra alemana *drüse* que significa nódulo o tumefacción. Se consideran indicadores primarios de los cambios que relacionados con la edad se suceden en la membrana de Bruch. Implican riesgo de la pérdida visual secundaria al desarrollo de neovascularización coroidea, desprendimientos del epitelio pigmentario o atrofia geográfica. Su aparición se asocia a una cierta predisposición genética pero se considera que son primordialmente adquiridas³⁶.

Oftalmoscópicamente se manifiestan como depósitos subepiteliales de color blanco amarillento distribuidos de manera asimétrica en el fondo de ojo. Su tamaño es muy variable. Son asintomáticas clínicamente salvo que se asocien a una lesión macular, en cuyo caso pueden cursar con disminución de la agudeza visual y metamorfopsias.

Dependiendo de su aspecto clínico, características angiográficas y relevancia clínica se clasifican en cinco tipos: duras, blandas, mixtas, laminares, basales y calcificadas¹¹.

B. *Cambios pigmentarios.*

Se corresponden con áreas de hipo o hiperpigmentación localizadas en capas profundas de la retina o incluso en la coroides. A medida que progresan estas lesiones se van formando placas de atrofia alrededor de la fóvea que posteriormente pueden evolucionar hacia áreas de atrofia geográfica.

C. *Atrofia geográfica del epitelio pigmentario.*

A medida que se suceden los cambios pigmentarios las áreas atrofiadas van aumentando en tamaño y en ocasiones en número. Cuando estas áreas confluyen dan lugar a placas de atrofia uniformes, de contornos irregulares y muy bien definidos, los cuales permiten diferenciar con precisión los límites entre la retina sana y la atrófica. Los estudios histopatológicos demuestran que en las áreas de atrofia geográfica existe una destrucción neurosensorial de la retina, del epitelio pigmentario y, con relativa frecuencia de la capa coriocapilar subyacente.

D. *Tipos de MAE.*

En 1995 el grupo epidemiológico internacional de la MAE propuso una clasificación a fin de unificar los criterios de diagnóstico y progresión de la MAE:

- a) MAE incipiente.
- b) MAE avanzada – DMAE atrófica o atrofia geográfica – .

E. *Consideraciones terapéuticas.*

No hay un tratamiento adecuado que evite el riesgo de progresión de una MAE. Es importante controlar adecuadamente los factores susceptibles de aumentar el riesgo.

En 2001 se presentaron los primeros resultados de un importante estudio multicéntrico (AREDS) en donde se describe que los suplementos con vitaminas, betacarotenos y cinc podrían disminuir el riesgo de evolución a formas más graves de DMAE, especialmente en pacientes que ya presentan una afectación severa en un ojo³⁷. Nuevas conclusiones del estudio AREDS relacionan la aportación de suplementos de luteína con un incremento de la densidad del pigmento macular y una disminución del riesgo de presentar formas avanzadas de DMAE³⁸. Por todo ello, parece recomendable el aconsejar un aporte suplementario de antioxidantes y micronutrientes, ya que aparentemente tales suplementos disminuyen el riesgo de progresión de MAE incipiente hacia formas de DMAE atróficas o exudativo-hemorrágicas.

1.5.3.2. DMAE húmeda o exudativo-hemorrágica.

La DMAE de tipo exudativo (llamada húmeda o neovascular), corresponde a una forma avanzada de DMAE. Se produce una neovascularización coroidea debido a un crecimiento interno de capilares coroides a través de la cara externa de la membrana de Bruch. Los vasos crecen través de la membrana de Bruch, se expanden en dirección horizontal entre la cara interna de dicha membrana y el epitelio pigmentario de la retina (*neovascularización coroidea oculta*). Del crecimiento de los neovasos a través de la capa de células del epitelio pigmentario resulta 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, en este proceso están implicados diferentes

mecanismos, como pueden ser la hiperpermeabilidad vascular y hemorragias. Durante el curso de la enfermedad se reduce el componente vascular de la lesión, se incrementa el de tejido fibroso, lo que produce una cicatriz disciforme en el último estadio de la enfermedad⁹.

A. Evolución natural de la enfermedad.

La evolución natural de la enfermedad está caracterizada por una importante pérdida de agudeza visual. La *agudeza visual (AV)* se define como la capacidad para observar un detalle en condiciones de máximo contraste. En cambio, la facultad para distinguir patrones en condiciones de bajo contraste se denomina *sensibilidad al contraste*, esta cualidad ha demostrado ser un buen predictivo de la velocidad de lectura, la movilidad de los pacientes y la habilidad para reconocer elementos tales como señales de tráfico. Las actividades que implican una discriminación visual, como el reconocer la cara de una persona, se relacionan más con la sensibilidad al contraste que con la agudeza visual.

En la DMAE exudativa los neovasos coroideos pueden formar una membrana neovascular entre la membrana de Bruch y el epitelio pigmentario de la retina o bien entre el epitelio pigmentario y la retina neurosensorial. Los neovasos coroideos formados podrán producir una exudación que degenera en edema subretiniano y/o intraretiniano. Si los neovasos sangran, observaremos la presencia de *hemorragias subretinianas* (cuando éstas son extensas pueden originar un desprendimiento hemorrágico de la retina) o de hemorragias intraretinianas y, si traspasa la membrana limitante interna, hemorragias preretinianas, pudiendo incluso penetrar hasta el vítreo, produciendo un hemovítreo.

Debido a la ocupación del espacio retiniano por nuevos vasos es frecuente la presencia de un *desprendimiento de epitelio pigmentario*, que consiste en una acumulación anormal de líquido entre el epitelio pigmentario y la membrana de Bruch, casi siempre en la zona de la mácula. A veces esto se asocia a una acumulación de líquido intraretiniano o subretiniano. Una hipótesis sobre el origen de esta acumulación de líquido intraretiniano o subretiniano, expone que es debido a que las células del epitelio no consiguen bombearlo a través de la membrana hidrófoba de Bruch, lo que explicaría los desprendimientos de epitelio sin neovascularización⁹. Se hace una distinción entre el desprendimiento seroso y el

vascular³⁹. Existen datos en los que hasta un 67% de los desprendimientos desarrollan una neovascularización en el plazo de un año⁹.

Finalmente, la membrana neovascular subretiniana (MNVSR) puede entrar en un estado de inactividad dejando a su paso una cicatriz. El grado de cicatrización es variable: depende de la extensión de la lesión, de la sangre subepitelial y del estado del epitelio pigmentario, entre otros factores. El tamaño y la localización de la *cicatriz disciforme* condicionarán la agudeza visual del paciente afectado.

B. Tipos de DMAE exudativa.

Las alteraciones causadas por el conjunto de componentes que afectan a la función ocular, se pueden diferenciar en distintos tipos.

- Según la localización de la MNVSR con respecto a la fóvea⁴⁰:
 - Subfoveal. Ubicada en el centro de la fóvea.
 - Yuxtafoveal. Localizada a una distancia de entre 1 y 200 micras del centro de la fóvea.
 - Extrafoveal. A más de 200 micras del centro de la fóvea
 - Yuxtapapilares. Adyacentes al disco óptico.

- Desde el punto de vista angiográfico fluoresceínico la lesión se puede clasificar en⁴⁰:
 - Clásica o bien definida. Membranas con patrón en rueda de carro y cuya extensión es mayor del 50% del tamaño de la lesión.
 - Oculta o mal definida. No se evidencia patrón típico en rueda de carro. Pueden apreciarse como hiperfluorescencia tardía de origen indeterminado o como desprendimiento fibrovascular del EPR.
 - Mixta. Combinación de ambas en diferentes grados.

C. Neovascularización.

También llamada angiogénesis es la formación de nuevos capilares a partir de la red vascular preexistente. Puede producirse en una variedad de trastornos oculares. En la DMAE los nuevos vasos se desarrollan desde la coroides hacia el interior de la retina debido a un desequilibrio en los factores de crecimiento⁴¹. Los

factores angiogénicos y angiostáticos son cruciales en la patogenia de esta enfermedad. El descubrimiento de factores como VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) y su mecanismo de acción ha permitido el desarrollo de fármacos que se dirigen específicamente a estas moléculas o a las vías de transducción de sus señales.

Los pacientes con neovascularización coroidea tienen niveles elevados de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y niveles de factor derivado del epitelio pigmentario (PEDF) por debajo de lo normal. Las posibilidades de tratamiento han centrado la investigación en el VEGF, (estimulador del crecimiento), y en el PEDF (inhibidor del crecimiento).

Además del VEGF y el PEDF, estudios recientes indican que las angiopoyetinas 1 y 2 (Ang 1 y Ang 2) y su receptor Tie-2 contribuyen en la formación de la neovascularización coroidea. La Ang 1 funciona como agonista, y promueve la integridad vascular y la maduración, inhibe la apoptosis y reduce la permeabilidad. La Ang 2 es un antagonista de la Ang 1, y promueve la angiogénesis inducida por el VEGF. Se ha demostrado que el receptor Tie-2 y las angiopoyetinas 1 y 2 están presentes en el tejido de la neovascularización coroidea⁴². Además hay receptores específicos para el endotelio activo de las membranas de la neovascularización coroidea, como las α_v – integrinas y el receptor CD105 del factor transformador del crecimiento beta (TGF- β). Estos receptores pueden representar un objetivo potencial para futuros tratamientos antiangiogénicos. En un modelo de neovascularización coroidea se pudo inhibir el crecimiento vascular añadiendo anticuerpos monoclonales contra las α_v – integrinas⁴³. El bloqueo del receptor CD105 del TGF- β se asocia a la inhibición de la proliferación endotelial⁴⁴.

Sobre estos hechos, se ha desarrollado la hipótesis de que la naturaleza no vascular de la membrana de Bruch se debe a que el epitelio pigmentario inhibe el crecimiento hacia el interior de los vasos sanguíneos coroideos, y que esta inhibición varía en respuesta a los cambios asociados a la edad. Se desconoce cuál es el estímulo para modificar la producción del factor de crecimiento del epitelio pigmentario de la retina, se presume que pueda ser debido bien a una deficiencia en el aporte metabólico desde el plasma debido por una menor difusión de sustancias a través de la membrana de Bruch engrosada, o bien a un menor aporte de oxígeno como resultado de los cambios en los capilares coroideos⁴⁵.

D. Proliferación Angiomatosa Retiniana (RAP).

La llamada *Proliferación Angiomatosa Retiniana (RAP)* podría estar producida por un mecanismo similar a la neovascularización coroidea (**Figura I.9.**). Parece desarrollarse en el marco de una MAE temprana, y en ella los vasos sanguíneos retinianos invaden la retina externa, manifestación que puede preceder o darse de forma simultánea a la neovascularización coroidea⁴⁶. Esta patología ha sido identificada como una forma peculiar de DMAE neovascular donde los nuevos vasos parten de la retina neurosensorial y se dirigen hacia las capas externas de la misma, anastomosándose ocasionalmente con la circulación coroidea. La presencia de hemorragias intraretinianas, telangiectasias y microaneurismas puede ayudar al diagnóstico de esta entidad, especialmente en el estadio final. La RAP en su inicio se sucede como una proliferación de capilares dentro de la retina, extendiéndose posteriormente al espacio subretiniano para terminar finalmente en una franca neovascularización coroidea.

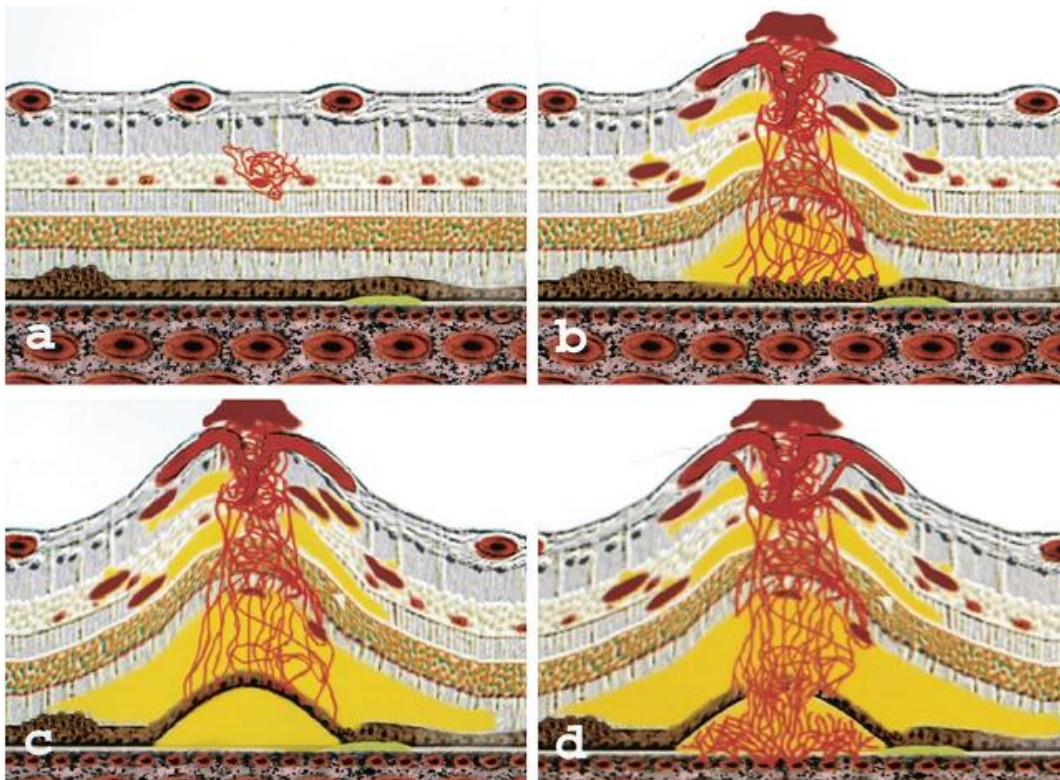


Figura I.9. Proliferación Angiomatosa Retiniana (RAP)⁴⁶. a) Fase I, neovascularización intrarretiniana; b) Fase II, neovascularización subretiniana con anastomosis retina-retina; c) Fase II, neovascularización subretiniana con desprendimiento de epitelio pigmentario; d) Fase III: neovascularización coroidea con desprendimiento de epitelio pigmentario y anastomosis retina-coroides.

E. *Histopatología de la DMAE.*

Desde un punto de vista histopatológico en la Degeneración Macular Asociada a la Edad se suceden los siguientes cambios:

Cambios en la retina neurosensorial. Los cambios más importantes en la retina neurosensorial debidos a la edad se producen en la células de Müller y en los axones de las células ganglionares: hipertrofia, acumulación de lípidos o disminución y sustitución por tejido conectivo⁴⁷.

Mientras que los bastocillos desaparecen con el envejecimiento, incluso sin enfermedad manifiesta del epitelio pigmentario, los conos empiezan a degenerar únicamente en las fases avanzadas de la DMAE no exudativa^{48,49}. La mayor pérdida de células fotorreceptoras se localiza en el área parafoveal y en presencia de atrofia geográfica o degeneración disciforme, Y puede, finalmente, dar como resultado la desaparición de todos los fotorreceptores.

Cambios en el epitelio pigmentario de la retina.

Los ojos afectados de DMAE temprana muestran una disminución en el número y la densidad de las células del epitelio pigmentario en la retina central⁴⁷.

Cambios en la membrana de Bruch (Figura I.10.).

Durante el envejecimiento, la membrana de Bruch va engrosándose progresivamente, sobre todo las capas de colágeno interno, por acumulación de desechos membranosos lipídicos, y de componentes anormales de matriz extracelular. La acumulación de material en la capa colágena interna, protruyendo hacia la retina, es lo que se conoce con el término de "drusas"⁴⁹.

F. *Tratamiento.*

Al inicio de esta patología se produce una penetración de los vasos sanguíneos en la membrana de Bruch desde la coroides, por lo que numerosos tratamientos se han dirigido a suprimir los vasos sanguíneos. Hasta hace poco tiempo estos tratamientos consistían en medios físicos, como el calor por fotocoagulación, la generación de radicales libres por radiación ionizante o terapia fotodinámica mediante colorantes fotosensibilizantes, esperando poder destruir los nuevos vasos sin dañar el epitelio pigmentario de la retina, del cual depende la supervivencia de las células fotorreceptoras y, por tanto, la preservación de la visión.

Los pacientes con neovascularización coroidea no sometidos a intervención tienen un mal pronóstico. Un 62% de los ojos con neovascularización coroidea extrafoveal y un 65% de los ojos con neovascularización juxtafoveal sufren una pérdida grave de visión. Entre los ojos con neovascularización subfoveal aquellos con una buena visión inicial presentan una probabilidad de entre 55 y 65% de sufrir una pérdida visual grave⁵¹. Los datos del estudio MPS concluyen que la fotocoagulación no está indicada en la mayoría de las neovascularizaciones maculares.

Otra alternativa terapéutica es la terapia fotodinámica con verteporfina, aunque la mayoría de los pacientes no experimenta mejoría visual⁵².

Así los fármacos antiangiogénicos administrados de forma intravítrea, se han convertido en la primera opción terapéutica para la DMAE neovascular^{40,53,54}.

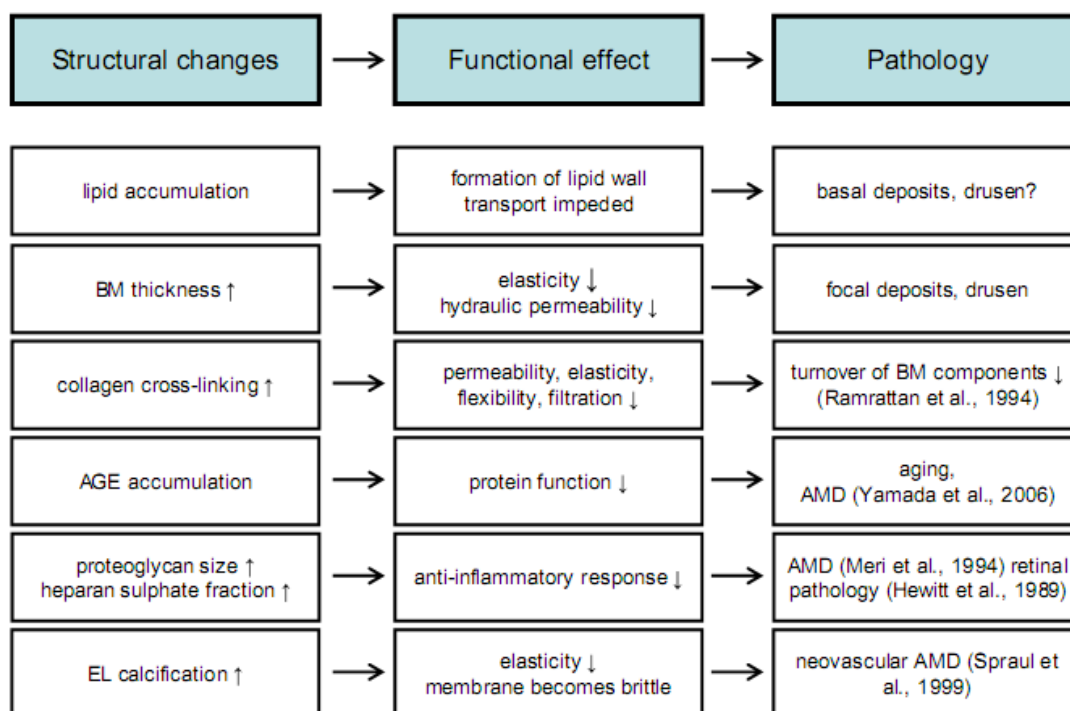


Figura I.10. Esquema de los cambios que se producen con la edad en la membrana de Bruch y sus consecuencias funcionales y patológicas⁵⁰.

I.6. TERAPIA ANTIANGIOGÉNICA. FÁRMACOS ANTI-VEFG.

Los avances de la última década en tratamientos oncológicos con moléculas antiangiogénicas han facilitado el desarrollo de líneas de investigación con resultados significativos en el tratamiento de la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) exudativa.

Michelson (1948) describió el denominado "factor X", producido en la retina en respuesta a agresiones externas de tipo infeccioso e inflamatorio. Posteriormente, Folkman (1972) descubrió el factor antiangiogénico, y Kohler y Miltein (1975) desarrollaron anticuerpos monoclonales. En 1989, Napoleone Ferrara clonó y purificó el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF del inglés *vascular endothelial growth factor*), este hecho junto con la humanización de los anticuerpos y el conocimiento histopatológico de la DMAE, sentó las bases del tratamiento antiangiogénico⁵⁵.

Como ya hemos visto los cambios relacionados con la edad que estimulan la neovascularización patológica en el área macular son procesos complejos todavía no bien conocidos. La neovascularización coroidea (NVC) es el paradigma de la DMAE exudativa⁵⁶, producida principalmente por el VEGF como respuesta a la isquemia o a otros factores⁵⁷.

El factor de crecimiento vascular endotelial A (VEGF-A) (citocina soluble que favorece la angiogénesis y aumenta la permeabilidad vascular) desempeña un importante papel en la formación de neovasos. De todas las isoformas biológicamente activas de VEGF-A⁵⁸, dos de ellas parecen estar implicadas en la aparición de lesiones neovasculares coroideas secundarias a la DMAE⁵⁹.

Todo ello ha permitido la investigación de distintos fármacos dirigidos contra el VEGF, con aplicación directa en el tratamiento de la DMAE exudativa.

Hasta el momento actual, se han comercializado dos moléculas específicas con indicación para el tratamiento de la DMAE exudativa: pegaptanib, un aptámero que bloquea de manera selectiva la isoforma 165 del VEGF-A, y ranibizumab, un fragmento (Fab) de un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado, con buena penetración al espacio coroideo y capaz de bloquear todas las isoformas del VEGF-A.

La eficacia y seguridad de estos fármacos han sido probadas en múltiples estudios. Nuevos trabajos en curso están todavía en proceso de recogida y análisis de resultados.

I.6.1. Pegaptanib de sodio (Macugen®).

Primer fármaco anti-VEGF que obtuvo la indicación para el tratamiento de la DMAE neovascular. Aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) el 20 de diciembre de 2004 y posteriormente por la European Medicines Agency (EMA) el 31 de enero de 2006. La molécula fue desarrollada por Eyetech (Nueva York, Estado Unidos) y comercializada en todo el mundo por Pfizer.

Se trata de un conjugado covalente de un oligonucleótido de ARN de 28 bases unidas a dos cadenas de polietilenglicol ramificadas de 20kD de peso molecular que favorecen su efectividad al prolongar su semivida. Es una proteína "apta" (aptámero) que se une específicamente a la isoforma 165 del VEGF, bloqueándolo, impidiendo su interacción con los receptores de superficie de las células endoteliales⁶¹. Su peso molecular es de 50kD y su osmolaridad, de 280 a 360 mOsm/kg, con pH de 6,7.

Al ser una molécula aptámera, "adecuada a la zona", tiene una elevada afinidad y selectividad, y no es inmunogénica ni tóxica.

En el *Estudio VISION*⁶⁰ realizado en 1.186 pacientes, el 70% de los pacientes tratados con el fármaco perdieron menos de 15 letras de agudeza visual en el test ETDRS de visión (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), comparado con el 55% del grupo control, a las 54 semanas.

Una vez penetra en el humor vítreo, es degradado enzimáticamente por las nucleasas intraoculares, las fracciones glucídicas aumentan su semivida y actúan selectivamente frente al VEGF₁₆₅, evitando la unión de éste con sus receptores VEGFR 1 y 2⁶².

Su semivida es de 8 a 14 días consiguiendo una dosis plasmática de 80µg/mL, y se elimina por orina. No suele presentar otros efectos adversos que los asociados a la administración intravítrea⁶³.

El precio del vial de pegaptanib sódico es de 600,58€. Se presenta en jeringuillas monodosis precargadas de 0,3mg/0,1mL. Es estable a 2-8°C. Se

recomienda su inyección intravítrea cada 6 semanas durante un período aún no bien determinado.

I.6.2. Ranibizumab (Lucentis®).

Fármaco sintetizado por Genentech (San Francisco, California, Estados Unidos) y comercializado fuera de Estados Unidos por Novartis. Aprobado por la FDA el 30 de junio de 2006 y por la EMEA el 22 de enero de 2007 para la indicación exclusiva de DMAE húmeda.

El ranibizumab (Ru-Fab V2) es un fragmento del anticuerpo monoclonal recombinante humanizado anti-VEGF con un peso molecular de 48kD (el anticuerpo entero tiene 148 kD), que permite una mayor penetración retiniana pudiendo actuar en enfermedades que afectan a las capas externas de la retina y la coroides. Bloquea todas las isoformas del VEGF factor A (VEGF-A) implicadas en el proceso de neovascularización (angiogénesis) (**Figura I.11.**). Tiene una afinidad 5-10 veces más alta que otros antiangiogénicos como el bevacizumab. Una vez inyectado en el vítreo se une a isoformas de VEGF-A, generadas por corte y empalme alternativo del ARN, VEGF₁₂₁ y VEGF₁₆₅, así como al producto biológicamente activo derivado de la escisión proteolítica de dichas isoformas, el VEGF₁₁₀. La unión del ranibizumab al VEGF-A impide la interacción de este último con sus receptores VEGFR-1 y VEGFR-2 en la superficie de las células endoteliales. La unión del VEGF y el tamaño relativamente menor del fragmento Fab con respecto al del anticuerpo íntegro facilita la penetración de la molécula en la retina.

En los *Estudios Marina*⁶⁴ y *Anchor*^{65,66}, el 96% de los pacientes tratados con inyecciones mensuales de 0,5mg de ranibizumab perdió menos de 15 letras ETDRS de agudeza visual y al menos el 33% ganó más de 15. Aunque los mejores resultados del tratamiento se han obtenido con inyecciones aplicadas cada mes durante 2 años, las recomendaciones actuales consisten en tratar con 3 inyecciones consecutivas (con un intervalo de 1 mes) y posteriormente administrar el fármaco sólo si se constata una reactivación de la lesión.

Después de la administración intravítrea, las concentraciones séricas de ranibizumab son generalmente bajas. La concentración máxima (C_{max}) suele ser inferior a la concentración necesaria para inhibir la actividad biológica de VEGF un 50% (11-27ng/mL, determinado en un ensayo de proliferación celular *in vitro*). La C_{max} fue proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 0,05 a 1,0mg/ojo. Los análisis de farmacocinética poblacional y la desaparición de ranibizumab del suero en los pacientes tratados con la dosis de 0,3mg indican que la semivida de eliminación vítrea de ranibizumab es de unos 10 días. Después de la administración intravítrea mensual de ranibizumab (0,3mg/ojo), la C_{max} de ranibizumab en el suero a las 24 horas varía entre 0,46 y 1,76ng/mL, y la concentración mínima (C_{min}) entre 0,04 y 0,29ng/mL. La exposición sérica a ranibizumab es unas 90.000 veces menor que la exposición intravítrea al fármaco⁶⁷.

La presentación comercial de ranibizumab es un vial conteniendo 2,3mg/0,23mL y su precio es de 918,18€. Debe conservarse a 2-8°C. Su dosificación es de 0,5mg/0,05mL cada 4 semanas. Se recomienda administrar inicialmente tres inyecciones mensuales consecutivas y después y cuando proceda administrar de nuevo el fármaco a demanda en función de la evolución clínica del paciente. Su semivida en el vítreo es de 6 a 9 días.

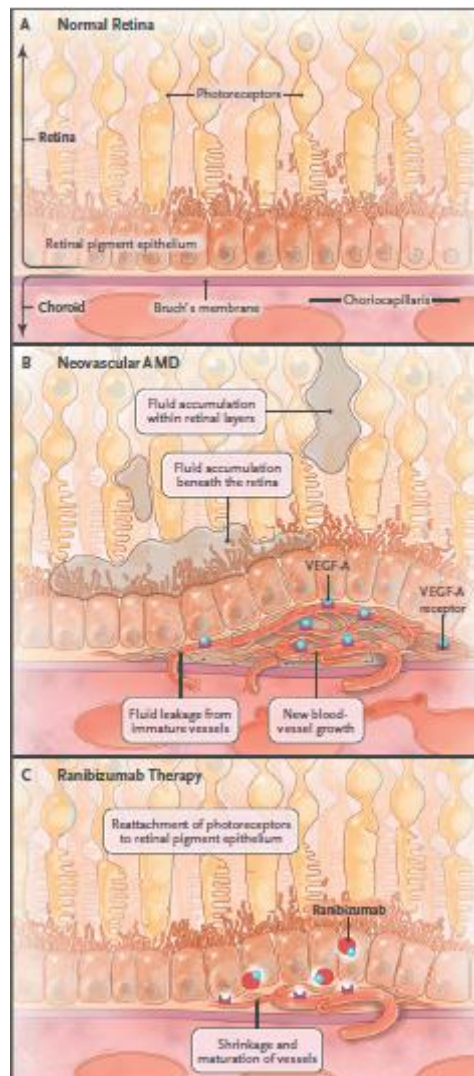


Figura I.11. Acción terapéutica de ranibizumab⁷. A) En una retina normal, el epitelio pigmentario está unido a la membrana de Bruch y la capa coroidea aporta oxígeno y nutrientes a las capas externas de la retina. B) En pacientes con DMAE, los nuevos vasos crecen desde la capa coroidea, a través de la membrana de Bruch, hacia el epitelio pigmentario. C) El factor de Crecimiento Endotelial Vascular A (VEGF-A) se une a su receptor y estimula el crecimiento vascular. Líquido y sangre, se acumula debajo de la retina, provocando su desprendimiento del epitelio pigmentario. Ranibizumab se une al VEGF-A impidiendo su unión al receptor.

I.6.3. Bevacizumab (Avastin®).

Producido por Genentech Inc/Roche, fue aprobado por la FDA el 26 de febrero de 2004 para uso exclusivo en el cáncer metastásico colorrectal asociado al 5-fluorouracilo y al ácido fólico. La EMEA aceptó su uso el 12 de enero de 2005. Se ha ido ampliando su indicación a otras patologías entre las que no se incluye la DMAE húmeda.

Es un anticuerpo monoclonal humanizado IgG1, anticuerpo de especificidad única resultante de un solo clon de células plasmáticas. Se desarrolló para inhibir la vascularización de los procesos de crecimiento tumoral.

Al igual que ranibizumab, es capaz de inhibir todas las isoformas biológicamente activas del VEGF-A. En la **Figura I.12.** se exponen las principales diferencias moleculares entre ranibizumab y bevacizumab.

El peso molecular de bevacizumab es de 148 kD, tres veces mayor que ranibizumab, lo que teóricamente puede comprometer su penetración en las capas de la retina.

Rosenfeld et al⁶⁸, de la Universidad de Miami, observaron que algunos pacientes con diferentes neoplasias y DMAE concomitante tratados con bevacizumab sistémico experimentaron mejoría de su agudeza visual. Basándose en este hecho y para evitar los efectos secundarios sistémicos asociados a la administración intravenosa de bevacizumab, decidieron inyectar el fármaco directamente en el vítreo. Los resultados preliminares fueron muy satisfactorios, lo que avaló el uso intravítreo del fármaco entre los oftalmólogos de todo el mundo^{68,69}. No obstante, hasta la fecha la vía de administración intraocular no ha sido aprobada por las autoridades sanitarias.

Las dosis usuales pueden variar desde 1,25mg (0,05mL) a 2,5mg (0,1mL). Su semivida es de 4,3 días y mantiene concentraciones de 10µg/mL a los 10 días⁷⁰.

Su forma de presentación es un líquido transparente, con pH de 6,2, cuya concentración es de 25mg/mL. Se comercializa en dos viales: uno contiene 100mg de principio activo en 4mL y el otro 400mg en 16mL. Deben conservarse entre 2 y 8°C y protegidos de la luz.

Una jeringa cargada con 3,75mg de bevacizumab (0,15mL) tiene un coste estimado de 11,48€.

