

ACTUALIZACIÓN DE **TERAPIA ANTI-VEGF**

EN ENFERMEDADES DE LA RETINA Y COROIDES

Luis Arias Barquet

ELSEVIER



**ACTUALIZACIÓN
DE TERAPIA ANTI-VEGF
EN ENFERMEDADES
DE LA RETINA Y COROIDES**

ELSEVIER

ELSEVIER

ACTUALIZACIÓN DE TERAPIA ANTI-VEGF EN ENFERMEDADES DE LA RETINA Y COROIDES

Luis Arias Barquet

Profesor Asociado de Oftalmología,
Universidad de Barcelona,
Hospital Universitario de Bellvitge,
L'Hospitalet de Llobregat;
Institut de la Màcula i de la Retina,
Centro Médico Teknon, Barcelona



ELSEVIER

© 2010 Elsevier España, S.A.
Travessera de Gràcia, 17-21
08021 Barcelona (España)

Fotocopiar es un delito. (Art. 270 C. P.)

Para que existan libros es necesario el trabajo de un importante colectivo (autores, traductores, dibujantes, correctores, impresores, editores...).

El principal beneficiario de ese esfuerzo es el lector que aprovecha su contenido.

Quien fotocopia un libro, en las circunstancias previstas por la ley, delinque y contribuye a la «no» existencia de nuevas ediciones. Además, a corto plazo, encarece el precio de las ya existentes.

Este libro está legalmente protegido por los derechos de propiedad intelectual.

Cualquier uso, fuera de los límites establecidos por la legislación vigente, sin el consentimiento del editor, es ilegal. Esto se aplica en particular a la reproducción, fotocopia, traducción, grabación o cualquier otro sistema de recuperación de almacenaje de información.

ISBN: 978-84-8086-706-1

Depósito legal: NA 783 - 2010

Impreso en España por GraphyCems

Advertencia

La medicina es un área en constante evolución. Aunque deben seguirse unas precauciones de seguridad estándar, a medida que aumenten nuestros conocimientos gracias a la investigación básica y clínica habrá que introducir cambios en los tratamientos y en los fármacos. En consecuencia, se recomienda a los lectores que analicen los últimos datos aportados por los fabricantes sobre cada fármaco para comprobar la dosis recomendada, la vía y duración de la administración y las contraindicaciones. Es responsabilidad ineludible del médico determinar las dosis y el tratamiento más indicado para cada paciente, en función de su experiencia y del conocimiento de cada caso concreto. Ni los editores ni los directores asumen responsabilidad alguna por los daños que pudieran generarse a personas o propiedades como consecuencia del contenido de esta obra.

El editor

ÍNDICE DE CAPÍTULOS

Autores	vii
Prólogo	xi
Prefacio	xv
Capítulo 1 Fármacos anti-VEGF (<i>vascular endothelial growth factor</i>)	1
Capítulo 2 Principales ensayos clínicos con fármacos anti-VEGF en la DMAE exudativa	7
Capítulo 3 Pautas de seguimiento y retratamiento en pacientes con degeneración macular tratados con ranibizumab (Lucentis®)	15
Capítulo 4 Genética del VEGF en la degeneración macular asociada a la edad	25
Capítulo 5 Papel de la angiografía en la era anti-VEGF	29
Capítulo 6 Tomografía de coherencia óptica en el seguimiento del tratamiento anti-VEGF	39
Capítulo 7 Tratamientos combinados: terapia fotodinámica y anti-VEGF	49
Capítulo 8 Tratamiento combinado: anti-VEGF y corticoides	55
Capítulo 9 Anti-VEGF en combinación con fotocoagulación láser	61

Capítulo 10	Uso de radioterapia en la neovascularización coroidea secundaria a degeneración macular asociada a la edad	65
Capítulo 11	Anti-VEGF en las lesiones polipoideas y la proliferación angiomatosa de la retina.....	69
Capítulo 12	Pacientes no respondedores a anti-VEGF.....	81
Capítulo 13	Tratamiento de la neovascularización coroidea en el miope magno con inyección intravítrea de antiangiogénicos.....	95
Capítulo 14	Anti-VEGF en las enfermedades inflamatorias.....	101
Capítulo 15	Fármacos anti-VEGF en el edema macular diabético	107
Capítulo 16	Anti-VEGF en retinopatía diabética proliferativa	115
Capítulo 17	Anti-VEGF en las oclusiones venosas retinianas	121
Capítulo 18	Anti-VEGF en las distrofias maculares	131
Capítulo 19	Antiangiogénicos en las enfermedades tumorales	135
Capítulo 20	Retinopatía de la prematuridad y antiangiogénicos.....	141
Capítulo 21	Seguridad ocular del tratamiento anti-VEGF	145
Capítulo 22	Seguridad sistémica del tratamiento anti-VEGF	155
Capítulo 23	Relación coste-eficacia del tratamiento anti-VEGF.....	163
Capítulo 24	Organización de una unidad de tratamiento anti-VEGF	167
Capítulo 25	Tratamiento combinado farmacológico en la DMAE exudativa: más allá de la monoterapia antiangiogénica.....	173

AUTORES

Santiago Abengoechea Hernández

Oftalmólogo,
Departamento de Vítreo-retina,
Centro de Oftalmología Barraquer,
Barcelona

Alfredo Adán Civera

Profesor titular de Oftalmología,
Departamento de Cirugía y Especialidades
Quirúrgicas,
Facultad de Medicina,
Universidad de Barcelona;
Director de Instituto,
Instituto Clínico de Oftalmología,
Hospital Clínico,
Barcelona

Javier Araiz Iribarren

Profesor Titular de Oftalmología,
Facultad de Medicina. Universidad del País
Vasco,
Instituto Clínico Quirúrgico de Oftalmología
(ICQO),
Bilbao

Luis Arias Barquet

Hospital Universitario de Bellvitge,
L'Hospitalet de Llobregat,
Barcelona;
Institut de la Màcula i de la Retina,
Centro Médico Teknon,
Barcelona

Félix Armadá Maresca

Servicio de Oftalmología,
Hospital Universitario La Paz,
Madrid

Carolina Arruabarrena Sánchez

Doctora en Medicina,
VISSUM Corporación Oftalmológica,
Hospital Universitario Príncipe de Asturias,
Alcalá de Henares,
Madrid

José Antonio Buil Calvo

Profesor Asociado,
Universidad Autónoma de Barcelona,
Jefe del Servicio de Oftalmología,
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau,
Barcelona

Francisco Cabrera López

Profesor Asociado,
Universidad de Las Palmas de Gran Canaria;
Oftalmólogo,
Sección de Vítreo-retina,
Hospital Universitario Insular de Gran Canaria,
Las Palmas de Gran Canaria

Josep M.^a Caminal Mitjana

Profesor Asociado,
Universidad de Barcelona;
Adjunto del Equipo de Retina y coordinador
de la Unidad de Tumores Intraoculares,
Hospital Universitario de Bellvitge,
Hospitalet de Llobregat,
Barcelona

Joaquín Castro Navarro

Sección de Retina,
Servicio de Oftalmología,
Hospital Universitario Central de Asturias,
Oviedo

Jaume Català Mora

Hospital Universitario de Bellvitge,
L'Hospitalet de Llobregat,
Barcelona;
Instituto Oftalmológico del Pilar,
Clínica del Pilar,
Barcelona

Enrique Cervera Taulet

Profesor,
Universidad Católica de Valencia,
Jefe de Servicio de Oftalmología,
Hospital General Universitario,
Valencia

Inés Contreras Martín

Doctora en Medicina,
Hospital Universitario Ramón y Cajal,
Madrid

Jaume Crespi Vilimelis

Médico Adjunto,
Servicio de Oftalmología,
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau,
Universidad Autónoma de Barcelona,
Barcelona

M.^a Carmen Desco Esteban

Unidad de Retina,
Fundación Oftalmológica del Mediterráneo,
Valencia

Juan Donate López

Servicio de Oftalmología,
Departamento de Patología Macular,
Hospital Clínico San Carlos,
Madrid

Eduardo Esteban González

Jefe de la Unidad de Mácula,
Hospital Universitario Virgen Macarena,
Coordinador de Oftalmología,
Facultad de Medicina,
Universidad de Sevilla,
Sevilla

Álvaro Fernández-Vega Sanz

Especialista en Oftalmología,
Fellow en Retina (Eye Foundation UMKC);
Jefe del Servicio de Retina,
Instituto Oftalmológico Fernández-Vega,
Oviedo

Maribel Fernández Rodríguez

Doctora en Medicina,
Especialista en Oftalmología,
Instituto Tecnológico de Oftalmología,
Instituto Gallego de Oftalmología,
Santiago de Compostela,
A Coruña

Marta Fonollá Gil

Sección de Retina,
Servicio de Oftalmología,
Hospital Universitario Central
de Asturias,
Oviedo

Ana María García Alonso

Sección de Retina,
Servicio de Oftalmología,
Hospital Universitario Central
de Asturias,
Oviedo

José García Arumí

Instituto de Microcirugía Ocular;
Catedrático de Oftalmología,
Universidad Autónoma de Barcelona;
Jefe de Servicio,
Hospital Universitario Vall d'Hebron,
Barcelona

Alfredo García Layana

Doctor en Medicina,
Departamento de Oftalmología,
Clínica Universidad de Navarra,
Pamplona

María García Pous

Unidad de Retina,
Fundación Oftalmológica
del Mediterráneo,
Valencia

Francisco Gómez-Ulla de Irazazábal

Presidente de la Sociedad Española de Retina y Vítreo;
Catedrático de Oftalmología,
Universidad de Santiago de Compostela;
Doctor en Medicina,
Especialista en Oftalmología,
Servicio de Oftalmología,
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago,
Universidad de Santiago de Compostela,
Santiago de Compostela

Maribel López Gálvez

Facultativo Especialista de Oftalmología,
Hospital Clínico,
Valladolid;
Profesor Asociado en Ciencias de la Visión,
Universidad de Valladolid;
Investigador clínico del Instituto de Oftalmobiología Aplicada (Ioba),
Universidad de Valladolid

Jorge Mataix Boronat

Unidad de Retina,
Fundación Oftalmológica del Mediterráneo,
Valencia

Jordi Monés Carilla

Institut de la Màcula i de la Retina,
Centro Médico Teknon,
Barcelona

Javier A. Montero Moreno

Instituto de Oftalmología Alicante VISSUM,
Alicante;
Hospital Pío del Río Hortega,
Universidad de Valladolid,
Valladolid

Amparo Navea Tejerina

Unidad de Retina,
Fundación Oftalmológica del Mediterráneo,
Valencia

Susana Noval Martín

Doctora en Medicina,
Vissum Corporación Oftalmológica,
Hospital Universitario La Paz,
Madrid

José Luis Olea Vallejo

Jefe de Sección Vítreo-Retina,
Hospital Son Dureta,
Palma de Mallorca

Elena Palacios Pozo

Unidad de Retina,
Fundación Oftalmológica del Mediterráneo,
Valencia

Natalia Pastora Salvador

Servicio de Oftalmología,
Hospital Universitario La Paz,
Madrid

Laura Pelegrín Colás

Especialista,
Instituto Clínico de Oftalmología,
Hospital Clínico,
Barcelona

Jesús Peralta Calvo

Servicio de Oftalmología,
Hospital Universitario La Paz,
Madrid

Antonio Piñero Bustamante

Catedrático de Oftalmología;
Jefe de Servicio,
Hospital Universitario de Valme,
Sevilla

Vladimir Poposki

Licenciado en Medicina y Cirugía,
Sección de Retina y Vítreo,
Hospitales Universitarios del Mar y de L'Esperança,
Universidad Autónoma de Barcelona,
Barcelona

Octavio Pujol Goyta

Hospital Universitario de Bellvitge,
L'Hospitalet de Llobregat,
Barcelona;
Instituto Oftalmológico del Pilar,
Clínica del Pilar,
Barcelona

Marcos Javier Rubio Caso

Hospital Universitario de Bellvitge,
L'Hospitalet de Llobregat,
Barcelona;
Instituto Oftalmológico del Pilar,
Clínica del Pilar,
Barcelona

José María Ruiz-Moreno

Catedrático de Oftalmología,
Departamento de Oftalmología,
Universidad Castilla-La Mancha,
Albacete;
Instituto de Oftalmología Alicante,
VISSUM,
Alicante

Marta Suárez-Figueroa

Doctora en Medicina,
VISSUM Corporación Oftalmológica;
Hospital Universitario Ramón y Cajal,
Madrid

Clemencia Torrón Fernández-Blanco

Profesora Asociada,
Universidad de Zaragoza;
Jefa de Sección de Mácula y Uveítis,
Hospital Universitario Miguel Servet,
Zaragoza

Daniel Vilaplana i Blanch

Doctor en Medicina i Cirugía,
Sección de Retina i Vítreo,
Hospitales Universitarios del Mar
y de L'Esperança,
Universidad Autónoma de Barcelona,
Barcelona

Eva Villota Deleu

Especialista en Oftalmología y FEBO,
Servicio de Retina,
Instituto Oftalmológico Fernández-Vega,
Oviedo

Sònia Viver Oller

Oftalmóloga,
Departamento de Vítreo-retina,
Centro de Oftalmología Barraquer,
Barcelona

Miguel Ángel Zapata Victori

Doctor en Medicina y Cirugía,
Universidad Autónoma de Barcelona;
Adjunto de Oftalmología,
Sección de la Retina,
Hospital Universitario Vall d'Hebron,
Barcelona

PRÓLOGO

Probablemente, cuando Michaelson formuló, hace más de 60 años, su famosa hipótesis de la existencia de un «factor vasoproliferativo» liberado por los tejidos isquémicos y causante de neovascularización, no podía imaginarse las repercusiones terapéuticas que esto conllevaría. Ni que, 41 años más tarde, Napoleone Ferrara lo lograría clonar e identificar como un factor angiogénico al que bautizó con el nombre de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).

Desde este momento, al recordar la hipótesis formulada por Folkman 18 años antes sobre el «factor de angiogénesis tumoral» y la demostración de Dvorak en 1983 de la secreción tumoral del factor de permeabilidad vascular (hoy conocido como VEGF), empieza una auténtica carrera para desarrollar tratamientos antiangiogénicos que luchen contra los tumores y, de esta manera, la oncología experimenta una auténtica revolución. Como ocurre en muchas parcelas de la medicina y la investigación, lo que se desarrolla para una puede servir para otras y, en este caso, la oftalmología ha ido de la mano de la oncología para ofrecer un avance importantísimo en la batalla para combatir la ceguera.

Muchos son los adelantos que se han producido en el siglo pasado en el campo de la retina; podríamos citar el desarrollo de la angiografía

y de la tomografía de coherencia óptica como métodos exploratorios, y los sistemas de campo amplio o los líquidos perfluorocarbonados como ayuda en el tratamiento quirúrgico-vitrectomía. Pero el nuevo siglo nos ha traído una auténtica revolución y un regalo impensable con el desarrollo de los antiangiogénicos, que han cambiado el curso de la historia natural y el tratamiento de muchas enfermedades retinianas. Por primera vez, donde antes habíamos de perder menos visión al tratar la DMAE húmeda, hoy nos referimos a mejoras de agudeza visual. En la neovascularización coroidea del miope, esto todavía es más llamativo y con un menor número de retratamientos. También, por primera vez, los antiangiogénicos nos ayudan a controlar la neovascularización retiniana en muchas enfermedades en las que el láser o la cirugía vitreorretiniana tienen que actuar, y se está estudiando su efecto real como antiedematoso en enfermedades tales como la retinopatía diabética, las oclusiones venosas de la retina y el edema macular cistoide secundario a otras enfermedades.

La experiencia mundial en el uso de estos fármacos en el ámbito clínico es tan sólo de 5 años. Comenzó como una forma de tratamiento de la DMAE húmeda con la aprobación por la Food and Drug Administration del pegaptanib sódico en 2004, y fue seguida pos-

teriormente por el ranibizumab en el 2006. Pero como los trámites administrativos son lentos y el bevacizumab ya estaba aprobado como antiangiogénico para el tratamiento del cáncer de colon, y dada su molécula similar –aunque no igual– al ranibizumab, los oftalmólogos, después de escuchar y leer los primeros trabajos de Rosenfeld del Bascom Palmer Eye Institute de Miami, empezamos a utilizarlo *off label*, bajo la fórmula del uso compasivo, para poder dar una oportunidad a nuestros pacientes hasta que llegase la comercialización de este último, por lo que el uso del bevacizumab se ha extendido a otras indicaciones distintas de la DMAE, en donde no hay por el momento ningún otro antiangiogénico aprobado a la espera de los resultados de los múltiples ensayos clínicos que se están realizando con diferentes fármacos desarrollados específicamente para uso oftalmológico.

Los que llevamos muchos años dedicando una parte muy importante de nuestra actividad clínica al tratamiento de la DMAE y otras enfermedades exudativas y neovasculares de la retina, vivimos ahora tiempos más felices, aunque con una gran sobrecarga de trabajo pero con un futuro apasionante. Hace escasamente 10 años, cuando hacíamos fotocoagulaciones yuxtafoveales, no nos podíamos imaginar que íbamos a poder tratar lesiones subfoveales respetando la retina sensorial y que podríamos llegar a tratar casi todas las formas de DMAE húmeda sólo con que los pacientes llegasen a tiempo a nuestras consultas. La terapia fotodinámica a principios del 2000 fue el primer intento de tratamiento selectivo fisiopatológico que buscaba el cierre de los neovasos coroideos sin dañar la retina suprayacente, pero sus resultados no fueron todo lo buenos que se esperaba de ella y, además, no todos los pacientes eran susceptibles a este tratamiento. Los antiangiogénicos, con el ranibizumab a la cabeza, han sido la gran revolución que ha significado para los oftalmólogos, y sobre todo para nuestros pacientes, un grito de esperanza.

Pero todavía queda mucho por hacer y muchas cuestiones por resolver. No debemos olvidar que los antiangiogénicos actuales son

sustancias bloqueadoras y no inhibidoras del VEGF y que, por tanto, su efecto desaparece con el tiempo, y nos obliga a realizar inyecciones intravítreas repetidas, lo que significa una gran sobrecarga asistencial. Esto tiene un efecto directo sobre la necesidad de reorganizar las consultas y los servicios de oftalmología, tanto en el aspecto de dotación tecnológica como de recursos humanos y administrativos, optimizando los recursos disponibles. Todavía desconocemos los efectos de la inhibición del VEGF a largo plazo y, además, debemos aprender a identificar a los no respondedores y a poner en marcha nuevas diadas terapéuticas. Lo que se ve no es más que la punta del iceberg y debajo se encuentran un sinfín de moléculas en investigación y dispositivos de liberación sostenida. Sería tedioso enumerar todas las moléculas que hoy día están en diferentes fases de estudio; simplemente podríamos recordar como ejemplo el VEGF-Trap, los agentes inmunomoduladores, los inhibidores de la vía mTOR, de las integrinas o de la proteintirosinquinasa, entre otros muchos.

De todo esto, de lo que se conoce en el apasionante mundo de los anti-VEGF y de lo que viene, se habla en este libro pleno de actualidad. En él escriben los más destacados oftalmólogos de nuestro país expertos en retina. Han sido seleccionados por su experiencia en los diferentes temas de los que se ocupan y han conseguido hacer una auténtica puesta al día repasando todas las enfermedades retinianas susceptibles de ser tratadas mediante estos fármacos. En este libro nada se ha dejado al azar o en el olvido, por muy escabroso que pudiese resultar, y así, no sólo se tratan las diferentes enfermedades y pacientes, como los pediátricos, sino que también se dedican capítulos a otras cuestiones, como la relación coste-eficacia del tratamiento y la organización de una unidad de tratamiento anti-VEGF, haciendo de este libro un auténtico «manual» que nos permitirá a todos consultarlo en nuestro quehacer diario.

El editor y coordinador de esta obra es Luis Arias Barquet y esto, por sí solo, es ya una garantía que, unida a la de los numerosos auto-

res, añade un plus de calidad. Luis Arias tiene una formación sólida como retinólogo e investigador cimentada en una extensa experiencia clínica que se refleja en sus conferencias y publicaciones en el campo de la enfermedad macular, que ya han sido referenciadas por otros muchos colegas en sus artículos internacionales. Esto no le impide ser una persona modesta que ha irrumpido de puntillas en el mundo oftalmológico pero que ya se ha labrado un presente indiscutible y un futuro prometedor. Su natural generosidad hace que todos los que hemos tenido la suerte de trabajar con él apreciemos estas virtudes, y desde este prólogo quisiera agradecerle su trabajo y esfuerzo para aunar y coordinar a tantas personas para hacer posible este libro que hoy, amigo lector, tienes entre tus manos, y que estoy seguro de

que leerás con gran interés y que te ayudará a despejar dudas en tu ejercicio diario de la oftalmología.

Un libro se escribe para que se lea y, además, retrata a su autor, que cuando me solicitó que escribiera este prólogo me dijo que era «un libro para todos hecho entre todos». Estoy seguro de que este deseo se va a cumplir y de que el juicio postrero de los lectores hará justicia al esfuerzo, rigor científico, claridad de exposición y selección iconográfica de los diferentes capítulos de esta obra. *Alea jacta est.*

Francisco Gómez-Ulla de Irazazábal

Presidente de la Sociedad Española
de Retina y Vítreo;

Catedrático de Oftalmología,
Universidad de Santiago de Compostela

ELSEVIER

ELSEVIER

PREFACIO

Este libro pretende ser una puesta al día del uso de los fármacos anti-VEGF (*vascular endothelial growth factor*) en las distintas enfermedades de la retina y coroides en las que pueden estar indicados. Estos fármacos empezaron a usarse para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) exudativa hace tan sólo cuatro años. Su notable eficacia y buen perfil de seguridad han difundido su aplicación a otras patologías retinianas tales como la retinopatía diabética y las oclusiones venosas, en las que también se están obteniendo buenos resultados.

Los dos primeros capítulos de la obra están dedicados a revisar la estructura molecular de los distintos fármacos anti-VEGF y los ensayos clínicos que han avalado su aprobación por las autoridades sanitarias, en el caso de pegaptanib y ranibizumab. En los siguientes capítulos se revisan las pautas de seguimiento y retratamiento de los pacientes, aspectos genéticos y las pruebas complementarias más relevantes a la hora de tomar decisiones terapéuticas con estos fármacos. Posteriormente, se estudian posibles terapias de combinación entre agentes anti-VEGF y terapia fotodinámica, esteroides, láser y radioterapia. También se analiza el tratamiento de formas atípicas de DMAE, como la vasculopatía coroidea polipoidal idiopática y la proliferación angiomasosa de la retina y el abordaje de los pacientes no respondedores.

Los siguientes capítulos están dedicados al tratamiento con terapia anti-VEGF de enfermedades distintas a la DMAE que también cursan con neovascularización coroidea, como la miopía patológica, y al tratamiento de enfermedades que cursan con edema macular y que también se pueden tratar con estos fármacos. En los últimos capítulos del libro se revisa la seguridad ocular y sistémica de esta terapia, su rentabilidad y el reto que supone la organización de una unidad de tratamiento y seguimiento de estos pacientes. Finalmente, se revisan los futuros tratamientos que están en estudio.

Esta obra ha sido posible gracias al apoyo de gran parte de los más prestigiosos retinólogos de España. Su trabajo, enriquecido con su experiencia, queda plasmado en los distintos capítulos del libro. Les doy mi más sincero agradecimiento a todos ellos por su esfuerzo y dedicación.

Barcelona, febrero de 2010

Luis Arias Barquet

Profesor Asociado de Oftalmología,
Universidad de Barcelona,
Hospital Universitario de Bellvitge,
L'Hospitalet de Llogregat;
Institut de la Màcula i de la Retina,
Centro Médico Teknon,
Barcelona

ELSEVIER

Capítulo 1

FÁRMACOS ANTI-VEGF (*VASCULAR ENDOTHELIAL GROWTH FACTOR*)

Eduardo Esteban González

INTRODUCCIÓN

Los avances realizados en la última década en tratamientos oncológicos con moléculas antiangiogénicas han facilitado la creación de líneas de investigación que han tenido aplicaciones significativas 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 los anticuerpos monoclonales. En 1989, Napoleone Ferrara clonó y purificó el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF del inglés *vascular endothelial growth factor*), hecho clave que, junto a la humanización de los anticuerpos (Ferri, 1984) y el conocimiento histopatológico de la DMAE (Green, 1993), sentó las bases del tratamiento antiangiogénico.

La neovascularización coroidea (NVC) es el paradigma de la DMAE exudativa (Campochiaro, 2000), producida principalmente por el VEGF como respuesta a la isquemia o a otros factores (Takahashi, 2005). Estos hallazgos han permitido desarrollar distintos fármacos dirigidos contra el VEGF, con aplicación directa en el tratamiento de la DMAE exudativa.

FÁRMACOS ANTI-VEGF

Pegaptanib de sodio (Macugen®)

El pegaptanib de sodio (Macugen®) fue el primer fármaco anti-VEGF que obtuvo la indicación para el tratamiento de la DMAE neovascular. Fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) el 20 de diciembre de 2004 y posteriormente por la European Medicines Agency (EMA) el 31 enero de 2006. La molécula fue desarrollada por Eye-tech (Nueva York, Estados Unidos) y comercializada en todo el mundo por Pfizer (fig. 1-1).

Se trata de un conjugado covalente de un oligonucleótido de ARN de 28 bases unidas a dos cadenas de polietilenglicol ramificadas de 20 kD 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 y previniendo su interacción con los receptores de superficie de las células endoteliales (Gragoudas, 2004). Su peso molecular es de 50 kD y su osmolaridad, de 280 a 360 mOsm/kg, con pH de 6,7 (Bañuelos, 2007).

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

Pegaptanib de sodio (Macugen®)



Figura 1-1. Estructura molecular y preparación comercial de pegaptanib.

Una vez entra en el humor vítreo, es degradada enzimáticamente por las nucleasas intraoculares, las fracciones glucídicas aumentan la semivida del producto y actúan selectivamente frente al VEGF 165, evitando la unión de éste con sus receptores VEGFR 1 y 2 (Ruckman, 1998).

Tiene una semivida de 8 a 14 días considerando una dosis plasmática de $80 \mu\text{g}/\text{ml}$, y se elimina por la orina. Se debe evitar su inyección en embarazadas y en tiempo de lactancia. No suele presentar otros efectos adversos que los propios a la inyección intravítrea (Jaeger, 2004).

Se presenta en jeringuillas monodosis precargadas y para adaptar a agujas de 30 gauge, de $0,3 \text{ mg}/0,1 \text{ ml}$. Es estable a $2-8^\circ\text{C}$. Se recomienda su inyección intravítrea cada 6 semanas durante un período aún no bien determinado.

Ranibizumab (Lucentis®)

Fármaco sintetizado por Genentech (San Francisco, California, Estados Unidos) y co-

mercializado fuera de Estados Unidos por Novartis (fig. 1-2).

Fue aprobado por la FDA el 30 de junio de 2006 y por la EMEA el 22 de enero de 2007 para indicación exclusiva en DMAE húmeda.

El ranibizumab (Ru-Fab V2) es un fragmento del anticuerpo monoclonal recombinante

Ranibizumab (Lucentis®)



Figura 1-2. Estructura molecular y preparación comercial de ranibizumab.

humanizado anti-VEGF con un peso molecular de 48 kD (el anticuerpo entero tiene 148 kD), lo que le hace tener mayor penetración retiniana y 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 la neovascularización (angiogénesis). Tiene una afinidad 5-10 veces más alta que el bevacizumab.

Una vez inyectado en el vítreo se une a isoformas de VEGF-A generadas por corte y empalme alternativo del ARNA, 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.

Después de la administración intravítrea, las concentraciones séricas de ranibizumab son generalmente bajas. La concentración máxima (C_{máx}) suele ser inferior a la concentración necesaria para inhibir la actividad biológica de VEGF un 50% (11-27 ng/ml, determinada en un ensayo de proliferación celular *in vitro*). La C_{máx} fue proporcional a la dosis en el intervalo de dosis de 0,05 a 1,0 mg/ojo. Los análisis de farmacocinética poblacional y la desaparición de ranibizumab del suero en los pacientes tratados con la dosis de 0,3 mg indican que la semivida de eliminación vítreo de ranibizumab es de unos 10 días en promedio. Después de la administración intravítrea mensual de Lucentis (0,3 mg/ojo), la C_{máx} de ranibizumab en el suero (alcanzada después de aproximadamente un día) por lo general varía entre 0,46 y 1,76 ng/ml, y la concentración mínima (C_{mín}) entre 0,04 y 0,29 ng/ml. La exposición sérica a ranibizumab es unas 90.000 veces menor que la exposición intravítrea al fármaco (Gaudreault, 2007).

Su presentación farmacéutica se acompaña de una aguja-filtro estéril para la extracción del producto que evita la entrada de cuerpos extraños.

Es estable a 2-8 °C en indicación exclusiva para DMAE húmeda. Su dosificación es de 0,5 mg/0,05 ml cada 4 semanas. Se recomienda administrar inicialmente tres inyecciones mensuales consecutivas y después realizar re-tratamiento a demanda en función de la evolución clínica del paciente.

Su semivida en el vítreo es de 6 a 9 días. No se aconseja su uso en embarazadas y lactantes.

Bevacizumab (Avastin®)

Producido por Genentech Inc/Roche, fue aprobado por la FDA el 26 de febrero de 2004 para su uso exclusivo en el cáncer metastásico colorrectal para ser asociado al 5-fluorouracilo y al ácido polínico. La EMEA aceptó su uso el 12 de enero de 2005.

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

Está disponible en viales de 100 y 400 mg en concentraciones de 25 mg/ml (fig. 1-3). Debe mantenerse a 2-8 °C y evitar la exposición a la luz. Es un líquido transparente con pH de 6,2.

Bevacizumab (Avastin®)



Figura 1-3. Estructura molecular y preparación comercial de bevacizumab.

Rosenfeld et al, de la Universidad de Miami, observaron que algunos pacientes con cáncer y DMAE concomitante tratados con Avastin® sistémico experimentaron mejoría de su agudeza visual. Basados en esta observación y para obviar los efectos secundarios sistémicos asociados a la administración intravenosa de Avastin®, 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 (Rosenfeld, 2005; Costa, 2006). No obstante, cabe recordar que hasta la fecha la inyección intraocular de Avastin® no está aprobada por las autoridades sanitarias.

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. Al igual que ranibizumab, es capaz de inhibir todas las isoformas biológicamente activas del VEGF-A. En la figura 1-4 se exponen las principales diferencias moleculares entre ranibizumab y bevacizumab.

Sus dosis pueden variar desde 1,25 mg en 0,05 ml a 2,5 mg en 0,1 ml, obtenidas directamente desde el vial de Avastin® de 100 mg en 4 ml (25 mg/ml). Su semivida es de 4,3 días y mantiene concentraciones de 10 µg/ml a los 10 días (Bakri, 2007).

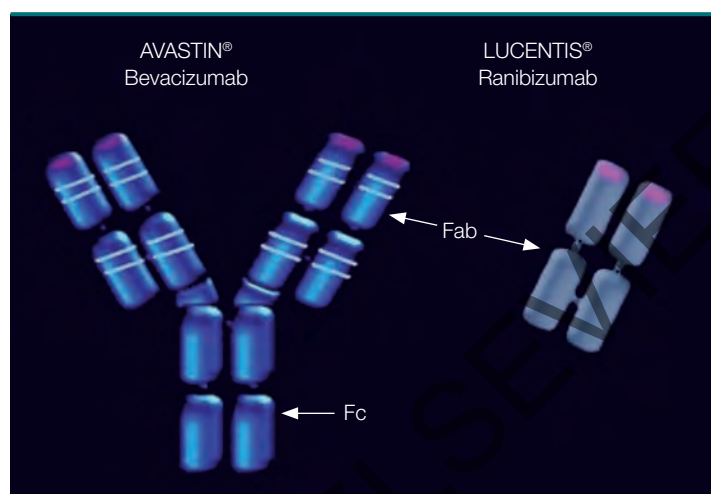


Figura 1-4. Diferencias entre la estructura molecular de bevacizumab y ranibizumab. Fab, Fragmento que se adhiere al antígeno; Fc, fragmento cristizable.

Bibliografía recomendada

- Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin®). *Ophthalmology*. 2007;114:855-9.
- Bañuelos Bañuelos J, García Saenz MC, Gil Manzanero P, Arias Puente A. Farmacología ocular. Ponencia Oficial LXXXIII de la Sociedad Española de Oftalmología. 2007. p. 307-13.
- Campochiaro P. Retinal and choroidal neovascularization. *J Cell Sci*. 2000;184:301-10.
- Costa RA, Jorge R, Calucci D, et al. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization caused by AMD (IBeNA Study): results of a phase 1 dose-escalation study. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:4569-78.
- Ferrara N, Henzel WJ. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1989;161:851-8.

- Ferri F, Fine S, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol*. 1984;102:1640-2.
- Folkman J. Anti-angiogenesis; new concepts for therapy of solid tumors. *Ann Surg*. 1972;175:409-16.
- Gaudreault J, Fei D, Beyer JC, et al. Pharmacokinetics and retinal distribution of ranibizumab, a humanized antibody fragment directed against VEGF-A, following intravitreal administration in rabbits. *Retina*. 2007;27:1260-6.
- Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2004;351:2805-16.
- Green W, Enher C. Age-related macular degeneration histopathology studies: the 1992 Lorenz Zimmermann lecture. *Ophthalmology*. 1993;100:1519-35.
- Jaeger RD, Aliello LP, Patel SC, Cunningham ET Jr. Risk of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina*. 2004;24:676-98.
- Kohler G, Milstein C. Continuous cultures of fused cells secreting antibodies of determined specificity. *Nature*. 1975;256:495-7.
- Michelson IC. The mode of development of the vascular system of the retina: with some observations on its significance for certain retinal diseases. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1948;68:137-80.
- 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 Laser Imaging*. 2005;36:331-5.
- Ruckman J, Green L, Beeson J. 2-fluopyrimidine RNA-based aptamers to the 165 aminoacid form of vascular endothelial growth factor-VEGF 165: inhibition of receptor binding and VEGF-induced vascular permeability through interaction requiring the exon 7-encoded domain. *J Biol Chem*. 1998;273:20556-67.
- Takahashi H, Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (VEGFA) receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Clin Sci*. 2005;109:27-241.

ELSEVIER

ELSEVIER

Capítulo 2

PRINCIPALES ENSAYOS CLÍNICOS CON FÁRMACOS ANTI-VEGF EN LA DMAE EXUDATIVA

Javier Araiz Iribarren

INTRODUCCIÓN

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) en su forma exudativa se caracteriza por el crecimiento de neovasos en la red vascular coroidea submacular que da lugar a hemorragias y exudación en los espacios intrarretiniano y subretiniano.

A pesar de que los cambios relacionados con la edad que estimulan la neovascularización patológica en el área macular son procesos complejos todavía no bien conocidos, el factor de crecimiento vascular endotelial A (VEGF-A) –una 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-A (Ferrara, 2004), se han detectado dos de ellas en relación con lesiones neovasculares coroideas (Rakic et al, 2003), y el bloqueo de su actividad es eficaz en el tratamiento de las membranas neovasculares coroideas secundarias a la DMAE (Ferrara et al, 2006).

Hasta el momento actual, se han desarrollado 2 moléculas específicas para el tratamiento de la DMAE exudativa: pegaptanib (Macugen®), un aptámero que bloquea de manera selectiva la isoforma 165 del VEGF-A, y ranibizumab (Lucentis®), 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 la seguridad de ambos se han probado en múltiples estudios, unos ya concluidos y otros todavía en proceso de recogida y análisis de resultados.

ENSAYOS CLÍNICOS CON ANTI-VEGF PARA EL TRATAMIENTO DE LA DMAE NEOVASCULAR

Estudios con pegaptanib

En 2004 se publicaron los resultados del estudio VISION (Gragoudas et al, 2004). Se incluyó a 1.186 pacientes con DMAE exudativa a los que se asignaron de manera aleatoria una inyección intravítrea de pegaptanib o una simulada cada 6 semanas y durante un período de 48 semanas. Se permitió la terapia fotodinámica (TFD) con verteporfina en pacientes con lesiones neovasculares predominantemente clásicas, a criterio del investigador (Gragoudas et al, 2004).

En el grupo que recibió pegaptanib, la pérdida de agudeza visual fue menor que en el grupo control (el 70% de los pacientes tratados perdió menos de 15 letras ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), en comparación con el 55% del grupo control).

En los estudios a 1 y 2 años del ensayo VISION se probó que el pegaptanib disminuye el riesgo de pérdida de agudeza visual en todas las formas de DMAE exudativa. Asimismo, en los estudios publicados se indica que el pegaptanib sódico es un tratamiento seguro en cuanto a riesgos cardiovasculares, dada la especificidad del bloqueo de la isoforma 165 del VEGF-A (VEGF Inhibition Study, 2006; Tuñón et al, 2009).

Estudios con ranibizumab

Sobre la base de conocimientos experimentales (Krzystolik et al, 2002; Gaudreault et al, 2005) y ensayos clínicos en fase I y II, ranibizumab demostró signos de actividad biológica en la inhibición de la neovascularización coroidea, con márgenes de seguridad aceptables, en pacientes con DMAE exudativa-hemorrágica, cuando éste era administrado por vía intravítrea durante al menos 30 semanas en pacientes con membranas predominantemente o mínimamente clásicas (ensayo FVF2128g) (Heier et al, 2006; Rosenfeld et al, 2006).

Con posterioridad, el estudio FOCUS (Antoszyk et al, 2006; Heier et al, 2006b) (fase I/II de 2 años de duración, multicéntrico y aleatorizado) fue diseñado para comparar la eficacia y la seguridad del tratamiento combinado de ranibizumab y TFD con verteporfina frente a TFD como tratamiento único en pacientes con lesiones neovasculares predominantemente clásicas.

Ensayos clínicos principales

La eficacia y seguridad clínicas del ranibizumab han sido evaluadas en tres ensayos clínicos aleatorizados (MARINA, ANCHOR y PIER) de 2 años de duración, doble ciego, controlados con tratamiento simulado o con tratamiento activo, en pacientes con DMAE neovascular. En estos ensayos se incluyó un total de 1.323 pacientes (879 con tratamiento activo y 444 como control).

MARINA Y ANCHOR son los dos ensayos clínicos principales multicéntricos en fase III

para el estudio de la ranibizumab en el tratamiento de la DMAE.

MARINA

En el ensayo MARINA (FVF2598g, 96 centros en Estados Unidos, 716 pacientes), pacientes con neovascularización coroidea (NVC) mínimamente clásica u oculta (sin componente clásico) recibieron inyecciones intravítreas de ranibizumab (0,3 o 0,5 mg) o inyecciones simuladas una vez al mes (fig. 2-1A). La TFD con verteporfina estaba permitido si en la evolución de la enfermedad se producía una conversión de la lesión neovascular inicial a una de predominio clásico. Asimismo, estaba permitido la TFD en lesiones mínimamente clásicas u ocultas de diámetro inferior a cuatro áreas de disco y con una pérdida igual o superior a 20 letras a partir de la agudeza visual inicial (Rosenfeld et al, 2006b; Boyer et al, 2007; Kaiser et al, 2007).

ANCHOR

En el ensayo ANCHOR (FVF2587g, 423 pacientes) se distribuyó a pacientes con membranas neovasculares predominantemente clásicas en 3 grupos:

1. Inyecciones intravítreas de ranibizumab 0,3 mg una vez al mes y TFD simulada.
2. Inyecciones intravítreas de ranibizumab 0,5 mg una vez al mes y TFD simulada.
3. Inyecciones intravítreas simuladas una vez al mes y TFD activa con verteporfina.

La TFD simulada o con verteporfina activa se aplicó de manera simultánea con la inyección inicial de ranibizumab y posteriormente cada 3 meses (fig. 2-1B). La indicación para un nuevo tratamiento con TFD se determinó por la evidencia angiográfica de exudación. De este modo, los pacientes incluidos en el grupo de ranibizumab podían recibir una TFD simulada cada 3 meses, a diferencia de los del grupo de TFD, que podían recibir un nuevo tratamiento pasados 3 meses (Kaiser et al, 2007b; Brown et al, 2009).

En ambos estudios, la variable primaria para valorar la eficacia del ranibizumab fue la

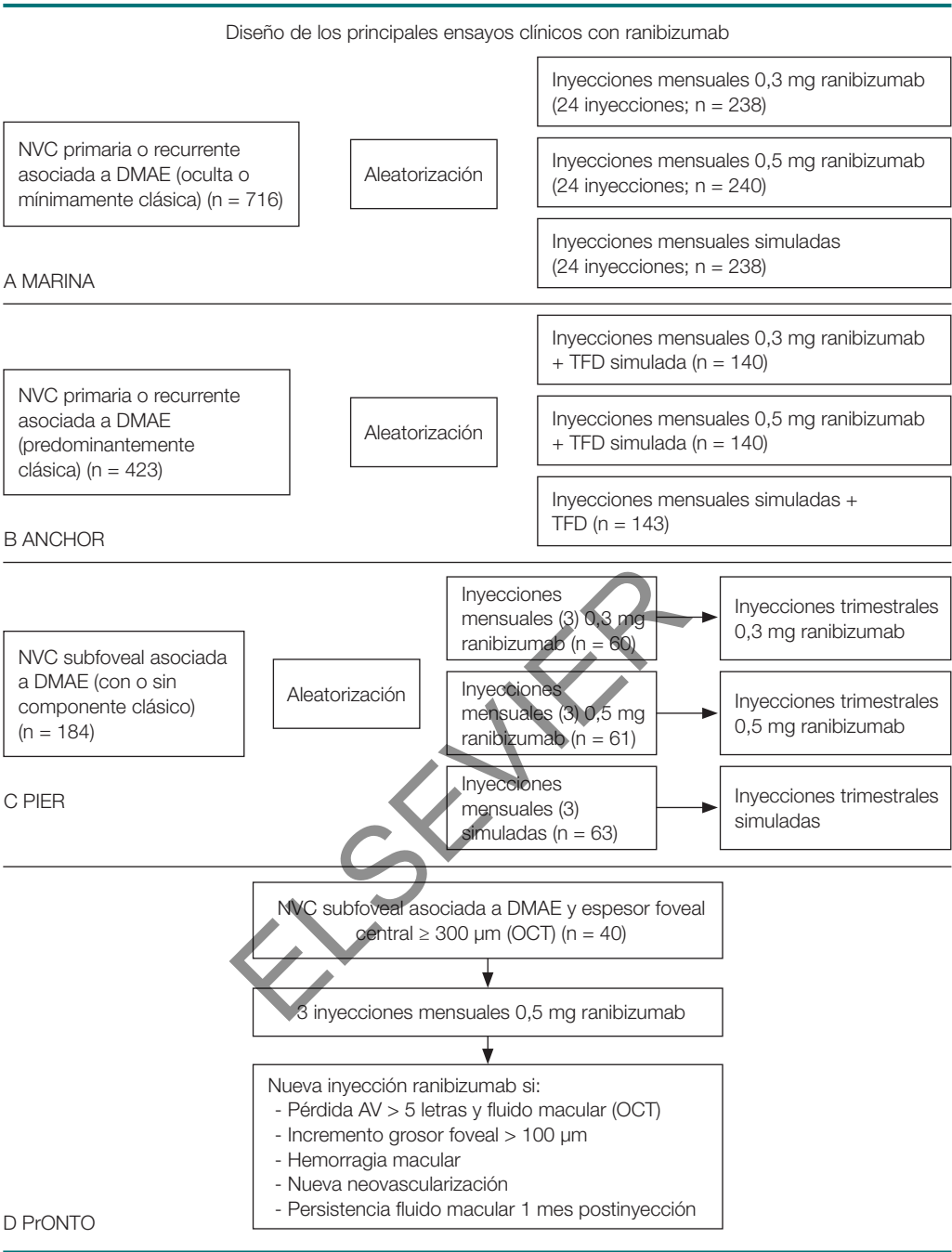


Figura 2-1. Diseño de los principales ensayos clínicos con ranibizumab. **A,** MARINA. **B,** ANCHOR. **C,** PIER. **D,** PrONTO.

AV, Agudeza visual; DMAE, degeneración macular asociada a la edad; NVC, neovascularización coroidea; TFD, terapia fotodinámica; OCT, tomografía de coherencia óptica.

proporción de pacientes que mantenían visión (pérdida de agudeza visual menor de 15 letras de la escala ETDRS) al cabo de 12 y 24 meses desde el inicio. A 12 meses, cerca del 95% de los pacientes tratados con ranibizumab mantuvo la agudeza visual. El 34% de los pacientes tratados en el estudio MARINA y el 40% de los tratados en el ANCHOR experimenta-

ron una mejora de agudeza visual clínicamente significativa (ganancia igual o superior a 15 letras ETDRS) (tablas 2-1 y 2-2; fig. 2-2). El tamaño de la lesión no influyó de manera significativa en los resultados. En términos generales, los pacientes con baja agudeza visual (inferior a 20/200) obtuvieron un beneficio con el tratamiento. Por el contrario, las lesión-

Tabla 2-1. Ensayo MARINA: resultados a 12 y 24 meses

	Tiempo (meses)	Tratamiento simulado (n = 238)	Ranibizumab 0,5 mg (n = 240)	Ranibizumab 0,3 mg (n = 238)
Pérdida <15 letras de agudeza visual ETDRS (%)*	12	62%	94,6%	94,5%
	24	52,9%	90%	92%
Ganancia ≥15 letras de agudeza visual ETDRS (%)*	12	5%	33,8%	24,8%
	24	3,8%	33,3%	26,1%
Cambio medio de agudeza visual ETDRS: letras	12	-10,5	+7,2	+6,5
	24	-14,9	+6,6	+5,4

Tabla 2-2. Ensayo ANCHOR: resultados a 12 y 24 meses

	Tiempo (meses)	TFD (n = 143)	Ranibizumab 0,5 mg (n = 140)	Ranibizumab 0,3 mg (n = 140)
Pérdida <15 letras de agudeza visual ETDRS (%)*	12	64,3%	96,4%	94,3%
	24	65,7%	89,9%	90%
Ganancia ≥15 letras de agudeza visual ETDRS (%)*	12	5,6%	40,3%	35,7%
	24	6,3%	41%	34,3%
Cambio medio de agudeza visual ETDRS: letras (desviación estándar)*	12	-9,5 (16,4)	+11,3 (14,6)	+8,3 (14,6)
	24	-9,8 (17,6)	+10,7 (16,5)	+8,1 (16,2)

*p <0,01.

TFD, Terapia fotodinámica.

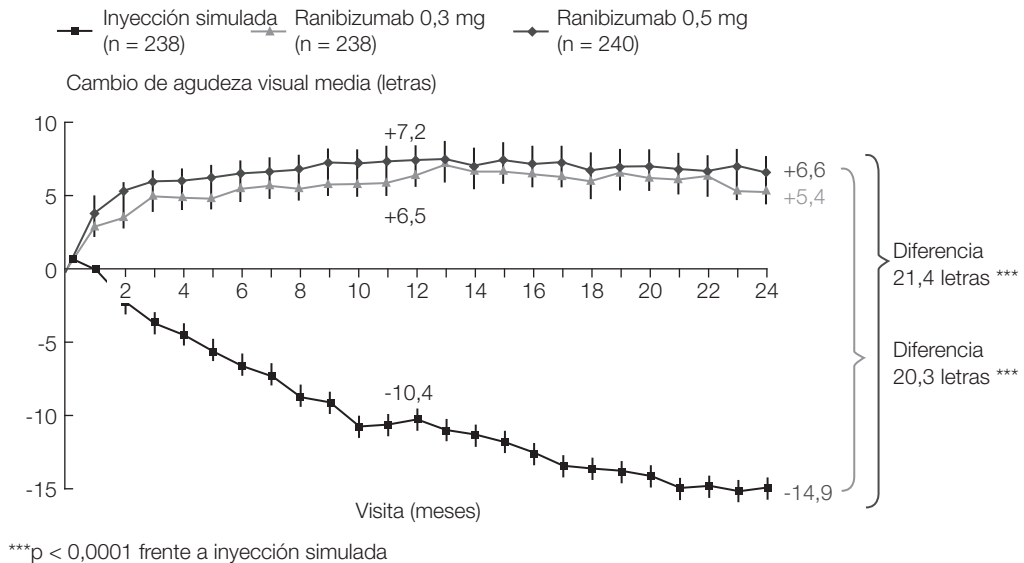


Figura 2-2. Cambio en la agudeza visual media (MARINA).

nes evolucionadas con un importante componente de fibrosis y atrofia no experimentaron una mejoría significativa.

PIER

El PIER (FVF3192g) es un ensayo en fase IIIB, aleatorizado, doble ciego, controlado, con tratamiento simulado de 2 años de duración, diseñado para evaluar la seguridad y la eficacia de ranibizumab en pacientes con DMAE exudativa con membranas neovasculares subfoveales primarias o recurrentes sin importar sus características angiográficas. Se incluyó un total de 184 pacientes. Los pacientes recibieron inyecciones intravítreas de 0,3 mg (n = 60), 0,5 mg (n = 61) o inyecciones simuladas (n = 63) de ranibizumab (fig. 2-1C). En este estudio se permitió el tratamiento con TFD a criterio del investigador (membrana predominantemente clásica, o pérdida de agudeza visual igual o mayor de 20 letras en dos revisiones consecutivas en lesiones inferiores a cuatro diámetros de disco, o bien evidencia reciente de progresión de la enfermedad en

lesiones ocultas o mínimamente clásicas) (Regillo et al, 2008).

Los resultados a los 12 meses se detallan en la tabla 2-3 y la principal conclusión es que el efecto clínico beneficioso del ranibizumab alcanza un pico a los 3 meses del inicio del tratamiento (Regillo et al, 2008).

Otros ensayos clínicos

PrONTO

Es un estudio prospectivo, de 2 años de duración, abierto, no controlado y realizado en un solo centro (Bascom Palmer Eye Institute, Miami, Florida, Estados Unidos) con el objetivo de valorar la eficacia a largo plazo de un régimen variable de dosis de ranibizumab para el tratamiento de DMAE exudativa. Pacientes con neovascularización coroidea subfoveal y con grosor macular central medido mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) superior a 300 μ m, recibieron tres inyecciones intravítreas mensuales consecutivas de ranibizu-

Tabla 2-3. Ensayo PIER: resultados a 12 meses

	Tiempo (meses)	Tratamiento simulado (n = 63)	Ranibizumab 0,5 mg (n = 61)	Ranibizumab 0,3 mg (n = 60)
Pérdida <15 letras de agudeza visual ETDRS (%)*	12	49,2%	90,2%	83,3%
Ganancia ≥ 15 letras de agudeza visual ETDRS (%)*	12	9,5%	13,1%	11,7%
Cambio medio de agudeza visual (letras ETDRS) desde la inicial	12	-16,3	-0,2	-1,6

*p <0,01.

mab (0,5 mg) (fig. 2-1D). A partir de entonces, se procedía a un nuevo tratamiento sobre la base de criterios establecidos (pérdida de al menos cinco letras junto con un incremento de fluido en el área macular, incremento de grosor macular superior a 100 µm, o la aparición de nuevas membranas neovasculares «clásicas», nuevas hemorragias o bien la persistencia de fluido macular similar a la medición inicial) (Fung et al, 2007; Lalwani et al, 2009).

Se halló una correlación estadísticamente significativa entre el grosor foveal medido por OCT y la agudeza visual a los 12 meses, pero no a los 24, a pesar de que se mantenía el grosor foveal.

En el estudio PrONTO, en el que se utilizó un régimen de tratamiento variable, se obtienen resultados funcionales de agudeza visual comparables a los hallados con estudios en fase III (MARINA y ANCHOR), con una media de tratamientos inferior a la mitad del número de tratamientos utilizados en estos estudios.

Durante el segundo año del estudio se realizó una modificación del protocolo que permitía retratar a los pacientes ante cualquier aumento cualitativo en la cantidad de fluido detectado por OCT. De los 40 pacientes incluidos inicialmente, 37 de ellos completaron los 2 años de seguimiento. En el mes 24, la

agudeza visual media aumentó 11 letras y el grosor foveal medio disminuyó 212 micras. La agudeza visual mejoró 15 o más letras en el 43% de los casos. El promedio de inyecciones fue de 9,9.

SAILOR

El ensayo SAILOR es el mayor estudio diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad del ranibizumab. Es un estudio fase IIIB, multicéntrico y de 12 meses de duración. Consta de dos grupos de cohortes: en la primera, a los pacientes se les administraron de manera aleatoria 0,3 mg (n = 1.169) o 0,5 mg (n = 1.209) de ranibizumab intravítreo mensualmente durante la fase de carga (3 meses). Con posterioridad fueron tratados de acuerdo con los criterios de OCT y agudeza visual establecidos en estudios previos (PrONTO). Asimismo, a la hora de analizar resultados se tuvo en cuenta si los pacientes no habían sido tratados o, por el contrario habían recibido algún tratamiento previo.

En la segunda cohorte del estudio, los pacientes (n = 1.922), independientemente de si habían recibido o no algún tratamiento previo, recibieron una primera dosis de 0,5 mg de ranibizumab intravítreo y con posterioridad tratamientos adicionales de ranibizumab a criterio del investigador (Boyer et al, 2009).

De los resultados de este estudio se puede concluir que el tratamiento con ranibizumab se asociaba a una ganancia neta de agudeza visual en los 2 grupos de la cohorte 1 (0,3 y 0,5 mg), si bien, en concordancia con estudios anteriores (MARINA y ANCHOR), los pacientes con DMAE neovascular tratados con dosis de 0,5 mg parecían obtener mayor beneficio visual. También el ranibizumab tendía a ser más eficaz en los pacientes que habían sido tratados por primera vez. Sin embargo, a partir del tercer mes de tratamiento (fase de carga), los resultados de agudeza visual no eran tan buenos como los observados en los estudios que incluían tratamientos mensuales durante toda su duración (MARINA y ANCHOR). En cuanto a la seguridad ocular y sistémica del fármaco, la incidencia de efectos adversos fue similar a la descrita en estudios previos, aunque pudo haber una mayor incidencia de accidentes vasculares que está siendo investigada en detalle en otros estudios en curso (Boyer et al, 2009).

Los ensayos clínicos SUSTAIN y EXCITE se explicarán en el capítulo 3.

CONCLUSIONES

Previamente a la aprobación de ranibizumab para el tratamiento de la DMAE neovascular, «mantener la agudeza visual» era equivalente a una pérdida inferior a 15 letras ETDRS. Este concepto, sin embargo, se ha modificado en el sentido de que, por primera vez, muchos pacientes no sólo mantienen, sino que además mejoran, su agudeza visual. Del mismo modo, las expectativas acerca de los resultados han cambiado, no sólo por parte del médico, sino también del paciente.

Los datos obtenidos de los ensayos clínicos con ranibizumab muestran que todos los grupos de pacientes con DMAE neovascular, aunque con distintos grados de respuesta, son susceptibles de beneficiarse del tratamiento con ranibizumab intravítreo en las dosis y pautas recomendadas. Por tanto, parece haber pruebas científicas suficientes para establecer el ranibizumab como tratamiento de primera elección en todas las formas de DMAE neovascular.

Bibliografía recomendada

- Antoszyk AN, Toumi L, Chung CY, Singh A. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration. FOCUS: year 2 results. *Am J Ophthalmol*. 2008;145:872-4.
- Boyer DS, Antoszyk AN, AWh CC, Bhisitkul RB, Shapiro H, Acharya NR. Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2007;114:246-52.
- Boyer DS, Heier JS, Brown DM, Francom SF, Ianchulev T, Rubio RG. A Phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009;116:1731-9.
- Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009;116:57-65.
- Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev*. 2004;25:581-611.
- 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;26:859-70.
- Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, et al. An optical coherence tomography-guided, variable-dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis®) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2007;143:566-83.
- Gaudreault J, Fei D, Rust J, Suboc P, Shiu V. Preclinical pharmacokinetics of ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:726-33.

- Gragoudas ES, Adamis A, Cunningham ET, et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2004;351:2805-16.
- Heier JS, Antoszyk AN, Pavan PR, Leff SR, Rosenfeld PJ, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. A phase I/II multicenter, controlled, multidose study. *Ophthalmology*. 2006;113:633-42.
- Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA, et al. FOCUS study group. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in with neovascular age-related macular degeneration: year 1 of the FOCUS study. *Arch Ophthalmol*. 2006b;124:1532-42.
- Kaiser PK, Blodi BA, Shapiro H, Acharya NR. Angiographic and optical coherence tomographic results of the MARINA study of of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2007;114:1868-75.
- Kaiser PK, Brown DM, Zhang K, Hudson HL, Holz FG, Shapiro H, et al. Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results. *Am J Ophthalmol*. 2007b;144:850-7.
- Krzystolik MG, Afshari MA, Adamis AP, et al. Prevention of experimental choroidal neovascularisation with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor antibody fragment. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:338-46.
- 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. *Am J Ophthalmol*. 2009;148:43-58.
- Rakic JM, Lambert V, Devy L, et al. Placental growth factor, a member of the VEGF family, contributes to the development of choroidal neovascularisation. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:3186-93.
- Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, et al. Randomized, double-masked, sham controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 1. *Am J Ophthalmol*. 2008;145:239-48.
- Rosenfeld PJ, Heier JS, Hantsbarger G, Shams N. Tolerability and efficacy of multiple escalating doses of Ranibizumab (Lucentis®) for neovascular Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2006;113:623-32.
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006b;355:1419-31.
- Tuñón J, Ruiz-Moreno JM, Martín-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Lorenzo O, Egido J. Cardiovascular risk and antiangiogenic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 2009;54:339-48.
- VEGF inhibition Study in ocular neovascularization (VISION) clinical trial group. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration. Two year safety results of the two prospective, multicenter, controlled clinical trials. *Ophthalmology*. 2006;113:992-1001.

Capítulo 3

PAUTAS DE SEGUIMIENTO Y RETRATAMIENTO EN PACIENTES CON DEGENERACIÓN MACULAR TRATADOS CON RANIBIZUMAB (LUCENTIS®)

Luis Arias Barquet, Marcos Javier Rubio Caso
y Octavio Pujol Goyta

INTRODUCCIÓN

Las inyecciones intravítreas de Lucentis® (ranibizumab) han demostrado gran eficacia en el tratamiento de la neovascularización coroidea (NVC) secundaria a degeneración macular asociada a la edad (DMAE). Los principales ensayos clínicos (MARINA y ANCHOR) estaban basados en la administración mensual fija de Lucentis®, logrando con esta pauta un incremento medio de agudeza visual (AV) de casi 2 líneas ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) a los 12 meses (Rosenfeld et al, 2006; Brown et al, 2006).

El estudio PIER, que está basado en tres inyecciones iniciales mensuales y retratamiento cada 3 meses, puso de manifiesto que con esta pauta de tratamiento se puede estabilizar la AV, pero no mejorarla (Regillo et al, 2008).

En el estudio PrONTO, llevado a cabo por investigadores del Bascom Palmer Eye Institute de Miami liderados por Phil Rosenfeld, se demostró que es posible mimetizar los resultados obtenidos en MARINA y ANCHOR basándose en un retratamiento personalizado. En este estudio, tras una dosis de carga de tres inyecciones mensuales consecutivas de Lucentis®, 40 pacientes fueron controlados cada mes y retratados básicamente en función de parámetros de tomografía de coherencia óptica

(OCT) y pérdida de AV. A los 12 meses, la AV media mejoró 9 letras ETDRS con 5,6 re-tratamientos de media (Fung et al, 2007). A los 24 meses, la AV media mejoró 11 letras ETDRS con un promedio de 9,9 inyecciones (Lalwani et al, 2009).

No obstante, aunque en este estudio se ha demostrado que es posible obtener buenos resultados con menos re-tratamientos, la carga asistencial de visitas mensuales no se ha visto reducida.

NUEVAS EVIDENCIAS DE ENSAYOS CLÍNICOS RECIENTES

Aparte de los ensayos clínicos pivotaes MARINA y ANCHOR y del estudio PIER, se han llevado a cabo otros ensayos con el objetivo de optimizar las pautas de seguimiento y retratamiento de los pacientes tratados con Lucentis®.

En el estudio SUSTAIN, 513 pacientes recibieron inicialmente 3 inyecciones mensuales consecutivas de 0,3 mg de Lucentis®. Posteriormente, se les retrató con Lucentis® (0,3 o 0,5 mg) en función de criterios clínicos (pérdida de 5 o más letras de AV respecto a la mejor visión registrada en la fase de carga inicial o aumento de más de 100 µm

de grosor foveal en la OCT respecto al registro más bajo de la fase de carga). Hubo opción de no retratar en caso de AV igual o superior a 20/25 o grosor foveal inferior o igual a 225 μm , o evidencia de falta de respuesta al tratamiento. En este estudio no resultaba obligatorio controlar cada mes a los pacientes. La AV media mejoró 5,8 letras a los 3 meses y 3,6 letras a los 12 meses (fig. 3-1). El grosor foveal medio se redujo 101 micras a los 3 meses y 91 μm a los 12 meses. La mayoría de pacientes fueron tratados con inyecciones de Lucentis® de 0,3 mg. La media de inyecciones fue de 2,7 en la fase de mantenimiento, tras las 3 inyecciones iniciales de la fase de carga. El 21% de los pacientes no precisó retratamiento adicional durante la fase de mantenimiento (Holz et al, 2009).

En el estudio EXCITE se administraron 3 inyecciones iniciales mensuales de Lucentis® y, posteriormente, inyecciones mensuales (0,3 mg) o trimestrales (0,3 o 0,5 mg) durante la fase de mantenimiento. A los 12 meses, la AV media mejoró 8,3 letras en los pacientes tratados con inyecciones mensuales, 4,9 letras en los tratados cada 3 meses

con 0,3 mg de Lucentis® y 3,8 letras en los tratados cada 3 meses con 0,5 mg de Lucentis® (fig. 3-2) (Schlingemann et al, 2009). Se pudieron identificar 3 perfiles de pacientes ($n = 223$):

1. Pacientes ($n = 99$) que mantuvieron la mejoría inicial de AV y cuya AV permaneció estable sin reacción aparente a las reinyecciones de Lucentis®.
2. Pacientes ($n = 80$) que no mantuvieron la mejoría inicial de AV y cuya AV se comportó de manera inestable con reacciones insuficientes a las reinyecciones de Lucentis® que no pudieron compensar la pérdida previa de AV.
3. Pacientes ($n = 44$) que no experimentaron mejoría inicial de AV y sin reacción aparente a las reinyecciones de Lucentis®.

Estos resultados indican que, de manera global, el 41% de los pacientes fueron suficientemente tratados con inyecciones trimestrales (Eldem et al, 2009).

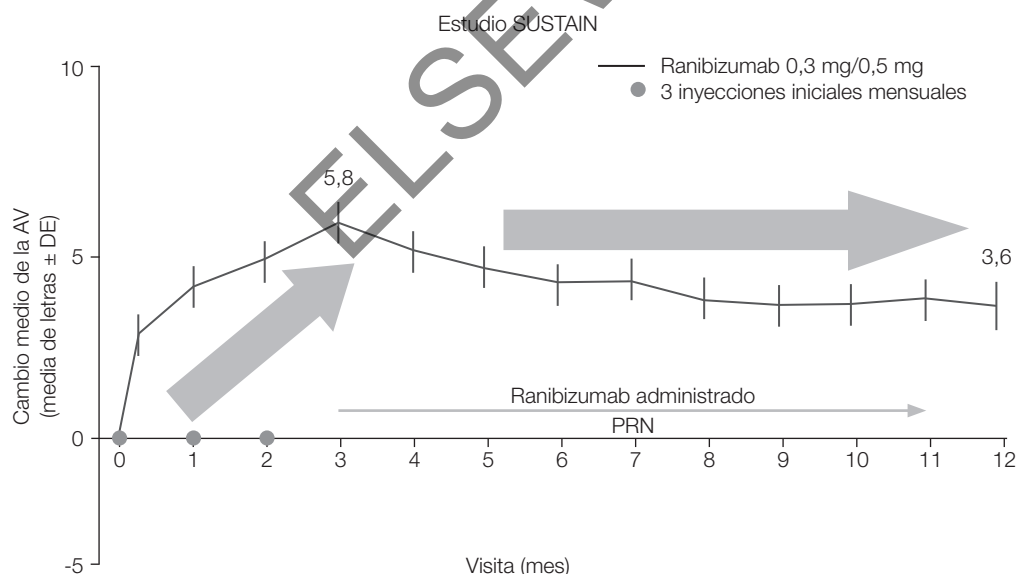


Figura 3-1. Cambio medio de agudeza visual (AV) en el estudio SUSTAIN.
DE, Desviación estándar; PRN, pro re nata (a demanda).