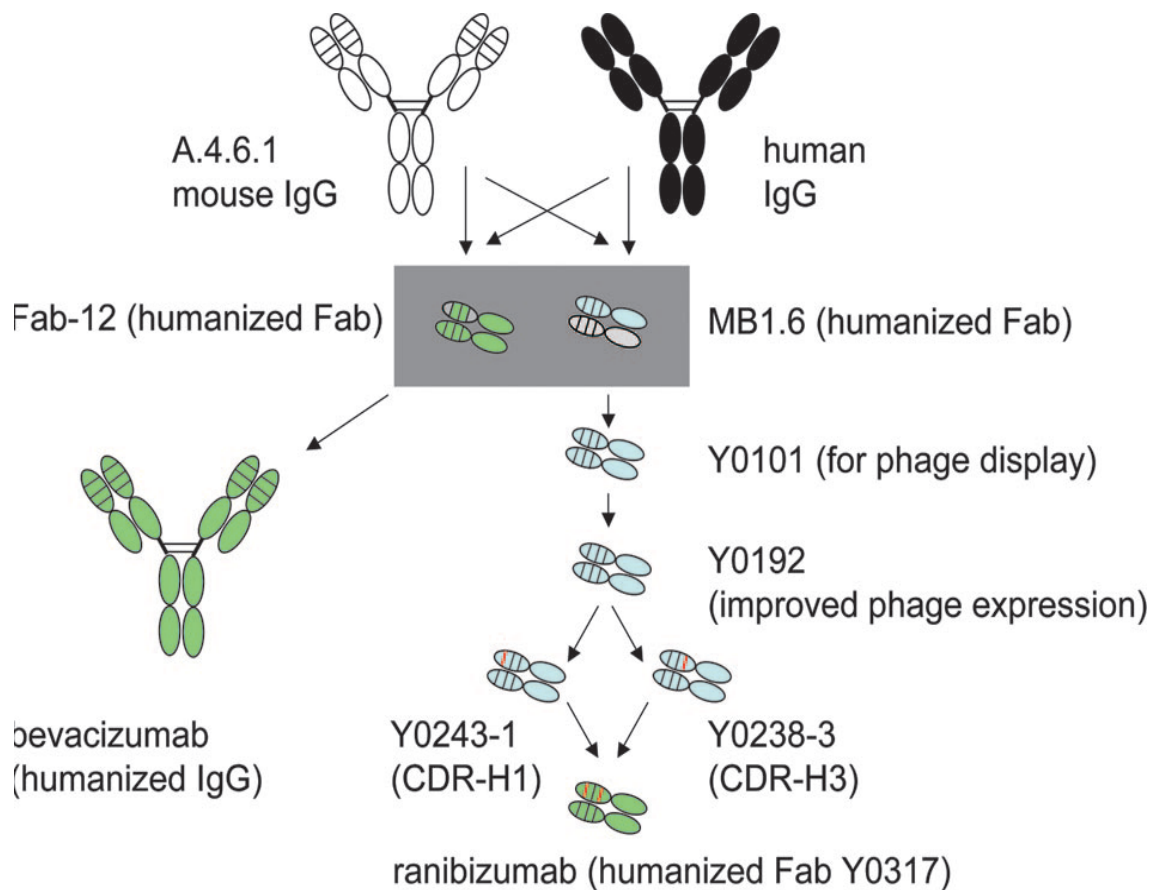


Figura I.12. Síntesis de bevacizumab y ranibizumab⁵⁹. En esta figura se ilustran para cada anticuerpo los pasos en su síntesis, empezando por el clon híbrido de ratón A.4.6.1. Cada color indica un fragmento de las dos cadenas Fab humanizadas. Cada flecha indica diferentes pasos de las dos líneas de los fragmentos Fab unidos al antígeno humanizado. Cada óvalo indica una o más cadenas de DNA recombinante usadas para construir los genes que corresponden a la inmunoglobulina G o a los distintos anticuerpos de la forma Fab. El proceso de selección incluye dos variantes con afinidad independiente Y0243-1 y Y0238-3. Cambios en los aminoácidos fueron combinados e introducidos en el contenido de Fab-12 (variante Fab de bevacizumab) para generar el producto final ranibizumab.

En la **Tabla I.1.** se muestran las características de los fármacos anti-VEGF expuestos anteriormente.

Tabla I.1. Características fármacos anti-VEGF.

Medicamento	Pegaptanib	Ranibizumab	Bevacizumab
Dosis	0.3mg	0,5mg	1,25 - 2,5mg
Vía de administración	Intravítrea	Intravítrea	intravítrea
Pauta posológica de Inicio	Cada 6 semanas x 2 dosis	cada 4 semanas x 3 dosis	Cada 4/6 semanas x 3 dosis
Mecanismo de acción	Oligonucleótido modificado y pegilado con alta afinidad hacia VEGF165 No anticuerpo Inhibe la Isoforma VEGF165 del VEGF-A	Anticuerpo anti VEGF-A Fragmento Fab Inhibe todas las Isoformas del VEGF-A	Anticuerpo anti VEGF-A Forma completa Inhibe todas las Isoformas del VEGF-A
Características diferenciales	Indicado en todos los tipos angiográficos	En función de datos aportados por ensayos clínicos presenta mayor eficacia clínica que pegaptanib	No indicado para DMAE húmeda. Dosis y pauta variable en función de la bibliografía consultada
Coste* de una dosis en €	600,58	918,18	11,48

*Costes unitarios basados en precios a Febrero de 2011

II.JUSTIFICACIÓN

En relación con los tratamientos aplicados en la degeneración macular exudativa asociada a la edad, una revisión de los estudios realizados nos ha permitido hacer un análisis de resultados y conclusiones de los ensayos clínicos y otras publicaciones relacionados con ello.

Entre los oftalmólogos especialistas de retina existen importantes discrepancias en relación con la administración de los inhibidores de la angiogénesis en la degeneración macular exudativa asociada a la edad. En los resultados publicados en el *Preferences and Trends Survey* en 2006 por la Sociedad Americana de Cirujanos de Retina, unos son partidarios de ranibizumab (9-39%) y otros de bevacizumab (53-77%)^{71,72}.

A fin de valorar la relación coste/eficacia de ambos fármacos se están realizando actualmente diferentes ensayos clínicos en Gran Bretaña ("Randomised Controlled Trial of Alternative Treatments to Inhibit VEGF in Age-Related Choroidal Neovascularisation (IVAN)⁷³), Estados Unidos (Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trial (CATT)⁷⁴) y Alemania (Prevention of Vision Loss in Patients With Age-Related Macular Degeneration by Intravitreal Injection of Bevacizumab and Ranibizumab (VIBERA)⁷⁵). Estos ensayos sin duda nos permitirán evaluar las posibles diferencias entre ranibizumab y bevacizumab bajo ese punto de vista. Se espera la publicación de sus resultados durante 2011.

En un estudio con las características de un ensayo clínico, randomizado doble ciego a los 6 meses⁷⁶ y el mismo estudio a los 12 meses⁷⁷, comparan el tratamiento de estas dos moléculas. En este estudio 15 pacientes tratados con bevacizumab se compararon con 7 pacientes tratados con ranibizumab. Considerando que el número de pacientes incluidos (22) no fue lo suficientemente representativo como para poder establecer una significación estadística, los autores concluyen que no existen diferencias entre la efectividad de ambos tratamientos.

Los ensayos clínicos controlados, doble ciego, son el "gold standard" de las fuentes de información clínica. Existen ensayos clínicos randomizados, doble ciego con ranibizumab^{64,65,66,78-83} y ensayos clínicos con bevacizumab⁸⁴⁻⁸⁷. Las revisiones sistemáticas sobre la evidencia científica en el empleo de estas dos moléculas para el tratamiento de DMAE exudativa^{7,72,88-90} concluyen que existe un "nivel de evidencia I" (evidencia obtenida a partir de al menos un ensayo aleatorizado y

controlado diseñado de forma apropiada) en el empleo de ranibizumab y un "nivel de evidencia III" (opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos o informes de comités de expertos) en el empleo de bevacizumab intravítreo para DMAE húmeda.

Cronología en la introducción de ranibizumab y bevacizumab en la Práctica Clínica.

Desde mediados de 2005, los cirujanos de retina tenían a su disposición dos tratamientos aprobados bajo ensayos clínicos controlados para el tratamiento de la DMAE húmeda: terapia fotodinámica (TFD) y pegaptanib.

A mediados de 2005 también se publicaron los primeros resultados de los ensayos clínicos con ranibizumab. La US Food and Drug Administration (FDA) no autorizó el fármaco para su uso clínico hasta Junio del 2006.

Al mismo tiempo el bevacizumab fue introducido en la práctica clínica "off label" con buenos resultados en el tratamiento de la DMAE húmeda⁹¹⁻⁹³. Las razones que justificaban su uso "off label" en la indicación que nos ocupa fueron: su menor coste, su fácil disponibilidad y sus similitudes con el ranibizumab. De modo que este fármaco se convirtió en la primera línea de tratamiento para la DMAE húmeda⁷¹. Los primeros resultados publicados fueron dosificando este fármaco por vía intravenosa⁹⁴. En julio de 2005 aparece la primera publicación de la administración intravítrea de bevacizumab para DMAE⁶⁸. Publicándose numerosos artículos de series de casos avalando la eficacia de este tratamiento^{68,69,87,91,92,95,96}. Y a mediados del 2006 y a pesar de que el pegaptanib y la terapia fotodinámica tenían un nivel de evidencia 1, en una encuesta de la Sociedad Americana de Cirujanos de Retina, el 84% de los especialistas que respondieron afirmó que su tratamiento preferido de primera línea era bevacizumab⁷¹.

En junio de 2006 se aprueba el uso ranibizumab para DMAE. De manera que cuando los oftalmólogos comenzaron a emplear bevacizumab, ranibizumab no estaba disponible.

A pesar de que existen diferencias en su estructura molecular, existen importantes similitudes entre las dos moléculas que hacen pensar que puedan ser igual de efectivas y por tanto obtener mejores resultados en el tratamiento de la DMAE húmeda que con la terapia fotodinámica y el pegaptanib⁹⁴.

Los resultados obtenidos y publicados en los estudios observacionales con bevacizumab avalaron su uso no indicado tras la aprobación de ranibizumab por la FDA⁹⁷.

A finales de 2005 y principios de 2006, muchos cirujanos de retina habían encontrado en bevacizumab una molécula segura y efectiva en su uso clínico. El número de inyecciones administradas parecía ser menor que las determinadas en los ensayos con ranibizumab. A pesar de todos estos estudios se introduce el ranibizumab en la práctica clínica.

En la **Figura II.1.** se muestra la secuencia cronológica de autorización de fármacos antiangiogénicos.

Figura II.1. Secuencia cronológica de autorización de fármacos antiangiogénicos.



Por todo lo anterior, es obvio que no existe un consenso para la elección del tratamiento de la DMAE húmeda, lo que supone un interrogante para muchos especialistas en patología retiniana. Muchos de ellos continúan usando bevacizumab (basándose en estudios observacionales) a pesar de los ensayos clínicos randomizados, doble ciego que respaldaban la autorización de ranibizumab.

Incluso existen diferencias en las pautas posológicas utilizadas. En una revisión del New England Medicine de 2010⁷ se apunta la conveniencia de establecer su unificación. Algunos especialistas administran ranibizumab en pautas fijas mensuales, y otros sólo administran el tratamiento si aparece líquido en la tomografía óptica de coherencia (OCT) o en la angiografía^{82,83}. No existen diferencias en el intervalo de las dosis. Algunos datos farmacocinéticos, no concluyentes, respaldan la hipótesis de que el bevacizumab pueda tener una semivida mayor que el ranibizumab⁹⁸, con lo cual el número de administraciones necesarias sería menor^{99,100}. En estudios preclínicos en monos se ha visto una semivida de 5,6 días del anticuerpo entero frente a 3,2 del fragmento fab en el vítreo, esto apoyaría la teoría de que el bevacizumab podría administrarse menos frecuentemente que cada cuatro semanas.

Si nos referimos al análisis de los costes del tratamiento hasta ahora sólo conocemos el valor de una a dosis: 2.000 dólares es el valor de una dosis de ranibizumab frente a 50 dólares de bevacizumab. Para estimar el valor de un tratamiento también se requiere conocer las pautas del mismo.

En cuanto a la superioridad/igualdad de una molécula frente a la otra nos faltan estudios de comparación entre estas moléculas.

Recomendaciones: Guías Clínicas.

La Academia Americana de Oftalmología incluyó ranibizumab en Septiembre de 2008 en su guía clínica *Preferred Practice Pattern Guidelines for Age-Related Macular Degeneration*⁵⁴, asignándole a ranibizumab un grado de recomendación A ("most important to the care process") y nivel I. En esta misma guía se recomienda el uso de bevacizumab, con un grado A pero con un nivel III de evidencia científica.

La Guía Clínica, del comité de la Sociedad Europea de Especialistas de Retina⁵³, (Agosto de 2007), hace estas mismas recomendaciones.

La *Guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Retina y Vítreo* (2009)⁴⁰ dice textualmente: "La inyección intravítrea de *ranibizumab*, según los datos obtenidos de estudios con máximo nivel de evidencia, a la dosis de 0,5mg permite obtener mejorías significativas de la agudeza visual en lesiones subfoveales. Así, debe ser considerado como el fármaco de primera elección. El *bevacizumab*, fármaco sin indicación aprobada para uso intraocular ni para el tratamiento de la DMAE húmeda, puede aportar un beneficio más próximo a los resultados obtenidos con el ranibizumab que a los obtenidos con la terapia TFD y el pegaptanib. El uso de *pegaptanib sódico* en inyección intravítrea a la dosis de 0,3mg como tratamiento de lesiones subfoveales permite obtener resultados parecidos a la TFD, pero en un abanico más amplio de lesiones".

Consideraciones Legales.

En cuanto al uso de fármacos "off-label" no es ilegal, y de hecho suele ser común en determinados grupos de población, como la población pediátrica¹⁰¹. En un estudio realizado en esta población, en cinco países europeos concluye que la mitad de sus prescripciones son "off-label". Como ejemplo del uso de estos

fármacos empleados en oftalmología podemos citar el de la Triamcinolona intravítrea y la vancomicina o lidocaína intracameral (en la cámara anterior del ojo).

Los términos aprobado y probado no son sinónimos, especialmente cuando se trata de un nuevo tratamiento. La efectividad de un fármaco ha podido ser probada aunque no haya sido aprobada, por diferentes razones entre otras por su alto coste o por toda la información y burocracia que ello supone. Cuando la efectividad es realmente demostrable los ensayos clínicos no son necesarios. Por ejemplo: la penicilina para las infecciones bacterianas; la vacuna de la viruela; tirosina para el hipotiroidismo; aporte de vit B₁₂; insulina para pacientes insulino-dependientes; anestesia para operaciones quirúrgicas; y la inmovilización en las fracturas de huesos. En todos estos ejemplos los estudios observacionales fueron adecuados para demostrar su efectividad¹⁰².

En España, de forma anómala con relación a los países de nuestro entorno, se había incluido estos usos fuera de las condiciones autorizadas en el mismo procedimiento que el *Uso Compasivo* de los medicamentos en investigación. Se había llegado así a una confusión no deseable según la cual la autorización de cada caso individual por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) se entendía como una condición necesaria para dar amparo legal a una prescripción fuera de la ficha técnica o, incluso, se entendía como una condición para la financiación por el Sistema Nacional de Salud (SNS)¹⁰³.

A partir de junio de 2009, el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales. Establece que el uso de un medicamento autorizado, de forma excepcional, en indicaciones diferentes de las aprobadas, cae dentro de la esfera de la práctica clínica, y por lo tanto, en el ámbito de responsabilidad del médico prescriptor, sin que se requiera una autorización caso por caso de la AEMPS. En este nuevo escenario, es imprescindible el estricto cumplimiento de la ley de autonomía del paciente en cuanto a información y consentimiento¹⁰⁴. Adquiere asimismo una gran importancia la cuidadosa evaluación por el médico del beneficio-riesgo individual para cada paciente, el papel de los servicios de farmacología clínica de los hospitales y la supervisión y elaboración de protocolos o guías de tratamiento por parte de las comisiones de farmacia y terapéutica¹⁰⁵.

Actualmente, en España, disponemos de un nuevo marco regulador para el acceso a medicamentos no autorizados o fuera de las condiciones autorizadas, que traslada la intervención desde un sistema fuertemente burocratizado, con poca evaluación científica, a un sistema ágil desde el punto de vista administrativo y con definición de las responsabilidades de los médicos, los centros hospitalarios y las autoridades sanitarias en materia de evaluación de la utilidad, seguridad y pertinencia de su uso.

III.OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL.

Observar en la práctica clínica las diferencias entre el uso intravítreo de ranibizumab, fármaco con indicación aprobada para Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) y bevacizumab, fármaco sin esta indicación aprobada pero con una gran experiencia de uso, en el tratamiento de la neovascularización coroidea (NVC) subfoveolar de cualquier subtipo debida a DMAE en dos centros hospitalarios de la Comunidad de Madrid.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Evaluar la efectividad, mediante los cambios en la agudeza visual de bevacizumab y ranibizumab intravítreo en el tratamiento de la NVC subfoveolar de cualquier subtipo debida a DMAE en cada centro hospitalario.
2. Evaluar las diferencias en la duración de tratamiento específico en cada centro hospitalario.
3. Evaluar la seguridad y aparición de reacciones adversas tanto locales como sistémicas durante el periodo del estudio asociadas al uso clínico de cada molécula en los dos centros hospitalarios.
4. Valorar la calidad de vida de los pacientes tratados con los dos fármacos.
5. Calcular el coste económico que supone esta terapia para cada centro hospitalario.

IV. MATERIAL Y MÉTODOS

IV.1. TIPO Y DISEÑO DEL ESTUDIO.

Estudio observacional retrospectivo, realizado en 2 centros hospitalarios de la Comunidad de Madrid desde febrero de 2007 hasta diciembre de 2009.

Los dos centros hospitalarios son centros públicos pertenecientes a la Consejería de Sanidad de la Comunidad de Madrid, el centro 1 atiende a un área de salud con una población superior a los 220.000 habitantes y el centro 2 atiende a un área de salud con una población aproximada de 605.928 habitantes.

IV.2. POBLACIÓN Y MUESTRA.

Pacientes de edad igual o superior a 50 años diagnosticados de DMAE húmeda de cualquier subtipo angiográfico (clásica, oculta o mixta), tratados con tres dosis de ranibizumab (**centro 1**) o tres dosis de bevacizumab (**centro 2**) entre febrero de 2007 y diciembre de 2009, independientemente de haber recibido previamente terapia fotodinámica (TFD) u otro tratamiento antiangiogénico.

En el **centro 1** se seleccionaron, todos los pacientes que habían sido tratados con al menos tres dosis de **ranibizumab**. Los antiangiogénicos empleados en este centro para DMAE húmeda son los fármacos ranibizumab y pegaptanib intravítreos.

En el **centro 2** los pacientes seleccionados habían sido tratados con al menos tres dosis de **bevacizumab**. En este centro los antiangiogénicos empleados para DMAE húmeda son los fármacos ranibizumab, pegaptanib y bevacizumab administrados mediante inyección intravítrea.

Los datos recogidos y procesados hacen alusión a número de ojos, no a individuos, puesto que algunos de nuestros pacientes sufrían DMAE en ambos ojos y en ambos ojos fueron tratados.

IV.3. FÁRMACOS EN ESTUDIO.

IV.3.1. Ranibizumab.

La molécula de ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado producido en células de *Escherichia coli* mediante tecnología de ADN recombinante.

Su forma farmacéutica es una solución transparente, incolora o ligeramente amarilla para administración intravítrea. Se comercializa en viales de un solo uso que contienen 2,3mg de fármaco en 0,23mL de solución. La posología recomendada es de **0,5mg/0,05mL cada 4 semanas** a lo largo de 12 semanas (lo que representa un total de 3 viales). Una vez finalizada esta pauta y cuando proceda se podrá administrar de nuevo el fármaco a demanda según la evolución clínica del paciente.

IV.3.2. Bevacizumab.

La molécula de bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado producido por tecnología del ADN recombinante en células ováricas de hámster chino. Su forma farmacéutica es una solución transparente o ligeramente opalescente, incolora o marrón pálido cuya concentración es de 25mg/mL. Se comercializa en viales de 100mg (4mL) y de 400mg (16mL) para administración intravenosa.

En nuestro estudio el fármaco se administró intravítreamente. Para el tratamiento de la DMAE húmeda la dosificación requerida es de **1,25mg/0,05mL**, y la pauta de tratamiento es la misma que se utiliza en el ranibizumab.

Un vial de bevacizumab 100mg contiene 26 dosis de 3,75mg/0,15mL de tratamiento. En la práctica del hospital, un vial se utiliza para tratar a varios pacientes. Para convertir un vial en 26 dosis es necesaria una manipulación del mismo. Dicha manipulación ha de realizarse en condiciones estériles, es necesario trabajar en campana de flujo laminar donde se acondiciona el vial en el número de dosis requeridas llenando jeringas de insulina con un volumen de 0,15mL (3,75mg), y se acondicionan asegurando su esterilidad e identificación hasta el momento de su administración.

IV.3.3. Vía de administración intravítrea.

La administración intravítrea consiste en depositar el fármaco en el interior de la cavidad vítrea. La aguja de inyección de un calibre de 30G se deberá introducir a una distancia de 3,5-4,0mm por detrás del limbo, en función de que se trate de pacientes pseudofáquicos o fáquicos. Deberá evitarse el meridiano horizontal y la dirección de la aguja será hacia el centro del globo ocular. Seguidamente debe liberarse el volumen de inyección. Las inyecciones sucesivas deberán aplicarse cada vez en un punto escleral distinto.

El procedimiento de inyección deberá llevarse a cabo en quirófano, bajo condiciones asépticas, que incluyen el lavado quirúrgico de las manos, el uso de guantes estériles, un campo estéril, un blefarostato estéril para los párpados (o equivalente) y la disponibilidad de una paracentesis estéril (en caso necesario). Antes de la inyección se debe desinfectar la piel de la zona periorcular, párpado y superficie ocular, y administrar una anestesia así como un microbicida tópico de amplio espectro. La administración intravítrea ha de ser llevada a cabo por un oftalmólogo con suficiente experiencia en la administración de medicamentos por esta vía. Se debe instruir al paciente en la autoadministración de gotas antimicrobianas, cuatro veces al día durante 3 días, antes y después de cada inyección.

IV.4. VARIABLES REGISTRADAS Y ANALIZADAS.

La **Hoja de Recogida de Datos (Figura IV.1.)** contiene los siguientes ítems:

A) *Variables iniciales, previas a la administración del fármaco en estudio:*

- Fecha de nacimiento, edad y sexo.
- Antecedentes personales (hábitos de vida, antecedentes familiares, comorbilidades y medicación habitual)
- Exploración ocular:
 - Agudeza visual.
 - Resultados de la evaluación de la mácula: fondo de ojo, tomografía óptica de coherencia (OCT) e imagen angiográfica

donde se describe tipo de lesión y actividad de la membrana neovascular.

- Ojo/s afectado/s.
- Fármaco antiangiogénico intravítreo prescrito.
- Antecedentes oftalmológicos: alteraciones oculares y terapias previas específicas para DMAE (terapia fotodinámica y/o antiangiogénica).

B) *Variables de seguimiento posteriores a la administración del fármaco en estudio.* A lo largo del estudio se examinaron regularmente:

- Ojo tratado
- Tratamiento antiangiogénico intravítreo
- Fecha
- Exploración ocular:
 - Agudeza visual.
 - Resultados de la evaluación de la mácula: fondo de ojo, tomografía óptica de coherencia (OCT) e imagen angiográfica donde se describe tipo de lesión y actividad de la membrana neovascular.
 - Ojo/s afectado/s.
 - Fármaco antiangiogénico intravítreo prescrito.
- Datos relacionados con la seguridad del tratamiento.

Los datos proceden de la revisión de las historias clínicas de todos los pacientes incluidos en este estudio.

Figura IV.1. Hoja de recogida de datos.

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

FECHA:
FACULTATIVO: **SERVICIO:** Oftalmología
DATOS DEL PACIENTE

Nº HISTORIA:	INICIALES:
FECHA NACIMIENTO:	PESO: Kg TALA: m
HABITOS DE VIDA:	
FUMADOR: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> DESCONOCIDO	
BEBEDOR: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> DESCONOCIDO	
ALIMENTACION:	
ANTECEDENTES FAMILIARES: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> DESCONOCIDO	
ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> DESCONOCIDO	
OTROS:	
DM: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO	
HIPERTENSION: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> DESCONOCIDO	
OTRAS ENFERMEDADES CONCOMITANTES:	
MEDICACIÓN HABITUAL:	
TRATAMIENTO ANTIOXIDANTE: con o sin vitamina E <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> DESCONOCIDO	
OBSERVACIONES:	

EXPLORACIÓN OCULAR

<p>1. AV.-O.D.....cc.....eº.....</p> <p style="margin-left: 40px;">O.I.....cc.....eº.....</p> <p>3. FONDO DE OJO.- O.D.....</p> <p style="margin-left: 40px;">O.I.....</p> <p>¿Actividad MNV? <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO</p>	<p>2.PO.- O.D.....mmHg</p> <p style="margin-left: 40px;">O.I.....mmHg</p> <p>4. AFG.- O.D.....</p> <p style="margin-left: 40px;">O.I.....</p>
<p>5. DIAGNÓSTICO: O.D TIPO: TAMAÑO: FECHA:</p> <p style="margin-left: 40px;">O.I TIPO: TAMAÑO: FECHA:</p>	
<p>6. OBSERVACIONES:</p> <p>OTRAS ALTERACIONES OCULARES:</p> <p>CATARATAS: OD <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> DESCONOCIDO OI <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> DESCONOCIDO</p> <p>CIRUGÍA DE CATARATAS: OD <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> DESCONOCIDO OI <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> DESCONOCIDO</p> <p>TRATAMIENTO PREVIO PARA DAME: <input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO <input type="checkbox"/> DESCONOCIDO.</p> <p>TRATAMIENTO/S: <input type="checkbox"/> TFD</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> anti-VEGF</p> <p style="margin-left: 20px;"><input type="checkbox"/> Otro.....</p>	

TERAPIA ANTIANGIOGÉNICA INTRAVÍTREAPROFILAXIS ANTIMICROBIANA: SI NO DESCONOCIDO

FECHA1: AV1 { O.D.....
O.I.....

OJO TRATADO: TRATAMIENTO 1:

OBSERVACIONES1:

FECHA2: AV2 { O.D.....
O.I.....

OJO TRATADO: TRATAMIENTO 2:

OBSERVACIONES2:

FECHA3: AV3 { O.D.....
O.I.....

OJO TRATADO: TRATAMIENTO 3:

OBSERVACIONES3:

FECHA4: AV4 { O.D.....
O.I.....

OJO TRATADO:

TRATAMIENTO 4:

OBSERVACIONES4:

DATOS RELATIVOS A LA EFICACIA: AV INICIAL: AV ACTUAL:¿CAMBIA? SI NO DESCONOCIDO

NUMERO TOTAL DE ADMINISTRACIONES:

DATOS RELATIVOS A LOS EFECTOS ADVERSOS:

- | | |
|---|--|
| <input type="checkbox"/> Aumento presión intraocular | <input type="checkbox"/> Prurito ocular |
| <input type="checkbox"/> Cefalea | <input type="checkbox"/> Artralgia |
| <input type="checkbox"/> Vitritis, desprendimiento vítreo | <input type="checkbox"/> Nasofaringitis |
| <input type="checkbox"/> Hemorragia retiniana | <input type="checkbox"/> Otros: |
| <input type="checkbox"/> Alteración visual | |
| <input type="checkbox"/> Dolor ocular | Relacionados con procedimiento: |
| <input type="checkbox"/> Sensación de cuerpo extraño | <input type="checkbox"/> Endoftalmitis |
| <input type="checkbox"/> Aumento de lagrimeo | <input type="checkbox"/> Desprendimiento de retina regmatógeno |
| <input type="checkbox"/> Blefaritis | |
| <input type="checkbox"/> Ojo seco | |

CAMBIO DE TRATAMIENTO:

IV.4.1. Medidas de efectividad del tratamiento.

La efectividad del tratamiento a lo largo del periodo del estudio se midió considerando los cambios en la agudeza visual y en la actividad de la membrana neovascular subretiniana (MNVSR).

IV.4.1.A. Agudeza visual (AV).

La AV puede definirse como el objeto más pequeño que una persona puede ver a una distancia determinada. La costumbre ha hecho que esta medición se exprese como una *fracción*, donde el numerador es la distancia a la que se examina y el denominador la distancia a la cual una persona normal puede ver ese mismo símbolo u objeto.

Por razones ópticas se examina a 6 metros de distancia de la carta de símbolos u optotipos. Esto no se lleva a cabo a distancias mayores ya que no es práctico y porque 6m es la distancia menor que puede considerarse como infinito óptico, a distancias menores interviene el fenómeno de la acomodación².

La expresión del numerador del quebrado es 6/ lo que significa que se está examinando a 6m. La influencia anglosajona en la literatura médica ha impuesto la costumbre de expresar la fracción en pies, de aquí que frecuentemente se exprese como 20/ (siendo 20pies el equivalente a 6m).

El denominador del quebrado se obtiene de las tablas de AV (**optotipos**) en las que junto al número, letra o símbolo de diferentes tamaños, tienen indicado un número que significa la distancia a la que una persona normal puede ver ese símbolo o letra. Por ejemplo, una persona que es capaz de ver el símbolo marcado con el número /20 y está siendo examinado a 20 pies, tendrá una AV normal de 20/20 o 6/6; pero si sólo es capaz de ver a la misma distancia el símbolo de /60 tendrá una visión de 20/60. Una persona que es capaz de ver el símbolo de /200, a 20 pies, tendrá una AV de 20/200 o 6/60; esto significa que ve a 20 pies o 6 m lo que un sujeto normal ve a 200 pies o a 60 m, etcétera.

Todas las tablas de AV están diseñadas para ser examinadas a 6 m o 20 pies, y señalan junto al símbolo el valor del denominador. Los símbolos examinados variarán de acuerdo con la preferencia o necesidad: hay tablas con letras, números,

figuras, semicírculos o letras "E", cualquiera de ellos tendrá la misma utilidad y valor.

Las tablas más empleadas son los **optotipos de Snellen (Figura IV.2.1.)**, desarrollados por Snellen y Donders en 1862. Presentan ciertas limitaciones¹⁰⁶⁻¹⁰⁸: contienen pocas letras por debajo de 6/18 (0,3) y una única letra de tamaño 6/60 (0,1); no todas las letras tienen la misma dificultad para ser identificadas; la diferencia de tamaño de las letras entre líneas consecutivas no guarda relación con la altura y la anchura de las letras; el espacio entre las filas y las letras tampoco guarda una relación constante de forma que existe una mayor aglomeración en las letras de las filas inferiores. A pesar de estas limitaciones siguen siendo el método más empleado para medir la AV, debido a su gran sensibilidad para detectar la borrosidad visual, así como a la posibilidad de poder ser incluidos en un proyector.

Con objeto de mejorar las limitaciones anteriormente expuestas se desarrolló a principios de 1980 el **optotipo ETDRS (Figura IV.2.2.)** para el estudio "*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*". Está basado en una escala lineal ideada por Bailey y Lovie¹⁰⁹ en 1976 a partir del logaritmo del ángulo mínimo de resolución, denominado logMAR. Contiene el mismo número de letras en cada línea (cinco), existe una progresión geométrica tanto del tamaño de las letras como en el de los espacios entre líneas¹⁰⁶⁻¹⁰⁸, las letras de cada línea son 1,25 veces más grandes que las de la siguiente y el grado de dificultad de las letras es similar, con la posibilidad de ser retroiluminados desde una pantalla que se puede acercar al paciente lo suficiente como para explorar agudezas visuales muy bajas. Es el método más estándar para evaluar la AV y el empleado en investigación, donde el valor de la AV representa la medida de eficacia principal. Lamentablemente, debido a lo difundido de los optotipos de Snellen y a la imposibilidad de incluirlo en un proyector no se emplean en la práctica clínica diaria.

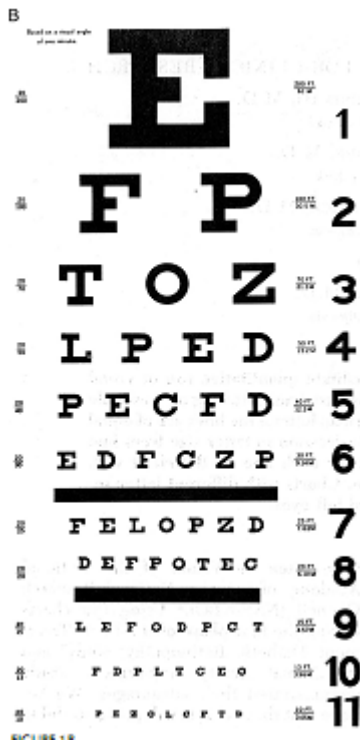


Figura IV.2.1. Cartilla de agudeza visual lejana, tipo Snellen¹¹⁰.