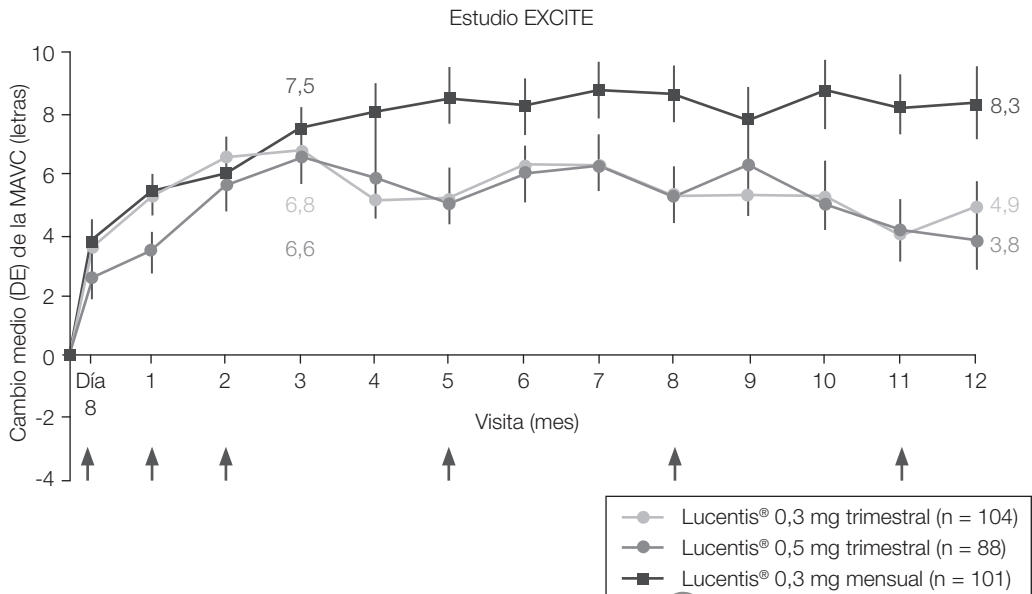


Figura 3-2. Cambio medio de agudeza visual (AV) en el estudio EXCITE.
DE, Desviación estándar; MAVC, mejor agudeza visual corregida.

DEL ENSAYO CLÍNICO A LA PRÁCTICA CLÍNICA REAL

Se están estudiando nuevos protocolos que permitan mantener unos buenos resultados anatómicos y funcionales, pero con menor número de visitas de seguimiento y un menor número de reinyecciones. Spaide (2007) ha propuesto dos estrategias terapéuticas:

Estrategia 2 (*treat and extend*)

1. Tratar a los pacientes mensualmente.
2. Cuando el paciente acuda a una visita de seguimiento y no se observe fluido por OCT, retratarlo y alargar la siguiente visita a 6-8 semanas.
3. Si a las 6-8 semanas se aprecia fluido, retratar al paciente y acortar la siguiente visita de seguimiento (4 semanas).
4. Si a las 6-8 semanas no se aprecia fluido, retratar al paciente y alargar la siguiente visita de seguimiento (10-12 semanas).

Estrategia 1

1. Tratar a los pacientes mensualmente hasta que no se observe fluido intrarretiniano o subretiniano por OCT.
2. Seguir a los pacientes mensualmente hasta que reaparezca fluido en la OCT (p. ej., a los 2 meses) y retratarlos en ese momento.
3. Citar a los pacientes a visitas de seguimiento a intervalos más cortos (p. ej., a las 6 semanas) y retratarlos.
4. Continuar recitando a los pacientes a esos intervalos.

De esta manera, se plantean dos posibles alternativas a los tratamientos mensuales utilizados en los ensayos clínicos. En la primera estrategia, se trata a los pacientes hasta que la mácula está seca y después se los cita mensualmente hasta encontrar el intervalo de retratamiento idóneo en cada caso. En la segunda estrategia, se trata a los pacientes incluso cuando la mácula está seca y se va alargando

el período de seguimiento hasta encontrar el intervalo más adecuado en cada caso.

Con Lucentis® resulta posible plantear tratamientos preventivos, cuando aparezca fluido intrarretiniano o subretiniano nuevo y antes de que el paciente pierda visión.

En las tablas 3-1 y 3-2 se exponen los principales estudios llevados a cabo hasta el momento en la práctica clínica diaria en el tratamiento con Lucentis® de pacientes con DMAE exudativa.

Cohen et al (2009) han publicado un estudio retrospectivo de 124 ojos sin tratamiento previo de 122 pacientes con DMAE neovascular tratados con Lucentis® con un año de seguimiento. El 68% de los casos fue tratado con un protocolo 1+PRN (una sola inyección inicial y después retratamiento a demanda) y el 32% con 3+PRN (3 inyecciones iniciales y después retratamiento a demanda). La AV media mejoró 0,7 letras ETDRS y el promedio de inyecciones fue de 3,7. El número medio de visitas fue de 8.

Dadgostar et al (2009) han publicado un estudio retrospectivo de 131 ojos sin tratamiento previo de 124 pacientes con DMAE exudativa tratados con Lucentis® con un seguimiento mínimo de 6 meses y un seguimiento medio de 12 meses. El protocolo de tratamiento fue

1+PRN. La AV media mejoró de 20/110 a 20/90 (Snellen) y el promedio de inyecciones fue de 5,2. Los ojos que recibieron mayor número de inyecciones obtuvieron mejores resultados visuales, pero no se apreció correlación entre la resolución del fluido intrarretiniano o subretiniano determinado por OCT y la AV.

Por otro lado, Rothenbuehler et al (2009) han publicado un estudio prospectivo en 138 casos de DMAE neovascular sin tratamiento previo tratados con Lucentis® con un protocolo de 1+PRN. A los 24 meses, el 55% de los casos tratados perdió menos de 3 líneas de AV y el 30% ganó 3 o más líneas de AV.

Nosotros hemos llevado a cabo un estudio prospectivo en pacientes con DMAE neovascular tratados con Lucentis® en el Hospital de Bellvitge, con un seguimiento de 12 meses (Arias, 2009). Hemos incluido 90 ojos de 88 pacientes. El protocolo de tratamiento fue 3+PRN (3 inyecciones iniciales mensuales consecutivas y después retratamiento a demanda). Durante la fase de mantenimiento llevamos a cabo un régimen flexible de visitas de seguimiento en función de la evolución del paciente (fig. 3-3). El cambio de agudeza visual fue de +5 letras. El número medio de inyecciones fue de 4,4 y el número medio de visitas fue de 8. El 97% de los

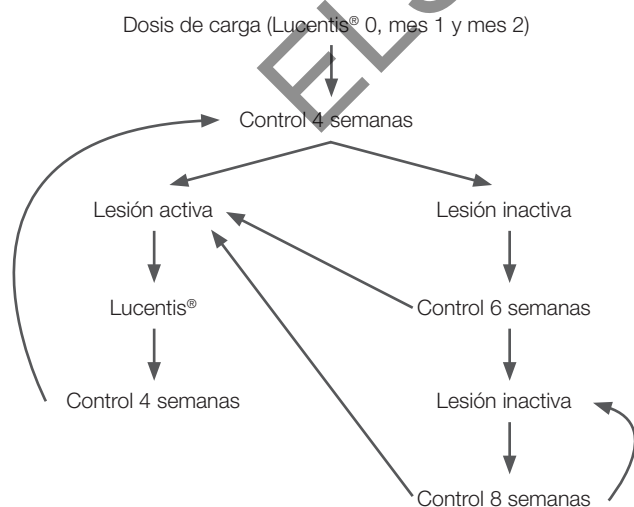


Figura 3-3. Régimen flexible de visitas de seguimiento y retratamiento en el estudio del Hospital de Bellvitge.

Tabla 3-1. Principales estudios en el tratamiento con Lucentis® de pacientes con DMAE neovascular en la práctica clínica diaria

Autor	Número de casos	Estudio	Tratamiento previo	Protocolo de tratamiento	Criterios de retratamiento	Medición AV	Edad media (años)	Composición NVC	Localización NVC
Cohen	124 ojos (122 pacientes)	Retrospectivo	No (naïve)	3+PRN (32%) 1+PRN (68%)	AV FO OCT	Letras ETDRS	78	Clásica: 25% Oculata: 75%	No definido
Dadgostar	131 ojos (124 pacientes)	Retrospectivo	No (naïve)	1+PRN	AV FO OCT	Snellen (logMAR)	81	PC: 16% MC: 16% Oculata: 66%	Subfoveal: 75% Yuxtafoveal: 20% Extrafoveal: 5%
Arias	90 ojos (88 pacientes)	Prospectivo	No (naïve)	3+PRN	AV FO OCT	Letras ETDRS	76	PC: 33% MC: 10% Oculata: 45% RAP: 12%	Subfoveal: 83% Yuxtafoveal: 17%
Rothenbuehler	138 ojos (138 pacientes)	Prospectivo	No (naïve)	1+PRN	AV FO OCT	Letras ETDRS	76	PC: 4% MC: 31% Oculata: 65%	Subfoveal

AV, Agudeza visual; ETDRS, Early Treatment Diabetic Retinopathy Study; FO, fondo de ojo; MC, mínimamente clásica; NVC, neovascularización coroidea; OCT, tomografía de coherencia óptica; PC, predominantemente clásica; PRN, pro re nata (a demanda); RAP, proliferación angiomasosa de la retina.

Tabla 3-2. Principales resultados de los estudios con Lucentis® en la práctica clínica diaria

Autor	AV basal media	AV final media	Cambio de AV	Número medio de inyecciones	Número medio de visitas	Seguimiento (meses)
Cohen	56,1 letras (20/80+1)	56,8 letras (20/80+1)	+0,7 letras	3,7	8,0	12
Dadgostar	20/110	20/90	+1 línea	5,2	No definido	12
Arias	53,0 letras (20/80-2) (mediana)	60,0 letras (20/63) (mediana)	+5,0 letras	4,4	8,0	12
Rothenbuehler	49,7 letras (20/100-1)	56 letras (20/80+1)	+6,3 letras	9,9	No definido	19

AV, Agudeza visual.

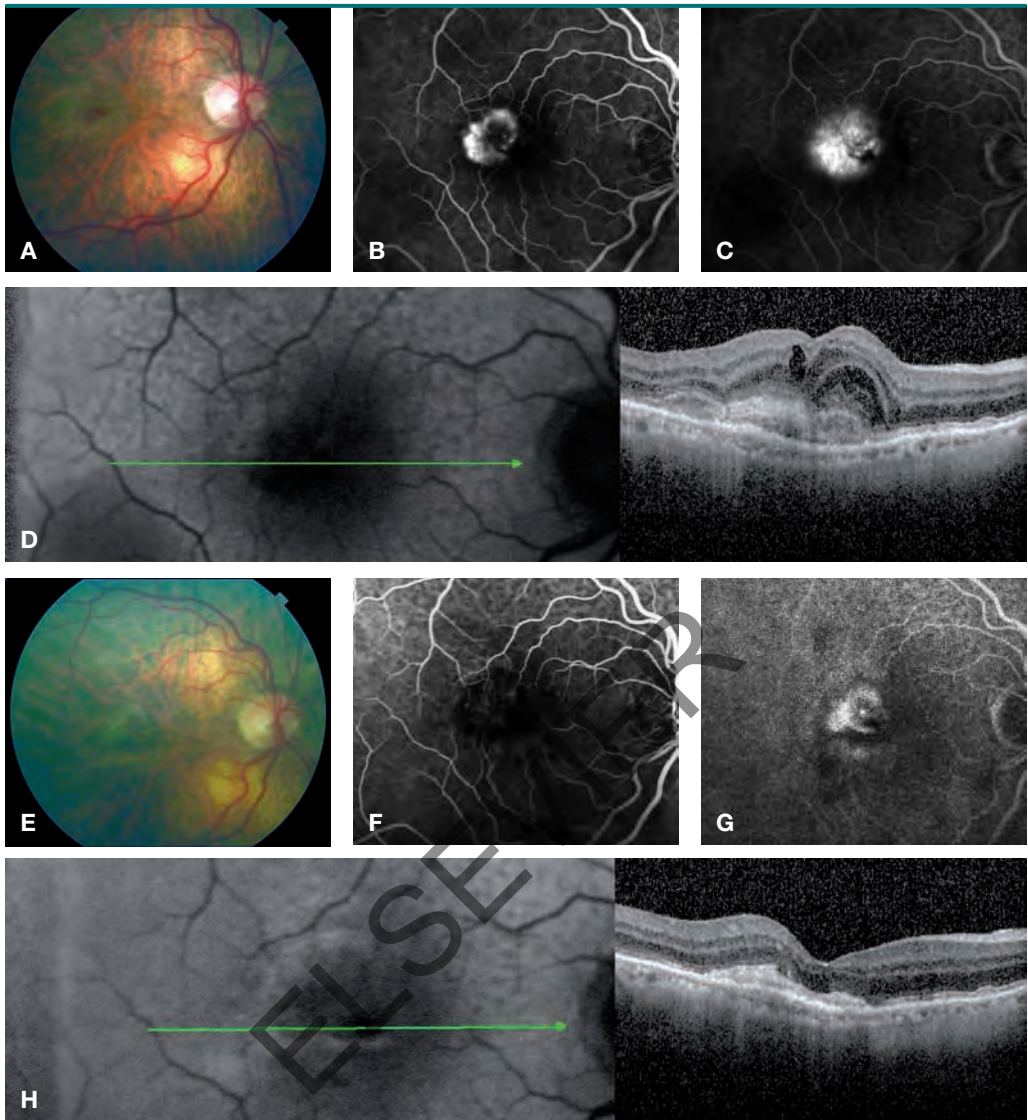


Figura 3-4. Mujer de 80 años con neovascularización coroidea clásica secundaria a DMAE tratada con una dosis de carga de tres inyecciones intravítreas mensuales consecutivas de ranibizumab. La agudeza visual mejora de 20/125 a 20/50. Basal: retinografía (A), fase precoz de angiografía fluoresceínica (AGF) (B), fase tardía AGF (C), autofluorescencia y tomografía de coherencia óptica (OCT) (D). Tras las tres inyecciones de ranibizumab: retinografía (E), fase precoz de AGF (F), fase tardía de AGF (G), autofluorescencia y OCT (H).

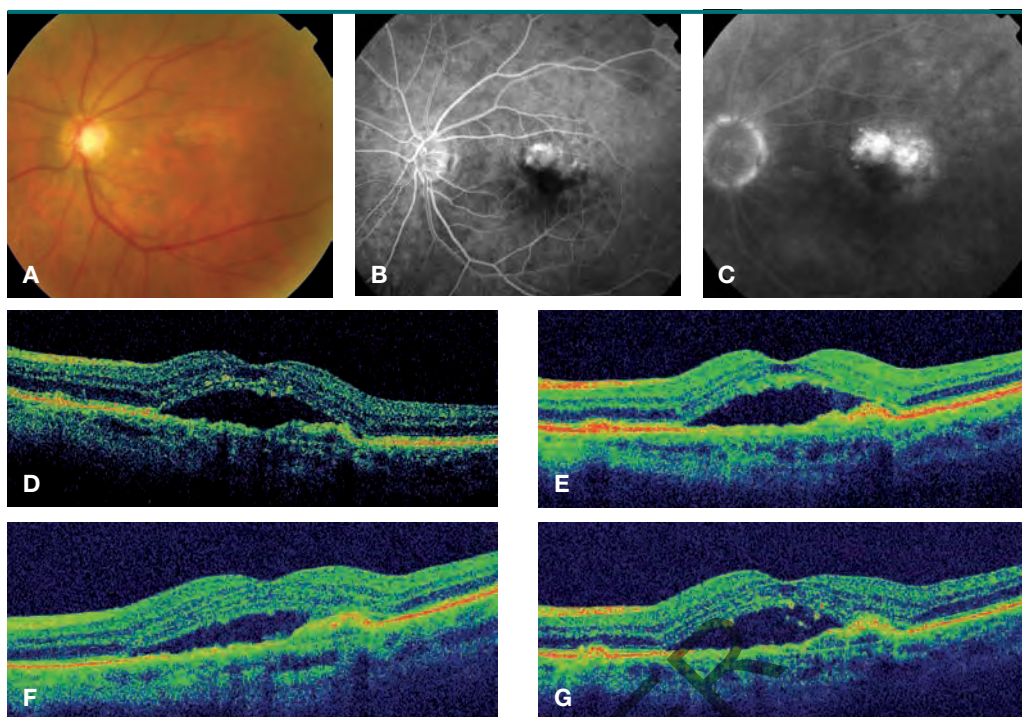


Figura 3-5. Mujer de 70 años con degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular en situación basal (**A**, retinografía. **B**, fase precoz de angiografía fluoresceínica [AGF]). **C**, fase tardía de AGF. **D**, tomografía de coherencia óptica [OCT]). En esta paciente se produce una reactivación de la lesión con nuevo cúmulo de fluido subretiniano cada 12 semanas (**E-G**, OCT separadas por 12 semanas en las que la paciente recibe su 7.^a, 8.^a y 9.^a inyecciones intravítreas de ranibizumab, respectivamente).

casos tratados perdió menos de 3 líneas de AV y el 20% ganó 3 o más líneas de AV.

De esta manera, se demuestra que también resulta posible obtener buenos resultados con Lucentis® en la práctica clínica diaria, fuera del contexto más rígido de los ensayos clínicos.

CONCLUSIONES

Se han propuesto las siguientes pautas de seguimiento y retratamiento con Lucentis® en pacientes con DMAE exudativa:

1. Inyecciones fijas mensuales → protocolo MARINA y ANCHOR.
2. Tres inyecciones iniciales mensuales consecutivas (fase de carga) y después inyecciones fijas trimestrales → protocolo PIER y EXCITE.
3. Tres inyecciones iniciales mensuales consecutivas (fase de carga) y después inyecciones a demanda (PRN) → protocolo PrONTO y SUSTAIN.
4. Una sola inyección inicial y después inyecciones a demanda (PRN) → protocolo Dadgostar y Rothenbuehler.
5. Pautas *treat and extend* → protocolo Spaide.

No se ha podido establecer aún la pauta más idónea de tratamiento y seguimiento. En las guías actuales de tratamiento de la DMAE exudativa se recomienda administrar 3 inyecciones intravítreas mensuales consecutivas de Lucentis® (fig. 3-4) y con posterioridad contro-

lar mensualmente al paciente y retratarlo en función de la evolución clínica (Mitchell et al, 2009). De esta manera, un tratamiento personalizado para cada paciente parece la mejor opción para optimizar los resultados que se pueden obtener con Lucentis® (fig. 3-5).

Bibliografía recomendada

- Arias L. Del ensayo clínico a la práctica clínica diaria en DMAE neovascular. Simposio: ¿Cómo podemos optimizar aún más los resultados conseguidos con ranibizumab? 85 Congreso de la Sociedad Española de Oftalmología. Santander, 25 de septiembre de 2009.
- Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1432-44.
- Cohen SY, Dubois L, Tadayoni R, et al. Results of one-year's treatment with ranibizumab for exudative age-related macular degeneration in a clinical setting. *Am J Ophthalmol*. 2009;148:409-13.
- Dadgostar H, Ventura A, Chung JY, et al. Evaluation of injection frequency and visual acuity outcomes for ranibizumab monotherapy in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009;116:1740-7.
- Eldem B, Bartz-Schmidt KU, Schlingemann RO, et al. Visual acuity response profiles in patients with neovascular age-related macular degeneration treated quarterly with ranibizumab in the EXCITE trial. Association for Research in Vision and Ophthalmology: Abstract no. D1107. 2009.
- Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis®) for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2007;143: 566-83.
- Holz FG, Meyer C, Eter N, et al. Safety and efficacy of ranibizumab treatment in patients with neovascular age-related macular degeneration: 12-month results of the SUSTAIN study. Association for Research in Vision and Ophthalmology: Abstract no. 3095. 2009.
- Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, 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;148:43-58.
- Mitchell P, Korobelnik JF, Lanzetta P, et al. Ranibizumab (Lucentis®) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. *Br J Ophthalmol*. 2009. Disponible en: doi:10.1136/bjo.2009.159160.
- Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*. 2008;145:239-48.
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1419-31.
- Rothenbuehler SP, Waeber D, Brinkmann CK, et al. Effects on ranibizumab in patients with subfoveal choroidal neovascularization attributable to age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2009;147:831-7.
- Schlingemann RO, Schmidt-Erfurth U, Eldem B, et al. Safety and efficacy of quarterly versus monthly ranibizumab injections in patients with neovascular age-related macular degeneration: 12-month results of the EXCITE study. Association for Research in Vision and Ophthalmology: Abstract no. D1115. 2009.
- Spaide RF. Ranibizumab according to need: a treatment for age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2007;143:679-80.

ELSEVIER

Capítulo 4

GENÉTICA DEL VEGF EN LA DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD

Alfredo García Layana

INTRODUCCIÓN

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una enfermedad compleja, muy común y de origen multifactorial, que resulta de la interacción de factores genéticos y ambientales. Al igual que otras enfermedades complejas, en la DMAE no hay un único gen o variante genética que por sí misma sea capaz de producir la enfermedad (Swaroop, 2007). Sin embargo, en los recientes estudios genéticos sobre la DMAE se ha puesto de manifiesto de manera inequívoca la presencia de un buen número de polimorfismos implicados en su patogenia, así como algunas interacciones con factores ambientales. Los potenciales efectos de los avances en la genética de la DMAE son múltiples e incluyen un mejor conocimiento de su patogenia, la mejora de las técnicas diagnósticas, el potencial de la identificación preclínica de los pacientes, y la aparición de nuevas estrategias de prevención y tratamiento.

Los marcadores genéticos encontrados con más frecuencia son los SNP (*single nucleotide polymorphism*) (Wang, 1998). Los SNP son variaciones en la secuencia del ADN que ocurren cuando un único nucleótido se cambia por otro. Eso puede dar lugar a la síntesis de un aminoácido diferente tras la lectura del gen. De esta forma, las proteínas resultantes pueden

funcionar de manera diferente en unas personas o en otras, dependiendo de la presencia de SNP. Este funcionamiento diferente puede hacer que la persona en cuestión sea más o menos proclive a presentar una enfermedad concreta. En ocasiones, el polimorfismo se encuentra en una región del genoma que no codifica la síntesis del aminoácido pero sí está involucrada en su regulación. Los polimorfismos se diferencian de las mutaciones porque en éstas el cambio genético resulta en una proteína defectuosa que de manera invariable conduce a la aparición de la enfermedad. Los polimorfismos son cambios frecuentes y se encuentra aproximadamente 1 cada 1.250 nucleótidos. Las mutaciones son infrecuentes y afectan a una cifra inferior al 1% de la población (International HapMap Consortium, 2007). Hasta la fecha se han descrito más de tres millones de polimorfismos en el genoma humano (International HapMap Consortium, 2007). Por ello, encontrar cuáles están involucrados en la DMAE es una tarea tan complicada. Hasta el momento, los polimorfismos presentes en 2 genes, el *CFH* y el *LOC387715*, representan la mayor parte del riesgo atribuible a la DMAE desde el punto de vista genético. Hay también otros genes reguladores de la actividad del complemento, como son el factor B, el C2 y las delecciones en *CHFR1* y *CFHR3*, que parecen modificar la susceptibi-

lidad de un individuo para desarrollar una DMAE (Traboulsi, 2005; Edwards, 2005; Hageman, 2005; Haines, 2005; Klein, 2005; Rivera, 2005; Thakkinstian, 2006; Gold, 2006; De la Fuente, 2007; Pickering, 2007; Recalde, 2008; Spencer 2008).

ESTUDIOS DE ASOCIACIÓN GENÉTICA ENTRE LA DMAE Y EL GEN DEL VEGF

Debido a que la forma húmeda de la DMAE está asociada a un proceso de neovascularización coroidea, el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) se ha convertido en un candidato perfecto en el desarrollo de las estrategias terapéuticas para esta enfermedad. Además, se están llevando a cabo diversos estudios sobre los aspectos genéticos que codifican al VEGF, tratando de encontrar si las variaciones presentes en este gen pueden condicionar la susceptibilidad al desarrollo de la enfermedad o su evolución.

El gen que codifica el VEGF-A pertenece a la familia de genes que codifica también el VEGF-B, C, D y el PlGF (*placental growth factor*). El gen del VEGF-A tiene 8 exones separados por 7 intrones (Houck, 1991).

En el gen del VEGF-A se han descrito varios polimorfismos que han sido ampliamente estudiados con el fin de valorar su relación con la DMAE. Sin embargo, hasta el momento, los resultados obtenidos han sido más bien contradictorios. Boekhoorn estudió las muestras de 4.228 pacientes del Estudio de Rotterdam. Los pacientes eran todos mayores de 55 años y, al cabo de 7,4 años de seguimiento, 514 tenían formas incipientes de DMAE y se habían desarrollado 89 formas avanzadas de la enfermedad (35 formas secas y 54 húmedas). Se estudiaron 3 SNP del gen del VEGF: el C-2578A, el G-1154A, y el G-634C, sin que ninguno de ellos mostrase una asociación estadística con el riesgo de desarrollar DMAE (Boekhoorn, 2008). Richardson estudió, en una población de 577 pacientes con DMAE y 173 controles, 7 SNP del VEGF, sin que encontrara asociación entre estos polimorfismos

y el riesgo de desarrollar DMAE (Richardson, 2007). Churchill, por su parte, estudió en una muestra de 45 individuos con DMAE húmeda y 94 controles una serie de 14 SNP del gen del VEGF y encontró que sólo uno de ellos (el SNP +674 CC) se asociaba a un mayor riesgo. Sin embargo, cuando el estudio se realizó por haplotipos en vez de por SNP aislados (asociación de varios polimorfismos que se presentan en un mismo paciente de manera conjunta), varios de los haplotipos analizados se asociaron tanto a un mayor riesgo de DMAE en unas ocasiones como a un efecto protector en otras (Churchill, 2006).

Haines estudió, en una serie de 162 familias con DMAE y en otra serie de 339 casos y 159 controles, un total de 5 SNP del VEGF. Encontró que estos polimorfismos se asociaban a un mayor riesgo de DMAE tanto en el estudio de familias ($p = 0,001$) como en el de casos controles ($p = 0,02$) (Haines, 2006). Lin realizó un estudio en una población de Taiwán, con 190 casos frente a 180 controles, y encontró que sólo el polimorfismo del VEGF +936 C/T se encontraba asociado a un mayor riesgo de DMAE húmeda (Lin, 2008).

Para finalizar, Janik-Papis, en un estudio de 366 casos y 136 controles, encontró que los polimorfismos del VEGF -460C>T y -634G>C están asociados a un mayor riesgo de DMAE en la población polaca estudiada (Janik-Papis, 2009).

ESTUDIOS DE FARMACOGENÓMICA EN EL TRATAMIENTO ANTI-VEGF

Los recientes descubrimientos en el tema de la genética de la DMAE han dado lugar a estudios más avanzados que han demostrado la presencia en al menos algunas series de una relación entre el genotipo y algunos aspectos del fenotipo de las lesiones, como el tamaño o el tipo de los complejos neovasculares (Wegscheider, 2007; Brantley, 2007).

Otro aspecto que está siendo ampliamente estudiado es la diferente respuesta de los pacientes a las distintas medidas, tanto preventi-

vas, como los antioxidantes (Lee, 2008), como terapéuticas, como la terapia fotodinámica (Brantley, 2009).

En esa misma línea, la influencia de la genética en el tratamiento antiangiogénico ha sido también objeto de estudio, especialmente en relación con los polimorfismos de riesgo de los genes *CFH* y *LOC387715*.

La respuesta al bevacizumab fue diferente dependiendo de la genética del paciente; así, los ojos con los dos alelos de riesgo acababan con peores agudezas visuales de media ($p = 0,016$) y el porcentaje de ojos que mejoraban la visión era de un 10%, frente al 50% de los demás ($p = 0,004$), lo que indica una peor respuesta al bevacizumab en los pacientes con riesgo genético (Brantley, 2007).

En otro estudio de farmacogenómica frente al ranibizumab, las diferencias entre la respuesta al fármaco no fueron significativas dependiendo de la genética. Estos datos deberán ser corroborados en el futuro frente a un estudio prospectivo de farmacogenómica para tratar de confirmar si los pacientes con riesgo genético tienen una mejor respuesta a ranibizumab que frente a bevacizumab. Sin embargo, para obtener esta respuesta similar con el ranibizumab los pacientes con los dos alelos de riesgo para el gen *CFH* recibían de media una inyección más que el resto ($p = 0,09$) y tenían un 37% de riesgo

mayor de necesitar más inyecciones adicionales ($p = 0,04$). Por ello, es posible que este subgrupo de pacientes requiera un control más detallado para tratar de identificar posibles recurrencias y ofrecer un tratamiento en el momento adecuado (Lee, 2008). Sin embargo, Teper sí encontró peor respuesta al ranibizumab en los pacientes que sumaban más alelos de riesgo cuando se sumaban los del *CFH* y los del *LOC387715*. De esta forma, los pacientes con 3-4 alelos de riesgo ganaban $0,46 \pm 8,23$ letras, mientras que los que presentaban 0-2 alelos de riesgo ganaban $7 \pm 8,36$ letras ($p < 0,03$).

CONCLUSIONES

Actualmente, no está del todo aclarado si los polimorfismos del gen *VEGF* modifican el riesgo de presentar una DMAE. En cualquier caso, si esta asociación existe, tal y como se indica en algunos trabajos, su importancia es menor en comparación con otros polimorfismos, como los del gen *CFH* y el *LOC387715*. Precisamente, los alelos de riesgo de estos dos genes pueden implicar una peor respuesta y evolución al tratamiento anti-VEGF, mientras que el papel de los polimorfismos de este último gen en la respuesta al tratamiento antiangiogénico no se ha estudiado a día de hoy.

Bibliografía recomendada

- Boekhoorn SS, Isaacs A, Uitterlinden AG, Van Duijn CM, Hofman A, De Jong PT, et al. Polymorphisms in the vascular endothelial growth factor gene and risk of age-related macular degeneration: the Rotterdam Study. *Ophthalmology*. 2008;115:1899-903.
- Brantley MA Jr, Edelstein SL, King JM, Plotzke MR, Apte RS, Kymes SM, et al. Association of complement factor H and LOC387715 genotypes with response of exudative age-related macular degeneration to photodynamic therapy. *Eye*. 2009;23:626-31.
- Brantley MA Jr, Fang AM, King JM, Tewari A, Kymes SM, Shiels A. Association of complement factor H and LOC387715 genotypes with response of exudative age-related macular degeneration to intravitreal bevacizumab. *Ophthalmology*. 2007;114:2168-73.
- Churchill AJ, Carter JG, Lovell HC, Ramsden C, Turner SJ, Yeung A, et al. VEGF polymorphisms are associated with neovascular age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet*. 2006;15:2955-61.
- De la Fuente M, Blanco MJ, Pazos B, Fernández MI, Carracedo A, Sánchez-Salorio M, et al. Complement factor H. *Ophthalmology*, 2007;114:193.e1-2.

- Edwards AO, Ritter R 3rd, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science*. 2005;308:421-4.
- Gold B, Merriam JE, Zernant J, Hancox LS, Taiber AJ, Gehrs K, et al. AMD Genetics Clinical Study Group. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet*. 2006;38:458-62.
- Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, Hancox LS, Taiber AJ, Hardisty LJ, et al. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:7227-32.
- Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, Scott WK, Olson LM, Gallins P, et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science*. 2005;308:419-21.
- Haines JL, Schnetz-Boutaud N, Schmidt S, Scott WK, Agarwal A, Postel EA, et al. Functional candidate genes in age-related macular degeneration: significant association with VEGF, VLDLR, and LRP6. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47:329-35.
- Houck KA, Ferrara N, Winer J, Cachianes G, Li B, Leung DW. The vascular endothelial growth factor family: identification of a fourth molecular species and characterization of alternative splicing of RNA. *Mol Endocrinol*. 1991;5:1806-14.
- International HapMap Consortium, Frazer KA, Ballinger DG, Cox DR, Hinds DA, Stuve LL et al. A second generation human haplotype map of over 3.1 million SNPs. *Nature*. 2007;449:851-61.
- Janik-Papis K, Zaras M, Krzyzanowska K, Wozniak K, Blasiak J, Szaflik J, et al. Association between vascular endothelial growth factor gene polymorphisms and age-related macular degeneration in a Polish population. *Exp Mol Pathol*. 2009. En prensa.
- Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*. 2005;308:385-9.
- Lee AY, Brantley MA Jr. CFH and LOC387715/ARMS2 genotypes and antioxidants and zinc therapy for age-related macular degeneration. *Pharmacogenomics*. 2008;9:1547-50.
- Lee AY, Raya AK, Kymes SM, Shiels A, Brantley MA Jr. Pharmacogenetics of complement factor H (Y402H) and treatment of exudative age-related macular degeneration with ranibizumab. *Br J Ophthalmol*. 2009;93:610-3.
- Lin JM, Wan L, Tsai YY, Lin HJ, Tsai Y, Lee CC, et al. Vascular endothelial growth factor gene polymorphisms in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2008;145:1045-51.
- Pickering MC, De Jorge EG, Martínez-Barricarte R, Recalde S, García-Layana A, Rose KL, et al. Spontaneous hemolytic uremic syndrome triggered by complement factor H lacking surface recognition domains. *J Exp Med*. 2007;204:1249-56.
- Recalde S, Fernández-Robredo P, Altarriba M, Salinas-Alaman A, García-Layana A. Age-related macular degeneration genetics. *Ophthalmology*. 2008;115:916-916.e1.
- Richardson AJ, Islam FM, Guymer RH, Cain M, Baird PN. A tag-single nucleotide polymorphisms approach to the vascular endothelial growth factor-A gene in age-related macular degeneration. *Mol Vis*. 2007;13:2148-52.
- Rivera A, Fisher SA, Fritsche LG, Keilhauer CN, Lichtner P, Meitinger T, et al. Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. *Hum Mol Genet*. 2005;14:3227-36.
- Spencer KL, Hauser MA, Olson LM, Schmidt S, Scott WK, Gallins P, et al. Deletion of CFHR3 and CFHR1 genes in age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet*. 2007;17:971-7.
- Swaroop A, Branham KE, Chen W, Abecasis G. Genetic susceptibility to age-related macular degeneration: a paradigm for dissecting complex disease traits. *Hum Mol Genet*. 2007;16:R174-82.
- Teper SJ, Wylegala E, Pilat J. Joint Effect of A69S LOC387715 and Y402H CFH on response to ranibizumab in AMD. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50. E-Abstract 3444.
- Thakkinstian A, Han P, McEvoy M, Smith W, Hoh J, Magnusson K, et al. Systematic review and meta-analysis of the association between complement factor H Y402H polymorphisms and age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet*. 2006;15:2784-2.
- Traboulsi EI. The challenges and surprises of studying the genetics of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2005;139:908-11.
- Wang DG, Fan JB, Siao CJ, Berno A, Young P, Sapolsky R, et al. Large-scale identification, mapping, and genotyping of single-nucleotide polymorphisms in the human genome. *Science*. 1998;280:1077-82.
- Wegscheider BJ, Weger M, Renner W, Steinbrugger I, März W, Mossböck G, et al. Association of complement factor H Y402H gene polymorphism with different subtypes of exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2007;114:738-42.

Capítulo 5

PAPEL DE LA ANGIOGRAFÍA EN LA ERA ANTI-VEGF

Daniel Vilaplana y Vladimir Poposki

INTRODUCCIÓN

La angiografía (AG) sigue siendo una de las pruebas más importantes para el diagnóstico de las enfermedades de retina y coroides.

Tiene un papel imprescindible en la clasificación (Muller, 2002) de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), en la determinación de la actividad en las membranas neovasculares (Yanagi, 2004), para el estudio y la extensión de la exudación que apreciamos en las enfermedades inflamatorias, en la localización de los edemas maculares diabéticos (EDTRS número 1, 1985), para la valoración de la extensión en la isquemia retiniana con la aparición y la localización de los neovasos incipientes (CVO, 1995), en el diagnóstico diferencial de algunos tumores intraoculares (Snyers, 2002), y en el diagnóstico de muchas enfermedades retinocoroideas hereditarias.

Gracias a la llegada de la tomografía de coherencia óptica de alta definición de dominio espectral (HD-OCT), el número de AG se ha reducido enormemente, sobre todo en el seguimiento de muchas de las enfermedades citadas con anterioridad. No obstante, sigue siendo muy útil para profundizar en el conocimiento de la enfermedad que vayamos a tratar.

DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD

Con la llegada del tratamiento antifactor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) se ha producido un grave intento de abandono de la realización de la AG. La DMAE sigue siendo la causa de ceguera más importante en el mundo occidental durante la edad geriátrica, con lo cual el problema no está ni mucho menos resuelto. No todos los tipos y subtipos de DMAE tienen la misma respuesta al tratamiento. Es absurdo omitir la realización de esta prueba diagnóstica, como se ha intentado recientemente, cuando el camino por recorrer es aún muy largo. «La neovascularización coroidea en la DMAE es una enfermedad crónica que requiere repetidas inyecciones, y el tratamiento intermitente orientado por OCT o por criterios clínicos puede que no nos dé óptimos resultados, pero sí múltiples reactivaciones» (Freeman, 2006).

Todos conocemos la dificultad de respuesta al tratamiento en el desprendimiento del epitelio pigmentado (Weinberger, 2007; Chang, 2007). Se nos hace imprescindible el uso de la angiografía fluoresceínica (AGF) para determinar su morfología, y el verde de indocianina (VI) para su clasificación. De este modo inten-

haremos averiguar cuál será el tratamiento óptimo, hoy por hoy lejos de nuestro conocimiento.

La vasculopatía coroidea polipoide (VCP) (Yannuzzi, 1990a; Spaide, 1995a), después de los malos resultados que se obtuvieron con la fotocoagulación láser (FCG) (Vilaplana, 2005) y la baja o nula respuesta al tratamiento anti-VEGF (Tong, 2006), sigue siendo una indicación para la terapia fotodinámica (TFD) (Spaide, 2002b). Recientemente, su modalidad de tratamiento focal en los pólipos hace que el uso del VI sea imprescindible (Eandi, 2007; Vilaplana, 2008), por un lado, para conocer a qué subtipo de membrana neovascular oculta pertenece, y por otro, para la localización exacta de los pólipos (Otani, 2007) (fig. 5-1A-G).

La proliferación angiomasosa de la retina (RAP) (Yannuzzi, 2001b) es, como la VCP, otro subtipo de DMAE oculta. En esta entidad es de vital interés su diagnóstico temprano. También es imprescindible el uso del VI (fig. 5-2A-F) para determinar su estadio e iniciar el mejor tratamiento que el retinólogo, subespecialista en mácula, indique. Probablemente sea uno de los padecimientos de DMAE con peor respuesta a todos los tipos de tratamiento. En la actualidad son el criterio clínico y la experiencia del terapeuta los que van a influir en la elección de la conducta que se seguirá. Disponemos de la FCG, la TFD, los corticoides intravítreos y los actuales anti-VEGF, o los cada vez más empleados tratamientos combinados (Augustin, 2007).

Como ya hemos indicado al principio del capítulo, la HD-OCT ha representado un gran avance en el seguimiento de la DMAE y, probablemente, cuanto mayor sea la resolución, menor será el número de angiografías que se deban realizar, pero a día de hoy la combinación de estos dos métodos diagnósticos es imprescindible para un mejor conocimiento de este proceso patológico, muy lejos de su solución definitiva.

RETINOPATÍA DIABÉTICA

Representa la causa de ceguera más importante del mundo occidental en la edad laboral.

La AGF sigue siendo uno de los métodos complementarios más útiles para el diagnóstico y el tratamiento de esta afección. En el edema macular podemos valorar con toda exactitud los puntos de fuga del colorante, donde realizaremos el tratamiento con láser, no superado por el resto de tratamientos propuestos recientemente (Beck, 2009). Es imprescindible para la detección y la extensión de la isquemia retiniana. Los neovasos incipientes intrarretinianos no han conocido otro método mejor para su pronta detección (fig. 5-3A y B). Aunque la HD-OCT ha representado un gran avance para el seguimiento y el estudio del edema macular difuso, no debemos obviar la realización de la AGF en la mayoría de los pacientes diabéticos.

ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

La AGF es una técnica muy eficaz para el diagnóstico temprano de las vasculitis retinianas incipientes (fig. 5-4). Con ella valoramos el grado de exudación y su extensión. También es imprescindible para diagnosticar el grado de isquemia retiniana cuando ésta aparece. Aunque en la afectación edematosa macular la HD-OCT (Forooghian, 2009) está siendo muy superior para valorar la respuesta al tratamiento, la angiografía sigue siendo un buen método para su diagnóstico inicial y su valoración.

NEOVASCULARIZACIÓN COROIDEA EN LA MIOPIA PATOLÓGICA

Sigue siendo una prueba imprescindible para el diagnóstico diferencial entre la rotura de la membrana de Bruch y las membranas neovasculares incipientes. Así como la AGF (Ohno-Matsui, 1996) permite diagnosticar fácilmente estas lesiones, tampoco deberíamos olvidar el VI en aquellos casos donde la sangre intrarretiniana existente provoque un efecto pantalla que haga difícil su diagnóstico.

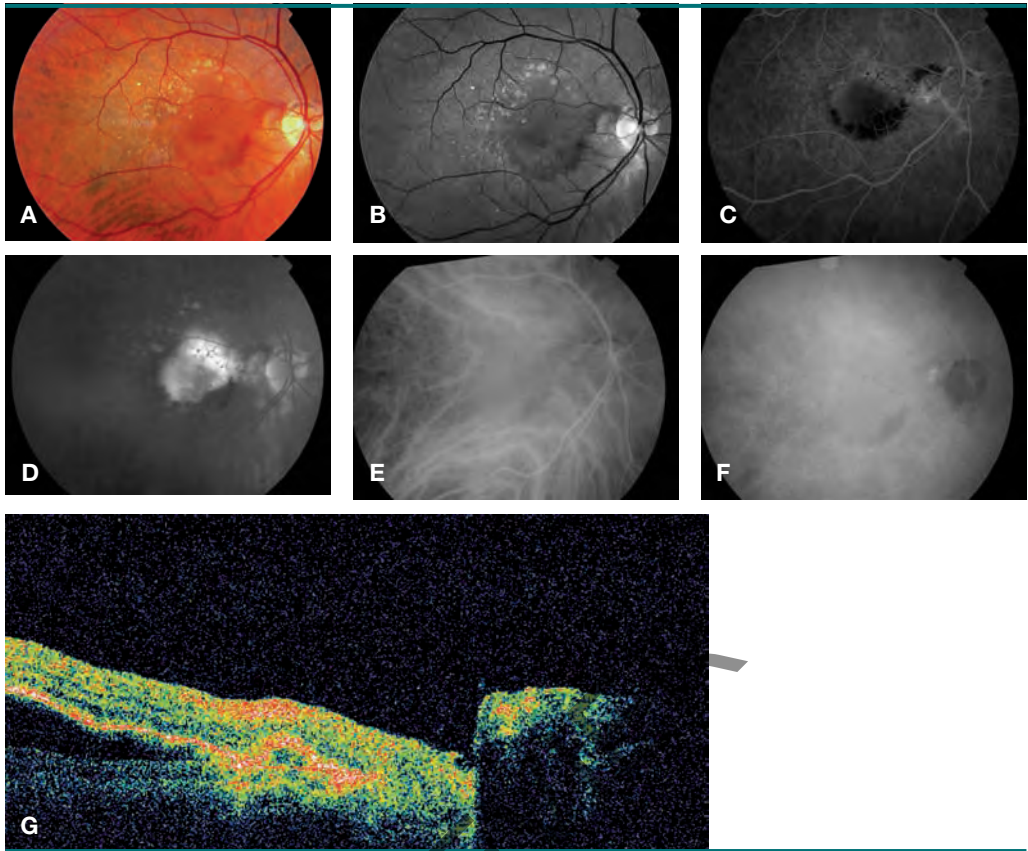


Figura 5-1. Desprendimiento del epitelio pigmentado secundario a vasculopatía coroidal polipoide. **A**, retinografía en color en la que se observan drusas con dispersión pigmentaria macular. Levantamiento del polo posterior y una imagen suavemente anaranjada en la porción superior del haz papilomacular porción superior yuxtapapilar. **B**, retinografía anérita. Las drusas y la dispersión se visualizan mejor contrastadas. **C**, angiografía fluoresceínica. Desprendimiento del epitelio pigmentado en fases más tempranas del angiograma. Inicia hiperfluorescencia de la membrana neovascular oculta. **D**, angiografía fluoresceínica. Desprendimiento del epitelio pigmentado en fases más tardías del angiograma. Hiperfluorescencia acusada de la lesión. **E**, verde de indocianina. Tiempos tempranos del angiograma, donde se inicia la hiperfluorescencia de la lesión polipoide yuxtapapilar. **F**, verde de indocianina. Tiempos tardíos del angiograma. Apreciamos bien definida la lesión polipoide causal del desprendimiento del epitelio pigmentado. **G**, tomografía de coherencia óptica. Visualización del desprendimiento del epitelio pigmentado y del característico dedo de guante yuxtapapilar correspondiente a la lesión polipoide.

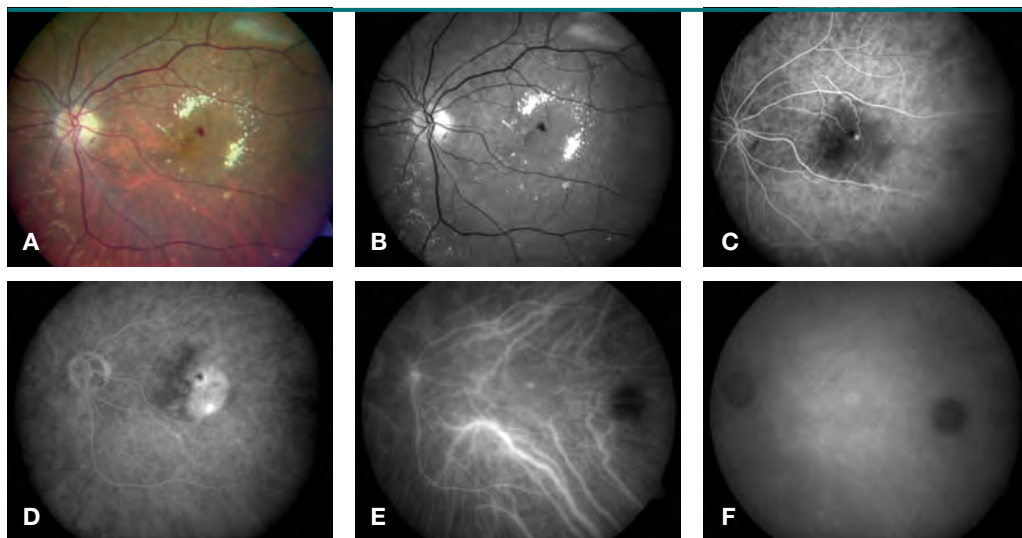


Figura 5-2. Proliferación angiomasica de la retina. Estadio II. **A**, retinografía en color. Depósitos blanco-amarillentos intrarretinianos procedentes de la exudación que se produce en la proliferación angiomasica retiniana. Restos hemáticos intrarretinianos extrafoveales. **B**, retinografía aneritra. Los depósitos y la hemorragia se visualizan mejor contrastadas. **C**, angiografía fluoresceínica. Fases tempranas del angiograma donde se intuye la proliferación angiomasica retiniana. La sangre produce un efecto pantalla sobre la lesión. **D**, angiografía fluoresceínica. Fases más tardías del angiograma. Desprendimiento del epitelio pigmentado con mancha caliente inferior. **E**, verde de indocianina. Tiempos tempranos del angiograma, donde apreciamos la localización exacta de la proliferación angiomasica sin efecto pantalla gracias a las propiedades del verde de indocianina. **F**, verde de indocianina. Tiempos tardíos del angiograma. Observamos la persistencia de la lesión y no apreciamos ninguna hiperfluorescencia inferior como habíamos sospechado con la fluoresceína.

OCLUSIONES VENOSAS RETINIANAS

Como en la retinopatía diabética y todas la retinopatías con potencial isquemizante, la AGF permite determinar la extensión de la isquemia y la aparición de los neovasos. Los tratamientos con anti-VEGF podrán controlar inicialmente el crecimiento de la neovascularización retiniana, pero no anularán su causa fisiopatológica (Noma, 2005;

Campochiaro, 2008). Aún no se conoce el tratamiento ideal de esta enfermedad, por lo que la información que proporciona la AGF sigue siendo muy valiosa.

También es muy útil para el diagnóstico de las obstrucciones de las colaterales secundarias de los troncos principales, tanto temporales como nasales, que a largo plazo pueden provocar hemorragias vítreas cuyo origen nos puede pasar desapercibido (figura 5-5A-D).

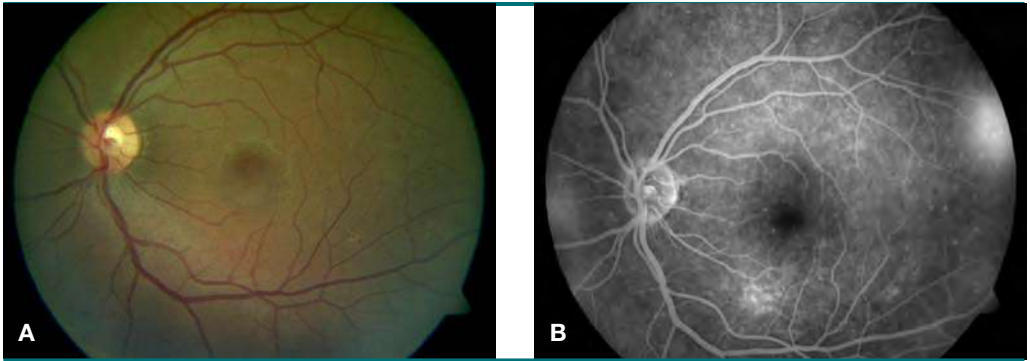


Figura 5-3. Retinopatía diabética proliferante. **A**, retinografía en color. Mínimos microaneurismas en el polo posterior. **B**, angiografía fluoresceínica. Neovasos en la zona temporal a la mácula e hiperfluorescencia en la zona nasal secundaria a neovasos no visibles en la retinografía.

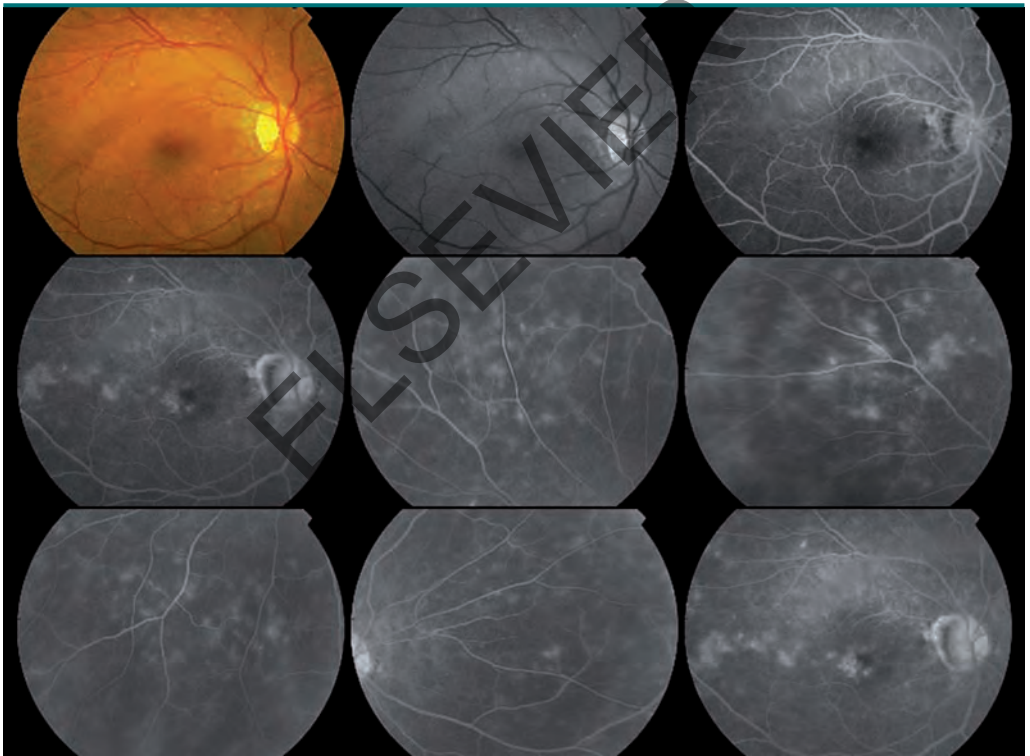


Figura 5-4. Vasculitis (composición). Tanto en las retinografías en color como en luz anerytra apenas apreciamos signos. En las diferentes imágenes del polo posterior y periféricas observamos la difusión del colorante secundario a la vasculitis con edema macular y pequeñas áreas de isquemia en la periferia.

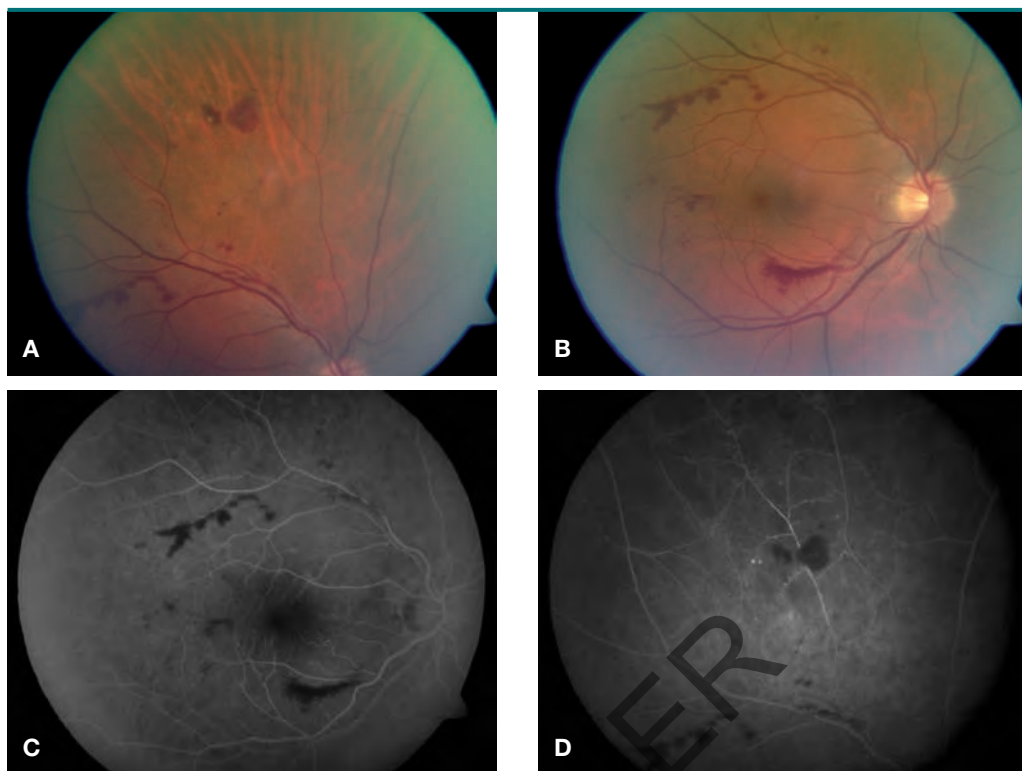


Figura 5-5. Obstrucción venosa, colateral secundaria del tronco principal temporal superior. **A**, retinografía en color. Hemorragias preretinianas en el polo posterior. Obsérvese la esclerosis vascular de la colateral secundaria del tronco principal temporal superior. **B**, retinografía en color. Siguiendo el trayecto de la colateral secundaria del tronco principal temporal superior observamos hemorragias intrarretinianas y unas pequeñas áreas de fibrosis. **C**, angiografía fluoresceínica. Hemorragias preretinianas que provocan efecto en pantalla sin poder determinar la etiología. **D**, angiografía fluoresceínica. Siguiendo el trayecto de la colateral secundaria del tronco principal temporal superior observamos las hemorragias intrarretinianas, una pequeña área de isquemia con amputación de la red capilar, telangiectasias y una mínima área hiperfluorescente con neovasos causantes de la hemorragia vítrea y del polo posterior.

TUMORES INTRAOCULARES

La angiografía con VI sigue siendo un método muy útil para el diagnóstico diferencial del melanoma amelanico frente al angioma coroideo (Guyer, 1993).

La AGF detecta la extensión de la doble circulación en los melanomas coroides y es un método muy eficaz para determinar el vaso aferente y el eferente en los angiomas retinianos. También es una prueba que deberíamos realizar para valorar la extensión de máxima

exudación en aquellos angiomas coroideos susceptibles de tratamiento con TFD cuando esté indicado (fig. 5-6A-E). Detecta de un modo sencillo las raras neovascularizaciones de los osteomas coroideos. Siguen siendo un método complementario muy importante en el tratamiento de muchos tumores intraoculares (Yannuzzi, 1994c).

CONCLUSIONES

Tanto la AGF como la angiografía con VI siguen siendo excelentes métodos de diagnóstico y seguimiento para la mayoría de las enfermedades retinianas.

La HD-OCT, la autofluorescencia y otros métodos exploratorios han hecho disminuir

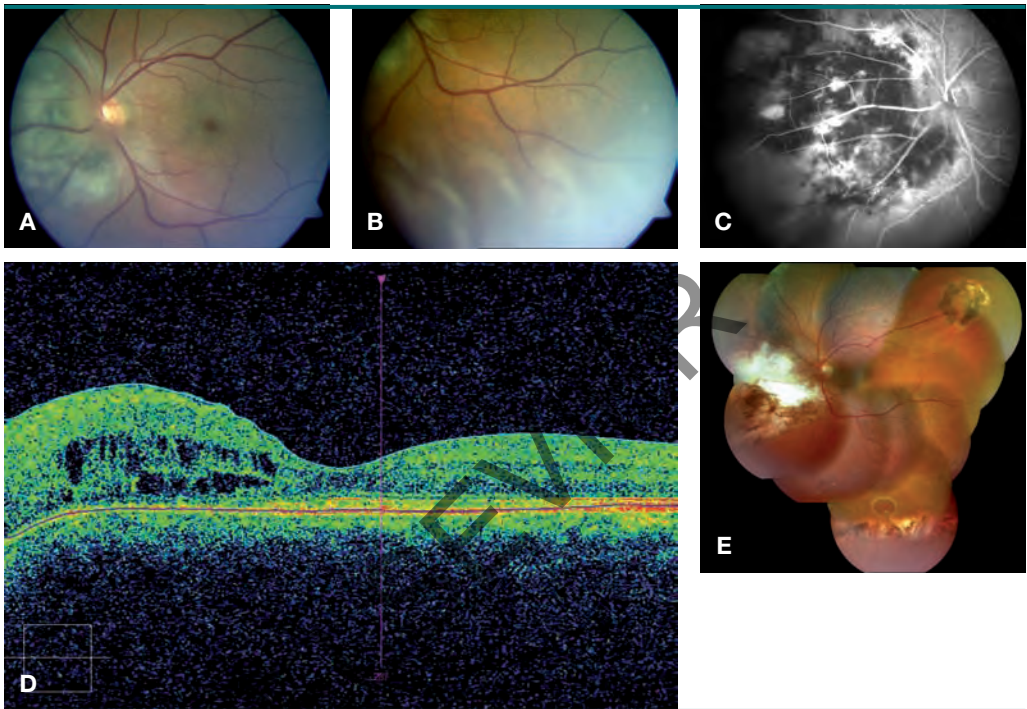


Figura 5-6. Angioma coroideo. **A**, retinografía en color. Recidiva de un angioma coroideo yuxtapapilar previamente tratado con fotocoagulación láser (más de 5 años). Apreciamos un desprendimiento de retina exudativa con la imagen yuxtapapilar nasal del angioma hiperpigmentado secundario a la antigua fotocoagulación con láser. **B**, retinografía en color. Desprendimiento de retina inferior exudativa. **C**, angiografía fluoresceínica. Imágenes angiográficas hiperfluorescentes activas causantes de la exudación crónica. **D**, tomografía de coherencia óptica de alta definición de dominio espectral (HD-OCT). Quistes intrarretinianos en el haz papilomacular secundarios a la exudación. **E**, composición. Tumoración inactiva por la termoterapia. Retina adaptada después de la cirugía vitreoretiniana. Retinotomía de drenaje temporal superior. Resto de una bola de perfluorocarbono retrorretiniano en el meridiano de las 6 h.

sus indicaciones en la práctica clínica diaria, pero no por ello debemos rechazar su utilización y obtener así un mejor conocimiento de

muchas enfermedades cuya curación está aún por llegar.

Bibliografía recomendada

- Augustin AJ, Puls S, Offermann I. Triple therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration: verteporfin PDT, bevacizumab, and dexamethasone. *Retina*. 2007;27:133-40.
- Beck RW, Edwards AR, Aiello LP, Bressler NM, Ferris F, Glassman AR, et al. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2009;127:245-51.
- Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM, Nguyen QD, Ying H, Do DV, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: implication of VEGF as a critical stimulator. *Molecular Therapy. J Am Soc Gene Ther*. 2008;16:791-9.
- Chang LK, Sarraf D. Tears of the retinal pigment epithelium: an old problem in a new era. *Retina*. 2007;27:523-34.
- Eandi CM, Ober MD, Freund KB, Slakter JS, Yannuzzi LA. Selective photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration with polypoidal choroidal neovascularization. *Retina*. 2007;27:825-31.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. EDTRS. Report n° 1. Photocoagulation for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 1985;103:1796-806.
- Forooghian F, Yeh S, Faia LJ, Nussenblatt RB. Uveitic foveal atrophy: clinical features and associations. *Arch Ophthalmol*. 2009;127:179-86.
- Freeman WR, Falkenstein I. Avastin and new treatments for AMD. Where we are? [editorial]. *Retina*. 2006;26:853-8.
- Guy DR, Yannuzzi LA, Krupsky S, Slakter JS, Sorenson JA, Orlock D, et al. Digital indocyanine-green videoangiography of intraocular tumors. *Sem Ophthalmol*. 2003;8:224-9.
- Muller C, Spital G, Radermacher M, Dohrmann J, Lommatzsch A, Pauleikhoff D. Pigment epithelium detachments in AMD (age-associated macular degeneration) and «polypoid choroidal vasculopathy». A fluorescein and indocyanine green angiography study. *Ophthalmologie*. 2002;99:85-9.
- Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, Tsukamoto H, Mimura T, Sone T, et al. Pathogenesis of macular edema with branch retinal vein occlusion and intraocular levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6. *Am J Ophthalmol*. 2005;140:256-61.
- Ohno-Matsui K, Tokoro T. The progression of lacquer cracks in pathologic myopia. *Retina*. 1996;16:29-37.
- Otani A, Sasahara M, Yodoi Y, Aikawa H, Tamura H, Tsujikawa A, et al. Indocyanine green angiography: guided photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:7-14.
- Snyers B, De Potter P. Advantages of digital indocyanine green angiography for diagnosing choroidal tumors. *J Francais Ophthalmologie*. 2002;25:212-20.
- Spaide RF, Donsoff I, Lam DL, Yannuzzi LA, Jampol LM, Slakter J, et al. Treatment of polypoidal choroidal vasculopathy with photodynamic therapy. *Retina*. 2002;22:529-35.
- Spaide RF, Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson J, Orlach DA. Indocyanine green videoangiography of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 1995;15:100-10.
- The Central Retinal Vein Occlusion Group. A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion: The central vein occlusion study group N report. *Ophthalmology*. 1995;102:1434-44.
- Tong JP, Chang WM, Liu DT, Lai TY. Aqueous humor levels of VEGF and pigment epithelium-derived factor in polypoidal choroidal vasculopathy and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2006;141:456-62.
- Vilaplana D, Castilla M, Poposki V. Fotocoagulación láser en la vasculopatía coroidal polipoidea idiopática. Seguimiento superior a un año. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2005;80:597-602.
- Vilaplana D, Poposki V, Martín D, Martínez-Palmer A, Castilla M. Idiopathic juxtapapillary polypoidal choroidal vasculopathy in the papillomacular bundle: treatment with photodynamic therapy: two years follow-up. *Retinal Cases Brief Rep*. 2008;2:325-7.
- Weinberger AW, Thiel M, Mohammadi B, Theofylaktopoulos I, Thumann G, Walter P. Retinal pigment epithelium tears after intravitreal bevacizumab in pigment epithelium detachment. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:294-6.