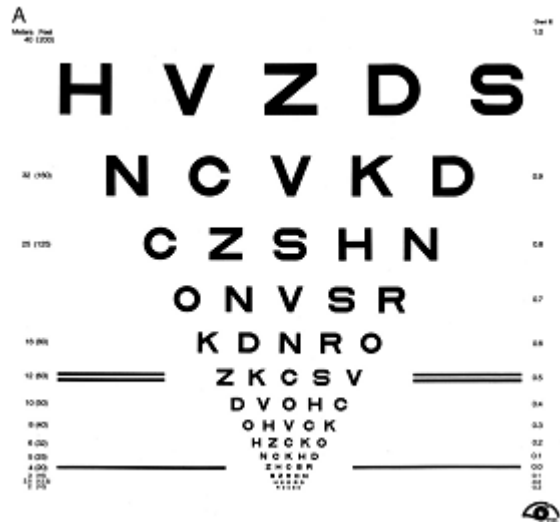


Figura IV.2.2. Cartilla de agudeza visual lejana, tipo EDTRS¹¹⁰.

En Europa, en la práctica clínica habitual la AV se expresa como la fracción decimal de Snellen. El recíproco de la fracción de Snellen representa el ángulo mínimo de resolución (MAR). El logaritmo decimal del ángulo mínimo de resolución (LogMAR), representa un sistema de puntuación lineal. El optotipo EDTRS fue diseñado teniendo en cuenta este sistema de puntuación LogMAR, de forma que cada línea EDTRS de 5 letras representa 0,1 unidad de LogMAR. De esta forma se puede interpolar entre letras y líneas asignando 0,02 unidades de LogMAR por cada letra leída correctamente en cada línea.

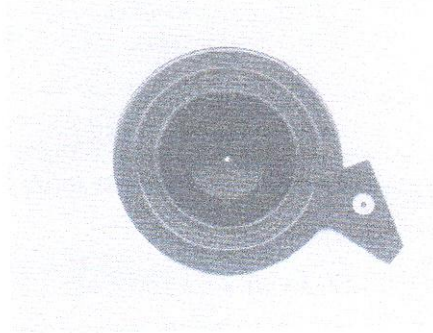
En la **Tabla IV.1.** se muestran las distintas formas de expresar la AV y sus equivalencias^{106,107}.

Tabla IV.1. Equivalencias de medidas de AV.

Agudeza Visual Snellen					
Sistema internacional	Sistema métrico	Sistema internacional	Sistema decimal	MAR	LogMAR
20/200	6/60	20/200	0,100	10,00	1,00
20/160	6/48	20/160	0,125	8,00	0,90
20/125	6/38	20/125	0,160	6,25	0,80
20/100	6/30	20/100	0,200	5,00	0,70
20/80	6/24	20/80	0,250	4,00	0,60
20/63	6/20	20/63	0,320	3,20	0,50
20/50	6/15	20/50	0,400	2,50	0,40
20/40	6/12	20/40	0,500	2,00	0,30
20/32	6/10	20/32	0,625	1,60	0,20
20/25	6/7,5	20/25	0,800	1,25	0,10
20/20	6/6	20/20	1,000	1,00	0,00

Durante el examen de la AV lejana² se sitúa al paciente a una distancia de 6 m (20 pies), con la cabeza a la altura de una cartilla correspondiente bien iluminada. El paciente deberá usar su corrección óptica para la visión lejana. Se ha de ocluir completamente el ojo contralateral para determinar la AV unilateral con la mejor corrección óptica, repitiendo el mismo procedimiento para el otro ojo y anotando en cada caso la AV obtenida. Además de la AV con la corrección, debe determinarse ésta con la colocación de un agujero estenoico.

La prueba a través de un agujero estenoico (**Figura IV.3.**) consiste en hacer que el paciente mire a través de un pequeño agujero de 1,5 mm, hecho en el centro de un medio opaco. De esta forma se consigue mejorar la visión en casos de defectos de refracción inadecuadamente corregidos, puesto que el agujero estenoico únicamente deja pasar a su través los rayos que no sufren refracción alguna y bloquea el resto de los rayos.

**Figura IV.3.** Pantalla con agujero estenoico¹¹¹.

Tras realizar el examen de la AV se anotan los resultados de la letra más pequeña que el paciente puede ver. Cuando el paciente no pueda leer la letra más grande de la cartilla empleada no habrá expresión numérica de la AV, por lo que en estos casos debe buscarse algún método repetible. Para ello se intenta que el paciente vea las manos del examinador y cuente los dedos acercándose gradualmente a él, en estos casos se anota la distancia a la que lo hizo (por ejemplo OD: cuenta dedos a 4 m y OI: cuenta dedos a 30 cm). Si el sujeto no es capaz de contar los dedos de la mano, se evalúa si puede detectar los movimientos de las manos y la distancia a la que lo hace. Si esto no es posible, se determina si el ojo examinado puede percibir la existencia de una fuente luminosa y proyectar la procedencia del estímulo luminoso.

En la **Tabla IV.2.** se muestra la interpretación según los resultados del examen de AV².

Tabla IV.2. Interpretación de resultados de la prueba de AV.

Agudeza visual		Interpretación	Comentarios
Sistema métrico	Sistema Decimal		
20/20	1	Visión normal	
20/25 a 20/60	0,8 a 0,3	Visión cercana a lo normal	El paciente con esta visión puede desempeñarse laboralmente bien.
20/80 a 20/160	0,25 a 0,125	Visión moderadamente baja	El paciente con esta visión puede desempeñarse socialmente bien y realizar una lectura aceptable; sin embargo, la visión para conducir o para llevar a cabo labores de responsabilidad es insuficiente.
20/200 a 20/400	0,1 a 0,05	Visión baja. Ceguera legal	El paciente con esta visión tiene dificultades en su conducta social y su lectura es deficiente.
Cuenta dedos a menos de 3m y a más de 1m		Visión baja profunda	El sujeto con esta visión difícilmente se desempeña en su entorno. La lectura es muy difícil y eventualmente se consigue con magnificación. La escritura Braille le es útil.
Cuenta dedos a menos de 1m o percibe movimientos de mano		Ceguera parcial	El paciente es ciego funcional y requiere rehabilitación ya que es incapaz de valerse por sí mismo.
Percibe y proyecta luz		Ceguera	El paciente es incapaz de valerse por sí mismo.
No percibe luz		Ceguera total	El sujeto es incapaz de mejorar visualmente; tiene que apoyarse en otros sentidos.

Según la OMS, se habla de **baja visión** – también denominada visión parcial o visión subnormal – cuando hay una AV inferior o igual a 0,3 (20/60) en el ojo de mejor visión después de tratamiento y/o refracción, y con un resto visual potencialmente utilizable para la planificación y la ejecución de tareas.

En nuestro país se considera **ceguera legal** aquellos pacientes con una AV corregida inferior a 20/200 (0,1), o con un campo visual inferior a 10º en el ojo de mejor visión. Este concepto está ligado a ayudas sociales (incapacidad), y no implica que el individuo sea funcionalmente ciego.

En los dos centros en los que se realizó este estudio los optotipos empleados en el examen de las AV son cartillas de Snellen. En el centro 2 se emplea una única cartilla disponible en todas las consultas del Servicio de Oftalmología (**Figura IV.4.**).

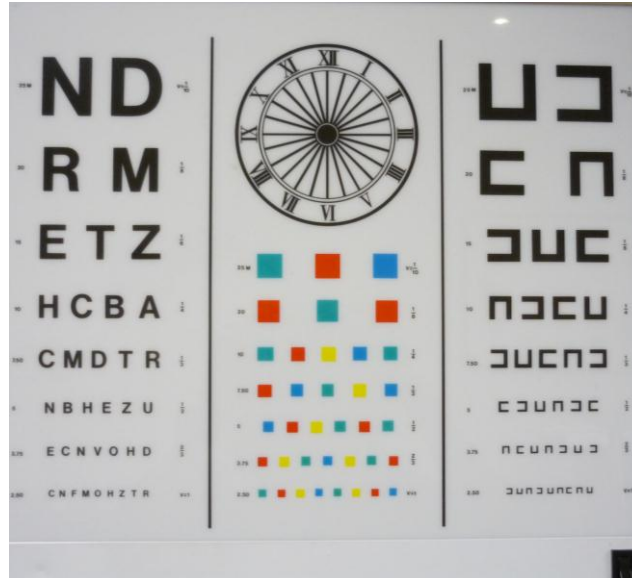


Figura IV.4. Optotipo de Snellen. Centro Hospitalario 2.

En el centro 1, disponen de distintas cartillas, unas fijas y otras proyectadas (**Figuras IV.5.1. y IV.5.2.**) dependiendo de la consulta del Servicio de Oftalmología en la que se realice el examen:

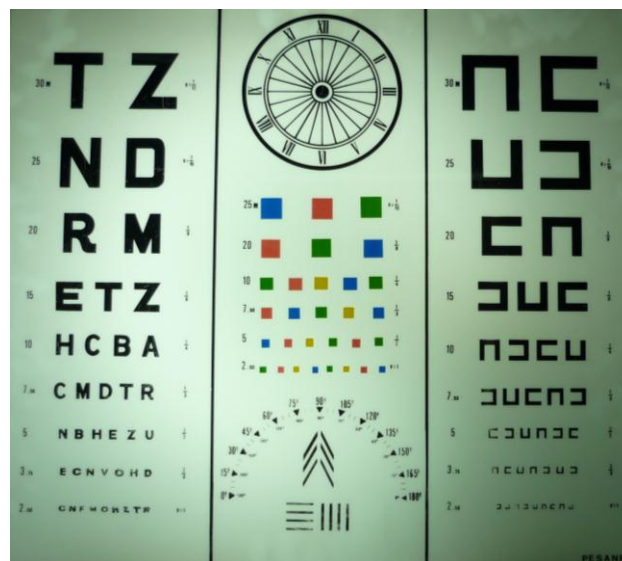


Figura IV.5.1. Optotipo de Senellen. Centro Hospitalario 1.

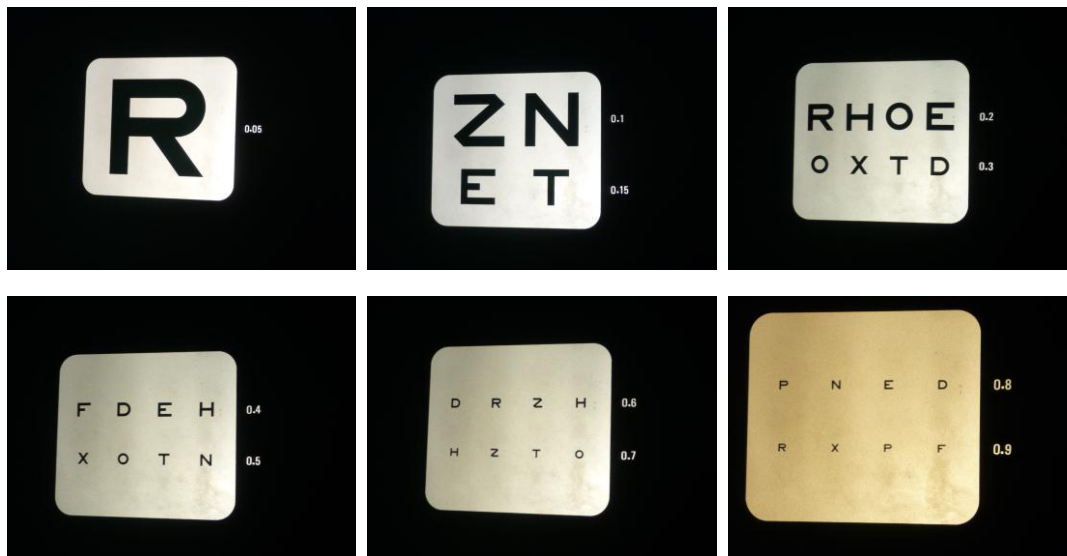


Figura IV.5.2. Optotipo de Snellen Proyectado. Centro Hospitalario 1.

IV.4.1.B. Registro y análisis de la agudeza visual (AV).

En este estudio se registró la AV máxima corregida (best corrected visual acuity o BCVA) del ojo afectado de DMAE, con corrección óptica y/o estenopeco de todos los pacientes en distintos momentos:

- Antes del inicio del tratamiento antiangiogénico y se denominó **BCVA Basal**.
- Tras las tres primeras dosis de tratamiento y se denominó **BCVA 3**.
- Antes y después de cambios de tratamiento antiangiogénico.
- Al final del periodo del estudio y se denominó **BCVA Final**.

Se anotaron las BCVA diferenciándose dos grupos:

1. Pacientes con BCVA comprendida entre 1 y 0,1 en la escala de Snellen.
2. Pacientes con AV no medibles con los optotipos convencionales o AV no numéricas. En las que se tabularon las siguientes medidas:
 - A. Cuenta dedos (CD) a 3 metros (m)
 - B. CD a 2,5 m
 - C. CD a 2 m
 - D. CD a 1,5 m
 - E. CD a 1 m
 - F. CD a 0,5 m
 - G. CD a diferentes distancias en centímetros (a 15, 20,30, 50 o 75 cm) y se agruparon como pacientes que cuentan dedos a menos de medio metro.

H. Movimiento de las manos (MM), pacientes que únicamente perciben el movimiento de las manos.

Las AV no numéricas se codificaron en variables numéricas según la tabla de "Clasificación de la alteración visual. Según la OMS"¹¹². (**Figura IV.6.**).

<i>Categoría de alteración visual</i>	<i>Agudeza visual (mejor corregida)</i>
Visión reducida: 1:	6/18
	3/10 (0,3)
	20/70
2:	6/60
	1/10 (0,1)
	20/200
Ceguera: 3	3/60 (conteo dedos a 3 m)
	1/20 (0,05)
	20/400
4	1/60 (conteo dedos a 1 m)
	1/50 (0,02)
	5/300
5	No hay percepción de luz

Figura IV.6. Clasificación de la alteración visual según la OMS.

En la **Tabla IV.3.** se muestran los valores decimales fijados a cada AV no numérica. Se asignaron valores proporcionales entre los valores originales de la OMS (0,05 y 0,020) y para AV menores de 0,02 se asignaron dos nuevos valores, 0,015 y 0,010.

Así se obtuvieron agudezas visuales decimales de todos los pacientes estudiados.

Tabla IV.3. Tabla de conversión de AV no numéricas en AV decimales.

<i>AV Original</i>	<i>AV Codificada</i>
CD a 3 m*	0,050
CD a 2,5 m	0,045
CD a 2 m	0,035
CD a 1,5 m	0,025
CD a 1 m*	0,020
CD a 0,5 m	0,015
CD a menos de 0,5 m	0,015
Movimientos de las manos	0,010

* Según OMS.

Al finalizar el periodo del estudio, se establecieron comparaciones para cada grupo de tratamiento, así como entre los dos fármacos. Asimismo, se estudiaron las diferencias en los valores medios de BCVA: tras las tres primeras dosis, cambios de tratamientos y al final del estudio.

Tras analizar todos los casos se estudiaron distintas situaciones que dieron lugar a tres subanálisis:

1. Subanálisis 1: pacientes con BCVA Basal medible en optotipo de Snellen.
2. Subanálisis 2: pacientes con BCVA Basal entre 0,1 y 0,4 incluidos y tiempo entre las tres primeras administraciones menor a 60 días.
3. Subanálisis 3: pacientes con BCVA Basal no medible en optotipo de Snellen.

Para poder comparar nuestros resultados con otros estudios similares se agruparon los datos según dos criterios: 1) Por rango de AV y; 2) En función de la variación en el número de líneas EDTRS leídas durante el tratamiento.

1) *Clasificación por Rangos de Visión*^{60,64-66}.

Los resultados obtenidos se clasificaron en tres rangos de visión:

- 1. $\leq 20/200$.** Porcentaje de pacientes con AV menor o igual a 0,1 en la escala de Snellen.
- 2. (20/200, 20/40).** Porcentaje de pacientes con AV entre 0,2 y 0,4 en la escala de Snellen.
- 3. $\geq 20/40$.** Porcentaje de pacientes con AV mayor o igual a 0,5 en la escala de Snellen.

2) *En función de la variación en el número de líneas EDTRS leídas durante el tratamiento*^{60,64-66}.

Para convertir las AV decimales en LogMAR se seleccionaron aquellos pacientes cuyas BCVA Basales se encontraran entre 0,1 y 1 decimal de Snellen. La **Tabla IV.4.** muestra como se realizó la conversión.

Tabla IV.4. Conversión de AV decimales en líneas EDTRS

Decimal de Snellen	LogMAR	Líneas
0,10	1,0	1
0,13	0,9	2
0,17	0,8	3
0,20	0,7	4
0,25	0,6	5
0,30	0,5	6
0,33	0,5	6
0,40	0,4	7
0,50	0,3	8
0,60	0,2	9
0,67	0,2	9
0,70	0,2	9
0,80	0,1	10
0,90	0,0	11
1,00	0,0	11

Un cambio mayor o igual a 15 letras EDTRS (3 líneas) en la AV se considera clínicamente significativo porque 15 letras representan el doble del ángulo de resolución⁸¹, y este dato es el que se usó como criterio de eficacia principal en los ensayos clínicos para la autorización de los distintos anti-VEGF comercializados para el tratamiento de DMAE. De esta forma, una vez que se asignaron los LogMAR y número de Líneas, se agruparon los pacientes en los siguientes grupos:

- 1. Pierden menos de tres líneas:** porcentaje de pacientes cuya diferencia entre el número de líneas antes y después del tratamiento sea mayor a -2, por lo tanto esta agrupación incluye aquellos que ganan más de 3 líneas.
- 2. Ganan tres o más líneas:** porcentaje de pacientes cuya diferencia entre el número de líneas antes y después del tratamiento sea mayor o igual a 3.
- 3. Pierden tres o más líneas:** porcentaje de pacientes cuya diferencia entre el número de líneas antes y después del tratamiento es igual o menor de -3.
- 4. Pérdida severa de visión:** porcentaje de pacientes cuya diferencia entre el número de líneas antes y después del tratamiento es igual o mayor a -6 (30 letras).
- 5. Cambio medio del número de líneas:** según la **Tabla IV.4.**

IV.4.1.C. Actividad de la MNVSR.

Durante la fase de recogida de datos se registraron los resultados de las exploraciones maculares (oftalmoscopio, angiografía y OCT): pigmentaciones anormales, neovascularización, hemorragias y exudados, así como la presencia de líquido y/o tejido intra y subretiniano de nueva formación y tejido debajo del epitelio pigmentario de la retina. Todos estos datos se refieren tanto a los observados en la visita de inicio como a los de las sucesivas revisiones.

IV.5. CALIDAD DE VIDA.

IV.5.1. OMS.

Tanto antes de iniciar tratamiento como al finalizar el periodo del estudio los pacientes fueron clasificados en tres grupos, según la clasificación de la OMS¹¹²:

- 1. BCVA > 0,3 o visión cercana a lo normal:** porcentaje de pacientes con BCVA mayor de 0,3 decimales de Snellen en el ojo tratado.
- 2. BCVA entre 0,3 y 0,1 incluidos o baja visión:** porcentaje de pacientes con BCVA entre 0,3 y 0,1 decimales de Snellen en el ojo tratado.
- 3. BCVA < 0,1 o ceguera legal:** porcentaje de pacientes con BCVA menor a 0,1 decimales de Snellen en el ojo tratado.

IV.5.2. Pérdidas de independencia.

Basándonos en el artículo publicado por Casado²², se asignó a cada valor de BCVA las dificultades que supone en el desarrollo de la vida diaria de una persona con esa visión (**Tabla IV.5.**). Se analizó en cada momento del estudio (Basal, visita 3 y Final) y para cada grupo de tratamiento.

Tabla IV.5. Pérdidas de independencia según AV.

<i>Agudeza Visual</i>	<i>Pérdidas de Independencia</i>
1,000	Sin dificultad
0,900	Sin dificultad
0,800	Sin dificultad
0,700	Sin dificultad
0,667	Dificultad en lectura, necesidad de lupas
0,600	Dificultad en lectura, necesidad de lupas
0,500	Dificultad en lectura, necesidad de lupas
0,400	Difilcultad en la conducción
0,333	Difilcultad en la conducción
0,300	Difilcultad en la conducción
0,250	Dificultad en lectura, necesidad de ayudas visuales
0,200	Dificultad en lectura, necesidad de ayudas visuales
0,167	Dificultad en lectura, necesidad de ayudas visuales
0,125	No concesión del carnet de conducir
0,050	Imposibilidad de cuidar de uno mismo
0,045	Imposibilidad total de lectura
0,035	Problemas de orientación y movilidad
0,025	Problemas de orientación y movilidad
0,020	Problemas de orientación y movilidad
0,015	Problemas de orientación y movilidad
0,010	Problemas de orientación y movilidad

IV.6. COSTE DEL TRATAMIENTO.

El coste unitario de cada fármaco se calculó basándonos en los precios a Febrero de 2011:

- PVL de ranibizumab 2,3mg/0,23mL 954,45€,
- PVL de bevacizumab:
 - Presentación de 100mg en 4mL, 341,71€.
 - Presentación de 400mg en 16mL, 1.272,89€.

A estos precios, según el Real Decreto de junio de 2010, se les aplicó un 7,5% de descuento. Y se sumó el IVA correspondiente a los medicamentos (4%).

Para la preparación de una jeringa con el volumen necesario para la administración de una dosis (0,15mL=3,75mg) de bevacizumab se precisa una manipulación, cuyo coste no se ha imputado en la valoración del tratamiento.

IV.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se realizó un análisis descriptivo de las diferentes variables utilizando media, desviación típica, mediana y cuartiles en las cuantitativas y valores absolutos y frecuencias relativas ya acumuladas en las cualitativas. Para los datos cuantitativos se comprobó el ajuste a la distribución normal mediante el test de Shaphiro-Wilk.

En las comparaciones de variables cuantitativas utilizamos pruebas estadísticas de t-student para muestras independientes y relacionadas, así como pruebas no paramétricas de Man-Whitney y Wilcoxon si las variables no cumplían los criterios de normalidad; para las variables cualitativas utilizamos pruebas de Ji-cuadrado, y Fisher. Se utilizó el modelo lineal general para el cálculo de regresión lineal múltiple. Para variables cuantitativas se efectuó el estudio de correlaciones Pearson.

Se calcularon intervalos de confianza al 95% y el nivel de significación estadística fue de 0,05. El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS 15.0

V. RESULTADOS

V.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.

V.1.1. Selección de los casos.

En el periodo comprendido entre enero de 2007 hasta diciembre de 2009 se examinaron todas las historias clínicas de aquellos pacientes que habían recibido el tratamiento farmacológico del estudio en los dos centros de la Comunidad de Madrid. Se revisaron 198 historias, de las cuales 163 cumplían los criterios de inclusión que requería nuestro estudio (diagnóstico de DMAE, tratamiento antiangiogénico intravítreo con al menos tres dosis de ranibizumab o bevacizumab y BCVA registrada al inicio del tratamiento, tras tres dosis del mismo y al final del estudio). Así no se incluyeron las 27 historias restantes que no cumplían alguno de estos criterios (**Figura V.1.**).

Los criterios de "no selección" para el análisis fueron:

- 14 Diagnósticos diferentes a la patología de estudio:
 - 9 Casos de coriorretinosis miópica.
 - 1 Pucker macular.
 - 1 Caso de retinopatía diabética.
 - 1 Caso de corioretinitis por toxoplasma.
 - 1 Caso de membrana neovascular secundaria a estrías angioideas.
 - 1 Caso de maculopatía de origen desconocido.
- 7 Casos donde los pacientes no habían recibido las tres dosis de fármaco antiangiogénico.
- 2 Casos en que el fármaco antiangiogénico empleado fue diferente a ranibizumab o bevacizumab.
- 4 Casos donde no se pudieron registrar los datos necesarios para realizar el análisis estadístico.

Ocho de los pacientes incluidos en el estudio presentaron DMAE húmeda en ambos ojos y recibieron tres dosis de tratamiento en cada ojo, de manera que 163 pacientes y 171 ojos tratados fueron el objeto del estudio.

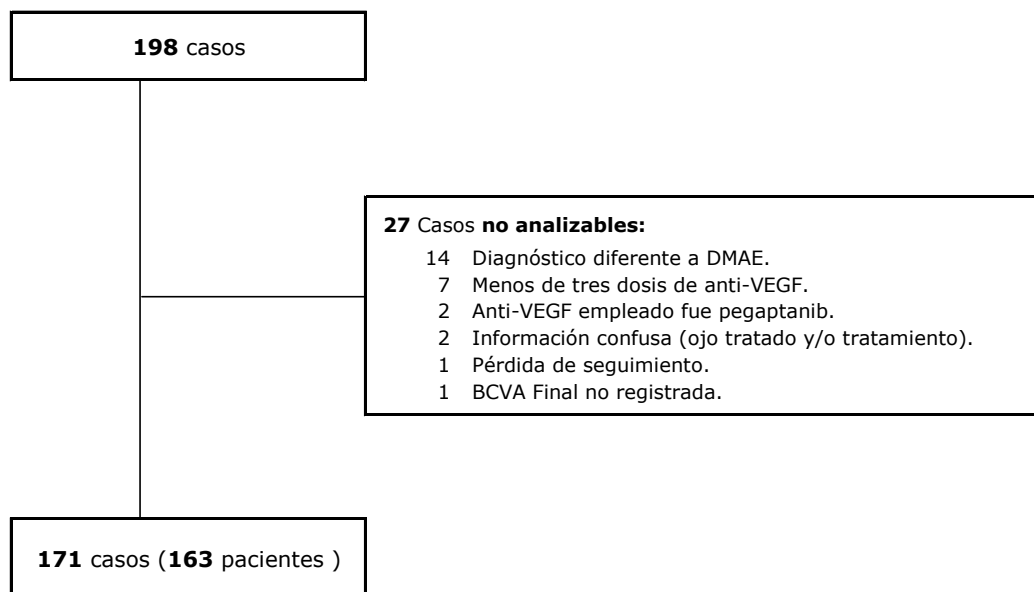


Figura V.1. Selección de pacientes.

V.1.2. Características generales.

En la **Tabla V.1.** se describen las características de la muestra estudiada tanto las demográficas como las clínicas Basales. La edad media de los pacientes fue de 76,8 años (rango=52-94). El 80,4% presentaba alguna comorbilidad al inicio de este estudio (por ejemplo, hipertensión en un 55,2%). En cuanto a sus antecedentes oftalmológicos el 68,7% había sido diagnosticado de cataratas en algún ojo, incluso en tres de los casos las cataratas se diagnosticaron durante el periodo del estudio. En la mitad de los casos la catarata había sido operada, cuatro de las operaciones se realizaron durante el periodo del estudio.

Tabla V.1. Características generales.

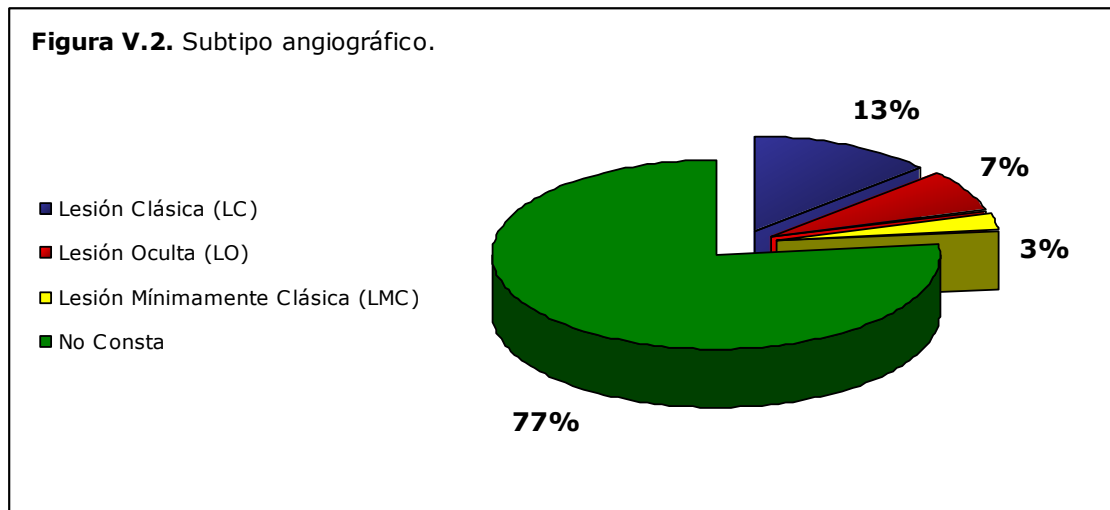
Variable			
Sexo - N (%)	Mujer	87	(53,4)
	Varón	76	(46,6)
Edad - M (ds)		76,8	(8,8)
Antecedentes personales			
Comorbilidades - N (%)	si	131	(80,4)
	no	14	(8,6)
	no consta	18	(11,0)
Número de Comorbilidades - M (ds)		2,5	(1,3)
Hipertensión - N (%)	si	90	(55,2)
	no	55	(33,7)
	no consta	18	(11,0)
Diabetes- N (%)	si	23	(14,1)
	no	125	(76,7)
	no consta	15	(9,2)
Antecedentes Oftalmológicos			
Catarata en algún ojo- N (%)	si	112	(68,7)
	no	50	(30,7)
	no consta	1	(0,6)
Catarata Operada(*)- N (%)	si	56	(50,0)
	no	52	(46,4)
	no consta	4	(3,6)
Otras Alteraciones Oculares- N (%)	si	22	(13,5)
	no	138	(84,7)
	no consta	3	(1,8)
Alteración Ocular(**)- N (%)	Glaucoma	10	(45,5)
	Amaurosis del Ojo Vecino	3	(13,6)
	Miopia	2	(9,1)
	Daltonismo	2	(9,1)
	Astigmatismo	1	(4,5)
	Esclerosis del Cristalino	1	(4,5)
	Epifora ambos ojos	1	(4,5)
	Ojo Seco	1	(4,5)
Hipertensión Ocular	1	(4,5)	

(*) del total de pacientes con cataratas

(**) del total de pacientes con alteraciones oculares

N=Numero M=Media ds=Desviación Estándar %=Porcentaje

Todos los casos fueron diagnosticados de DMAE neovascular. En tres de los ojos se identificaron además lesiones tipo Proliferación Angiomatosa Retiniana (RAP). En el 77% de las ocasiones el comportamiento de la neovascularización en la fluoroangiografía no fue descrito la historia clínica en el (**Figura V.2.**).



V.1.3. Características oftalmológicas.

En la **Tabla V.2.** se describe la situación oftalmológica de los pacientes estudiados antes de iniciar tratamiento antiangiogénico intravítreo. El 67,3% de la población en estudio presentaba algún grado de afectación macular en el ojo contrario: drusas (44,3%), alteración del epitelio pigmentario (10,4%), DMAE activa (16,5%) o evolucionada (28,7%). Un 65,5% presentaba cataratas en el ojo afectado de DMAE húmeda. En cuanto al examen de la BCVA Basal, 126 pacientes pudieron distinguir las letras del optotipo de Snellen obteniendo una BCVA Basal media de 0,28 decimales de Snellen y 45 (26,3%) no pudieron distinguir las letras más grandes del optotipo. En la **Tabla V.3.** se describen sus AV.

Tabla V.2. Características oftalmológicas de la población estudiada.

Variable			
Ojo afectado dmae - N (%)	Ojo Derecho	87	(50,9)
	Ojo Izquierdo	84	(49,1)
Ojo Contrario Afectado - N (%)	si	115	(67,3)
	no	56	(32,7)
Afección(*) - N (%)	Drusas area macular	51	(44,3)
	Maculopatía Disciforme	33	(28,7)
	DMAE neovascular	14	(12,2)
	Alteración del Epitelio Pigmentario en Área Macular	12	(10,4)
	DMAE Húmeda tratada con anti-vegf	5	(4,3)
Catarata en el ojo afectado de DMAE - N (%)	si	112	(65,5)
	no	59	(34,5)
Catarata Operada(**) - N (%)	si	60	(53,6)
	no	52	(46,4)
BCVA Basal - N (%)	Medible en Optotipo de Snellen	126	(73,7)
	No Medible en Optotipo de Snellen	45	(26,3)
Agudeza visual Con Optotipo Pretratamiento - M (ds)	Decimales de Snellen	0,28	(0,17)
	logMAR	0,6	(0,3)
Agudeza Visual Total Pretratamiento - M (ds)	Decimales de Snellen	0,21	(0,19)

(*) del total de casos con ojo contrario afectado

(**) del total de casos con catarata en el ojo afectado

N=Numero M=Media ds=Desviación Estándar %=Porcentaje

Tabla V.3. BCVA Basal no medible en optotipo.

	N =45	Porcentaje
Cuenta Dedos a 3 Metros	1	2,2
Cuenta Dedos a 2,5 Metros	2	4,4
Cuenta Dedos a 2 Metros	13	28,9
Cuenta Dedos a 1,5 Metros	7	15,6
Cuenta Dedos a 1 Metro	10	22,2
Cuenta Dedos a 0,5 Metros	3	6,7
Cuenta Dedos a menos de medio metro	8	17,8
Movimiento Manos	1	2,2

V.2. TRATAMIENTO ANTIANGIOGÉNICO. RANIBIZUMAB *versus* BEVACIZUMAB.

V.2.1. Características generales.

Un 42,1% de los ojos afectados de DMAE húmeda fue tratado con ranibizumab intravítreo, el 57,9% restante con bevacizumab. En la **Tabla V.4.** se comparan las características demográficas y clínicas basales de los dos grupos de tratamiento.

Entre los dos grupos de tratamiento se encontraron diferencias estadísticamente significativas relacionadas con la edad ($p < 0,001$), la composición de la lesión ($p=0,025$) y la catarata operada ($p = 0,005$). La edad media del grupo tratado con ranibizumab fue de 73,7 años (rango=52-91) y el 50% tenía una edad comprendida entre 50 y 74 años. Los pacientes tratados con bevacizumab tenían una media de edad de 79,1 años (rango = 59-94) y un 72% era mayor de 75 años. La composición de la lesión se reflejaba con mayor frecuencia en el centro 1, mientras que en el centro 2 no se solía incluir en la historia clínica (87,9% no consta), sin embargo en este centro sí se registraban las lesiones tipo RAP identificándose en tres ocasiones. Un 64,6 % de los ojos tratados en el centro 2 estaba afectado de cataratas, de éstas un 64,1% habían sido operadas (cuatro operaciones se realizaron durante el periodo del estudio); en el centro 1 el 73,6% presentaron cataratas al inicio de este estudio y un 35,8% habían sido operadas.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en relación con el resto de variables. La mayoría de los ojos de ambos grupos no habían recibido tratamiento previo para DMAE, y la mayoría de los casos presentaba más de dos comorbilidades de media (55,6% de cada grupo presentaba hipertensión). En los dos grupos el porcentaje de pacientes con cataratas fue similar.

Tabla V.4. Características basales comparadas.

Variables		Centro 1 RANIBIZUMAB	Centro 2 BEVACIZUMAB	P
Número de Casos - N (%)		72 (42,1)	99 (57,9)	
Sexo - N (%)	Hombre	39 (54,2)	40 (40,4)	0,075
	Mujer	33 (45,8)	59 (59,6)	
Edad -Años - M (ds)	Media	73,7 (9,7)	79,1 (7,0)	< 0,001
Grupos de Edades - N (%)	50-64	16 (22,2)	3 (3,0)	< 0,001
	65-74	20 (27,8)	24 (24,2)	
	75-84	27 (37,5)	48 (48,5)	
	≥ 85	9 (12,5)	24 (24,2)	
Tratamiento Previo para DMAE - N (%)	no	65 (90,3)	89 (89,9)	0,574
	si	7 (9,7)	10 (10,1)	
Composición de la Lesión - N (%)	Lesión Clásica	19 (26,4)	4 (4,0)	0,025
	Lesión Oculta	8 (11,1)	4 (4,0)	
	Lesión Minimamente Clásica	4 (5,6)	1 (1,0)	
	Proliferación Angiomatosa Retiniana	0 (0,0)	3 (3,0)	
	No consta	41 (56,9)	87 (87,9)	
Comorbilidades - N (%)	si	61 (84,7)	75 (75,8)	0,199
	no	9 (12,5)	6 (6,1)	
	no consta	2 (2,8)	18 (18,2)	
Número de Comorbilidades - M (ds)		2,3 (1,3)	2,6 (1,3)	0,223
Hipertensión - N (%)	si	40 (55,6)	55 (55,6)	0,172
	no	30 (41,7)	26 (26,3)	
	no consta	2 (2,8)	18 (18,2)	
Diabetes - N (%)	si	9 (12,5)	16 (16,2)	0,169
	no	63 (87,5)	66 (66,7)	
	no consta	0 (0,0)	17 (17,2)	
Cataratas - N (%)	si	53 (73,6)	64 (64,6)	0,522
	no	19 (26,4)	34 (34,3)	
	no consta	0 (0,0)	1 (1,0)	
Catarata Operada(*) - N (%)	si	19 (35,8)	41 (64,1)	0,005
	no	33 (62,3)	20 (31,3)	
	no consta	1 (1,9)	3 (4,7)	
	Glaucoma	6 (54,5)	5 (41,7)	0,715
Otras Alteraciones Oculares - N (%)	si	11 (15,3)	12 (12,1)	0,200
	no	61 (84,7)	83 (83,8)	
	no consta	0 (0,0)	4 (4,0)	
Alteración Ocular(**) - N (%)	Miopia	1 (9,1)	1 (8,3)	0,715
	Hipertensión Ocular	1 (9,1)	0 (0,0)	
	Daltonismo	1 (9,1)	1 (8,3)	
	Astigmatismo	1 (9,1)	0 (0,0)	
	Amaurosis del Ojo Vecino	1 (9,1)	2 (16,7)	
	Ojo Seco	0 (0,0)	1 (8,3)	
	Esclerosis Cristalino	0 (0,0)	1 (8,3)	
	Epifora ambos ojos	0 (0,0)	1 (8,3)	
Examen AV				
BCVA Basal - M (ds)	Decimales de Snellen	0,24 (0,20)	0,20 (0,17)	0,132
BCVA Basal por Rango Visual - N (%)	≤ 20/200	28 (38,9)	42 (42,4)	0,726
	(20/200, 20/40)	34 (47,2)	47 (47,5)	
	≥ 20/40	10 (13,9)	10 (10,1)	
BCVA Basal - N (%)	Medible en Optotipo de Snellen	56 (77,8)	70 (70,7)	0,195
	No Medible en Optotipo de Snellen	16 (22,2)	29 (29,3)	
BCVA Basal Medible en Optotipo - M (ds)	Decimales de Snellen	0,30 (0,19)	0,27 (0,16)	0,267
	log MAR	0,5 (0,3)	0,6 (0,3)	0,288
	Lineas	5,2 (2,7)	4,5 (2,5)	0,180
BCVA Basal No Medible en Optotipo - M (ds)	Decimales de Snellen	0,03 (0,01)	0,03 (0,01)	0,707

(*) del total de pacientes con cataratas

(**) del total de pacientes con alteraciones oculares

N=Numero M=Media ds=Desviación Estandar %=Porcentaje en el grupo de tratamiento

En cuanto al examen basal de la BCVA (**Tabla V.4.**), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos. La BCVA Basal media fue de 0,24 decimales de Snellen en el grupo tratado con ranibizumab y de 0,20 en el grupo tratado con bevacizumab. El porcentaje de casos con BCVA Basal $\leq 20/200$ fue de 38,9% en los tratados con ranibizumab y de 42,4% en los tratados con bevacizumab. El porcentaje de ojos tratados con una BCVA Basal $\geq 20/40$ fue de 13,9% en el grupo de ranibizumab y de 10,1% en el grupo tratado con bevacizumab. Un 22,2% de los ojos tratados con ranibizumab no fue capaz de distinguir las letras más grandes del optotipo de Snellen en el examen de su BCVA Basal, y del grupo tratado con bevacizumab un 29,3% no pudo medirse en optotipo de Snellen. En el grupo tratado con ranibizumab los pacientes cuyas BCVA Basales fueron medibles en optotipo vieron 5,2 líneas EDTRS de media y el grupo tratado con bevacizumab 4,5 líneas de media.

V.2.2. Número de administraciones, intervalos de las mismas y tiempo de seguimiento.

Inicialmente todos los pacientes recibieron tres dosis del tratamiento antiangiogénico. El intervalo de administración de estas tres primeras dosis fue mayor y variable ($p < 0,001$) en el grupo tratado con bevacizumab. En el grupo tratado con ranibizumab la media del intervalo de tiempo transcurrido entre la primera y segunda dosis fue de un mes, en el grupo tratado con bevacizumab fue de tres meses llegando y en algunos casos pasaron casi dos años entre dichas dosis (rango = 27- 637).

El tiempo medio transcurrido entre la segunda y tercera dosis de tratamiento fue de un mes para el grupo tratado con ranibizumab y de tres meses para el grupo tratado con bevacizumab donde llegó a transcurrir hasta un año y medio en algunas ocasiones (rango = 22-570). El número de inyecciones intravítreas administradas a lo largo de todo el periodo del estudio fue mayor en el grupo tratado con bevacizumab, este grupo recibió una media de 4,1 inyecciones/ojo mientras que el grupo tratado con ranibizumab la media fue de 3,3. El tiempo medio de seguimiento fue de 17,9 meses para el grupo tratado con bevacizumab y de 13,4 meses para el grupo tratado con ranibizumab (**Tabla V.5.**).

Tabla V.5. Número de administraciones, intervalos de dosificación y tiempo de seguimiento.

	RANIBIZUMAB			BEVACIZUMAB			p
	Media	Desviación Estándar	Rango	Media	Desviación Estándar	Rango	
Intervalos de administración							
Días entre 1ª y 2ª Dosis	35,2	16,1	[21; 133]	96,9	87,1	[27; 637]	< 0,001
Días entre 2ª y 3ª Dosis	33,6	10,3	[21; 98]	106,7	90,3	[22; 570]	< 0,001
Número de inyecciones	3,3	0,7	[3; 6]	4,1	1,5	[3; 11]	< 0,001
Tiempo de seguimiento (meses)	13,4	8,3	[2,5; 34,1]	17,9	6,4	[3,3; 33,1]	< 0,001

V.3. CAMBIOS EN LA AGUDEZA VISUAL. RANIBIZUMAB *versus* BEVACIZUMAB.

V.3.1. Todos los casos.

V.3.1.A. Agudeza visual decimal.

Si comparamos los cambios en la BCVA entre los dos grupos de pacientes en tratamiento (**Tabla V.6.1.**) observamos que tras las tres primeras dosis de fármaco antiangiogénico la diferencia de BCVA 3 entre los dos grupos fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$). La BCVA 3 media es de 0,32 decimales de Snellen en el grupo tratado con ranibizumab y de 0,17 decimales de Snellen en el grupo tratado con bevacizumab lo que representa una diferencia de 0,15 decimales entre ambos grupos (IC 95%: 0,08; 0,22). Al finalizar el periodo del estudio vemos como la diferencia entre las BCVA Finales, 0,11 (IC 95%: 0,04; 0,17, $p = 0,001$) disminuyó, siendo la BCVA Final de 0,26 y 0,15 decimales de Snellen para ranibizumab y bevacizumab respectivamente.

Tabla V.6.1. Cambios en BCVA de todos los casos.

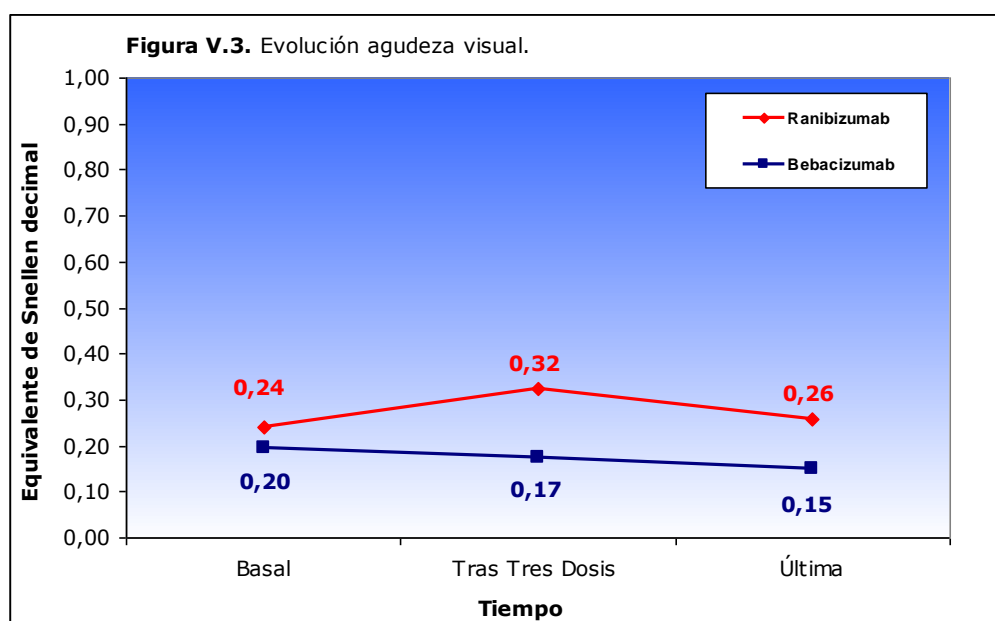
	RANIBIZUMAB (N= 72)	BEVACIZUMAB (N= 99)	Diferencia: [ranibizumab - bevacizumab]		
			Media	Intervalo de confianza 95% para la diferencia	p
BCVA Basal					
Decimales de Snellen	0,24	0,20	0,04	[-0,01; 0,10]	0,132
BCVA 3					
Decimales de Snellen	0,32	0,17	0,15	[0,08; 0,22]	< 0,001
BCVA Final					
Decimales de Snellen	0,26	0,15	0,11	[0,04; 0,17]	0,001

Si comparamos los cambios de BCVA dentro del mismo grupo de tratamiento (**Tabla V.6.2.**) vemos que los ojos tratados con ranibizumab experimentaron un aumento medio de 0,08 decimales de Snellen tras las tres primeras dosis (IC 95%: 0,03; 0,13, $p=0,001$) y sin embargo al final del periodo del estudio esta diferencia dejó de ser significativa, 0,02 (IC 95%: -0,04; 0,07, $p=0,518$). En la evolución de la BCVA de los ojos tratados con bevacizumab no existen diferencias estadísticamente significativas ($p=0,155$) entre la BCVA Basal y BCVA 3, siendo de -0,02 (IC 95%: -0,05; 0,01); la BCVA Final media disminuyó 0,05 decimales de Snellen al finalizar el periodo del estudio (IC 95%: -0,08; -0,01, $p=0,008$). Así las BCVA en este grupo se mantuvieron en una primera fase y tras las tres primeras dosis disminuyeron su valor medio.

Tabla V.6.2. Diferencia de medias para cada línea de tratamiento.

	Diferencia: BCVA 3 - BCVA Basal			Diferencia: BCVA Final - BCVA Basal		
	Media	Intervalo de confianza 95% para la diferencia	p	Media	Intervalo de confianza 95% para la diferencia	p
Ranibizumab						
Decimales de Snellen	0,08	[0,03; 0,13]	0,001	0,02	[-0,04; 0,07]	0,518
Bevacizumab						
Decimales de Snellen	-0,02	[-0,05; 0,01]	0,155	-0,05	[-0,08; -0,01]	0,008

Representando la evolución en la BCVA durante este estudio tras las distintas dosis de fármaco (**Figura V.3.**), observamos en el grupo tratado con ranibizumab una mejoría inicial seguida de un mantenimiento de sus BCVA Basales y, que la tendencia del grupo tratado con bevacizumab, si bien inicialmente mantiene sus BCVA tras las tres primeras dosis del fármaco, es de una disminución progresiva a lo largo del tiempo hacia valores inferiores a los iniciales.



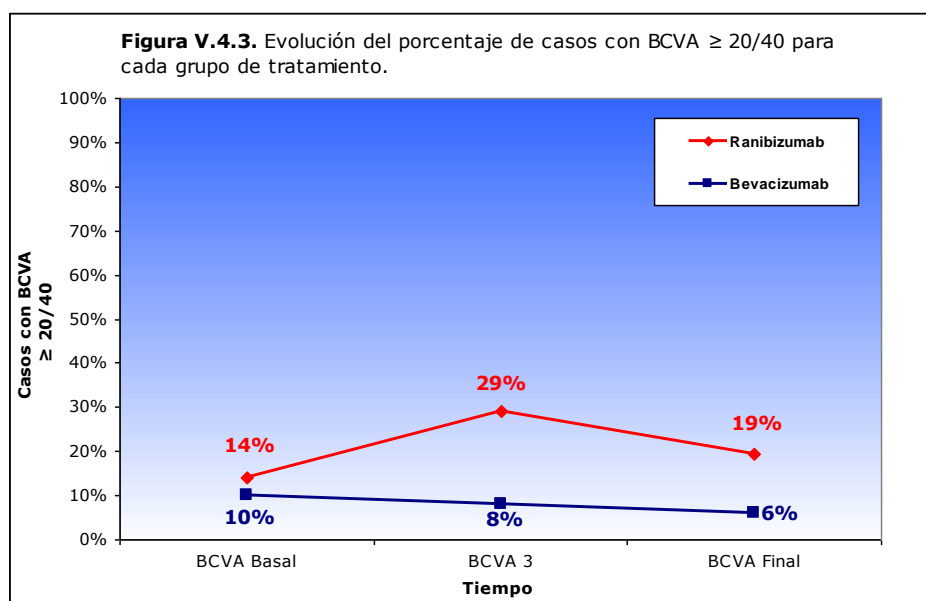
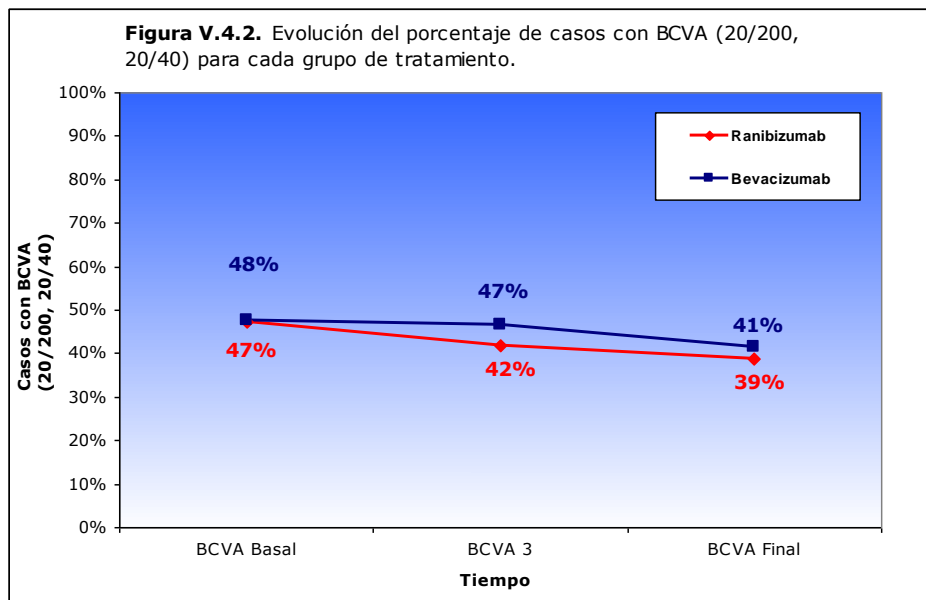
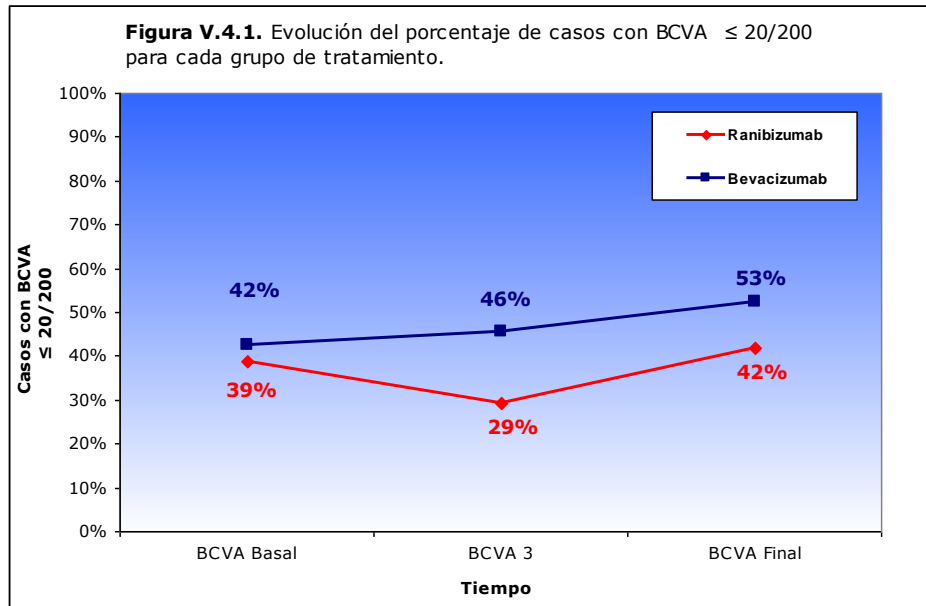
V.3.1.B. Rangos visuales.

En la **Tabla V.7.** se muestran los cambios en la BCVA agrupados en tres rangos de visión: $\leq 20/200$; entre 20/200 y $\geq 20/40$. Tras las tres primeras dosis de tratamiento se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p= 0,001$), el porcentaje de casos con BCVA $\leq 20/200$ fue de 29,2% para ranibizumab y 45,5% para bevacizumab. En cuanto al porcentaje de casos con BCVA $\geq 20/40$ fue de 29,2% para ranibizumab y 8,1% para bevacizumab. Al finalizar el periodo del estudio, las diferencias entre ambos grupos fueron menores aunque siguieron siendo estadísticamente significativas ($p = 0,024$), de forma que un 41,7% de casos tratados con ranibizumab y un 52,5% de los tratados con bevacizumab tuvieron un BCVA Final $\leq 20/200$. En cuanto a los casos con BCVA Final $\geq 20/40$ fue de 19,4% para el grupo de ranibizumab y 6,1% para el de bevacizumab.

La representación gráfica de los cambios en los porcentajes para cada grupo de visión y grupo de tratamiento se muestran en las **Figuras V.4.1., V.4.2. y V.4.3..**

Tabla V.7. Cambios de BCVA por rango visual.

	RANIBIZUMAB		BEVACIZUMAB		p
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	
BCVA Basal					
$\leq 20/200$	28	38,9	42	42,4	0,726
(20/200, 20/40)	34	47,2	47	47,5	
$\geq 20/40$	10	13,9	10	10,1	
BCVA 3					
$\leq 20/200$	21	29,2	45	45,5	0,001
(20/200, 20/40)	30	41,7	46	46,5	
$\geq 20/40$	21	29,2	8	8,1	
BCVA Final					
$\leq 20/200$	30	41,7	52	52,5	0,024
(20/200, 20/40)	28	38,9	41	41,4	
$\geq 20/40$	14	19,4	6	6,1	



V.3.1.C. Rangos de los cambios de agudeza visual decimal.

En la **Tabla V.8.** se muestran los cambios en la BCVA decimal agrupados en tres grupos: los que mejoran su BCVA, los que mantienen su BCVA y los que empeoran su BCVA. Tras la administración de tres dosis de tratamiento el 79,2% de los ojos tratados con ranibizumab mejoró o mantuvo su BCVA. Este porcentaje fue de 60,6% en los tratados con bevacizumab. Al final del periodo del estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas ($p= 0,241$) en estos cambios, de forma que el 63,9% de los pacientes tratados con ranibizumab y el 52,5% de aquéllos tratados con bevacizumab conservó o mejoró su BCVA.

Tabla V.8. Cambios de BCVA decimal.

	RANIBIZUMAB			BEVACIZUMAB			p
	N	Porcentaje	Porcentaje Acumulado	N	Porcentaje	Porcentaje Acumulado	
[BCVA 3 - BCVA Basal]							
Mejora	39	54,2	54,2	39	39,4	39,4	0,033
No cambia	18	25,0	79,2	21	21,2	60,6	
Empeora	15	20,8	100,0	39	39,4	100,0	
[BCVA Final - BCVA Basal]							
Mejora	31	43,1	43,1	31	31,3	31,3	0,241
No cambia	15	20,8	63,9	21	21,2	52,5	
Empeora	26	36,1	100,0	47	47,5	100,0	

V.3.1.D. Análisis de Regresión Lineal Múltiple

Si se realiza un diagrama de dispersión (**Figura V.5.1.**) entre la BCVA Final y la edad del paciente en el momento del diagnóstico observamos que existe una tendencia lineal inversa entre las dos variables: a mayor edad al inicio del tratamiento menor será la BCVA obtenida al final del mismo ($r= -0,357$, $p<0.001$).

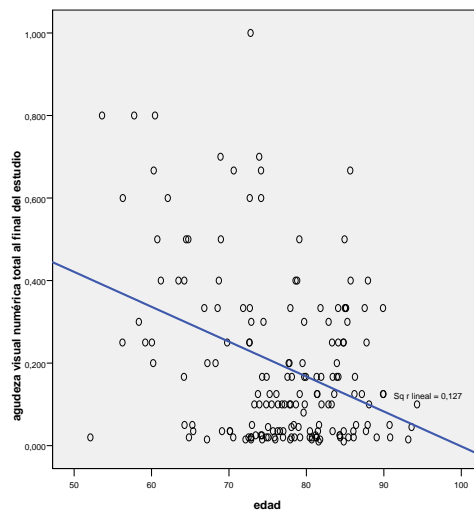


Figura V.5.1. Regresión lineal entre la BCVA Final y la edad del paciente.

Cuando el diagrama se realiza entre la BCVA Final y la BCVA Basal (**Figura V.5.2.**) observamos una tendencia lineal positiva entre las dos variables ($r= 0.464$, $p<0.001$).

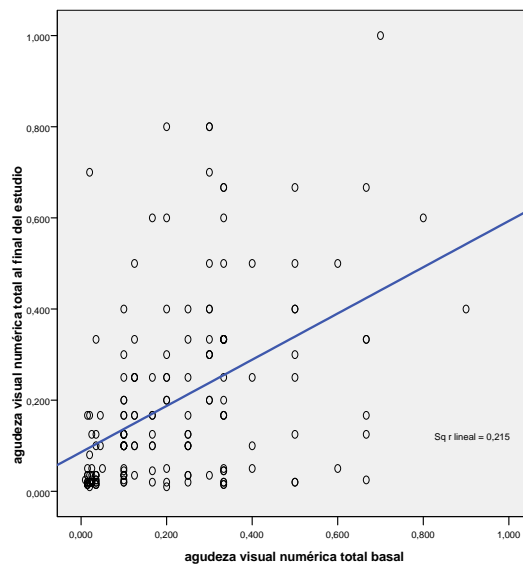


Figura 5.2. Regresión lineal entre la BCVA Final y la BCVA Basal.

Posteriormente se realizó una regresión lineal múltiple entre la BCVA Final y las variables correlacionadas con ella: edad, BCVA Basal y tipo de fármaco utilizado para tratar la DMAE y se observó (**Tabla V.9.1.**) que las variables edad y agudeza visual inicial se comportan como variables independientes para predecir la BCVA que tendrá el paciente al final del tratamiento. Así, la BCVA Basal con un parámetro $B=0.579$ (IC95% de 0.431; 0.726) y la edad con un parámetro $B=0.001$ (IC95% 0.000; 0,001) se muestran significativas ajustadas por el fármaco utilizado.

Por ejemplo: un paciente de 78 años con una agudeza visual inicial de 0,10, tendría al final de tratamiento una AV de 0,14 decimales de Snellen.

Tabla V.9.1. Regresión lineal múltiple entre la BCVA Final frente a la BCVA Basal y la edad.

	B	Intervalo de confianza 95% para la diferencia	p
BCVA Basal	0,579	[0,431; 0,726]	< 0,0001
Edad	0,001	[0,000; 0,001]	0,002

$R^2=0,581$

Cuando este análisis se realiza en función de la BCVA 3 (**Tabla V.9.2.**) observamos que las tres variables se muestran independientes para predecir la agudeza visual tras esta fase de carga.

Tabla V.9.2. Regresión lineal múltiple entre la BCVA 3 frente a la BCVA Basal, la edad y fármaco de estudio.

	B	Intervalo de confianza 95% para la diferencia	p
BCVA Basal	0,751	[0,611; 0,891]	< 0,0001
Edad	0,003	[0,001; 0,004]	< 0,0001
Fármaco (bevacizumab)	-0,078	[-0,134; -0,022]	0,007

$R^2=0,713$

En este caso el bevacizumab actúa negativamente sobre la BCVA 3, ya que su uso disminuye la AV en 0,078 decimales de Snellen y se comporta de forma independiente a la edad y a la BCVA Basal.

Por ejemplo: un paciente de 78 años con una agudeza visual inicial de 0,10, y tratado con bevacizumab tendría tras las tres primeras dosis del fármaco antiangiogénico una AV de 0,23 decimales de Snellen. Si en vez de bevacizumab hubiera sido tratado con ranibizumab, la AV hubiese sido de 0,31 decimales de Snellen.

Si realizamos el mismo análisis que en el caso anterior pero con los datos de aquéllos pacientes cuyo tiempo de administración entre las tres primeras dosis fue menor de 60 días (**Tabla V.9.3.**), observamos como las variables edad y agudeza visual inicial se comportan como variables independientes para predecir que BCVA tendrá el paciente al final del tratamiento pero no el fármaco.

Tabla V.9.3. Regresión lineal múltiple entre la BCVA 3 frente a la BCVA Basal, la edad y fármaco de estudio de casos cuyo tiempo de administración entre las tres primeras dosis fue menor de 60 días.

	B	Intervalo de confianza 95% para la diferencia	p
BCVA Basal	0,823	[0,611; 0,891]	< 0,0001
Edad	0,001	[0,000; 0,002]	0,005

R² = 0,702

V.3.2. Subanálisis 1: pacientes con BCVA Basal medible en optotipo de Snellen.

Se analizaron aquéllos casos cuyas BCVA Basales fueron medibles en Optotipo de Snellen: 56 ojos tratados con ranibizumab y 70 ojos tratados con bevacizumab cumplieron este criterio, por lo que fueron objeto de este primer subanálisis.

V.3.2.A. Agudeza visual decimal.

Comparando los cambios en la BCVA entre los dos grupos de tratamiento en aquéllos casos cuyas BCVA Basales fueron medibles en optotipo (**Tabla V.10.1.**) observamos, que tras las tres primeras dosis de fármaco antiangiogénico la diferencia de BCVA 3 entre los dos grupos fue de 0,17 decimales (IC 95%: 0,09; 0,24) y que al igual que en el conjunto de todos los datos fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$). La BCVA 3 fue de 0,39 decimales de Snellen de media en el grupo tratado con ranibizumab y de 0,22 decimales de Snellen en el grupo tratado con bevacizumab. Al finalizar el periodo del estudio la diferencia entre las BCVA Finales fue de 0,12 (IC 95%: 0,04; 0,19), es decir menor que la diferencia entre las BCVA 3 aunque siguió siendo estadísticamente significativa ($p = 0,002$); siendo la BCVA Final de 0,31 para el grupo tratado con ranibizumab y 0,19 para los tratados con bevacizumab.

Tabla V.10.1. Cambios en BCVA de casos con BCVA Basal medible en optotipo de Snellen.