- Yanagi Y, Tamaki Y, Sekine H. Fluorescein angiography-guided indocyanine green angiography for the detection of feeder vessels in subfoveal choroidal neovascularization. *Eye*. 2004;18:474-7.
- Yannuzzi LA, Sorenson J, Spaide RF, Lipson B. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPCV). *Retina*. 1990;10:1-8.
- Yannuzzi LA, Sorenson JA, Guyer DR, Slakter JS, Chang B, Orlock D. Indocyanine green videoangiography: current status. *Eur J Ophthalmol*. 1994;4:69-81.
- Yannuzzi LA, Negrao S, Iida T, Carvalho C, Rodríguez-Coleman H, Slakter J, et al. Retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration. *Retina*. 2001;21:416-34.

ELSEVIER

ELSEVIER

Capítulo 6

TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA EN EL SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO ANTI-VEGF

Álvaro Fernández-Vega Sanz y Eva Villota Deleu

PRINCIPIOS FÍSICOS DE LA OCT Y TECNOLOGÍA DISPONIBLE

La tomografía de coherencia óptica (OCT; *optical coherence tomography*) es una prueba complementaria de diagnóstico que realiza secciones o imágenes tomográficas de tejidos biológicos con una resolución de micras. Es similar a la ultrasonografía pero, en lugar de ondas acústicas, utiliza un haz de luz, lo que le confiere una resolución 10 veces mayor. Utiliza tecnología de interferometría de baja coherencia.

En la OCT intervienen 4 elementos básicos: una fuente de luz, un divisor de haces, un espejo de referencia y un detector (fig. 6-1). La fuente luminosa es un láser diodo de 820 a 840 nm de longitud de onda que emite pulsos cortos de luz o bien luz continua con longitud de corta coherencia. Por esta razón, la técnica de medida se llama interferometría de baja coherencia. El divisor parte la luz en dos haces: uno que se dirige a un espejo móvil que se encuentra a una distancia conocida y otro que se dirige al ojo. Posteriormente, el ojo refleja la luz, emitiendo múltiples ecos, según el retraso que se produce en cada tejido, lo que da información sobre la distancia y el grosor de las distintas estructuras oculares. La luz reflejada

por el espejo y el ojo es captada por el detector, produciéndose un fenómeno de interferencia cuando ambos reflejos coinciden en el tiempo. Como resultado, se obtiene una escala de color que corresponde a zonas de distinta reflectividad. Las imágenes bidimensionales se forman por la suma de imágenes lineales en número de 128 a 764 tras un tratamiento informatizado.

La OCT es una prueba incruenta, que se puede realizar en 5-10 min según el grado de colaboración del paciente (Arias, 2008).

La tercera generación de OCT, con tecnología *time domain* (p. ej., Stratus; Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublín, CA) tiene una resolución axial de unas 10 μm , con una velocidad de adquisición de datos de 400 A scans/s. El *time domain* es el estándar actual en las OCT comercialmente disponibles, y el Stratus de Zeiss es el aparato que se exige hoy día en los ensayos clínicos multicéntricos.

Avances significativos en la tecnología de OCT han permitido incrementar la resolución axial y la velocidad de recogida de imágenes del sistema. Las nuevas fuentes de luz permiten el desarrollo de la OCT de alta resolución (UHT-OCT) con una mejoría en la resolución axial de 10 a 3 μm . Nuevos métodos en la detección de la señal llamados *spectral* o *fourier domain* permiten aumentar la resolución entre

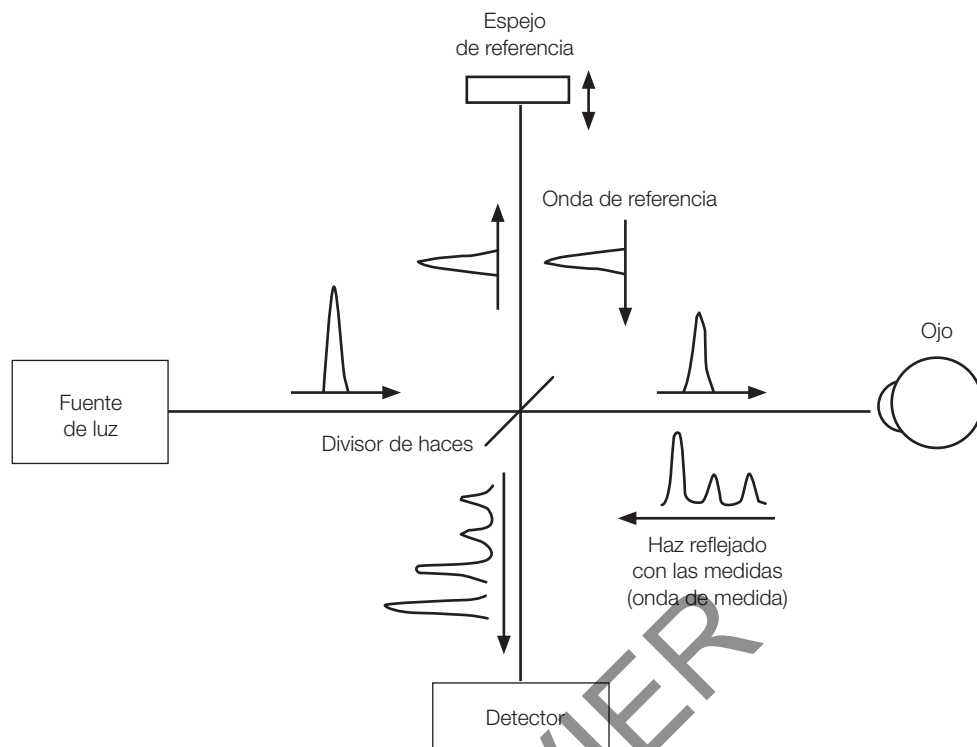


Figura 6-1. Interferómetro óptico: técnica para medir tiempo y distancia en alta resolución mediante la luz, comparando un haz de luz con otro. Una luz procedente de una fuente se dirige a un espejo parcialmente reflejante y es dividida: una onda se dirige a un espejo de referencia (onda de referencia) y otra hacia el tejido (onda de medida). La onda de medida es reflejada por el tejido con diferentes retrasos según su estructura interna. La onda de referencia se refleja desde el espejo, sin alterar, pero a un tiempo variable según la distancia del espejo móvil. Los ecos de la onda de medida (múltiples) y la onda de referencia (eco único con retraso conocido, pues conocemos la distancia del espejo en cada momento) se hacen coincidir (interferencia) y se detectan. La estructura del eco múltiple de la onda de medida se determina procesando electrónicamente los datos que llegan al detector al variar la posición del espejo de referencia para hacer coincidir un determinado pulso de luz procedente del tejido, con el pulso de referencia de retraso conocido.

5 y 7 μm e incrementar la velocidad de detección de imágenes de 50 a 100 veces con respecto a los sistemas convencionales (18.000 a 40.000 A scans/s). La diferencia técnica básica entre las tecnologías *time domain* y *spectral domain* es que el espejo de referencia se mueve en las de dominio temporal, enlenteciendo el

proceso, mientras que está fijo en las de dominio espectral, en las que se utiliza un detector espectroscópico (espectrómetro) y una cámara CCD para detectar todos los ecos A de luz de manera simultánea. Estos avances permiten un registro punto a punto exacto, mejor definición de la enfermedad y cobertura del área

macular que es explorada completamente, posibilidad de ver las imágenes en tres dimensiones y una alta velocidad de adquisición de imágenes, lo que elimina los artefactos (Witkin et al, 2009; Sayanagi et al, 2009) (fig. 6-2).

USO DE ANTI-VEGF EN LA DMAE

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una enfermedad crónica, degenerativa, y una de las causas más comunes de ceguera legal entre las personas mayores de los países desarrollados. La neovascularización (DMAE húmeda) destruye la visión central del paciente y causa la salida de sangre y fluido al espacio intrarretiniano y subretiniano del área macular.

Los investigadores han determinado la importancia del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) en el crecimiento de los neovasos anómalos causantes de la neovascularización coroidea (NVC). La inhibición del VEGF-A ha demostrado ser un tratamiento efectivo en el tratamiento de la DMAE exudativa. El ranibizumab (Lucentis®; Genentech, Inc., South San Francisco, CA) es un fragmento de anticuerpo humanizado que neutraliza todas las isoformas del VEGF-A y sus produc-

tos de degradación activos, como el VEGF110; ha sido aprobado en 2006 por la Food and Drug Administration para el tratamiento de todos los subtipos de DMAE húmeda.

Dos largos estudios en fase 3, MARINA (Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD) (Kaiser et al, 2007) y ANCHOR (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD) (Brown et al, 2006) demostraron la estabilización y, por primera vez en la historia, la posibilidad de obtener mejoría visual en la DMAE exudativa, tras el tratamiento con ranibizumab. La agudeza visual y el espesor retiniano mejoraban tan sólo unos días tras el tratamiento, desapareciendo el fluido subintra-retiniano, y el tamaño de la lesión se estabilizaba en la angiofluoresceinografía en todos los subtipos y grupos tratados con respecto a los controles. Del mismo modo, la tasa de efectos adversos oculares y sistémicos fue muy baja. Estos resultados se obtuvieron con inyecciones intravítreas mensuales de ranibizumab durante 2 años. Sobre la base de los resultados de los estudios con ranibizumab, los regímenes de tratamiento se establecieron en inyecciones cada 4 semanas, teniendo en cuenta la semivida del fármaco en el ojo. Esto

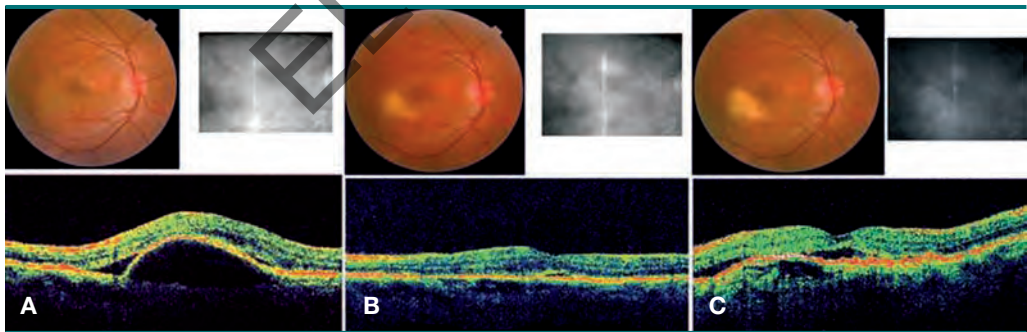


Figura 6-2. Seguimiento evolutivo de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) con tomografía de coherencia óptica Stratus OCT. **A**, paciente con desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEP) y fluido subretiniano. **B**, se instaura tratamiento con ranibizumab consiguiéndose una gran mejoría. **C**, al suspender el tratamiento se observa reactivación de la neovascularización coroidea.

supone tener que administrar un gran número de tratamientos, lo que provoca una gran carga asistencial y económica, y aumenta el riesgo potencial de efectos secundarios, por lo que esta pauta de tratamiento no se considera operativa en la práctica clínica diaria. En estudios posteriores como el PIER (*Randomized, doubled-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration*) (Regillo et al, 2008) y el PrONTO (Prospective OCT Study With Lucentis for Neovascular AMD) (Fung et al, 2007) se indica que el ranibizumab puede ser efectivo en muchos pacientes más allá de 4 semanas tras la inyección, reduciéndose el número total de inyecciones administradas.

OCT EN EL SEGUIMIENTO DEL TRATAMIENTO ANTIANGIOGÉNICO DE LA DMAE

El seguimiento clásico de la actividad de las membranas neovasculares se basaba en la presencia de hiperfluorescencia e incremento de ésta a lo largo del tiempo observada mediante angiografía fluoresceínica (AFG). Sin embargo, la AFG dista de ser la prueba ideal para el seguimiento de estos pacientes: la acumulación de colorante en las lesiones no siempre es proporcional a la actividad de éstas y en muchas ocasiones puede interpretarse como un incremento del tamaño de la lesión, aunque el tratamiento esté siendo eficaz (Holz et al, 2003). Además, hay una gran variabilidad en la interpretación de las imágenes angiográficas entre distintos observadores, especialmente tras el tratamiento. Por otra parte, la AFG sólo muestra las partes activas de la membrana neovascular subretiniana (MNVSR), por lo que la lesión angiográfica suele ser inferior a la real. Asimismo, es una prueba invasiva. La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una prueba no invasiva que proporciona información cualitativa sobre la morfología y la reflectividad de la retina e información cuantitativa sobre el grosor, el volumen y la extensión de las alteraciones en el área macular. Es comple-

mentaria y no excluyente de la AFG (que es básica para confirmar el diagnóstico, la presencia de neovascularización coroidea y para clasificar el subtipo de lesión). El fluido que observamos en la DMAE húmeda se describe en la OCT como edema difuso, fluido intrarretiniano, fluido subretiniano o desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano (DEP). La OCT permite detectar de forma temprana la acumulación de fluido y ofrece la posibilidad de realizar tratamientos «preventivos» semanas antes de que el paciente pierda visión o note metamorfopsia. Permite, además, controlar los signos de actividad y la respuesta al tratamiento. Las neovascularizaciones coroideas pueden visualizarse en la OCT como estructuras hiperreflectantes por encima o por debajo del DEP (fig. 6-3).

Tras el tratamiento de la DMAE exudativa con cualquier procedimiento que escojamos, se plantea cuál debe ser el seguimiento más adecuado, ya que cualquiera de las modalidades terapéuticas empleadas implica un control estricto del paciente. Este hecho está condicionado porque la enfermedad presenta un elevado número de recidivas tras el tratamiento.

Los estudios MARINA y ANCHOR mostraron los mayores niveles de eficacia del tratamiento con inyecciones intravítreas mensuales de ranibizumab durante 2 años. Como hemos visto, esta modalidad de tratamiento no es operativa en la clínica diaria, por lo que se plantea la necesidad de reducir el número de inyecciones.

Para ello, se establecieron criterios de retratamiento basados en hallazgos que permitiesen identificar la recidiva o la persistencia de actividad de la NVC, dado que los criterios de retratamiento fijos, con disminución del número de inyecciones, no proporcionaron buenos resultados visuales.

El primer estudio en el que se empleó la OCT en el seguimiento de los pacientes tratados con ranibizumab fue el PrONTO (Fung et al, 2007). Basándose en la tecnología *time domain*, se evaluaba mensualmente la mácula mediante la realización de un barrido radial de los 6 mm centrales, con 6 scans separados 30°. En este estudio se realizaron:

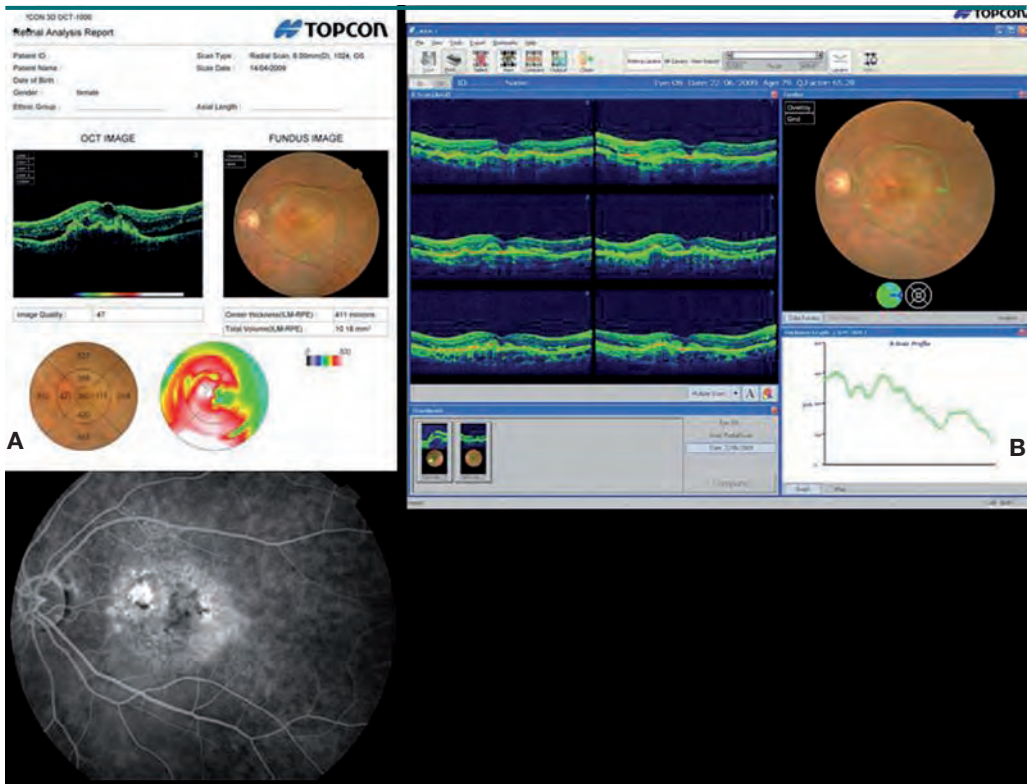


Figura 6-3. Mujer de 78 años con membrana neovascular subretiniana (MNVS) activa en su ojo izquierdo. **A**, imágenes con sistema SD-OCT (3D-TopCon) y su correspondencia angiográfica. **B**, se observa una clara mejoría tras una inyección de ranibizumab al mes del tratamiento.

1. Inyección mensual durante 3 meses (3 inyecciones «de carga» obligatorias).
2. Seguimiento mensual con OCT en cada visita, realizándose retratamiento si ocurría:

- a) Pérdida mayor o igual a 5 letras ETDRS desde la última revisión.
- b) Aparición de hemorragia o neovascularización nueva en el examen clínico o en la AFG.
- c) Imagen tomográfica en la OCT con:

- Persistencia o reaparición de fluido al menos un mes después de la última inyección.
- Incremento en el espesor central de 100 μm o más.

- Incremento en la altura o extensión de un desprendimiento del DEP.

No siempre se puede aplanar un DEP, por lo que no se retrataba si no había fluido en la retina y el DEP era estable.

Los autores observaron que, utilizando estos criterios de retratamiento básicamente cuantitativos, dejaban de tratar a pacientes en los que una reinyección temprana hubiera resultado beneficiosa. Por este motivo, durante el segundo año del estudio decidieron retratar ante un aumento del grosor foveal menor de 100 μm . Los resultados visuales obtenidos fueron equiparables a los ensayos clínicos que utilizaban pautas de inyecciones mensuales con ranibizumab, pero con un promedio de inyec-

ciones mucho menor (5,6 inyecciones a los 12 meses en el PrONTO frente a 13 inyecciones de los estudios MARINA y ANCHOR). A los 24 meses precisaron 9,9 inyecciones de media. Debe tenerse en cuenta que, de los 40 pacientes seguidos a lo largo del primer año, 37 tuvieron en algún momento recurrencia del fluido en la OCT y 32 de ellos recibieron retratamiento. Sólo 7 pacientes no precisaron ser retratados tras la dosis de carga inicial de 3 inyecciones mensuales. En un determinado mes, un paciente concreto tenía una probabilidad de 1 sobre 3 de precisar una nueva inyección.

En la actualidad, el esquema del estudio PrONTO es el más utilizado por la mayoría de especialistas en DMAE para el tratamiento de sus pacientes, basando sus decisiones en la OCT. Este tratamiento implica la realización de una visita de control del paciente cada 4 semanas, realizando una nueva inyección si se da uno de los criterios que acabamos de mencionar. Según el tipo y la agresividad de la lesión, se podrían alargar las visitas de control, tras 3 controles sin actividad de la lesión, y siempre de forma individualizada para cada caso. Hasta al menos pasado un año sin enfermedad activa, no deberían alargarse los controles a más de 3 meses. Por ello, es importante instruir al paciente en la detección lo más temprana posible de los síntomas de una recidiva, mediante autocontroles de la visión monocular del ojo afectado.

El seguimiento siempre implicará la realización de todas o algunas de las siguientes pruebas, a juicio del oftalmólogo: la medida de la agudeza visual (AV) en idénticas condiciones a lo largo del seguimiento, a ser posible con optotipos ETDRS; biomicroscopia de mácula con lentes de contacto o de no contacto; AGF y OCT. En cualquier caso, será el criterio del oftalmólogo, basado en los datos obtenidos en la exploración del paciente, el que decidirá qué pruebas son necesarias y cuáles pueden obviarse en cada visita de control (p. ej., cuándo realizar una AFG). La OCT es una herramienta clave para ayudar en la decisión de retratamiento en pacientes con DMAE exudativa, si bien el tratamiento debe ser guiado por el cuadro clínico completo y la agudeza visual será el factor decisivo para la repetición del tratamien-

to (Meyer et al, 2008). Dadgostar et al (2009) han realizado un estudio retrospectivo intervencionista con criterios de retratamiento con ranibizumab basándose en el examen clínico y la OCT (presencia de fluido intrarretiniano, fluido subretiniano, quistes intrarretinianos o incremento en el tamaño del DEP). En este grupo de 131 ojos tratados a demanda, la mejora visual se relacionó con la frecuencia de inyecciones y no con la resolución del fluido en la OCT, de forma que el grupo en que las inyecciones fueron menos frecuentes (más de 2 meses de intervalo entre inyecciones) experimentó mayor pérdida visual. Concluyen que el tratamiento basado exclusivamente en criterios «según necesidad» puede causar infratratamiento y menor ganancia visual. En los últimos estudios se intenta evaluar la relación entre la AV y la anatomía retiniana (Keane et al, 2008). Así, establecen que, aunque el aumento del espesor y el volumen retiniano se relaciona con una peor agudeza visual, debido a la compleja fisiopatología de la DMAE y las limitaciones de las técnicas de imagen, estos factores sólo contribuyen en una pequeña parte al descenso visual, sin poderse aún determinar qué parámetros son los que más influyen (es decir, no es tan importante el grosor foveal como la lesión anatómica). Por ejemplo, Kashani et al (2009) determinan que el incremento en el volumen total de la capa nuclear externa se asocia a un descenso de la AV; sin embargo, el volumen total de los espacios quísticos intrarretinianos no se correlaciona con un descenso de la AV.

Las nuevas tecnologías OCT están permitiendo determinar que la reducción en el espesor retiniano un mes después de la inyección de ranibizumab en la DMAE húmeda se debe, principalmente, a la disminución en la permeabilidad de la lesión neovascular, con la consecuente reducción del fluido intrarretiniano y subretiniano, sin observarse variaciones en el tamaño de la lesión tras el tratamiento inicial. Ciertos componentes de la lesión neovascular pueden ser más resistentes al tratamiento anti-VEGF, por lo que regresan de manera progresiva tras repetidas inyecciones de ranibizumab.

Estos avances técnicos están permitiendo evaluar los distintos antiangiogénicos empleados en el tratamiento de la DMAE. Schaal et al (2009) evalúan a 32 pacientes tras una sola inyección de bevacizumab y reinyectan sobre la base de la presencia de fluido intrarretiniano o subretiniano en la OCT. Con esta pauta consiguen reducir significativamente el número de reinyecciones en relación con ranibizumab. Joeres et al (2008) comparan mediante el OCT Stratus el tratamiento con pegaptanib y bevacizumab, obteniendo una reducción del volumen total, el líquido subretiniano y el tamaño de los DEP superior tras el tratamiento con bevacizumab con un número de inyecciones inferior, con la limitación de tratarse de un estudio retrospectivo. Lommatzsch et al (2009) abordan mediante un estudio retrospectivo el caso particular de los DEP en 328 pacientes tratados con ranibizumab, bevacizumab, pegaptanib o terapia fotodinámica con triamcinolona, estudiando la AV y el estudio morfológico del DEP mediante OCT. Solamente tratan DEP con un deterioro visual progresivo documentado. Concluyen que se obtienen buenos resultados anatómicos y funcionales en los pacientes tratados con ranibizumab y bevacizumab, pero el 12,5% de los pacientes presentó un desgarro del DEP. Éste, junto con su aplanamiento parcial, indicó un peor pronóstico. Como se observa en los estudios, la OCT nos permite también valorar las complicaciones de los tratamientos (desgarros del DEP, fibrina, etc.).

Aunque el volumen de los DEP detectado por OCT no parece relacionado con la AV en el momento del diagnóstico, Bolz et al (2008) demuestran en su estudio que la reducción de los DEP tras el tratamiento sistémico con bevacizumab se relaciona con una mejoría visual.

COMPARACIÓN DE LAS DISTINTAS TECNOLOGÍAS OCT EN EL CONTROL DE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE LOS ANTIANGIOGÉNICOS

Aunque ya se dispone de nuevas tecnologías de OCT (*spectral domain* [SD]), el Stratus

OCT (*time domain* [TD]), más económico, continua siendo la técnica de imagen no invasiva más empleada, tanto en la práctica clínica como en los ensayos clínicos.

Hay notables diferencias a favor de los sistemas *spectral* o *fourier domain* (SD) para el seguimiento de la NVC secundaria a DMAE:

1. Los sistemas OCT-TD utilizan 6 scans lineales de 6 mm de disposición radial que permiten evaluar un área escaneada de $28,3 \text{ mm}^2 (\pi r^2)$. En particular, en las regiones maculares periféricas situadas entre 2 scans es necesaria una excesiva extrapolación de datos para conseguir el mapa de espesores (Krebs et al, 2008). Los sistemas OCT-SD realizan 512 A-scans x 128 B-scans en un área de $6 \times 6 \text{ mm}$, lo que permite detectar mejor la presencia de fluido subretiniano y quistes intrarretinianos, con la ventaja adicional de que la mayor velocidad de captación de imágenes reduce los artefactos provocados por el movimiento ocular. Asimismo, las imágenes 3D nos permiten evaluar toda el área escaneada, sin necesidad de extrapolar datos, lo que aumenta la capacidad de detectar actividad frente a los 6 cortes radiales separados por 30° de la OCT-TD. En el estudio prospectivo de Sayanagi (2009) se compara una OCT-TD con al menos una OCT-SD de 4 marcas diferentes. En el modo de scan lineal B, las 4 OCT-SD fueron superiores al definir el fluido subretiniano y los quistes intrarretinianos. En el modo tridimensional (cubo), las 4 OCT-SD fueron superiores para definir el fluido subretiniano, y 2 de las 4 OCT-SD fueron superiores para detectar fluido intrarretiniano y debajo del DEP. Hubo bastante diferencia en las medidas de los espesores centrales retinianos entre las OCT-SD y la OCT-TD. Al valorar la actividad neovascular, las OCT-SD se mostraron superiores a la OCT-TD (fig. 6-4).
2. El *software* de mapeado macular falla en el 25-40% en las OCT-TD. También fallan los algoritmos que identifican correcta-

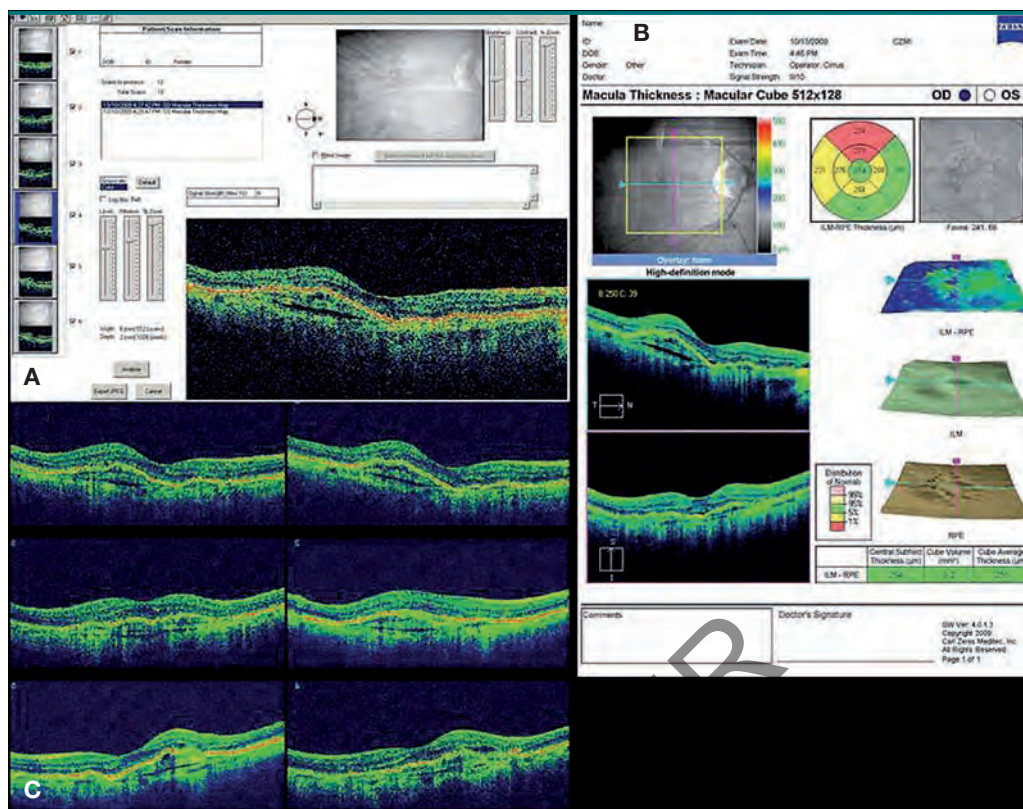


Figura 6-4. Imágenes comparativas de los distintos sistemas de tomografía de coherencia óptica en el seguimiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE). **A**, Stratus-OCT. **B**, Cirrus-OCT. **C**, 3D-TopCon-OCT.

mente las capas de la retina cuando la morfología retiniana se altera por la presencia de una MNVSR. Por ejemplo, el fluido subretiniano se añade a la retina neurosensorial en los cálculos de espesores porque el *software* de la OCT identifica el DEP como el límite externo de la retina. Según un estudio de Krebs et al (2009), la Stratus OCT sólo proporciona medidas correctas en el 57,1% de los ojos, y estos errores son más frecuentes en las lesiones ocultas que en las no exudativas. Para minimizar estos errores se han desarrollado *software* específicos, como el «OCTOR», que permiten reposicionar los límites de la retina con la Stratus OCT (Sadda et al, 2006). Del mismo modo, se

prefieren las técnicas de mapeado «completo» (protocolos RLS [*radial line scan*]) que las técnicas «fast» (*fast macular thickness map*), ya que se obtienen menos errores de segmentación, mejor calidad de imágenes (mayor resolución) y un grosor foveal automático que concuerda con el grosor foveal determinado manualmente ($\pm 25 \mu\text{m}$) (Taban et al, 2009). Del mismo modo, Brown y Regillo (2007) refieren mejores resultados con la utilización de los protocolos Macular Thickness Map (Stratus OCT, *software* versión 4.1; Carl Zeiss Meditec), con mayores resoluciones y menor sensibilidad a los defectos de fijación. Los espesores retinianos de los sistemas de OCT TD y SD no son compara-

bles, ya que las líneas de referencia interna y externa de la retina varían. Los sistemas TD delimitan el espesor retiniano en función de la distancia entre la membrana limitante interna (MLI) y la unión entre los segmentos externos e internos de los fotorreceptores. Los sistemas SD utilizan como referencias la MLI y el DEP, obteniendo mayores espesores retinianos (Kiernan et al, 2009).

Hay un único ensayo clínico prospectivo observacional en el que se comparan las determinaciones automáticas del espesor retiniano central y el volumen retiniano de la Stratus frente a la Cirrus OCT en la DMAE (clinicaltrials.gov NCT00568191) (Krebs et al, 2009). En el examen completo, los fallos en los algoritmos automáticos de detección de los límites

de la retina fueron del 69,2% en la Stratus OCT (6 scans) frente al 25% de la Cirrus-OCT.

CONCLUSIONES

Los nuevos sistemas 3D-SD-OCT serán en un futuro próximo las herramientas utilizadas para el diagnóstico y el seguimiento de los pacientes con DMAE exudativa, al identificar todos los cambios morfológicos asociados a la enfermedad y proporcionar información adicional cuantitativa de la alteración. Estas pruebas deben combinarse con las medidas de AV, el examen del fondo de ojo y la AGF para disponer del máximo número de datos objetivos que nos permitan determinar la necesidad de tratamiento, así como evaluar la respuesta de nuestros pacientes a éste.

Bibliografía recomendada

- Arias Barquet L. Tomografía de coherencia óptica. En: Monografía de la SERV. Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) exudativa. 2008.
- Bolz M, Michels S, Geitzenauer W, et al. Effect of systemic bevacizumab therapy on retinal pigment epithelial detachment. *Br J Ophthalmol*. 2008;91:785-9.
- Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al, ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1432-44.
- Brown DM, Regillo CD. Anti-VEGF agents in the treatment of neovascular age-related macular degeneration: applying clinical trial results to the treatment of everyday patients. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:627-37.
- 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; 116:1740-7.
- 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;143:566-83.
- Holz F, Jorzik J, Schutt F, et al. Agreement among ophthalmologists in evaluating fluorescein angiograms in patients with neovascular age-related macular degeneration for photodynamic therapy eligibility (FLAP-study). *Ophthalmology*. 2003;110:400-5.
- Joeres S, Kaplowitz K, Brubaker JW, Updike PG, Collins AT, Walsh AC, et al. Quantitative comparison of optical coherence tomography after pegaptanib or bevacizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2008;115:347-54.
- Kaiser PK, Blodi BA, Shapiro H, et al, MARINA Study Group. Angiographic and optical coherent tomographic results of the MARINA Study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2007;114:1868-75.
- Kashani AH, Keane PA, Dustin L, Walsh AC, Sadda SR. Quantitative subanalysis of cystoid spaces (ICS) and outer nuclear layer (ONL) using OCT in age related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:3366-73.

- Keane PA, Liakopoulos S, Chag KT, Wang M, Dustin L, Walsh AC, et al. Relationship between optical coherence tomography retinal parameters and visual acuity in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2008;115:2206-14.
- Kiernan DF, Hariprasad SM, Chin EK, Kiernan CL, Rago J, Mieler WF. Prospective comparison of cirrus and stratus optical coherence tomography for quantifying retinal thickness. *Am J Ophthalmol*. 2009;147:267-75.
- Krebs I, Haas P, Zeiler F, Binder S. Optical coherence tomography: limits of retinal-mapping program in age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:933-5.
- Krebs I, Falkner-Radler C, Hagen S, et al. Quality of threshold algorithm in age-related macular degeneration: Stratus versus Cirrus OCT. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:995-1000.
- Lommatzsch A, Heimes B, Gutfleisch M, Spital G, Zeimer M, Pauleikhoff D. Serous pigment epithelial detachment in age related macular degeneration: comparison of different treatments. *Eye*. 2009 [Epub ahead of print].
- Meyer CH, Helb HM, Eter N. Monitoring of AMD patients on antivascular endothelial growth factor treatment. Practical notes on functional and anatomical examination parameters from drug approval studies, specialist information and case series. *Ophthalmologie*. 2008;105:125-38 y 140-2.
- Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. PIER Study Group. Randomized, doubled-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol*. 2008;145:239-48.
- Sadda SR, Wu Z, Walsh AC, et al. Errors in retinal thickness measurements obtained by optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2006;113:285-93.
- Sayanagi K, Sharma S, Yamamoto T, Kaiser P. Comparison of spectral-domain versus time-domain optical coherence tomography in management of age-related macular degeneration with ranibizumab. *Ophthalmology*. 2009;116:947-55.
- Schaal KB, Höh AE, Scheuerle A, Schütt F, Dithmar S. OCT based reinjections for anti-VEGF treatment for neovascular ARMD. *Ophthalmologie*. 2009;106:334-9.
- Taban M, Sharma S, Williams DR, Waheed N, Kaiser P. Comparing retinal thickness measurements using automated foveal macular thickness map versus six-radial line scans with manual measurements. *Ophthalmology*. 2009;116:964-70.
- Witkin AJ, Vuong LN, Srinivasan VJ, et al. High-speed ultrahigh resolution optical coherence tomography before and after ranibizumab for age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009;116:956-63.

Capítulo 7

TRATAMIENTOS COMBINADOS: TERAPIA FOTODINÁMICA Y ANTI-VEGF

Amparo Navea Tejerina, M. Carmen Desco
Esteban, María García Pous, Elena Palacios Pozo
y Jorge Mataix Boronat

INTRODUCCIÓN

La aparición y el crecimiento de membranas neovasculares (MNV) en el área macular constituye un proceso etiopatogénico y fisiopatológico complejo y multifactorial. La enfermedad en la que este fenómeno se aprecia con mayor frecuencia en nuestro medio es la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) en su forma exudativa. El envejecimiento de las capas maculares es una de las causas conocidas. A ella se asocian fenómenos inflamatorios, estrés oxidativo –al que la retina es muy susceptible– y alteración del equilibrio inmunitario ocular y del sistema del complemento. Creadas las condiciones favorecedoras locales, la degradación de la matriz extracelular mediante la activación de metaloproteasas permite la migración celular y la remodelación de tejidos, así como la angiogénesis. Este proceso se modula mediante un correcto balance entre factores proangiogénicos y antiangiogénicos. De los factores angiogénicos, el factor estimulante de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es el más importante de los involucrados en la angiogénesis en la DMAE.

Las sinergias medicamentosas se emplean en medicina para potenciar el efecto que dos o más medicaciones tienen por separado, actuando contra la enfermedad desde distinto

abordaje etiopatogénico. Al ser la DMAE un proceso complejo, parece lógico enfocar su tratamiento desde diferentes estrategias fisiopatológicas.

MECANISMOS DE ACCIÓN: TERAPIA FOTODINÁMICA Y ANTI-VEGF

La terapia fotodinámica (TFD) con verteporfina se ha empleado durante años para el tratamiento de la MNV en la DMAE y su mecanismo de acción se ha descrito repetidamente. En síntesis, la activación de la verteporfina con láser no térmico en el área macular donde se encuentra la MNV desencadena procesos que conducen a la apoptosis (Granville, 2001), altera los lípidos de las membranas celulares del endotelio, desencadena la agregación plaquetaria y la trombosis junto con un aumento de permeabilidad vascular, la estasis sanguínea y la hipoxia tisular (Fingar, 1996). En este proceso hay un aumento de la expresión del VEGF que sería el causante del crecimiento y la reactivación de la membrana común antes del tercer mes. La asociación de un anti-VEGF inhibiría este efecto.

La inhibición farmacológica del VEGF-A disminuye la proliferación de las células endo-

teliales y el reclutamiento de otras, como los leucocitos, capaces de expresar las citocinas y las proteasas necesarias para el desarrollo y el mantenimiento de los neovasos (Witmer, 2003; Ferrara, 2003). Sin embargo, una vez estabilizada la neovascularización, ésta ya no respondería al tratamiento anti-VEGF (Benjamin, 1999). Este hecho explicaría el beneficio añadido de asociar TFD para destruir la arquitectura de los diferentes componentes de la membrana neovascular que no responden al anti-VEGF.

ENSAYOS CLÍNICOS

Se han llevado a cabo diversos ensayos clínicos con diseños variados en los que se ha comparado el tratamiento combinado con la monoterapia. Vamos a verlos brevemente.

PROTECT (Schmidt-Erfurth, 2008) fue un estudio previo que tenía por objetivo evaluar la seguridad y la eficacia de la administración de TFD y ranibizumab el mismo día. Se realizaba TFD y, una hora después, se administraba la inyección intravítrea. Se repetía la TFD cada 3 meses a criterio del investigador y ranibizumab los primeros 3 meses, y posteriormente a demanda. El estudio sirvió para demostrar que el tratamiento combinado realizado el mismo día era seguro y eficaz.

El estudio FOCUS (Heier, 2006) se diseñó para evaluar, en la DMAE exudativa con MNV predominantemente clásica, la seguridad y la eficacia de la combinación de ranibizumab y TFD como primer tratamiento, seguido de ranibizumab mensual durante los primeros 12 meses y TFD cada 3 meses a discreción del investigador. El grupo control recibía sólo TFD y un simulacro de inyección. A los 12 meses se observó que en el grupo de estudio un 90,5% de los ojos perdió menos de 15 letras, frente al 67,9% en el grupo control. El grupo de tratamiento combinado recibió una media de 1,32 TFD y el grupo control, 4 TFD anuales el primer año. A los 24 meses hubo una diferencia de 12,4 letras a favor del grupo de tratamiento combinado.

Los ensayos más interesantes son el SUMMIT con sus dos grupos, el DENALI realiza-

do en Estados Unidos y Canadá, y el MONTBLANC, llevado a cabo en Europa. Fueron diseñados para determinar si la TFD combinada con ranibizumab era superior a la monoterapia con ranibizumab e incluyeron a pacientes con toda clase de lesiones. Se distribuyeron en dos grupos de forma aleatoria en el MONTBLANC: en uno se realizó una TFD y se administró ranibizumab intravítreo basal y dos inyecciones más de carga de ranibizumab. Los tratamientos posteriores fueron a demanda, y se asoció TFD a criterio del investigador cada 3 meses. En el grupo control se utilizaron monoterapia y simulacro de TFD. En el grupo americano se añadió un tercer grupo de tratamiento combinado con TFD a baja fluencia.

Según los resultados a 12 meses del ensayo MONTBLANC presentados en la Sociedad Europea de Retina de Ámsterdam de este año 2009, las diferencias entre tratamiento combinado y monoterapia fueron pequeñas en términos globales. El comportamiento visual resultó similar entre el grupo estudio y el control. Tampoco hubo diferencias muy significativas en cuanto a la necesidad de retratamientos en los dos grupos, aunque con la combinación se observó una tendencia hacia la disminución de los tratamientos repetidos con ranibizumab.

Los pacientes con lesiones predominantemente clásicas y lesiones más pequeñas que recibieron el tratamiento combinado presentan, al parecer, mejores resultados visuales con tratamiento combinado que con monoterapia. También se observó que el grupo de monoterapia conserva la visión obtenida después de las tres inyecciones de carga iniciales cuando es seguida de una pauta terapéutica individualizada y con un menor número de inyecciones en promedio.

En el ensayo RADICAL se estudiaron otras combinaciones frente a la monoterapia, que incluían: TFD con fluencia reducida y ranibizumab, TFD con fluencia reducida, ranibizumab y dexametasona, y TFD con fluencia muy reducida, ranibizumab y dexametasona. En general, se observó una tendencia a repetir menos los tratamientos en los grupos combinados, con unos resultados y efectos adversos similares entre todos los grupos (2009 Con-

gress of the European Society of Ophthalmology, Ámsterdam).

OTROS ESTUDIOS

Se han publicado diversos estudios en los que se ha utilizado la combinación de tratamientos. La mayoría está constituida por grupos pequeños o con seguimiento corto. Es interesante el estudio del grupo de Augustin (2007), que incluye 104 ojos. En él se utiliza triple tratamiento: TFD, dexametasona y bevacizumab intravítreos. La mejoría media obtenida es de 1,8 líneas en casi 10 meses con un número pequeño de retratamientos. Se asocia una vitrectomía para inyectar mayor volumen de líquido. En un registro de casos publicado recientemente se incluyó a 1.073 pacientes tratados con TFD y bevacizumab a demanda, con 1,6 TFD y 3 inyecciones en 12 meses, consiguiendo un 82% de pacientes con pérdida de menos de 3 líneas (Kaiser, 2009).

NUESTRA EXPERIENCIA

Nuestro grupo tiene bastante experiencia en el uso de tratamiento combinado. En un estudio que publicamos recientemente (Navia, 2009) utilizamos TFD y 2-3 días después, bevacizumab como primer tratamiento. Posteriormente aplicamos dosis repetidas de bevacizumab en las recidivas separadas un mínimo de 1 mes, asociando TFD si la recidiva se producía a los 3 meses de la TFD anterior. Seguimos 63 casos durante 1 año, sin grupo control, y obtuvimos una pérdida inferior a 15 letras en el 95,2% de los pacientes con 1,46 TFD y

2 intravítreas por paciente de media (fig. 7-1). El 46% de los casos necesitó sólo el tratamiento inicial. En otro estudio incluimos a 53 pacientes que fueron tratados con TFD y ranibizumab con la misma pauta. El 92,3% de los ojos perdió menos de 15 letras con 1,22 TFD y 2,37 inyecciones de media por paciente al año (figs. 7-2 y 7-3).

CONCLUSIONES

La DMAE exudativa, causa más frecuente de aparición de MNV, es un proceso subagudo. Su historia natural desde los primeros síntomas hasta el estadio final de cicatriz puede abarcar un período de más de 1 año en la mayoría de los casos. En pequeños grupos de pacientes, la MNV puede estar activa o reactivándose incluso durante años. Al ser una enfermedad grave y de curso natural largo, su tratamiento debe ser enfocado a largo plazo. Se ha descrito una susceptibilidad genética de respuesta al tratamiento anti-VEGF y también la aparición de taquifilaxia (pérdida de efecto tras algunas dosis). Aunque la técnica de inyección intravítrea está muy depurada, no cabe duda de que es un proceso invasivo y representa una fuente de riesgos para el paciente, así como una sobrecarga asistencial de los sistemas sanitarios. En España puede haber unos 250.000 pacientes con esta enfermedad, por lo que unos cálculos simples nos pueden permitir hacernos una idea del volumen de actos médicos que pueden representar. Por todo ello, es importante tratar de encontrar la mejor dosificación o asociación de tratamientos que, manteniendo los buenos resultados visuales, permita disminuir el número de inyecciones intraoculares.

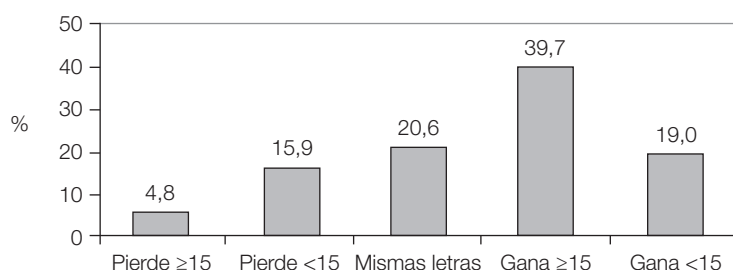


Figura 7-1. Evolución de la mejor agudeza visual (AV) corregida a los 12 meses tras tratamiento personalizado con terapia fotodinámica (TFD) y bevacizumab. Se observa que la mayoría (95,2%) de los ojos evita la pérdida grave de visión (más de 15 letras). El 79,3% mantiene la misma o una mejor visión que antes del tratamiento y el 19% gana más de 15 letras.

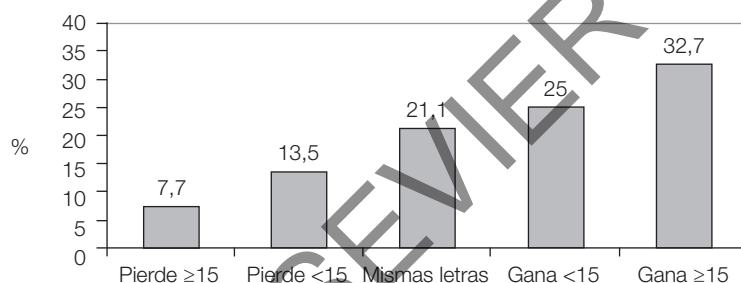


Figura 7-2. Evolución de la mejor agudeza visual (AV) corregida a los 12 meses tras tratamiento personalizado con terapia fotodinámica (TFD) y ranibizumab. Se observa que la mayoría (92,3%) de los ojos evita la pérdida grave de visión (más de 15 letras). El 78,8% mantiene la misma o mejor visión que antes del tratamiento y el 32,7% gana más de 15 letras.

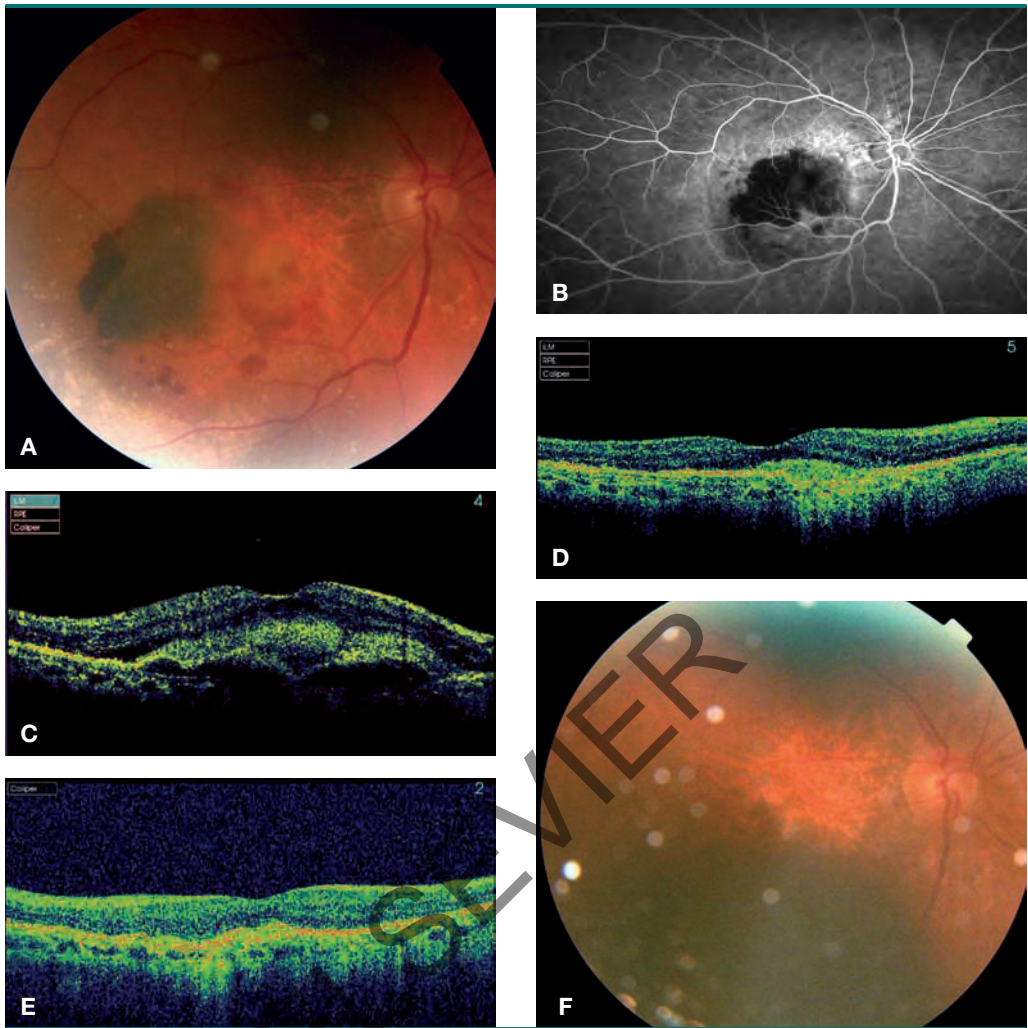


Figura 7-3. **A**, retinografía en color pretratamiento. Hemorragia submacular, alteración del epitelio pigmentario macular. **B**: angiografía con fluoresceína pretratamiento. Hemorragia con efecto pantalla, con hiperfluorescencia que la rodea, membrana neovascular (MNV) evidente en la parte inferior. **C**, OCT pretratamiento. Desprendimiento del epitelio pigmentario (DEP), desprendimiento del neuroepitelio (DNE). **D**, OCT a los 3 meses del tratamiento. Desaparición del DEP y DNE; reflectividad subfoveal correspondiente a cicatrización de la MNV. **E**, OCT a un año. Disminución de la reflectividad subfoveal. **F**, retinografía a un año. Atrofia del epitelio pigmentario macular; no se observa fibrosis. Progresión de la esclerosis cristalina.

Bibliografía recomendada

- Augustin AJ, Puls S, Offermann I. Triple therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration: verteporfin PDT, bevacizumab, and dexamethasone. *Retina*. 2007;27:133-40.
- Benjamin LE, Golijanin D, Itin A, et al. Selective ablation of immature blood vessels in established human tumors follows vascular endothelial growth factor withdrawal. *J Clin Invest*. 1999;271:7788-95.
- Ferrara N, Gerber H-P, Le Couter J. The Biology of VEGF and its receptors. *Nat Med*. 2003;9:660-76.
- Fingar VH. Vascular effects of photodynamic therapy. *J Clin Laser Med Surg*. 1996;101:89-99.
- Granville DJ, Jiang H, McManus BM, Hunt DW. Fas ligand and TRAIL augment the effect of photodynamic therapy on the induction of apoptosis in JURKAT cells. *Int Immunopharmacol*. 2001;1831-40.
- Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA, Ferrone PJ, Jumper JM, Gentile RC, et al. FOCUS Study Group. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration: year 1 results of the FOCUS Study. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:1532-42.
- Kaiser PK, MD,1 for the Registry of Visudyne AMD Therapy Writing Committee. Verteporfin photodynamic therapy combined with intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009;116:747-55.
- Navea A, Mataix J, Desco MC, García-Pous M, Palacios E. One-year follow-up of combined customized therapy. Photodynamic therapy and bevacizumab for exudative age-related macular degeneration. *Retina*. 2009;29:13-9.
- Schmidt-Erfurth U, Wolf S; PROTECT Study Group. Same-day administration of verteporfin and ranibizumab 0.5 mg in patients with choroidal neovascularisation due to age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:1628-35.
- Witmer AN, Vrensen GFJM, Van Noorden CJF, Schlingemann RO. Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye diseases. *Prog Retin Eye Res*. 2003;22:1-29.

Capítulo 8

TRATAMIENTO COMBINADO: ANTI-VEGF Y CORTICOIDES

José Antonio Buil Calvo y Jaume Crespi Vilimelis

INTRODUCCIÓN

El crecimiento sin ningún tipo de regulación de vasos sanguíneos neoformados incompetentes es la principal característica de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) exudativa. A pesar de que hoy día se dispone de múltiples fármacos que inhiben diferentes efectores en el proceso de la angiogénesis, es poco probable que un único fármaco sea capaz de mejorar la eficacia del tratamiento antifactor de crecimiento vascular endotelial (anti-VEGF) y lo más probable es que los mejores resultados se consigan con una combinación de fármacos.

El tratamiento de combinación implica dos estrategias generales:

1. El empleo de múltiples accesos al objetivo clave etiopatogénico para mejorar la eficacia de inhibición de aquel factor.
2. La actuación simultánea sobre múltiples factores coadyuvantes en el proceso patológico, para inhibir con más eficacia la progresión de la enfermedad.

Los corticoides se han utilizado para el tratamiento de enfermedades inflamatorias desde 1950 y, mediante inyecciones intraoculares, desde 1974. La potencia antiinflamatoria de va-

rios corticoides es la siguiente: cortisona, 0,8; hidrocortisona, 1; prednisona, 4; metilprednisona, 10; betametasona, 25, y dexametasona, 25.

El acetónido de triamcinolona se ha utilizado durante décadas en oftalmología y sus propiedades farmacocinéticas y su perfil de seguridad han sido ampliamente estudiados. Numerosas publicaciones científicas han propuesto el acetónido de triamcinolona como modalidad terapéutica en la neovascularización coroidea (NVC) asociada a la DMAE, debido a su efecto modulador sobre la matriz extracelular y a la inhibición de las células inflamatorias que participan en la respuesta neovascular. También ha demostrado disminuir la permeabilidad de las células endoteliales coroideas, además de tener un cierto efecto vasoconstrictor, lo que podría contribuir a su efectividad para el tratamiento de la NVC. La vía de administración más utilizada es la intravítrea, ya que el fármaco se retiene en el vítreo y mantiene una concentración eficaz durante un período suficiente para ejercer su acción terapéutica (Arias et al, 2006; Arias et al, 2008).

COMPLICACIONES

El aumento de la presión intraocular y la progresión de la catarata son las principales

complicaciones asociadas a la triamcinolona. También se han descrito otras complicaciones, como la pseudoendofthalmitis, que ocurre en el 0,2-6% de los casos.

El aumento de la presión intraocular (PIO) después de una inyección intravítrea de triamcinolona ha sido recogida en numerosos estudios y ocurre aproximadamente en un 50% de los casos. En general, es controlable con tratamiento tópico hipotensor y no requiere cirugía. Este porcentaje se mantiene tanto en los estudios que administran 25 mg de triamcinolona como en los que sólo administran 4 mg.

TRATAMIENTO COMBINADO ENTRE CORTICOIDES Y FÁRMACOS ANTI-VEGF

Aunque por ahora no se han realizado muchos trabajos de investigación en este campo, empezamos a disponer de estudios en los que se combinan fármacos anti-VEGF y corticoides para el tratamiento de la NVC asociada a la DMAE. En estudios histopatológicos se ha demostrado la presencia de células inflamatorias en las NVC. Como hemos mencionado con anterioridad, los corticoides tienen un efecto antiinflamatorio y antiangiogénico. Este efecto antiinflamatorio es efectivo no sólo frente a mediadores celulares de la inflamación, sino también en la expresión de marcadores de superficie celular, la secreción de citocinas proinflamatorias y angiogénicas, y la estabilización de membranas y uniones celulares (*tight junctions*). Los corticoides, además, modulan la producción de VEGF y, en consecuencia, pueden reducir la permeabilidad.

En los estudios en los que se ha utilizado triamcinolona intravítrea, tanto en monoterapia como en tratamiento combinado, se obtienen resultados favorables en la agudeza visual (AV) y en el aspecto fundoscópico, aunque una proporción significativa de casos sigue perdiendo visión. En general, podemos afirmar que el acetónido de triamcinolona en monoterapia tiene un beneficio terapéutico en el tratamiento de NVC a corto plazo que no se mantiene a largo plazo.

La base racional para combinar anti-VEGF y corticoides sería la de aprovechar los efectos beneficiosos de ambos fármacos sobre la NVC, al inhibir varias de las vías que activan el proceso de la angiogénesis. Además, en varios estudios se indica que hay un efecto de taquifilaxia en el tratamiento de la NVC con anti-VEGF. La taquifilaxia consiste en una pérdida progresiva de eficacia terapéutica después de la administración repetida del mismo fármaco. De esta manera, por ejemplo, la respuesta no sería la misma en la primera inyección que en la sexta. Schaal et al (2008) publicaron un estudio donde trataron a 43 pacientes de forma consecutiva con NVC. Los pacientes se dividieron en tres grupos de tratamiento: bevacizumab, triamcinolona sin conservantes (pfTAIV) y tratamiento combinado de bevacizumab y pfTAIV. En este estudio se observó que la administración repetida de bevacizumab en la DMAE exudativa se asocia a una disminución de su bioeficacia. No se observó una disminución similar en la eficacia en el grupo de pfTAIV. De la misma manera, la combinación de bevacizumab y pfTAIV mejoraba este efecto. Así, el número medio $\pm$ desviación estándar (DE) de inyecciones en el grupo de bevacizumab fue de $5,1 \pm 1,4$, mientras que en el grupo de terapia combinada fue de $3,7 \pm 0,7$.

Jonas et al (2009) publicaron otro estudio en el que combinaban bevacizumab y triamcinolona intravítrea para NVC en pacientes tratados inicialmente sólo con bevacizumab intravítreo y que no habían respondido al tratamiento. Aunque el período de seguimiento fue corto, se observó que, a los 3 meses, la AV y el grosor medido con tomografía de coherencia óptica (OCT) mejoraron significativamente respecto a los valores basales en 15 de los 16 pacientes.

Por lo tanto, estudios como éstos ponen de manifiesto que una posible solución para evitar una disminución de la respuesta biológica sería combinar fármacos con diferentes vías de acción como, por ejemplo, la combinación de corticoides y anti-VEGF. Otros fármacos que inhiben otras vías que intervienen en la NVC están en estudio y,

sin duda, también tendrán un papel fundamental en el tratamiento combinado en un futuro próximo.

Las lesiones del tipo proliferación angiomatosa de la retina (RAP) (figs. 8-1A y B) merecen una mención especial en el apartado de tratamiento combinado. Son lesiones que requieren, en general, mayor número de retratamientos con anti-VEGF (estudio PrONTO) y, además, poseen mayor edema macular por OCT que otras formas de NVC (figs. 8-1C y D). La triamcinolona tiene un fuerte efecto antiedematoso y antiinflamatorio, pero un débil efecto antiangiogénico, de manera que, combinada con ranibizumab, cuyo efecto antiangiogénico es muy potente y en cambio el antiedematoso es más débil, se compensarían

ambos efectos. Además, al ser elevado el número de retratamientos en las RAP, también están más expuestas al fenómeno de taquifilaxia que hemos comentado previamente, con lo que el uso del tratamiento combinado con corticoides podría disminuir el número de retratamientos y aumentar su eficacia.

En este sentido, hemos realizado un estudio prospectivo aleatorizado de 1 año de seguimiento en el que se han tratado 25 lesiones tipo RAP sólo con ranibizumab y 25 más con tratamiento combinado con 4 mg de triamcinolona. El grupo de tratamiento combinado presentó menos retratamientos (número de inyecciones) que el de monoterapia, así como un mayor intervalo de tiempo libre de fluido (figs. 8-1E-G).

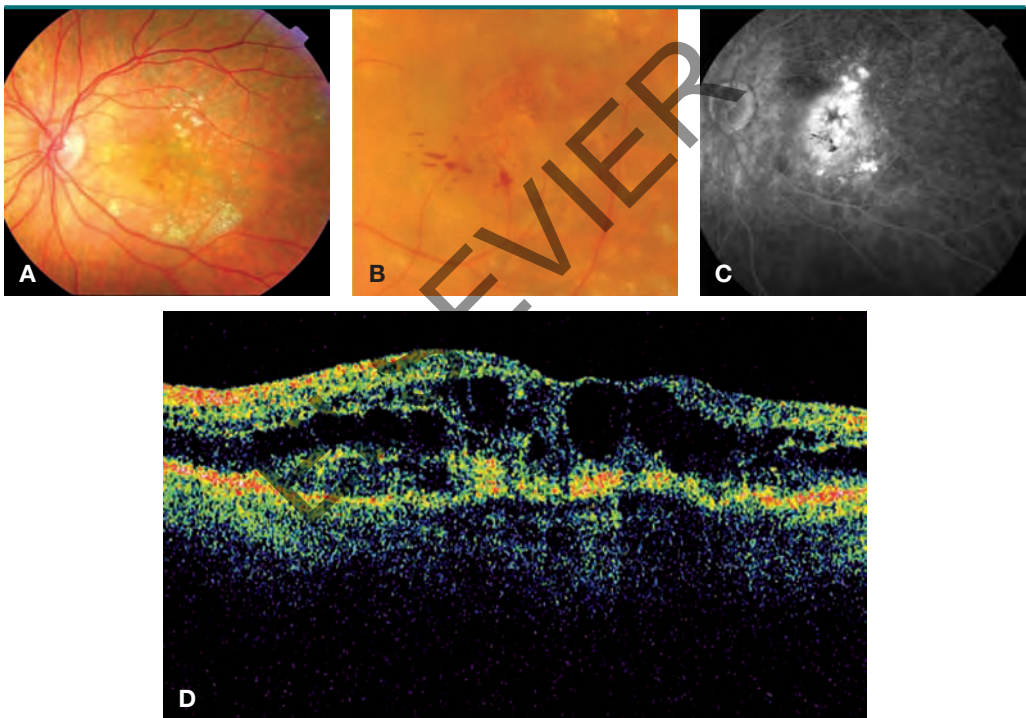


Figura 8-1. Paciente con lesión de tipo proliferación angiomatosa de la retina.

A, retinografía previa al tratamiento. **B**, retinografía a mayor aumento previa al tratamiento en la que se aprecian las características hemorragias retinianas de las lesiones tipo RAP. **C**, angiografía (AGF) previa al tratamiento en la que se evidencia exudación a partir de la neovascularización coroidea (NVC) con edema macular asociado. **D**, tomografía de coherencia óptica (OCT) previa al tratamiento con edema macular quístico.