	RANIBIZUMAB (N= 56)	BEVACIZUMAB (N= 70)	Diferencia:		
			[ranibizumab - bevacizumab]		
	Media	Media	Media	Intervalo de confianza 95% para la diferencia	p
BCVA Basal					
Decimales de Snellen	0,30	0,27	0,03	[-0,03; 0,10]	0,267
logMAR	0,6	0,6	-0,1	[-0,14; 0,04]	0,288
Lineas EDTRS	5,0	4,4	0,6	[-0,3; 1,6]	0,180
BCVA 3					
Decimales de Snellen	0,39	0,22	0,17	[0,09; 0,24]	< 0,001
logMAR	0,5	0,7	-0,2	[-0,3; -0,1]	< 0,001
Lineas EDTRS	6,4	4,3	2,1	[1,1; 3,0]	< 0,001
BCVA Final					
Decimales de Snellen	0,31	0,19	0,12	[0,04; 0,19]	0,002
logMAR	0,5	0,7	-0,2	[-0,3; -0,1]	0,001
Lineas EDTRS	6,0	4,1	1,9	[0,8; 2,9]	0,001

Si comparamos el efecto de cada fármaco sobre los cambios de BCVA en los casos cuyas BCVA basales fueron medibles en optotipo (**Tabla V.10.2.**), vemos que los ojos tratados con ranibizumab experimentaron un aumento medio de 0,09 decimales de Snellen (IC 95%: 0,03; 0,15) tras las tres primeras dosis ($p = 0,005$), pero que al final del periodo del estudio esta diferencia disminuye a 0,01 decimales de Snellen (IC 95%: -0,061; 0,073) dejando de ser significativa ($p = 0,860$), es

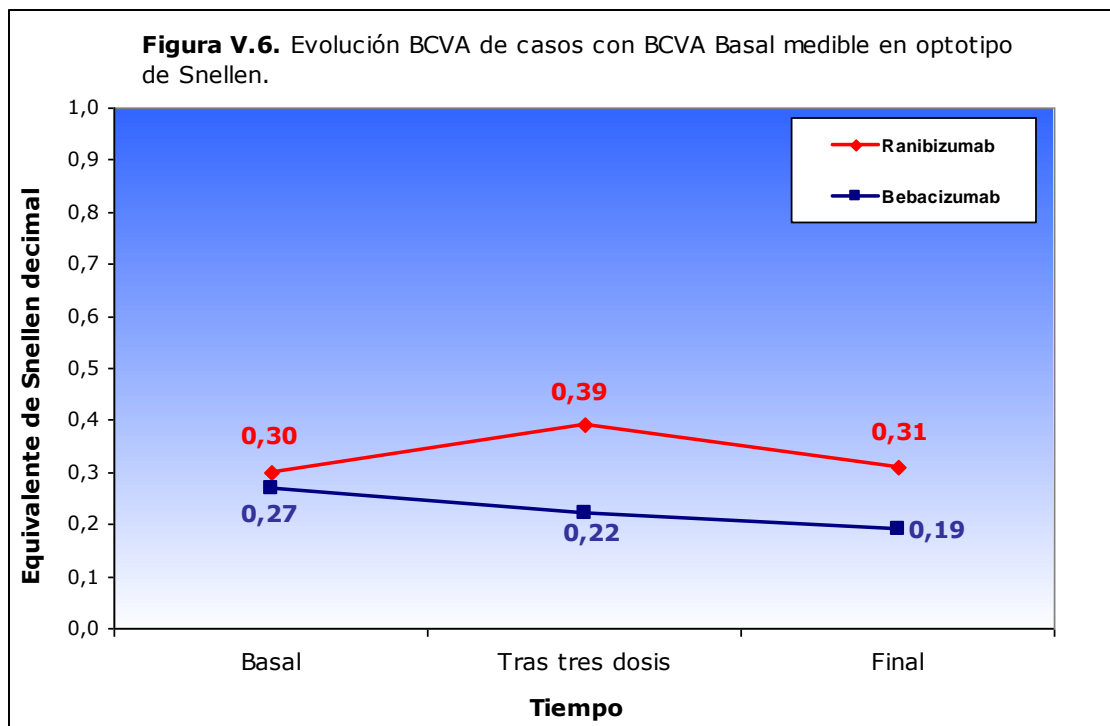
decir los valores de BCVA Final disminuyeron a valores similares a los valores de BCVA Basal.

Si por el contrario, observamos la evolución en la BCVA de los ojos tratados con bevacizumab vemos como ésta disminuye paulatinamente durante todo el periodo del estudio hasta valores situados por debajo de los valores iniciales con una diferencia de -0,08 decimales entre la BCVA Basal y Final (IC 95%: -0,12; -0,03, $p= 0,001$).

Tabla V.10.2. Diferencia de medias para cada línea de tratamiento en casos con BCVA Basal medible en optotipo de Snellen.

	Diferencia: BCVA 3 - BCVA Basal			Diferencia: BCVA Final - BCVA Basal		
	Media	Intervalo de confianza 95% para la diferencia	p	Media	Intervalo de confianza 95% para la diferencia	p
Ranibizumab (N=56)						
Decimales de Snellen	0,09	[0,03; 0,15]	0,005	0,01	[-0,061; 0,073]	0,860
Bevacizumab (N= 70)						
Decimales de Snellen	-0,05	[-0,09; -0,01]	0,027	-0,08	[-0,12; -0,03]	0,001

Representando la evolución en la BCVA durante el periodo del estudio del subanálisis 1 tras las distintas dosis de fármaco (**Figura V.6.**) observamos que el grupo tratado con ranibizumab, al igual que ocurre en el conjunto de todos los datos, experimenta una mejoría inicial seguida de un mantenimiento de sus BCVA Basales, y que la tendencia del grupo tratado con bevacizumab, a diferencia del conjunto de todos los datos, es hacia una disminución progresiva a valores inferiores a los iniciales.



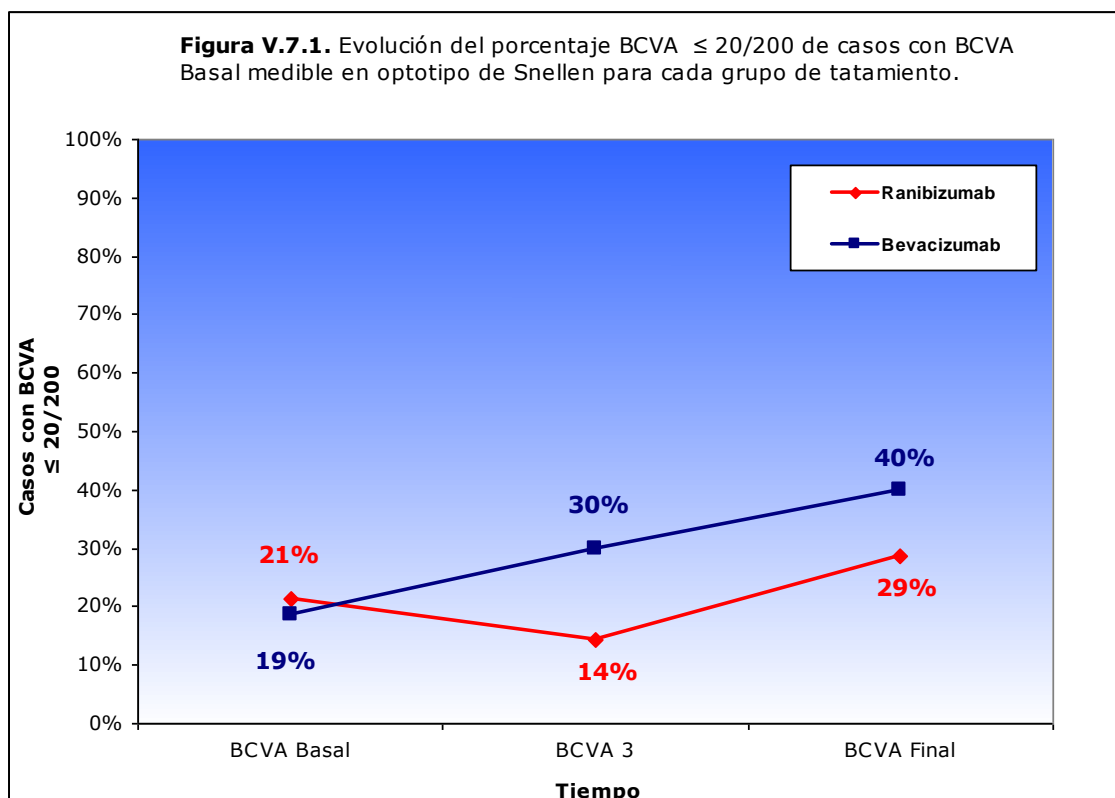
V.3.2.B. Rangos visuales.

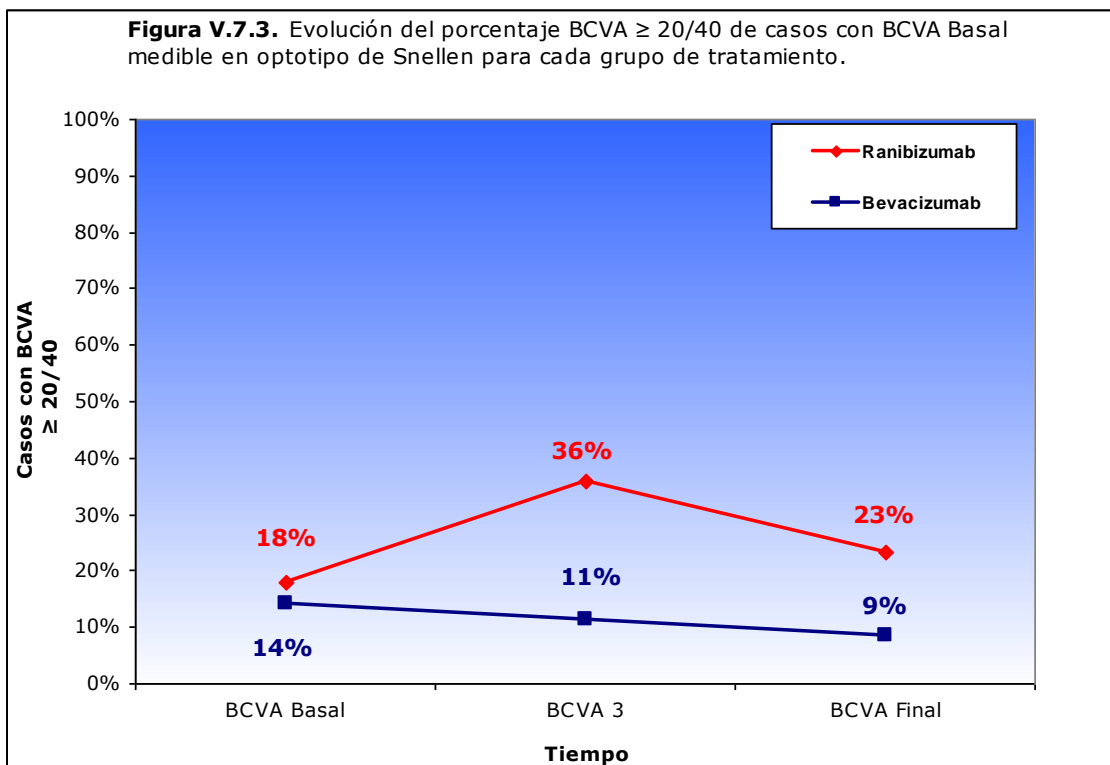
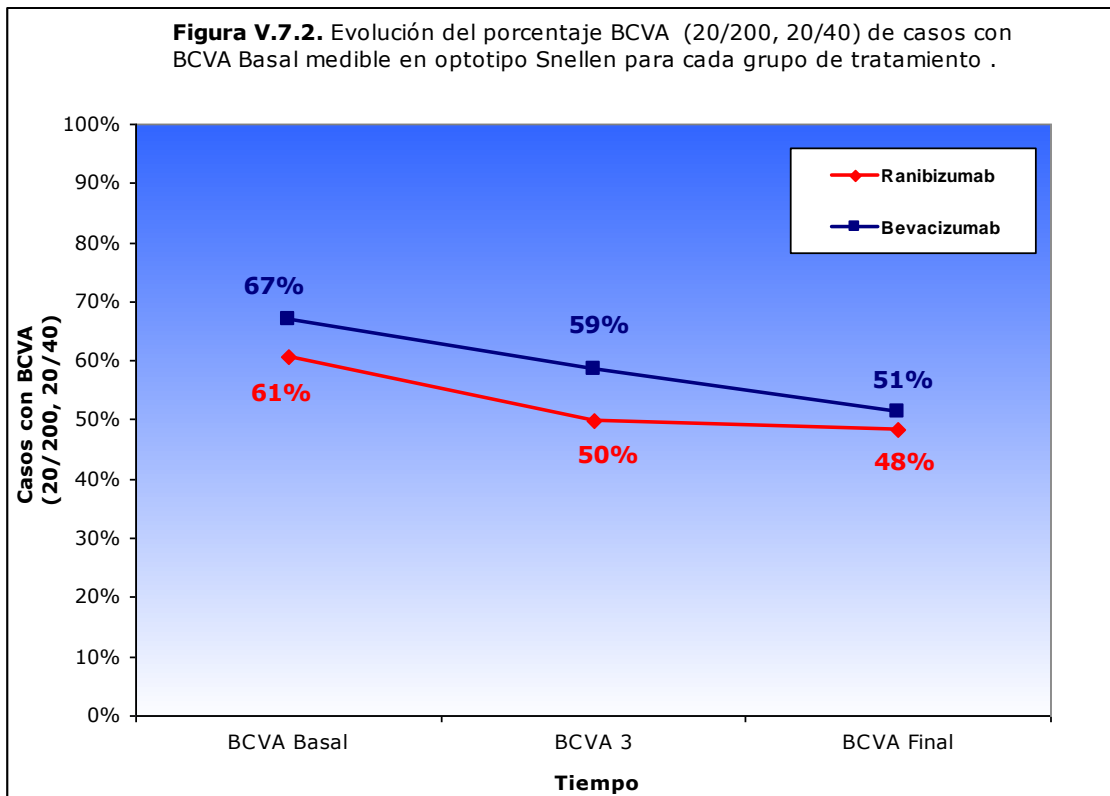
En la **Tabla V.11.** se muestran los cambios en la BCVA agrupados en rangos de visión de aquéllos casos cuyas BCVA Basales fueron medibles en optotipo. Tras las tres primeras dosis de tratamiento se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p= 0,002$). El porcentaje de casos con BCVA $\leq 20/200$, fue 14,3% para ranibizumab y 30% para bevacizumab. En cuanto al porcentaje de casos con BCVA $3 \geq 20/40$ fue 35,7% para ranibizumab y 11,1% para bevacizumab. Al finalizar nuestro estudio las diferencias entre los porcentajes por rango de BCVA siguieron siendo estadísticamente significativas ($p= 0,024$): el porcentaje de casos con BCVA Final $\leq 20/200$ fue mayor, siendo 28,6% para ranibizumab y 40% para bevacizumab, y el porcentaje de casos con BCVA Final $\geq 20/40$ fue menor en los dos grupos, siendo de 23,2% para ranibizumab y 8,6% para bevacizumab.

La representación gráfica de los cambios en los porcentajes para cada grupo de visión y grupo de tratamiento se muestran en las **Figuras V.7.1., V.7.2. y V.7.3..**

Tabla V.11. Cambios de BCVA por rango visual de casos con BCVA Basal medible en optotipo de Snellen.

	RANIBIZUMAB (N= 56)		BEVACIZUMAB (N=70)		p
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	
BCVA Basal					
≤ 20/200	12	21,4	13,0	18,6	0,749
(20/200, 20/40)	34	60,7	47,0	67,1	
≥ 20/40	10	17,9	10,0	14,3	
BCVA 3					
≤ 20/200	8	14,3	21,0	30,0	0,002
(20/200, 20/40)	28	50,0	41,0	58,6	
≥ 20/40	20	35,7	8,0	11,4	
BCVA Final					
≤ 20/200	16	28,6	28,0	40,0	0,024
(20/200, 20/40)	27	48,2	36,0	51,4	
≥ 20/40	13	23,2	6,0	8,6	





V.3.2.C. Líneas EDTRS.

Analizando las variaciones en el número de líneas EDTRS de cada grupo de tratamiento (**Tabla V.12.**) se observa, que tras las tres primeras dosis de fármaco, el porcentaje de mantenimiento o pérdida menor de tres líneas EDTRS fue similar en los dos grupos de tratamiento ($p=0,068$), siendo 91,1% para ranibizumab y 80% para bevacizumab. Al finalizar el periodo del estudio este porcentaje disminuyó en los dos grupos de ojos tratados, siendo de 80,4% para el grupo tratado con ranibizumab y 62,9% para el grupo tratado con bevacizumab. Como se puede ver las diferencias de estos porcentajes entre los dos grupos de tratamiento fueron estadísticamente significativas ($p=0,025$) (**Figura V.8.1.**).

El porcentaje de ojos tratados que ganó BCVA tras las tres primeras dosis fue mayor ($p=0,002$) en el grupo tratado con ranibizumab (30,4%) que en el de bevacizumab (8,6%), sin embargo, al final del periodo del estudio estos porcentajes disminuyeron en los dos grupos, no encontrándose significación estadística ($p= 0,100$) entre el grupo tratado con ranibizumab (21,4%) y aquellos que recibieron bevacizumab (11,4%) (**Figura V.8.2.**).

El porcentaje de pacientes que perdió más de tres líneas EDTRS al final del estudio fue mayor en el grupo de pacientes tratados con bevacizumab (37,1%) que en el grupo de pacientes tratados con ranibizumab (19,6%), aunque la pérdidas severas de visión se produjeron en los dos grupos de tratamiento de forma similar ($p=0,292$).

Comparando el cambio medio en el número de líneas EDTRS entre los dos grupos se observan diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,01$) durante todo el periodo del estudio. Al final del estudio este cambio fue de 0,8 líneas en los ojos tratados con ranibizumab y de -0,4 líneas en aquéllos tratados con bevacizumab. En la **Figura V.8.3.** podemos observar la evolución en el número medio de líneas para cada grupo de tratamiento.

Tabla V.12. Variación del número de líneas EDTRS durante el periodo de estudio en ojos con BCVA Basal medible en optotipo de Snellen.

	RANIBIZUMAB (N=56)		BEVACIZUMAB (N=70)		p
Tras Tres Dosis de Antiangiogénico					
Pérdida < 3 Líneas - N (%)	51	(91,1)	56	(80,0)	0,068
Ganancia ≥ 3 Líneas - N (%)	17	(30,4)	6	(8,6)	0,002
Pérdida ≥ 3 líneas - N (%)	5	(8,9)	14	(20,0)	0,068
Pérdida Severa de Visión - N (%)	2	(3,6)	5	(7,1)	0,322
BCVA 3 No Medible en Optotipo de Snellen - N (%)	-1	(-1,8)	0	(0,0)	0,142
Cambio medio de AV en Líneas - M (ds)	1,2	(2,9)	-0,2	(2,4)	< 0,001
Al final del Periodo de Estudio					
Pérdida < 3 Líneas - N (%)	45	(80,4)	44	(62,9)	0,025
Ganancia ≥ 3 Líneas - N (%)	12	(21,4)	8	(11,4)	0,100
Pérdida ≥ 3 líneas - N (%)	11	(19,6)	26	(37,1)	0,025
Pérdida Severa de Visión - N (%)	6	(10,7)	11	(15,7)	0,292
BCVA 3 No Medible en Optotipo de Snellen - N (%)	9	(16,1)	12	(17,1)	0,234
Cambio medio de AV en Líneas - M (ds)	0,9	(2,7)	-0,4	(2,7)	0,001

N=Numero M=Media ds=Desviación Estándar %=Porcentaje

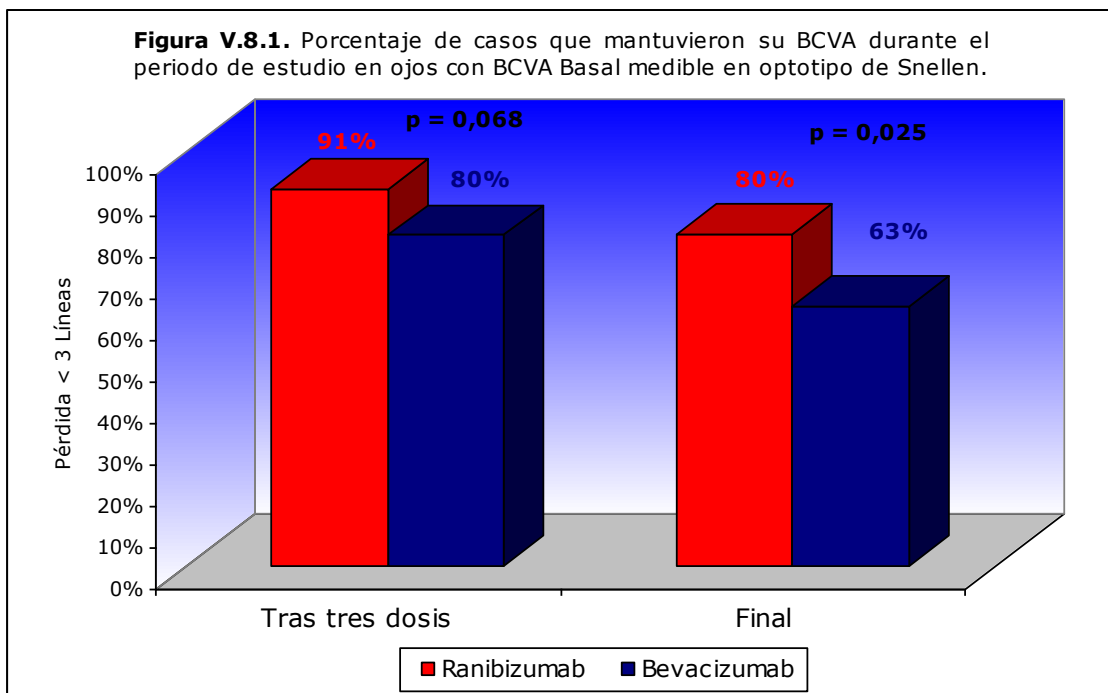


Figura V.8.2. Porcentaje de casos que ganaron BCVA durante el periodo de estudio en ojos con BCVA Basal medible en optotipo de Snellen.

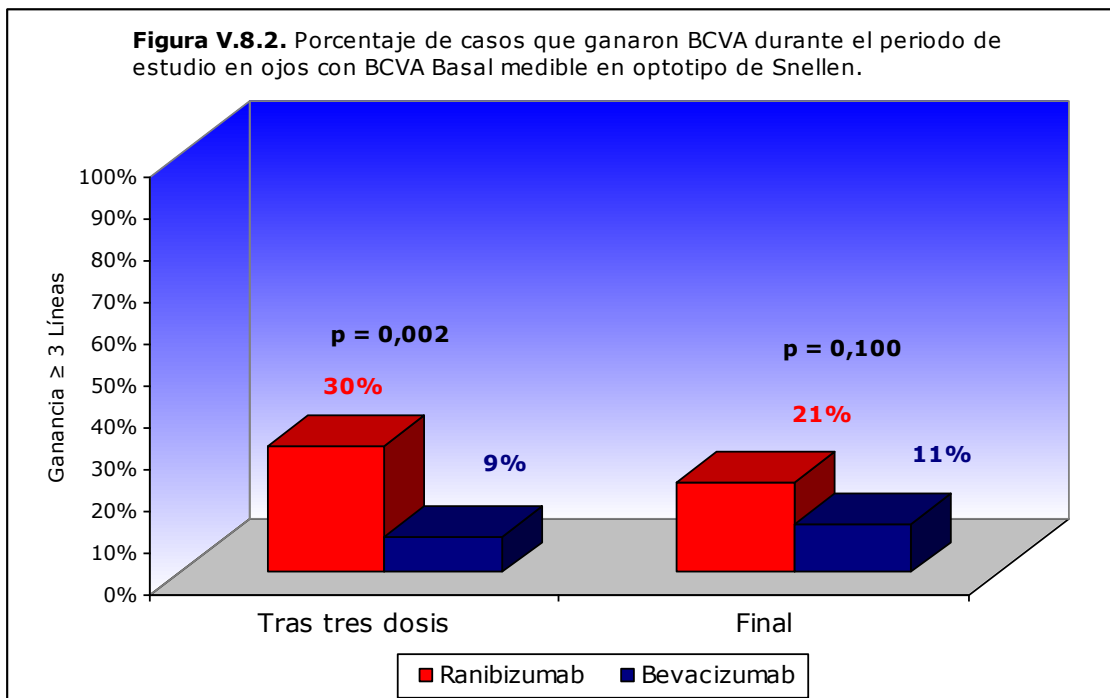
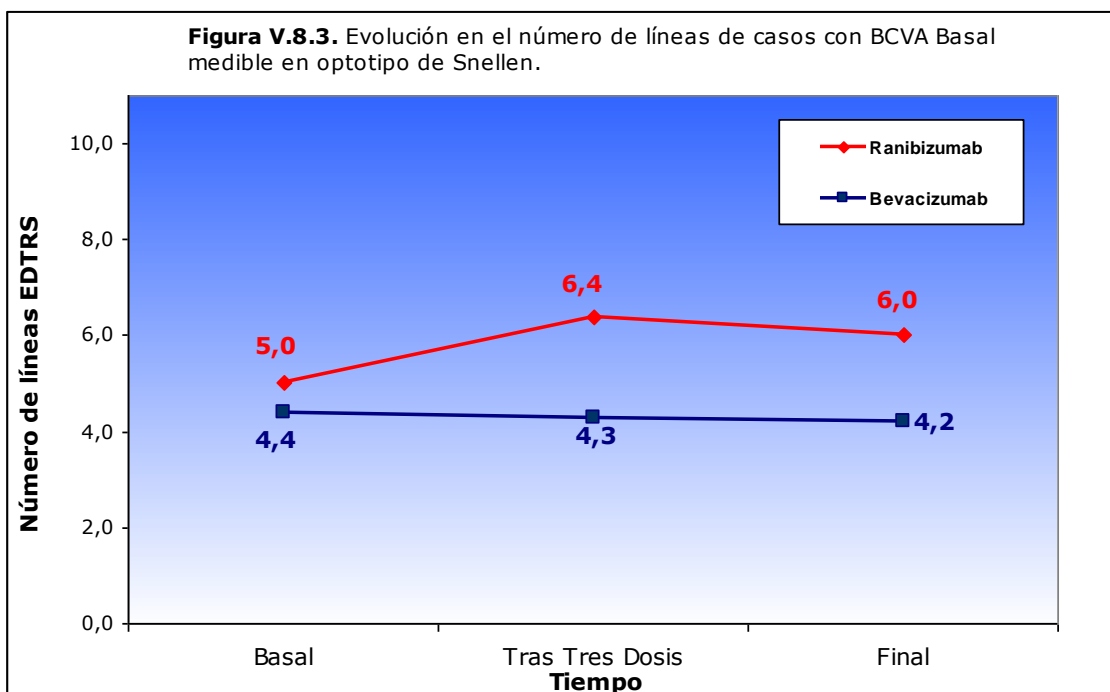


Figura V.8.3. Evolución en el número de líneas de casos con BCVA Basal medible en optotipo de Snellen.



V.3.3. Subanálisis 2: pacientes con BCVA decimal Basal entre 0,1 y 0,4 incluidos y tiempo entre las tres primeras administraciones menor a 60 días.

Se analizaron los casos cuyas BCVA Basales estuvieran comprendidas entre 0,1 y 0,4 decimales de Snellen, así como los casos en los que el tiempo transcurrido entre la administración de las tres primeras dosis hubiera sido inferior a 60 días. Se obtuvieron 45 ojos tratados con ranibizumab y 10 ojos tratados con bevacizumab que cumplieran este criterio, y por lo tanto objeto de este subanálisis.

V.3.3.A. Agudeza visual decimal.

Si comparamos los cambios en la BCVA entre los dos grupos de tratamiento de estos casos (**Tabla V.13.1.**) observamos que tras las tres primeras dosis de fármaco antiangiogénico la diferencia de BCVA 3 entre los dos grupos es de 0,21 decimales de Snellen (IC 95%: 0,11; 0,30), y al igual que en el conjunto de los datos fue estadísticamente significativa ($p < 0,001$). La BCVA 3 media fue de 0,36 decimales de Snellen en el grupo tratado con ranibizumab, y de 0,15 decimales de Snellen en el grupo tratado con bevacizumab. Al finalizar el periodo del estudio la diferencia entre las BCVA Finales disminuyó a 0,14 (IC 95%: 0,05; 0,24) aunque siguió siendo estadísticamente significativa ($p = 0,005$). La BCVA Final en decimales de Snellen fue de 0,29 para ranibizumab y 0,14 para bevacizumab.

Tabla V.13.1. Cambios en BCVA de casos con BCVA [0,1-0,4] y tiempo transcurrido entre las tres primeras dosis < 60 días.

	RANIBIZUMAB (N= 45)	BEVACIZUMAB (N= 10)	Diferencia:		
			[ranibizumab - bevacizumab]		
	Media	Media	Media	Intervalo de confianza 95% para la diferencia	p
BCVA Basal					
Decimales de Snellen	0,23	0,18	0,04	[-0,02; 0,11]	0,207
logMAR	0,7	0,8	-0,1	[-0,2; 0,1]	0,243
Lineas EDTRS	4,1	3,2	0,9	[-0,6; 2,4]	0,224
BCVA 3					
Decimales de Snellen	0,35	0,15	0,21	[0,11; 0,30]	< 0,001
logMAR	0,5	0,8	-0,3	[-0,5; -0,1]	0,006
Lineas EDTRS	6,0	3,1	2,9	[0,9; 4,9]	0,006
BCVA Final					
Decimales de Snellen	0,29	0,14	0,14	[0,05; 0,24]	0,005
logMAR	0,5	0,8	-0,2	[-0,4;-0,02]	0,035
Lineas EDTRS	5,7	3,3	2,4	[0,2; 4,5]	0,032

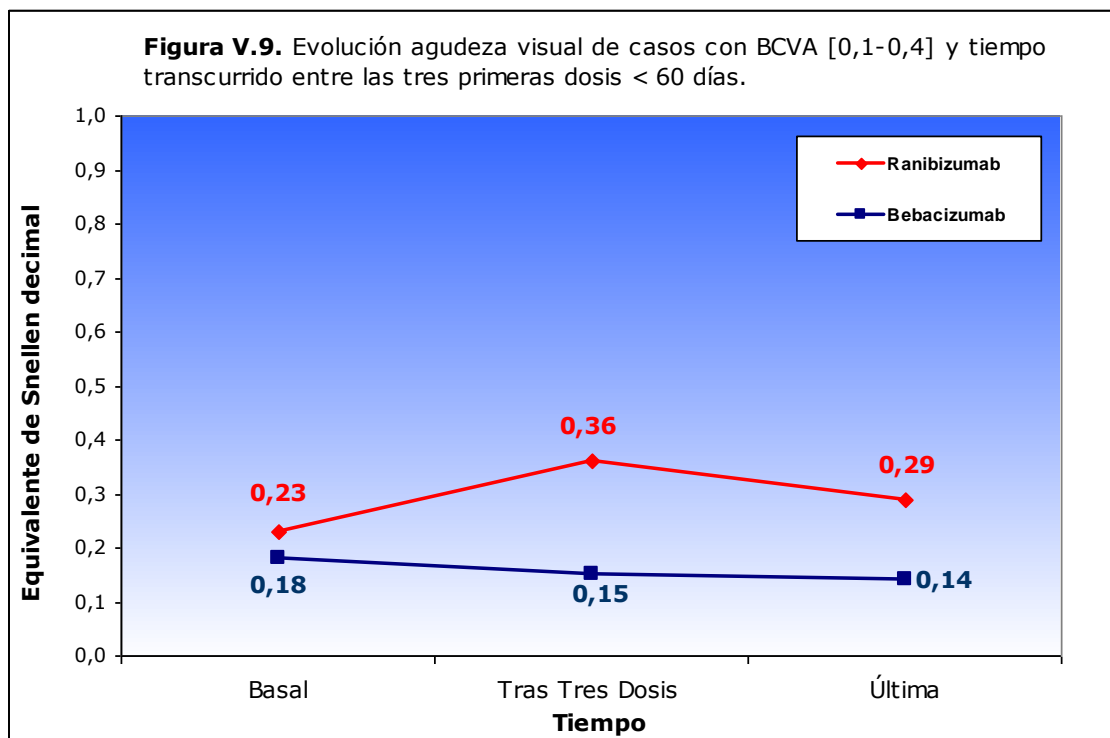
Comparando los cambios de BCVA dentro del mismo grupo de tratamiento (**Tabla V.13.2.**) vemos como los ojos tratados con ranibizumab experimentaron un aumento medio de 0,13 decimales de Snellen (IC 95%: 0,07; 0,19) tras las tres primeras dosis de fármaco ($p < 0,001$), y al final del periodo del estudio esta diferencia disminuye a 0,06 (IC 95%: -0,004; 0,13) dejando de ser significativa ($p=0,066$). En el grupo tratado con bevacizumab no se observaron cambios estadísticamente significativos de BCVA a lo largo de todo el periodo del estudio.

Tabla V.13.2. Diferencia de medias para cada línea de tratamiento de casos con BCVA [0,1-0,4] y tiempo transcurrido entre las tres primeras dosis < 60 días.

	Diferencia: BCVA 3 - BCVA 3 basal			Diferencia: BCVA final - BCVA basal		
	Media	Intervalo de confianza 95% para la diferencia	p	Media	Intervalo de confianza 95% para la diferencia	p
Ranibizumab (N=45)						
Decimales de Snellen	0,13	[0,07; 0,19]	< 0,001	0,06	[-0,004; 0,13]	0,066
Bevacizumab (N= 10)						
Decimales de Snellen	-0,03	[-0,12; 0,05]	0,386	-0,04	[-0,12; 0,04]	0,273

Representando la evolución en la BCVA durante el periodo del estudio del subanálisis 2 tras las distintas dosis de fármaco (**Figura V.9.**), observamos como el grupo tratado con ranibizumab, al igual que ocurre en el conjunto de todos los

datos, experimenta una mejoría inicial seguida de un mantenimiento de sus BCVA Basales. Sin embargo, la tendencia del grupo tratado con bevacizumab es a mantener sus BCVA Basales a lo largo del periodo del estudio.



V.3.4. Subanálisis 3: pacientes con BCVA Basal no medible en optotipo de Snellen.

En este subanálisis se estudiaron aquéllos casos cuyas BCVA Basales no fueron medibles en optotipo de Snellen por ser menor de 0,1. Se obtuvieron 16 ojos tratados con ranibizumab y 29 ojos tratados con bevacizumab que cumplieran este criterio, y por lo tanto objeto de este análisis.

Tras recibir tres dosis de tratamiento antiangiogénico mejoraron su BCVA hasta valores medibles en el Optotipo (**Tabla V.14.**) 4 casos del grupo tratado con ranibizumab y 11 casos del grupo tratado con bevacizumab. Al final del periodo del estudio el número de casos disminuyó siendo de 2 ojos en el grupo tratado con ranibizumab y 7 del grupo tratado con bevacizumab. Analizando la BCVA de los casos que tras haber recibido tratamiento llegaron a ver el optotipo (**Tabla V.15.**), observamos que al finalizar este estudio, 2 casos en el grupo tratado con

ranibizumab consiguieron mejorar su BCVA por encima de 0,1 decimales de snellen: un caso obtuvo una AV comprendida entre 20/200 y 20/40; y el otro caso mejoró su AV hasta valores mayores de 20/40. En el grupo tratado con bevacizumab, 5 casos mejoraron su BCVA a valores comprendidos entre 20/200 y 20/40, y 2 casos mejoraron su AV a 0,1 decimales de Snellen. Por lo tanto 2 ojos de un total de 16, es decir un 12,5% de los ojos tratados con ranibizumab cuyas BCVA Basales no fueron medibles en optotipo de Snellen dejaron de tener ceguera legal al finalizar este estudio y, 7 ojos de un total de 29 tratados con bevacizumab, (24,1%), cuyas BCVA Basales no fueron medibles en optotipo de Snellen, dejaron de tener ceguera legal al final del periodo del estudio.

Tabla V.14. Cambios en BCVA de casos con BCVA Basal no medible en optotipo de Snellen.

	RANIBIZUMAB		BEVACIZUMAB	
	N= 16		N= 29	
	N	Porcentaje	N	Porcentaje
<i>Basal</i>				
Movimiento Manos	0	0,0	1	3,4
Cuenta Dedos a menos de medio metro	2	12,5	6	20,7
Cuenta Dedos a 0,5 Metros	2	12,5	1	3,4
Cuenta Dedos a 1 Metro	4	25,0	6	20,7
Cuenta Dedos a 1,5 Metros	4	25,0	3	10,3
Cuenta Dedos a 2 Metros	3	18,8	10	34,5
Cuenta Dedos a 2,5 Metros	0	0,0	2	6,9
Cuenta Dedos a 3 Metros	1	6,3	0	0,0
<i>Tras Tres Dosis de Antiangiogénico</i>				
Movimiento Manos	0	0,0	0	0,0
Cuenta Dedos a menos de medio metro	1	6,3	4	13,8
Cuenta Dedos a 0,5 Metros	0	0,0	0	0,0
Cuenta Dedos a 1 Metro	3	18,8	5	17,2
Cuenta Dedos a 1,5 Metros	1	6,3	5	17,2
Cuenta Dedos a 2 Metros	3	18,8	3	10,3
Cuenta Dedos a 2,5 Metros	0	0,0	1	3,4
Cuenta Dedos a 3 Metros	4	25,0	0	0,0
AV medible en Optotipo	4	25,0	11	37,9
<i>Al final del Periodo de Estudio</i>				
Movimiento Manos	0	0,0	1	3,4
Cuenta Dedos a menos de medio metro	0	0,0	7	24,1
Cuenta Dedos a 0,5 Metros	0	0,0	0	0,0
Cuenta Dedos a 1 Metro	6	37,5	7	24,1
Cuenta Dedos a 1,5 Metros	0	0,0	4	13,8
Cuenta Dedos a 2 Metros	4	25,0	3	10,3
Cuenta Dedos a 2,5 Metros	0	0,0	0	0,0
Cuenta Dedos a 3 Metros	4	25,0	0	0,0
AV medible en Optotipo	2	12,5	7	24,1

Tabla V.15. Cambios en BCVA de casos con BCVA Basal no medible en optotipo de Snellen y BCVA 3 medible en optotipo de Snellen.

	RANIBIZUMAB N=4	BEVACIZUMAB N=11
Tras Tres Dosis de Antiangiogénico		
BCVA 3 - M (ds)	0,28 (0,28)	0,13 (0,05)
BCVA 3 - Rango	[0,10; 0,70]	[0,10; 0,25]
≤ 20/200 - N	1	6
(20/200, 20/40) - N	2	5
≥ 20/40 - N	1	0
Variación de líneas - M (ds)	4,0 (3,5)	1,8 (1,3)
Variación de líneas - Rango	[1; 9]	[1; 5]
Pérdida < 3 Líneas - N	4	11
Ganancia ≥ 3 Líneas - N	3	2
Al final del Periodo de Estudio		
BCVA Final - M (ds)	0,23 (0,32)	0,10 (0,10)
BCVA Final - Rango	[0,02; 0,70]	[0,02; 0,33]
≤ 20/200 - N	2	6
(20/200, 20/40) - N	1	5
≥ 20/40 - N	1	0
Variación de líneas - M (ds)	6,0 (4,2)	2,8 (1,7)
Variación de líneas - Rango	[3; 9]	[1; 6]
Pérdida < 3 Líneas - N	4	11
Ganancia ≥ 3 Líneas - N	2	3
BCVA Final ≥ 0,1 - N	2	7
BCVA Final no Medible en Optotipo de Snellen - N	2	4

N=Numero M=Media ds=Desviación Estándar

V.4. TRATAMIENTOS: CONTINUACIÓN/FINALIZACIÓN. RANIBIZUMAB *versus* BEVACIZUMAB.

V.4.1. Continuación de los tratamientos.

En el grupo tratado inicialmente con ranibizumab, de los 72 casos que recibieron la tres primeras dosis de fármaco, un total de 55 casos, (76,4%), no precisó más dosis de antiangiogénico durante el periodo del estudio. Los 17 casos restantes de este grupo (un 23,6%) continuaron recibiendo ranibizumab intravítreo.

Entre los dos grupos de nuestro estudio las diferencias de porcentaje de pacientes que continuó el tratamiento fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$), siendo mayor en el grupo tratado con bevacizumab. En este grupo, de los 99 casos que recibieron tres administraciones de bevacizumab, un total de 45 casos (45,5%), no precisó más dosis de antiangiogénico durante el periodo del estudio. Los 54 casos restantes, (un 54,5%), continuaron el tratamiento (**Figura V.10.**). El tiempo transcurrido entre la 3ª y 4ª dosis o periodo libre de inyección de aquéllos casos que requirieron más dosis de fármaco tras las tres primeras

administraciones, (**Tabla V.16.**), fue similar en ambos grupos ($p = 0,129$), siendo de 6,5 y 4,8 meses de media para el grupo tratado con ranibizumab y bevacizumab respectivamente. Analizando la principal causa de la administración de nuevas dosis (**Figura V.11.**) observamos que en ambos grupos fue debido a la presencia de hemorragia o líquido subretiniano.

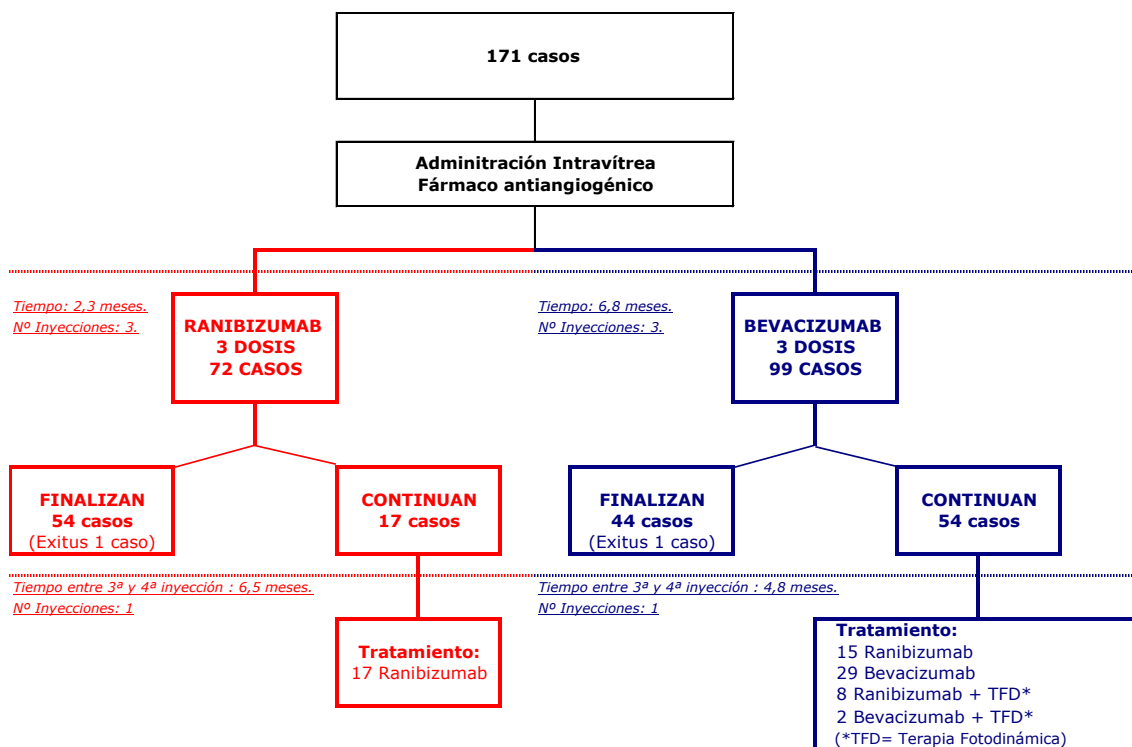
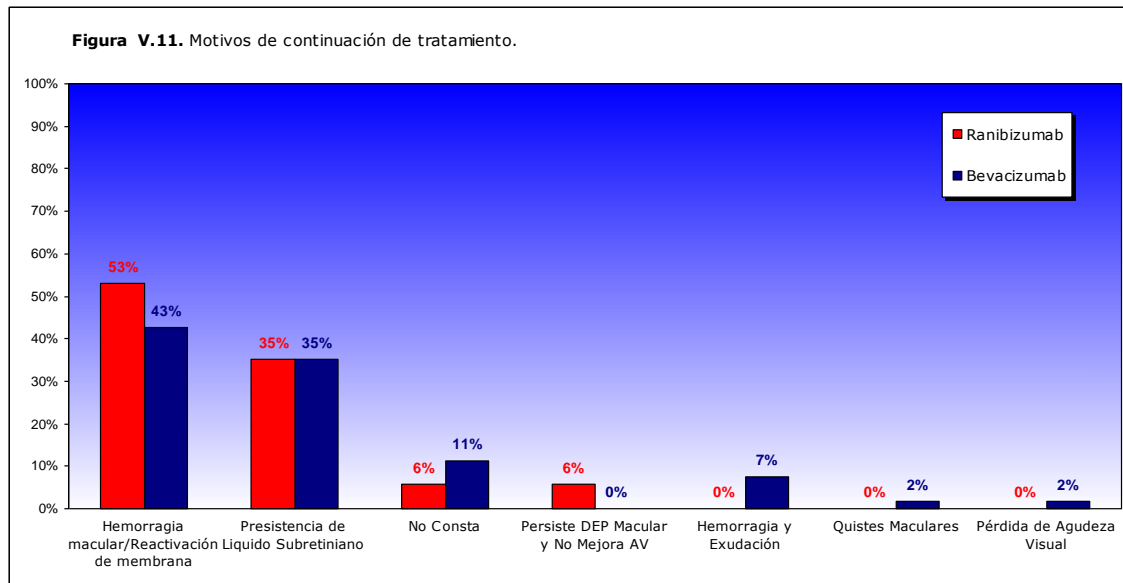


Figura V.10. Evolución de casos tras tres dosis de antiangiogénico.

Tabla V.16. Continuación de tratamiento.

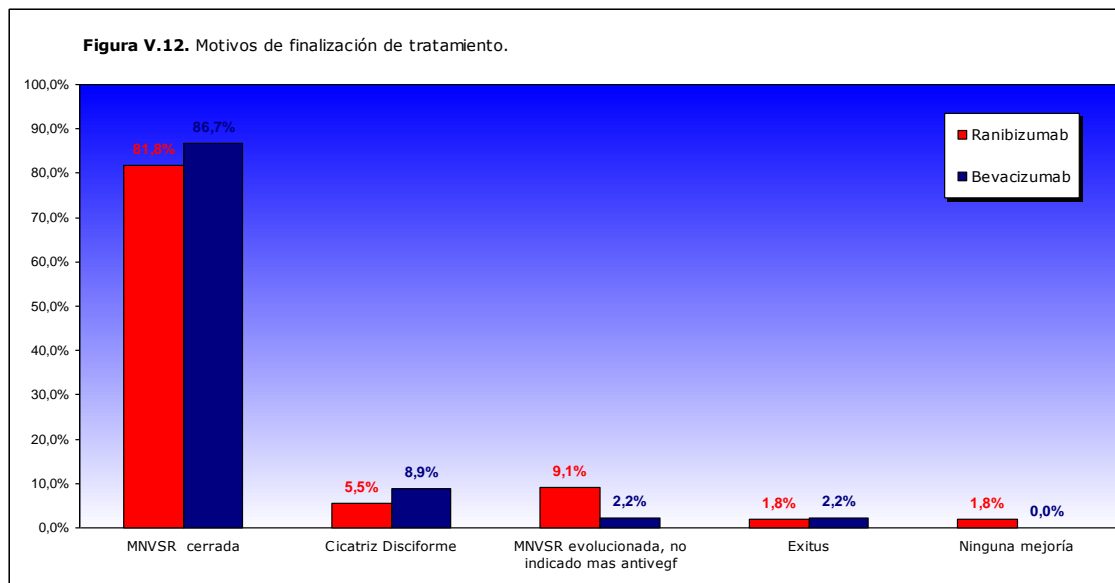
	RANIBIZUMAB		BEVACIZUMAB		p
Ojos que recibieron más de tres dosis de tratamiento - N (%)	17	(23,6)	54	(54,5)	< 0,001
Tiempo transcurrido entre la 3ª y 4ª dosis de fármaco - M (ds)	6,5	(4,6)	4,8	(3,9)	0,129

N=Numero M=Media ds=Desviación Estándar %=Porcentaje en el grupo de tratamiento



V.4.2. Finalización de los tratamientos.

Como hemos comentado en el apartado anterior, de los 72 casos que recibieron tres administraciones de ranibizumab, un total de 55 casos (76,4%) no precisó más dosis de fármaco antiangiogénico durante el periodo del estudio. Y de los 99 casos que recibieron tres administraciones de bevacizumab, 45 casos (45,5%) no precisaron más dosis de fármaco durante el periodo del estudio. El motivo principal por el que no precisaron nuevas dosis (**Figura V.12.**) fue por cierre de la MNVSR, lo que tuvo lugar en un 81,8% para ranibizumab y un 86,7% para bevacizumab. En cada grupo de tratamiento murió un paciente durante el periodo del estudio.



V.5. CAMBIOS DE TRATAMIENTO. RANIBIZUMAB *versus* BEVACIZUMAB.

En el grupo tratado inicialmente con ranibizumab no se modificó el tratamiento antiangiogénico en ningún caso. Tras la administración de las tres primeras dosis de ranibizumab, 17 casos (23,6%) volvieron a recibir tratamiento antiangiogénico con ranibizumab. En el grupo tratado con bevacizumab, después de recibir las tres primeras dosis, en 23 ocasiones se cambió de fármaco: 54 (54,5%) ojos volvieron a recibir tratamiento antiangiogénico, 31 fueron tratados con bevacizumab y 23 con ranibizumab (**Figura V.10.**).

V.5.1. Agudeza visual

De los 23 casos en los que se cambió el fármaco antiangiogénico la BCVA fue de 0,17 (0,16) decimales de Snellen antes del cambio de tratamiento. Al finalizar el estudio la BCVA Final fue de 0,12 (0,16) decimales de Snellen. La diferencia entre ambos valores (0,04; IC 95%: -0,02; 0,11) no fue estadísticamente significativa ($p=0,204$).

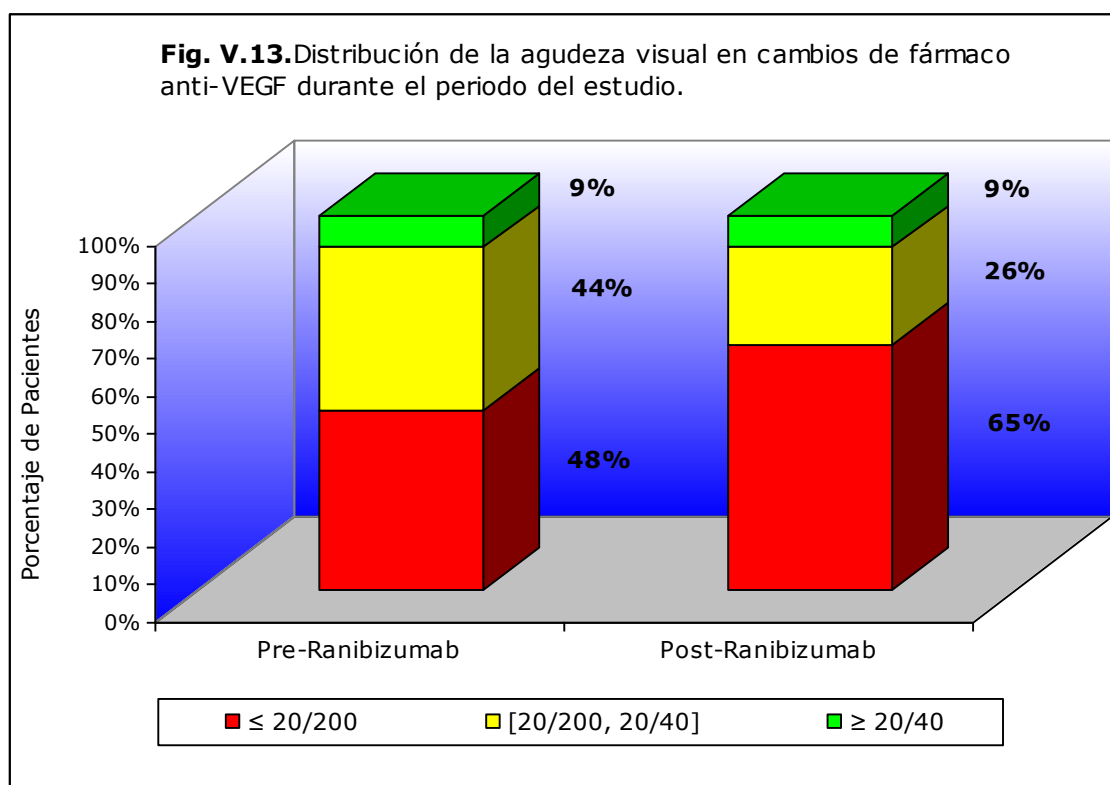
La agudeza visual de estos pacientes no mejoró a pesar del cambio a ranibizumab.

V.5.2. Rangos visuales.

Si analizamos la agrupación en rangos de visión de los 23 casos anteriores (Tabla V.17.) observamos que antes del cambio de tratamiento, 10 tenían una BCVA entre 20/200 y 20/40, 11 tenían una BCVA \leq 20/200 y 2 tenían una BCVA \geq 20/40. Al finalizar el estudio los casos con BCVA entre 20/200 y 20/40 disminuyeron a 6 y los casos con BCVA \leq 20/200 aumentaron a 15, y los casos con BCVA \geq 20/40 mantuvieron el mismo valor (2). En la Figura V.13. se representa gráficamente para su mejor visualización.

Tabla V.17. Cambios de BCVA por rango visual en cambios de tratamiento.

	BCVA antes del cambio de tratamiento		BCVA después del cambio de tratamiento a ranibizumab	
	N=23	Porcentaje	N=23	Porcentaje
\leq 20/200	11	47,8	15	65,2
(20/200, 20/40)	10	43,5	6	26,1
\geq 20/40	2	8,7	2	8,7



V.6. COMBINACIÓN CON TERAPIA FOTODINÁMICA. RANIBIZUMAB *versus* BEVACIZUMAB .

Ningún caso del grupo tratado con ranibizumab precisó Terapia Fotodinámica (TFD).

De los 99 ojos tratados inicialmente con bevacizumab, 10 (10,1%) recibieron TFD combinada con el tratamiento antiangiogénico. En estos 10 casos la TFD se empleó como tratamiento de segunda línea en aquellos pacientes que no respondieron a su tratamiento antiangiogénico inicial; en 8 de ellos además de añadir terapia fotodinámica se cambió el fármaco antiangiogénico a ranibizumab, es decir, 8 casos recibieron ranibizumab con TFD y 2 casos recibieron bevacizumab con TFD (**Figura V.10.**).

V.7. SITUACIÓN AL FINAL DEL ESTUDIO.

Una vez finalizado este estudio de los 163 pacientes que iniciaron un tratamiento antiangiogénico para su DMAE exudativa, 135 no necesitaron más dosis de fármaco, 26 continuaron precisando tratamiento y 2 pacientes fallecieron a lo largo del periodo del estudio.

El motivo de la finalización de tratamiento fue: por cierre de la MNVSR (un 85,4%), y por mala evolución de la MNVSR que la hizo intratable o formación de cicatriz disciforme (14,6%). Entre los 26 pacientes que continuaron su tratamiento, dos casos fueron diagnosticados de RAP y tras varios ciclos de tratamiento intravítreo se constató persistencia de actividad de la MNVSR y una gran exudación. El plan de tratamiento fue ranibizumab en un caso y ranibizumab con TDF en otro. El resto de situaciones fueron MNVSR con persistencia de hemorragia y exudación, en estos casos, los tratamientos empleados fueron ranibizumab, bevacizumab o uno de estos dos antiangiogénicos combinados con Terapia Fotodinámica (TDF).

En la **Figura V.14.** se puede observar la evolución de todos los casos desde el inicio del periodo del estudio hasta la finalización del mismo.

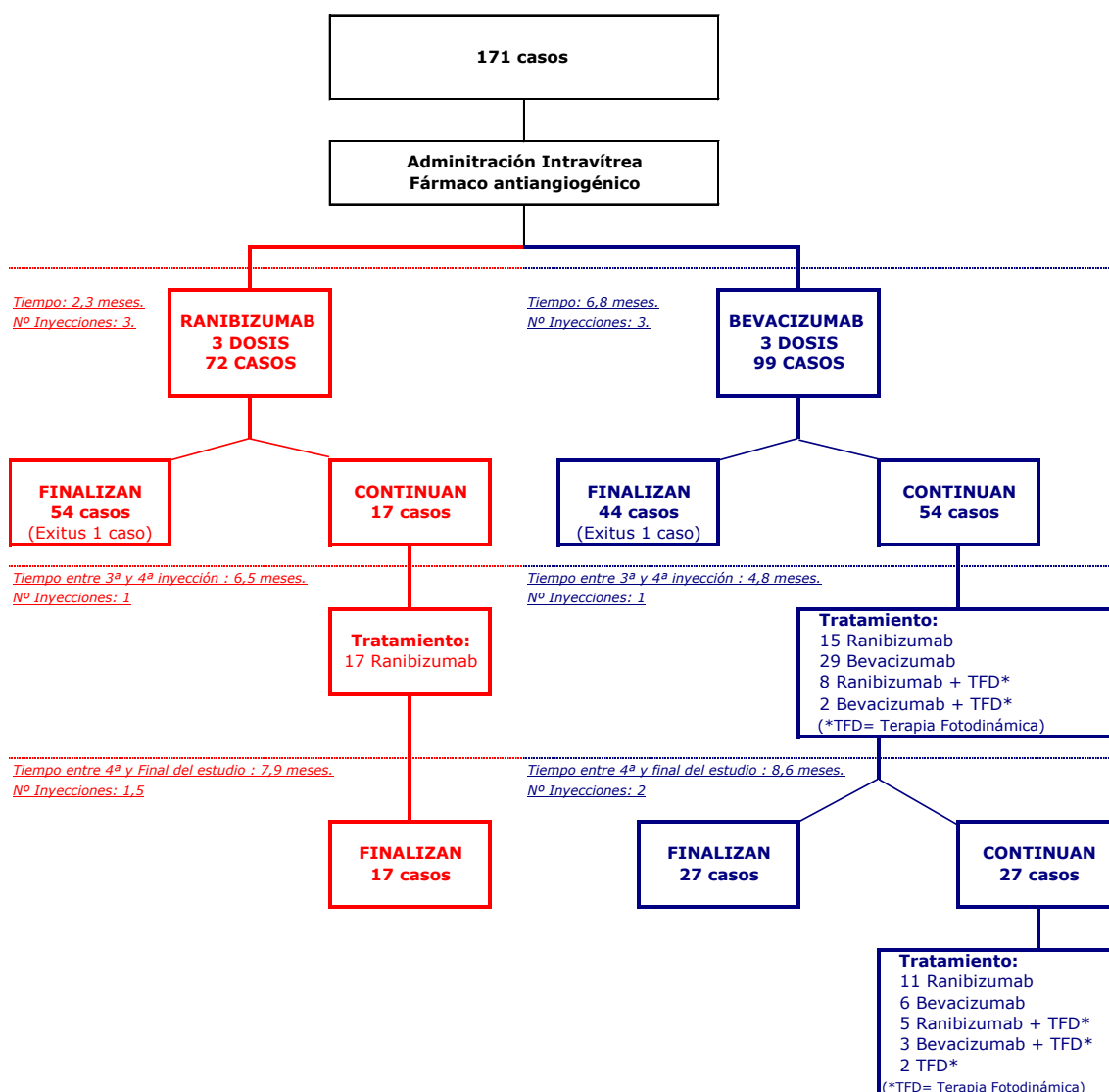


Figura V.14. Evolución de casos a lo largo del periodo del estudio.

V.8. SEGURIDAD DE TRATAMIENTO. RANIBIZUMAB *versus* BEVACIZUMAB.

Tras la administración de las 614 inyecciones, 278 (45,3%) de ranibizumab y 336 (54,7%) de bevacizumab, se produjeron 5 alteraciones oculares, 1 relacionada con la administración de ranibizumab y 4 con bevacizumab, (**Tabla V.18.**). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la aparición de reacciones adversas. Ningún paciente de los dos centros presentó endoftalmitis tras la administración del fármaco.

De los 72 ojos tratados con ranibizumab, un paciente (1,4%) desarrolló hipertensión ocular durante el periodo del estudio: tres días después de recibir la tercera dosis de ranibizumab en el ojo derecho, presentó una presión intraocular de 34mmHg en el ojo derecho y 30mmHg en el ojo izquierdo.

La presión intraocular al diagnóstico fue de 16 y 15mmHg en cada ojo.

De los 99 ojos tratados con bevacizumab, 4 presentaron alguna alteración ocular tras la administración del fármaco. Uno (1%) presentó un poco de legaña sin dolor ni fiebre, un día después de la primera dosis de bevacizumab (se prescribió Tobradex® y Ciclopléjico® colirio y a los tres días de tratamiento se recuperó). Otro caso (1%) presentó dolor ocular y legaña sin fiebre, un día después de la tercera dosis de bevacizumab (se prescribió al igual que en el caso anterior Tobradex® y Ciclopléjico® colirio). Y en un tercer caso (1%) el paciente acudió a urgencias por dolor ocular y enrojecimiento tras la tercera dosis de bevacizumab. Un cuarto paciente (1%) hizo una rotura de epitelio pigmentario tras la tercera administración de ranibizumab.

Tabla V.18. Reacciones adversas observadas durante el periodo de estudio.

Reacción Adversa	RANIBIZUMAB N= 278		BEVACIZUMAB N= 336		p
	N	Porcentaje*	N	Porcentaje*	
Trastornos oculares					
Dolor ocular y legaña	0	-	2	0,6	0,407
Legaña	0	-	1	0,3	
Hipertensión Ocular	1	0,4	0	-	
Desgarro EPR	0	-	1	0,3	
Trastornos no oculares	0	-	0	0,0	

EPR: Epitelio Pigmentario Retiniano

* Sobre el número de inyecciones de cada grupo de tratamiento

V.9. CALIDAD DE VIDA. RANIBIZUMAB versus BEVACIZUMAB.

V.9.1. Clasificación de la OMS.

Según la clasificación de la OMS agrupamos los casos estudiados en tres rangos: BCVA > 0,3 (visión cercana a lo normal); BCVA entre 0,3 y 0,1 (Baja visión) y BCVA < 0,1 (Ceguera legal) (**Tabla V.19.**). Observamos como al inicio de este estudio en el grupo tratado con ranibizumab un 22,2% de los casos

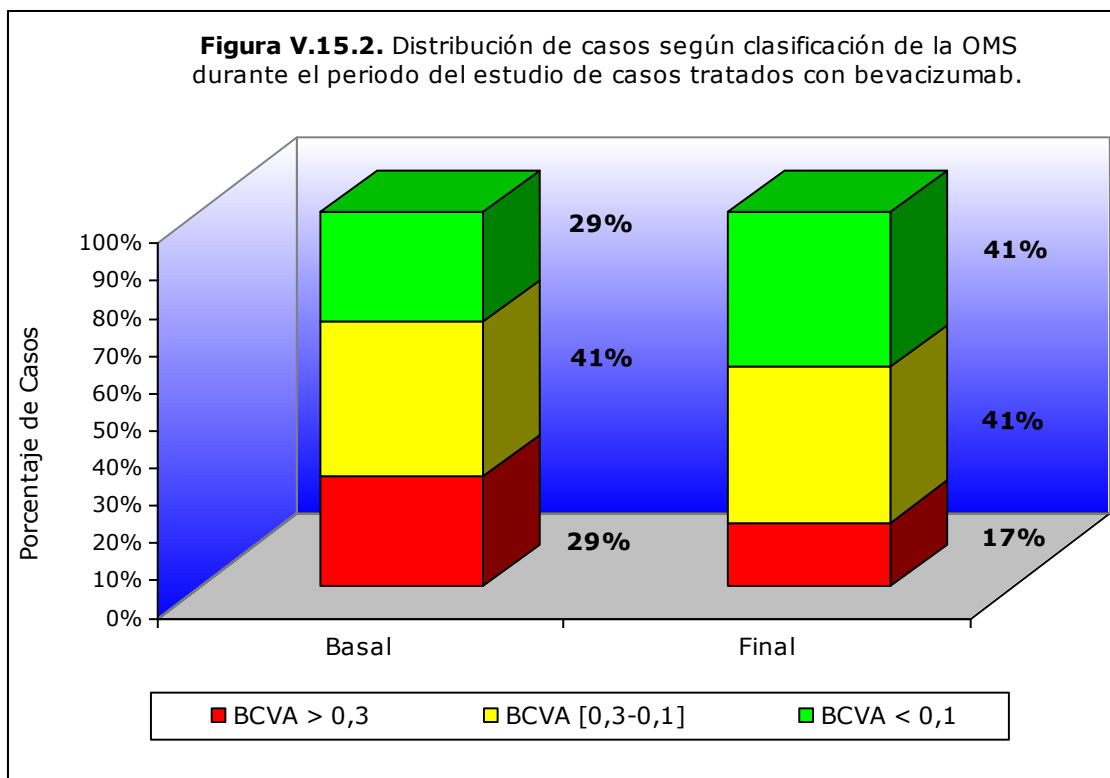
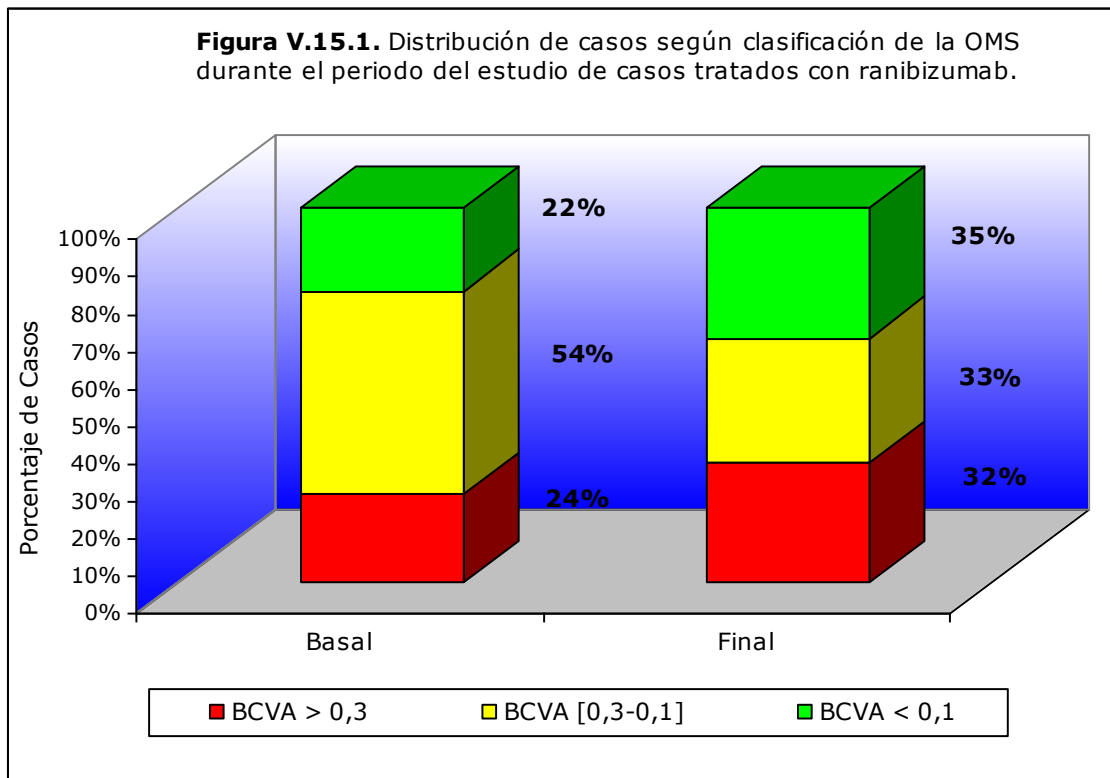
presentaba ceguera legal, porcentaje que aumentó a 34,7% al final del periodo del estudio.