(Continúa)

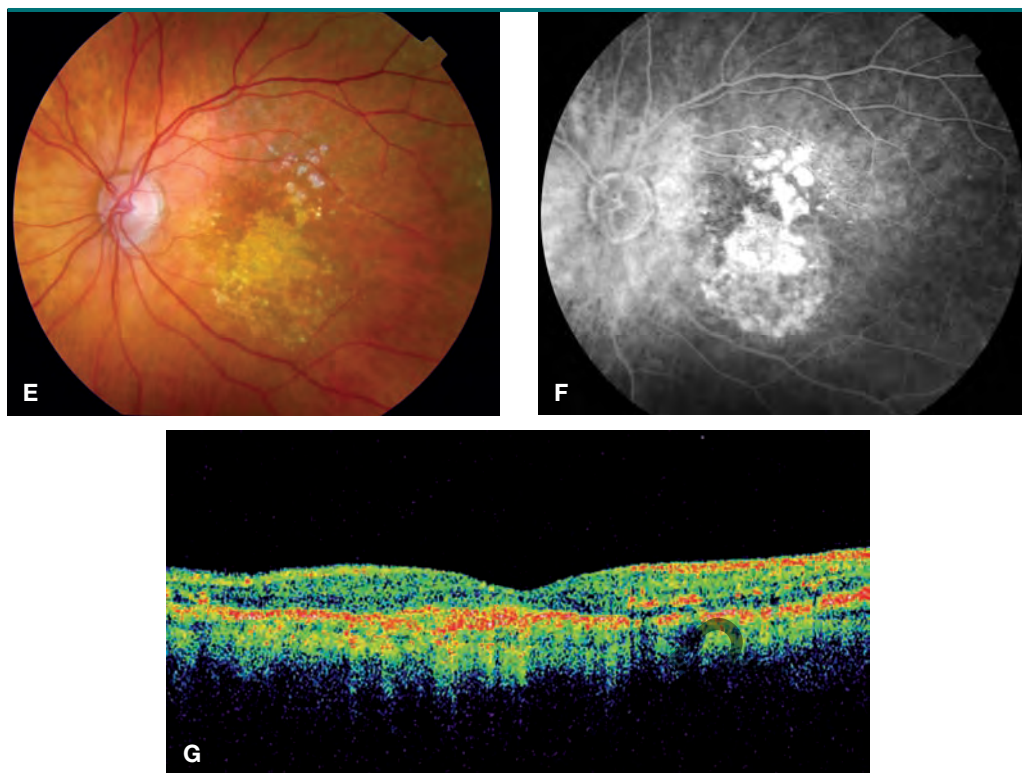


Figura 8-1. (Cont.) **E**, retinografía posterior al tratamiento en la que se aprecia atrofia en la zona macular. **F**, AGF posterior al tratamiento con tinción de la lesión, pero sin exudación. **G**, OCT posterior al tratamiento en la que se aprecia resolución completa del edema macular.

CONCLUSIONES

La combinación entre fármacos anti-VEGF y corticoides puede ser útil para aumentar la eficacia del tratamiento en pacientes con DMAE exudativa. Al efecto antiangiogénico de los fármacos anti-VEGF se le suma el potente efecto antiinflamatorio y de disminución de la permeabilidad vascular

de los corticoides. Por otro lado, varios estudios han demostrado que este tratamiento de combinación permite reducir el número de retratamientos. Los principales inconvenientes de este tratamiento combinado residen en los efectos secundarios de los corticoides, principalmente, aumento de la presión intraocular y progresión de la catarata.

Bibliografía recomendada

- Arias L, García-Arumí J, Ramón JM, et al. Photodynamic therapy with intravitreal triamcinolone in predominantly classic choroidal neovascularization: One-year results of a randomized study. *Ophthalmology*. 2006;113:2243-50.
- Arias L, García-Arumí J, Ramón JM, et al. Optical coherence tomography analysis of a randomized study combining photodynamic therapy with intravitreal triamcinolone. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2008;246:245-254.
- Augustin AJ, Puls S, Offermann I. Triple therapy for choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. Verteporfin PDT, bevacizumab, and dexamethasone. *Retina*. 2007;27:133-40.
- Bradley J, Ju M, Robinson GS. Combination therapy for the treatment of ocular neovascularization. *Angiogenesis*. 2007;10:141-8.
- Jonas JB, Libondi T, Golubkina L. Combined intravitreal bevacizumab and triamcinolone in exudative age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol*. 2009. Epub ahead of print.
- Schaal S, Kaplan HJ, Tezel TH. Is there tachyphylaxis to intravitreal anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy in age-related macular degeneration? *Ophthalmology*. 2008;115:2199-205.
- Spaide RF. Perspectives. Rationale for combination therapies for choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2006;141:149-56.
- Yip PP, Woo CF, Tang HHY, Ho CK. Triple therapy for neovascular age-related macular degeneration using single-session photodynamic therapy combined with intravitreal bevacizumab and triamcinolone. *Br J Ophthalmol*. 2008;93:754-8.

ELSEVIER

ELSEVIER

Capítulo 9

ANTI-VEGF EN COMBINACIÓN CON FOTOCOAGULACIÓN LÁSER

José Luis Olea Vallejo

FOTOCOAGULACIÓN LÁSER Y ANTI-VEGF EN LA RETINOPATÍA DIABÉTICA

Retinopatía diabética proliferativa

El Diabetic Retinopathy Study (DRS n.º 8, 1981) demostró que la panfotocoagulación retiniana (PFCR) en la retinopatía diabética proliferativa (RDP) podía reducir un 50% el riesgo de pérdida grave de visión. Sin embargo, el problema radica en que se haya producido una hemorragia vítrea (HV) que impida la fotocoagulación (figs. 9-1 y 9-2), o en los casos refractarios al láser.

Gómez et al y Giulari et al (2008), en series pequeñas, demostraron que el pegaptanib sódico (inhibidor selectivo de la isoforma 165 del factor de crecimiento vascular endotelial [VEGF]), utilizado como coadyuvante con la PFCR, podía mejorar la agudeza visual y disminuir los neovasos y el edema en casos avanzados o refractarios de RDP. Por otro lado, se ha demostrado que el inhibidor no selectivo del VEGF bevacizumab origina una rápida regresión de los neovasos retinianos, papilares e iridianos (Avery et al, 2006; Spaide et al, 2006). Además, puede disminuir las áreas de isquemia periférica por perfusión de los ca-

pilares retinianos (Neubauer, 2007). En casos de hemorragia vítrea tratados con bevacizumab, el aclaramiento de la hemorragia se produce en un tiempo medio de 12 semanas. En el 75% de los casos es suficiente una inyección, ya que permite disminuir la tasa de vitrectomía al 10%, frente al 45% en el grupo control (Huang, 2009).

Por otro lado, Avery et al (2006) preconizaron el uso del bevacizumab previtrectomía para disminuir el sangrado prequirúrgico en los pacientes que iban a ser operados por RDP. Se recomienda su uso 2-3 días antes de la cirugía para evitar que la fibrovascularización de los neovasos pueda provocar o incrementar un desprendimiento de retina traccional.

Edema macular diabético

El gran reto de los anti-VEGF es su uso en el edema macular diabético (EMD), causante del 90% de las cegueras legales producidas por la retinopatía diabética. En 1987, el ETDRS demostró la eficacia de la fotocoagulación con láser para reducir el riesgo de pérdida moderada de visión. Aunque ha habido muchos trabajos sobre la eficacia de la triamcinolona en el EMD, hasta 2006 no aparece el primer trabajo prospectivo aleatorizado, con resultados

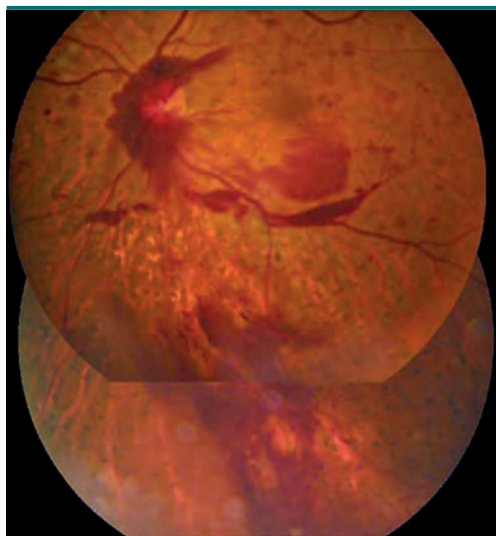


Figura 9-1. Paciente diabético que presenta una hemorragia vítrea subtotal en una retinopatía diabética proliferante con panfotocoagulación retiniana (PFCR) incompleta. Se necesitaron tres inyecciones de pegaptanib sódico y se completó la PFCR, a medida que se reabsorbía la sangre.

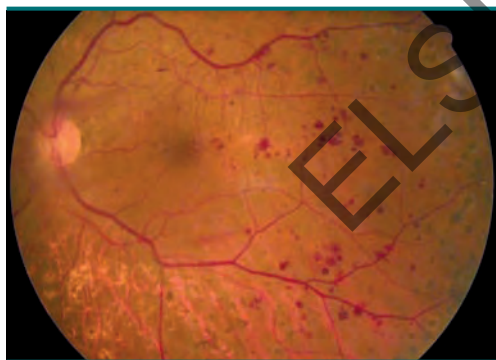


Figura 9-2. Paciente de la figura 9-1, 5 meses después, con la panfotocoagulación retiniana (PFCR) completa y una visión de 20/40.

a 2 años (dosis de 4 mg), en el que se muestra una mejoría significativa de 5,7 letras (Gillies, 2006). Sin embargo, el 68% de los casos tuvo

un aumento de la presión intraocular superior a 5 mmHg (frente al 10% de los controles) y el 54% de los pacientes fue operado de cataratas (frente al 0% de los controles; $p < 0,0001$). El efecto de los corticoides intravítreos es transitorio y requiere dosis repetidas. Su efecto se puede aumentar incrementando la dosis o con dispositivos intravítreos, pero las complicaciones también aumentan.

Avitable et al (2005) y Lam et al (2007) publicaron dos estudios aleatorizados para comprobar la eficacia del láser solo, la triamcinolona sola o el tratamiento combinado. En ambos estudios, en los grupos tratados con triamcinolona mejoró rápidamente la tomografía de coherencia óptica (OCT) frente al grupo tratado sólo con láser, pero a los 6 meses no había diferencias de visión entre ninguno de los tres grupos. No obstante, la disminución del EMD, a las 17 semanas, era mayor en el tratamiento combinado que en el de la triamcinolona sola ($p = 0,01$), por lo que parece que el láser puede prolongar el efecto de la triamcinolona.

Tanto el inhibidor selectivo del VEGF, pegaptanib, como los no selectivos, ranibizumab y bevacizumab, se están evaluando en el EMD. La Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCRNET, 2007) ha publicado los resultados de su estudio en fase II en el que se comparan cinco regímenes de tratamiento, incluidos láser, bevacizumab y la combinación de ambos, así como las dosis de 1,25 y 2,50 mg. A corto plazo, el aumento de la dosis y la asociación del láser (tratamiento combinado) no mejoran los resultados. Como demuestra Sohelian (2009), tampoco la asociación bevacizumab-triamcinolona ofrece ninguna ventaja.

Los anti-VEGF parecen capaces de disminuir el edema y aumentar la visión, pero tienen un efecto transitorio y precisan inyecciones repetidas, al igual que la triamcinolona. No obstante, la duración del efecto parece menor (4-6 semanas en comparación con los 3-4 meses de la triamcinolona), no aumentan su duración con el incremento de la dosis y tienen menos efectos secundarios (no producen catarata ni glaucoma). Los anti-VEGF

pueden aumentar la agudeza visual, aunque no disminuyan el edema macular. Se necesitan estudios a más largo plazo y combinados con láser para ajustarse a la naturaleza crónica de la enfermedad.

El tratamiento combinado aparece en algunos algoritmos, como en la revisión de O'Doherty et al (2008), donde se recomienda el láser focal (para microaneurismas o anomalías intrarretinianas microvasculares productoras de edema y/o exudados) y la rejilla (en áreas de *leakage* difuso). Si el edema es $\geq 400 \mu\text{m}$ o si tras el láser no hay una disminución de $100 \mu\text{m}$, se puede utilizar triamcinolona o un antiangiogénico intravítreo, seguido de láser a las 4 semanas. En los casos de edema macular quístico, la primera línea de tratamiento es la triamcinolona seguida de rejilla a los 3 meses, o un antiangiogénico si el paciente es glaucomatoso (O'Doherty et al, 2008).

FOTOCOAGULACIÓN LÁSER Y ANTI-VEGF EN OCCLUSIONES VENOSAS RETINIANAS

El edema macular es la principal causa de pérdida de visión en oclusiones venosas retinianas, tanto de rama como centrales. En 1995, el Central Vein Occlusion Study demostró la efectividad del láser en las oclusiones de rama profundas con edema macular y con visión inicial menor de 20/40 (CVOS, 1995). Sin embargo, en las oclusiones de vena central mejoraba el edema, pero no la visión.

La triamcinolona intravítrea y la dexametasona han demostrado su eficacia en estos casos, con los conocidos efectos secundarios de aumento de presión intraocular y progresión de la catarata. Tanto el pegaptanib como el ranibizumab y el bevacizumab han demostrado ser capaces de disminuir el edema y mejorar la visión en oclusiones venosas retinianas. Recientemente se ha publicado un estudio comparativo entre fotocoagulación láser y bevacizumab en casos de oclusión de rama con edema macular quístico. La agudeza visual inicial fue 20/160 en ambos grupos,

y el grosor foveal fue de $650 \mu\text{m}$ en el grupo del láser y $690 \mu\text{m}$ en el grupo de bevacizumab. A los 12 meses, la agudeza visual mejoró a 20/100 en el grupo del láser y a 20/80 en el del bevacizumab, y el edema macular disminuyó un 42 y un 60%, respectivamente ($p < 0,05$) (Russo, 2009). El bevacizumab fue superior al láser, pero con el inconveniente de que requiere inyecciones repetidas. Así, el tratamiento combinado podría tener sentido al combinar la rapidez del efecto terapéutico del bevacizumab con el efecto más prolongado del láser.

En el edema de la oclusión de la vena retiniana central, el láser no se ha mostrado eficaz. La pauta más frecuente es realizar una inyección mensual hasta solucionar el edema y, luego, administrar pauta personalizada en función de la OCT y la agudeza visual. Los estudios prospectivos muestran la necesidad de hasta 8 inyecciones al año (el efecto del bevacizumab dura entre 3 y 6 semanas) y el 20% de los pacientes sigue con tratamiento después de 12 meses. Además, puede haber «efecto rebote» (mayor edema que de partida al cesar el tratamiento). Con los fármacos anti-VEGF, si la mejoría anatómica no se acompaña de mejoría visual, ésta ya no suele producirse.

Con el tratamiento anti-VEGF, la agudeza visual puede mejorar con independencia del edema, probablemente porque la disminución del VEGF incrementa la perfusión macular al mejorar la microcirculación retiniana. En el estudio CVOS, un 34% de formas edematosas se convertían en isquémicas. El aumento de VEGF, en modelo experimental, promueve un aumento de células endoteliales que producen oclusión vascular. Por este motivo, el tratamiento temprano puede disminuir la transformación de formas edematosas en isquémicas.

Los estudios en fase III y una mayor experiencia clínica son necesarios para conocer mejor el papel que desempeñan los fármacos anti-VEGF en las oclusiones venosas retinianas. A diferencia del edema macular diabético, los tratamientos combinados deben evaluarse con mayor detalle.

Bibliografía recomendada

- Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2006;113:1695.e1-15.
- Avitabile T, Longo A, Reibaldi A. Intravitreal triamcinolone compared with macular laser grid photocoagulation for the treatment of cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(4):695-702.
- Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings. DRS Report Number 8. *Ophthalmology*. 1981;88:583-600.
- DRCRNET. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007;114:1860-7.
- Gillies MC, Sutter FKP, Simpson JM, Larsson J, Ali H, Zhu M. Intravitreal Triamcinolone for Refractory Diabetic Macular Edema. Two-Year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology*. 2006;113:1533-8.
- González VH, Giulari GP, Bonda RM, Guel DA. Intravitreal injection of pegaptamib sodium for proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(11):1474-8.
- Huang YH, Yeh PT, Chen MS, Yang CH, Yang CM. Intravitreal bevacizumab and panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy associated with vitreous hemorrhage. *Retina*. 2009;29:1134-40.
- Lam DS, Chan CK, Mohamed S, Lai TY, Lee VY, Liu DT, et al. Intravitreal triamcinolone plus sequential grid laser versus triamcinolone or laser alone for treating diabetic macular edema: six-month outcomes. *Ophthalmology*. 2007;114(12): 2162-7.
- Neubauer AS, Kook D, Haritoglou C, Priglinger SG, Kampik A, Ulbig MW. Bevacizumab and retinal ischemia. *Ophthalmology*. 2007;114:2096.
- O'Doherty M, Dooley I, Hickey-Dwyer H. Interventions for diabetic macular oedema: a systematic review of the literature. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:1581-90.
- Russo V, Barone A, Conte E, Prascina F, Stella A, Noci ND. Bevacizumab compared with macular laser grid photocoagulation for cystoid macular edema in branch retinal vein occlusion. *Retina*. 2009;29:511-5.
- Soheilian M, Ramezani A, Obudi A, Bijanzadeh B, Salehipour M, Yaseri M, et al. Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2009;116(6):1142-50.
- The Central Vein Occlusion Study Group. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group M report. *Ophthalmology*. 1995;102:1425-33.

USO DE RADIOTERAPIA EN LA NEOVASCULARIZACIÓN COROIDEA SECUNDARIA A DEGENERACIÓN MACULAR ASOCIADA A LA EDAD

José García Arumí y Miguel Ángel Zapata Victori

INTRODUCCIÓN

Radioterapia en oftalmología

El primero en publicar el uso de la radioterapia en las enfermedades oftalmológicas fue Moore en 1930 (Moore, 1930), y lo hizo mediante semillas de radón introducidas en la cavidad vítrea para tratar un tumor maligno de la coroides. A partir de entonces, el uso de radioterapia, tanto a distancia como en forma de braquiterapia, ha sido una constante en las enfermedades tumorales oftalmológicas.

Radioterapia en la DMAE

El uso de la radioterapia en la neovascularización coroidea nació a partir de los resultados obtenidos mediante la teleterapia con fotones en los hemangiomas coroides. Los investigadores observaron que con pequeñas dosis se conseguía una regresión del tumor (Plowman, 1986) con una mínima afectación de la retina y del nervio óptico si estas dosis no superaban los 25 Gy (Chan, 1976). El primer estudio de radioterapia en la neovascularización coroidea fue publicado por Chakravarthy

en 1993 y en él se aplicó teleterapia con fotones en dosis inferiores a 15 Gy en 19 pacientes con neovascularización coroidea (NVC) secundaria a degeneración macular asociada a la edad (DMAE). Chakravarthy observó una estabilización en la agudeza visual de sus pacientes respecto a nuevos controles sin tratamiento y una reducción de la neovascularización mediante angiografía fluoresceínica.

A raíz de la primera publicación, el uso de la radioterapia en la NVC se extendió no sólo como teleterapia, sino también en forma de braquiterapia (Finger, 1996).

Pese a la esperanza que supuso en un primer momento, los estudios que se realizaron tuvieron una alta heterogeneidad, algunos no eran aleatorizados, empleaban diferentes variantes de radioterapia, no había homogeneidad en las lesiones y en muchos casos la radioterapia se aplicó en lesiones avanzadas. Por tales motivos, la literatura científica no pudo aportar pruebas concluyentes sobre la eficacia de esta técnica en monoterapia (Sivagnanavel, 2004).

Con la aparición de la terapia fotodinámica con verteporfina y, posteriormente, con la aparición de los fármacos antiangiogénicos, la radioterapia cayó en desuso para el tratamiento de la NVC.

JUSTIFICACIÓN DEL USO DE RADIOTERAPIA EN LA DMAE HÚMEDA

Haciendo un paralelismo con los tratamientos oncológicos, cada vez son más los grupos que abogan por un tratamiento combinado en la NVC secundaria a DMAE (Brucker, 2009). La pérdida de agudeza visual en la DMAE húmeda se produce como resultado de un proceso patológico complejo que engloba básicamente tres componentes: la angiogénesis, la inflamación y la cicatrización. El uso de tratamientos combinados permitiría actuar sobre más de un componente, lo que mejoraría no sólo la eficacia del tratamiento sino que, además, reduciría los potenciales efectos indeseados de los fármacos, ya que se podrían utilizar dosis inferiores a las usadas en monoterapia (Spaide, 2009).

La radioterapia actúa produciendo un daño en el ADN de las células, lo cual impide la replicación y acaba provocando la muerte celular. Este proceso se conoce por el nombre de ionización. Con independencia del tipo de radiación que se utilice, la sensibilidad de las células a la ionización depende de varios factores, como la capacidad celular de reparar el ADN, el nivel de oxígeno intracelular y el pH.

En el caso concreto de la DMAE húmeda, la radioterapia no sólo produce una disminución del componente vascular de la lesión por su acción en las células endoteliales, sino que además actuaría en el componente extravascular, sobre todo en las células proinflamatorias como los monocitos y los macrófagos, estos últimos especialmente sensibles a la radiación (Spaide, 2009).

La radioterapia convencional tiene unos efectos secundarios oftalmológicos importantes que han supuesto un freno en el uso de este tipo de tratamiento. De forma general produce retinopatías y neuropatías por radiación, y cuando se realiza de forma externa, puede también afectar a la esclera y a los tejidos orbitarios. La mejora de las técnicas diagnósticas y, sobre todo, la mejora y la informatización de las técnicas de radioterapia permiten, hoy día, tener un mejor control sobre las radiacio-

nes. Actualmente se consigue una mejor focalización hacia las lesiones con un menor daño a los tejidos asociados, y son estos avances los que pueden hacer que la radioterapia tenga un papel en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (Hahn, 2009).

USO COMBINADO DE RADIOTERAPIA EN EL TRATAMIENTO DE LA DMAE HÚMEDA

Betabraquiterapia epirretiniana

La braquiterapia epirretiniana consiste en la realización de una vitrectomía vía pars plana al paciente y la aplicación intraocular de la radioterapia justo sobre la zona a tratar mediante una sonda de estroncio-90 de 20 gauges. La sonda se sostiene sobre la lesión durante unos 4 min con tal de proporcionar una radiación entre 15 y 24 Gy (fig. 10-1).

En estudios piloto se ha demostrado la seguridad y la eficacia de esta técnica (Avila, 2009a) en el tratamiento de la DMAE húmeda, con independencia del aspecto angiográfico de las lesiones. También se han publicado estudios no comparativos con el uso combinado de bevacizumab (Avila, 2009b) donde se demuestra la seguridad y la eficacia de la técnica. En este estudio en fase II, los investigadores consiguieron que un 93% de los pacientes perdiese menos de 15 letras de ETDRS a los 18 meses y un 37% de los sujetos del estudio ganó más de tres líneas de ETDRS. La complicación más frecuente fue la formación de cataratas en un 29% de los pacientes, que los investigadores atribuyen a la vitrectomía y no a la radiación. Los investigadores no encontraron ningún caso de retinopatía por radiación.

Hasta el momento no hay estudios comparativos con la braquiterapia epirretiniana. Está en marcha un estudio prospectivo en fase III, multicéntrico y aleatorizado, que pretende comparar el uso combinado de braquiterapia epirretiniana y ranibizumab intravítreo con el uso de ranibizumab en monoterapia en pacientes no tratados previamente (Cabernet

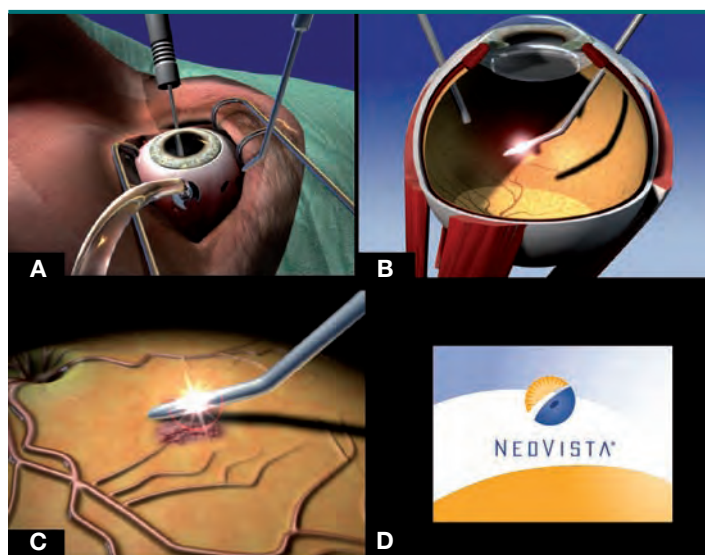


Figura 10-1. Esquema de la braquiterapia epirretiniana. **A**, realización de una vitrectomía pars plana. **B**, introducción de la sonda de braquiterapia. **C**, colocación epirretiniana de la sonda durante 4 min. **D**, reproducida con autorización de Neovista®.

Study NCT00454389; www.clinicaltrials.gov; actualmente se ha completado la fase de reclutamiento, está previsto que aporte resultados en abril de 2011). Paralelamente se está llevando a cabo un estudio en fase II para valorar la seguridad del tratamiento combinado con ranibizumab en los pacientes no respondedores al tratamiento en monoterapia con ranibizumab (www.clinicaltrials.gov NCT00679445).

Teleterapia con protones

Está aprobado un estudio para evaluar la seguridad de la radiación externa con protones en tratamiento combinado con ranibizumab en los pacientes con DMAE húmeda (www.clinicaltrials.gov NCT00517010); hasta el momento no se ha iniciado la selección de pacientes.

Bibliografía recomendada

- Avila MP, Farah ME, Santos A, Kapran Z, Duprat JP, Woodward BW, et al. Twelve-month safety and visual acuity results from a feasibility study of intraocular, epiretinal radiation therapy for the treatment of subfoveal CNV secondary to AMD. *Retina*. 2009;29:157-69.
- Avila MP, Farah ME, Santos A, Duprat JP, Woodward BW, Nau J. Twelve-month short-term safety and visual-acuity results from a multicentre prospective study of epiretinal strontium-90 brachytherapy with bevacizumab for the treatment of subfoveal choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2009;93:305-9.
- Brucker AJ, Spaide RJ. Supplement on combination therapy. *Retina*. 2009;29 Suppl:S1.
- Chakravarthy U, Houston RF, Archer DB. Treatment of age-related subfoveal neovascular membranes by teletherapy: a pilot study. *Br J Ophthalmol*. 1993;77:265-73.
- Chan RC, Shukovsky LJ. Effects of irradiation on the eye. *Radiology*. 1976;120:673-5.
- Finger Pt, Berson H, Sherr DA, et al. Radiation therapy for subretinal neovascularization. *Ophthalmology*. 1996;103:878-89.

- Hahn SM, Maity A. General principles of radiation and chemoradiation. *Retina*. 2009;29 Suppl:S30-1.
- Moore RF. Choroidal sarcoma treated by intra-ocular insertion of radon seeds. *Br J Ophthalmol*. 1930;14:145-52.
- Plowman PN, Harnett AN. Radiotherapy in benign orbital disease. I. Complicated ocular angiomas. *Br J Ophthalmol*. 1986;72:286-8.
- Sivagnanavel V, Evans JR, Ockrim Z, Chong V. Radiotherapy for neovascular age-related macular degeneration [review]. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(4):CD004004.
- Spaide RF. Rationale for combination therapy in age-related macular degeneration. *Retina*. 2009;29 Suppl:S5-7.

ELSEVIER

ANTI-VEGF EN LAS LESIONES POLIPOIDEAS Y LA PROLIFERACIÓN ANGIOMATOSA DE LA RETINA

Maribel Fernández Rodríguez
y Francisco Gómez-Ulla de Irazazábal

INTRODUCCIÓN

La vasculopatía coroidea polipoide idiopática (VCPI) y la proliferación angiomatosa de la retina (RAP) están incluidas en el grupo de lesiones ocultas de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) exudativa¹, de acuerdo con la clasificación angiográfica de las membranas neovasculares, y la angiografía con verde de indocianina (VI) es fundamental para su diagnóstico.

En los últimos años, los fármacos que inhiben la acción del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) han permitido tratar la neovascularización coroidea (NVC) asociada a la DMAE exudativa²⁻⁵ y, concretamente, en la práctica clínica diaria, las inyecciones intravítreas de ranibizumab (Lucentis®; Genentech Inc., South San Francisco, California, Estados Unidos) y bevacizumab (Avastin®; Genentech Inc.) han revolucionado el tratamiento de esta enfermedad. A pesar del éxito obtenido en la mayoría de los pacientes incluidos en los ensayos MARINA y ANCHOR con ranibizumab intravítreo (un 25-40% de mejoría de agudeza visual)^{5,6}, algunos pacientes continuaron perdiendo visión a pesar del tratamiento, y Lux et al⁷ describieron hasta un 45% de pacientes con DMAE exudativa que no respondieron en su serie al tratamien-

to con bevacizumab intravítreo. En algunos estudios, esta falta de respuesta al tratamiento anti-VEGF se ha asociado a la presencia de lesiones polipoideas asociadas no identificadas inicialmente⁸ y, del mismo modo, es conocida la peor respuesta al tratamiento de los pacientes diagnosticados de RAP con respecto a otras formas de NVC⁹.

CARACTERÍSTICAS DIFERENCIALES

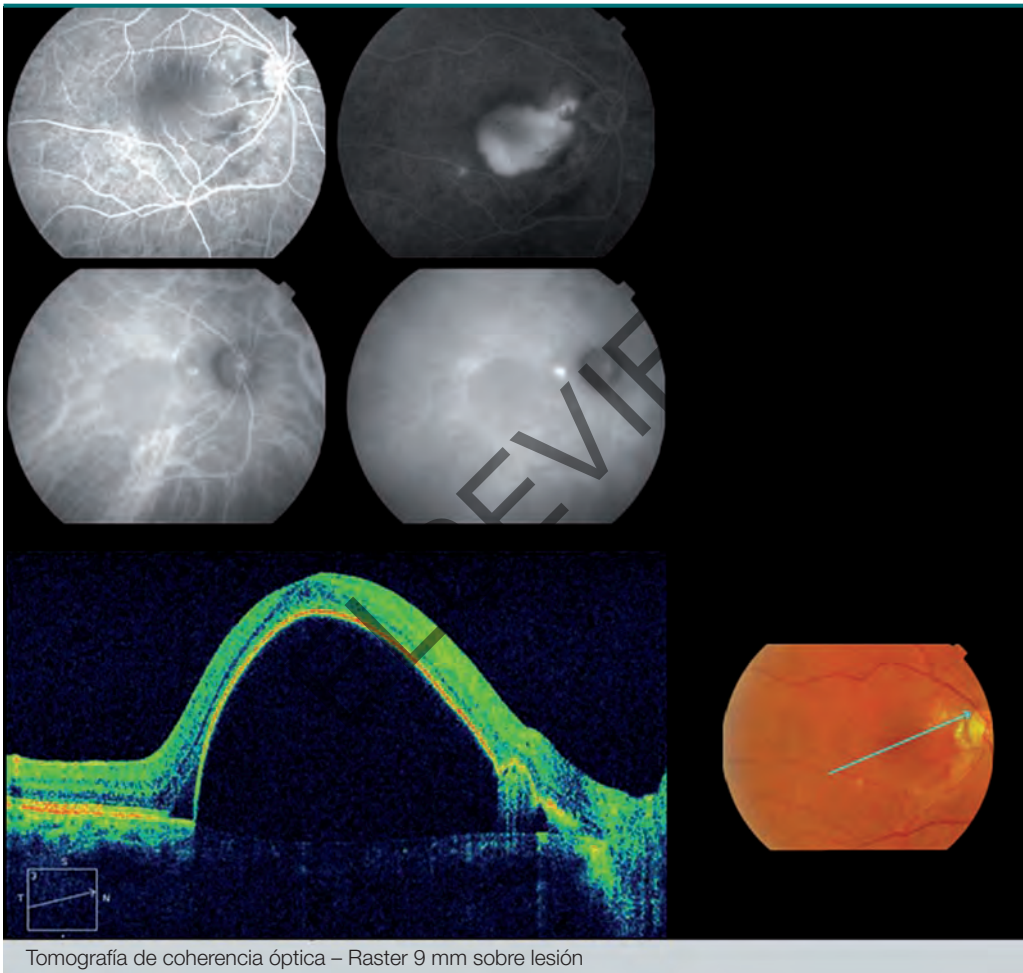
Vasculopatía coroidea polipoide idiopática

La enfermedad se caracteriza por la presencia de una red de vasos coroideos anómalos con dilataciones aneurismáticas en forma de pólipos visibles como nódulos rojo-anaranjados en el fondo de ojo de localización fundamentalmente peripapilar y/o en área macular¹⁰⁻¹³. La angiografía con VI ha identificado dos elementos en tales anomalías: estructuras polipoideas que se proyectan desde la coroides interna hacia la retina y una red vascular coroidea ramificada que se manifiesta con una hiperfluorescencia vascular temprana¹⁴⁻¹⁶. Su patogenia continúa en debate; hay estudios que indican que los póli-

pos son una forma de NVC¹⁷⁻²⁰, mientras que otros creen que son una alteración en los vasos coroides internos²¹⁻²³. La VCPI se caracteriza por la presencia de desprendimientos del epitelio pigmentario (DEP) y de la retina neurosensorial (DRNS) serosanguinolentos recurrentes debidos a rezume y/o hemorragias desde las lesiones vasculares coroides^{10,24,25} (fig. 11-1).

Proliferación angiomasosa de la retina

La RAP se ha descrito como una variante de DMAE exudativa caracterizada por el presunto origen retiniano de la NVC²⁶. EL término tipo III de neovascularización ha sido propuesto para esta entidad precisamente para distinguirla de los otros tipos de NVC en la



Tomografía de coherencia óptica – Raster 9 mm sobre lesión

Figura 11-1. Característico desprendimiento del epitelio pigmentario en paciente con vasculopatía corioidea polipoide idiopática (VCPI). La angiografía fluoresceínica muestra el desprendimiento con imagen de neovascularización corioidea oculta. Se observa una lesión polipoidea peripapilar en la angiografía con verde de indocianina.

DMAE exudativa²⁷. Se caracteriza por presentar 3 estadios²⁸:

- I. Proliferación de capilares intrarretinianos, neovascularización intrarretiniana.
- II. Neovasos subretinianos con (IIB) o sin (IIA) DEP.
- III. Anastomosis retinocoroidea (ARC).

La angiografía con VI permite en la mayoría de los casos identificar una anastomosis retinoretiniana con un vaso nutricio y otro de drenaje²⁹, proceso de neoangiogénesis de la retina que se extiende al espacio subretiniano. Yannuzzi²⁶ defiende en su descripción este comienzo retiniano de la neovascularización, mientras que Gass³⁰ indica que el proceso se

iniciaría en la coroides como NVC oculta. Se manifiesta como una forma oculta de NVC con DEP y microhemorragias perilesionales y edema intrarretiniano frecuente que se asocia a DRNS y ARC en estadios evolucionados (fig. 11-2).

RESPUESTA AL TRATAMIENTO Y PAPEL DE LOS ANTI-VEGF

Vasculopatía coroidea polipoide idiopática

El tratamiento más adecuado para la VCPI no está establecido de manera definitiva. Se recomienda observación en casos asintomáti-

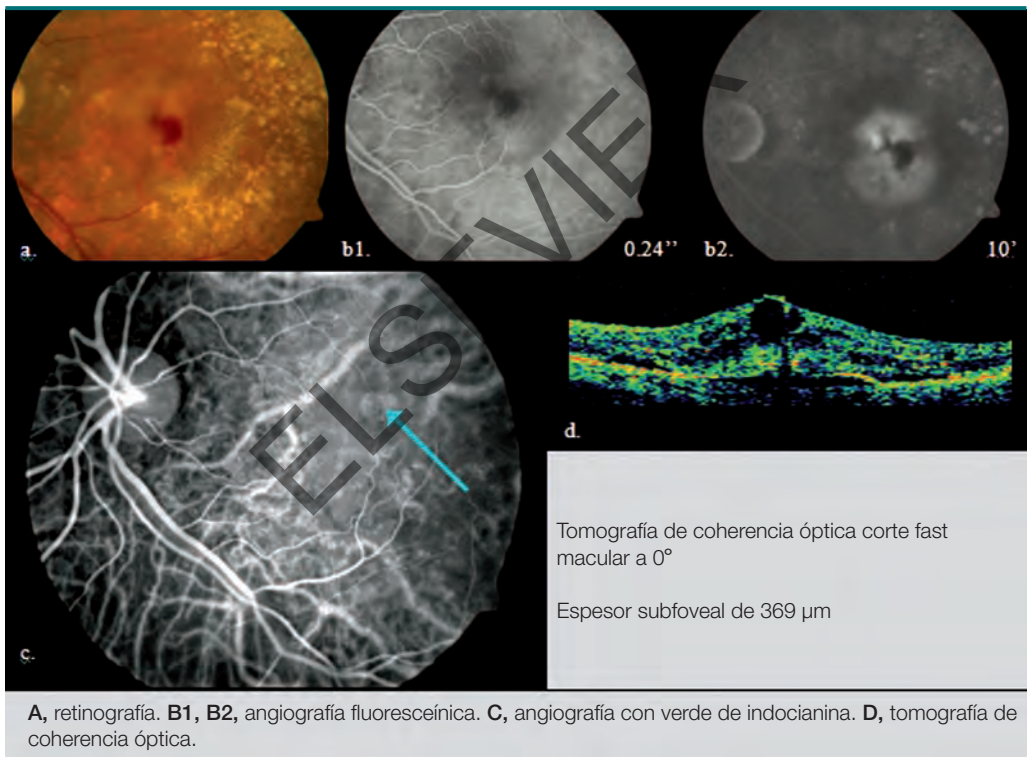


Figura 11-2. Proliferación angiomasosa de la retina (RAP). Se manifiesta como una forma de neovascularización coroidea oculta en la angiografía fluoresceínica. Se aprecia en la retinografía la típica hemorragia perilesional con edema intrarretiniano en la tomografía de coherencia óptica. Con la angiografía con verde de indocianina se hace visible la comunicación retino-retiniana.

cos, ya que los pólipos pueden resolverse espontáneamente¹⁴. Si nos ceñimos a los resultados de la literatura científica, los tratamientos ablativos, con láser en las lesiones extrafoveales³¹⁻³⁴ y con terapia fotodinámica (TFD) en las subfoveales³⁵⁻⁴⁴, siguen vigentes^{45,46}, sin que los anti-VEGF en monoterapia hayan mostrado ventajas⁴⁷⁻⁴⁹. El tratamiento combinado de anti-VEGF y TFD deberá ser evaluado para determinar si los efectos sinérgicos de ambos pueden influir en mejores resultados^{47,49}; de hecho, se han publicado recientemente incrementos en el electrórretinograma (ERG) multifocal central en pacientes con VCPI tratados con TFD asociada a bevacizumab en relación con los tratados con TFD sola⁵⁰.

Los resultados con TFD son mejores en la VCPI que en la DMAE exudativa⁴⁸ y hasta el momento la TFD con verteporfina, especialmente guiada por angiografía con VI, parece ser el tratamiento más prometedor para esta enfermedad³⁵⁻⁴⁴; sin embargo, las recurrencias son un serio problema en los seguimientos a largo plazo⁵¹⁻⁵³ y no están exentas de complicaciones, como desgarros del epitelio pigmentario, sobre todo en presencia de grandes DEP⁵⁴ o hemorragias masivas⁵⁵. Además, presenta limitaciones en lesiones múltiples con amplias áreas para tratar, pólipos muy próximos a papila y atrofia secundaria a múltiples tratamientos⁴⁵.

Los estudios de la literatura científica sobre el tratamiento anti-VEGF en la VCPI son escasos (tabla 11-1) y se basan en la relación entre la expresión del VEGF y la patogenia de la enfermedad^{56,57}. Se trata de series cortas y con escaso número de pacientes. Todos coinciden en que el efecto de bevacizumab en monoterapia, a pesar de producir mejoría funcional y anatómica, no consigue la regresión angiográfica de los pólipos y las alteraciones vasculares coroideas^{48,49}. Una sola dosis es insuficiente⁴⁸; dosis repetidas pueden disminuir la exudación, pero el efecto parece temporal. La TFD es más efectivo que el bevacizumab en monoterapia para tratar las lesiones polipoides^{48,49,58}. Ranibizumab fue probado en dosis mensual continuada a 1 año con la expectativa de que el menor tamaño de su molécula y su

mayor afinidad por el VEGF pudiesen incrementar los resultados al mejorar la penetración en las capas profundas. Los resultados de esta serie de 12 ojos tratados con un seguimiento de 6 meses concluyen que el tratamiento puede tener un efecto beneficioso en la disminución de las hemorragias y la exudación; sin embargo, la regresión de las lesiones sólo tuvo lugar en 4 de los 12 ojos⁴⁷.

Por tanto, queda por determinar el papel de los anti-VEGF en tratamiento combinado con TFD, ya que parece que solos no han sido efectivos, y valorar el efecto sinérgico de las dos medicaciones^{47-49,58}. Del mismo modo, no debemos olvidar el papel de la angiografía VI en el estudio de las NVC ocultas en la DMAE exudativa para evitar casos refractarios al tratamiento anti-VEGF (fig. 11-3).

Proliferación angiomatosa de la retina

Tres características convierten a la RAP en una entidad clínica de más difícil abordaje: presencia de una alteración vascular de alto flujo, doble circulación retiniana y coroidea, y presencia de DEP asociado en los estadios más evolucionados⁵⁹. Hasta la fecha no hay un tratamiento definitivo para el RAP, pero todo hace pensar que la respuesta depende del estadio en que se diagnostique la enfermedad. Así, aunque en estadios I y II las lesiones pueden responder a algunas formas de monoterapia⁶⁰⁻⁶², se acepta que el tratamiento combinado puede ser más efectivo para tratar las lesiones de RAP resistentes o avanzadas^{59,63}. La TFD asociada a triamcinolona intravítrea fue utilizado en algunas series con resultados dispares²⁷. Recientemente, Krebs et al⁶⁴ compararon el tratamiento combinado de TFD y triamcinolona intravítrea frente a TFD sola y no encontraron diferencias significativas en términos de resultados funcionales y anatómicos. A los 12 meses, la agudeza visual disminuyó significativamente en ambos grupos.

Hasta el 2007 no aparecen publicaciones sobre la utilización de fármacos anti-VEGF

Tabla 11-1. Resultados de tratamiento anti-VEGF en la vasculopatía coroidea polipoide idiopática

Autor, año y referencia bibliográfica	Tipo de estudio	N.º de ojos	Fármaco	Dosis de inyección	Seguimiento	Reinyección
Lee, 2008 ⁵⁸	Retrospectivo	8	Bevacizumab	Dosis simple	17 semanas	A demanda
Lai, 2008 ⁴⁹	Retrospectivo	15	Bevacizumab	3 mensuales	12,8 meses	A demanda
Gomi, 2008 ⁴⁸	Retrospectivo	11	Bevacizumab	Dosis simple	3 meses	A demanda
Song, 2009 ⁷³	Retrospectivo	19	Bevacizumab	Dosis simple	3 meses	A demanda
Reche-Frutos, 2008 ⁷⁴	Prospectivo	13	Ranibizumab	3 mensuales	3 meses	A demanda
Kokame, 2009 ⁴⁷	Prospectivo	12	Ranibizumab	Mensuales	6 meses	Mensual

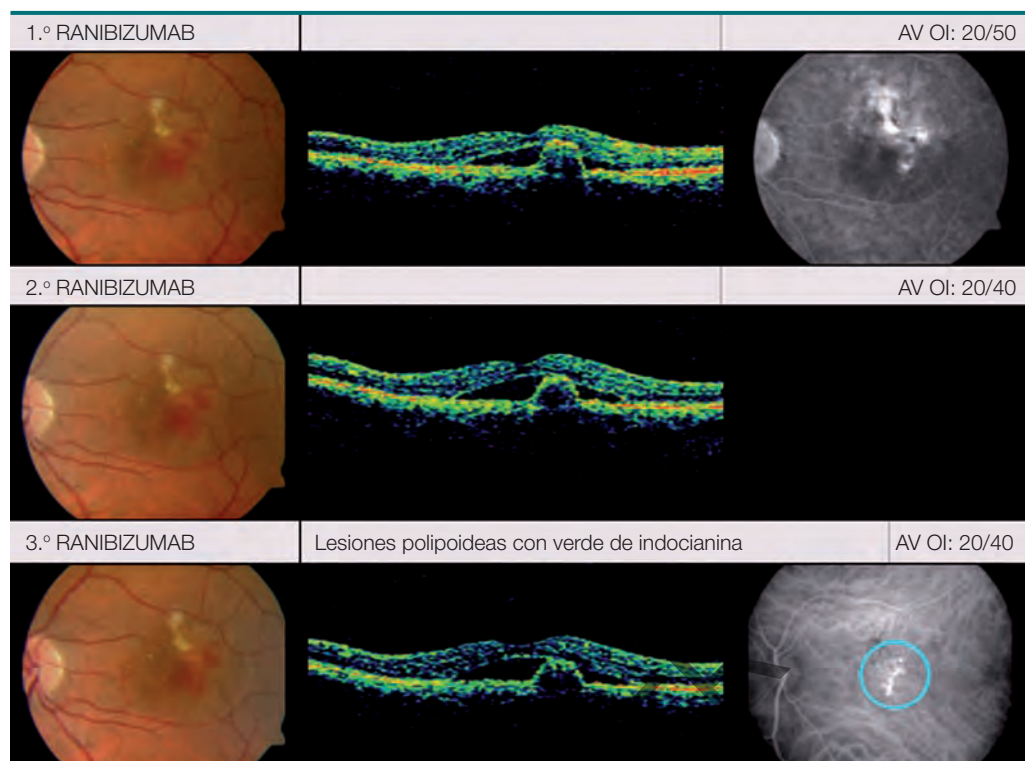


Figura 11-3. Caso de neovascularización coroidea oculta en un paciente con degeneración macular asociada a la edad exudativa refractario al tratamiento con ranibizumab. Tras tres inyecciones de ranibizumab intravítreo se realiza una angiografía con verde de indocianina, apreciándose pólipos subfoveales. Se realizó una sesión de terapia fotodinámica con buena respuesta, tanto funcional como anatómica, con un seguimiento a 12 meses.

en el RAP (tablas 11-2 y 14-3). En general, se trata de series pequeñas y con tiempo de seguimiento corto^{27,59,63,65-72}. La utilización de los anti-VEGF pretende evitar las complicaciones asociadas al láser, la TFD o la triamcinolona intravítrea⁶³. Casi todos los autores coinciden en que los resultados de bevacizumab en monoterapia son efectivos y seguros. Nosotros hemos publicado una serie de pacientes con RAP en estadios II y III tratados con bevacizumab, con seguimiento de 1 año, en los que se consiguió estabilizar la visión en el grupo con estadio III y se obtuvo mejoría en el grupo con enfermedad en estadio II⁶⁹.

Los resultados obtenidos con ranibizumab son similares a los del estudio MARINA^{5,71}

en pacientes con DMAE exudativa. Hipotéticamente, las lesiones RAP pueden responder incluso con más rapidez que otros tipos de NVC. Las mejorías anatómicas y funcionales ocurren en la mayor parte de los pacientes durante el primer mes. Esto puede explicarse por la localización intrarretiniana de la neovascularización, más próxima a la cavidad vítrea, lo que explicaría la rápida respuesta a los anti-VEGF^{27,63}. Comparar los resultados de las diferentes series es difícil, ya que hay diversidad en la proporción de pacientes con distintos estadios de la enfermedad y en algunos casos se incluyen pacientes tratados previamente con TFD, lo que podría alterar los resultados. Además, es conocido

Tabla 11-2. Resultados de tratamiento con bevacizumab en la proliferación angiomasosa de la retina

Autor, año y referencia bibliográfica	Tipo de estudio	N.º de ojos	Estadio	Dosis de inyección	Seguimiento	Reinyección
Costagliola, 2007 ⁶⁵	Retrospectivo	4	I-II-III	Dosis simple	12 meses	A demanda
Joeres, 2007 ⁶⁶	Prospectivo	16		Dosis simple	3 meses	A demanda
Meyerle, 2007 ⁶⁷	Retrospectivo	23	I-II-III	Dosis simple	3 meses	A demanda
Kang, 2007 ⁶⁸	Prospectivo	7	II-III	3 mensuales	6 meses	A demanda
Montero, 2008 ⁶⁹	Retrospectivo	26	II-III	3 mensuales	12 meses	A demanda
Ghazi, 2008 ⁵⁹	Retrospectivo	13		3 mensuales	3 meses	A demanda
Gharbiya, 2009 ⁶³	Prospectivo	17		3 mensuales	12 meses	A demanda

Tabla 11-3. Resultados de tratamiento con ranibizumab en la proliferación angiomasosa de la retina

Autor, año y referencia bibliográfica	Tipo de estudio	N.º de ojos	Estadio	Dosis de inyección	Seguimiento	Reinyección
Lai, 2007 ⁷⁰	Revisión de casos	4		3 mensuales	3 meses	A demanda
Freund, 2008 ²⁷	Revisión de casos	3	I	Dosis simple	Variable	A demanda
Konstantinidis, 2009 ⁷¹	Prospectivo	31	II-III	3 mensuales	13,4 meses	A demanda
Rouvas, 2009 ⁷²	Prospectivo	13	II-III	3 mensuales	6 meses	A demanda

el peor pronóstico de los pacientes que presentan DEP grandes (mayor riesgo de desgarro del epitelio pigmentario), fibrosis o atrofia. Los seguimientos son cortos y, en nuestra opinión, aunque es preciso esperar los resultados de series más amplias, aleatorizadas y con seguimiento a largo plazo, el anti-VEGF solo en muchos casos no es capaz de cerrar la lesión, por lo que las recidivas son frecuentes y es necesario aplicar inyecciones continua-

das. Queda por determinar el régimen más adecuado y las posibles ventajas de los tratamientos combinados.

AGRADECIMIENTO

A Pablo Charlón Cardeñoso por su colaboración en el tratamiento del material iconográfico y la revisión bibliográfica.

Referencias bibliográficas

1. Ruiz-Moreno JM, Arias-Barquet L, Armadá-Maresca F, Boixadera-Espax A, García-Layana A, Gómez-Ulla-de-Irazábal F, et al. Guías de práctica clínica de la SERV: tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) exudativa. *Arch Soc Esp Ophthalmol*. 2009;84:333-44.
2. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR. Pegaptanib for neovascular age-related degeneration. *N Engl J Med*. 2004;351:2805-16.
3. Spaide RF, Laud K, Fine HF, Klancnik JM Jr, Meyerle CB, Yannuzzi LA, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularisation secondary to age-related macular degeneration. *Retina*. 2006;26:383-90.
4. 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;27:439-44.
5. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1419-31.
6. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al; ANCHOR Study Group. Comparison of ranibizumab and verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1432-44.
7. Lux A, Llacer H, Heussen FMA, Joussen AM. Non-responders to bevacizumab (Avastin) therapy of choroidal neovascular lesions. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:318-22.
8. Cho M, Barbazetto IA, Freund KB. Refractory neovascular age-related macular degeneration secondary to polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol*. 2009;148:70-8.
9. Viola F, Massacesi A, Orzalesi N, Ratiglia R, Staurenghi G. Retinal Angiomatous proliferation. Natural history and progresión of visual loss. *Retina*. 2009;29:732-9.
10. Yannuzzi LA, Sorenson J, Spaide RF, Lipson B. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy (IPVC). *Retina*. 1990;10:1-8.
11. Stern RM, Zakov ZN, Zegarra H, Gutman FA. Multiple recurrent serosanguineous retinal pigment epithelial detachments in black women. *Am J Ophthalmol*. 1985;100:560-9.
12. Kleiner RC, Brucker AJ, Johnston RL. The posterior uveal bleeding syndrome. *Retina*. 1990;10:9-17.
13. Perkovich BT, Zakov ZN, Berlin LA, Weidenthal D, Avins LR. An update on multiple recurrent serosanguineous retinal pigment detachment in black women. *Retina*. 1990;10:18-26.
14. Yannuzzi LA, Ciardella A, Spaide RF, Rabb M, Orlock DA. The expanding clinical spectrum of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Arch Ophthalmol*. 1997;115:478-85.
15. Spaide RF, Yannuzzi LA, Slakter JS, Sorenson J, Orlach DA. Indocyanine green videoangiography of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 1995;15:100-10.
16. Yuzawa M, Mori R, Kawamura A. The origins of polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:602-7.
17. MacCumber MW, Dastgheib K, Bressler NM, Chan CC, Harris M, Fine S, et al. Clinicopathologic correlation of the multiple recurrent serosanguineous retinal pigment epithelial detachments syndrome. *Retina*. 1994;14:143-52.

18. Lafaut BA, Aisenbrey S, Van den Broecke C, Bartz-Schmidt KU, Heimann K. Polypoidal choroidal vasculopathy pattern in age-related macular degeneration. A clinicopathologic correlation. *Retina*. 2000;20:650-4.
19. Terasaki H, Miyake Y, Suzuki T, Nakamura M, Nagasaka T. Polypoidal choroidal vasculopathy treated with macular translocation: clinical pathological correlation. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:321-7.
20. Rosa RH Jr, Davis JL, Eifrig CW. Clinicopathologic correlation of idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Arch Ophthalmol*. 2002;120:502-8.
21. Kuriwa S, Tateiwa H, Hisatomi T, Ishibashi T, Yoshimura N. Pathologic features of surgically excised polypoidal choroidal vasculopathy membranes. *Clin Exp Ophthalmol*. 2004;32:292-302.
22. Okubo A, Sameshima M, Uemura A, Kanda S, Ohba N. Clinicopathological correlation of polypoidal choroidal vasculopathy revealed by ultrastructural study. *Br J Ophthalmol*. 2002;86:1093-8.
23. Nakajima M, Yuzawa M, Shimada H, Mori R. Correlation between indocyanine green angiographic findings and histopathology of polypoidal choroidal vasculopathy. *Jpn J Ophthalmol*. 2004;48:249-55.
24. Ahuja RM, Stanga PE, Vingerling JR. Polypoidal choroidal vasculopathy in exudative and haemorrhagic pigment epithelial detachments. *Br J Ophthalmol*. 2000;84:479-84.
25. Ciardella AP, Donsoff IM, Huang SJ, Costa DL, Yannuzzi LA. Polypoidal choroidal vasculopathy. *Surv Ophthalmol*. 2004;49:25-37.
26. Yannuzzi LA, Negrao S, Iida T, et al. Retinal angiomatic proliferation in age-related macular degeneration. *Retina*. 2001;21:416-34.
27. Freund KB, Ho IV, Barbazetto IA, Koizumi H, Laud K, Ferrara D, et al. Type 3 neovascularization: the expanded spectrum of retinal angiomatic proliferation. *Retina*. 2008;(2):201-11.
28. Hunter MA, Dunbar MT, Rosenfeld PJ. Retinal angiomatic proliferation: clinical characteristics and treatment options. *Optometry*. 2004;(9):577-88.
29. Axer-Siegel R, Bourla D, Priel E, Yassur Y, Weinberger D. Angiographic and flow patterns of retinal choroidal anastomoses in age-related macular degeneration with occult choroidal neovascularization. *Ophthalmology*. 2002;109:1726-36.
30. Gass JD, Agarwal A, Lavina AM, Tawansy KA. Focal inner retinal hemorrhages in patients with drusen: an early sign of occult choroidal neovascularization and chorioretinal anastomosis. *Retina*. 2003;23:741-51.
31. Yuzawa M, Mori R, Haruyama M. A study of laser photocoagulation for polypoidal choroidal vasculopathy. *Jpn J Ophthalmol*. 2003;47:379-84.
32. Gómez-Ulla F, González F, Torreiro MG. Diode laser photocoagulation in idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 1998;18:481-83.
33. Vilaplana D, Castilla M, Poposki V. Laser photocoagulation in idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. Over one year follow up. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2005;80:597-602.
34. Nishijima K, Takashashi M, Akita J, Katsuta H, Tanemura M, Aikawa H. Laser photocoagulation of indocyanine green angiographically identified feeder vessels to idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol*. 2004;137:770-3.
35. Gomi F, Ohji M, Sayanagi K, Sawa M, Sakaguchi H, Oshima Y, et al. One-year outcomes of photodynamic therapy in age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in Japanese patients. *Ophthalmology*. 2008;115:141-6.
36. Quaranta M, Mauget-Fayssé M, Coscas G. Exudative idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy and photodynamic therapy with verteporfin. *Am J Ophthalmol*. 2002;134:277-80.
37. Spaide RF, Donsoff I, Lam DL, et al. Treatment of polypoidal choroidal vasculopathy with photodynamic therapy. *Retina*. 2002;22:529-35.
38. Chan WM, Lam DS, Lai TY, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for symptomatic polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmology*. 2004;111:1576-84.
39. Lee SC, Seong YS, Kim SS, et al. Photodynamic therapy with verteporfin for polypoidal choroidal vasculopathy of the macula. *Ophthalmologica*. 2004;218:193-201.
40. Silva RM, Figueira J, Cachulo ML, et al. Polypoidal choroidal vasculopathy and photodynamic therapy with verteporfin. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005; 243:973-9.
41. Mauget-Fayssé M, Quaranta-El Maftouhi M, De La Marnierre E, Leys A. Photodynamic therapy with verteporfin in the treatment of exudative idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Eur J Ophthalmol*. 2006;16: 695-704.
42. Otani A, Sasahara M, Yodoi Y, et al. Indocyanine green angiography: guided photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:7-14.
43. Akaza E, Yuzawa M, Matsumoto Y, et al. Role of photodynamic therapy in polypoidal choroidal vasculopathy. *Jpn J Ophthalmol*. 2007;51:270-7.

44. Eandi CM, Ober MD, Freund KB, et al. Selective photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration with polypoidal choroidal neovascularization. *Retina*. 2007;27:825-31.
45. Lee MW, Yeo I, Wong D, Ang CL. Photodynamic therapy with verteporfin for polypoidal choroidal vasculopathy. *Eye*. 2009;23:1417-22.
46. Lee MW, Yeo I, Wong D, Ang CL. Argon laser photocoagulation for the treatment of polypoidal choroidal vasculopathy. *Eye*. 2009;23:145-8.
47. Kokame GT, Yeung L, Lai JC. Continuous anti-VEGF treatment with ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy: an Interim 6-month report. *Br J Ophthalmol*. 2009. Epub ahead of print.
48. Gomi F, Sawa M, Sakaguchi H, Tsujikawa M, Oshima Y, Kamei M, et al. Efficacy of intravitreal bevacizumab for polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:70-3.
49. Lai TY, Chan WM, Liu DT, Luk FO, Lam DS. Intravitreal bevacizumab (Avastin) with or without photodynamic therapy for the treatment of polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:661-6.
50. Zuo C, Wen F, Li J, Liu Y, Li M. Transitions of multifocal electroretinography following combined intravitreal bevacizumab and photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Doc Ophthalmol*. 2009;119:29-36.
51. Gomi F, Tano Y. Polypoidal choroidal vasculopathy and treatments. *Curr Opin Ophthalmol*. 2008;19:208-12.
52. Lee WK, Lee PY, Lee SK. Photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy: vaso-occlusive effect on the branching vascular network and origin of recurrence. *Jpn J Ophthalmol*. 2008;52:108-15.
53. Yamashiro K, Tsujikawa A, Nishida A, Mandai M, Kurimoto Y. Recurrence of polypoidal choroidal vasculopathy after photodynamic therapy. *Jpn J Ophthalmol*. 2008;52:457-62.
54. Tsujikawa A, Hiram Y, Nakanishi H, Ojima Y, Aikawa H, Tamura H, et al. Retinal pigment epithelial tear in polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 2007;27:832-8.
55. Matsushita S, Naito T, Takebayashi M, Sato H, Shiota H. The prognosis of cases with massive subretinal hemorrhage after photodynamic therapy. *J Med Invest*. 2008;55:231-5.
56. Tong JP, Chan WM, Liu DT, et al. Aqueous humor levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor in polypoidal choroidal vasculopathy and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2006;141:456-62.
57. Matsuoka M, Ogata N, Otsuji T, et al. Expression of pigment epithelium derived factor and vascular endothelial growth factor in choroidal neovascular membranes and polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:809-15.
58. Lee SY, Kim JG, Joe SG, Chung H, Yoon YH. The therapeutic effects of bevacizumab in patients with polypoidal choroidal vasculopathy. *Korean J Ophthalmol*. 2008;22:92-9.
59. Ghazi NG, Knape RM, Kirk TQ, Tiedeman JS, Conway BP. Intravitreal bevacizumab (avastin) treatment of retinal angiomatous proliferation. *Retina*. 2008;28:689-95.
60. Gómez-Ulla F, Abalde MJ, Fernández M, Olmedo M. Successful treatment of retinal angiomatous proliferation by photodynamic therapy. *Optom Vis Sci*. 2006;83:546-9.
61. Bottoni F, Massacesi A, Cigada M, Viola F, Musico I, Staurenghi G. Treatment of retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration: a series of 104 cases of retinal angiomatous proliferation. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:1644-50.
62. Johnson TM, Glaser BM. Focal laser ablation of retinal angiomatous proliferation. *Retina*. 2006;26:765-72.
63. Gharbiya M, Allievi F, Recupero V, Martini D, Mazzeo L, Gabrieli CB. Intravitreal bevacizumab as primary treatment for retinal angiomatous proliferation: twelve-month results. *Retina*. 2009;29:740-9.
64. Krebs I, Krepler K, Stolba U, Goll A, Binder S. Retinal angiomatous proliferation: combined therapy of intravitreal triamcinolone acetate and PDT versus PDT alone. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246:237-43.
65. Costagliola C, Romano MR, Dell'Omo R, Cipollone U, Polisen P. Intravitreal bevacizumab for the treatment of retinal angiomatous proliferation. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:449-51.
66. Joeres S, Heussen FM, Treziak T, Bopp S, Jousen AM. Bevacizumab (Avastin) treatment in patients with retinal angiomatous proliferation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245:1597-602.
67. Meyerle CB, Freund KB, Iturralde D, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for retinal angiomatous proliferation. *Retina*. 2007;27:451-7.
68. Kang JH, Park KA, Chung SE, Kang SW. Retinal angiomatous proliferation and intravitreal bevacizumab injection. *Korean J Ophthalmol*. 2007;21:213-5.
69. Montero JA, Fernández MI, Gómez-Ulla F, Ruiz-Moreno JM. Efficacy of intravitreal bevacizumab to treat retinal angiomatous proliferation stage II and III. *Eur J Ophthalmol*. 2009;19:448-51.
70. Lai TY, Chan WM, Liu DT, Lam DS. Ranibizumab for retinal angiomatous proliferation in neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245:1877-80.

71. Konstantinidis L, Mameletzi E, Mantel I, Pournaras JA, Zografos L, Ambresin A. Intravitreal ranibizumab (Lucentis®) in the treatment of retinal angiomatous proliferation (RAP). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247:1165-71.
72. Rouvas AA, Papakostas TD, Vavvas D, Vergados I, Moschos MM, Kotsolis A, et al. Intravitreal ranibizumab, intravitreal ranibizumab with PDT, and intravitreal triamcinolone with PDT for the treatment of retinal angiomatous proliferation: a prospective study. *Retina*. 2009;29:536-44.
73. Song JH, Byeon SH, Lee SC, Koh HJ, Kwon OW. Short-term safety and efficacy of a single intravitreal bevacizumab injection for the management of polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmologica*. 2009;223:85-92.
74. Reche-Frutos J, Calvo-González C, Donate-López J, García-Feijoo J, Leila M, García-Sánchez J. Short-term anatomic effect of ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy. *Eur J Ophthalmol*. 2008;18:645-8.

ELSEVIER

ELSEVIER

Capítulo 12

PACIENTES NO RESPONDEDORES A ANTI-VEGF

Clemencia Torrón Fernández-Blanco

INTRODUCCIÓN

En los últimos años se ha producido una verdadera revolución en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) exudativa. Los antifactor de crecimiento vascular endotelial (anti-VEGF) se han destacado como tratamiento de primera línea en la DMAE exudativa, relegando a otros como el tratamiento con láser la terapia fotodinámica (TFD) con verteporfina a un papel secundario y limitado a casos seleccionados. Los buenos resultados visuales obtenidos, en concreto con ranibizumab y bevacizumab, en membranas neovasculares de cualquier subtipo, y su sencilla aplicación al no requerir aparataje especial, ha condicionado que muchos oftalmólogos no retinólogos la practiquen habitualmente. En los ensayos clínicos multicéntricos prospectivos, aleatorizados, doble ciego, realizados con ranibizumab, entre el 71 y el 78% de los pacientes consiguió una estabilización o mejoría de agudeza visual, y entre el 34 y el 45% de ellos ganó al menos 15 letras de agudeza visual (Brown, 2006; Brown, 2009; Rosenfeld, 2006; Lalwani, 2009). Estudios clínicos con bevacizumab, aunque no comparables, proporcionan resultados similares con menor número de inyecciones (Arévalo et al, 2008; Bashshur et al, 2009).

El problema surge cuando no funcionan los antiangiogénicos y nos asaltan las dudas sobre qué hacer con nuestros pacientes. En este capítulo intentaremos aconsejar la pauta que se puede seguir en estos casos, según la experiencia acumulada en los últimos 3 años y la revisión de los estudios publicados al respecto.

DEFINICIÓN

Pacientes respondedores

La respuesta ideal en pacientes tratados con antiangiogénicos es la estabilización o mejoría de agudeza visual, con desaparición de los signos clínicos de exudación (hemorragias, edema macular, desprendimiento neurosensorial o de epitelio pigmentario), objetivables en la tomografía de coherencia óptica (OCT) y/o en la angiografía fluoresceínica (AGF). El número de inyecciones y la pauta que se sigue habitualmente para el tratamiento con ranibizumab es la del estudio PrONTO (Fung, 2007; Lalwani, 2009), con 3 inyecciones mensuales consecutivas (dosis de carga) y posteriores inyecciones según criterios clínicos y tomográficos. Rothenbuehler (2009) obtiene buenos resultados con un régimen variable de inyecciones de ranibizumab en

138 ojos. Por el contrario, en la mayoría de los estudios con bevacizumab se utiliza desde el inicio un régimen variable, aunque Arias demostró en un estudio prospectivo comparativo de 50 ojos que los resultados con la dosis de carga eran superiores (Arias et al, 2008). Lo que parece claro es que la respuesta a los anti-VEGF suele ser rápida, obteniéndose ya beneficios en la agudeza visual desde el primer mes (Brown et al, 2006; Brown et al, 2009; Rosenfeld et al, 2006; Lalwani et al, 2009; Konstantinidis et al, 2009).

Pacientes no respondedores

Pacientes que han sido tratados con las dosis y las pautas recomendadas en los estudios clínicos, sin mejoría de agudeza visual y con persistencia de exudación macular, tanto clínicamente como en la OCT y/o en la AGF.

Pacientes con respuesta parcial

Pacientes con persistencia de fluido macular, aunque puede haber estabilización de la agudeza visual.

PERFIL CLÍNICO PACIENTES NO RESPONDEDORES

En los ensayos clínicos de ranibizumab no se hace referencia a los pacientes no respondedores ni es posible definir el perfil clínico de estos pacientes. En un estudio se indica una base genética, con peor respuesta de los pacientes con genotipo CC del polimorfismo Y402H del factor H del complemento (Brantley et al, 2007). En el análisis de los subgrupos de MARINA y ANCHOR (Boyer et al, 2007; Kaiser et al, 2007) no se ha podido demostrar un subgrupo en el que el tratamiento con ranibizumab sea ineficaz. Los factores más relacionados con la mejoría de la agudeza visual son, por este orden: agudeza visual previa, tamaño de la membrana neovascular y edad del paciente. Lux ha estudiado específicamente

las características de los «no respondedores». Según su criterio, el 45% de los pacientes son no respondedores a bevacizumab (incluye a todos los pacientes sin mejoría de la agudeza visual), aunque sólo el 25% perdió la agudeza visual. La eficiencia del tratamiento era independiente del subtipo de lesión y se relacionó con el tamaño de la membrana y la capacidad de lectura al inicio (Lux et al, 2007). En otro estudio de 51 ojos con seguimiento de 2 años, 14 mostraron una respuesta parcial, pero el tamaño inicial de la membrana fue menor que el de los respondedores, no hubo diferencia en el espesor macular o la agudeza visual previos, pero necesitaron un número mayor de inyecciones (Bashshur et al, 2009).

En la práctica clínica hemos observado a pacientes a priori excelentes candidatos para obtener beneficios con el tratamiento antiangiogénico: clínica reciente, membrana de pequeño tamaño, etc., que han sido refractarios al tratamiento (fig. 12-1). Sabemos que hay determinados cuadros clínicos que, por su evolución natural, tienen un peor pronóstico y una menor respuesta a todos los tratamientos; es el caso de membranas con hemorragias subretinianas extensas, membranas con grandes desprendimientos de epitelio pigmentario y proliferación angiomasiosa de la retina (RAP) (fig. 12-2). En el caso de la vasculopatía coroidea polipoide idiopática (VCPI), habría una menor respuesta a los antiangiogénicos al tratarse de vasos maduros y no de vasos neoformados (Cho et al, 2009).

En otros casos, la falta de respuesta o la respuesta parcial estará determinada por la coexistencia de otras enfermedades retinianas o de la interfase vitreoretiniana: edema macular quístico crónico, membrana epirretiniana, etc. (fig. 12-3).

Hemorragia subretiniana densa

En estos casos es recomendable practicar una angiografía fluoresceínica y una angiografía con verde de indocianina (AVI) para determinar las características de la membrana y descartar una VCPI. En una serie prospectiva de 10 pacientes, la TFD asociada a triamci-

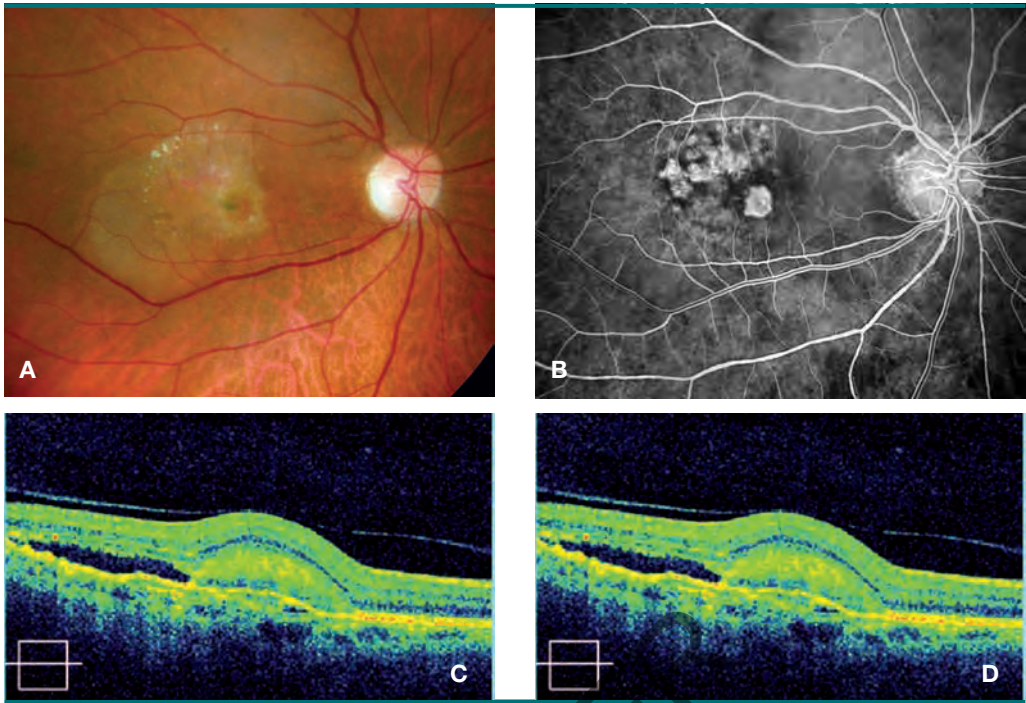


Figura 12-1. Paciente de 78 años con disminución de visión y metamorfopsias de 3 días de evolución, agudeza visual (AV) basal de 0,4; después de 3 inyecciones de ranibizumab la AV es de 0,1. **A**, retinografía que muestra lesión subfoveal y desprendimiento neurosensorial (DNS), exudación dura y alteraciones pigmentarias. **B**, angiografía fluoresceínica. Membrana clásica subfoveal de pequeño tamaño. **C**, tomografía de coherencia óptica (OCT) basal donde se aprecia la membrana y el DNS. Obsérvese la hialoides adherida. **D**, OCT 4 meses después de iniciado el tratamiento, la lesión es similar con persistencia de edema macular y DNS.

nolona intravítrea (TAIV) mejoró o estabilizó la agudeza visual en el 79% de los casos (Ruiz-Moreno, 2006). La efectividad de los anti-VEGF en este tipo de lesiones no se conoce con exactitud, ya que se excluyeron de los ensayos clínicos de fase III. En un estudio retrospectivo de 21 ojos con bevacizumab se consiguió la estabilización visual en el 100% de los casos, pero sólo en el 38% de éstos la agudeza visual mejoró una o más líneas (Stifter et al, 2007). En estudios posteriores se obtuvieron mejores resultados con el tratamiento combinado con un activador del plasminógeno tisular recombinante, hexafluoruro de azufre y bevacizumab o ranibizumab,

con importante mejoría de la agudeza visual y desaparición completa de la hemorragia (Meyer et al, 2008; Sacu, 2009).

Desprendimiento de epitelio pigmentario retiniano extenso

Debe realizarse también AGF/AVI, pues en muchos casos subyace una RAP o una VCPI (Cohen et al, 2007; Massacesi et al, 2008; Shima et al, 2009).

La TFD en monoterapia o asociada a inyección de TAIV se ha mostrado poco eficaz

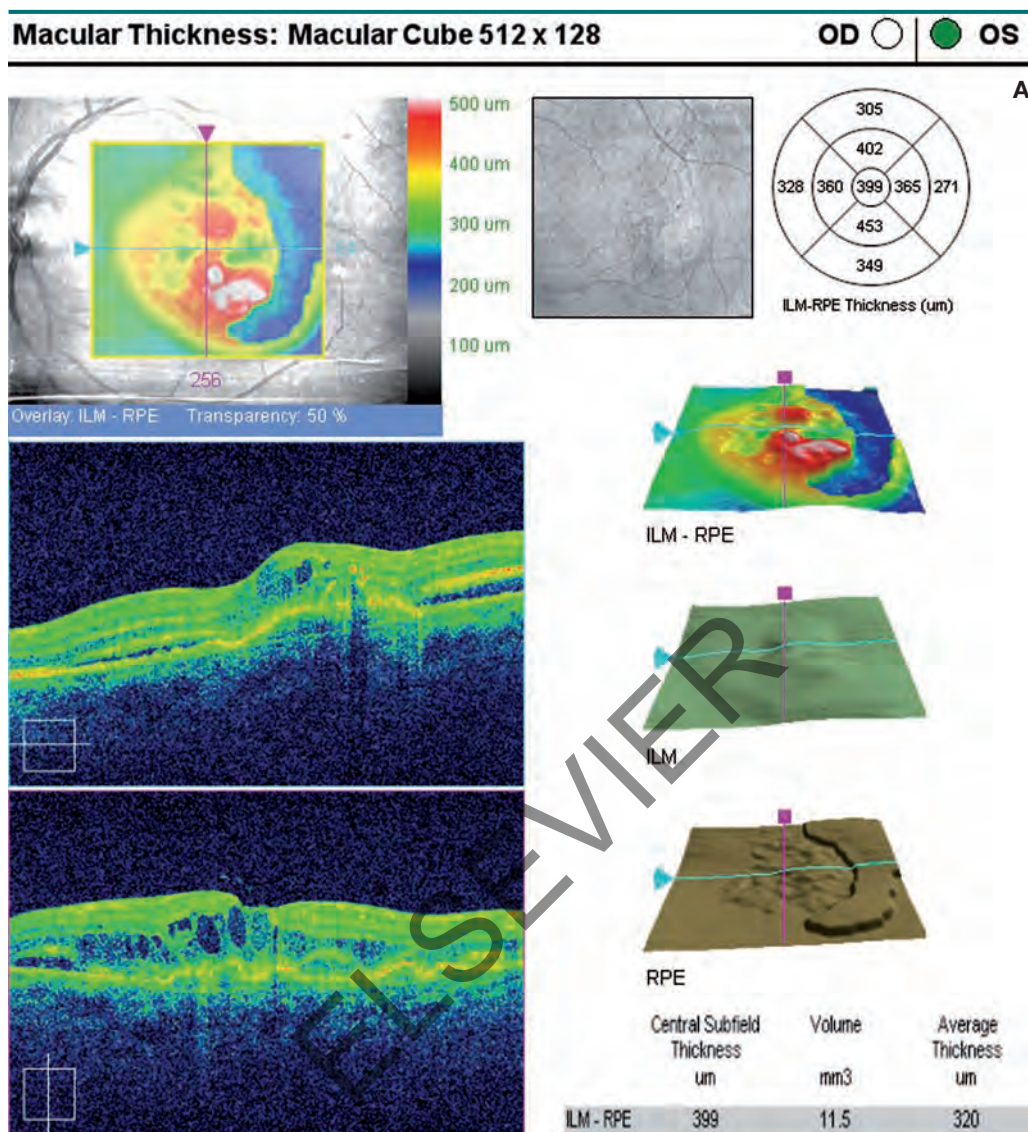


Figura 12-2. Paciente que refiere disminución de agudeza visual (AV) en el ojo izquierdo, que ha pasado de 0,8 a 0,3; la exploración revela una lesión compatible con proliferación angiomasosa de la retina (RAP). Se trata con ranibizumab, pasando a una AV de 0,05 al mes, sin recuperación a pesar de los sucesivos tratamientos con ranibizumab. **A**, tomografía de coherencia óptica (OCT) basal se observa; RAP, edema macular quístico (EMQ) y desprendimiento neurosensorial; el espesor central es de 399 μm .

(Continúa)

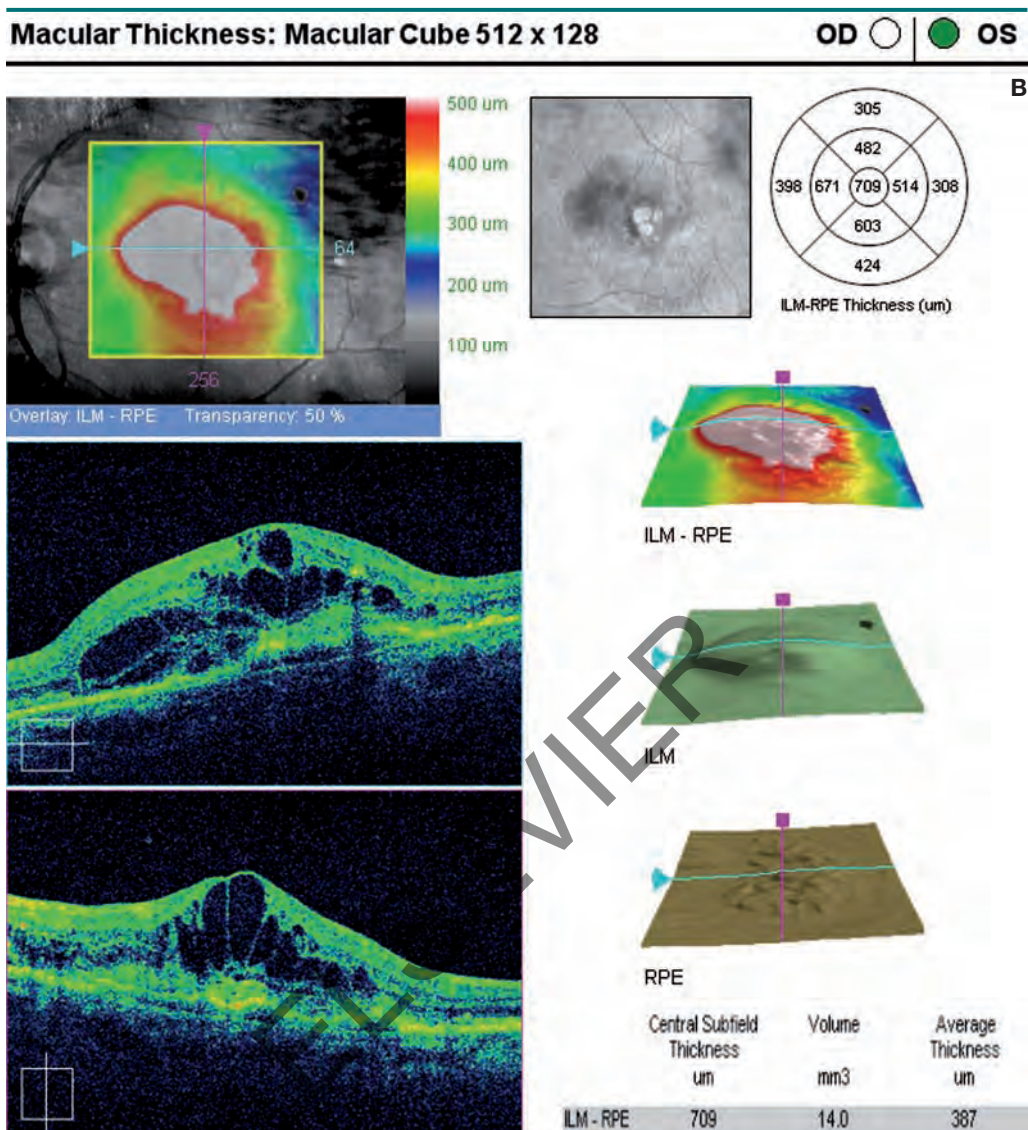


Figura 12-2. (Cont.) **B**, OCT al mes de la primera inyección de ranibizumab. Intenso EMQ, espesor central de 709 μm . (Continúa)

para el tratamiento de este tipo de lesiones, con empeoramiento de la agudeza hasta en un 77% de los casos (Ladas et al, 2007a; Pece et al, 2007), pero los resultados parecen mejorar en combinación con bevacizumab

(Ladas et al, 2007b; Shima et al, 2009). En un estudio retrospectivo con 328 pacientes se comparó el efecto de cuatro tratamientos: 86 pacientes con bevacizumab, 128 con ranibizumab, 60 con pegaptanib y 54 con TFD

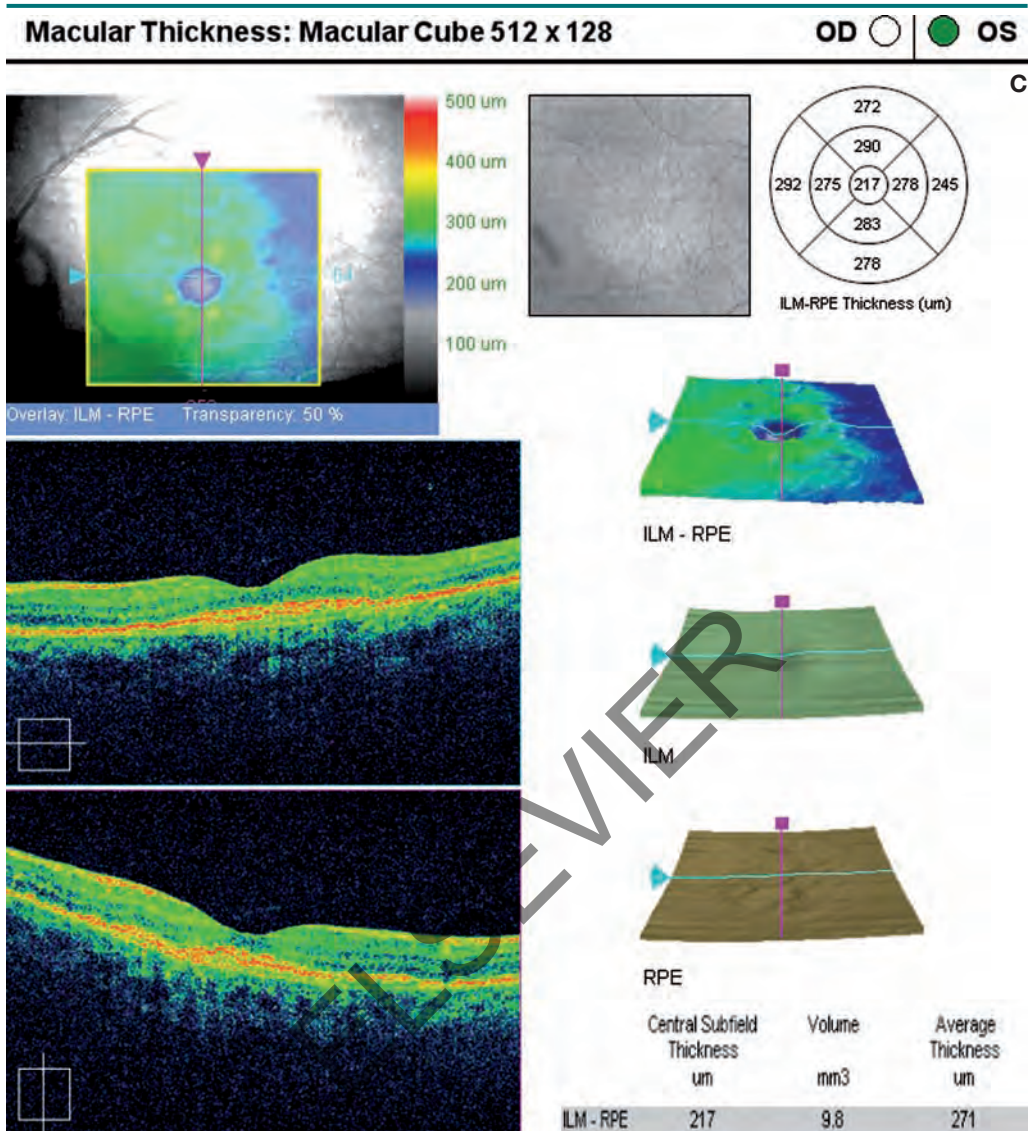


Figura 12-2. (Cont.) C, OCT al mes de la segunda inyección. Perfil foveal casi normal, espesor central de 217 μm .

(Continúa)

combinada con TAIV. Los resultados fueron significativamente mejores, tanto funcional como morfológicamente, con ranibizumab y bevacizumab que con pegaptanib o el tratamiento combinado (Lommatzsch et al, 2009).

En estos casos debemos tener muy en cuenta la posibilidad de un desgarro del epitelio pigmentario, con una prevalencia que oscila entre un 5 y un 20% (Smith et al, 2009; Ladas et al, 2007a) y que puede condicionar el resultado visual (fig. 12-4).

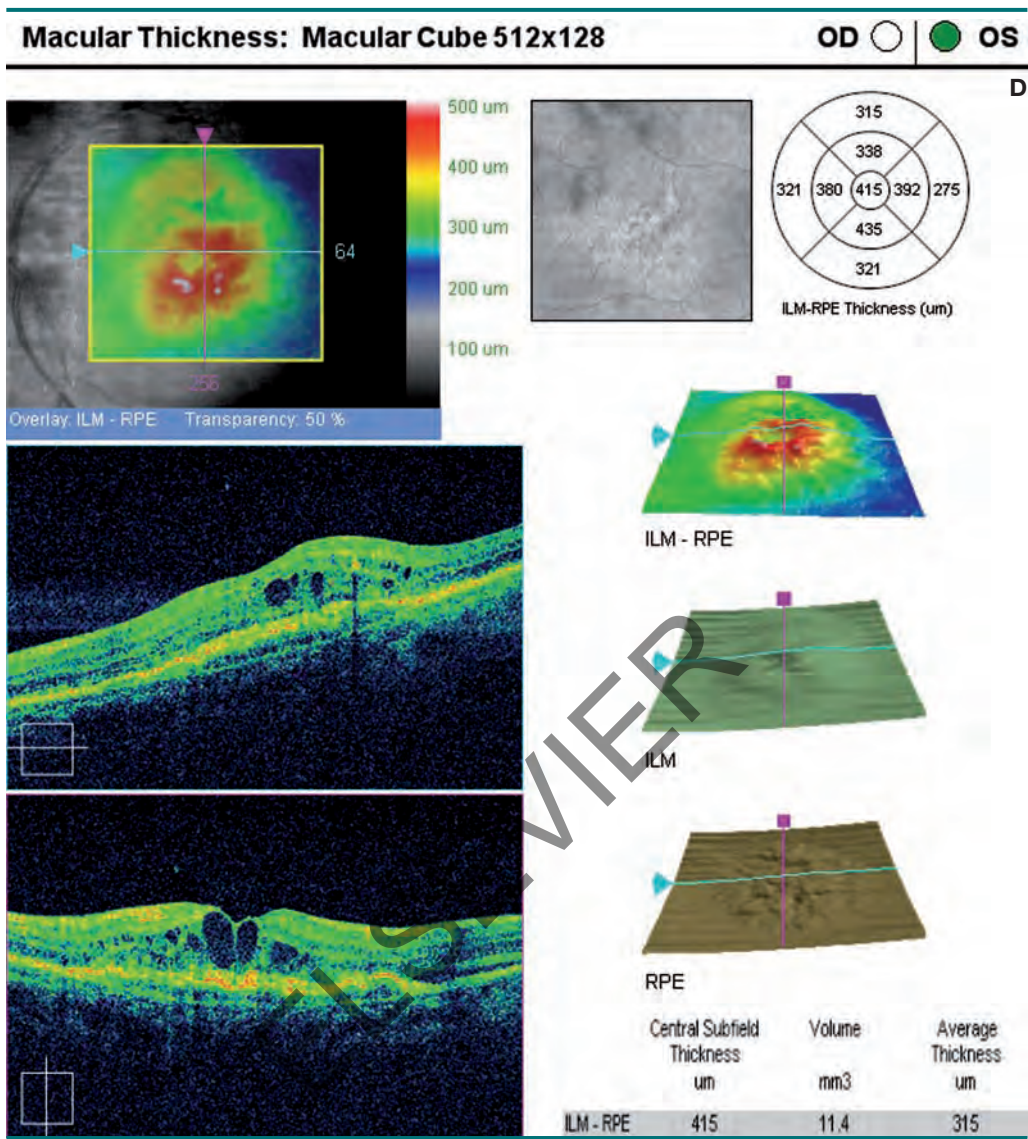


Figura 12-2. (Cont.) D, OCT al mes de la tercera inyección. Recidiva del EMQ y desprendimiento neurosensorial (DNS), espesor central de 415 μ m.

Proliferación angiomasosa de la retina

Supone el 15% de las DMAE y el 30% de los desprendimientos del epitelio pigmentario (DEP) vascularizados (Cohen et al, 2007). El

tratamiento láser en estadios iniciales (Bottoni, 2005) ofrece resultados aceptables. Los resultados obtenidos con pegaptanib, ranibizumab y bevacizumab difieren en los estudios publicados, obteniéndose en algunos sólo una estabilización de la AV y del proceso exudativo (Mahmood et

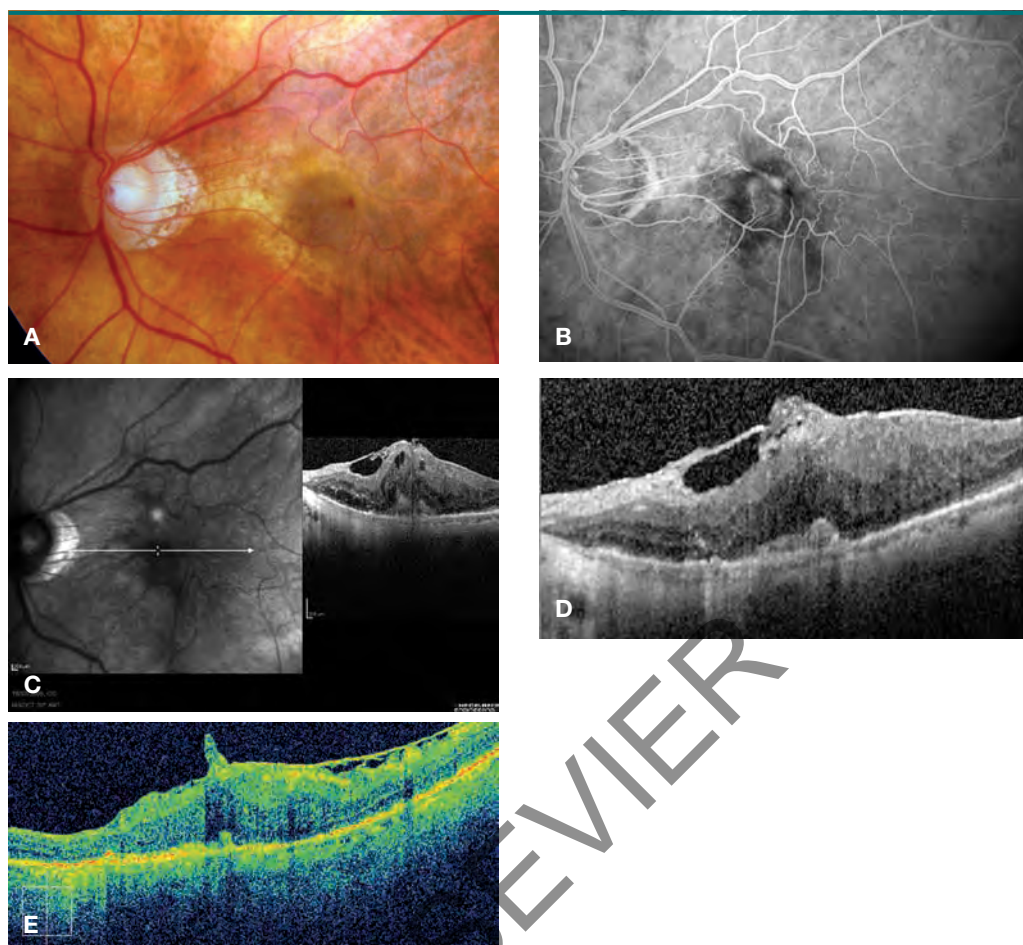


Figura 12-3. Paciente de 82 años con proliferación angiomasica de la retina (RAP) en el ojo izquierdo. Agudeza visual (AV) basal de 0,2. Se trató con cuatro inyecciones consecutivas de ranibizumab con respuesta parcial, AV de 0,3 con persistencia de edema. **A**, retinografía, microhemorragia, edema macular y tracción vascular por membrana epirretiniana (MER). **B**, angiografía fluoresceínica: RAP y tracción vascular. **C**, tomografía de coherencia óptica (OCT) basal. Se observa RAP, edema macular quístico (EMQ) y desprendimiento neurosensorial, engrosamiento de la hialoides y MER. Espesor central de 636 μm . **D** y **E**, OCT a los 5 meses. Disminución del edema; se aprecia mejor la tracción epirretiniana. Espesor central de 521 μm .

al, 2009; Montero, 2009a, mientras otros refieren una mejoría significativa en la agudeza visual y la exudación (Konstantinidis et al, 2009; Meyerle et al, 2007; Ghazi et al, 2008). En un estudio prospectivo comparativo entre pacientes trata-

dos con ranibizumab, ranibizumab combinado con TFD o TFD combinada con TAIV, la agudeza visual mejoró en un 61%, un 76,9% y un 100% de los casos, respectivamente (Rouvas et al, 2009). Otros autores han encontrado también

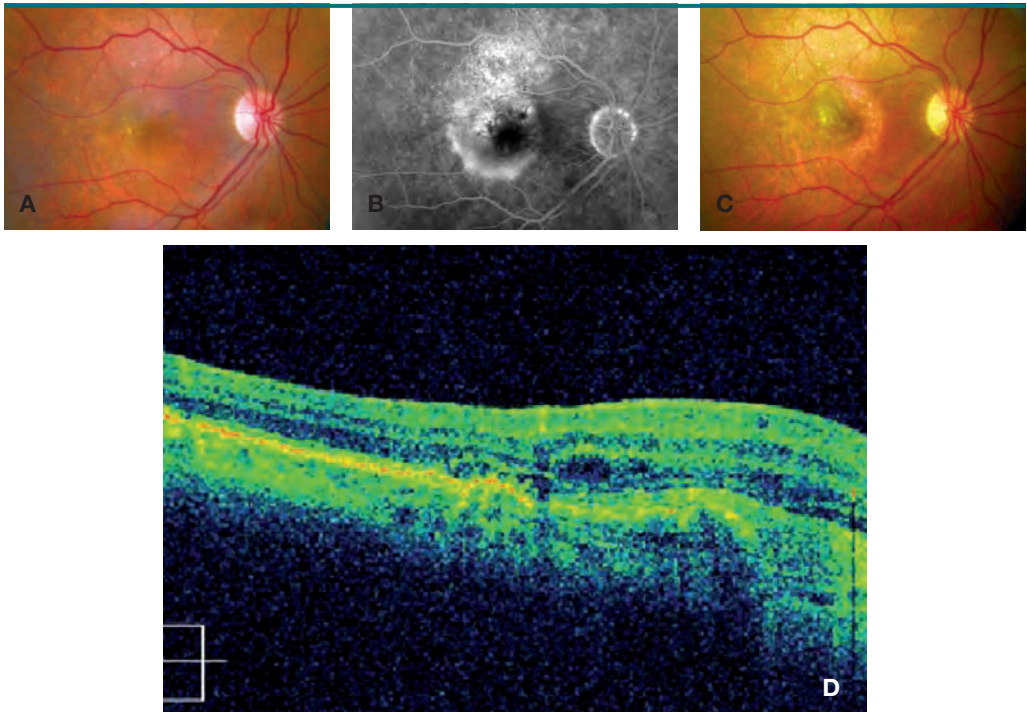


Figura 12-4. Paciente de 79 años con desprendimiento de epitelio pigmentario (DEP) y membrana oculta, tratada con dos inyecciones de ranibizumab. Agudeza visual (AV) basal de 0,25. En la revisión del tercer mes se aprecia desgarro de epitelio pigmentario, con bajada de AV a 0,05. **A**, retinografía basal. **B**, angiografía fluoresceínica. **C**, retinografía a los 3 meses. Se observa el DEP con afectación foveal. **D**, tomografía de coherencia óptica. Interrupción de la banda de epitelio pigmentario, mínimo fluido intrarretiniano, hiperreflectividad profunda en la zona de ausencia de epitelio pigmentario.

buenos resultados con la combinación de TFD y TAIv (Freund et al, 2006; Saito et al, 2008a; Lo Giudice et al, 2009; Montero et al, 2009b).

Vasculopatía coroidea polipoide idiopática

Supone aproximadamente el 3% de las DMAE exudativas en nuestro medio (Torrón et al, 2004). La respuesta al tratamiento con anti-VEGF difiere en los estudios: en algunos, la VCPI parece ser refractaria al tratamiento (Cho

et al, 2009; Lai et al, 2008); otros, en cambio, refieren buenos resultados a corto plazo (Song et al, 2009; Reche-Frutos et al, 2008). La TFD en monoterapia es eficaz en la mayoría de los estudios publicados (Eandi et al, 2007; Honda et al, 2009; Gomi et al, 2008; Otani et al, 2007; Saito et al, 2008b); sin embargo, se ha observado una alta tasa de recurrencias a largo plazo (Tsuchiya et al, 2009; Kurashige et al, 2008; Akaza et al, 2008), por lo que algunos autores han asociado el tratamiento con anti-VEGF, que puede mejorar los resultados (Lai et al, 2008; Lazic et al, 2007; Cho et al, 2009).

ACTITUD TERAPÉUTICA EN NO RESPONDEDORES

Es importante la reevaluación del paciente, repitiendo la AGF/AVI, si es preciso.

Debemos descartar que la pérdida de agudeza visual esté relacionada con una membrana epirretiniana, una fibrosis subretiniana, atrofia, progresión de catarata, etc.

En general, si después de tres inyecciones consecutivas no hemos obtenido respuesta positiva, la primera opción en pacientes con DMAE típica sería cambiar el anti-VEGF utilizado: pegaptanib por ranibizumab, que se ha mostrado más efectivo, ranibizumab por bevacizumab, cuyo efecto parece ser más prolongado y, por tanto, se precisarían me-

nos inyecciones, y bevacizumab por ranibizumab.

La segunda posibilidad es cambiar a TFD (membranas clásicas) o asociar ambos procedimientos; la acción aditiva o complementaria, así como la necesidad de un menor número de retratamientos, puede mejorar el pronóstico en estos casos (Kaiser et al, 2009).

En la misma línea iría el triple tratamiento: anti-VEGF, TFD y TAIV (Yip et al, 2009).

Los pacientes con respuesta parcial pueden ser observados mientras no haya pérdida de visión o aumento del fluido intrarretiniano o subretiniano, sobre todo en membranas ocultas, poco activas.

La actitud terapéutica en los cuadros clínicos expuestos se resume en las tablas 12-1 y 12-2.

Tabla 12-1. Actitud terapéutica en no respondedores

Cuadro clínico	Tratamiento alternativo
AV estable o disminuida OCT sin líquido	Observación
AV estable OCT con líquido	Cambio de anti-VEGF Terapia fotodinámica: membranas clásicas Observación: membranas ocultas poco activas
AV disminuida OCT con líquido	Cambio de anti-VEGF Terapia fotodinámica: membranas clásicas Tratamiento combinado: terapia fotodinámica y anti-VEGF

AV, Agudeza visual; OCT, tomografía de coherencia óptica; VEGF, factor de crecimiento vascular endotelial.

Tabla 12-2. Actitud terapéutica en cuadros clínicos especiales

Cuadro clínico	Tratamiento alternativo
Hemorragia subretiniana	Tratamiento combinado: - Factor activador del plasminógeno, hexafluoruro de azufre y anti-VEGF - Terapia fotodinámica y triamcinolona intravítrea
Desprendimiento de epitelio pigmentario	Tratamiento combinado: terapia fotodinámica y anti-VEGF

Tabla 12-2. *Actitud terapéutica en cuadros clínicos especiales. (Cont.)*

Cuadro clínico	Tratamiento alternativo
Proliferación angiomatosa de la retina	Tratamiento combinado: terapia fotodinámica y triamcinolona intravítrea
Vasculopatía coroidea polipoide idiopática	Tratamiento combinado: terapia fotodinámica y anti-VEGF

VEGF, Factor de crecimiento vascular endotelial.

Bibliografía recomendada

- Akaza E, Mori R, Yuzawa M. Long-term results of photodynamic therapy of polypoidal choroidal vasculopathy. *Retina*. 2008;28:717-22.
- Arévalo JF, Fromow-Guerra J, Sánchez JG, Maia M, Berrocal MH, Wu L, et al. Primary intravitreal bevacizumab for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 12 months follow-up. *Retina*. 2008;28:1387-94.
- Arias L, Caminal JM, Casas L, Masuet C, Badía MB, Rubio M. A study comparing two protocols of treatment with intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:1636-41.
- 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;148:59-65.
- Bottoni F, Massacesi A, Cigada M, Viola F, Musicco I, Staurenghi G. Treatment of retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration: a series of 104 cases of retinal angiomatous proliferation. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:1644-50.
- Boyer DS, Antoszyk AN, Awh CC, Bhisitkul RB, Shapiro H, Acharya NR, et al. Subgroup analysis of the MARINA study of ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2007;114:246-52.
- Brantley MA Jr, Fang AM, King JM, Tewari A, Kymes SM, Shiels A. Association of complement factor H and LOC387715 genotypes with response of exudative age-related macular degeneration to intravitreal bevacizumab. *Ophthalmology*. 2007;114:2168-73.
- Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1432-44.
- Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T, et al. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009;116:57-65.
- Cho M, Barbazetto IA, Freund KB. Refractory neovascular age-related macular degeneration secondary to polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol*. 2009;148:70-78.
- Cohen SY, Cruzot-Garcher C, Darmon J, Desmettre T, Korobelnik JF, Levrat F, et al. Types of choroidal neovascularisation in newly diagnosed exudative age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:1173-6.
- Eandi CM, Ober MD, Freund KB, Slakter JS, Yannuzzi LA. Selective photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration with polypoidal choroidal neovascularization. *Retina*. 2007;27:825-31.
- Freund KB, Klais CM, Eandi CM, Ober MD, Goldberg DE, Sorenson JA, et al. Sequenced combined intravitreal triamcinolone and indocyanine green angiography-guided photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferation. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:487-92.
- 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;143:566-83.

- Gomi F, Ohji M, Sayanagi K, Sawa M, Sakaguchi H, Oshima Y, et al. One-year outcomes of photodynamic therapy in age-related macular degeneration and polypoidalchoroidal vasculopathy in Japanese patients. *Ophthalmology*. 2008;115:141-6.
- Ghazi NG, Knape RM, Kirk TQ, Tiedeman JS, Conway BP. Intravitreal bevacizumab (avastin) treatment of retinal angiomatous proliferation. *Retina*. 2008;28:689-95.
- Honda S, Imai H, Yamashiro K, Kurimoto Y, Kanamori-Matsui N, Kagotani Y, et al. Comparative assessment of photodynamic therapy for typical age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy: a multicenter study in Hyogo Prefecture, Japan. *Ophthalmologica*. 2009;29:333-8.
- Kaiser PK, Brown DM, Zhang K, Hudson HL, Holz FG, Shapiro H, et al. Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:850-7.
- Kaiser PK, Registry of Visudyne AMD Therapy Writing Committee. Verteporfin photodynamic therapy combined with intravitreal bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009;116:747-55.
- Konstantinidis L, Mameletzi E, Mantel I, Pournaras JA, Zografos L, Ambresin A. Intravitreal ranibizumab (Lucentis®) in the treatment of retinal angiomatous proliferation (RAP). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247:1719-20.
- Kurashige Y, Otani A, Sasahara M, Yodoy Y, Tamura H, Tsujikawa A, et al. Two-year results of photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol*. 2008;146:513-9.
- Ladas ID, Kotsolis AI, Rouvas AA, Brouzas D, Moschos MM. Efficacy of photodynamic therapy in the management of occult choroidal neovascularization associated with serous pigment epithelium detachment. *Ophthalmologica*. 2007;221:313-9.
- Ladas ID, Kotsolis AI, Papakostas TD, Rouvas AA, Karagiannis DA, Vergados I. Intravitreal bevacizumab combined with photodynamic therapy for the treatment of occult choroidal neovascularization associated with serous pigment epithelium detachment in age-related macular degeneration. *Retina*. 2007;27:891-6.
- Lai TY, Chan WM, Liu DT, Luk FO, Lam DS. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) with or without photodynamic therapy for the treatment of polypoidal choroidal vasculopathy. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:661-6.
- 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 PrONT0 Study. *Am J Ophthalmol*. 2009;148:43-58.
- Lazic R, Gabric N. Verteporfin therapy and intravitreal bevacizumab combined and alone in choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2007;114:1179-85.
- Lo Giudice G, Gismondi M, De Belvis V, Cian R, Tavolato M, Galan A. Single-session photodynamic therapy combined with intravitreal bevacizumab for retinal angiomatous proliferation. *Retina*. 2009;29:949-55.
- Lommatzsch A, Heimes B, Gutfleisch M, Spital G, Zeimer M, Pauleikhoff D. Serous pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration: comparison of different treatments. *Eye*. 2009;23:2163-8.
- Lommatzsch AP, Heimes B, Gutfleisch M, Spital G, Zeimer M, Pauleikhoff D. Treatment of vascularised serous pigment epithelium detachment in AMD-observations after changing the intravitreal agent due to lack of response. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2008;225:874-9.
- Lux A, Llacer H, Heussen FM, Joussen AM. Non-responders to bevacizumab (Avastin®) therapy of choroidal neovascular lesions. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:1318-22.
- Mahmood S, Kumar N, Lenfestey PM, Murjane S, Heimann H, Harding SP. Early response of retinal angiomatous proliferation treated with intravitreal pegaptanib: a retrospective review. *Eye*. 2009;23:530-5.
- Massaccesi AL, Sacchi L, Bergamini F, Bottoni F. The prevalence of retinal angiomatous proliferation in age-related macular degeneration with occult choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246:89-92.
- Meyer CH, Scholl HP, Eter N, Helb HM, Holz FG. Combined treatment of acute subretinal haemorrhages with intravitreal recombinant tissue plasminogen activator, expansile gas and bevacizumab: a retrospective pilot study. *Acta Ophthalmol*. 2008;86:490-4.
- Meyerle CB, Freund KB, Iturralde D, Spaide RF, Sorenson JA, Slakter JS, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) for retinal angiomatous proliferation. *Retina*. 2007;27:451-7.
- Montero JA, Ruiz-Moreno JM, Sanabria MR, Fernández-Muñoz M. Efficacy of intravitreal and periocular triamcinolone associated with photodynamic therapy for treatment of retinal angiomatous proliferation. *Br J Ophthalmol*. 2009;93:166-70.
- Montero JA, Fernández MI, Gómez-Ulla F, Ruiz-Moreno JM. Efficacy of intravitreal bevacizumab to treat retinal angiomatous proliferation stage II and III. *Eur J Ophthalmol*. 2009;19:448-51.

- Otani A, Sasahara M, Yodoi Y, Aikawa H, Tamura H, Tsujikawa A, et al. Indocyanine green angiography: guided photodynamic therapy for polypoidal choroidal vasculopathy. *Am J Ophthalmol.* 2007;144:7-14.
- Pece A, Isola V, Vadalà M, Calori G. Photodynamic therapy with verteporfin for choroidal neovascularization associated with retinal pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration. *Retina.* 2007;27:342-8.
- Reche-Frutos J, Calvo-González C, Donate-López J, García-Feijoo J, Leila M, García-Sánchez J. Short-term anatomic effect of ranibizumab for polypoidal choroidal vasculopathy. *Eur J Ophthalmol.* 2008;18:645-8.
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355:1419-43.
- 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;147:831-7.
- Rouvas AA, Papakostas TD, Vavvas D, Vergados I, Moschos MM, Kotsolis A, et al. Intravitreal ranibizumab, intravitreal ranibizumab with PDT, and intravitreal triamcinolone with PDT for the treatment of retinal angiomatous proliferation: a prospective study. *Retina.* 2009;29:536-44.
- Ruiz-Moreno JM, Montero JA, Barile S. Triamcinolone and PDT to treat exudative age-related macular degeneration and submacular hemorrhage. *Eur J Ophthalmol.* 2006;16:426-34.
- Sacu S, Stifter E, Vécsei-Marlovits PV, Michels S, Schütze C, Prünke C, et al. Management of extensive subfoveal haemorrhage secondary to neovascular age-related macular degeneration. *Eye.* 2009;23:1404-10.
- Saito M, Shiragami C, Shiraga F, Nagayama D, Iida T. Combined intravitreal bevacizumab and photodynamic therapy for retinal angiomatous proliferation. *Am J Ophthalmol.* 2008;146: 935-41.
- Saito M, Iida T, Nagayama D. Photodynamic therapy with verteporfin for age-related macular degeneration or polypoidal choroidal vasculopathy: comparison of the presence of serous retinal pigment epithelial detachment. *Br J Ophthalmol.* 2008;92:1642-7.
- Shima C, Gomi F, Sawa M, Sakaguchi H, Tsujikawa M, Tano Y. One-year results of combined photodynamic therapy and intravitreal bevacizumab injection for retinal pigment epithelial detachment secondary to age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009;247:899-906.
- Smith BT, Kraus CL, Apte RS. Retinal pigment epithelial tears in ranibizumab-treated eyes. *Retina.* 2009;29:335-9.
- Song JH, Byeon SH, Lee SC, Koh HJ, Kwon OW. Short-term safety and efficacy of a single intravitreal bevacizumab injection for the management of polypoidal choroidal vasculopathy. *Ophthalmologica.* 2009;223:85-92.
- Stifter E, Michels S, Prager F, Georgopoulos M, Polak K, Hirn C, et al. Intravitreal bevacizumab therapy for neovascular age-related macular degeneration with large submacular hemorrhage. *Am J Ophthalmol.* 2007;144:886-92.
- Torrón Fernández-Blanco C, Marcuello Melendo B, Pérez-Oliván S, Ruiz-Moreno O, Ferrer Novella E, Honrubia López FM. Idiopathic polypoidal choroidal vasculopathy. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2004;79:229-35.
- Tsuchiya D, Yamamoto T, Kawasaki R, Yamashita H. Two-year visual outcomes after photodynamic therapy in age-related macular degeneration patients with or without polypoidal choroidal vasculopathy lesions. *Retina.* 2009;29:960-5.
- Yip PP, Woo CF, Tang HH, Ho CK. Triple therapy for neovascular age-related macular degeneration using single-session photodynamic therapy combined with intravitreal bevacizumab and triamcinolone. *Br J Ophthalmol.* 2009;93:754-8.

ELSEVIER

Capítulo 13

TRATAMIENTO DE LA NEOVASCULARIZACIÓN COROIDEA EN EL MIOPE MAGNO CON INYECCIÓN INTRAVÍTREA DE ANTIANGIOGÉNICOS

José María Ruiz-Moreno y Javier A. Montero

INTRODUCCIÓN

Los buenos resultados del tratamiento de la neovascularización coroidea (NVC) en la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) con antiangiogénicos (Gragoudas, 2004; Rosenfeld, 2006; Brown, 2006; Rich, 2006; Spaide, 2006), unidos a la confirmación del papel del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) en la NVC miópica (Tong et al, 2006; Chan et al, 2008) ha originado que se inicie este tratamiento en la NVC del miope magno.

Chan ha demostrado, en pacientes miopes con NVC tratados con inyecciones intravítreas de bevacizumab, que se produce una disminución en los niveles de humor acuoso de VEGF de 20,1 a 3,8 pg/ml (Chan et al, 2008).

En el momento actual disponemos de tres antiangiogénicos para poder emplearlos en inyección intravítrea: pegaptanib sódico, ranibizumab y bevacizumab.

PEGAPTANIB SÓDICO

Macugen®, pegaptanib sódico (Eyetechnology, Inc., Nueva York), es un aptámero polietilenglicado anti-VEGF con un peso molecular de 50 kD que actúa exclusivamente y con gran afi-

nidad en la isoforma 165 del VEGF (Gragoudas et al, 2004).

Se administra vía intravítrea y permanece en dosis terapéuticas al menos durante 6 semanas. En el estudio VISION (Gragoudas et al, 2004) se analizaron tres dosis diferentes frente a placebo en cualquier tipo de NVC en la DMAE. Las tres dosis fueron eficaces frente a placebo, pero sin diferencias significativas entre ellas. En los pacientes tratados con 0,3 mg, el 70% no tuvo pérdida de 3 líneas ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) o más, frente al 55% de los pacientes del grupo control ($p < 0,001$).

Sólo hemos encontrado una publicación (PubMed Medline search: myopic CNV and pegaptanib) con el empleo de Macugen® como tratamiento de NVC en la miopía. Bennett emplea inyecciones intravítreas de pegaptanib para el tratamiento de una mujer de 36 años con una NVC resistente a tratamiento con láser y a terapia fotodinámica (TFD) e inyección intravítrea de triamcinolona. La agudeza visual de contar dedos mejoró a 20/40 con cinco inyecciones (Bennett et al, 2007).

RANIBIZUMAB

Lucentis® (Genentech Inc., San Francisco, CA, Estados Unidos) es el nombre comercial del

ranibizumab, que nació como un nuevo abordaje, más específico y eficaz para el tratamiento de la NVC en la DMAE. Se trata de un anticuerpo anti-VEGF con un peso molecular de 48 kD (mucho más pequeño que el anticuerpo monoclonal completo, con un peso molecular de 149 kD), lo que facilitaría su penetración a través de la membrana limitante interna y el acceso al espacio subretiniano cuando se inyecta en la cavidad vítrea (Rosenfeld et al, 2006). A diferencia de pegaptanib, tiene afinidad sobre todas las isoformas del VEGF (Rosenfeld et al, 2006; Brown et al, 2006).

La eficacia y la seguridad del ranibizumab fue evaluada por primera vez en los ensayos MARINA y ANCHOR (Rosenfeld et al, 2006; Brown et al, 2006) de 2 años de duración, en la NVC en la DMAE. En ambos estudios, a los 12 meses, el 95% de los pacientes que habían recibido ranibizumab no tenía pérdida moderada de visión (al menos 3 líneas ETDRS o 15 letras), en comparación con un 62% de los pacientes de los grupos control. Estas mejoras se mantuvieron a los 2 años.

En la búsqueda de trabajos publicados con el empleo de Lucentis® como tratamiento de la NVC miópica hemos encontrado tres publicaciones (PubMed Medline search: myopic CNV and ranibizumab). En una de ellas, Figurska trata dos casos. Un paciente de 55 años en el que, tras dos inyecciones, la agudeza visual mejora 2 líneas, y otro de 25 años con mejora de 3 líneas después de tres inyecciones (Figurska et al, 2008). En el segundo, Konstantinidis trata a 14 pacientes con un promedio de 2,3 inyecciones. La visión mejora un promedio de 3,8 líneas (Konstantinidis, 2009). Ninguno de los dos autores describe complicaciones.

En el otro artículo, Silva et al (2008) publican los resultados obtenidos por cinco oftalmólogos de dos países en 26 pacientes con NVC miópica tratados con inyecciones intravítreas de 0,5 mg de ranibizumab. Los criterios de inclusión fueron alta miopía (eje axial ≥ 25 mm) con NVC subfoveolar o yuxtafoveolar. Todos fueron tratados con una inyección intravítrea. El retratamiento se realizó si había fluido intrarretiniano o subretiniano en la tomografía de coherencia óptica (OCT), metamorfopsia y/o escape en la angiografía.

La agudeza visual media mejoró de 20/100 a 20/50 a los 6 meses, con una reducción significativa en el espesor de la OCT. No se describen casos de pérdida importante de visión, ni complicaciones (Silva et al, 2008).

BEVACIZUMAB

Bevacizumab (Avastin®, Genetech, Inc., Estados Unidos) es un anticuerpo monoclonal humanizado frente al VEGF que se une a todas las isoformas biológicamente activas de éste, como lo hace Lucentis®; de hecho, ambos anticuerpos, con características de unión parecidas, tienen una línea molecular común, ya que son proteínas genéticamente modificadas que provienen de un mismo anticuerpo murino monoclonal frente al VEGF. Mientras que el ranibizumab es un fragmento (Fab), el bevacizumab es un anticuerpo completo. Avastin® está aprobado por la Food and Drug Administration para el tratamiento intravenoso de las metástasis del cáncer colorrectal (Rich et al, 2006).

Su larga estructura molecular hacía sospechar una baja penetración a través de la retina, pero en el caso de DMAE exudativa probablemente penetrase más, unido al hecho de no conocer con exactitud cuánto tiene que penetrar para ser eficaz. Bajo estas premisas, se publican resultados a corto plazo de eficacia y seguridad en 53 ojos de 50 pacientes con DMAE exudativa en los que el Avastin® se empleó fuera de indicación para el tratamiento de la DMAE exudativa como tratamiento primario o en los pacientes con fracaso de tratamientos previos. Se inyectó en el vítreo 1,25 mg/0,05 ml de bevacizumab cada 4 semanas (Rich et al, 2006).

En estos pacientes con una media de 2,3 inyecciones (máximo de 4) no se encontró ningún acontecimiento adverso ni ocular ni general, consiguiendo una mejoría de la agudeza visual media de los pacientes a la semana, manteniéndose a los 3 meses (de 20/160 a 20/125). El espesor retiniano disminuyó de manera significativa de la situación basal a los 3 meses de seguimiento (Rich et al, 2006) (fig. 13-1).

La búsqueda de trabajos publicados con el empleo de Avastin® como tratamiento de

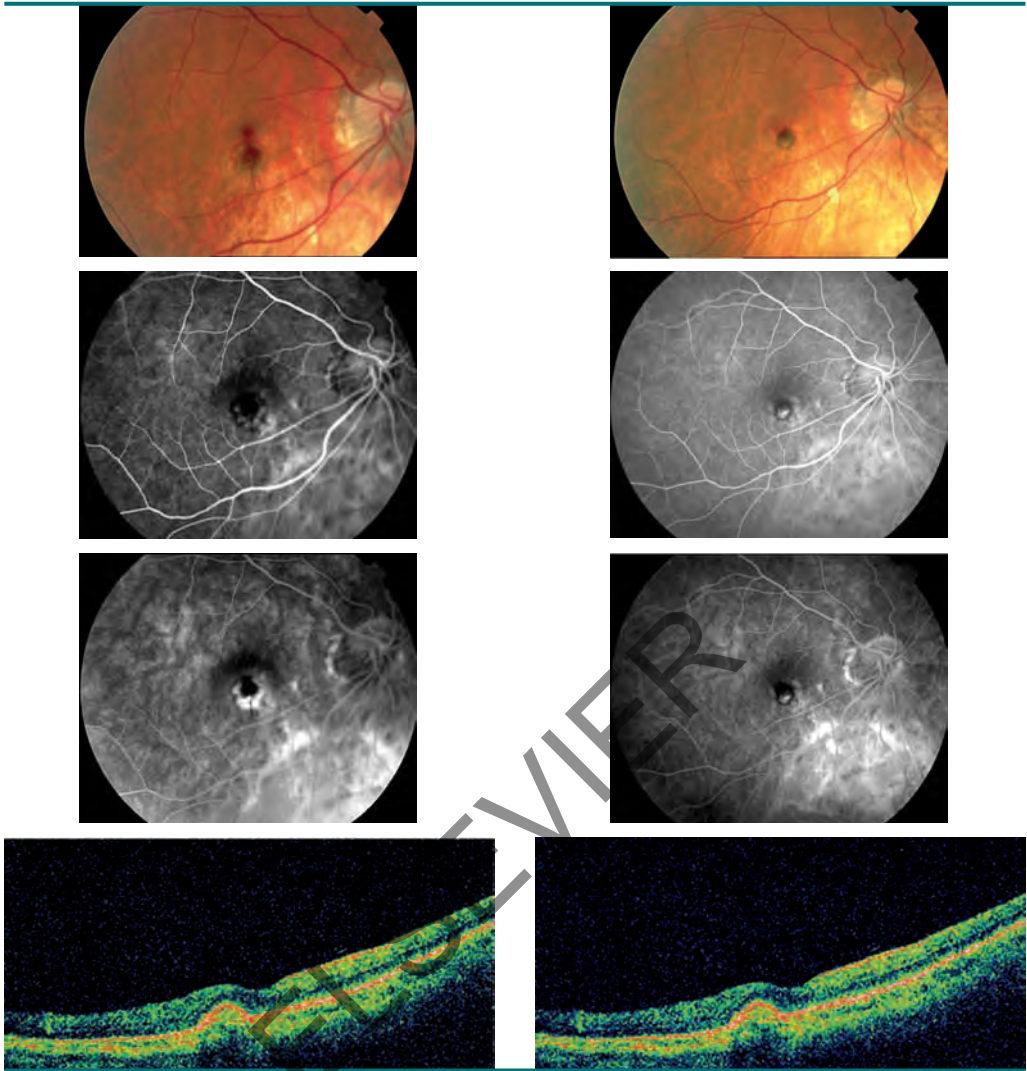


Figura 13-1. En la columna de la izquierda podemos observar la retinografía en color y la angiografía fluoresceínica (AGF) en tiempos medio y tardío de un paciente con neovascularización coroidea (NVC) asociada a miopía magna. Se aprecia una hemorragia junto a la NVC, así como una exudación evidente en tiempos tardíos de la AGF. La agudeza visual es de 65 letras ETDRS. En la columna de la derecha observamos el resultado tras tres inyecciones consecutivas intravítreas de 1,25 mg de bevacizumab. La hemorragia ha desaparecido y no hay escape, sino tinción en la AGF de la lesión fibrótica. La visión ha mejorado a 82 letras ETDRS. En la parte inferior observamos la tomografía de coherencia óptica inicial (izquierda) y después del tratamiento del paciente (derecha), sin que se encuentren cambios apreciables.

NVC miópica da lugar a un número mayor de artículos (PubMed Medline search: myopic CNV and bevacizumab). Muchos de ellos presentan resultados a corto plazo de algunos casos (Tewari et al, 2006; Laud et al, 2006; Nguyen et al, 2005; Yamamoto et al, 2007; Sakaguchi et al, 2007; Mandal et al, 2007; Chan et al, 2007; Ruiz-Moreno et al, 2009a; Arias et al, 2008). Por el contrario, cinco estudios publican resultados a un año (Gharbiya et al, 2009; Ikuno et al, 2009; Chan et al, 2009; Ruiz Moreno et al, 2009b; Wu et al, 2009). Si analizamos los cinco artículos con resultados a un año de seguimiento en los que se emplea bevacizumab intravítreo para el tratamiento de la NVC miópica, en tres de ellos los autores coinciden en el mismo esquema de tres inyecciones consecutivas de 1,25 mg de bevacizumab (Gharbiya et al, 2009; Chan et al, 2009; Ruiz Moreno et al, 2009b). Gharbiya publica los resultados de 20 ojos, miopía media de $-9,8$ D y 53 años de media sin recidiva de la NVC a 12 meses (Gharbiya, 2009). Chan ofrece los resultados de 29 ojos miopes (media de -10 D), 48,9 años de edad media y cuatro recurrencias en el primer año (Chan et al, 2009). Ruiz-Moreno publica los resultados de 29 ojos con miopía magna (equivalente esférico medio de $-13,6$ D), edad media de 50 años y seis recurrencias tras el esquema inicial de tres inyecciones consecutivas y 12 meses de seguimiento (Ruiz Moreno et al, 2009b).

Los resultados visuales son muy parecidos en los tres. Gharbiya publica mejoría de visión de 24,8 letras de media ETDRS a 43 letras a 1 año, sin cambios significativos en el espesor foveolar central (EFC) en la OCT (Ghargiya et al, 2009). Chan et al (2009) publican mejoría en LogMAR de 0,62 a 0,38 con 2,4 letras de media de cambio y descenso significativo del EFC. En nuestra serie, LogMAR inicial de 0,55 mejora a 0,38 al año. El EFC disminuye significativamente a los 12 meses (Ruiz Moreno, 2009b). Tanto Chan como nosotros realizamos un análisis secundario de los ojos que habían sido previamente tratados con TFD, coincidiendo ambos en que en ojos con TFD previa, la mejoría de visión es menor (Chan et al, 2009; Ruiz Moreno et al, 2009b; Ruiz Moreno en prensa). Ninguno de los autores descri-

be complicaciones oculares y sistémicas con el tratamiento (Chan et al, 2009; Ruiz Moreno et al, 2009b; Gharbiya et al, 2009).

Ikuno trata 63 ojos con NVC miópica con la inyección de 1 mg de bevacizumab, repitiendo la inyección ante reactivaciones, con una media de 2,4 inyecciones en el primer año, una edad media de 58,4 y $-11,4$ D. La visión mejora de LogMAR 0,57 a 0,33 a los 12 meses (Ikuno, 2009). En el último artículo, Wu trata 8 ojos con NVC miópica, con una inyección de 2,5 mg de bevacizumab. La visión mejora en todos al menos 3 líneas ETDRS. El EFC se reduce $59 \mu\text{m}$ con una media de 1,4 inyecciones, sin efectos secundarios locales o generales (Wu, 2009).

De acuerdo con los buenos resultados con importante mejoría de visión que se obtienen en todos los artículos publicados en los que se trata la NVC miópica con inyecciones intravítreas de antiangiogénicos, especialmente con bevacizumab, el tratamiento de elección de esta enfermedad debería ser esta opción. Sin embargo, debemos recordar que la limitación principal de todos estos estudios es la falta de comparación con el tratamiento admitido en la actualidad para NVC en el miope magno, que es la TFD (Ruiz-Moreno et al, 2008) y que aún no está aprobado el tratamiento de la NVC miópica con inyecciones intravítreas de antiangiogénicos. Por tanto, deberemos advertir al paciente de que es un tratamiento *off label* mientras no se admita esta indicación.