En el grupo tratado con bevacizumab, un 29,3% presentaba ceguera legal al inicio de este estudio, porcentaje que también aumentó a 41,4% al finalizar este análisis.

En cuanto al porcentaje de ojos con baja visión, en el grupo tratado con ranibizumab fue de 54,2% al inicio del estudio y de 33,3% al final del mismo. En el grupo tratado con bevacizumab el porcentaje fue de 41,1% al inicio y se mantuvo durante todo el periodo del estudio. El porcentaje de casos con BCVA > de 0,3 decimales de Snellen (visión cercana a lo normal), en el grupo tratado con ranibizumab fue inicialmente de 23,6%, aumentando a 31,9% al finalizar el periodo del estudio. Sin embargo, en el grupo tratado con bevacizumab este porcentaje disminuyó de un 29,3% al inicio del periodo del estudio a un 17,2% al final del mismo. La diferencias entre los porcentajes agrupados según este rango de visión no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,079$) al final de periodo del estudio. Para su mejor visualización se representa gráficamente la distribución de casos para ranibizumab en la **Figura V.15.1.** y bevacizumab en la **Figura V.15.2.**

Tabla V.19. Distribución de casos según la clasificación de la OMS.

	RANIBIZUMAB (N= 72)		BEVACIZUMAB (N=99)		p
	N	Porcentaje	N	Porcentaje	
BCVA Basal					
BCVA > 0,3	17	23,61	29	29,29	0,254
BCVA [0,3-0,1]	39	54,17	41	41,41	
BCVA < 0,1	16	22,22	29	29,29	
BCVA Final					
BCVA > 0,3	23	31,94	17	17,17	0,079
BCVA [0,3-0,1]	24	33,33	41	41,41	
BCVA < 0,1	25	34,72	41	41,41	



Se analizó el conjunto de todos los casos, 171, por rango de edad según la clasificación de las OMS, antes del tratamiento (**Tabla V.20.1.**) y al finalizar el periodo del estudio, (**Tabla V.20.2.**).

Tabla V.20.1. Clasificación OMS por rango de edad al inicio del periodo del estudio.

	BCVA > 0,3 (N=46)			BCVA [0,3-0,1] (N=80)			BCVA < 0,1 (N=45)		
	N	Porcentaje*	Porcentaje Acumulado	N	Porcentaje*	Porcentaje Acumulado	N	Porcentaje*	Porcentaje Acumulado
Grupos de Edades (años)									
50-64	6	3,5	3,5	11	6,4	6,4	2	1,2	1,2
65-74	13	7,6	11,1	17	9,9	16,3	14	8,2	9,4
75-84	19	11,1	22,2	34	19,9	36,2	22	12,9	22,3
≥ 85	8	4,7	26,9	18	10,5	46,8	7	4,1	26,3

*Porcentaje del total de casos (N=171)

Tabla 20.2. Clasificación OMS por rango de edad al final del periodo del estudio

	BCVA > 0,3 (N= 40)			BCVA [0,3-0,1] (N=65)			BCVA < 0,1 (N=66)		
	N	Porcentaje*	Porcentaje Acumulado	N	Porcentaje*	Porcentaje Acumulado	N	Porcentaje*	Porcentaje Acumulado
Grupos de Edades (años)									
50-64	11	6,4	6,4	6	3,5	3,5	2	1,2	1,2
65-74	14	8,2	14,6	12	7,0	10,5	18	10,5	11,7
75-84	6	3,5	18,1	36	21,1	31,6	33	19,3	31,0
≥ 85	9	5,3	23,4	11	6,4	38,0	13	7,6	38,6

*Porcentaje del total de casos (N=171)

V.8.2. Pérdidas de independencia.

Las variaciones del grado de dependencia de los pacientes para el grupo tratado con ranibizumab a lo largo del periodo del estudio se muestran en la **Tabla V.21.1.** Se puede observar como el grado de independencia de este grupo se mantiene a lo largo del estudio. Aumenta el porcentaje de pacientes sin dificultad o con poca dificultad, como por ejemplo la necesidad de lupas para la lectura, pero por otro lado aumenta el porcentaje de pacientes con dificultad para cuidar de sí mismos.

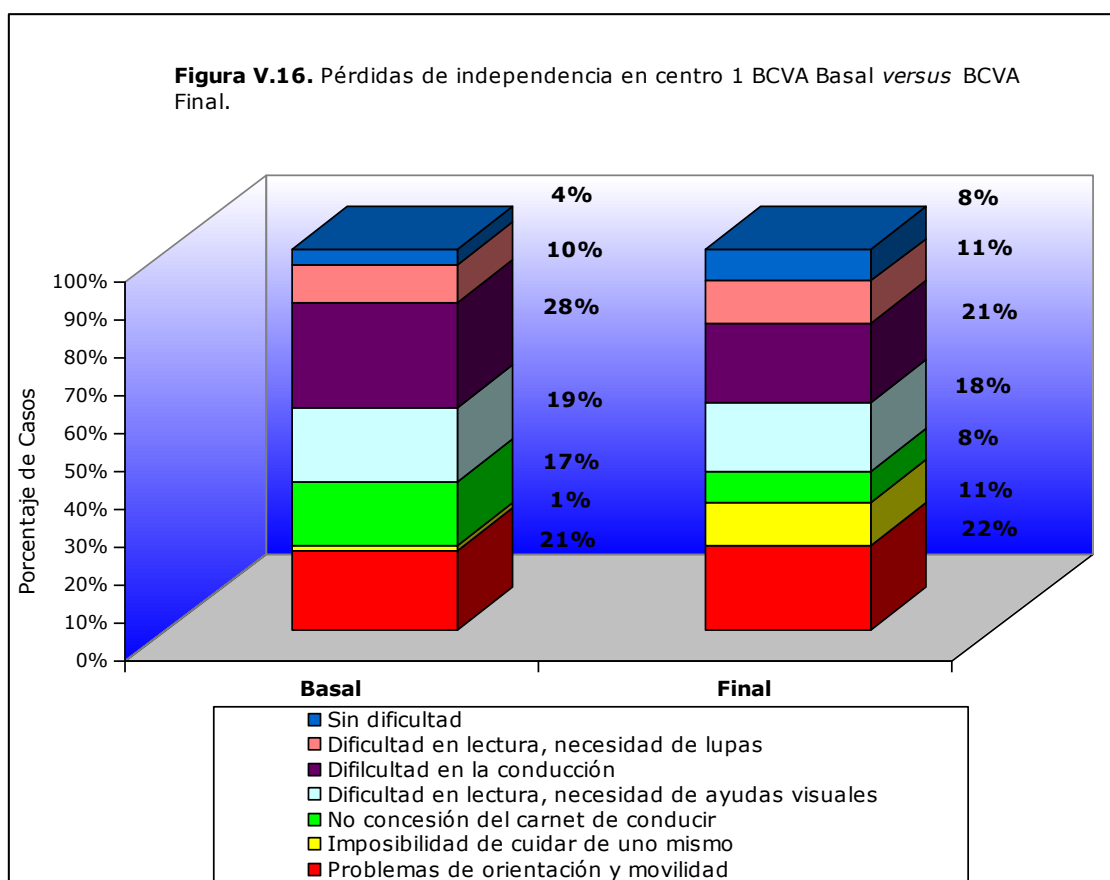
Las variaciones del grado de dependencia para el grupo tratado con bevacizumab se muestran en la **Tabla V.21.2.**, donde se puede ver como desde el inicio de este estudio todos los pacientes presentaban algún grado de dificultad Y como se produjo un aumento del porcentaje de pacientes con problemas de orientación y movilidad. En las **Figuras V.16.** y **V.17.** se representa gráficamente para su mejor visualización.

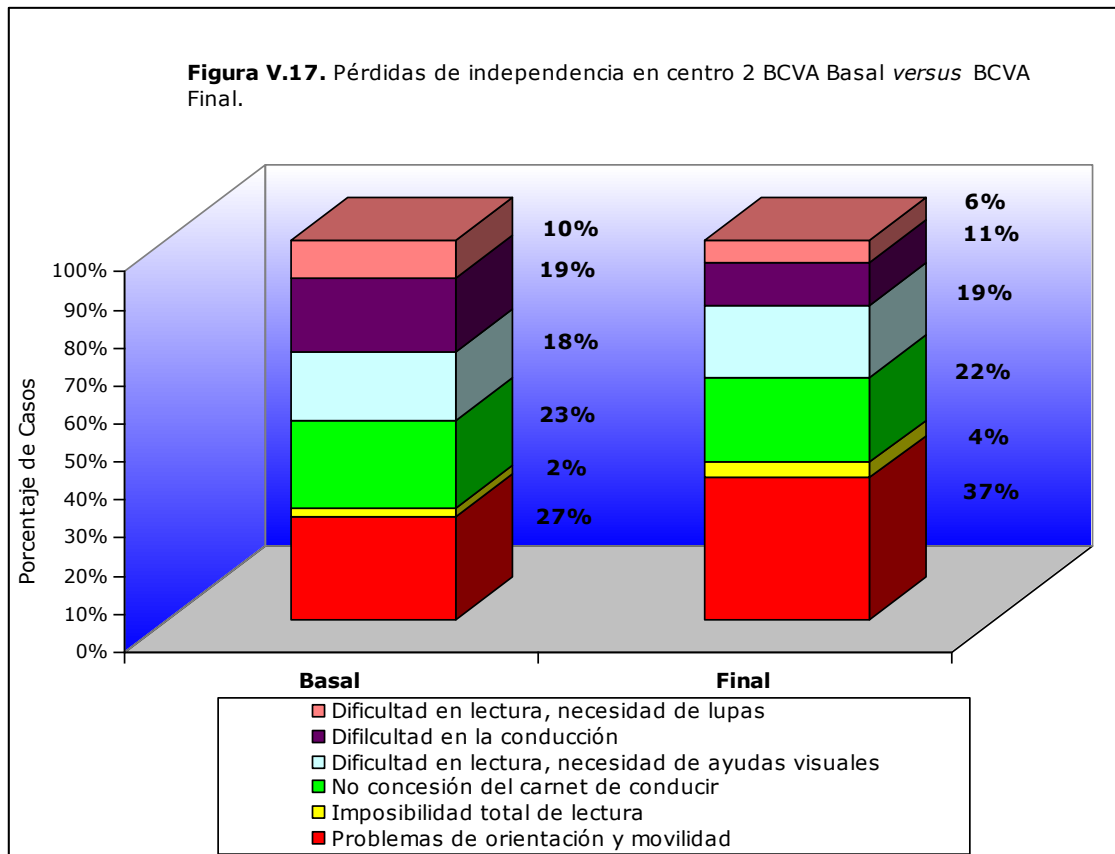
Tabla V.21.1. Pérdidas de independencia según BCVA. Centro 1.

	Basal		Tras tres dosis		Final	
	N = 72	Porcentaje	N = 72	Porcentaje	N = 72	Porcentaje
Sin dificultad	3	4,2	8	11,1	6	8,3
Dificultad en lectura, necesidad de lupas	7	9,7	13	18,1	8	11,1
Difilcultad en la conducción	20	27,8	17	23,6	15	20,8
Dificultad en lectura, necesidad de ayudas visuales	14	19,4	13	18,1	13	18,1
No concesión del carnet de conducir	12	16,7	6	8,3	6	8,3
Imposibilidad de cuidar de uno mismo	1	1,4	5	6,9	8	11,1
Imposibilidad total de lectura	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Problemas de orientación y movilidad	15	20,8	10	13,9	16	22,2

Tabla V.21.2. Pérdidas de independencia según BCVA. Centro 2.

	Basal		Tras Tres Dosis		Final	
	N = 99	Porcentaje	N = 99	Porcentaje	N = 99	Porcentaje
Sin dificultad	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Dificultad en lectura, necesidad de lupas	10	10,1	8	8,1	6	6,1
Difilcultad en la conducción	19	19,2	14	14,1	11	11,1
Dificultad en lectura, necesidad de ayudas visuales	18	18,2	31	31,3	19	19,2
No concesión del carnet de conducir	23	23,2	17	17,2	22	22,2
Imposibilidad de cuidar de uno mismo	0	0,0	0	0,0	0	0,0
Imposibilidad total de lectura	2	2,0	2	2,0	4	4,0
Problemas de orientación y movilidad	27	27,3	27	27,3	37	37,4





V.9. COSTES: RANIBIZUMAB versus BEVACIZUMAB.

Cada inyección de ranibizumab costó 954,45€ y el coste estimado de una inyección de bevacizumab fue de 11,5€. Se calcularon los costes de tratamiento para cada grupo (**Tabla V.22.**). El grupo tratado inicialmente con ranibizumab recibió un total de 238 inyecciones intravítreas de ranibizumab. El grupo tratado con bevacizumab recibió un total de 336 inyecciones intravítreas de bevacizumab y 40 de ranibizumab consecuencia de los cambios de tratamiento. El coste medio por paciente fue de 3.077,8€ en el grupo tratado con ranibizumab y de 441,1€ para el de bevacizumab.

Con el coste de un paciente del grupo tratado con ranibizumab (centro 1) se podría tratar a casi 7 pacientes del otro grupo (centro 2).

Tabla V.22. Coste de tratamiento.

	Cento 1	Centro 2
Coste Total en Euros	218.527,1	40.584,5
Número de Pacientes Tratados	71	92
Coste por Paciente en Euros	3.077,8	441,1
Número de Ojos Tratados	72	99
Coste por Ojo Tratado en Euros	3.035,1	409,9
Coste del Tratamiento de Carga* en Euros	2.754,5	34,4

*Tres dosis

VI.DISCUSIÓN

La DMAE es una enfermedad demoledora sobre la visión de los pacientes. La NVC es una enfermedad crónica que requiere un control continuado de la lesión, no es una enfermedad que se autolimita y que desaparezca. A través del seguimiento de la lesión se determina la necesidad de volver a tratar al paciente.

Los actuales tratamientos antiangiogénicos para tratar los síntomas de la NVC, no son tratamientos curativos. Para mejorar la función visual y la calidad de vida de los pacientes es irremediable una vigilancia continua de sus ojos. Las revisiones periódicas de los pacientes, su diagnóstico y un tratamiento inmediato son claves en esta patología. Así, si la pérdida de visión se produjo 1 mes antes de la visita médica, la respuesta a una sola inyección es de 5 letras; si ocurrió hace 2 meses, el beneficio es sólo de 1,7 letras. El tratamiento se ha convertido en una "urgencia" en oftalmología y el control, en una necesidad⁵⁵.

El perfil de un paciente afectado de DMAE es el de una persona en edad de jubilación, con patología sensitiva ocular o auditiva asociada, con alguna enfermedad cardiovascular y cierto grado de trastorno psicomotriz y/o emocional. La vida cotidiana de estos pacientes se halla severamente afectada para la consecución de tareas finas como atención al correo, documentación, telefonía, identificación de personas, y se pierde la capacidad de realizar desplazamientos en coche o transporte público, así como labores básicas de intendencia en sus domicilios²².

En tres de las publicaciones consultadas^{80,81,113} el paciente valora, a través del cuestionario "Eye Institute Visual Function Questionnaire 25" (VFQ-25)¹¹⁴, el efecto que el tratamiento con el fármaco ranibizumab produce en su visión. Los estudios concluyen que el tratamiento con ranibizumab mejora la calidad de vida de los pacientes tratados con este fármaco con respecto al placebo o TFD. No hemos encontrado publicaciones acerca del efecto del tratamiento de bevacizumab sobre la calidad de vida de los pacientes tratados con este fármaco.

En nuestro estudio, para establecer una relación entre la medida de BCVA y la habilidad de los pacientes para desenvolverse en las actividades de la vida diaria como leer o conducir, nos basamos en los distintos artículos publicados^{22,110,115,116}. Según nuestra clasificación el grado de independencia del grupo tratado con ranibizumab se mantuvo a lo largo del estudio. Sin embargo esto no sucedió en el grupo tratado con bevacizumab, donde aumentó el porcentaje de pacientes con problemas de orientación y movilidad al final del tratamiento con este fármaco (**Tabla V.21.2.**).

La agudeza visual de los dos grupos de pacientes valorados, examinada a tiempos diferentes (BCVA Basal, BCVA 3 y BCVA Final), ha sido la medida de efectividad principal de este estudio. Comparamos la media de la BCVA, sus variaciones, así como sus pérdidas y ganancias a lo largo de 13,4 y 17,9 meses en el grupo tratado con ranibizumab y con bevacizumab respectivamente. Hemos observado diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento.

Nuestros resultados contrastan con los de la bibliografía consultada donde no se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre las dos moléculas. Tales estudios son análisis retrospectivos de series de casos similares al nuestro¹¹⁷⁻¹²⁴. En un primer ensayo clínico, randomizado prospectivo publicado en noviembre de 2010^{76,77}, tampoco se encontraron diferencias entre la efectividad de ambos tratamientos, si bien en este ensayo el número de pacientes incluidos (22) no fue lo suficientemente representativo como para poder establecer una significación estadística.

Revisiones sistemáticas sobre la evidencia científica en el empleo de estas dos moléculas para el tratamiento de DMAE exudativa^{7,72,88,89,90} concluyen que existe un "nivel de evidencia I" en el empleo de ranibizumab y un "nivel de evidencia III" en el empleo de bevacizumab intravítreo para DMAE húmeda.

Las diferencias encontradas entre nuestros resultados y otros estudios similares podrían ser explicadas por diferentes motivos:

A) *Edad y BCVA Basal.*

La diferencia de edad entre los dos grupos fue estadísticamente significativa, la edad media del grupo tratado con ranibizumab fue de 73,7 años (rango=52-91).

El 50% de esta población tenía una edad comprendida entre los 50 y 74 años. Los pacientes tratados con bevacizumab tenían una media de edad de 79,1 años (rango=59-94) y un 72% era mayor de 75 años.

La diferencia de BCVA Basal entre los dos grupos no fue estadísticamente significativa. La BCVA Basal del grupo tratado con ranibizumab fue de 0,24 decimales de Snellen y la BCVA del grupo tratado con bevacizumab fue de 0,20 decimales de Snellen. El porcentaje de pacientes con BCVA Basal \leq 20/200 fue de 39% y 42% para ranibizumab y bevacizumab respectivamente. El porcentaje de pacientes con BCVA menores de 0,1 (no medibles en optotipo o ceguera legal) fue de 22% para el grupo de ranibizumab frente al 29% del grupo tratado con bevacizumab.

En el análisis de regresión lineal múltiple se observó como la edad influía de forma inversa sobre la BCVA Final y como la BCVA Basal influía de forma directa en los resultados sobre la BCVA Final tras el tratamiento antiangiogénico, de manera que a mayor BCVA Basal mayor BCVA Final.

El grupo tratado con bevacizumab inició el tratamiento con peor visión y mayor edad que el grupo tratado con ranibizumab. Es decir, el grupo tratado con bevacizumab partía de una situación basal mucho menos favorable que el grupo tratado con ranibizumab.

B) *Tipo de lesión.*

Las lesiones clásicas suelen ser más pequeñas que las lesiones ocultas, de presentación más aguda y mejor pronóstico. Suelen localizarse en el espacio subretiniano mientras que las lesiones ocultas se sitúan en el EPR. Esta diferencia de localización es importante en la administración del fármaco cuya difusión al espacio subretiniano desde el vítreo es más fácil que su paso desde el vítreo hasta el EPR.

Tenemos que destacar que un elevado porcentaje de las historias clínicas revisadas no referían la composición de la lesión (57% para ranibizumab y 88% para bevacizumab). Esta falta de información que afectó a la recogida de datos y a su procesamiento estadístico pudiera haber sido la causa de la diferencia estadística entre la efectividad de ambos fármacos. Un desequilibrio en la distribución de la composición de la lesión entre los dos grupos de pacientes tratados podría haber afectado a la respuesta al tratamiento. Por ejemplo, en nuestro estudio nos

encontramos con que el grupo tratado con bevacizumab presentó tres casos de lesiones tipo RAP que son lesiones especialmente rebeldes al tratamiento antiangiogénico mientras que en el grupo tratado con ranibizumab no se diagnosticó ninguna lesión tipo RAP.

Independientemente del tipo de lesión, todos los grupos son susceptibles de beneficiarse del tratamiento, aunque con distintos grados de respuesta, según se describe en los ensayos clínicos publicados con ranibizumab⁶⁴⁻⁶⁶ y bevacizumab⁸⁴⁻⁸⁶.

C) *Pauta posológica. Pauta de seguimiento y tratamientos sucesivos.*

En los ensayos clínicos pivotaes en los que se determinó la eficacia de la terapia antiangiogénica con ranibizumab administraban las inyecciones intravítreas una vez al mes^{64,65,66}. Esta forma de administración ha demostrado gran eficacia en el tratamiento de la NVC secundaria a DMAE, logrando con esta pauta un incremento medio de BCVA de casi 2 líneas ETDRS a los 12 meses.

En relación con esa pauta posológica (administración 1vez/mes) es importante no olvidar que estos tratamientos en la mayor parte de los casos se prolongan durante años⁵⁵. La administración mensual de una inyección intravítrea en la práctica clínica habitual no es operativa para los pacientes, sus familias, ni sus especialistas. Actualmente la tendencia es espaciar las inyecciones, por ello, se están valorando nuevos protocolos que permitan mantener buenos resultados anatómicos y funcionales, con un menor número de visitas de seguimiento y un menor número de inyecciones, proponiéndose las siguientes alternativas:

1. Inyecciones fijas mensuales, protocolo MARINA⁶⁴ y ANCHOR^{65,66}.
2. Tres inyecciones iniciales mensuales consecutivas (fase de carga) y después inyecciones fijas trimestrales; protocolo PIER⁷⁸ y EXCITE¹²⁵.
3. Tres inyecciones iniciales mensuales consecutivas (fase de carga) y después inyecciones a demanda (*pro re nata* o PRN); protocolo PrONTO^{82,83}. Entendiendo por "a demanda":
 - Pérdida BCVA > de 5 letras y fluido macular (OCT).
 - Incremento grosor foveal > de 100µm.
 - Hemorragia macular.
 - Nueva NVC.
 - Persistencia fluido macular un mes postinyección.
4. Una sola inyección inicial y después inyecciones "a demanda" (PRN); protocolo Dadgostar¹²⁶ y Rothenbuehler¹²⁷.

5. Pautas *treat and extend*¹²⁸. Se trata a los pacientes hasta que no se observe fluido por OCT; en la siguiente visita si no se observa fluido se vuelve a tratar y, se programa la siguiente visita a las 6-8 semanas. Si a las 6-8 semanas se aprecia fluido, se vuelve a tratar el paciente y se programa la siguiente visita de seguimiento a las 4 semanas. Si a las 6-8 semanas sigue sin apreciarse fluido, se vuelve a tratar el paciente y se programa la siguiente visita de seguimiento a las 10-12 semanas.

Los resultados que presentamos de nuestro estudio son el reflejo de la realidad en el uso diario de estos dos fármacos en los hospitales mencionados.

En el grupo tratado con ranibizumab, el tiempo medio transcurrido entre las tres primeras dosis fue 2,3 meses. En el grupo tratado con bevacizumab dicho intervalo fue de 6,8, pero en este caso entre cada una de las tres primeras dosis el intervalo fue muy variable (rango=1-22 meses), casi dos años transcurrieron entre la administración de algunas de las dosis. En el tiempo transcurrido entre la tercera y cuarta dosis, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas: 6,5 meses para ranibizumab y 4,8 meses para bevacizumab.

En el grupo tratado con ranibizumab se siguió la pauta de una inyección cada tres meses (fase de carga) y después inyecciones *pro re nata* y en el grupo tratado con bevacizumab se siguió la pauta de una sola inyección inicial y después inyecciones *pro re nata*.

Los cambios de BCVA observados en los pacientes tratados con ranibizumab tras la fase de carga fueron estadísticamente significativos. La BCVA de este grupo aumentó 0,08 decimales de Snellen en la fase de carga y sin embargo en la fase de mantenimiento la BCVA disminuyó hasta los valores registrados al inicio del tratamiento. Se consiguió mejorar la BCVA tras la fase de carga pero tras el cese de la administración mensual del fármaco sólo se obtuvo un mantenimiento de las BCVA Basales.

En el estudio PrONTO^{82,83} 40 pacientes fueron controlados cada mes tras una dosis de carga de tres inyecciones mensuales consecutivas de ranibizumab, y se valoraron las administraciones sucesivas en función de parámetros de tomografía de coherencia óptica (OTC) y pérdida de BCVA. En este estudio, a los 12 meses, la BCVA media mejoró 9 letras ETDRS con una media de 5,6 administraciones sucesivas⁸² y a los 24 meses, la BCVA media mejoró 11 letras ETDRS con un promedio de 9,9 inyecciones⁸³ (un 43% ganó ≥ 3 líneas y un 97% perdió < 3

líneas). Estos resultados son similares a los obtenidos en los ensayos MARINA y ANCHOR pero con un número menor de administraciones (5,6 versus 12, a los 12 meses y 9,9 versus 24, a los 24 meses)

El estudio PrONTO^{82,83} controló los pacientes mensualmente, el número de inyecciones administradas fue de 5,6 en 12 meses y la selección de pacientes no incluyó a aquellos con BCVA Basal menor de 20/400 equivalentes de Snellen. En nuestro estudio, sin embargo, el control de los pacientes no fue mensual sino tras las tres primeras dosis administradas y a los tres meses, siguiendo otras revisiones rutinarias en función de la evolución de los pacientes; el número de inyecciones recibidas durante los 13,4 meses de seguimiento fue de 3,3, y se incluyeron todos los pacientes independientemente de su BCVA Basal.

Estas tres diferencias podrían influir en la diferencia de la efectividad del fármaco entre nuestro estudio y el estudio PrONTO.

En el estudio PIER⁷⁸, randomizado, doble ciego, de 12 meses de duración, realizado con 184 pacientes, analizaron la efectividad de ranibizumab con una pauta de tres inyecciones iniciales mensuales y administraciones sucesivas cada 3 meses; el 90% perdieron < 3 líneas y el 13% ganaron \geq 3 líneas. Concluyen que con esta pauta de tratamiento se puede estabilizar la BCVA, pero no mejorarla. Estos resultados son más acordes con los obtenidos en nuestro estudio, donde al final del periodo del estudio un 80% perdieron < 3 líneas y un 21% ganaron \geq 3 líneas.

En nuestro estudio un grupo de pacientes se trató con bevacizumab 1 + PRN. Con esta pauta de tratamiento, la BCVA se mantuvo con respecto a la BCVA Basal en una primera fase y disminuyó al final del estudio. El porcentaje de casos que perdieron menos de 3 líneas de BCVA fue de 63% y el porcentaje de pacientes que ganó 3 o más líneas fue de 11% a los 18 meses. Hemos comparado estos datos con dos estudios^{126,127}, que emplean la misma pauta pero con el fármaco ranibizumab (131 ojos, seguimiento medio de 12 meses, promedio de inyecciones 5,2 en uno de los estudios y en otro 138 ojos, seguimiento medio de 12 meses, promedio de inyecciones 5,6) y sus resultados fueron: un 91% perdieron menos de 3 líneas de BCVA y un 31% ganaron 3 o más líneas a los 12 meses¹²⁶ en un estudio y en el otro un 61% perdió menos de 3 líneas de BCVA y un 31% ganaron 3 o más líneas a los 12 meses¹²⁷. Nuestros resultados difieren con los obtenidos por Dadgostar¹²⁶ y sin embargo son similares a los de Rothenbuehler¹²⁷ en mantenimiento de BCVA y no en ganancia de BCVA. Posiblemente el número de

inyecciones administradas (4,1) y el tiempo de seguimiento (17,9 meses) sean responsables de las diferencias observadas.

Parece que la diferencia de pauta posológica pueda haber influido en los resultados obtenidos en nuestro estudio. Analizando la regresión lineal múltiple vemos que si abordamos los datos del periodo comprendido entre las tres primeras dosis de tratamiento, bevacizumab influye de forma negativa sobre la BCVA 3, mientras que si observamos los resultados obtenidos en la regresión lineal múltiple con los casos cuyas tres primeras dosis de tratamiento fueron administradas en un tiempo menor a dos meses en los dos grupos, vemos con la BCVA 3 obtenida es independiente del fármaco empleado.

El subanálisis 2 apoya esta afirmación, analizando los casos con pauta posológica similar (3 + PRN) vemos como en los dos grupos de tratamiento se produce al final del periodo del estudio la misma tendencia hacia un mantenimiento de las BCVA Basales. Si bien ha de tenerse en cuenta que el número de casos que cumplía este requisito en el grupo tratado con bevacizumab fue únicamente 10.

El número de inyecciones intravítreas recibidas a lo largo de todo el periodo del estudio fue mayor en el grupo tratado con bevacizumab, este grupo recibió 4,1 inyecciones de media mientras que el grupo tratado con ranibizumab recibió 3,3. Ha de tenerse en cuenta que el tiempo de seguimiento fue también mayor en el grupo tratado con bevacizumab, que se siguió durante 18 meses, mientras que el grupo tratado con ranibizumab tuvo un seguimiento de 13 meses. Este número de administraciones fue suficiente para conseguir el cierre de la MNVSR en la mayoría de los casos (85%) en los dos grupos de tratamiento y por lo tanto no parece haber relación entre la resolución del fluido intraretiniano o subretiniano con los cambios en la BCVA¹²⁶.

En el subanálisis 1 como se comentó en material y métodos se estudiaron los pacientes cuyas BCVA Basal fuera medible en optotipo de Snellen para poder determinar los pacientes con mantenimiento clínico (pérdida < de 3 líneas EDTRS) y ganancia clínica (ganancia \geq 3 líneas EDTRS) de BCVA, y se compararon con los resultados obtenidos en los ensayos pivotaes para la comercialización de ranibizumab⁶⁴⁻⁶⁶ y pegaptanib⁶⁰ (**Tabla VI.1.**). Hacemos referencia aquí a pegaptanib porque aunque se han obtenido mejores resultados con ranibizumab no se ha descrito su diferencia con bevacizumab.