En España, en 2008 se inició, financiado por el Instituto de Salud Carlos III (ISC III; ref EC07/90387), un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, comparativo frente a TFD, para evaluar la eficacia y la seguridad de la inyección intravítreo de bevacizumab en el tratamiento de la NVC asociada a la miopía magna. En este momento ha finalizado la selección y está previsto que finalice en 2010 y se pueda, según los resultados obtenidos, solicitar la aprobación para este tratamiento.

Otras consideraciones que debemos tener en cuenta son: la concentración, la edad y la dosis de ataque. El volumen del ojo miope es mayor y, por lo tanto, la concentración empleada de fármaco es inferior a la utilizada en

el tratamiento de NVC en la DMAE. Sin embargo, a pesar de esta concentración vítrea, los buenos resultados obtenidos con ella (Chan et al, 2009; Ruiz Moreno et al, 2009b; Gharbiya et al, 2009) parecen indicar que podría ser suficiente. Los pacientes con NVC miópica son pacientes en edad fértil y, debido al paso de los antiangiogénicos a la circulación general en cantidades significativas tras su inyección intravítrea, se deberán tomar medidas anticonceptivas adecuadas y segu-

ras para evitar posibles complicaciones ante un embarazo. Quedaría por establecer cuál debe ser la «dosis de ataque», bien tres inyecciones mensuales consecutivas y posteriormente a demanda (*loading dose or Pro Re Nata* [PRN]) (Chan et al, 2009; Ruiz Moreno et al, 2009b; Gharbiya et al, 2009), lo que a juicio de algunos autores podría ser excesivo, dada la menor agresividad de la NVC miópica (Chan et al, 2007), o bien iniciar con una única dosis y continuar con PRN.

Bibliografía recomendada

- Arias L, Planas N, Prades S, Caminal JM, Rubio M, Pujol O, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) for choroidal neovascularization secondary to pathological myopia: 6-month results. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:1035-9.
- Bennett MD, Yee W. Pegaptanib for myopic choroidal neovascularization in a young patient. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245:903-5.
- Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1432-44.
- Chan WM, Lai TY, Chan KP, Li H, Liu DT, Lam DS, et al. Changes in aqueous vascular endothelial growth factor and pigment epithelial-derived factor levels following intravitreal bevacizumab injections for choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration or pathologic myopia. *Retina*. 2008;65:1308-13.
- Chan WM, Lai TY, Liu DT, Lam DS. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) for myopic choroidal neovascularization six-month results of a prospective pilot study. *Ophthalmology*. 2007;114:2190-6.
- Chan WM, Lai TY, Liu DT, Lam DS. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) for myopic choroidal neovascularization: 1-year results of a prospective pilot study. *Br J Ophthalmol*. 2009;93:150-4.
- Figurska M, Stankiewicz A. Anti-VEGF therapy in the treatment of myopic macular choroidal neovascularization: cases report. *Klin Oczna*. 2008;110:387-91.
- Gharbiya M, Allievi F, Mazzeo L, Gabrieli CB. Intravitreal bevacizumab treatment for choroidal neovascularization in pathologic myopia: 12-month results. *Am J Ophthalmol*. 2009;147:84-93.
- Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer D, for the VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2004;351:2805-16.
- Ikuno Y, Sayanagi K, Soga K, Sawa M, Tsujikawa M, Gomi F, et al. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization attributable to pathological myopia: one-year results. *Am J Ophthalmol*. 2009;147:94-100.
- Konstantinidis L, Mantel I, Pournaras JA, Zografos L, Ambresin A. Intravitreal ranibizumab (Lucentis®) for the treatment of myopic choroidal neovascularization. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247:311-8.
- Laud K, Spaide RF, Freund KB, Slakter J, Klancnik JM Jr. Treatment of choroidal neovascularization in pathologic myopia with intravitreal bevacizumab. *Retina*. 2006;26:960-3.
- Mandal S, Venkatesh P, Sampangi R, Garg S. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) as primary treatment for myopic choroidal neovascularization. *Eur J Ophthalmol*. 2007;17:620-6.
- Nguyen QD, Shah S, Tatlipinar S, Do DV, Anden EV, Campochiaro PA. Bevacizumab suppresses choroidal neovascularization caused by pathological myopia. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:1368-70.
- Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin®) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2006;26:495-511.
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1419-31.

- Ruiz-Moreno JM, Amat P, Montero JA, Lugo F. Photodynamic therapy to treat choroidal neovascularization in highly myopic patients: 4 years outcome. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:792-4.
- Ruiz-Moreno JM, Gómez-Ulla F, Montero JA, Ares S, López-López F, Rodríguez M, Fernández M. Intravitreal bevacizumab to treat subfoveal choroidal neovascularization in highly myopic eyes: short-term results. *Eye*. 2009;23:334-8.
- Ruiz-Moreno JM, Montero JA, Gómez-Ulla F, Ares S. Intravitreal bevacizumab to treat subfoveal choroidal neovascularization in highly myopic eyes: one year outcome. *Br J Ophthalmol*. 2009;93:448-51.
- Ruiz-Moreno JM, Montero JA, Gómez-Ulla F. Photodynamic therapy may worsen the prognosis of highly myopic choroidal neovascularization treated by intravitreal bevacizumab. *Brit J Ophthalmol*. En prensa.
- Sakaguchi H, Ikuno Y, Gomi F, Kamei M, Sawa M, Tsujikawa M, et al. Intravitreal injection of bevacizumab for choroidal neovascularization associated with pathological myopia. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:161-5.
- Silva RM, Ruiz-Moreno JM, Nascimento J, Carneiro A, Rosa P, Barbosaa A, et al. Short-term efficacy and safety of intravitreal ranibizumab for myopic choroidal neovascularization. *Retina*. 2008;28:1117-23.
- Spaide RF, Laud K, Fine HF, Klancnik Jr JM, Meyerle CB, Yannuzzi LA, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina*. 2006;26:383-90.
- Tewari A, Dhalla MS, Apte RS. Intravitreal bevacizumab for treatment of choroidal neovascularization in pathologic myopia. *Retina*. 2006;26:1093-4.
- Tong JP, Chan WM, Liu DT, et al. Aqueous humor levels of vascular endothelial growth factor and pigment epithelium-derived factor in polypoidal choroidal vasculopathy and choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2006;141:456-62.
- Wu PC, Chen YJ. Intravitreal injection of bevacizumab for myopic choroidal neovascularization: 1-year follow-up. *Eye*. 2009. Epub ahead of print.
- Yamamoto I, Rogers AH, Reichel E, Yates PA, Duker JS. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) as treatment for subfoveal choroidal neovascularization secondary to pathological myopia. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:157-60.

ANTI-VEGF EN LAS ENFERMEDADES INFLAMATORIAS

Alfredo Adán Civera y Laura Pelegrín Colás

INTRODUCCIÓN

Las uveítis son la tercera causa de ceguera legal en países desarrollados y su incidencia máxima se sitúa en los 30-40 años (Suttorp et al, 1996; Rothova, 1996). A pesar del correcto control de la inflamación intraocular, un porcentaje significativo de pacientes presenta complicaciones secundarias a la inflamación intraocular crónica en forma de edema macular quístico (EMQ), neovascularización coroidea (NVC) o neovascularización retiniana. La incidencia de estas complicaciones difiere en relación con la etiología, el tipo y la localización anatómica de la uveítis, aunque se asocia con mayor frecuencia a las formas de localización posterior, y en el caso de la neovascularización retiniana, a las pars planitis. En la etiopatogenia tanto del EMQ como de la NVC se ha involucrado el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). En relación con el tratamiento de estas complicaciones, descritas como secundarias a las uveítis mayormente posteriores, se han publicado trabajos en la literatura científica que contemplan la posibilidad de tratarlas con fármacos anti-VEGF.

TRATAMIENTO CON ANTI-VEGF DE LA NEOVASCULARIZACIÓN RETINIANA EN LA UVEÍTIS

La neovascularización retiniana puede asociarse a cualquier tipo de uveítis posterior o panuveítis crónicas, pero se asocia de manera especial a la pars planitis o uveítis intermedia idiopática (Felder et al, 1982), sarcoidosis (Doxanas et al, 1980), enfermedad de Behçet (Verity et al, 1999) y vasculitis retinianas de diversas etiologías, entre ellas, la enfermedad de Eales (Eller et al, 1998). La neovascularización en estos pacientes es debida a dos causas principales: secundaria a la inflamación crónica y vasculitis obliterativas que provocan isquemia (Kuo et al, 2000). Estos dos factores condicionan la liberación de mediadores proangiogénicos capaces de inducir la síntesis de estos vasos anómalos (Adamis et al, 2005). La neovascularización en los pacientes con uveítis puede afectar a diferentes tejidos oculares, pero suele afectar con más frecuencia a la retina y el nervio óptico (Kuo et al, 2000). Las opciones terapéuticas para el tratamiento de la neovascularización retiniana pueden ser desde el control de la enfermedad de base con corticoides y/o tratamiento inmunomodulador

(Kuo et al, 2000), la realización de fotocoagulación retiniana (FCG) con láser argón en áreas isquémicas (Kuo et al, 2000) hasta el tratamiento de la retinopatía diabética o la utilización de tratamientos más recientes, como la inyección intravítrea de fármacos con acción anti-VEGF que han sido probados en pacientes con retinopatía diabética proliferante con éxito (Spaide et al, 2006). Otros autores han publicado el tratamiento de 11 pacientes con neovascularización papilar y extrapapilar con bevacizumab intravítreo (Mansour et al, 2008). El 63,6% de los pacientes presentó una regresión total de los neovasos y un 36,4%, una regresión parcial. En el caso de la enfermedad de Eales, se presenta con una periflebitis que desarrolla una vasculitis oclusiva con una isquemia retiniana extensa que provoca la liberación de factores proangiogénicos. En el tratamiento de esta neovascularización retiniana se han publicado casos de mejoría tras la inyección única de bevacizumab intravítreo sin la necesidad de FCG adyuvante en algunos pacientes (Kumar et al, 2007; Chanaana et al, 2009). Se ha descrito (Kurup et al, 2009) también el uso de bevacizumab intravítreo con éxito en pacientes con neovascularización retiniana afectados de panuveítis por sarcoidosis, y en pacientes con vasculitis retiniana secundaria a lupus eritematoso sistémico.

TRATAMIENTO CON ANTI-VEGF EN LA NEOVASCULARIZACIÓN COROIDEA EN LA UVEÍTIS

La NVC es una complicación conocida en pacientes con uveítis posteriores y panuveítis (Perentes et al, 2005). Representa una complicación frecuente en la coroidopatía punteada interna (PIC) (Brown et al, 1996), la coroiditis serpiginosa y la coroiditis multifocal idiopática (Macular Photocoagulation Study Group, 1991), entre otras. La etiopatogenia de la NVC en estos pacientes ha sido investigada y publicada por varios autores, y la presencia de una alteración en la membrana de Bruch debido a la inflamación coroidea y la presencia del VEGF han sido demostrados como factores presentes

en el desarrollo y la progresión de la NVC. Los tratamientos disponibles hasta el momento para el tratamiento de la NVC secundaria a uveítis posteriores han sido descritos por varios autores, pudiendo realizarse tratamiento con láser argón (Macular Photocoagulation Study Group, 1991), terapia fotodinámica (TFD) (Leslie et al, 2007; Lim et al, 2006; Nowilaty et al, 2006), administración de corticoides locales o sistémicos (Martidis et al, 1999), extracción quirúrgica de la membrana neovascular o translocaciones maculares (Breger et al, 1997), todos ellos ligados a una alta tasa de recurrencias. En los últimos años se ha introducido el tratamiento con fármacos con acción anti-VEGF, como el Avastin® (Genentech, Inc., San Francisco, CA). Este fármaco, en inyección intravítrea, ha demostrado tener buenos resultados en los síndromes de puntos blancos. En este grupo de enfermedades, la PIC es la enfermedad que con más frecuencia se encuentra asociada a NVC y provoca alteraciones importantes en la agudeza visual, sobre todo en los pacientes con NVC subfoveal (Oik et al, 1984; Brown et al, 1996; Lim et al, 2005; Chan et al, 2007). En estos pacientes con NVC secundaria a PIC se han publicado buenos resultados del tratamiento intravítreo con anti-VEGF (Chan et al, 2007; Adán et al, 2007) (fig. 14-1 A-D). Del mismo modo, se han publicado varios casos de NVC secundaria a coroiditis multifocal tratados con éxito con una mejoría de la agudeza visual con bevacizumab intravítreo (Chan et al, 2008; Fine et al, 2009). La NVC de los pacientes afectados de uveítis posteriores o panuveítis, en contraste con otras formas de NVC como la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), presentan una rápida regresión tras tan sólo una dosis intravítrea de bevacizumab (fig. 14-2 A-D). Además, presentan una mejoría media de la agudeza visual de más de 2 líneas y una normalización del grosor y el perfil foveal. Estos buenos resultados se cree que son debidos al menor tamaño y al carácter clásico de la NVC secundaria a uveítis, al efecto angiostático de los corticoides sistémicos o perioculares que actúan como coadyuvantes para la inflamación, y al mejor estado del epitelio pigmentario de estos pacientes, ya que suelen ser más jóvenes (Mansour et

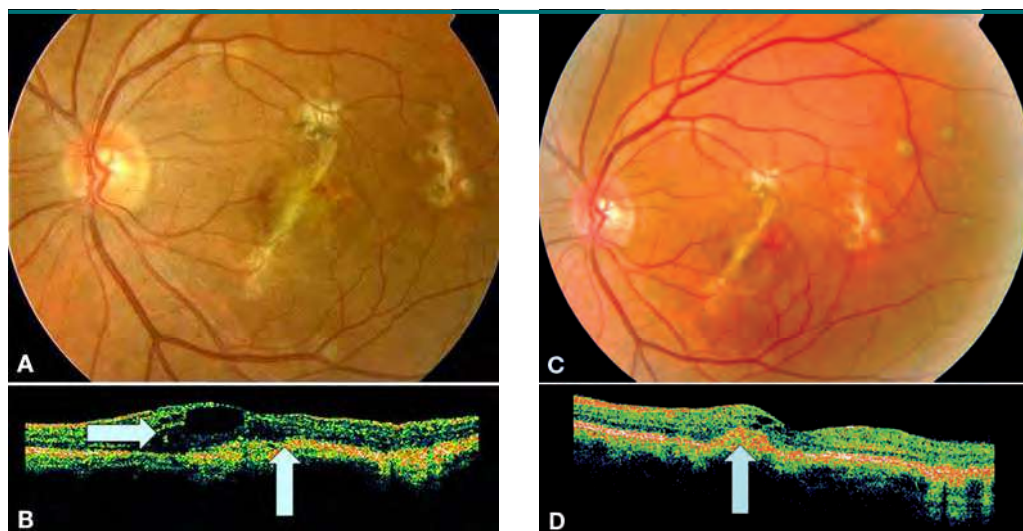


Figura 14-1. **A**, paciente diagnosticada de corioidopatía punteada interna que presenta una membrana neovascular subfoveal activa con lesiones coroideas inactivas antes del tratamiento intravítreo. **B**, en la tomografía de coherencia óptica (OCT) se observa una lesión subretiniana hiperreflectiva que corresponde a la neovascularización coroidea (NVC). **C**, retinografía de la paciente con corioidopatía punteada interna (PIC) que muestra una reducción de la lesión subfoveal después de una semana de la inyección intravítrea con bevacizumab. **D**, en la OCT se observa una reducción del fluido subretiniano.

al, 2008). En resumen, los hallazgos en series cortas de casos publicadas, así como la serie de 99 casos publicados (Mansour et al, 2008) con un seguimiento de 2 años, indican que el tratamiento con fármacos anti-VEGF parece ser superior a los tratamientos previamente expuestos, con una mejoría de la agudeza visual de al menos 2 líneas y escasas complicaciones.

TRATAMIENTO CON ANTI-VEGF EN EL EDEMA MACULAR UVEÍTICO

El EMQ es la causa más frecuente de pérdida de agudeza visual en los pacientes con inflamación intraocular, sobre todo asociada a uveítis posteriores, panuveítis y uveítis intermedias (Markomichelais et al, 2004). La patogenia del EMQ no está del todo clara, aun-

que de forma general es el resultado de la disfunción y/o la lesión de la barrera hemato-retiniana interna o externa. Se han involucrado en su etiopatogenia a varias citocinas inflamatorias (Guex-Crosier, 1999), aunque otros factores, como el VEGF, han sido hallados en concentraciones elevadas en el humor acuoso de pacientes con EMQ uveítico (Fine et al, 2001), en comparación con los pacientes con uveítis que no presentaban EMQ. El VEGF es un factor proangiogénico sintetizado por las células retinianas, el epitelio pigmentario de la retina y las células endoteliales, que aumenta la permeabilidad vascular a través de la proteínas C isoforma β (Guex-Crosier, 1999). El tratamiento médico del EMQ uveítico, hasta el momento, incluye como fármacos de primera línea los corticoides administrados por vía sistémica, periocular o intraocular, como el acetónido de triam-

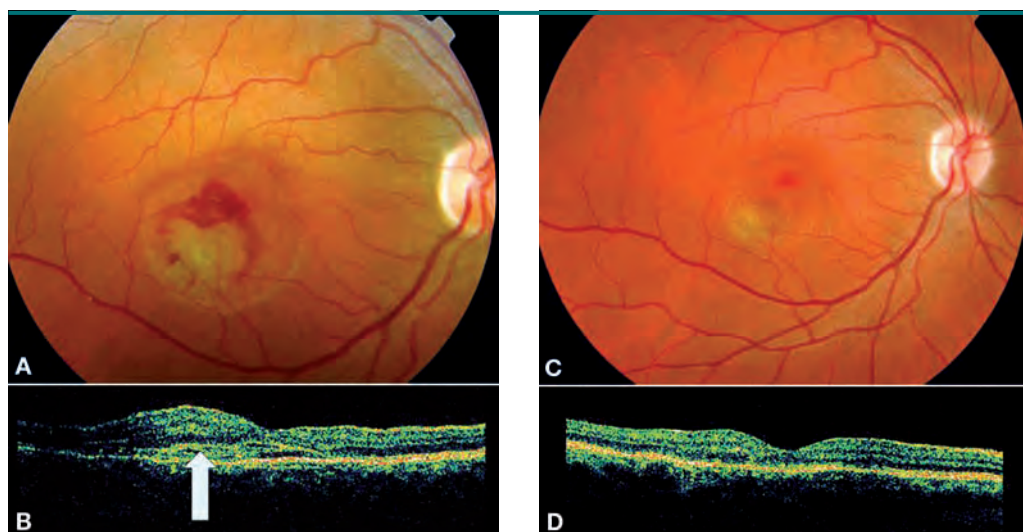


Figura 14-2. **A**, retinografía de paciente diagnosticado de histoplasmosis presuntiva ocular con una membrana neovascular, hemorragia y desprendimiento seroso asociado antes del tratamiento intravítreo. **B**, en la tomografía de coherencia óptica (OCT) se observa la presencia de la neovascularización coroidea (NVC) con fluido subretiniano. **C**, retinografía del paciente 3 meses después de la inyección intravítrea de bevacizumab en la que se observa la reabsorción de la hemorragia y el fluido subretiniano con presencia de fibrosis de la NVC. **D**, la OCT muestra la reabsorción completa del fluido subretiniano.

cinolona (Trigon depot®) (Maca et al, 2009). Más recientemente se han publicado series que muestran la eficacia de fármacos de acción anti-VEGF para el tratamiento del EMQ uveítico, en concreto, el bevacizumab (Avastin®, Genentech Inc., San Francisco, CA) y el ranibizumab (Lucentis®, Genentech Inc., San Francisco, California, Estados Unidos) mediante inyección intravítrea. Varios autores han publicado series retrospectivas para la utilización de bevacizumab para el tratamiento del EMQ refractario al tratamiento convencional. Cordero Coma et al (2007), con una única inyección en 13 pacientes, y Mackensen et al (2008), con una única inyección en 11 ojos de 10 pacientes, presentan buenos resultados anatómicos y visuales con una duración de 3 meses. Otras series retrospectivas (Cervantes-Castañeda et al, 2009) con 1 año de seguimiento coinciden con estos resultados,

pero en la mayoría de los casos el efecto es transitorio, limitándose a 6-8 semanas, y se requieren nuevas aplicaciones (Fine et al, 2001). Otras series más recientes publicadas (Acharya et al, 2009) muestran buenos resultados para el tratamiento del EMQ con tres inyecciones de 0,5 ml de ranibizumab intravítrea durante tres meses consecutivos. Éste es el único estudio prospectivo publicado en el que se muestran buenos resultados de agudeza visual en un plazo de seguimiento de 6 meses en pacientes con EMQ uveítico refractario a otros tratamientos diferentes de los fármacos anti-VEGF. Todas estas series presentan una mejoría, tanto anatómica en cuanto a la morfología y el grosor macular, como de la agudeza visual. Sin embargo, la publicación de estudios retrospectivos con pocos pacientes y falta de estudios comparativos entre estos dos fármacos no determina la superiori-

dad de un fármaco frente al otro. En resumen, si comparamos el uso de bevacizumab frente a ranibizumab para el tratamiento del EMQ uveítico, el nivel de las pruebas científicas clí-

nicas es el mismo (Gaudio, 2009), así que serían necesarios estudios comparativos para determinar si hay diferencias entre estos dos fármacos.

Bibliografía recomendada

- Acharya NR, Hong KC, Lee SM. Ranibizumab for refractory uveitis-related macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2009;148:303-9.
- Adamis PA, Shima DT. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina*. 2005;25:111-8.
- Adán A, Mateo C, Navarro R, Bitrian E, Casaroli-Marano RP. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) injection as primary treatment of inflammatory choroidal neovascularization. *Retina*. 2007;27:1180-6.
- Breger AS, Conway M, del Priore LV, et al. Submacular surgery for subfoveal choroidal neovascular membranes in patients with presumed ocular histoplasmosis. *Arch Ophthalmol*. 1997;115:991-6.
- Brown J Jr, Folk JC, Reddy CV, Kimura AE. Visual prognosis of multifocal choroiditis, punctate inner choroidopathy, and the diffuse subretinal fibrosis syndrome. *Ophthalmology*. 1996;103:1100-5.
- Cervantes-Castañeda RA, Giuliani GP, Gallagher MJ, Yilmaz T, Macdonell RE, Quinones K, et al. Intravitreal bevacizumab in refractory uveitic macular edema: one-year follow-up. *Eur J Ophthalmol*. 2009;19:622-9.
- Chanana B, Azad RV, Patwardhan S. Role of intravitreal bevacizumab in the management of Eales' disease. *Int Ophthalmol*. 2009. Epub ahead of print.
- Chan WM, Lai TM, Liu DT, Lam DS. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) for choroidal neovascularization secondary to central serous chorioretinopathy, secondary to punctate inner choroidopathy, or of idiopathic origin. *Am J Ophthalmol*. 2007;143:977-83.
- Chang LK, Spaide RF, Brue C, et al. Bevacizumab treatment for subfoveal choroidal neovascularization from causes other than age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol*. 2008;126:941-5.
- Chew EY, Crawford J. Sympathetic ophthalmia and choroidal neovascularization. Case report. *Arch Ophthalmol*. 1988;106:1507-8.
- Cordero Coma M, Sobrin L, Onal S, Christen W, Foster CS. Intravitreal bevacizumab for treatment of uveitic macular edema. *Ophthalmology*. 2007;114:1574-9.
- Doxanas MT, Kelley JS, Prout TE. Sarcoidosis with neovascularization of the optic nerve head. *Am J Ophthalmol*. 1980;90:347-51.
- Eller AW, Bontempo FA, Faruki H, et al. Peripheral retinal neovascularization (Eales disease) associated with the factor V Leiden mutation. *Am J Ophthalmol*. 1998;126:146-9.
- Felder KS, Brockhurst FJ. Neovascular fundus abnormalities in peripheral uveitis. *Arch Ophthalmol*. 1982;100:750-4.
- Fine HF, Zhitomirsky I, Freund KB, et al. Bevacizumab (Avastin®) and ranibizumab (Lucentis®) for choroidal neovascularization in multifocal choroiditis. *Retina*. 2009;29:8-12.
- Fine HF, Baffi J, Reed GF, et al. Aqueous humor and plasma vascular endothelial growth factor in uveitis-associated cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2001;132:794-6.
- Gaudio PA. Ranibizumab for uveitic macular edema: why? *Am J Ophthalmol*. 2009;148:179-80.
- Guex-Crosier Y. The pathogenesis and clinical presentation of macular edema in inflammatory diseases. *Doc Ophthalmol*. 1999;97:297-309.
- Kumar A, Sinha S. Rapid regression of disc and retinal neovascularization in a case of Eales disease after intravitreal bevacizumab. *Can J Ophthalmol*. 2007;42:335-6.
- Kuo IC, Cunningham ET. Ocular neovascularization in patients with uveitis. *Int Ophthalmol Clin*. 2000;40:111-26.
- Kurup S, Lew J, Byrnes G, Yeh S, Nussenblatt R, Levy-Clarke G. Therapeutic efficacy of intravitreal bevacizumab on posterior uveitis complicated by neovascularization. *Acta Ophthalmol*. 2009;87:349-52.
- Leslie T, Lois N, Christopoulou D, et al. Photodynamic therapy for inflammatory choroidal neovascularization unresponsive to immunosuppression. *Br J Ophthalmol*. 2007;89:147-50.

- Lim JJ, Flaxel CJ, LaBree L. Photodynamic therapy for choroidal neovascularization secondary to inflammatory chorio-retinal disease. *Ann Acad Med Singapore*. 2006;35:198-202.
- Lim WK, Buggage RR, Nussenblatt RB. Serpiginous choroiditis. *Surv Ophthalmol*. 2005;50:231-44.
- Maca SM, Abela-Formanek C, Kiss CG, Sacu SG, Benesch T, Barisani-Asenbauer T. Intravitreal triamcinolone for persistent cystoid macular oedema in eyes with quiescent uveitis. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2009;37:389-96.
- Mackensen F, Heinz C, Becker MD, Heiligenhaus A. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) as a treatment for refractory macular edema in patients with uveitis: a pilot study. *Retina*. 2008;28:41-5.
- Macular Photocoagulation Study Group. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials. *Arch Ophthalmol*. 1991;109:1109-14.
- Mansour AM, Mackensen F, Arévalo JF, Ziemssen F, Mahendradas P, Adán A, et al. Intravitreal bevacizumab in inflammatory ocular neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2008;146:410-6.
- Markomichelais NN, Halkiadakis I, Pantelia E, et al. Patterns of macular edema in patients with uveitis. Qualitative and quantitative assessment using optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2004;111:946-53.
- Martidis A, Miller DG, Ciulla TA, et al. Corticosteroids as an antiangiogenic agent for histoplasmosis-related subfoveal choroidal neovascularization. *J Ocul Pharmacol Ther*. 1999;15:425-8.
- Nowilaty SR, Bouhamed M, Photodynamic Therapy Study Group. Photodynamic therapy for subfoveal choroidal neovascularization in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:982-6.
- Olk JR, Burgess DB, McCormick PA. Subfoveal and juxtafoveal subretinal neovascularization in the presumed ocular histoplasmosis syndrome (POHS): visual prognosis. *Ophthalmology*. 1984;91:1592-602.
- Perentes Y, Van Tran T, Sickenberg M, Herbort CP. Subretinal neovascular membranes complicating uveitis: frequency, treatments, and visual outcome. *Ocul Immunol Inflamm*. 2005;13:219-24.
- Rothova A. Causes and frequency of blindness in patients with intraocular inflammatory diseases. *Br J Ophthalmol*. 1996;80:332-6.
- Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina*. 2006;26:275-8.
- Suttorp MSA, Rothovan®. The possible impact of uveitis in blindness: a literature survey. *Br J Ophthalmol*. 1996;80:844-7.
- Verity DH, Vaughan RW, Madanat W, et al. Factor V Leiden mutation is associated with ocular involvement in Behçet's disease. *Am J Ophthalmol*. 1999;128:352-6.

Capítulo 15

FÁRMACOS ANTI-VEGF EN EL EDEMA MACULAR DIABÉTICO

Maribel López Gálvez

INTRODUCCIÓN

El edema macular (EM) constituye, en la actualidad, la principal causa de pérdida grave de visión en pacientes diabéticos, especialmente en pacientes diabéticos tipo 2, y se caracteriza por la presencia de un engrosamiento de la retina en el área macular, clínicamente visible, y que puede ir acompañado o no de exudados duros^{1,2}.

Su prevalencia es variable, situándose para la mayoría de los autores en torno al 10%, un 40% de los cuales presentan un serio compromiso del área macular central, con la consiguiente afectación de la agudeza visual³.

La fotocoagulación con láser ha sido la única opción terapéutica en los últimos años^{4,5}. Sin embargo, tras varias décadas de aplicación del láser, se ha observado que los resultados varían dependiendo del tipo de edema, y son bastante alentadores en los edemas maculares focales (fig. 15-1), decepcionantes en los edemas maculares difusos (fig. 15-2) y resultando totalmente ineficaz en los edemas traccionales (fig. 15-3), donde es preciso recurrir a la vitrectomía para resolver el cuadro.

La disparidad de resultados en función del tipo de edema y la escasa recuperación funcional obtenida con esta técnica han fomentado la búsqueda de nuevas alternativas de tratamiento

basadas en el mejor conocimiento de la patogenia de esta complicación de la enfermedad⁶.

Se trata de un proceso de etiopatogenia compleja y multifactorial⁷. El punto de partida parece ser la existencia de una hiperglucemia crónica mantenida y la consiguiente desviación del metabolismo de la glucosa desde las vías insulín dependientes a las no insulín dependientes. Esto favorece la acumulación de radicales libres, de productos finales de la glicación proteínica no enzimática y la activación de la proteín cinasa C, que pone en marcha una serie de reacciones encaminadas a la activación del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y al aumento de la permeabilidad vascular⁸. También influyen en su desarrollo la hipoxia, la isquemia retiniana y la inflamación, ya que se asocian a un aumento de la síntesis y la liberación del factor de crecimiento vascular endotelial⁷⁻¹⁰.

PAPEL DEL VEGF EN EL DESARROLLO DE LAS COMPLICACIONES OCULARES DE LA DIABETES

El VEGF es un factor proangiogénico que desempeña un papel muy significativo en la

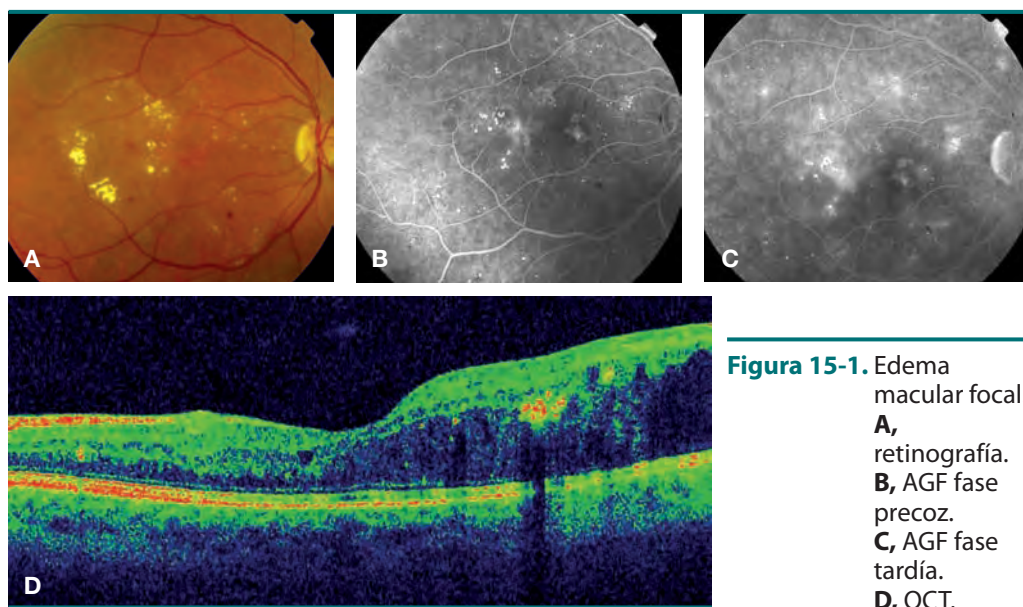


Figura 15-1. Edema macular focal. **A**, retinografía. **B**, AGF fase precoz. **C**, AGF fase tardía. **D**, OCT.

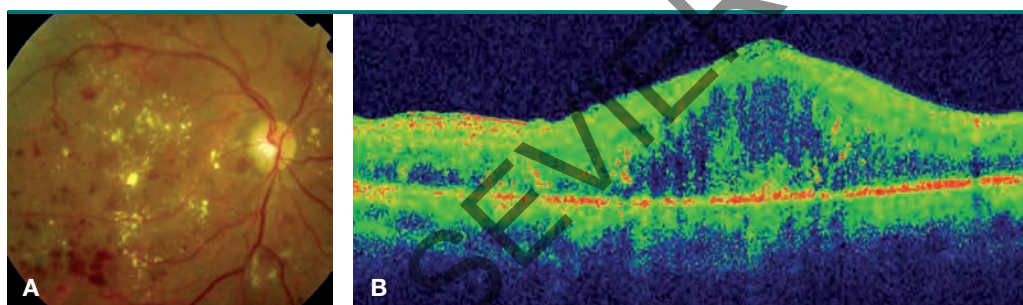


Figura 15-2. Edema macular difuso. **A**, retinografía. **B**, OCT.

fisiología de distintos procesos. En la retinopatía diabética se produce en las células del epitelio pigmentario, los pericitos y las células endoteliales de la retina en respuesta a la hipoxia causada por la alteración estructural de los capilares¹¹⁻¹³. Pertenecen a una familia de factores de crecimiento que incluye el VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D y el factor de crecimiento placentario (PDF). El VEGF-A es, sin duda, el más implicado en las complicaciones oculares de la diabetes. Puede inducir angiogénesis, aumento de la permeabilidad vascular y linfangiogénesis; además, previene

la apoptosis en células endoteliales¹². Está conformado por 8 exones y un exón alternativo del cual derivan las 9 isoformas del VEGF-A descritas en humanos. El VEGF-A se une a dos variantes del receptor III de la tirosinasa, denominadas receptores 1 y 2 del VEGF-A. Cada isoforma del VEGF-A se une a un subtipo específico de receptor que genera señales metabólicas diversas¹⁴ (fig. 15-4).

Tiene una actividad proinflamatoria que induce la expresión de la molécula de adhesión ICAM-1. De hecho, se ha detectado un aumento del recuento de leucocitos y de la in-

por la isquemia y la hiperglucemia es el objetivo de muchos de los tratamientos en investigación en el momento actual^{19,20}.

ANTIANGIOGÉNICOS Y EDEMA MACULAR

Actualmente se han puesto en marcha diversos ensayos clínicos encaminados a establecer la seguridad y la eficacia de estas moléculas en el control del edema de mácula. Todos actúan neutralizando al VEGF-A y presentan como limitación importante su corto período de acción, que obliga a la realización de inyecciones repetidas.

PEGAPTANIB SÓDICO

Aptámero formado por una única cadena de ácido ribonucleico de 28 bases unido a dos cadenas de polietilenglicol (PEG) ramificadas. Es altamente específico, se une de manera selectiva a la isoforma 165 del VEGF-A y, administrado por vía intravítrea, no es inmunogénico y se caracteriza por tener un buen perfil de seguridad²¹.

Hasta el momento actual sólo se conocen los resultados del estudio en fase II, multicéntrico y aleatorizado, diseñado para evaluar la seguridad y la eficacia de varias dosis de Macugen® en pacientes con edema macular diabético. En este estudio se incluyeron 172 pacientes que fueron aleatorizados a cuatro grupos de tratamiento (0,3; 1 y 3 mg de pegaptanib y placebo). La pauta de tratamiento consistía en la inyección intravítrea del fármaco o del placebo cada 6 semanas durante un mínimo de 12 semanas. A la semana 36, la agudeza visual media de todos los grupos tratados con pegaptanib fue mejor que la del grupo control (placebo), y esta diferencia fue estadísticamente significativa para la dosis de 0,3 mg. Se detectó también una mayor disminución del grosor retiniano en la tomografía de coherencia óptica (OCT) y una menor necesidad de fotocoagulación con láser en dicho grupo²¹.

Todo esto indica que el pegaptanib puede ser eficaz en el tratamiento del edema macular dia-

bético (EMD), aunque se necesitan estudios a más largo plazo para saber si los efectos beneficiosos persisten en el tiempo al menos 3 años (como ha demostrado la fotocoagulación focal).

RANIBIZUMAB

Es un anticuerpo monoclonal recombinante, totalmente humanizado, que actúa sobre el fragmento Fab (*antigen-binding fragment* o fragmento que se adhiere al antígeno) y neutraliza todas las isoformas biológicamente activas del VEGF-A.

Estudios preclínicos y clínicos en fase I han demostrado que el ranibizumab inhibe la permeabilidad vascular y la angiogénesis^{22,23}. En un estudio prospectivo, no aleatorizado, llevado a cabo en 10 pacientes con EMD a los que se les administraban inyecciones intravítreas de 0,5 mg de ranibizumab y se valoraba el efecto a los 7 meses, se observó que el espesor se reducía un 85% ($p < 0,05$) y que la agudeza visual mejoraba 12,3 letras²³. Además, parece tener un buen perfil de seguridad²⁴.

Actualmente, se está utilizando en algunos pacientes con edema macular diabético fuera de la indicación y hay cinco estudios multicéntricos, aleatorizados, de fase II/III (Novartis, Allergan y Genetech), que pretenden determinar la seguridad y la eficacia de este fármaco en el EMD.

El estudio RESOLVE (fase II), diseñado para valorar la seguridad y la eficacia de 2 dosis de ranibizumab (0,3 y 0,5 mg) frente a placebo en el EMD ya ha concluido y sus resultados, comunicados en el Congreso de la Academia Americana de Oftalmología (Atlanta, 2008), han sido bastante alentadores. A la semana 72, la agudeza visual media de los dos grupos tratados con ranibizumab era mejor que la del grupo control (placebo), y algo muy semejante ocurría con el espesor subfoveal. No se observaron en esta serie efectos colaterales sistémicos importantes.

Los resultados del READ 2 acaban de ser publicados²⁵. En este estudio se incluyeron 126 pacientes que fueron aleatorizados en tres grupos de tratamiento (ranibizumab 0,5 mg, láser según ETDRS o tratamiento combinado

de ranibizumab y láser). A los 6 meses, tanto los resultados en agudeza visual como de reducción del espesor retiniano fueron significativamente mejores en el grupo de pacientes tratados sólo con ranibizumab.

Los estudios en fase III RISE y RIDE (Genetech) y RESTORE (Novartis) están actualmente en marcha, por lo que habrá que esperar a que concluyan para saber qué pauta es la mejor y si la asociación al láser presenta alguna ventaja adicional.

BEVACIZUMAB

Es un anticuerpo IgG monoclonal recombinante que se une e inhibe todas las isoformas del VEGF-A, aprobado por la Food and Drug Administration para el tratamiento del cáncer metastásico de colon, no autorizado para uso oftalmológico, y que se utiliza, fuera de indicación, en oftalmología²⁶. Hay en la actualidad dos estudios con bevacizumab en pacientes con EMD. Uno de ellos es el estudio de fase II auspiciado por la Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, encaminado a determinar la dosis y los efectos relacionados con los intervalos entre dosis de bevacizumab, que ha terminado su fase de selección y se encuentra pendiente la publicación de sus resultados (www.clinicaltrials.gov).

El segundo es un estudio de fase I en el que se compara la eficacia entre inyección intravítrea de triamcinolona y la de bevacizumab en pacientes con EMD, y sus resultados se han publicado recientemente, concluyendo que una única inyección de triamcinolona ofrecía ciertas ventajas sobre la inyección de bevacizumab en el tratamiento a corto plazo del EMD refractario, específicamente referido a los cambios en el espesor retiniano central²⁷.

VEGF-TRAP

Es una proteína de fusión recombinante, análogo soluble del receptor VEGF-A, que contiene los dominios Ig2 del VEGF-R1 e Ig3 del VEGF-R2, que se fusionan a la porción Fc de la IgG 1 humana. Este compuesto es un

antagonista selectivo pero no específico del VEGF-A, ya que resulta difícil inhibir este receptor sin inhibir otros receptores como el *platelet-derived growth factor* (PDGF) y los receptores del *stem cell factor*²⁸.

Un ensayo clínico de fase I, que reúne una pequeña serie de cinco pacientes en los que se realiza inyección intravítrea de VEGF-trap²⁹, ha demostrado una buena tolerancia a corto plazo. En cuanto a la eficacia, produce una mejoría en el espesor foveolar medio ($p = 0,0625$) y la agudeza visual. En estos momentos, los estudios en fase II están en marcha y es preciso que se desarrollen para saber qué da de sí este tratamiento.

BEVASIRANIB SODIUM

Es un inhibidor de la transcripción intracelular del VEGF-A. Se encuentran en curso ensayos clínicos de este medicamento para la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), pero no se han publicado aún estudios en pacientes con EMD (www.clinicaltrials.gov).

Es un inhibidor no selectivo que actúa interfiriendo el ARN e inhibiendo la expresión de un gen específico. Sin embargo, muy recientemente se ha publicado un trabajo en un modelo experimental de NVC en ratones en el que se apunta un mecanismo de acción diferente³⁰ al describir los autores que *small inhibitory* (siARN) no dirigidos son capaces de inhibir la NVC de manera semejante a como lo hacen los siARN dirigidos específicamente contra el VEGF-A. La razón radica en la activación de un receptor celular de superficie de múltiples células endoteliales, el *toll-like receptor 3* (TLR3), incluidas las de la aorta, la dermis, el pulmón y otros tejidos, lo que los transforma en fármacos con potenciales efectos secundarios que tienen que ser estudiados.

CONCLUSIONES

No cabe duda de que los antiangiogénicos se muestran como una alternativa prometido-

ra para el control de las complicaciones oculares de la diabetes y, más concretamente, para el EMD, pero es necesario definir las dosis, la pauta y el perfil de seguridad antes de que puedan ser incluidos en los protocolos de tratamiento, y para ello es necesario que concluyan los ensayos clínicos que están en marcha. Además, es preciso determinar si pueden ser

utilizados como tratamiento único o es necesario usarlos en combinación con otros tratamientos para prolongar su efecto y evitar reacciones adversas. Estos fármacos representan una nueva era en el control del EMD, con un mayor énfasis en los tratamientos médicos conservadores y menor en los tratamientos quirúrgicos más destructivos.

Referencias bibliográficas

1. Bresnik GH. Diabetic maculopathy; a critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology*. 1983;90:1301-17.
2. Do Carmo A, Ramos P, Reis A, et al. Breakdown of the inner and outer blood retinal barrier in streptozotocin induced diabetes. *Exp Eye Res*. 1998;67:569-75.
3. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks K. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, XV: the long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology*. 1995;102:7-16.
4. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991;98 Suppl 5:766-85.
5. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1987;94:761-74.
6. Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report no. 4. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Int Ophthalmol Clin*. 1987;27:265-72.
7. Antcliff RJ, Marshall J. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. *Semin Ophthalmol*. 1999;14:223-32.
8. Aiello LP, Bursell SE, Clermont A, et al. Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective beta-isoform-selective inhibitor. *Diabetes*. 1997;46:1473-80.
9. Gillies MC, Su T, Stayt J, et al. Effect of high glucose on permeability of retinal capillary endothelium in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1997;38:635-42.
10. Inoguchi T, Battan R, Handler E, et al. Preferential elevation of protein kinase C isoform beta II and diacylglycerol levels in the aorta and heart of diabetic rats: differential reversibility to glycemic control by islet cell transplantation. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1992;89:11059-63.
11. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluids of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1994;331:1480-7.
12. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev*. 2004; 25: 581-611.
13. Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, et al. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol*. 1995;113:1538-44.
14. Olsson AK, Dimberg A, Kreuger J, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signalling-in control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006;7:359-71.
15. Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, et al. Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1999;96: 10836-41.
16. Anderson JM, Itallie CMV. Tight junctions and the molecular basis for regulation of paracellular permeability. *Am J Physiol*. 1995;269:G467-76.
17. Pfeiffer A, Spranger J, Meyer-Schwickerath R, Schatz H. Growth factor alterations in advanced diabetic retinopathy: a possible role of blood retina barrier breakdown. *Diabetes*. 1997;46 Suppl 2:S26-30.
18. Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM, et al. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2006;142:961-9.

19. Ciulla TA, Rosenfeld PJ. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for neovascular ocular diseases other than age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol*. 2009;20:166-74.
20. Khurana RN, Do DV, Nguyen QD. Anti-VEGF therapeutic approaches for diabetic macular edema. *Int Ophthalmol Clin*. 2009;49:109-19.
21. Group MDRS. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2005;112:1747-57.
22. Campochiaro PA. Targeted pharmacotherapy of retinal diseases with ranibizumab. *Drugs Today (Barc)*. 2007;43:529-37.
23. Chun DW, Heier JS, Topping TM, Duker JS, Bankert JM. A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2006;113:1706-12.
24. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1419-31.
25. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, Do DV, Lim J, Boyer D, Abraham P, Campochiaro PA; READ-2 Study Group. Primary end point (six months) results of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2009. Epub ahead of print.
26. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:1344-9.
27. Paccola L, Costa RA, Folgosa MS, Barbosa JC, Scott IU, Jorge R. Intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for treatment of refractory diabetic macular oedema (IBEME study). *Br J Ophthalmol*. 2008;92:76-80.
28. Saishin Y, Saishin Y, Takahashi K, et al. VEGF-TRAPR1R2 suppresses choroidal neovascularization and VEGF-induced breakdown of the blood-retinal barrier. *J Cell Ph*. 2003;195:241-8.
29. Do DV, Nguyen QD, Shah SM, Browning DJ, Haller JA, Chu K, et al. An exploratory study of the safety, tolerability and bioactivity of a single intravitreal injection of vascular endothelial growth factor Trap-Eye in patients with diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2009;93:144-9.
30. Kleinman ME, Yamada K, Takeda A, Chandrasekaran V, Nozaki M, Baffi JZ, et al. Sequence and target-independent angiogenesis suppression by siRNA via TLR3. *Nature*. 2008;452:591-7.

ELSEVIER

ELSEVIER

Capítulo 16

ANTI-VEGF EN RETINOPATÍA DIABÉTICA PROLIFERATIVA

Marta Suárez-Figueroa, Susana Noval,
Inés Contreras y Carolina Arruabarrena

INTRODUCCIÓN

En pacientes con retinopatía diabética se ha demostrado que hay una correlación entre las concentraciones intraoculares de factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y el desarrollo de neovascularización (Aiello et al, 1994). Arimura et al (2009) han demostrado que la inyección intravítrea de bevacizumab previa a la vitrectomía conduce a una disminución significativa e intensa de las concentraciones intravítreas de VEGF. En un ensayo clínico aleatorizado diseñado para evaluar la eficacia del pegaptanib en el edema macular diabético se descubrió que también era capaz de inducir la regresión de neovasos ya formados (Adamis et al, 2006). Desde entonces, en múltiples publicaciones se ha descrito que los antiangiogénicos son capaces de producir la regresión completa o parcial de los neovasos en pacientes con retinopatía diabética proliferativa (RDP) (Avery et al, 2006a; Friedlander, et al 2006; Isaacs et al, 2006; Jorge et al, 2006; Arévalo et al, 2009; Jiang et al, 2008). A continuación, se describen las principales aplicaciones descritas hasta la fecha de los antiangiogénicos en el tratamiento de la RDP.

ANTI-VEGF EN COMBINACIÓN CON LA PANFOTOCOAGULACIÓN

La inyección intravítrea de antiangiogénicos puede administrarse antes o simultáneamente a la panfotocoagulación (PFC), de tal forma que controla su efecto proinflamatorio e incrementa su seguridad (Thew et al, 2009; Wasik et al, 2009). Además, se obtiene una regresión mucho más rápida de los neovasos (Tonello et al, 2008). Mason et al (2008) realizaron un estudio retrospectivo para comparar los resultados obtenidos con PFC en pacientes en los que se empleó el bevacizumab intravítreo como coadyuvante con los hallados en pacientes en los que no se utilizó. Encontraron que los ojos con PFC aislada experimentaban un incremento en el grosor foveal acompañado de una disminución de la agudeza visual, mientras que en los ojos que recibieron bevacizumab el grosor foveal disminuía, con una mejora visual significativa. Minella et al (2008) presentan resultados similares en un grupo de 15 ojos: la inyección intravítrea de bevacizumab condujo a la rápida regresión de los neovasos, sin complicaciones.

ANTI-VEGF EN LA CIRUGÍA DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA PROLIFERATIVA

Los fármacos anti-VEGF se pueden emplear como coadyuvante en la cirugía de la RDP.

Para simplificar la delaminación y segmentación al inyectarlos antes de la cirugía

La realización de una vitrectomía en un paciente con RDP puede resultar técnicamente compleja por la dificultad para extirpar las membranas fibrovasculares sin inducir el sangrado de los neovasos activos. Con la inyección intravítrea de anti-VEGF desaparecen la mayoría de los vasos y los de mayor calibre ven reducido su grosor y dejan de fugar en la angiografía fluoresceínica (fig. 16-1). Aunque este efecto es transitorio, simplifica los procedimientos de delaminación y segmentación. En muchas ocasiones permite la realización de la viscodelaminación, maniobra quirúrgica

con la que se separan la hialoides posterior y las proliferaciones fibrovasculares adheridas a la superficie retiniana con viscoelástico. Esta maniobra facilita tanto la segmentación con el vitreotomo como la visualización de los puntos de anclaje de las proliferaciones fibrovasculares a la retina, y con ello la delaminación.

Otra ventaja de la inyección prequirúrgica es que se reduce el sangrado intraquirúrgico. Cuando los neovasos regresan, el complejo fibrovascular se convierte en un tejido fibroso avascular que, en ocasiones, puede extraerse con maniobras de tracción sin necesidad de maniobras de corte. No obstante, lo más frecuente es que sea necesaria la segmentación o delaminación de las proliferaciones fibrosas porque persista una adherencia marcada a la retina. La inyección de antiangiogénicos previos a la cirugía simplifica estas maniobras porque reduce el tamaño y el número de los neovasos.

El anti-VEGF más empleado para este propósito es el bevacizumab (Avery, 2006; Chen et al, 2006; Mason et al, 2006b; Wu et al, 2008). Avery et al (2006) publicaron una serie de seis pacientes que recibieron bevacizumab entre 2 y

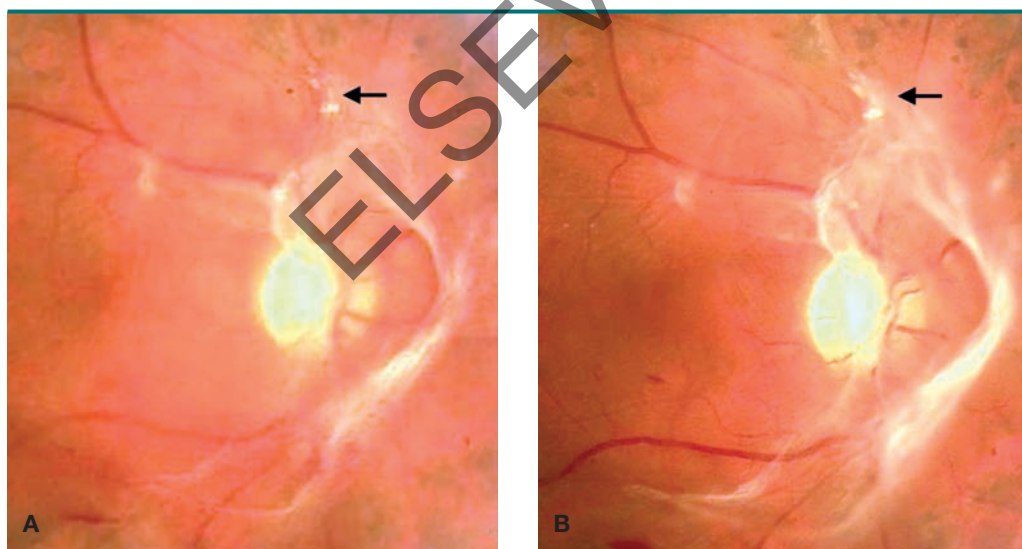


Figura 16-1. A, retinopatía diabética proliferativa previa a la inyección de anti-VEGF. Neovasos visibles sobre todo en área nasal superior de la proliferación fibrovascular (flecha). B, a los 5 días de la inyección del fármaco anti-VEGF, desaparición de los neovasos y aumento de la fibrosis (flecha).

11 días antes de la vitrectomía; en todos se registró un escaso sangrado intraquirúrgico. Recientemente, Rizzo et al (2008) han presentado un estudio prospectivo en el que han estudiado las características de la cirugía en un grupo de pacientes con RDP. Once pacientes recibieron una inyección intravítrea de bevacizumab entre 5 y 7 días antes de la cirugía, mientras que a otros 11 se les realizó directamente la vitrectomía. En el grupo de bevacizumab se redujeron de forma significativa el tiempo quirúrgico, los cambios de instrumental, el sangrado intraquirúrgico y la necesidad de emplear endodiatermia. Se consiguió la reaplicación anatómica en todos los pacientes, mientras que en el grupo de vitrectomía aislada sólo se logró en nueve. Además, únicamente en el grupo tratado se produjo una mejora de agudeza visual.

El tiempo transcurrido entre la inyección intravítrea y la cirugía vitreoretiniana presenta especial importancia porque, en pacientes con membranas fibrovasculares extensas, la regresión de los neovasos puede inducir la contracción de estas membranas y provocar o aumentar un desprendimiento de retina traccional. Arévalo et al (2008) han encontrado una incidencia del 5,2% de desprendimientos de retina traccionales tras una inyección de bevacizumab como adyuvante a la vitrectomía. El tiempo medio transcurrido entre la inyección y el desprendimiento traccional fue de 13 días. Por lo tanto, para minimizar el riesgo de esta complicación es importante programar la vitrectomía en la primera semana tras la inyección del anti-VEGF.

Por la misma razón, por el riesgo de inducir desprendimientos de retina traccionales, debe prestarse especial atención al seguimiento de los pacientes diabéticos que son tratados con antiangiogénicos por presentar una hemorragia vítrea. Aunque la hemorragia desaparezca, la tracción puede aumentar. Moradian et al (2008), en una serie de 38 ojos con RDP tratados con bevacizumab, describen dos casos de desprendimiento de retina traccional por contracción del componente fibroso. Por tanto, cuando se inyecten anti-VEGF en ojos con RDP y hemorragia vítrea, debe hacerse un seguimiento estrecho y estar preparados para

una posible vitrectomía si se demuestra la aparición de tracción retiniana progresiva.

Para reducir el riesgo de sangrado posquirúrgico al inyectarlo al final de la cirugía

Tras la vitrectomía se producen con frecuencia hemorragias vítreas recurrentes leves debido a la presencia de neovasos persistentes. Algunos autores indican que la inyección de anti-VEGF al final de la cirugía puede prevenir el sangrado de estos vasos porque induce su regresión (Romano et al, 2008). En nuestra experiencia, la frecuencia de sangrado postoperatorio en pacientes intervenidos por RDP se ha reducido. Pero esta reducción puede también guardar relación con la inyección preoperatoria de anti-VEGF, ya que los neovasos regresan y la cirugía se simplifica.

Para tratar hemorragias vítreas posquirúrgicas

En nuestra experiencia, la inyección intravítrea de anti-VEGF en pacientes con sangrado posquirúrgico logra resolver la hemorragia en la mayoría de los pacientes en menos de un mes, evitando la necesidad de futuras cirugías (fig. 16-2). Una vez que el fondo de ojo sea visible, se debe completar la PFC, de forma más extensa y confluyente, para mantener disminuidos de manera permanente los valores de VEGF. En hemorragias que ocurran inmediatamente después de la cirugía puede no ser necesario aumentar la PFC, porque los valores de VEGF se reducirán de forma definitiva una vez que el láser o la crioterapia aplicados durante la cirugía hagan su efecto.

Para el tratamiento del glaucoma neovascular

El glaucoma neovascular es una de las complicaciones más graves de la RDP que, en oca-

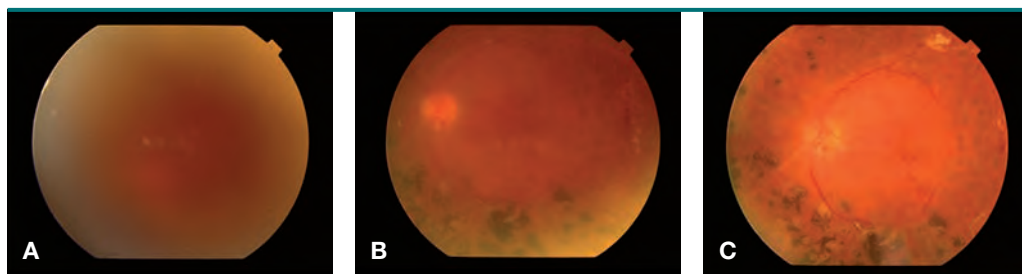


Figura 16-2. La inyección intravítrea de anti-VEGF puede conducir a la reabsorción de hemorragias vítreas en pacientes con retinopatía diabética proliferativa. **A**, hemorragia vítrea que impide la exploración del fondo de ojo. **B**, retinografía una semana después de la inyección. **C**, retinografía un mes después de la inyección.

siones, se desarrolla aun a pesar de una PFC completa. Su tratamiento es complicado y con frecuencia requiere la colocación de válvulas de drenaje. En el año 2006, varios casos publicados indicaron que los neovasos iridianos podían regresar tras la inyección intravítrea de anti-VEGF en pacientes con RDP (Avery et al, 2006; Avery et al, 2006a; Grisanti et al, 2006; Wasik, 2009). En todos los casos se produjo una regresión completa de los vasos en la primera semana, lo que permitió un mejor control de la presión intraocular con tratamiento tópico y menor dolor ocular. En series posteriores más amplias se han confirmado estos resultados (Beutel et al, 2008; Jiang et al, 2008; Oshima et al, 2006).

Antes de la era de los anti-VEGF, la única manera para lograr la regresión de los vasos del segmento anterior era la PFC, pero la probabilidad de éxito de este tratamiento no era predecible. Fernández-Vigo et al (1997) encontraron que la ablación retiniana con láser o crioterapia era efectiva en el 85% de los pacientes. Es decir, en un 15% de casos, la rubeosis de iris persistía. Por el contrario, con la inyección de anti-VEGF, los neovasos regresan en todos los pacientes a lo largo de la primera semana e, incluso, a las 24 h de la inyección (fig. 16-3). Se sabe que el tratamiento intravítreo con anti-VEGF es un tratamiento temporal y que, si no se aumenta la retinopexia con



Figura 16-3. **A**, neovasos de iris en paciente con retinopatía diabética proliferativa y glaucoma neovascular. **B**, 24 h después de la inyección de anti-VEGF intravítreo, los neovasos de iris han regresado.

el objetivo de reducir de forma permanente las concentraciones de VEGF intravítreo, los neovasos reaparecerán en un intervalo que oscila entre las 4 y las 8 semanas. Completar la PFC o aplicar crioterapia transescleral periférica es la única manera de inhibir la producción de VEGF de forma permanente. Las recurrencias también responden a nuevas inyecciones, pero el efecto siempre será transitorio.

En el glaucoma neovascular, la regresión de los neovasos puede facilitar la realización de cirugías filtrantes, con menor tiempo quirúrgico, menor riesgo de hemorragias y un tiempo de recuperación más breve. Davidorf et al (2006) publicaron un caso con rubeosis de iris extensa a pesar de la PFC. Tras la inyección de bevacizumab intravítreo, la regresión de los neovasos permitió la realización de una trabe-

culectomía sin complicaciones. Mason et al (2006a) describieron la implantación de una válvula de drenaje, y Gupta et al (2009) publicaron una serie de pacientes en los que se realizaron trabeculectomías sin complicaciones intraquirúrgicas y con controles tensionales adecuados obtenidos tras la inyección prequirúrgica de bevacizumab.

En resumen, la combinación de tratamientos anti-VEGF con la cirugía vitreorretiniana en pacientes con RDP ha simplificado las técnicas quirúrgicas y ha mejorado sus resultados. Aunque son necesarios estudios con un seguimiento más largo para determinar si los fármacos anti-VEGF tienen efectos adversos a largo plazo, en la actualidad, constituyen una herramienta muy útil para el cirujano vitreorretiniano.

Bibliografía recomendada

- Adamis AP, Altaweel M, Bressler NM, Cunningham ET Jr, Davis MD, Goldbaum M, et al. Changes in retinal neovascularization after pegaptanib (Macugen®) therapy in diabetic individuals. *Ophthalmology*. 2006;113:23-8.
- Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1994;331:1480-7.
- Arévalo JF, Maia M, Flynn HW Jr, Saravia M, Avery RL, Wu L, et al. Tractional retinal detachment following intravitreal bevacizumab (Avastin®) in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:213-6.
- Arévalo JF, Wu L, Sánchez JG, Maia M, Saravia MJ, Fernández CF, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) for proliferative diabetic retinopathy: 6-months follow-up. *Eye*. 2009;23:117-23.
- Arimura N, Otsuka H, Yamakiri K, Sonoda Y, Nakao S, Noda Y, et al. Vitreous mediators after intravitreal bevacizumab or triamcinolone acetonide in eyes with proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2009;116:921-6.
- Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2006;113:1695.e1-1695.e15.
- Avery RL. Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal bevacizumab (Avastin®) treatment. *Retina*. 2006a;26:352-4.
- Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2006b;113:1695-15.
- Beutler J, Peters S, Luke M, Aisenbrey S, Szurman P, Spitzer MS, et al. Bevacizumab as adjuvant for neovascular glaucoma. *Acta Ophthalmol*. Epub ahead of print.
- Chen E, Park CH. Use of intravitreal bevacizumab as a preoperative adjunct for tractional retinal detachment repair in severe proliferative diabetic retinopathy. *Retina*. 2006;26:699-700.
- Davidorf FH, Mouser JG, Derick RJ. Rapid improvement of rubeosis iridis from a single bevacizumab (Avastin®) injection. *Retina*. 2006;26:354-6.
- Fernández-Vigo J, Castro J, Macarro A. Diabetic iris neovascularization. Natural history and treatment. *Acta Ophthalmol Scand*. 1997;75:89-93.
- Friedlander SM, Welch RM. Vanishing disc neovascularization following intravitreal bevacizumab (Avastin®) injection. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:1365.

- Grisanti S, Biester S, Peters S, Tatar O, Ziemssen F, Bartz-Schmidt KU. Intracameral bevacizumab for iris rubeosis. *Am J Ophthalmol*. 2006;142:158-60.
- Gupta V, Jha R, Rao A, Kong G, Sihota R. The effect of different doses of intracameral bevacizumab on surgical outcomes of trabeculectomy for neovascular glaucoma. *Eur J Ophthalmol*. 2009;19:435-41.
- Isaacs TW, Barry C. Rapid resolution of severe disc new vessels in proliferative diabetic retinopathy following a single intravitreal injection of bevacizumab (Avastin®). *Clin Experiment Ophthalmol*. 2006;34:802-3.
- Jiang Y, Liang X, Li X, Tao Y, Wang K. Analysis of the clinical efficacy of intravitreal bevacizumab in the treatment of iris neovascularization caused by proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2008. Epub ahead of print.
- Jorge R, Costa RA, Calucci D, Cintra LP, Scott IU. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) for persistent new vessels in diabetic retinopathy (IBEPE study). *Retina*. 2006;26:1006-13.
- Mason JO, Albert MA, Mays A, Vail R. Regression of neovascular iris vessels by intravitreal injection of bevacizumab. *Retina*. 2006a;26:839-41.
- Mason JO, Nixon PA, White MF. Intravitreal injection of bevacizumab (Avastin®) as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2006b;142:685-8.
- Mason JO III, Yunker JJ, Vail R, McGwin G Jr. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) prevention of panretinal photocoagulation-induced complications in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. *Retina*. 2008;28:1319-24.
- Minnella AM, Savastano CM, Ziccardi L, Scupola A, Falsini B, Balestrazzi E. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) in proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol*. 2008;86:683-7.
- Moradian S, Ahmadi H, Malihi M, Soheilian M, Dehghan MH, Azarmina M. Intravitreal bevacizumab in active progressive proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246:1699-705.
- Oshima Y, Sakaguchi H, Gomi F, Tano Y. Regression of iris neovascularization after intravitreal injection of bevacizumab in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2006;142:155-7.
- Rizzo S, Genovesi-Ebert F, Di BE, Vento A, Miniaci S, Williams G. Injection of intravitreal bevacizumab (Avastin®) as a preoperative adjunct before vitrectomy surgery in the treatment of severe proliferative diabetic retinopathy (PDR). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246:837-42.
- Romano MR, Gibran SK, Marticorena J, Wong D, Heimann H. Can a preoperative bevacizumab injection prevent recurrent postvitrectomy diabetic vitreous haemorrhage? *Eye*. 2009;23:1698-701.
- Thew M. Rapid resolution of severe retinal neovascularization in proliferative diabetic retinopathy following adjunctive intravitreal bevacizumab (Avastin®). *Clin Exp Optom*. 2009;92:34-7.
- Tonello M, Costa RA, Almeida FP, Barbosa JC, Scott IU, Jorge R. Panretinal photocoagulation versus PRP plus intravitreal bevacizumab for high-risk proliferative diabetic retinopathy (IBeHi study). *Acta Ophthalmol*. 2008;86:385-9.
- Wasik A, Song HF, Grimes A, Engelke C, Thomas A. Bevacizumab in conjunction with panretinal photocoagulation for neovascular glaucoma. *Optometry*. 2009;80:243-8.
- Wu L, Martínez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, Arevalo JF, Berrocal MH, Farah ME, et al. 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;246:81-7.

ANTI-VEGF EN LAS OCLUSIONES VENOSAS RETINIANAS

Enrique Cervera Taulet

CONCEPTOS SOBRE OCLUSIONES VASCULARES VENOSAS RETINIANAS

Las oclusiones venosas retinianas son uno de los problemas en oftalmología que despierta un mayor interés: son la afección vascular retiniana más frecuente tras la retinopatía diabética (Wong, 1997; Klein et al, 2008). Aunque el tratamiento ideal sería aquel que evitara la oclusión y, por tanto, el desarrollo de complicaciones, los tratamientos en la actualidad van dirigidos a tratar éstas: el edema macular y la neovascularización.

¿HAY UNA BASE RACIONAL PARA EL USO DE FÁRMACOS ANTI-VEGF EN EL TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES ASOCIADAS A LAS OCLUSIONES VASCULARES VENOSAS RETINIANAS?

El éxito de los tratamientos anti-VEGF (antifactor de crecimiento endotelial vascular) en

la degeneración macular neovascular ha estimulado la investigación de estrategias terapéuticas similares para otras enfermedades oculares exudativas, entre las que se incluyen las oclusiones vasculares venosas retinianas. La afectación del drenaje venoso como consecuencia del proceso oclusivo condicionaría diversos cambios fisiopatológicos (aumento de la presión capilar y su permeabilidad, exudación, edema) que en última instancia provocan el desarrollo de hipoxia e incremento de los valores de VEGF. Las concentraciones intravítreas del VEGF son más elevadas que en otras enfermedades vasculares (Aiello et al, 1994; Noma et al, 2006) y la gravedad de los hallazgos en la oclusión de la vena retiniana central (OVR) son proporcionales a los valores intravítreos de VEGF (Boyd et al, 2002). Además, Tolentino (1996) reveló, en un estudio con primates, que la inyección intravítrea aislada de VEGF da lugar a los cambios observados en las oclusiones vasculares retinianas, dilatación venosa, tortuosidad vascular, hemorragias, exudados y áreas de isquemia. Por tanto, el uso de fármacos que produzcan inhibición del VEGF parece razonable en el tratamiento de esta enfermedad vascular.

FÁRMACOS ANTI-VEGF Y EDEMA MACULAR SECUNDARIO A OCLUSIONES VASCULARES VENOSAS RETINIANAS

Bevacizumab (Avastin®)

La oclusión de la vena central fue de las primeras enfermedades tratadas con bevacizumab intravítreo (Rosenfeld et al, 2005). Desde entonces, se han publicado numerosos estudios en pacientes con oclusiones venosas de rama (OVR), oclusiones hemirretinianas y de vena central de la retina (OVCR) (tabla 17-1).

Durante los años 2006 y 2007, comienzan a aparecer las primeras series de pacientes con edema macular secundario a oclusiones vasculares venosas tratados con bevacizumab. Iturralde (2006) y Costa (2007), con series de 16 y 7 pacientes, respectivamente, logran mejorías significativas de la agudeza visual por encima del 85% de los pacientes, con 3 y 6 meses de seguimiento, respectivamente.

Posteriormente han ido apareciendo de forma progresiva series con períodos de seguimiento más largo (de 1 año), en general con buenos resultados anatómicos y funcionales (Gregori et al, 2009; Hoeh et al, 2009), con mejoras de agudeza visual de alrededor de 15 letras ETDRS y reducción del espesor retiniano central de $300 \pm 150 \mu\text{m}$ (fig. 17-1).

En cuanto a los efectos adversos asociados, Matsumoto (2007) describe por primera vez reaparición del edema macular tras el tratamiento con bevacizumab (fig. 17-2). Por otro lado, localmente, está todavía por definir en qué medida las inyecciones repetidas de Avastin® afectan el desarrollo normal de colaterales. Prager et al (2009) no observan modificaciones en el componente isquémico de la oclusión vascular, y Prilinger et al (2007) y Costa et al (2007) obtienen mejoría en pacientes con componente isquémico. Nosotros hemos descrito un paciente con oclusión de vena central y componente isquémico en el que, tras tratamiento con dos inyecciones de Avastin® intravítreo, el componente isquémico de la mácula aumentó, condicionando un mayor

deterioro visual (fig. 17-3). Por tanto, éste todavía debe ser un parámetro que futuros estudios deberán aclarar.

Ranibizumab (Lucentis®)

No son excesivas las publicaciones en relación al tratamiento mediante ranibizumab y oclusiones vasculares retinianas (tabla 17-2) aunque, en general, los resultados muestran beneficios anatómicos y funcionales (fig. 17-4).

Spaide et al (2009), en 20 ojos de 20 pacientes con edema macular secundario a oclusión de vena central, con una media de 8,5 inyecciones y un período de seguimiento de 12 meses, consiguen un descenso medio del espesor macular central de alrededor de $370 \mu\text{m}$, y una mejora de la agudeza visual media de 20 letras ETDRS (el 94% mostraba estabilización o mejoría), sin que hubiera correlación entre ambos parámetros diagnósticos. Además, y según los propios autores, no afectó al desarrollo de colaterales.

Pieramici et al (2008), con un menor número de ojos estudiados con edema macular secundario a oclusión de vena central ($n = 10$), con menor número de inyecciones de media por paciente (4,5) y un menor período de seguimiento (9 meses), describen una mejora media de agudeza visual de 1 ± 24 letras comparado con la basal (con un 30% de los pacientes que ganaron ≥ 15 letras) y una reducción media del espesor retiniano central de $119 \pm 153 \mu\text{m}$. Además, describen recurrencias del edema en 2 de los 10 pacientes que inicialmente habían respondido al tratamiento pautado.

Rouvas et al (Rouvas, 2009) con un período de seguimiento de 12 meses sobre 12 pacientes y con una media de 7,4 inyecciones, obtuvieron al final del seguimiento una reducción del espesor retiniano central desde 480 ± 166 hasta $230 \pm 33 \mu\text{m}$, y ocho ojos mejoraron la agudeza visual más de 15 letras, no modificándose el estado de perfusión en aquellos casos sin componente isquémico.

Alfaro et al (2008) en ARVO 2008, en pacientes con oclusión de rama y edema macular quístico ($n = 11$) obtienen, tras una media de 7 inyecciones, una mejora de agudeza vi-

Tabla 17-1. Bevacizumab y oclusiones vasculares retinianas

Autor	N.º de ojos	Tipo de OVR	AV previa	AV final	OCT previa	OCT final	Período de seguimiento	N.º de inyecciones
Iturralde	16	OVC	20/600	20/138	887 µm	372 µm	12 semanas	2,8 (1,25 mg)
Rabena	27	OVC	20/200	20/100	478 µm	332 µm	24 semanas	2 (1,25 mg)
Costa	12	5 OVC 2 OVH	20/320	20/100	730 µm	260 µm	25 semanas	2 (2 mg)
Ferrara	6	OVC	20/428	20/53	809 µm	190 µm	48 semanas	5,8 (1,25 mg)
Priglinger	46	OVC	20/250	20/80	535 µm	323 µm	24 semanas	2,95 (1,25 mg)
Kreutzer	34	OVR	20/123	20/63	474 µm	316 µm	24 semanas	2,9 (1,25 mg)
Günduz	12	OVR	20/163	20/76	507 µm	322 µm	40 semanas	4 (1,25 mg)
Jaissle	23	OVR	20/63	20/32	395 µm	255 µm	48 semanas	2,4 (1,25 mg)
Rensch	25	OVC	20/200	20/100	530 µm	346 µm	24 semanas	3 (1,50 mg)

AV, Agudeza visual; OCT, tomografía de coherencia óptica; OV, oclusión venosa; OVC, oclusión vena central; OVR, oclusión vena de rama; OVH, oclusión de venas hemisféricas.

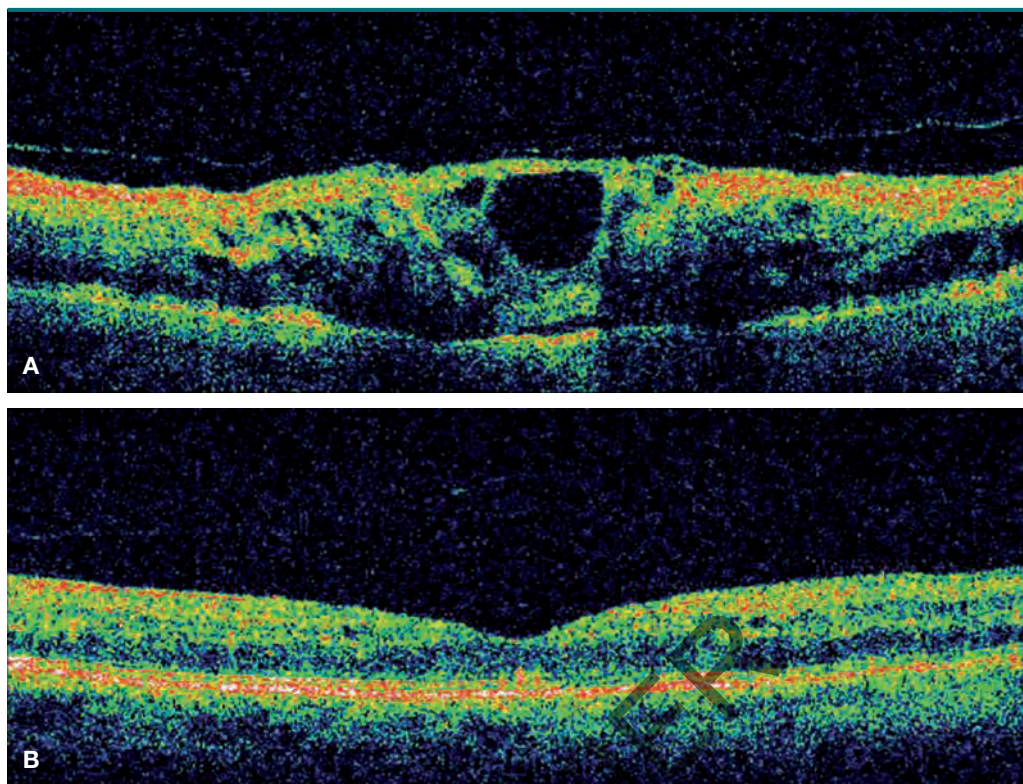


Figura 17-1. Paciente con edema macular secundario a oclusión de vena central de la retina tratado con bevacizumab intravítreo. **A**, en situación basal, su agudeza visual era de 20/63. **B**, tras dos inyecciones intravítreas de bevacizumab, la agudeza visual mejora a 20/20 y se resuelve el edema macular tomográfico.

sual de ganancia media $16,2 \pm 11,4$ letras ET-DRS y una reducción media del espesor central de la retina de $167,9 \pm 244,7 \mu\text{m}$.

En general, estas series ponen de manifiesto efectos beneficiosos del uso de ranibizumab en el tratamiento de las oclusiones vasculares retinianas de vena central con edema macular. Otras conclusiones que pueden extraerse son: en primer lugar, que la pauta más razonable es una dosis de ataque de 3 inyecciones, y luego, según evolución clínica; en segundo lugar, que se producen recurrencias o reapariciones del edema macular; y en tercer lugar, que parece que el tratamiento con ranibizumab no afecta el desarrollo de colaterales ni aumenta la incidencia de formas isquémicas. De cualquier

forma, serán estudios más amplios y ensayos aleatorizados los que en un futuro nos aporten mucha más luz sobre su uso. En el último congreso de la American Academy of Ophthalmology, celebrado en San Francisco (California, EE.UU.) en octubre de 2009, se dieron a conocer los resultados preliminares de los ensayos clínicos BRAVO y CRUISE. El estudio BRAVO se ha realizado en 397 casos de oclusión de rama venosa retiniana aleatorizados a recibir ranibizumab 0,3 mg, ranibizumab 0,5 mg o inyección simulada. El protocolo del estudio estaba basado en inyecciones mensuales fijas durante los 6 primeros meses y después a demanda, con la posibilidad de terapia de rescate con láser. A los 6 meses, el porcentaje de

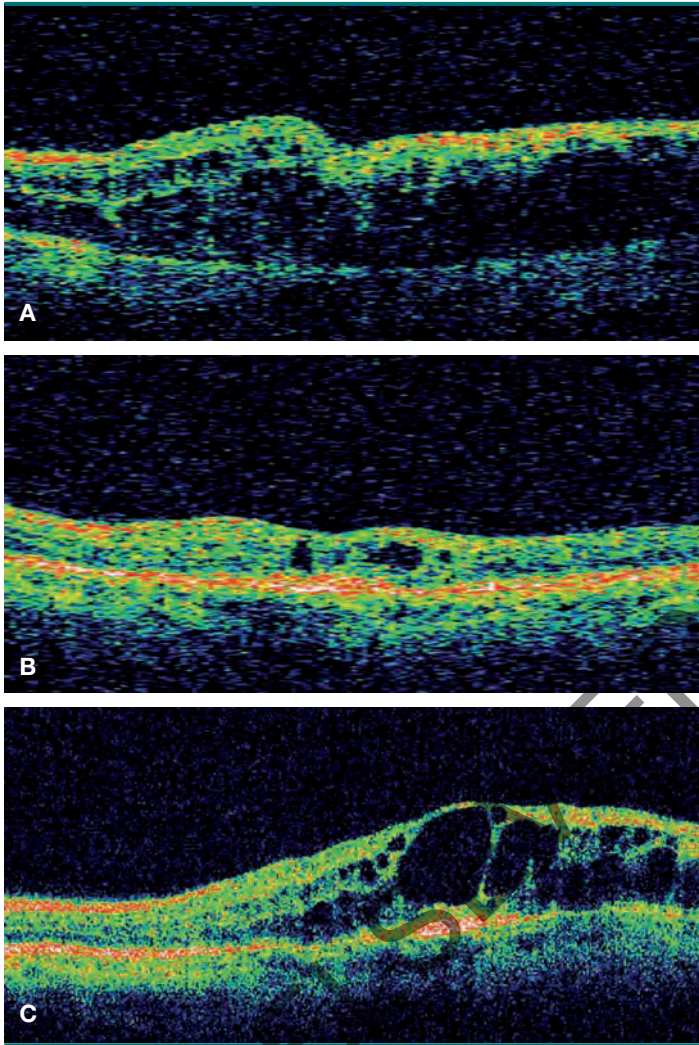


Figura 17-2. Paciente con edema macular secundario a oclusión de vena central de la retina en situación basal (**A**), tras recibir tratamiento con una inyección intravítrea de triamcinolona y tres de bevacizumab (**B**), y tras recidiva de edema macular a las 3 semanas de la última inyección de bevacizumab (**C**).

casos que mejoraron 15 o más letras ETDRS fue del 55% (ranibizumab 0,3 mg), del 61% (ranibizumab 0,5 mg) y del 28% (inyección simulada). El cambio medio de agudeza visual fue de +16 letras (ranibizumab 0,3 mg), +18 letras (ranibizumab 0,5 mg) y +7 letras (inyección simulada). El estudio CRUISE se ha llevado a cabo en 392 casos de oclusión de vena central de la retina aleatorizados a recibir ranibizumab 0,3 mg, ranibizumab 0,5 mg o inyec-

ción simulada. El protocolo del estudio estaba basado en inyecciones mensuales fijas durante los primeros 6 meses y después a demanda. A los 6 meses, el porcentaje de casos que mejoraron 15 o más letras ETDRS fue del 46% (ranibizumab 0,3 mg), del 47% (ranibizumab 0,5 mg) y del 16% (inyección simulada). El cambio medio de agudeza visual fue de +12 letras (ranibizumab 0,3 mg), +15 letras (ranibizumab 0,5 mg) y +0,8 letras (inyección simulada).

Tabla 17-2. Ranibizumab y oclusiones vasculares retinianas

Autor	N.º de ojos	Tipo de OV	AV previa	AV final	OCT previa	OCT final	Período de seguimiento	N.º de inyecciones
Spaide et al	20	OVC	45,8 letras ETDRS	64,3 letras ETDRS	574,6 µm	186 µm	12 meses	8,5
Pieramici et al	10	OVC	56,6 letras ETDRS	58,8 letras ETDR	616,2 µm	497 µm	9 meses	4,5
Rouvas et al	12	OVC	• 8 pacientes > 15 letras ETDRS • 3 pacientes AV estable • 1 paciente perdió AV		480 ± 166 µm	230 ± 33 µm	12 meses	7,4
Campochiaro et al	40	20 OVC	16,07 letras ETDRS 20,25	24,33 letras ETDRS 35,50	526,71 µm	327,67 µm	3 meses	3
		20 OVR	letras ETDRS	letras ETDRS	513,67 µm	198,50 µm	letras ETDRS	
Alfaro et al	11	OVR	Ganancia media 16,2 ± 11,4 letras ETDRS	Reducción media de 167,9 ± 244,7 µm			12	7

AV, Agudeza visual; OCT, tomografía de coherencia óptica; OV, oclusión venosa; OVC, oclusión vena central; OVR, oclusión vena de rama; OVH, oclusión de venas hemisféricas.

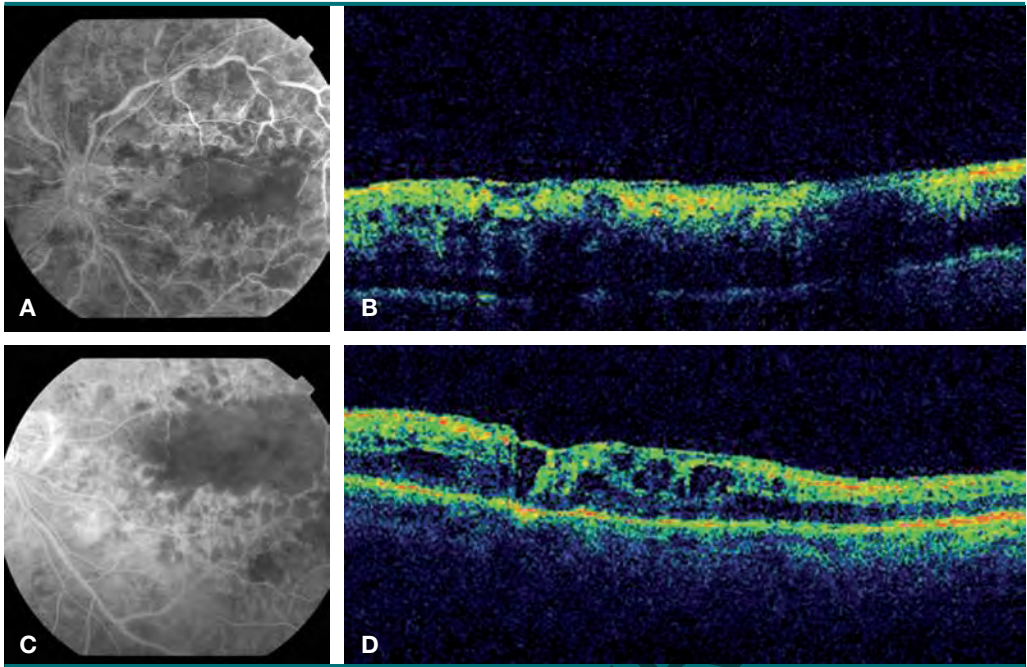


Figura 17-3. Aumento de la isquemia macular tras tratamiento con bevacizumab intravítreo. **A y B**, pretratamiento. **C y D**, postratamiento.

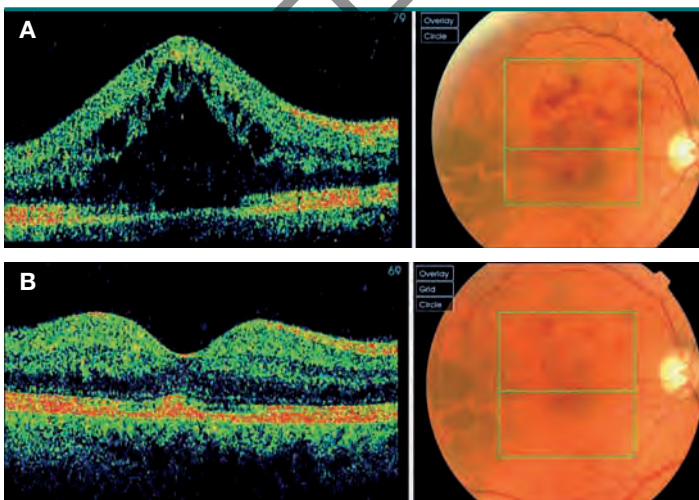


Figura 17-4. Oclusión venosa retiniana de rama en situación basal (**A**) y a los 2 meses de recibir una única inyección intravítreo de ranibizumab (**B**).

Pegaptanib (Macugen®)

Como bien se ha comentado, pegaptanib es un aptámero que inhibe la isoforma 165 del VEGF, respetando el resto de isoformas. Diferentes pruebas científicas ponen de manifiesto que la isoforma 165 es la principal isoforma involucrada en la proliferación vascular retiniana patológica y en el incremento de la permeabilidad vascular, lo que justificaría su uso en esta enfermedad, en donde es importante respetar los mecanismos fisiológicos de reparación vascular.

Son escasas las publicaciones en relación con el tratamiento de las oclusiones vasculares retinianas con pegaptanib. Los resultados de un estudio en fase II en pacientes con pérdida de visión reciente como consecuencia del edema macular por oclusión de vena central han mostrado resultados esperanzadores (Worblewski et al, 2009): a los 6 meses, con un total de cinco inyecciones, el 36-39% de los ojos tratados mediante pegaptanib (25 ojos de 66 ojos tratados) ganaron 15 o más letras desde la basal comparados con el 28% (9 de 32 ojos) de los ojos tratados con placebo, con una diferencia media en ganancia de letras en ese período de 10-13 letras a favor del grupo tratado. En cuanto a los cambios del espesor retiniano central, el descenso del espesor medio fue muy acusado tras la primera inyección (entre 100 y 150 μm), con una reducción al final del período de evaluación en el

grupo tratado de entre 179 y 243 μm , frente a un descenso medio de 148 μm del grupo placebo.

Nuestra experiencia personal, aun en ausencia de estudios amplios, aleatorizados y con grupo control, refleja en general una buena respuesta al tratamiento, con respeto de la vascularización en aquellas con componente isquémico, pero con necesidad de inyecciones repetidas (media superior a seis inyecciones/paciente).

CONCLUSIONES

Aunque hay todavía muchos interrogantes en relación con el papel de los fármacos anti-VEGF en las oclusiones vasculares retinianas, en aspectos concretos como el número de tratamientos que se deben realizar, la combinación con otros tratamientos, la alteración en el desarrollo normal de colaterales y la elección del fármaco anti-VEGF idóneo, sí es cierto que se han abierto nuevas posibilidades en el tratamiento y el pronóstico de estos pacientes. La oclusión vascular de vena central debe ser entendida como una enfermedad crónica de carácter dinámico y, como tal, nos obliga a un seguimiento cercano de estos pacientes.

Es importante, a la hora de establecer pautas de tratamiento y pronóstico, evaluar previamente el componente isquémico del proceso vascular en marcha.

Bibliografía recomendada

- Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med.* 1994; 331:1480-7.
- Alfaro VD, Jablon EP, Kerrison JB, Rodríguez-Fontal M, Gómez-Ulla F, Bueno R. Ranibizumab for the treatment of branch retinal vein occlusion-associated cystoid macular edema. Poster 2699/A480 ARVO apr 2008.
- Boyd SR, Zachary I, Chakravarthy U, Allen GJ, Wisdom GB, Cree IA, et al. Correlation of increased vascular endothelial growth factor with neovascularization and permeability in ischemic central vein occlusion. *Arch Ophthalmol.* 2002;120:1644-50.
- Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM, Nguyen QD, Ying H, Do DV, et al. Ranibizumab for macular edema due to retinal vein occlusions: implication of VEGF as a critical stimulator. *Mol Ther.* 2008;16:791-9.

- Costa RA, Jorge R, Calucci D, Melo LA Jr, Cardillo JA, Scott IU. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) for central and hemi-central retinal vein occlusions: IBeVO study. *Retina*. 2007;27:141-9.
- Gregori NZ, Rattan GH, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Feuer W, Flynn HW, et al. Safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin®) for the management of branch and hemiretinal vein occlusion. *Retina*. 2009;29:913-25.
- Hoeh AE, Ach T, Schaal KB, Scheuerle AF, Dithmar S. Long-term follow-up of OCT-guided bevacizumab treatment of macular edema due to retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009. Epub ahead of print.
- Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, Klancnik JM, Yannuzzi LA, Fisher YL, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study. *Retina*. 2006;26:279-84.
- Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BE. The 15-year cumulative incidence of retinal vein occlusion: The Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol*. 2008;126:513-8.
- Matsumoto Y, Freund KB, Peiretti E, Cooney MJ, Ferrara DC, Yannuzzi LA. Rebound macular edema following bevacizumab (Avastin®) therapy for retinal venous occlusive disease. *Retina*. 2007;27:426-31.
- Noma H, Minamoto A, Funatsu H, Tsukamoto H, Nakano K, Yamashita H, et al. Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244:309-15.
- Tolentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES, Jakobiec FA, Flynn E, Chatzistefanou K, et al. Intravitreal injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate. *Ophthalmology*. 1996; 103:1820-8.
- Prager F, Michels S, Kriechbaum K, Georgopoulos M, Funk M, Geitzenauer W, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: 12-month results of a prospective clinical trial. *Br J Ophthalmol*. 2009;93:452-6.
- Priglinger SG, Wolf AH, Kreutzer TC, Kook D, Hofer A, Strauss RW, et al. Intravitreal bevacizumab injections for treatment of central retinal vein occlusion: six-month results of a prospective trial. *Retina*. 2007;27:1004-12.
- Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin®) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005;36:336-9.
- Pieramici DJ, Rabena M, Castellarin AA, Nasir M, See R, Norton T, et al. Ranibizumab for the treatment of macular edema associated with perfused central retinal vein occlusions. *Ophthalmology*. 2008;115:e47-e54.
- Rouvas A, Petrou P, Vergados I, Pechtasides D, Liarakos V, Mitsopoulou M, et al. intravitreal ranibizumab (Lucentis®) for treatment of central retinal vein occlusion: a prospective study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009. Epub ahead of print.
- Spaide RF, Chang LK, Klancnik JM, Yannuzzi LA, Sorenson J, Slakter JS, et al. Prospective study of intravitreal ranibizumab as a treatment for decreased visual acuity secondary to central retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2009;147:298-306.
- Tolentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES, Jakobiec FA, Flynn E, Chatzistefanon K, et al. Intravitreal injections of vascular endothelial growth factor produce retinal ischemia and microangiopathy in an adult primate. *Ophthalmology*. 1996;103(11):1820-8.
- Wong VK. Retinal venous occlusive disease. *Hawaii Med J*. 1997;56:289-91.
- Wroblewski JJ, Wells JA, Adamis AP, Buggage RR, Cunningham ET, Goldbaum M, et al. Pegaptanib sodium for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *Arch Ophthalmol*. 2009;127:374-80.

ELSEVIER

Capítulo 18

ANTI-VEGF EN LAS DISTROFIAS MACULARES

**Santiago Abengoechea Hernández
y Sònia Viver Oller**

Las distrofias maculares pueden ser un factor de riesgo en la formación de membranas neovasculares (MNV) coroideas, especialmente las que provocan alteraciones en la membrana de Bruch. De todos modos, algunas distrofias pueden confundirse con una MNV, tratarse con inyecciones intravítreas de fármacos antifactor de crecimiento vascular endotelial (anti-VEGF) y no apreciar respuesta alguna en el tiempo de seguimiento. La distrofia foveomacular viteliforme del adulto (DFVA) tiene un patrón angiográfico y tomográfico bastante similar al de una MNV. Se caracteriza por presentar una lesión de aspecto viteliforme en el área macular de predominio subfoveal. Puede ser unilateral o bilateral. Hay 2 patrones característicos en la angiografía fluoresceínica (AGF) en función de la cantidad de material viteliforme subfoveal: por una parte, una intensa hiperfluorescencia en anillo con una zona hipofluorescente central (en lesiones con material viteliforme denso) o una hiperfluorescencia central aislada (si el material viteliforme es escaso). En la tomografía se observa una imagen altamente confundible con una neovascularización subretiniana: una hiperreflectividad media-alta localizada por encima de la banda externa hiperreflectiva que se corres-

ponde al complejo epitelio pigmentado (EP)/coriocapilar (fig. 18-1). En muchos casos se puede apreciar fluido subretiniano en los márgenes de la lesión viteliforme, persistente e inmodificado en el tiempo. Se desconoce el motivo de la presencia de este fluido, pero se postula que puede ser debido a una incompetencia del EP en el efecto bomba o a una compresión mecánica secundaria al efecto masa de la lesión viteliforme (Benhamou et al, 2004). En la AGF dará lugar a una imagen que se podría confundir con una MNV oculta, pero la presencia de un material tan protruyente en la zona subretiniana nos daría una imagen de una MNV clásica, en el caso de que fuera una MNV. La ausencia de hemorragias y la exudación lipídica también son signos que van en contra del diagnóstico de una MNV coroidea. Estos pacientes suelen tener una agudeza visual bastante conservada y constante en el tiempo que no concuerda con una MNV subfoveal grande y clásica. El diagnóstico diferencial de estas lesiones debería establecerse con una coroidopatía central serosa (CCS) con fibrina subfoveal (Spaide, 2004). La autofluorescencia puede ser útil al detectar diferentes focos antiguos en el caso de la CCS o los patrones de hiperautofluorescencia des-

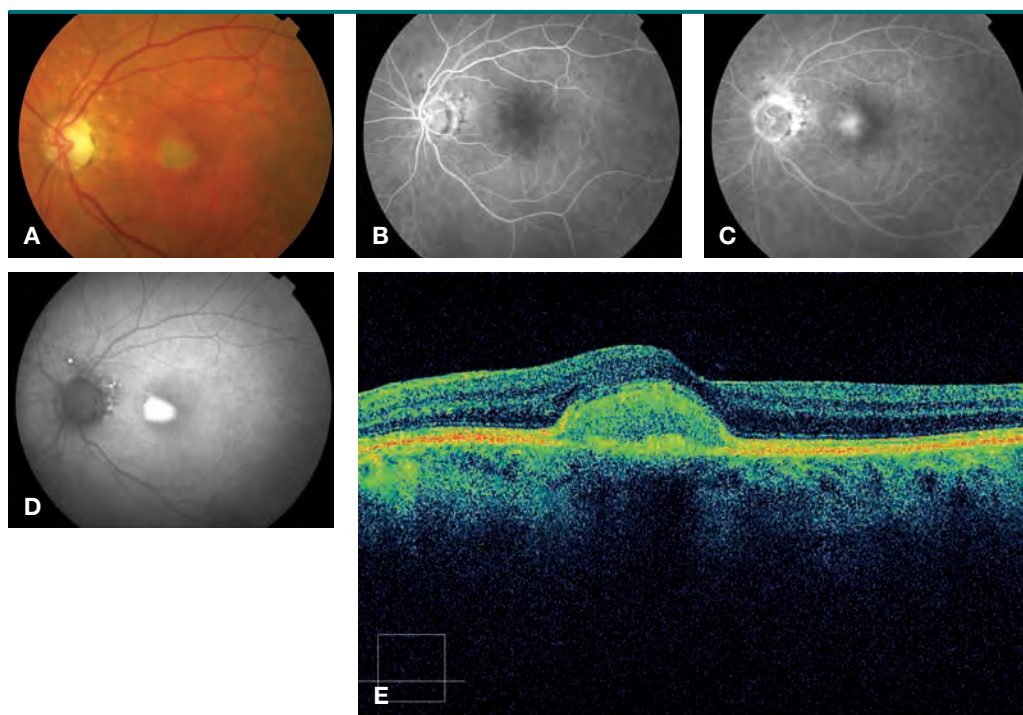


Figura 18-1. **A**, material viteliforme subfoveal en el contexto de una distrofia foveomacular viteliforme del adulto. **B** y **C**, hiperfluorescencia que aumenta con el tiempo angiográfico. **D**, hiperauto fluorescencia intensa en la lesión viteliforme. **E**, material de reflectividad media/alta por encima del epitelio pigmentado.

critos por Parodi et al (2008) en la DFVA. Asimismo, se debe descartar la presencia de una MNV en el contexto de la DFVA, si bien está muy poco documentado en la literatura científica y nosotros no hemos observado esta complicación en ningún caso hasta el momento (Da Pozzo et al, 2001).

En nuestra experiencia, el tratamiento de estas lesiones viteliformes, sin presentar una MNV asociada, con fármacos anti-VEGF (bevacizumab y ranibizumab) no produce ningún cambio anatómico ni funcional. Tras 12 meses de seguimiento de cuatro pacientes tratados con tres inyecciones mensuales de bevacizumab intravítreo (1,25 mg/0,05 ml) no observamos ninguna modificación de su curso clínico, ni tomográfica ni funcional. De todos modos,

Lee et al (2009) publican un caso tratado con bevacizumab intravítreo (1,25 mg/0,05 ml) mensualmente en los primeros 3 meses que presentó una reducción completa del fluido subretiniano. Otras publicaciones como la de Montero et al (2007) notifican una estabilización de la agudeza visual y una completa resolución del depósito y el fluido subretinianos en un paciente tratado con una única inyección intravítrea de bevacizumab (1,25 mg/0,05 ml) en el contexto de una DFVA y tras 10 meses de seguimiento.

El uso de fármacos anti-VEGF en el tratamiento de neovascularización coroidea asociada a otras distrofias maculares, como la enfermedad de Best, también se ha comunicado en la literatura científica. Querques et al (2008) do-

cumentan un caso tratado con 0,5 mg/0,05 ml de ranibizumab intravítreo en un paciente de 13 años de edad. Necesitó una única inyección y no presentó recurrencia en 6 meses de seguimiento. Asimismo, Leu et al (1997) notifican otro caso de un paciente afectado de enfermedad de Best con MNV subfoveal asociada. Fue tratado con una única inyección intravítreo de 1 mg de bevacizumab. Tras 6 meses de seguimiento recobró la unidad de agudeza visual y no presentó recurrencias. Nosotros hemos tratado a un paciente con una MNV subfoveal en el contexto de una enfermedad de Best con 0,5 mg/0,05 ml de ranibizumab intravítreo. Tras 9 meses de seguimiento no apreciamos recurrencias y requirió una única inyección.

La agudeza visual pasó de 20/40 a 20/20 (figuras 18-2 y 18-3).

Así pues, las distrofias maculares son entidades independientes que se deben conocer para evitar ser confundidas con la presencia de una MNV, en especial en el caso de la DFVA. La aparición de una MNV en el contexto de una distrofia macular es una complicación poco frecuente, pero la respuesta a los fármacos anti-VEGF parece ser satisfactoria. En los pocos casos documentados en la literatura científica y en nuestra experiencia, la tendencia apunta a que con un número limitado de inyecciones es suficiente para inactivarla. Deben publicarse series más largas de pacientes y con seguimientos mayores para corroborar dicha tendencia.

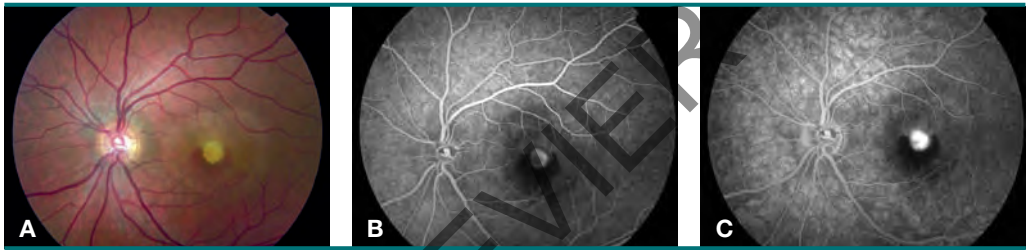


Figura 18-2. A, hemorragia submacular asociada a pliegues retinianos en el contexto de una enfermedad de Best. B y C, angiografía fluoresceínica que pone de manifiesto la presencia de una membrana neovascular coroidea subfoveal.



Figura 18-3. A, retinografía de control al mes y medio con restos de hemorragia en reabsorción. B y C, tinción de la membrana neovascular tras una inyección intravítreo de ranibizumab.

Bibliografía recomendada

- Benhamou N, Messas-Kaplan A, Cohen Y, Gaudric A, Souied EH, Soubrane G, et al. Adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy with OCT 3. *Am J Ophthalmol*. 2004;138:294-6.
- Da Pozzo S, Parodi MB, Toto L, Ravalico G. Occult choroidal neovascularization in adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy. *Ophthalmologica*. 2001;215:412-4.
- Lee JY, Lim J, Chung H, Kim JG, Yoon YH. Spectral domain optical coherence tomography in a patient with adult-onset vitelliform dystrophy treated with intravitreal bevacizumab. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2009;40:319-21.
- Leu J, Schrage NF, Degenring RF. Choroidal neovascularization secondary to Best's disease in a 13-year-old boy treated by intravitreal bevacizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245:1723-5.
- Montero JA, Ruiz-Moreno JM, De La Vega C. Intravitreal bevacizumab for adult-onset vitelliform dystrophy: a case report. *Eur J Ophthalmol*. 2007;17:983-6.
- Parodi MB, Iacono P, Pedio M, Pece A, Isola V, Fachin A, et al. Autofluorescence in adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy. *Retina*. 2008;28:801-7.
- Querques G, Bocco MC, Soubrane G, Souied EH. Intravitreal ranibizumab (Lucentis®) for choroidal neovascularization associated with vitelliform macular dystrophy. *Acta Ophthalmol*. 2008;86:694-5.
- Spaide RF. Deposition of yellow submacular material in central serous chorioretinopathy resembling adult-onset foveomacular vitelliform dystrophy. *Retina*. 2004;24:301-4.

ELSEVIER

Capítulo 19

ANTIANGIOGÉNICOS EN LAS ENFERMEDADES TUMORALES

Josep M.^a Caminal Mitjana y Jaume Català Mora

INTRODUCCIÓN

La seguridad y la eficacia de los antiangiogénicos en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) ha contribuido a su utilización en otras enfermedades oculares. En el campo de la oncología ocular hemos observado un incremento de su uso, principalmente en la retinopatía por radiación, pero también hay cierta experiencia como tratamiento primario o adyuvante en numerosas tumoraciones intraoculares.

En este capítulo vamos a describir el estado actual del uso de los antiangiogénicos en este campo.

RETINOPATÍA POR RADIACIÓN

La retinopatía por radiación es una complicación devastadora derivada de la exposición del globo ocular a las radiaciones ionizantes. Podemos encontrarla después de tratamientos sobre el ojo, la órbita, los senos paranasales y la fosa craneal^{1,2}.

El principal efecto de las radiaciones ionizantes es el cierre de los vasos sanguíneos sobre la tumoración tratada y en el tejido de su

alrededor. El análisis histopatológico de la vasculopatía isquémica inducida por radiación nos muestra la destrucción de las células endoteliales y los pericitos que mantienen la integridad de las paredes vasculares³. La hipoxia induce la producción del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y se relaciona con la aparición de neovascularización del iris y la retina en las retinopatías isquémicas. Además, el VEGF contribuye a la rotura de la barrera hematorretiniana en varios trastornos retinianos, por lo que su inhibición podría mejorar algunos tipos de edema macular. La retinopatía por radiación es una arteritis obliterativa progresiva que estimula la producción de VEGF, con la consiguiente aparición de trasudación vascular, edema, necrosis tisular y neovascularización. Todo ello conduce a una atrofia y cicatrización retiniana, glaucoma neovascular, hemorragia vítrea y desprendimiento exudativo de retina. El riesgo de desarrollar esta complicación está relacionado con la dosis total administrada, la tasa de dosis, la presencia de enfermedades sistémicas (como la diabetes) y la exposición a sensibilizadores (como la quimioterapia).

La fotocoagulación con láser, la crioblación retiniana, la terapia fotodinámica y las inyeccio-

nes intravítreas de triamcinolona han sido opciones terapéuticas para este proceso.

Se han encontrado valores elevados de VEGF en el humor acuoso de ojos con melanoma de úvea, tratados o no, en comparación con pacientes control normales o con desprendimiento de retina. El humor acuoso de los pacientes que habían sido tratados previamente con radioterapia presentaba los máximos valores de VEGF⁴. Por tanto, es razonable pensar que la retinopatía por radiación puede responder a los tratamientos anti-VEGF, de igual manera que sucede con otras enfermedades isquémicas oculares, como las oclusiones venosas retinianas⁵.

En la actualidad se han publicado varios trabajos que han señalado el beneficio del uso de los anti-VEGF intracamerales o intravítreos (bevacizumab y pegaptanib) para inhibir la neovascularización y disminuir la permeabilidad vascular, con la consiguiente resolución del edema, las hemorragias y los exudados maculares^{6,7}, glaucoma neovascular y desprendimiento de retina exudativo⁸ asociados al tratamiento por radioterapia o a la propia tumoración⁹.

En dos trabajos de Finger se han tratado 6 y 21 pacientes afectados de retinopatía por radiación y pérdida visual con bevacizumab intravítreo, consiguiéndose reducir las hemorragias, la exudación y el edema retiniano, así como mejorar o estabilizar la visión en el 100 y el 86% de los pacientes, respectivamente^{10,11}. En el trabajo de Gupta se trató a 5 pacientes afectados de retinopatía por radiación y alteración visual con bevacizumab intravítreo, consiguiéndose mejorar o estabilizar la visión en el 100% de los casos, así como mejorar el edema en 4/5 (80%)¹². En un estudio de Mason en el que se trató a 10 pacientes afectados de edema macular secundario a retinopatía por radiación, también con bevacizumab intravítreo, se observó que en prácticamente todos ellos había una reducción transitoria del edema macular, pero que esa reducción no se correlacionaba con una mejoría de la visión. Según los autores, este hecho era debido a que en la maculopatía por radiación hay un componente de no perfusión capilar mucho más im-

portante que en otras maculopatías, como en la retinopatía diabética; por todo ello concluyen que no recomiendan el uso de bevacizumab para el tratamiento del edema macular secundario a retinopatía por radiación¹³. También se ha descrito el uso del bevacizumab en el tratamiento de la neuropatía óptica anterior por radiación, con resolución completa del edema y buena recuperación visual¹⁴.

En vista de la controversia entre los trabajos publicados en la actualidad y los pocos casos tratados, no puede recomendarse de manera indiscriminada el uso de los antiangiogénicos en la retinopatía por radiación, y faltan más estudios con un mayor número de pacientes y un seguimiento más prolongado para valorar su efecto real, aunque hemos visto algún caso de resolución del edema macular debido a retinopatía por radiación tras braquiterapia de un melanoma de úvea, con el uso de anti-VEGF intravítreos (figs. 19-1 a 19-3).

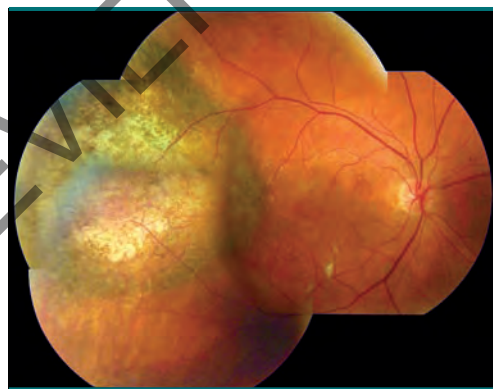


Figura 19-1. Melanoma de úvea tratado con braquiterapia y con presencia de signos de retinopatía por radiación.

MELANOMA DE ÚVEA

Folkman, en el año 1971, postuló que el crecimiento tumoral y el proceso metastásico eran dependientes de la angiogénesis¹⁵. En estudios recientes acerca de la microvascularización tu-

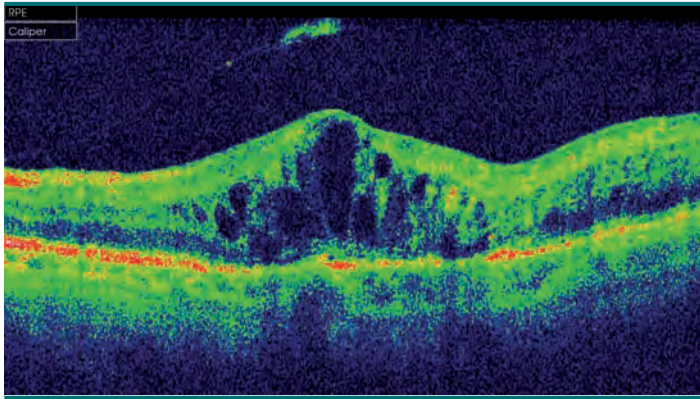


Figura 19-2. Tomografía de coherencia óptica del mismo paciente en que se demuestra la presencia de un edema macular quístico.

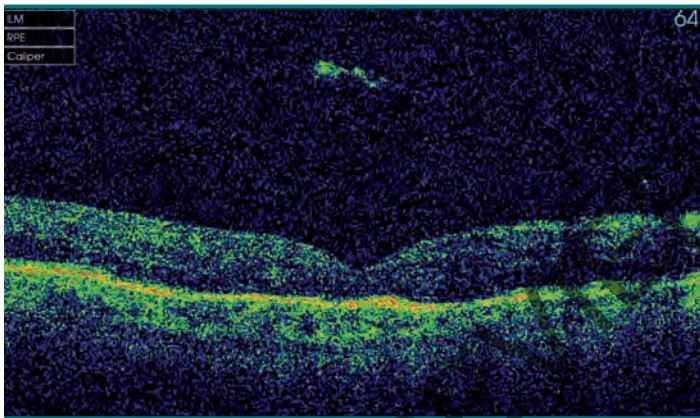


Figura 19-3. Tomografía de coherencia óptica del mismo paciente en que se demuestra la resolución del edema macular quístico tras la inyección intravítrea de anti-VEGF.

moral se ha puesto de manifiesto que el VEGF es un mediador de la angiogénesis tumoral^{16,17}.

Bevacizumab es un anti-VEGF aprobado como fármaco antiangiogénico para el tratamiento del cáncer metastático colorrectal en combinación con quimioterapia¹⁸. También se ha demostrado que, asociado a quimioterapia, puede aumentar la tasa de supervivencia en los pacientes afectados de cáncer pulmonar de célula pequeña. En el caso de pacientes con metástasis de melanoma cutáneo, un estudio en fase II con bevacizumab mostró estabilización a largo plazo de la enfermedad en el 25% de los pacientes¹⁹.

En la actualidad no se conoce con precisión el efecto de los anti-VEGF sobre el crecimiento del melanoma de úvea, aunque sí se conoce

qué líneas celulares de este tumor, modelos *in vivo* y muestras tumorales primarias expresan VEGF-A (isoformas 121,165,189), VEGF-B, VEGF-C y VEGF-D²⁰; también se ha encontrado VEGF-A en humor acuoso de pacientes afectados de melanoma de úvea y su concentración se ha correlacionado con la altura y el diámetro tumoral basal máximo⁴.

RETINOBLASTOMA

Las estrategias de que disponemos para inhibir el VEGF son: esteroides antiangiogénicos (acetato de anecortave), aptámeros basados en el ARN (pegaptanib), fragmentos de anticuer-

pos monoclonales humanizados (ranibizumab), anticuerpos recombinantes monoclonales completos humanizados (bevacizumab), *small inhibitory* ARN (siARN) (bevasiranib) o receptores de VEGF (siRNA-027).

En la actualidad, en estudios tanto *in vitro* como *in vivo* se ha conseguido inhibir la expresión de VEGF en células de retinoblastoma al bloquear la angiogénesis y el crecimiento tumoral, mediante el uso de siARN dirigidos contra el VEGF mRNA y con bevacizumab^{21,22}. No hay en la actualidad estudios clínicos que avalen el uso de estos fármacos en el tratamiento del retinoblastoma.

METÁSTASIS COROIDEAS

Las metástasis uveales son los tumores intraoculares malignos más frecuentes; la localización del tumor primario habitual es la mama y el pulmón.

Se ha descrito regresión tumoral y mejoría visual a corto plazo de una metástasis corioidea única, subfoveal y con afectación visual, en una paciente afectada de carcinoma de mama después de una aplicación intravítrea de bevacizumab²³ y en un paciente afectado de carcinoma de colon, después de varias administraciones de bevacizumab intravítreo²⁴.

TUMORES VASCULARES

Recientemente se ha propugnado el uso intravítreo o sistémico de fármacos anti-VEGF

para los hemangiomas capilares retinianos asociados o no a la enfermedad de Von Hippel-Lindau. Aunque en varios trabajos se ha observado que puede mejorar el edema macular y disminuir la presencia de exudados duros en algunos casos, el crecimiento de los hemangiomas capilares no se ve alterado por estos tratamientos. En un estudio no comparativo de casos consecutivos se ha utilizado el ranibizumab en pacientes afectados de hemangiomas capilares retinianos asociados a la enfermedad de Von Hippel-Lindau en los que no habían sido útiles los tratamientos convencionales, y se han encontrado resultados dispares de efectividad, observándose buena respuesta en tumores pequeños; sin embargo, la respuesta fue mala en tumores grandes. Este efecto podría explicarse, según los autores, por la mayor tasa de crecimiento tumoral en las lesiones de pequeño tamaño^{25,26}. En otros trabajos se ha descrito la disminución del grosor retiniano y los exudados duros en algunos pacientes tratados con pegaptanib intravítreo²⁷, bevacizumab intravítreo solo o asociado a terapia fotodinámica²⁸, aunque no ha podido observarse una disminución en el tamaño tumoral, posiblemente debido a que la vascularización de los hemangiomas grandes es madura y tal vez dependiente de otras citocinas a parte del VEGF para su mantenimiento o crecimiento.

Se ha utilizado también el bevacizumab para el tratamiento de los tumores vasoproliferativos de la retina, con buena respuesta, aunque han sido casos aislados²⁹.

Referencias bibliográficas

1. Finger PT. Radiation therapy for choroidal melanoma. *Surv Ophthalmol*. 1997;42:215-32.
2. Parsons JT, Bova FJ, Fitzgerald CR, et al. Radiation retinopathy after external-beam irradiation: analysis of time-dose factors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1994;30:765-73.
3. Archer DB, Amoaku WM, Gardiner TA. Radiation retinopathy-clinical, histopathological, ultrastructural and experimental correlations. *Eye*. 1991;5:239-51.

4. Missotten GS, Notting IC, Schlingemann RO. Vascular endothelial growth factor in eyes with uveal melanoma. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:1428-34.
5. Spandau UHM, Ihloff AK, Jonas JB. Intravitreal bevacizumab treatment of macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006;84:555-6.
6. Ziemssen F, Voelker M, Alteper E, Bartz-Schmidt K, Gelissen F. Intravitreal bevacizumab treatment of radiation maculopathy due to brachytherapy in choroidal melanoma. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007;85:579-80.
7. Querques G, Prascina F, Iaculli C, Delle Noci N. Intravitreal pegaptanib sodium (Macugen®) for radiation retinopathy following episcleral plaque radiotherapy. *Acta Ophthalmol*. 2008;86:700-1.
8. Vasquez LM, Somani Soheli, Altomare F, Simpson ER. Intracameral bevacizumab in the treatment of neovascular glaucoma and exudative retinal detachment after brachytherapy in choroidal melanoma. *Can J Ophthalmol*. 2009;44:106-7.
9. Bianciotto C, Shields CL, Kang B, Shields JA. Treatment of iris melanoma and secondary neovascular glaucoma using bevacizumab and plaque radiotherapy. *Arch Ophthalmol*. 2008;126:578-9.
10. Finger PT. Anti-vascular endothelial growth factor bevacizumab (Avastin®) for radiation retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2007;125:751-6.
11. Finger PT. Radiation retinopathy is treatable with anti-vascular endothelial growth factor bevacizumab (Avastin®). *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;70:974-7.
12. Gupta A, Muecke JS. Treatment of radiation maculopathy with intravitreal injection of bevacizumab (Avastin®). *Retina*. 2008;28:964-8.
13. Mason JO, Albert M, Persaud T, Vail R. Treatment for radiation macular edema after plaque radiotherapy for choroidal melanoma. *Retina*. 2007;27:903-7.
14. Finger PT. Anti-VEGF bevacizumab for radiation optic neuropathy. *Am J Ophthalmol*. 2007;143:335-8.
15. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med*. 1971;285:1182-6.
16. Lee ES, Baratz KH, Pulido JS, Sakomao DR. Expression of vascular endothelial growth factor in iris melanoma. *Arch Ophthalmol*. 2006;124:1349-50.
17. Sahin A, Kiratli H, Tezel GG, Soylemezoglu F, Bilgic S. Expression of vascular endothelial growth factor, matrix metalloproteinase 9 and extracellular matrix patterns in iris and ciliary body melanomas. *Ophthalmic Res*. 2007;39:40-4.
18. Hurwitz H, Fehrenbacher J, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:2335-42.
19. Varker KA, Biber JE, Kefauver C, et al. A randomized phase 2 trial of bevacizumab with or without daily low-dose interferon alfa-2b in metastatic malignant melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2007;4:2367-76.
20. Notting IC, Missotten GS. Angiogenic profile of uveal melanoma. *Curr Eye Res*. 2006;31:775-85.
21. Jia RB, Zhang P, Zhou YX, Song X, Liu HY. VEGF-targeted RNA interference suppresses angiogenesis and tumor growth of retinoblastoma. *Ophthalmic Res*. 2007;39:108-15.
22. Lee SY, Kim D, Cho JH, Koh JY, Yoon YH. Inhibitory effect of bevacizumab on the angiogenesis and growth of retinoblastoma. *Arch Ophthalmol*. 2008;126:953-8.
23. Anselm L, Cervera E, Díaz-Llopis M, Montero J, García-Pous M. Intravitreal bevacizumab (Avastin®) for choroidal metastasis secondary to breast carcinoma: short-term follow-up. *Eye*. 2007;21:566-7.
24. Kuo IC, Haller JA, Maffrand RA, Sambuelli RH, Reviglio VE. Regression of a subfoveal choroidal metastasis of colorectal carcinoma after intravitreal bevacizumab treatment. *Arch Ophthalmol*. 2008;126:1311-3.
25. Buelow M, Pape S, Hoerauf H. Systemic bevacizumab treatment of a juxtapapillary retinal haemangioma. *Acta Ophthalmol Scand*. 2007;85:114-6.
26. Wong WT, Liang KJ, Hammel K, Coleman HR, Chew EY. Intravitreal ranibizumab therapy for retinal capillary hemangioblastoma related to von Hippel-Lindau disease. *Ophthalmol*. 2008;115:1957-65.
27. Dahr SS, Cusick M, Rodríguez-Olema H, Srivastava SK, Thompson DJ. Intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy with pegaptanib for advanced von Hippel-Lindau disease of the retina. *Retina*. 2007;27:150-8.
28. Ziemssen F, Voelker M, Inhoffen W, Bartz-Schmidt KU. Combined treatment of a juxtapapillary retinal capillary haemangioma with intravitreal bevacizumab and photodynamic therapy. *Eye*. 2007;21:1125-6.
29. Kenawy N, Groenwald C, Damato B. Treatment of a vasoproliferative tumour with intravitreal bevacizumab (Avastin®). *Eye*. 2007;21:893-4.

ELSEVIER

Capítulo 20

RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD Y ANTIANGIOGÉNICOS

Jesús Peralta, Félix Armadá y Natalia Pastora

INTRODUCCIÓN

Pese a los intentos de prevención con la restricción de la oxigenoterapia del prematuro (protocolos no uniformemente validados)¹, la retinopatía de la prematuridad (ROP) sigue siendo una vitreorretinopatía grave y sin prevención efectiva en la actualidad. A pesar de que carezca de curación, una vez desarrollada hay un tratamiento interdictivo que, aplicado de forma apropiada, ha demostrado su eficacia en la prevención del desarrollo de complicaciones potencialmente devastadoras para la visión. Sin embargo, este tratamiento es paliativo, sacrifica estructuras oculares y no está exento de secuelas a largo plazo (derivadas del tratamiento o de la propia enfermedad) ni resulta eficaz al 100% (Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group [ETROP]: el 9% de evoluciones anatómicas desfavorables en grupo tratado preumbral; el 15% en el grupo control)².

Por su fisiopatología análoga a otras retinopatías isquémico-proliferativas y la demostración de valores altos de factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) en el vítreo de la ROP³, se ha tratado de importar el empleo de fármacos anti-VEGF que, a corto-medio pla-

zo, han mostrado resultados favorables en el control de otras enfermedades retinianas con neovascularización, como la retinopatía diabética o la degeneración macular asociada a la edad húmeda, o la ROP.

Sin embargo, el uso de estos fármacos en niños prematuros, con importante inmadurez y debilidad sistémica, y el desconocimiento de las posibles secuelas a largo plazo, abre un amplio debate de controversias, como las referidas a la dosificación, el momento de aplicación y los efectos adversos sistémicos y locales potenciales.

ANÁLISIS DE LA LITERATURA CIENTÍFICA: RETINOPATÍA DE LA PREMATURIDAD Y ANTIANGIOGÉNICOS

Desde 2007, varios son los trabajos en los que se describen los resultados de la aplicación de bevacizumab (Avastin®) como tratamiento o parte del tratamiento en la ROP. En ellos, el bevacizumab intravítreo es empleado como monoterapia, en combinación con la fotocoagulación, como adyuvante al láser en casos con opacidad de medios, o como adyuvante a la vitrectomía.

Las dosis empleadas en estos trabajos oscilan desde 0,4 hasta 1,25 mg, llevándose a cabo la inyección bajo anestesia general, tópica o sedación; con un espéculo y antisepsia con povidona yodada al 5%; a una distancia variable de 0,5 a 2 mm de limbo con el empleo de agujas de 27 a 30 gauges dirigidas hacia polo posterior e insertadas 2/3 de su longitud; realizando paracentesis de cámara anterior previa (en un trabajo en que se inyectaban 1,25 mg) y control tensional (digital) y oftalmoscópico posteriores a la inyección.

Los resultados aportados en dichos estudios se interpretan mayoritariamente a favor del empleo del bevacizumab en esta alteración, aun cuando hay casos en que se describe la progresión de la enfermedad hacia el desprendimiento de retina o la progresión de éste, pese al uso de bevacizumab.

Al analizar los resultados que se comunican en los distintos trabajos se aprecia una limitación en la capacidad de compararlos por no haber una misma metodología en ellos, además de la reducida casuística y la falta de aleatorización (figs. 20-1 A-E). Con objeto de poder clarificar los resultados de la aplicación

de bevacizumab en la ROP, realizamos un análisis conjunto de los casos de la bibliografía, agrupándolos por estadios, con los siguientes resultados:

AP-ROP (agresiva posterior)

En cuanto a la AP-ROP –estadio con aún escasos resultados de la fotocoagulación– dos son los ojos en los que el bevacizumab se aplica en monoterapia como tratamiento único (dos ojos)⁴, en combinación con láser de forma inicial (dos ojos)⁵ y como adyuvante al uso de láser suplementario (un ojo)⁶. En todos ellos se describen resultados anatómicos favorables, sin relatar complicaciones.

Estadio 3

En 32 ojos se emplea el bevacizumab en monoterapia con éxito^{4,6-8} y en dos se requiere la vitrectomía tras el uso inicial de bevacizumab por progresión del estadio 3 al 4A⁷. En todos ellos se describe un resultado favorable,

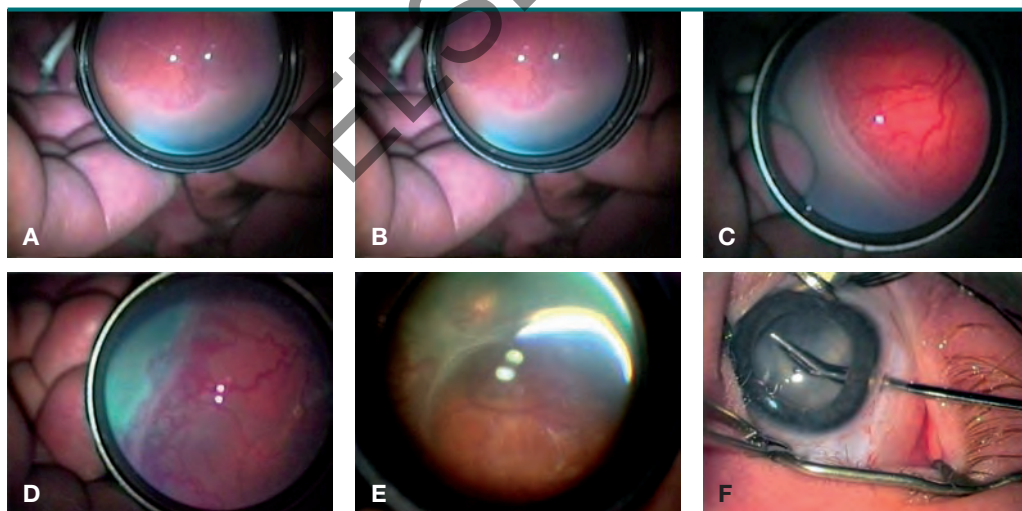


Figura 20-1. Estadios de la retinopatía del prematuro. **A**, estadio 1. **B**, estadio 2. **C**, estadio 3. **D**, estadio 3+. **E**, estadio 4b. **F**, estadio 5.

lo que indica la utilidad del bevacizumab para permitir la fotocoagulación suplementaria en caso de opacidad de medios y como adyuvante a la vitrectomía, para facilitar su realización y mejorar los resultados anatómicos.

Estadio 4A

En la ROP en estadio 4A –estadio con indicación de vitrectomía con preservación de cristalino– se detalla la aplicación de bevacizumab en 25 ojos. Cuatro casos presentan una evolución favorable sólo con bevacizumab y no precisan vitrectomización^{7,8}, en 10 casos se requiere realizar una vitrectomía pese al tratamiento inicial con bevacizumab^{7,9}, y en otros siete se emplea el bevacizumab de forma adyuvante al final de la vitrectomía. En otra serie, el bevacizumab resulta efectivo para facilitar la aplicación de láser suplementario en cinco ojos con opacidad de medios tras fotocoagulación⁹. En un último trabajo, en dos ojos se describe la progresión a desprendimiento de retina en embudo en 24 h y a estadio 4B tras la inyección de bevacizumab¹⁰.

Estadio 4B

En la ROP en estadio 4B –indicada la vitrectomía–, en 2 ojos se realiza vitrectomía tras el empleo inicial de bevacizumab^{7,8} y en otro se utiliza el bevacizumab al final de la vitrectomía, comunicando resultados favorables, aunque uno de ellos precisa la realización de una trabeculotomía⁷.

DISCUSIÓN

A tenor de lo expuesto, parece que la combinación bevacizumab + láser (de forma inicial o con objeto de facilitar la aplicación de láser suplementario) no comunica ninguna evolución desfavorable, con lo que esta combinación podría ser una opción de rescate. De hecho, la regresión que el bevacizumab puede inducir en la *tunica vasculosa lentis* y en las opa-

cidades de medios puede permitir la realización de la fotocoagulación^{6,8,9}.