Tabla VI.1. Comparación de resultados obtenidos con los resultados de los ensayos pivotaes de ranibizumab y pegaptanib.

	ANCHOR	MARINA	VISION	Estudio Tras 3 dosis Ranibizumab	Estudio Final Ranibizumab	Estudio Tras 3 dosis Bevacizumab	Estudio Final Becavizumab
Tiempo (meses)	12	12	13	2	13	7	18
BCVA \leq 20/200	16%	13%	38%	14%	29%	30%	40%
BCVA \geq 20/40	49%	15%	40%	36%	23%	11%	9%
Pérdida < 3 Líneas - N(%)	96%	95%	70%	91%	80%	80%	63%
NNT para Pérdida < 3 Líneas	1	1	2	1	2	2	2
Ganancia \geq 3 Líneas - N(%)	40%	34%	6%	30%	21%	9%	11%
NNT para Ganancia \geq 3 Líneas	3	4	17	4	5	12	9
Cambio medio de AV en Líneas	1,1	1,4		1,2	0,8		

Como ya hemos apuntado, los resultados de nuestro estudio en el grupo tratado con ranibizumab se asemejan a los estudios ANCHOR^{65,66} y MARINA⁶⁴ tras las tres primeras dosis de carga, obteniendo un porcentaje de mantenimiento o pérdida < de 3 líneas del 91% y una ganancia \geq 3 líneas del 30%. Sin embargo al finalizar el periodo del estudio, estos porcentajes disminuyeron a 80% y 21% para pérdida < de 3 líneas y ganancia \geq 3 líneas respectivamente.

En el grupo tratado con bevacizumab, en una primera fase del estudio, el porcentaje de mantenimiento o pérdida < de 3 líneas es del 80%, inferior al obtenido en los estudios MARINA⁶⁴ Y ANCHOR^{65,66}, pero superior al observado en el estudio VISION⁶⁰. Al final de nuestro estudio este porcentaje disminuyó a 63%, porcentaje inferior al obtenido en cualquiera de los tres ensayos clínicos pivotaes realizados con ranibizumab y pegaptanib. En cuanto al porcentaje de ganancia \geq 3 líneas, resultó ser inferior al obtenido en los ensayos ANCHOR^{65,66} Y MARINA⁶⁴ y ligeramente superior al estudio VISION⁶⁰. La diferente pauta posológica y el menor número de dosis han podido motivar estas diferencias.

Se analizó el NNT (*Number Need to Treat*) o número necesario de ojos que hay que tratar para obtener un mantenimiento clínico de la BCVA y una mejoría clínica de la BCVA en cada grupo de tratamiento. Este número sería de 2 ojos para el mantenimiento de la BCVA Basal tanto para ranibizumab como bevacizumab y para conseguir un aumento de la BCVA Basal tendríamos que tratar a 5 ojos en el grupo de ranibizumab y 9 en el grupo de bevacizumab.

Por todo lo anteriormente expuesto, en las condiciones en la que se realizó este estudio, parece que la efectividad de ranibizumab mimetiza los resultados de los ensayos ANCHOR^{65,66} Y MARINA⁶⁴, sólo si se administra del mismo modo, es

decir en inyecciones fijas mensuales. La efectividad de bevacizumab, sin embargo, parece encontrarse a mitad de camino entre ranibizumab y pegaptanib.

En el subanálisis 3, se estudiaron los pacientes que inicialmente tenían una visión menor de 0,1 decimales de Snellen. En el grupo tratado con ranibizumab un 12,5% de los ojos tratados cuyas BCVA Basales no fueron medibles en optotipo de Snellen dejaron de tener ceguera legal al finalizar este estudio; en el grupo tratado con bevacizumab este porcentaje fue 24,1%.

El *National Institute For Health And Clinical Excellence (NICE)*, en su guía clínica 2008 "Ranibizumab and pegaptanib for age-related macular degeneration"¹²⁹ recomienda el tratamiento con ranibizumab de la DMAE húmeda en pacientes con diagnóstico confirmado de neovascularización subfoveal en las siguientes circunstancias: a) agudeza visual corregida entre 6/12 y 6/96; b) no existencia de daño estructural permanente en la fovea central; c) lesión de tamaño igual o menor a 12 áreas del disco óptico; d) evidencia de progresión de la enfermedad (aumento de la neovascularización o cambios recientes en la agudeza visual). Asimismo, los principales ensayos clínicos^{60,64-66} entre los criterios de inclusión refieren valores de la BCVA entre 20/40 y 20/320.

En nuestro estudio los pacientes con peores BCVA se beneficiaron del tratamiento, y por tanto, consideramos que una baja BCVA Basal no debería ser un impedimento para considerar el empleo de un fármaco antiangiogénico.

En relación a la seguridad de los fármacos estudiados se observaron pocos efectos adversos. El tratamiento antiangiogénico intravítreo se toleró bien, y no se registraron complicaciones, como tampoco se describen en la bibliografía consultada^{64-66,78,79,130-131}. La mayoría de los efectos adversos observados (dolor ocular, legaña, hipertensión ocular y desgarro de EPR) fueron los propios de la administración intravítrea⁶³ y no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento.

La aparición de endoftalmitis está descrita en 0,2% casos por inyección y 0,5% casos por ojo tratado⁶³, en nuestro estudio no hubo ningún caso, si bien el tamaño de nuestra muestra no fue lo suficientemente representativo para detectar este efecto adverso así como tampoco otros menos frecuentes. No se observó ningún efecto adverso sistémico.

Limitaciones y fundamentos de este estudio.

Una de las principales limitaciones de este estudio es, como se describió en Material y Métodos, que los optotipos no son uniformes. Otra limitación importante es el utilizar la medida de BCVA como medida de efectividad principal. Esta medida varía con la destreza del examinador, su reproducibilidad es menor con los optotipos de Snellen (empleados en este estudio) que con los optotipos EDTRS (recomendados en este tipo de estudios).

Otras limitaciones son: diferencias fisiopatológicas entre pacientes, comparación de moléculas y pautas posológicas diferentes, medidas de calidad de vida estimadas así como la naturaleza retrospectiva de este estudio.

El fundamento de este estudio fue la descripción de la realidad observada en el manejo de fármacos inhibidores de la angiogénesis en el tratamiento de la DMAE en los centros hospitalarios referenciados.

Los resultados obtenidos muestran la diferencia en la efectividad de dos moléculas con el mismo mecanismo de acción en la BCVA Final. No hemos podido determinar estadísticamente si estas diferencias han sido determinadas por el tipo de molécula, por la posología o por razones idiosincrásicas. Lo que sí hemos observado es que lo que determina la BCVA Final es la edad y sobre todo la BCVA inicial del paciente tratado, por ello la importancia de un diagnóstico precoz de la enfermedad mediante exámenes rutinarios a partir de los 50 años y de iniciar el tratamiento de forma inmediata.

VII. CONCLUSIONES

1.- En dos centros hospitalarios de la Comunidad de Madrid se ha realizado un estudio observacional retrospectivo en el que se compara el comportamiento de dos fármacos antiangiogénicos, administrados de forma intravítrea, en pacientes diagnosticados de Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE). La medida de efectividad del tratamiento, examinada a diferentes tiempos, fue la agudeza visual (BCVA Basal, BCVA 3 y BCVA Final).

2.- Tras el tratamiento antiangiogénico intravítreo con ranibizumab y bevacizumab la medida de la agudeza visual, valorada en decimales de Snellen, y examinada a los distintos tiempos, fue significativamente diferente entre los dos fármacos.

3.- El número de dosis administradas a los pacientes tratados con bevacizumab fue mayor (4,1) que el número de dosis administradas a los tratados con ranibizumab (3,3). Y el tiempo que transcurrió entre dos administraciones sucesivas fue diferente entre ellos.

4.- El mantenimiento de la agudeza visual varió a lo largo del estudio:

4.1) Tras las tres primeras dosis de cada uno de los fármacos, en los dos grupos de pacientes, se mantuvo.

4.2) Al final del periodo de nuestro estudio el porcentaje de casos en los que la agudeza se mantuvo fue mayor en el grupo tratado con ranibizumab

5.- La ganancia de la agudeza visual varió a lo largo del estudio:

5.1) Tras las tres primeras dosis de cada fármaco el porcentaje de ganancia fue mayor en el grupo tratado con ranibizumab.

5.2) Al final del periodo del estudio esta medida fue igual en ambos grupos.

6.- El cierre de la membrana neovascular subretiniana (MNVSR) se consiguió en la mayoría de los casos en los dos grupos de tratamiento.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio corroboran los efectos beneficiosos de ambos fármacos en la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE). Y, si bien inicialmente dos moléculas con un mismo mecanismo de acción deberían tener la misma efectividad administradas por la misma vía, los resultados clínicos observados en nuestra población muestran una acción terapéutica diferente.

VIII.BIBLIOGRAFÍA

1. Br J Ortiz Urdianin G, Díaz Flores I. Histología del ojo y sus anexos. Barcelona: [s.n.], D.L; 1977.
2. Graue Wiechers E. Oftalmología en la práctica médica general. México D.F.: Interamericana-McGraw-Hill; 1994.
3. Andrés Domingo ML, Clement Fernández F, Cotallo de Cáceres JL, Jimenéz Parras R, Macías Molinero L, Salvador Ruiz-Malo R. Pregrado Oftalmología. Madrid: Luzán 5, D.L. 1987.
4. Pulido JS. Retina, coroides y vítreo. Los requisitos en oftalmología. Madrid: Elsevier Science, 2003.
5. Ramírez JM, Ramírez AI, Salazar JJ, de Hoz R, Rojas B, Triviño A. Anatomofisiología de la úvea posterior: coroides. En: Monés J y Gómez-Ulla F, editores. Degeneración macular asociada a la edad. Barcelona: Prous Science; 2005. p 1-28.
6. Oyster, Clyde W. The human eye: structure and function Sunderland, Massachusetts : Sinauer Associates; 1999.
7. Folk JC, Stone EM. Ranibizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration. N Engl J Med. 2010; 21; 363(17):1648-55.
8. Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson JA, Guyer DR, Orlock DA. Digital indocyanine green videoangiography and choroidal neovascularization. Retina. 1992; 12(3):191-223.
9. Gómez-Ulla F, Fernández M, Marticorena J. Hallazgos clínicos y angiográficos en la degeneración macular asociada a la edad exudativa. En: Monés J, Gómez-Ulla F, editores. Degeneración macular asociada a la edad. Barcelona: Prous Science; 2005. p 109-134.
10. Brancato R y Tremolada G. Tomografía óptica de coherencia en la degeneración macular asociada a la edad. En: Monés J, Gómez-Ulla F, editores. Degeneración macular asociada a la edad. Barcelona: Prous Science; 2005. p 173-189.
11. Araiz J. Estadios previos (MAE) y DMAE seca. En: Monés J, Gómez-Ulla F, editores. Degeneración macular asociada a la edad. Barcelona: Prous Science; 2005. p 99-108.
12. Klein R, Klein BE, Lee KE, Cruickshanks KJ, Gangnon RE. Changes in visual acuity in a population over a 15-year period: the Beaver Dam Eye Study. Am J Ophthalmol. 2006; 142(4):539-49.

13. Gohdes DM, Balamurugan A, Larsen BA, Maylahn C. Age-related eye diseases: an emerging challenge for public health professionals. *Prev Chronic Dis.* 2005; 2(3):A17.
14. Klein R, Cruickshanks KJ, Nash SD, Krantz EM, Javier Nieto F, Huang GH et al. The prevalence of age-related macular degeneration and associated risk factors. *Arch Ophthalmol.* 2010; 128(6):750-8.
15. Muñoz B, West SK, Rubin GS, Schein OD, Quigley HA, Bressler SB, Bandeen-Roche K. Causes of blindness and visual impairment in a population of older Americans: The Salisbury Eye Evaluation Study. *Arch Ophthalmol.* 2000; 118(6):819-25.
16. Klaver CC, Wolfs RC, Vingerling JR, Hofman A, de Jong PT. Age-specific prevalence and causes of blindness and visual impairment in an older population: the Rotterdam Study. *Arch Ophthalmol.* 1998; 116(5):653-8.
17. VanNewkirk MR, Weih L, McCarty CA, Taylor HR. Cause-specific prevalence of bilateral visual impairment in Victoria, Australia: the Visual Impairment Project. *Ophthalmology.* 2001; 108(5):960-7.
18. Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC, Klein R, Muñoz B, Friedman DS, Kempen J, Taylor HR, Mitchell P; Eye Diseases Prevalence Research Group. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2004; 122(4):477-85.
19. Marticorena J, Gómez-Ulla F, Lago JR. Epidemiología de la degeneración macular asociada a la edad. En: Monés J, Gómez-Ulla F, editores. *Degeneración macular asociada a la edad.* Barcelona: Prous Science; 2005. p 29-43.
20. Leibowitz HM, Krueger DE, Maunder LR, Milton RC, Kini MM, Kahn HA et al. The Framingham Eye Study monograph: An ophthalmological and epidemiological study of cataract, glaucoma, diabetic retinopathy, macular degeneration, and visual acuity in a general population of 2631 adults, 1973-1975. *Surv Ophthalmol.* 1980; 24(Suppl):335-610.
21. ONCE. <http://www.once.es/new/afiliacion/datos-estadisticos> (Consultado en Diciembre de 2010)
22. Casado J. Epidemiología de la degeneración macular asociada a la edad. *Annals d'Oftalmologia.* 2009; 17(5):264-286.
23. Seddon JM, Willett WC, Speizer FE, Hankinson SE. A prospective study of cigarette smoking and age-related macular degeneration in women. *JAMA* 1996; 276:1141-6.

24. Beatty S, Koh H, Henson D, Boulton M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 2000; 45:115-34.
25. Arias Barquet L. Epidemiología, etiopatogenia y factores de riesgo de la DMAE. *La Medicina Hoy*. 2003; 154 (1.462): 30-32.
26. West SK, Rosenthal FS, Bressler NM, Bressler SB, Munoz B, Fine SL et al. Exposure to sunlight and other risk factors for age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 1989; 107(6):875-9.
27. Cruickshanks KJ, Klein R, Klein BE. Sunlight and age-related macular degeneration. The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 1993; 111(4):514-8.
28. Darzins P, Mitchell P, Heller RF. Sun exposure and age-related macular degeneration. An Australian case-control study. *Ophthalmology*. 1997; 104(5):770-6.
29. Pollack A, Marcovich A, Bukelman A, Oliver M. Age-related macular degeneration after extracapsular cataract extraction with intraocular lens implantation. *Ophthalmology*. 1996; 103(10):1546-54.
30. Schmidt S, Saunders AM, De La Paz MA, Postel EA, Heinis RM, Agarwal A et al. Association of the apolipoprotein E gene with age-related macular degeneration: possible effect modification by family history, age, and gender. *Mol Vis*. 2000; 6:287-93.
31. Kimura K, Isashiki Y, Sonoda S, Kakiuchi-Matsumoto T, Ohba N. Genetic association of manganese superoxide dismutase with exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2000; 130(6):769-73.
32. Chakravarthy U, Wong TY, Fletcher A, Piau E, Evans C, Zlateva G et al. Clinical risk factors for age-related macular degeneration: a systematic review and meta-analysis. *BMC Ophthalmol*. 2010; 13: 10-31.
33. Bressler NM, Bressler SB, West SK, Fine SL, Taylor HR. The grading and prevalence of macular degeneration in Chesapeake Bay watermen. *Arch Ophthalmol*. 1989; 107(6):847-52.
34. Kanski JJ. *Oftalmología Clínica*. Barcelona: Mosby, 1996.
35. Cukras C, Agrón E, Klein ML, Ferris FL 3rd, Chew EY, Gensler G et al.; Age-Related Eye Disease Study Research Group. Natural history of drusenoid pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration: Age-Related Eye Disease Study Report No. 28. *Ophthalmology*. 2010; 117(3):489-99.
36. Gómez-Ulla FJ, Marín F, Ramirez JM, Triviño A. *La mácula senil*. Barcelona: Edika-Med; 1993.

37. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol.* 2001; 119(10):1417-36.
38. Age-Related Eye Disease Study Research Group. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 22. *Arch Ophthalmol.* 2007; 125(9):1225-32.
39. Casswell AG, Kohen D, Bird AC. Retinal pigment epithelial detachments in the elderly: classification and outcome. *Br J Ophthalmol.* 1985; 69(6):397-403.
40. Ruiz-Moreno JM, Arias-Barquet L, Armadá-Maresca F, Boixadera-Espax A, García-Layana A, Gómez-Ulla-de-Irazazábal F et al. Guías de práctica clínica de la SERV: Tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) exudativa *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2009; 84: 333-344. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/aseo/v84n7/revision2.pdf>. [Consultada en Enero de 2011]
41. Witmer AN, Vrensen GF, Van Noorden CJ, Schlingemann RO. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res.* 2003; 22(1):1-29.
42. Hangai M, Murata T, Miyawaki N, Spee C, Lim JI, He S et al. Angiopoietin-1 upregulation by vascular endothelial growth factor in human retinal pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001; 42(7):1617-25.
43. Kamizuru H, Kimura H, Yasukawa T, Tabata Y, Honda Y, Ogura Y. Monoclonal antibody-mediated drug targeting to choroidal neovascularization in the rat. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2001; 42(11):2664-72.
44. Yasukawa T, Kimura H, Tabata Y, Miyamoto H, Honda Y, Ikada Y, Ogura Y. Active drug targeting with immunoconjugates to choroidal neovascularization. *Curr Eye Res.* 2000; 21(6):952-61.
45. Moore DJ, Hussain AA, Marshall J. Age-related variation in the hydraulic conductivity of Bruch's membrane. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1995; 36(7):1290-7.
46. Yannuzzi LA, Negrão S, Iida T, Carvalho C, Rodriguez-Coleman H, Slakter J et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina.* 2001;21(5):416-34.
47. Schmack I, Kang SJ, Grossniklaus HE. Histopatología de la degeneración macular asociada a la edad En: Monés J, Gómez-Ulla F, editores.

- Degeneración macular asociada a la edad. Barcelona: Prous Science; 2005. p 79-84.
48. Curcio CA, Millican CL, Allen KA, Kalina RE. Aging of the human photoreceptor mosaic: evidence for selective vulnerability of rods in central retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1993; 34(12):3278-96.
49. Curcio CA, Medeiros NE, Millican CL. Photoreceptor loss in age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1996; 37(7):1236-49.
50. Booi J, Baas DC, Beisekeeva J, Gorgels TG, Bergen AA. The dynamic nature of Bruch's membrane. *Prog Retin Eye Res.* 2010; 29(1):1-18.
51. Macular Photocoagulation Study Group. Visual outcome after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. The influence of initial lesion size and initial visual acuity. *Arch Ophthalmol.* 1994; 112(4):480-8.
52. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report. *Arch Ophthalmol.* 1999; 117(10):1329-45.
53. Schmidt-Erfurth UM, Richard G, Augustin A, Aylward WG, Bandello F, Corcòstegui B et al. European Society for Retina Specialists' Guidelines Committee (EURETINA). Guidance for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol Scand.* 2007; 85(5):486-94.
54. American Academy of Ophthalmology Retina Panel. Preferred practice pattern guidelines. Age-related Macular Degeneration. San Francisco: American Academy of Ophthalmology, 2008. Disponible en http://one.aao.org/CE/PracticeGuidelines/PPP_Content.aspx?cid=f413917a-8623-4746-b441-f817265eafb4. [Consultada en Enero 2011]
55. Arias Barquet L. Actualización de terapia anti-VEGF en enfermedades de la retina y coroides. Barcelona: Elsevier; 2010.
56. Campochiaro PA. Retinal and choroidal neovascularization. *J Cell Physiol.* 2000; 184(3):301-10.
57. Takahashi H, Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Clin Sci (Lond).* 2005; 109(3):227-41.
58. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev.* 2004; 25(4):581-611.

59. Ferrara N, Damico L, Shams N, 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*. 2006; 26(8):859-70.
60. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, 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; 30:2805-2816.
61. Ciulla TA, Rosenfeld PJ. Antivascular endothelial growth factor therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol.* 2009; 20(3):158-65.
62. Ruckman J, Green LS, Beeson J, Waugh S, Gillette WL, Henninger DD et al. 2'-Fluoropyrimidine RNA-based aptamers to the 165-amino acid form of vascular endothelial growth factor (VEGF₁₆₅). Inhibition of receptor binding and VEGF-induced vascular permeability through interactions requiring the exon 7-encoded domain. *J Biol Chem.* 1998; 273(32):20556-67.
63. Jager RD, Aiello LP, Patel SC, Cunningham ET Jr. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina*. 2004; 24(5):676-98.
64. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006; 355(14):1419-31.
65. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, Sy JP, Schneider S; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006; 355(14):1432-44.
66. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology.* 2009; 116(1):57-65.e5.
67. Gaudreault J, Fei D, Beyer JC, Ryan A, Rangell L, Shiu V et al. Pharmacokinetics and retinal distribution of ranibizumab, a humanized antibody fragment directed against VEGF-A, following intravitreal administration in rabbits. *Retina*. 2007; 27(9):1260-6.
68. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2005; 36(4):331-5.

69. Costa RA, Jorge R, Calucci D, Cardillo JA, Melo LA Jr, Scott IU. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization caused by AMD (IBeNA Study): results of a phase 1 dose-escalation study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006; 47(10):4569-78.
70. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Singh RJ. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology.* 2007; 114(5):855-9.
71. Klein RM, Klein RB. Avastin versus Lucentis: ethical issues in treatment of age-related macular degeneration. *Retina.* 2007; 27(9):1163-5.
72. Emerson MV, Lauer AK. Current and emerging therapies for the treatment of age-related macular degeneration. *Clin Ophthalmol.* 2008; 2(2):377-88.
73. IVAN study. www.controlled-trials.com. ISRCTN92166560 [Consultado 20 Febrero 2011].
74. CATT study. www.clinicaltrials.gov. NCT00593450 [Consultado 20 Febrero 2011].
75. VIBERA study: www.clinicaltrials.gov. NCT00559715 [Consultado 20 Febrero 2011]
76. Subramanian ML, Ness S, Abedi G, Ahmed E, Daly M, Feinberg E et al. Bevacizumab vs ranibizumab for age-related macular degeneration: early results of a prospective double-masked, randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol.* 2009; 148(6):875– 882.
77. Subramanian ML, Abedi G, Ness S, Ahmed E, Fenberg M, Daly MK et al. Bevacizumab vs ranibizumab for age-related macular degeneration: 1-year outcomes of a prospective, double-masked randomised clinical trial. *Eye (Lond).* 2010 Nov; 24(11):1708-15.
78. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, Shams N. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol.* 2008; 145(2):239-248.
79. Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA, Ferrone PJ, Jumper JM, Gentile RC et al. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year 1 results of the FOCUS Study. *Arch Ophthalmol.* 2006; 124(11):1532-42.
80. Bressler NM, Chang TS, Fine JT, Dolan CM, Ward J. Improved vision-related function after ranibizumab vs photodynamic therapy: a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol.* 2009; 127(1):13-21.
81. Suñer IJ, Kokame GT, Yu E, Ward J, Dolan C, Bressler NM. Responsiveness of NEI VFQ-25 to changes in visual acuity in neovascular AMD: validation

- studies from two phase 3 clinical trials. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2009; 50(8):3629-35.
82. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Dubovy SR, Michels S, Feuer WJ et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2007; 143(4):566-83.
83. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W et al. A variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol.* 2009; 148(1):43-58.
84. Sacu S, Michels S, Prager F, Weigert G, Dunavoelgyi R, Geitzenauer W, Prunte C, Schmidt-Erfurth U. Randomised clinical trial of intravitreal Avastin vs photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone: long-term results. *Eye (Lond).* 2009; 23(12):2223-7.
85. Tufail A, Patel PJ, Egan C, Hykin P, da Cruz L, Gregor Z et al. ABC Trial Investigators. Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC Trial): multicentre randomised double masked study. *BMJ.* 2010; 340:c2459.
86. Bashshur ZF, Haddad ZA, Schakal AR, Jaafar RF, Saad A, Nouredin BN. Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: the second year of a prospective study. *Am J Ophthalmol.* 2009; 148(1):59-65.
87. Lazic R, Gabric N. Intravitreally administered bevacizumab (Avastin) in minimally classic and occult choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007; 245(1):68-73.
88. Schmucker C, Ehlken C, Hansen LL, Antes G, Agostini HT and Lelgemann M. Intravitreal bevacizumab (Avastin) vs. ranibizumab (Lucentis) for the treatment of age-related macular degeneration: a systematic review. [Review] [53 refs] *Curr Opin Ophthalmol.* 2010; 21(3):218-26.
89. Ip MS, Scott IU, Brown GC, Brown MM, Ho AC, Huang SS et al. American Academy of Ophthalmology. Anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy for age-related macular degeneration: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2008; 115(10):1837-46.
90. Rodrigues EB, Farah ME, Maia M, Penha FM, Regatieri C, Melo GB et al. Therapeutic monoclonal antibodies in ophthalmology. *Prog Retin Eye Res.* 2009 Mar; 28(2):117-44.

91. Spaide RF, Laud K, Fine HF, Klanchnik JM Jr, Meyerle CB, Yannuzzi LA et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina*. 2006; 26(4):383-90.
92. Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Dubovy SR, Davis JL, Flynn HW Jr et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2006; 26(5):495-511.
93. Moshfeghi AA, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Michels S, Marcus EN, Lenchus JD et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twenty-four-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology*. 2006; 113(11):2002.e1-12.
94. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology*. 2005; 112(6):1035-47.
95. Avery RL, Pieramici DJ, Raben MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *ophthalmology*. 2006; 13:363-372.
96. Yoganathan P, Deramo VA, Lai JC, Tibrewala RK, Fastenberg DM. Visual improvement following intravitreal bevacizumab (Avastin) in exudative age-related macular degeneration. *Retina*. 2006; 26(9):994-8.
97. Wong D, Kyle G. Some ethical considerations for the "off-label" use of drugs such as Avastin. *Br J Ophthalmol*. 2006; 90(10):1218-9.
98. Krohne TU, Eter N, Holz FG, Meyer CH. Intraocular pharmacokinetics of bevacizumab after a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol*. 2008; 146(4):508-12.
99. Giansanti F, Virgili G, Bini A, Rapizzi E, Giacomelli G, Donati MC et al. Intravitreal bevacizumab therapy for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration: 6-month results of an open-label uncontrolled clinical study. *Eur J Ophthalmol*. 2007; 17(2):230-7.
100. Emerson MV, Lauer AK, Flaxel CJ, Wilson DJ, Francis PJ, Stout JT et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2007; 27(4):439-44.
101. Conroy S, Choonara I, Impicciatore P, Mohn A, Arnell H, Rane A et al. Survey of unlicensed and off label drug use in paediatric wards in European countries. *European Network for Drug Investigation in Children*. *BMJ*. 2000; 320(7227):79-82.

102. Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ*. 1996; 312(7040):1215-8.
103. Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de medicamentos y productos sanitarios, artículo 24.
104. Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica. BOE nº274 de 15/11/2002.
105. Avendaño Solá C. Uso compasivo de medicamentos: un cambio necesario en España *Med Clin (Barc)*. 2009;133(11):425-426.
106. Kniestedt C, Stamper RL. Visual acuity and its measurement. *Ophthalmol Clin North Am*. 2003; 16(2):155-70, v.
107. Ferris FL III, Kassoff A, Bresnick GH, Bailey I. New visual acuity charts for clinical research. *Am J Ophthalmol*. 1982; 94(1):91-6.
108. Jane Macnaughton. Evaluación en baja vision. Barcelona: Elsevier; 2006.
109. Bailey IL, Lovie JE. New design principles for visual acuity letter charts. *Am J Optom Physiol Opt*. 1976; 53(11):740-5.
110. Fletcher DC, Schuchard RA. Visual function in patients with choroidal neovascularization resulting from age-related macular degeneration: the importance of looking beyond visual acuity. *Optom Vis Sci*. 2006; 83(3):178-89.
111. Pastor Jimeno JC. Guiones de Oftalmología. Madrid : Interamericana, cop. 1999
112. Laria C y Alió J. Situación actual de la ceguera en España. *Integración*. 1990; 4: 11-19
113. Chang TS, Bressler NM, Fine JT, Dolan CM, Ward J, Klesert TR; MARINA Study Group. Improved vision-related function after ranibizumab treatment of neovascular age-related macular degeneration: results of a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol*. 2007 Nov; 125(11):1460-9.
114. Mangione CM. The National Eye Institute 25-item Visual Function Questionnaire (VFQ-25) version 2000. Disponible en http://www.nei.nih.gov/resources/visionfunction/manual_cm2000.pdf [Consultado en Febrero 2011]
115. Hart PM, Chakravarthy U, Stevenson MR, Jamison JQ. A vision specific functional index for use in patients with age related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 1999; 83(10):1115-20.
116. Stevenson MR, Hart PM, Montgomery AM, McCulloch DW, Chakravarthy U. Reduced vision in older adults with age related macular degeneration

- interferes with ability to care for self and impairs role as carer. *Br J Ophthalmol*. 2004; 88(9):1125-30.
117. Chang TS, Kokame G, Casey R, Prenner J, Feiner L, Anderson N. Short-term effectiveness of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab injections for patients with neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2009; 29(9):1235-41.
 118. Fong DS, Custis P, Howes J, Hsu JW. Intravitreal bevacizumab and ranibizumab for age-related macular degeneration a multicenter, retrospective study. *Ophthalmology*. 2010; 117(2):298-302.
 119. Gamulescu MA, Radeck V, Lustinger B, Fink B, Helbig H. Bevacizumab versus ranibizumab in the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol*. 2010; 30(3):261-6.
 120. Landa G, Amde W, Doshi V, Ali A, McGevna L, Gentile RC et al. Comparative study of intravitreal bevacizumab (Avastin) versus ranibizumab (Lucentis) in the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*. 2009; 223(6):370-5.
 121. Roller AB, Amaro MH. Intravitreal ranibizumab and bevacizumab for the treatment of nonsubfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Arq Bras Oftalmol*. 2009; 72(5):677-81.
 122. Ehlers JP, Spirn MJ, Shah CP, Fenton GL, Baker PS, Regillo CD et al. Ranibizumab for exudative age-related macular degeneration in eyes previously treated with alternative vascular endothelial growth factor inhibitors. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2010; 41(2):182-9.
 123. Karagiannis DA, Ladas ID, Parikakis E, Georgalas I, Kotsolis A, Amariotakis G, Soumplis V, Mitropoulos P. Changing from bevacizumab to ranibizumab in age-related macular degeneration. Is it safe? *Clin Interv Aging*. 2009; 4:457-61.
 124. Stepien KE, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Feuer W, Shi W, Al-Attar L et al. Comparison of intravitreal bevacizumab followed by ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2009; 29(8):1067-73.
 125. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, Korobelnik JF, Schlingemann RO, Axer-Siegel R et al. EXCITE Study Group. Efficacy and Safety of Monthly versus Quarterly Ranibizumab Treatment in Neovascular Age-related Macular Degeneration The EXCITE Study. *Ophthalmology*. 2010 Dec 9. [Epub ahead of print]
 126. Dadgostar H, Ventura AA, Chung JY, Sharma S, Kaiser PK. Evaluation of injection frequency and visual acuity outcomes for ranibizumab

- monotherapy in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009; 116(9):1740-7.
127. Rothenbuehler SP, Waeber D, Brinkmann CK, Wolf S, Wolf-Schnurrbusch UE. Effects of ranibizumab in patients with subfoveal choroidal neovascularization attributable to age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2009; 147(5):831-7.
128. Spaide R. Ranibizumab according to need: a treatment for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2007; 143(4):679-80.
129. National Institute For Health And Clinical Excellence (NICE). Ranibizumab and pegaptanib for age-related macular degeneration Londres. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2008.
130. Ladas ID, Karagiannis DA, Rouvas AA, Kotsolis AI, Liotsou A, Vergados I. Safety of repeat intravitreal injections of bevacizumab versus ranibizumab: our experience after 2,000 injections. *Retina*. 2009; 29(3):313-8.
131. Wu L, Martínez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, Arevalo JF, Berrocal MH, Farah ME et al. Pan American Collaborative Retina Group (PACORES). Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008; 246(1):81-7.
132. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Ophthalmol*. 2006; 90(11):1344-9.