El tratamiento en monoterapia con bevacizumab muestra sus mejores resultados en el estadio 3, aunque se describen casos de progresión hacia un estadio 4A tras su empleo^{4,7}. En el caso del estadio 4A, logra evitar la vitrectomía en pocos casos, y parece facilitar la fotocoagulación y un mejor resultado anatómico de la vitrectomía, aunque se describen casos de fatal progresión de la enfermedad hacia un desprendimiento retiniano en embudo y hacia un grado 4B^{7,8,10}. Curiosamente, estos casos con peor desenlace habían recibido una menor dosis intravítrea de bevacizumab (0,4 mg), por lo que no puede responsabilizarse al fármaco de la desfavorable evolución¹⁰.

Con todo, los casos relatados hasta hoy en la literatura científica apuntan a un posible beneficio del uso de anti-VEGF en la ROP. Sin embargo, no puede olvidarse la aún escasa experiencia de estos fármacos en adultos, el período crítico de vasculogénesis sistémica que ocurre en los recién nacidos, la mayor morbilidad de estos niños, y que la evaluación que se realiza del efecto del bevacizumab en la ROP es hasta el momento morfológica, quedando la incógnita acerca de los resultados funcionales que el empleo de anti-VEGF tendrá sobre estas retinas inmaduras.

El punto crítico del tema que tratamos es, sin duda, la posibilidad de indicar el bevacizumab como tratamiento de primera línea de ROP, dados los casos de éxito con bevacizumab empleado de forma inicial. La aún reducidísima casuística y la ausencia de una metodología que pueda otorgar un suficiente nivel de evidencia a estos trabajos no nos permiten considerar esto como prudente, debiendo recordar que se mantiene la fotocoagulación como patrón de referencia con amplias pruebas científicas. Además, no debe olvidarse la posibilidad de aparición de efectos secundarios imprevisibles a medio y largo plazo, además de los ya conocidos a corto plazo (posible aumento de la tracción retiniana por contracción de las membranas fibrovasculares^{10,11}).

Quizá, en los casos en que el láser no obtenga o no pueda obtener un resultado ade-

cuado, como la forma AP-ROP o los casos con opacidad de medios, el bevacizumab pueda considerarse inicialmente como primera opción útil o adyuvante. Asimismo, en casos con escaso control pese al tratamiento láser, quizá el bevacizumab podría ser un

tratamiento de rescate que ayude al control de la enfermedad, dado que el mecanismo de acción de la fotocoagulación es reducir la liberación de VEGF, pero el VEGF existente en vítreo no es bloqueado por este método.

Referencias bibliográficas

1. Chow LC, Wright KW, Sola A; CSMC Oxygen Administration Study Group. Can changes in clinical practice decrease the incidence of severe retinopathy of prematurity in very low birth weight infants? *Pediatrics*. 2003;111:339-45.
2. Early Treatment For Retinopathy Of Prematurity Cooperative Group. Revised indications for the treatment of retinopathy of prematurity: results of the early treatment for retinopathy of prematurity randomized trial. *Arch Ophthalmol*. 2003;121:1684-94.
3. Sonmez K, Drenser KA, Capone A Jr, Trese MT. Vitreous levels of stromal cell-derived factor 1 and vascular endothelial growth factor in patients with retinopathy of prematurity. *Ophthalmology*. 2008;115:1065-1070.e1.
4. Mintz-Hittner HA, Kuffel RR Jr. Intravitreal injection of bevacizumab (Avastin®) for treatment of stage 3 retinopathy of prematurity in zone I or posterior zone I. *Retina*. 2008;28:831-8.
5. Chung EJ, Kim JH, Ahn HS, Koh HJ. Combination of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin®) for aggressive zone I retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245:1727-30.
6. Travassos A, Teixeira S, Ferreira P, Regadas I, Travassos AS, Esperancinha FE, et al. Intravitreal bevacizumab in aggressive posterior retinopathy of prematurity. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2007;38:233-7.
7. Kusaka S, Shima C, Wada K, Arahori H, Shimojo H, Sato T, et al. Efficacy of intravitreal injection of bevacizumab for severe retinopathy of prematurity: a pilot study. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:1450-5.
8. Quiroz-Mercado H, Martínez-Castellanos MA, Hernández-Rojas M, Salazar-Terán N, Chan RVP. Antiangiogenic therapy with intravitreal bevacizumab for retinopathy of prematurity. *Retina*. 2008;28:s19-s25.
9. Lalwani GA, Berrocal AM, Murray TG, Buch M, Cardone S, Hess D, et al. Off-label use of intravitreal bevacizumab (Avastin®) for salvage treatment in progressive threshold retinopathy of prematurity. *Retina*. 2008;28 Suppl:s13-8.
10. Honda S, Hirabayashi H, Tsukahara Y, Negi A. Acute contraction of the proliferative membrane after an intravitreal injection of bevacizumab for advanced retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246:1061-3.
11. Mintz-Hittner HA, Best LM. Antivascular endothelial growth factor for retinopathy of prematurity. *Curr Opin Pediatr*. 2009;21:182-7.

SEGURIDAD OCULAR DEL TRATAMIENTO ANTI-VEGF

Ana María García Alonso, Marta Fonollá Gil
y Joaquín Castro Navarro

INTRODUCCIÓN

La introducción en los últimos años de los fármacos inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, según sus siglas en inglés) ha supuesto un enorme cambio cualitativo en el arsenal terapéutico para un gran abanico de enfermedades coroideas y retinianas. Debido a la alta prevalencia de la mayoría de estas enfermedades, la población diana ha crecido exponencialmente. Si añadimos la cronicidad de muchos de estos procesos, que obliga a un tratamiento periódico, de forma indefinida, y una vía de administración invasiva, la seguridad en la utilización de los anti-VEGF se revela como un elemento primordial en el que es preciso hacer una pausa.

En la seguridad de cualquier medicamento hay dos principios básicos y comunes: es siempre relativa, y es siempre dinámica, por cuanto depende de la situación que se trate, que es la que determina el resultado del cociente riesgo/beneficio. Podemos añadir que siempre es mejorable, debido a lo cual existen los mecanismos de farmacovigilancia y los estudios postautorización. A continuación veremos la importancia de estas afirmaciones en relación con los fármacos anti-VEGF.

Hay dos enfoques simultáneos que cabe considerar en la administración de los anti-VEGF: en primer lugar, los efectos derivados de su naturaleza y mecanismo de acción; en segundo lugar, la seguridad determinada por la vía de administración.

MECANISMO DE ACCIÓN: SEGURIDAD EN LOS TEJIDOS OCULARES

En el globo ocular se ha detectado expresión del VEGF en todos los tipos neuronales y gliales (Famiglietti et al, 2003). Su papel, en condiciones fisiológicas, va más allá de la regulación de la homeostasis retinocoroidea, al desempeñar una función en la diferenciación de los fotorreceptores y contribuir a su supervivencia (Wijngaarden et al, 2005). Su efecto neuroprotector y su aumento ante situaciones experimentales de isquemia, con reducción de forma dosis-dependiente de la apoptosis celular, han sido recientemente reconocidos. Por otra parte, el VEGF tiene otros efectos que, aunque desencadenados por estímulos patológicos, son beneficiosos. Entre ellos se encuentran la capacidad para

facilitar el desarrollo de colaterales, esencial para la recuperación tras la isquemia (Ferra-ra et al, 2001).

Más allá de los estudios experimentales (tabla 21-1), disponemos de menos datos sobre la eventual repercusión funcional de la administración sostenida de anti-VEGF. Recientemente se ha realizado el primer control de pacientes tratados con bevacizumab con perimetría Goldmann, test electrofisiológicos y de visión cromática, sin hallar pruebas clínicas de toxicidad a corto plazo (Ziemssen et al, 2008).

Tras la administración intravítrea se han descrito efectos inmediatos, como reacciones inflamatorias, expresadas como uveítis de gravedad variable (Ladas et al, 2009) y casos aislados de reacción anafiláctica (Steffensmeier et al, 2007). Por otra parte, se han publicado casos de desgarros del epitelio pigmentario con los 3 anti-VEGF actualmente utilizados (Lommatzsch et al, 2009), así como desprendimientos de retina traccionales (Arévalo et al, 2008). Estos efectos se atribuyen al potente efecto inhibidor sobre la neovascularización, y están directamente relacionados con la enfermedad de base específica.

**VÍA DE ADMINISTRACIÓN:
SEGURIDAD DE LAS
INYECCIONES INTRAVÍTREAS**

El éxito del tratamiento antiangiogénico depende tanto de la seguridad y la efectividad del fármaco utilizado como de la seguridad y los potenciales efectos adversos asociados al procedimiento de administración. La liberación de distintos productos con fines terapéuticos directamente en la cavidad vítrea alcanza casi un siglo de historia (Ohm, 1911), pero nunca hasta esta última década se ha empleado de manera tan profusa. Por este motivo, los protocolos de administración son minuciosamente revisados con el fin de reunir las mejores pruebas científicas posibles sobre las actuaciones que pueden optimizar la seguridad de la inyección intravítrea. En estos últimos años, distintos autores, sociedades científicas y colegios profesionales de distintos países han elaborado sus propias guías, sometidas periódicamente a revisión a la luz de las pruebas científicas disponibles.

Dos referencias de primer orden para todas las publicaciones de los años sucesivos han sido, por una parte, el metaanálisis de Jager et

Tabla 21-1. Efecto de los anti-VEGF sobre los tejidos oculares en modelos animales

Nishijima, 2007	Pérdida de células ganglionares en inhibición crónica
Ishida, 2003	VEGF 164: inhibición neovascularización patológica de forma predominante
Bakri, 2006	Ausencia de signos ultraestructurales de toxicidad a corto plazo
Iriyama, 2007	Ausencia de toxicidad sobre células ganglionares a corto plazo
Luthra, 2006	Ausencia de toxicidad a dosis bajas sobre distintas poblaciones celulares
Spitzer, 2006	Efecto antiproliferativo endotelial y citotóxico sobre epitelio pigmentario dosis-dependiente
Avci, 2009	Aumento de apoptosis de fotorreceptores dosis-dependiente con inhibidor no selectivo

al (2004) de los efectos adversos de la inyección intravítrea, sobre casi 15.000 inyecciones de las últimas 4 décadas. La heterogeneidad de las medicaciones examinadas –antivirales, corticoides, gas, hialuronidasa, factor activador del plasminógeno, metotrexato y anti-VEGF– constituyó un factor limitante en el estudio, ya que no siempre fue posible atribuir un determinado efecto adverso de forma inequívoca al agente administrado o al procedimiento de inyección. Sin embargo, los datos ofrecidos respecto a la prevalencia de las más graves complicaciones dieron paso a las guías de práctica recomendada, con las conclusiones del panel de expertos estadounidenses (Aiello et al, 2004), que analizan las pruebas científicas disponibles en ese momento. A partir de entonces, y con la aparición sucesiva en el mercado de los anti-VEGF, comienzan a publicarse nuevos protocolos y revisiones, siempre referenciados en estos dos trabajos fundamentales.

Endoftalmitis

La endoftalmitis de aparición temprana tras la inyección intravítrea se diagnostica por su presentación clínica y puede ser infecciosa, demostrada por un cultivo positivo, o sospechada y tratada empíricamente con antibióticos intravítreos. En la actualidad, los estudios agrupan ambas, por la dificultad de establecer de forma definitiva el origen en muchos casos en los que, a pesar de obtener muestras, éstas proporcionan resultados negativos. Por tanto, en las cifras ofrecidas por los distintos autores pueden estar incluidos casos de reacciones tóxicas al anti-VEGF administrado, presentadas clínicamente como panuveítis graves (Jonas et al, 2007).

El riesgo más importante por sus repercusiones funcionales es la endoftalmitis infecciosa. La importancia del procedimiento en la profilaxis de su aparición está reconocida unánimemente, y el ejemplo más ilustrativo se conoció tras la publicación de los resultados del estudio VISION (VEGF Inhibition Study In Ocular Neovascularization) el primer año

(Gragoudas et al, 2004), en el que la tasa de endoftalmitis fue del 0,16% por inyección, con 12 casos en total, de los cuales en 8 hubo infracciones en el protocolo de inyección. En el estudio MARINA (Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration) (Rosenfeld et al, 2006), la tasa se reduce a 0,05% por inyección, cifra similar a la extrapolable del estudio ANCHOR (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration) (Brown et al, 2006). Estos porcentajes de riesgo incluyen todos los casos de endoftalmitis clínica, dado que no siempre se efectuaron cultivos, y la decisión de tratar mediante antibioterapia intravítrea quedaba supeditada al juicio clínico del examinador.

Respecto al bevacizumab, los datos que conocemos hasta la fecha son numerosos, pero no ofrecen un nivel de evidencia comparable, por tratarse de un fármaco que no ha sido sometido a ensayos clínicos aleatorizados y controlados de forma previa a su uso (Ip et al, 2008). Sin embargo, las series de casos publicadas reúnen un gran número de pacientes y las conclusiones no difieren de las cifras previamente conocidas. Una iniciativa novedosa, la International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey (Fung et al, 2006), recogió durante 6 meses información sobre efectos adversos a través de una encuesta en la red, de 70 centros en 12 países, con un total de 7.113 inyecciones en distintas enfermedades neovasculares y exudativas. En sus resultados encontraron una tasa de endoftalmitis incluso inferior a la esperada de acuerdo con los estudios de los otros anti-VEGF, si bien los autores reconocen un sesgo importante por la metodología de su estudio, con una probable infraestimación de casos. Por otra parte, esa misma heterogeneidad de centros, técnicas de inyección y enfermedades tratadas proporciona una información valiosa sobre los resultados trasladados al mundo real, muchas veces diferentes de los obtenidos en ensayos clínicos (Michels et al, 2006).

El grupo de estudio colaborativo panamericano (PACORES) presentó resultados de se-

guridad a un año con el mismo fármaco (Wu et al, 2008) en un estudio multicéntrico con 4.303 inyecciones de bevacizumab administradas, y un 0,16% de endoftalmitis infecciosa probada.

Recientemente se han publicado series más amplias en las que se han incluido diferentes anti-VEGF utilizados en la actualidad, con índices de endoftalmitis por inyección entre el 0,02% (Pilli et al, 2008; Fintak et al, 2008) y el 0,07% (Diago et al, 2009), sin diferencias con significación estadística entre los agentes empleados.

Desprendimiento de retina

La aparición de un desprendimiento de retina postinyección constituye un riesgo definido que, exceptuando los casos traccionales condicionados por la enfermedad de base y el mecanismo de acción del anti-VEGF, está en relación directa con la técnica de inyección. En los ensayos clínicos pivotaes de pegaptanib y ranibizumab, así como en las principales series publicadas con bevacizumab, el riesgo por inyección fue inferior al 1% (datos extrapolados).

Catarata yatrogénica

El daño directo al cristalino durante la inyección se ha descrito en menos del 1% de los casos (Angulo Bocco et al, 2008). Ninguno de los tres anti-VEGF es en la actualidad considerado como cataratogénico, y en el desarrollo de una catarata en los pacientes que reciben inyecciones periódicas no ha sido posible atribuir y cuantificar el efecto aislado de la inyección sobre la evolución natural, o el posible efecto contributivo de otros tratamientos sumados, como el uso de esteroides.

Otros riesgos

Las abrasiones corneales se han relacionado con la preparación antiséptica o anestésica del ojo (Fung et al, 2006); las hemorragias subconjuntivales son más frecuentes y de mayor enti-

dad en pacientes que toman antiagregantes o anticoagulantes. Se han descrito casos aislados de hemorragias coroides, cierre angular inmediato y hemorragias vítreas. La hipertensión ocular inmediata se ha descrito con todos los antiangiogénicos utilizados, de forma equivalente a otras medicaciones intraoculares.

REDUCCIÓN DE RIESGOS: TRATAMIENTO DEL PACIENTE

El tratamiento seguro del paciente no sólo implica el conocimiento adecuado de una técnica, sino la preparación y la exploración previas, así como el desarrollo de herramientas eficaces de seguimiento y diagnóstico temprano de complicaciones.

Pasos previos: información y exploración

La información del procedimiento al paciente, de forma clara y sencilla, puede ayudar a reducir su ansiedad y mejorar su colaboración. Una exploración ocular general es imperativa, subrayando varios aspectos: búsqueda de infecciones agudas o crónicas en la superficie y los anejos oculares, anomalías palpebrales, examen del ángulo, presencia de glaucoma o hipertensión ocular no controlados, y examen de la retina periférica. Conviene subrayar aspectos de higiene general (maquillajes, uso de lentes de contacto). Descartar antecedentes alérgicos conocidos: las alergias a contrastes yodados no implican alergia a la povidona por vía tópica, y deben identificarse previamente. No se recomienda suspender ninguna medicación por vía sistémica.

Entorno y equipamiento

1. Ubicación: con la excepción de la Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft, (DOG, 2007), que considera la inyección intravítrea un procedimiento quirúrgico, las principales guías dejan al

criterio del especialista y a la organización de los centros la elección del entorno, siempre y cuando la técnica se pueda realizar de forma estéril. Algunas sociedades, como el Royal College of Ophthalmologists (RCO, Reino Unido, 2006) aconsejan utilizar una sala especialmente habilitada y detallan las características idóneas del ambiente (ventilación, iluminación, superficies lavables no porosas) (fig. 21-1).

2. Instrumental: todos los materiales han de estar en condiciones estériles. Los fármacos han de ser preparados igualmente en condiciones estériles. Han de evitarse las extracciones repetidas de envases multidosis, y debe ser un servicio de farmacia acreditado quien prepare, conserve y transporte de forma óptima las monodosis.

Técnica

No existe en la actualidad un protocolo universal unánimemente aceptado. En la tabla 21-2 se detallan los principales aspectos de consenso (fig. 21-2); los puntos sometidos a debate, recogidos en distintas guías de socie-

dades científicas y en la literatura científica revisada, se muestran en la tabla 21-3.

Seguimiento: profilaxis de complicaciones

El aumento inmediato de la presión intraocular es un hecho constante y depende fundamentalmente del volumen del fármaco introducido. En la actualidad se considera que hasta 0,1 ml de fluido pueden ser introducidos con seguridad en el globo ocular, dado que el pico hipertensivo producido retorna a valores normales con rapidez (Wu et al, 2009), por lo que no se recomienda realizar un control sistemático de la presión intraocular (Falkenstein et al, 2007). Por otra parte, desconocemos a largo plazo la posible repercusión sobre el nervio óptico de sucesivos picos hipertensivos, especialmente en pacientes con glaucoma o discos vulnerables (Frenkel et al, 2007), o incluso si los pacientes glaucomatosos pudieran tener periodos de normalización más prolongados. Por ello, es imprescindible ser cautelosos en este aspecto y en este subgrupo de pacientes realizar los controles de forma individualizada.

El seguimiento del paciente en algunas guías es sistematizado, mientras se discute si el



Figura 21-1. Sala dedicada a la administración de inyecciones intravítreas.

Tabla 21-2. Técnica básica de la inyección intravítrea

Procedimiento para inyección intravítrea		
	Maniobra	Justificación
Preparación ocular	Povidona yodada en piel y párpados Colirios estériles: – Dilatación pupilar – Anestesia suficiente – Povidona al 5% en conjuntiva Colocación de blefarostato	Prevención de la contaminación con la flora bacteriana Visualización óptima Bienestar del paciente Aislamiento de borde palpebral y pestañas
Procedimiento	Agujas de calibre igual o inferior a 27 g Marcado en cuadrante temporal inferior: 3-3,5 en pseudofacos 3,5-4 en fâquicos Inyección lenta hacia el centro del globo Retirada lenta con presión simultánea (bastoncillo o hemosteta)	Prevención del reflujo Profilaxis del desprendimiento de retina Profilaxis de catarata yatrogénica Evitar dispersión del fármaco Evitar reflujo
Control inmediato	Verificación de percepción de luz Visualización de la perfusión en el disco óptico	Profilaxis del cierre de la arteria central de la retina
Maniobras que se deben evitar	Manipulación excesiva o masaje palpebral previo o posterior a la inyección Contacto de la aguja con borde libre palpebral o pestañas	

contacto telefónico sistemático es una buena criba para detectar complicaciones tempranas, en especial, la endoftalmitis. Actualmente, la mayor parte de los autores considera de mayor utilidad proporcionar una buena información, oral y escrita, sobre signos y síntomas de complicaciones, y un modo de contacto operativo para los pacientes, con el fin de facilitar asistencia de forma temprana. El seguimiento de la enfermedad de base, por otra parte, ha de ser

personalizado y ha de contemplar las posibles enfermedades oculares asociadas.

El éxito del tratamiento antiangiogénico, por consiguiente, dependerá no solamente de la efectividad de los fármacos disponibles en la actualidad, sino de su administración segura, tanto en lo relativo al conocimiento de su naturaleza y sus efectos en las estructuras oculares, como en cuanto a un régimen de administración exento de complicaciones.

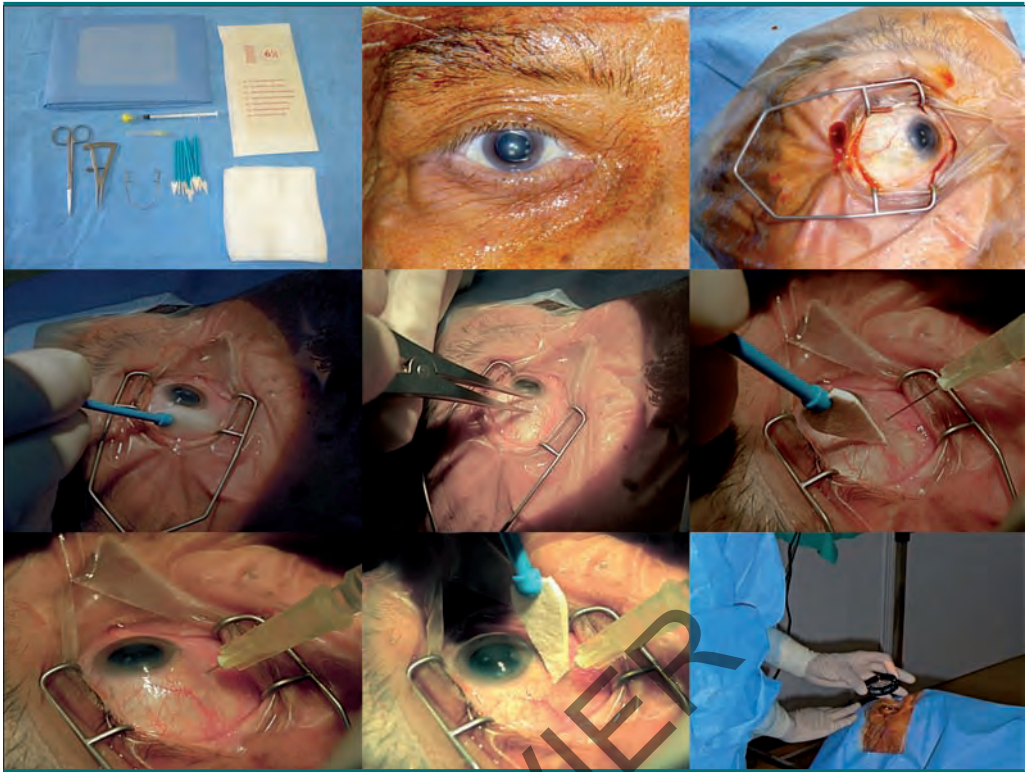


Figura 21-2. Secuencia de maniobras en la inyección intravítrea.

Tabla 21-3. Maniobras debatidas en el procedimiento de inyección intravítrea

Maniobra	Discusión
Antibióticos tópicos previos	Sinergia con la povidona en la reducción de la flora conjuntival No demostrado su impacto en la reducción de la endoftalmitis (Scott, 2008) Creación de resistencias (Flynn, 2005)
Dilatación pupilar	Innecesaria, fuente adicional de contaminación (Weber et al, 2008)
Anestesia subconjuntival	Mayor frecuencia de hemorragia subconjuntival (Kozak et al, 2005)
Anestesia en gel	Barrera física a la acción de la povidona (SERV, 2009)
Paño quirúrgico estéril	Preceptivo (AFSSAPS, 2006), (DOG, 2007)

(Continúa)

Tabla 21-3. Maniobras debatidas en el procedimiento de inyección intravítrea (Cont.)

Maniobra	Discusión
Povidona yodada en irrigación conjuntival	Mayor reducción de la colonización conjuntival (Safar et al, 2007)
Desplazamiento conjuntival	Impedir acceso directo de gérmenes a la cavidad vítrea (RANZCO, 2006)
Inyección oblicua	Creación de una vía valvulada y reducción del reflujo (López-Guajardo et al, 2008)
Paracentesis	Inmediata si no se observa perfusión (AAO, 2008)
Antibióticos tópicos posteriores	Evidencia documentada de bridas vítreas (Beer et al, 2007)
Inyección bilateral simultánea	Comodidad del paciente, reducción del número de visitas (Bakri et al, 2009)

AAO, American Academy of Ophthalmology; AFSSAPS, Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé; RANZCO, Royal Australian and New Zealand College of Ophthalmologists; SERV, Sociedad Española de Retina y Vítreo.

Bibliografía recomendada

- Aiello LP, Brucker AJ, Chang S, Cunningham ET Jr, D'Amico DJ, Flynn HW Jr, et al. Evolving guidelines for intravitreal injections. *Retina*. 2004;24 Suppl:S3-19.
- Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé [accedido. 4 de julio de 2009]. Disponible en: <http://www.afssaps.fr/var/afssapsite/storage/original/application/2fa13fc93be90ca605d05d2621849d19.pdf>.
- American Academy of Ophthalmology. Policy statement intravitreal injections [accedido 4 de julio de 2009]. Disponible en: <http://www.aao.org/about/policy/upload/Intravitreal-Injections-2008.pdf>.
- Angulo Bocco MC, Glacet-Bernard A, Zourhani A, Coscas G, Soubrane G. Intravitreal injection: retrospective study on 2028 injections and their side effects. *J Fr Ophtalmol*. 2008;31:693-8.
- Arévalo JF, Maia M, Flynn HW Jr, Saravia M, Avery RL, Wu L, et al. Tractional retinal detachment following intravitreal bevacizumab (Avastin®) in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:213-6.
- Avci B, Avci R, Inan UU, Kaderli B. Comparative evaluation of apoptotic activity in photoreceptor cells after intravitreal injection of bevacizumab and pegaptanib sodium in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:3438-46.
- Bakri SJ, Cameron JD, McCannel CA, Pulido JS, Marler RJ. Absence of histologic retinal toxicity of intravitreal bevacizumab in a rabbit model. *Am J Ophthalmol*. 2006;142:162-4.
- Bakri SJ, Risco M, Edwards AO, Pulido JS. Bilateral simultaneous intravitreal injections in the office setting. *Am J Ophthalmol*. 2009;148:66-9.
- Beer PM, Beer EA, Stepien KE, Stanciu N, Falk NS. Photographic evidence of vitreous wicks after intravitreal injections. *Retina Today* [edición electrónica] 2007 (citado 4 de julio de 2009). Disponible en: http://www.bmctoday.net/retinatoday/2007/03/article.asp?f=0307_07.html

- Brown DM, Kaiser PK, Michels M, Soubrane G, Heier JS, Kim RY, et al; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1432-44.
- Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft. Statement of the German Ophthalmological Society, the Retinological Society and the Association of Ophthalmologists in Germany on current therapeutic options in neovascular age-related macular degeneration [accedido 19 de septiembre de 2009]. Disponible en: http://www.dog.org/engl/publikationen/DOG_Statement_AMDTherapy.pdf.
- Diago T, McCannel CA, Bakri SJ, Pulido JS, Edwards AO, Pach JM. Infectious endophthalmitis after intravitreal injections of antiangiogenic agents. *Retina*. 2009;29:601-5.
- Falkenstein IA, Cheng L, Freeman WR. Changes of intraocular pressure after intravitreal injection of bevacizumab (Avastin®). *Retina*. 2007;27:1044-7.
- Famiglietti EV, Stopa EG, McGookin ED, Song P, LeBlanc V, Streeten BW. Immunocytochemical localization of vascular endothelial growth factor in neurons and glial cells of human retina. *Brain Res*. 2003;969:195-204.
- Ferrara N, Gerber HP. The role of vascular endothelial growth factor in angiogenesis. *Acta Haematol*. 2001;106:148-56.
- Fintak DR, Shah GK, Blinder KJ, Regillo CD, Pollack J, Heier JS, et al. Incidence of endophthalmitis related to intravitreal injection of bevacizumab and ranibizumab. *Retina*. 2008;28:1395-9.
- Flynn HW, Scott IU. Intravitreal injections: Controversies, guidelines. Review of Ophthalmology [edición electrónica] 2005 [citado 5 de Julio de 2009]. Disponible en: http://www.revophth.com/index.asp?page=1_654.htm.
- Frenkel RE, Mani L, Toler AR, Frenkel MP. Intraocular pressure effects of pegaptanib (Macugen®) injections in patients with and without glaucoma. *Am J Ophthalmol*. 2007;143:1034-5.
- Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:1344-9.
- Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guver DR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2004;351:2805-16.
- Ide T, O'Brien TP. Preferred practices for managing the risk of endophthalmitis with intravitreal injections. Retinal Physician [edición electrónica] 2007 [citado 5 de julio de 2009]. Disponible en: http://www.retinalphysician.com/article.aspx?article=&loc=archive\2007\july\vp_july_a09.html.
- Ip MS, Scott IU, Brown GC, Brown MM, Ho AC, Huang SS, et al. Anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy for age-related macular degeneration: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology*. 2008;115:1837-46.
- Iriyama A, Chen YN, Tamaki Y, Yanagi Y. Effect of anti-VEGF antibody on retinal ganglion cells in rats. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:1230-3.
- Ishida S, Usui T, Yamashiro K, Kaji Y, Amano S, Ogura Y, et al. VEGF164-mediated inflammation is required for pathological, but not physiological, ischemia-induced retinal neovascularization. *J Exp Med*. 2003;198:483-9.
- Jager RD, Aiello LP, Patel SC, Cunningham ET Jr. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina*. 2004;24:676-98.
- Jonas JB, Spandau UH, Rensch F, Von Baltz S, Schlichtenbrede F. Infectious and noninfectious endophthalmitis after intravitreal bevacizumab. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2007;23:240-2.
- Kozak I, Cheng L, Freeman WR. Lidocaine gel anesthesia for intravitreal drug administration. *Retina*. 2005;25:994-8.
- Ladas ID, Karagiannis DA, Rouvas AA, Kotsolis AI, Liotsou A, Vergados I. Safety of repeat intravitreal injections of bevacizumab versus ranibizumab: our experience after 2000 injections. *Retina*. 2009;29:313-8.
- Lommatzsch A, Heimes B, Gutfleisch M, Spital G, Zeimer M, Pauleikhoff D. Serous pigment epithelial detachment in age-related macular degeneration: comparison of different treatments. *Eye* [edición electrónica] 2009 [citado 5 de julio de 2009]. Disponible en: <http://www.nature.com/eye/journal/vaop/ncurrent/abs/eye2008425a.html>.
- López-Guajardo L, Del Valle FG, Moreno JP, Teus MA. Reduction of pegaptanib loss during intravitreal delivery using an oblique injection technique. *Eye*. 2008;22:430-3.
- Luthra S, Narayanan R, Marquee LE, Chwa M, Kim DW, Dong J, et al. Evaluation of in vitro effects of bevacizumab (Avastin®) on retinal pigment epithelial, neurosensory retinal, and microvascular endothelial cells. *Retina*. 2006;26:512-8.
- Michels S. Is intravitreal bevacizumab (Avastin®) safe? *Br J Ophthalmol*. 2006;90:1333-4.
- Nishijima K, Ng YS, Zhong I, Bradley J, Schubert W, Jo N, et al. Vascular endothelial growth factor is a survival factor for retinal neurons and a critical neuroprotectant during the adaptive response to ischemic injury. *Am J Pathol*. 2007;171:53-67.
- Ohm J. Über die behandlung der netzhautablösung durch operative entleerung der subretinalen flüssigkeit und einspritzung von luft in den glaskörper. Albrecht von Graefes Arch Ophthalmol. 1911;79:442-50.
- Pilli S, Kotsolis A, Spaide RF, Slakter J, Freund KB, Sorenson J, et al. Endophthalmitis associated with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor therapy injections in an office setting. *Am J Ophthalmol*. 2008;145:879-82.

- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier SJ, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al; MARINA study group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1419-31.
- Royal Australian and New Zealand College of Ophthalmologists. Guidelines for performing intravitreal therapy [accedido 5 de julio de 2009]. Disponible en: http://www.ranzco.edu/aboutus/ranzco-policies-and-procedures/policy/Guidelines_Intravitreal_Therapy.pdf.
- Royal College of Ophthalmologists. Intravitreal injection procedure guideline [accedido 6 de julio de 2009]. Disponible en: <http://www.rcophth.ac.uk/docs/publications/published-guidelines/IntravitrealInjectionsJuly2006.pdf>.
- Safar A, Dellimore MC. The effect of povidone iodine flush versus drops on conjunctival colonization before intravitreal injections. *Int Ophthalmol*. 2007;27:307-12.
- Scott IU, Flynn HW Jr. Endophthalmitis prophylaxis for intravitreal injections. *Retinal Physician* [edición electrónica] 2008 [citado 6 de julio de 2009]. Disponible en: http://www.retinalphysician.com/article.aspx?article=&loc=archive\2008\may\rp_may_a05.html.
- Sociedad Española de Retina y Vítreo. Manejo de las inyecciones intravítreas [accedido 19 de septiembre de 2009]. Disponible en: http://www.serv.es/pdf/Guia_SERV_02.pdf.
- Spitzer MS, Wallenfels-Thilo B, Sierra A, Yoeurck E, Peters S, Henke-Fahle S, et al. Antiproliferative and cytotoxic properties of bevacizumab on different ocular cells. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:1316-21.
- Steffensmeier AC, Azar AE, Fuller JJ, Muller BA, Russell SR. Vitreous injections of pegaptanib sodium triggering allergic reactions. *Am J Ophthalmol*. 2007;143:512-3.
- Ta CN. Minimizing the risk of endophthalmitis following intravitreal injections. *Retina*. 2004;24:699-705.
- Weber M, Cohen SY, Tadayoni R, Coscas G, Creuzot-Garcher C, Devin F, et al. Evolving intravitreal injection technique. *J Fr Ophtalmol*. 2008;31: 625-9.
- Wijngaarden P, Coster DJ, Williams KA. Inhibitors of ocular neovascularization: promises and potential problems. *JAMA*. 2005;293:1509-13.
- Wu H, Chen TC. The effects of intravitreal ophthalmic medications on intraocular pressure. *Semin Ophthalmol*. 2009;24:100-5.
- Wu L, Martínez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, Arévalo JF, Berrocal MH, Farah ME, et al. 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;246:81-7.
- Ziemssen F, Lüke M, Messias A, Beutel J, Tatar O, Zrenner E, et al; Tuebingen Bevacizumab Study Group. Safety monitoring in bevacizumab (Avastin®) treatment: retinal function assessed by psychophysical (visual fields, colour vision) and electrophysiological (ERG/EOG) tests in two subgroups of patients. *Int Ophthalmol*. 2008;28:101-9.

Capítulo 22

SEGURIDAD SISTÉMICA DEL TRATAMIENTO ANTI-VEGF

Francisco Cabrera López

INTRODUCCIÓN

Desde la introducción del tratamiento anti-factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), representada fundamentalmente por el pegaptanib de sodio, el ranibizumab y el bevacizumab, la inyecciones intravítreas de estos agentes se han convertido en el tratamiento estándar de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) neovascular, encontrando también una aplicación creciente en otras enfermedades vasculares retinianas, como la retinopatía diabética, las oclusiones vasculares, la retinopatía del prematuro y el edema macular.

Sin embargo, aunque estos fármacos se inyectan en el vítreo a unas dosis muy reducidas, pasan a la circulación sistémica, especialmente en el contexto de una barrera hematorretiniana defectuosa que caracteriza a las enfermedades oculares neovasculares (Gaudreault et al, 2005; Bakri et al, 2007a, 2007b), y pueden producir efectos adversos.

ACCIONES FISIOLÓGICAS DEL VEGF Y POTENCIALES EFECTOS ADVERSOS DE SU BLOQUEO

El VEGF no sólo está implicado en la patología de la DMAE y otras enfermedades ocu-

lares, sino también en una gran variedad de procesos fisiológicos, por lo que su inhibición puede potencialmente producir efectos sistémicos graves (Ferrara et al, 2007; Kamba et al, 2007; Verheul et al, 2007) sobre todo en el caso de un régimen de tratamiento prolongado (tabla 22-1).

El VEGF es el principal regulador de la angiogénesis, tanto en la fase embrionaria y posnatal como en el adulto. Actúa como factor de supervivencia de las células endoteliales (Ferrara et al, 2001; Takahashi et al, 2005) y es un potente vasodilatador (Ferrara et al, 2001), por lo que desempeña un importante papel en la regulación de la presión arterial. En el riñón, controla la glomerulogénesis y la función capilar glomerular (Eremina et al, 2003). También es un protector neuronal frente a la isquemia y desempeña un destacado papel en el ciclo reproductor femenino (Ferrara et al, 2001; Takahashi et al, 2005). Además, promueve la formación de circulación colateral, que es esencial para la recuperación tras accidentes isquémicos (Ferrara et al, 2001) y en la cicatrización de las heridas (Nissen et al, 1998).

Dado que el VEGF está implicado en el control del tono vascular y la función glomerular y de las células endoteliales, las principales consecuencias de su bloqueo serán la

Tabla 22-1. Efectos adversos potenciales del bloqueo del VEGF

• Hipertensión	De especial importancia en pacientes diabéticos
• Proteinuria	
• Retraso en la curación de heridas	
• Afectación de la circulación colateral	
• Inhibición del crecimiento óseo	
• Infertilidad	
• Inhibición de la regeneración del músculo esquelético y remodelación cardíaca	

hipertensión y la proteinuria (Zhu et al, 2007), así como los fenómenos tromboembólicos y hemorrágicos, efectos adversos bien conocidos de la administración sistémica de bevacizumab en los ensayos clínicos de oncología (Kamba et al, 2007).

El retraso en la cicatrización de heridas derivado del bloqueo del VEGF podría estar implicado en el incremento de hemorragias asociado al tratamiento sistémico con anti-VEGF (Kamba, 2007), así como la inhibición del desarrollo de circulación colateral lo estaría en los accidentes isquémicos cardiovasculares descritos en los ensayos de tratamiento anti-VEGF.

DMAE Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

La DMAE y la enfermedad cardiovascular comparten unos factores de riesgo y una posible patogenia común (Snow et al, 1999; Wong et al, 2007; Vine et al, 2005). Según el Blue Mountain Eye Study, la presencia de una DMAE inicial dobla el riesgo de mortalidad cardiovascular en la siguiente década en pacientes menores de 75 años, tras controlar los otros factores de riesgo cardiovascular convencionales (Tan et al, 2008).

En el estudio Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) se descubrió que los pacientes con DMAE avanzada tenían un riesgo significativamente mayor de tener un acciden-

te coronario en los 10 años siguientes que los pacientes sin DMAE (el 30,9 frente al 10%), y una alta incidencia de ictus (el 4,1 frente al 2,1%) (Wong, 2007). En un estudio del US Medicare se encontró que la DMAE se asociaba de forma significativa a un riesgo de infarto de miocardio un 20% mayor en 2 años. Esta asociación era aún mayor en el caso de la DMAE neovascular (Duan et al, 2007). Si embargo, en otro estudio basado en el US Medicare no se encontraba un riesgo incrementado de infarto de miocardio ni de ictus isquémico en los pacientes con DMAE respecto a los controles, salvo en los pacientes con episodios tromboembólicos en el año anterior (Alexander et al, 2007).

Esta relación potencial entre DMAE y enfermedad cardiovascular podría tener importantes implicaciones terapéuticas, dada la posibilidad de que el tratamiento anti-VEGF intravítreo pueda aumentar el riesgo de accidentes cardiovasculares.

SEGURIDAD CARDIOVASCULAR DEL TRATAMIENTO ANTI-VEGF

Los datos obtenidos de ensayos clínicos controlados son cruciales para establecer el perfil de seguridad del tratamiento anti-VEGF, pero la mayoría de ellos no están diseñados

para detectar pequeñas diferencias en los índices de acontecimientos sistémicos adversos graves. Sería necesario un seguimiento de miles de pacientes durante varios años para detectarlos (Fung et al, 2008; Tuñón et al, 2009). Además, todos estos ensayos clínicos están diseñados en principio para determinar la eficacia del tratamiento y tienden a excluir a los individuos con mayor comorbilidad y, por tanto, mayor riesgo, de lo que resultan unos índices de efectos adversos relativamente bajos (Wong et al, 2009).

No obstante, y tras una revisión de toda la literatura científica disponible, se concluye con un nivel I de evidencia de que el tratamiento anti-VEGF mediante inyección vítrea es seguro y efectivo en el caso de pegaptanib y ranibizumab, pero no así para bevacizumab, cuyos estudios sólo alcanzan un nivel III de evidencia (Ip et al, 2008; Mitchell et al, 2009).

El estudio VISION ha demostrado un excelente perfil de seguridad del pegaptanib de sodio tras 3 años de inhibición continua y selectiva del VEGF en el tratamiento de la DMAE neovascular, con unas tasas de eventos adversos cardiovasculares exactamente igual para el grupo tratado que para el grupo control (un 6% de índice anual de tromboembolia y un 2% de muerte) (Singerman et al, 2008).

En el caso del ranibizumab, los estudios MARINA (Rosenfeld et al, 2006) y ANCHOR (Brown et al, 2009) no encontraron diferencias significativas en la incidencia de acontecimientos cardiovasculares con el grupo control tras 2 años de tratamiento, aunque sí una mayor tendencia no significativa a la hemorragia no ocular. Sin embargo, al combinar los datos de ambos estudios, la incidencia de hemorragia no ocular fue significativamente mayor en el grupo tratado con respecto al control (el 7,8 frente al 4,2%; $p = 0,01$) (Gillies et al, 2007). Si a este metaanálisis se añade el estudio FOCUS (estudio de fase III a 2 años), el ranibizumab intravítreo se asocia a un aumento significativo en la incidencia de accidentes cerebrovasculares (Ueta et al, 2009) (tabla 22-2).

Un análisis provisional del estudio SAILOR, el mayor estudio llevado a cabo sobre la seguridad del ranibizumab intravítreo en pacientes

con DMAE, mostró un incremento del riesgo de ictus en los pacientes que recibieron la dosis de 0,5 mg (1,2%) con respecto a los tratados con 0,3 mg (0,3%). Sin embargo, la diferencia entre los dos grupos no fue estadísticamente significativa en el análisis final a un año (el 1,2 frente al 0,7%). No obstante, la incidencia de ictus fue mayor en los pacientes con factores de riesgo preexistente, particularmente ictus previos (el 9,6% en el grupo de 0,5 mg y el 2,7% en el grupo de 0,3 mg) o arritmias (Boyer et al, 2009). Datos similares se han obtenido en el estudio HORIZON de extensión del tratamiento con ranibizumab a 5 años (Awh, 2008).

Las complicaciones sistémicas del uso intravenoso del bevacizumab en el tratamiento del cáncer son bien conocidas (Hurwitz et al, 2004, 2006), aunque sólo hay dos estudios sobre su uso intravenoso para el tratamiento de la DMAE: el estudio SANA (Moshfeghi et al, 2006) y el estudio BEAT-AMD (Schmid-Kubista et al, 2009), en los que como único efecto adverso se describe un aumento transitorio y moderado de la presión arterial. Sin embargo, y a pesar de su extendido uso, la seguridad sistémica del bevacizumab intravítreo no ha sido evaluada en ningún ensayo en fase III prospectivo y aleatorizado. El estudio del Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES) analizó la seguridad sistémica del bevacizumab durante 1 año tras 4.303 inyecciones en 1.173 pacientes (nivel III de evidencia), y encontró efectos sistémicos adversos en el 1,5% de éstos, el más frecuente de los cuales era la hipertensión arterial (Wu et al, 2008). Estos resultados son muy similares a los de los ensayos de nivel I del pegaptanib y ranibizumab, aunque la muestra es demasiado pequeña y heterogénea para poder detectar un aumento pequeño o moderado del riesgo de presentar efectos adversos.

Otro estudio internacional basado en el uso del Internet para comunicar efectos adversos notificó resultados muy similares tras incluir 7.113 inyecciones en 5.228 pacientes (nivel III de evidencia) (Fung et al, 2006). La principal limitación de este estudio consiste en la voluntariedad de comunicar los efectos adversos por

Tabla 22-2. Eficacia y efectos adversos sistémicos observados en estudios prospectivos del tratamiento con anti-VEGF

Fármaco	Ensayo clínico	Número/ duración	Dosis (mg)	Episodios cardiovasculares (%)	Hipertensión (%)	Proteinuria (%)	Hemorragia (%)
Pegaptanib	VISION	1.186/1	0,3-1,3	6 frente a 6	10 frente a 10	—	2 frente a 3
Ranibizumab	MARINA	716/2	0,3-0,5	4,6 frente a 3,8	17 frente a 16	No	9 frente a 5
Ranibizumab	ANCHOR	423/2	0,3-0,5	5,0 frente a 4,2	12,1 frente a 16,1	No	9,3 frente a 4,9
Ranibizumab	FOCUS	162/1	0,5	8,6 frente a 5,4	—	—	—

parte del facultativo, por lo que pueden haber sido fácilmente subestimados por las implicaciones medicolegales que conllevan. Esto explicaría la bajísima tasa de accidentes tromboembólicos registrados, en contraposición con el 4,6% encontrado en el estudio MARINA (Rosenfeld et al, 2006).

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES DE USO

Dado el potencial efecto sistémico adverso del tratamiento anti-VEGF y los factores de riesgo cardiovascular frecuentemente asociados en la población objeto de tratamiento, el uso continuado de los fármacos anti-VEGF podría estar contraindicado en determinados grupos de pacientes: mujeres lactantes, pacientes con historia de episodio coronario reciente, niños, pacientes con antecedentes de cirugía gastrointestinal reciente y pacientes con enfermedad hemorrágica no controlada (p. ej., epistaxis). Podría utilizarse bajo estricto control médico en pacientes con hipertensión arterial no controlada, antecedentes de ictus o de cardiopatía isquémica, arritmias, aneurismas activos o enfermedad arterial periférica (Rodrigues et al, 2009; Tuñón, 2009).

Mención especial merecen los pacientes diabéticos porque la diabetes mellitus es un factor de riesgo cardiovascular muy impor-

tante y la enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en el diabético. La nefropatía diabética es la principal causa de insuficiencia renal terminal y el retraso en la cicatrización de las heridas está implicado en la aparición del pie diabético, que causa más del 50% de las amputaciones de pierna no traumáticas. Por lo tanto, las posibles consecuencias del bloqueo sistémico y continuo del VEGF (hipertensión, proteinuria, retraso en la curación de heridas y el desarrollo de circulación colateral) serían especialmente preocupantes en los pacientes diabéticos, en los que debería realizarse una evaluación médica exhaustiva antes de iniciar este tipo de tratamiento (Simó et al, 2008).

Para minimizar los potenciales efectos adversos en este tipo de pacientes podemos disminuir el número de inyecciones, como plantea el estudio PRONTO (Lalwani et al, 2007; Fung et al, 2007), o bien recurrir al uso de tratamientos combinados que emplean fármacos anti-VEGF, tanto selectivos como no (Hughes et al, 2006).

En definitiva, el oftalmólogo debe considerar los potenciales riesgos y beneficios del tratamiento anti-VEGF intravítreo en cada paciente, y se precisan grandes estudios prospectivos y controlados para determinar la eficacia y la seguridad de este tratamiento, así como para establecer los subtipos con respuesta más favorable y el régimen óptimo terapéutico.

Bibliografía recomendada

- Alexander SL, Linde-Zwirble WT, Werther W, Depperschmidt EE, Wilson L, Palanki R, et al. Annual rates of arterial thromboembolic events in Medicare neovascular age-related macular degeneration patients. *Ophthalmology*. 2007;114: 2174-78.
- Awh C. Horizon extension trial for ranibizumab for neovascular AMD. Presentado en la 26.ª reunión anual de la American Society of Retina Specialists. 2008.
- Bakri SJ, Synder MR, Reid JM, Pulido JS, Ezzat MK, Singh RJ. Pharmacokinetics of intravitreal ranibizumab (Lucentis®). *Ophthalmology*. 2007a;114:2179-82.
- Bakri SJ, Synder MR, Reid JM, Pulido JS, Ezzat MK, Singh RJ. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin®). *Ophthalmology*. 2007b;114: 855-9.

- Boyer DS, Heier JS, Brown DEM, Francom SF, Ianchulev T, Rubio RG. A phase IIIb study to evaluate the safety of ranibizumab in subjects with neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2009;116:1731-9.
- Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009;116:57-65.
- Duan Y, Mo J, Klein R, Scott I, Lin HM, Caulfield J, et al. Age-related macular degeneration is associated with incident myocardial infarction among elderly Americans. *Ophthalmology*. 2007;114:732-810.
- Eremina V, Sood M, Haigh J, et al. Glomerular-specific alterations of VEGF-A expression lead to distinct congenital and acquired renal diseases. *J Clin Invest*. 2003;111:707-16.
- Ferrara N, Mass RD, Campa C, Kim R. Targeting VEGF-A to treat cancer and age-related macular degeneration. *Annu Rev Med*. 2007;58:491-504.
- Ferrara N. Role of vascular endothelial growth factor in regulation of physiological angiogenesis. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2001;280:C1358-66.
- 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;143:566-83.
- Fung AE, Bhisitkul RB. Safety monitoring with ocular anti-vascular endothelial growth factor therapies. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:1573-4.
- Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The international intravitreal bevacizumab safety survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol*. 2006;90:1344-9.
- Gaudreault J, Fei D, Rusit J, Suboc P, Shiu V. Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46:726-33.
- Gillies MC, Wong TY. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2007;356:748-50.
- Hughes MS, Sang DN. Safety and efficacy of intravitreal bevacizumab followed by pegaptanib maintenance as a treatment regimen for age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2006;37:446-54.
- Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*. 2004;350:2335-42.
- Hurwitz H, Saini S. Bevacizumab in the treatment of metastatic colorectal cancer: safety profile and management of adverse events. *Semin Oncol*. 2006;33 Suppl 10:S26-34.
- Ip MS, Scott IU, Brown GC, Brown MM, Ho CA, Huang SS, et al. Anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy for age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2008;115:1837-46.
- Kamba T, McDonald DM. Mechanisms of adverse effects of anti-VEGF therapy for cancer. *Br J Cancer*. 2007;96:1788-95.
- Lalwani GA, Fung AE, Michels S, Dubovy SR, Feuer WJ Jr, Puliafito CA, et al. An OCT-guided variable-dosing regimen with ranibizumab (Lucentis®) in neovascular AMD: two year results of the PRONTO study. Poster presented at: Annual Meeting of the Association for Research in Vision and Ophthalmology. 2007.
- Mitchell P, Korobelnik J-F, Lanzetta P, Holz FG, Prünke C, Schmidt-Erfurth U, et al. Ranibizumab (Lucentis®) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. *Br J Ophthalmol*. 2009;0:1-12.
- 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;113:2002-11.
- Muñón J, Ruiz-Moreno JM, Martín-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Lorenzo O, Egido J. Cardiovascular risk and antiangiogenic therapy for aged-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 2009;54:339-48.
- Nissen NN, Pulverini PJ, Koch AE, Volin MV, Gamelli RL, DiPietro LA. Vascular endothelial growth factor mediates angiogenic activity during the proliferative phase of wound healing. *Am J Pathol*. 1998;152(6):1445-52.
- Rodrigues EB, Farah ME, Maia M, Penha FM, Regatieri C, Melo GB, et al. Therapeutic monoclonal antibodies in ophthalmology. *Prog Retin Eye Res*. 2009;28:117-44.
- Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, et al. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006;355:1419-31.
- Schmid-Kubista KE, Krebs I, Gruenberger B, Zeiler F, Schueller J, Binder S. Systemic bevacizumab (Avastin®) therapy for exudative neovascular age-related macular degeneration. The BEAT-AMD-Study. *Br J Ophthalmol*. 2009;93:914-9.
- Simó R, Hernández C. Intravitreal anti-VEGF for diabetic retinopathy: hopes and fears for a new therapeutic strategy. *Diabetologia*. 2008;51:1574-80.
- Singerman LJ, Masonson H, Patel M, Adams AP, Buggage R, Cunningham E, et al. Pegaptanib sodium for neovascular age-related macular degeneration: third-year safety results of the VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularisation (VISION) trial. *Br J Ophthalmol*. 2008;92:1606-11.

- Snow KK, Seddon JM. Do age-related macular degeneration and cardiovascular disease share common antecedents? *Ophthalmic Epidemiol.* 1999;6:125-43.
- 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;109:227-41.
- Tan J, Wang J, Liew G, Rochtchina E, Mitchell P. Age-related macular degeneration and mortality from cardiovascular disease or stroke. *Br J Ophthalmol.* 2008;92:509-12.
- Tuñón J, Ruiz-Moreno JM, Martín-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Lorenzo O, Egido J. Cardiovascular risk and antiangiogenic therapy for age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol.* 2009;54(3):339-48. Review.
- Ueta T, Yanagi Y, Tamaki Y, Yamaguchi T. Accidentes cerebrovasculares con ranibizumab. *Ophthalmology.* 2009;116:362.
- Verheul HM, Pinedo HM. Possible molecular mechanisms involved in the toxicity of angiogenesis inhibition. *Nat Rev Cancer.* 2007;7:475-85.
- Vine AK, Stader J, Branham K, Musch DC, Swaroop A. Biomarkers of cardiovascular disease as risk factors for age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2005;112:2076-80.
- Wong TY. Age-related macular degeneration and cardiovascular disease in the era of anti-vascular endothelial growth factor therapies. *Am J Ophthalmol.* 2009;148:327-9.
- Wong TY, Mitchell P. The eye in hypertension. *Lancet.* 2007;369:425-35.
- Wu L, Martínez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, Arévalo JF, Berrocal MH, Farah ME, et al. 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;246:81-7.
- Zhu X, Wu S, Dahut WL, Parikh CR. Risks of proteinuria and hypertension with bevacizumab, an antibody against vascular endothelial growth factor: systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2007;49:186-93.

ELSEVIER

ELSEVIER

RELACIÓN COSTE-EFICACIA DEL TRATAMIENTO ANTI-VEGF

Antonio Piñero Bustamante

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una enfermedad devastadora sobre la visión de los pacientes y la calidad de vida de éstos. La neovascularización coroidea (NVC) no es, en este caso, una enfermedad que se autolimita, que desaparezca; es una enfermedad crónica que requiere un control continuado de la lesión que nos permita identificar, con los medios de que disponemos, la necesidad de tratamiento y, en el seguimiento, los posibles retratamientos. No debemos olvidar que el actual tratamiento antifactor de crecimiento vascular endotelial (anti-VEGF), queramos o no, es un tratamiento sintomático: «no estamos curando nada, sólo tratando los síntomas de la NVC».

El control de los pacientes es, por lo tanto, clave en el tratamiento de esta enfermedad, y en estos años hemos aprendido, por lo que hemos leído y por propia experiencia, que el tratamiento temprano es básico; así, si la pérdida de visión se produjo 1 mes antes, la respuesta a una sola inyección es de 5 letras; si ocurrió hace 2 meses, el beneficio es sólo de 1,7 letras. Por todo ello, el tratamiento se ha convertido en una «urgencia» en oftalmología y el control, en una necesidad y a su vez en un problema para los servicios de oftalmología.

El tratamiento con anti-VEGF ha demostrado una mejora de la visión y la calidad de

vida de los pacientes. Pero esta mejora es variable según el fármaco que utilicemos. En los estudios MARINA y ANCHOR quedó demostrada la eficacia del ranibizumab; los pacientes presentaban una significativa y rápida mejora funcional y anatómica, beneficio que se mantenía en el tiempo de seguimiento. La calidad de vida de los pacientes también aumentaba durante todo el seguimiento.

Lo que los estudios dejan claro es que la mejora en la función y la calidad de vida de los pacientes va ligada irremediablemente a la vigilancia de estos ojos. Es éste, pues, el escenario real donde nos hallamos: el control del paciente y el tratamiento durante el seguimiento, si lo necesitara.

Aquella propuesta de una inyección mensual de por vida enfrentó a la comunidad de profesionales dedicados a la retina y la industria farmacéutica. Muchos consideran que el precio del tratamiento es demasiado elevado, no está justificado; otros creen que se ha establecido una línea de demarcación entre los pacientes que se pueden pagar el tratamiento y los que no pueden; otros consideran que es un gran error que se enfrenten los clínicos, las autoridades sanitarias y las industrias farmacéuticas, cuando deberían trabajar en el mismo sentido. Lo que está claro es que el precio ha

supuesto un gran problema para la sanidad pública, lo que hizo que en algunos hospitales se propusiera el uso de anti-VEGF no testados en estudios aleatorizados.

Con esta breve introducción hemos querido dejar claro el escenario actual: el protocolo es una inyección mensual durante 2 meses y luego tratar a demanda según el control obligatorio. Por todo ello, la gran carga presupuestaria que los servicios de farmacia temían no es, en la actualidad, tanta.

Hay pocos trabajos que analicen la relación coste-eficacia, salvo los que de alguna manera se han realizado de manera paralela en los estudios multicéntricos. Para estimar el coste debemos tener en cuenta varias situaciones:

1. Coste global del paciente por año de seguimiento.
2. Coste de la medicación por año de seguimiento.
3. Costes inducidos:

- a) De comorbilidad: hay distintas situaciones: por un lado, la asociación de catarata y DMAE, y por otro, la cirugía de la catarata y progresión de DMAE. Además, un 8% de los pacientes con DMAE tiene glaucoma o son diagnosticados al mismo tiempo. La hipertensión arterial, la diabetes y la hiperlipidemia son otras de las enfermedades que presentan estos pacientes. Y por último podíamos citar las que se derivan de la «falta de visión»: un 26,9% de los pacientes que han experimentado 2 o más caídas presentaba un déficit visual, así como el 16,8% de los que habían experimentado una caída (Stel et al, 2003).
- b) Por el sistema sanitario: el 64% de la DMAE no es diagnosticada o es mal diagnosticada, y se necesita más de una consulta para llegar al diagnóstico. En el mejor de los casos, en el sistema sanitario público hemos estimado que el paciente tarda entre 3 y 8 semanas en ser tratado desde el momento en que se diagnostica.

- c) Inducidos por el tratamiento: el riesgo de endoftalmitis oscila entre el 0,7 y el 1% según los trabajos MARINA y ANCHOR. En relación con los accidentes vasculares, infartos, muertes, etc., se estimó con ranibizumab un 2,5% a los 2 años del estudio.
- d) Por baja visión: éstos no repercuten sobre el sistema sanitario público.

Smiddy (2007) analiza el coste relativo de ganar una línea de visión en la DMAE y lo compara con el láser, la terapia fotodinámica (TFD) y el pegaptanib, y concluye que es un tratamiento extremadamente caro que produce pocos «dividendos» visuales.

Brown (2007) analiza la relación coste-eficacia del tratamiento de la DMAE en comparación con la de otras enfermedades en el campo de la medicina (angina/infarto, osteoporosis, hipertensión, cáncer, impotencia, etc.) y observa que los pacientes le confieren un valor considerable a la eficacia del tratamiento de la DMAE con anti-VEGF, en comparación con esas otras enfermedades.

En un trabajo de Juan Donate et al presentado en el congreso de la SEVR el año 2008 se comparaba la relación coste-eficacia en el tratamiento de la DMAE con TFD y ranibizumab. Estudiaban 1.650 tratamientos con TFD seguidos durante 12 meses frente a 570 tratamientos con ranibizumab seguidos durante 5,8 meses. Utilizan como patrón de comparación los estudios TAP/VIP (comportamiento NVC no tratada-placebo. TAP/VIP: pierden 20,8 letras en un seguimiento de 12 meses. Comportamiento NVC tratada TFD-TAP/VIP: pierden 12,2 letras en un seguimiento 12 meses); y el estudio PIER (ganan 6,2 letras en los primeros 5 meses). Tienen en cuenta, en el análisis de gastos, todos los parámetros que se describen en la tabla 23-1 y estiman el gasto total por todos los paciente/año.

Al año, el gasto total fue casi el doble con la TFD, mientras que el gasto por paciente fue prácticamente el doble con ranibizumab que con la TFD (tabla 23-2).

En la tabla 23-3 se expone el coste por letras ganadas, que es 0,7 veces inferior con ranibizumab. Así, este producto, además de mejorar

Tabla 23-1. *Parámetros considerados en el estudio coste-eficacia comparativo entre terapia fotodinámica y ranibizumab*

Grupo de terapia fotodinámica		Grupo de ranibizumab 5,8 meses	
Pacientes	1.650	Pacientes	570
Tratamientos		Tratamientos	
Líneas ganadas en 1 año		Líneas ganadas 5,4 meses	
Gastos persona/acto		Gasto persona/tratamiento	
Gastos fungibles/tratamiento		Gasto persona/cons	
Gastos fármaco/tratamiento		Gastos fungibles/tratamiento	
Consulta sin tratamiento		Gastos fármaco/tratamiento	
Gasto/AGF		Consulta sin tratamiento	
AGF en TFD (4/año)		Gasto/AGF	
		AGF en TFD (3/año)	

AGF, Angiografía fluoresceínica; TFD, terapia fotodinámica.

Tabla 23-2. *Gasto por paciente y año en el estudio coste-eficacia comparativo entre terapia fotodinámica y ranibizumab*

Gasto por paciente/Año		
Terapia fotodinámica	Ranibizumab 5,8 meses (PIER)	Ranibizumab 6,2 meses/año
5.488.454,12 €/1.650 pacientes	2.088.309,16 €/1.824 pacientes	3.182.534,34 €/570 pacientes
3.326,34 €	3.663,70 €	5.583,39 €

Tabla 23-3. *Coste por letra ganada en el estudio coste-eficacia comparativo entre terapia fotodinámica y ranibizumab*

Gasto por letra ganada (dejamos de perder) TFD /RBZ			Coste por letra ganada
TFD	Letras perdidas sin tratamiento (TAP/VIP)	-20,80	3.326,34 €/6,80
	Letras perdidas con tratamiento	-12,20	
	Ganancia de letras:	6,80	386,78 €
RBZ	Letras perdidas sin tratamiento (TAP/VIP)	-20,80	9.247,09 €/26,80
	Dejamos de perder con tratamiento	+6,00	
	Ganancia de letras:	26,80	

RBZ, Ranibizumab; TFD, tratamiento fotodinámico.

la visión y la calidad de vida de los pacientes, tiene una excelente relación coste-eficacia.

Entendemos que el tema que nos ocupa, el análisis coste-eficacia del tratamiento de la DMAE con anti-VEGF, será siempre un problema para los administradores de la sanidad pública. Nuestra misión es tratar a estos pacientes y que el tratamiento que hasta ahora se ha presentado como el más eficaz pueda llegar a todos los pacientes con NVC.

Al problema del precio no podemos, lógicamente, ser ajenos y estamos seguros de que, en la situación en la que se encuentra el tratamiento de la DMAE en la actualidad, con tratamientos personalizados y la posibilidad de tratamientos combinados dependien-

do de las experiencias clínicas, podemos obtener una relación coste-eficacia-seguridad mucho mejor.

Como hemos mencionado al principio, no podemos olvidar que el actual tratamiento anti-VEGF, queramos o no, es sintomático: «no estamos curando nada, sólo tratando los síntomas de la NVC». No es, por lo tanto, el tratamiento definitivo. Se estima, como resultado de un modelo de simulación publicado recientemente, que el número de casos de DMAE aumentará de manera sustancial en los años 2010-2050, pero también se estima que el uso de antioxidantes-vitaminas y otros nuevos tratamientos anti-VEGF puede reducir el impacto sobre la ceguera en estos pacientes aproximadamente un 35% (Rein et al, 2009).

Bibliografía recomendada

- Bressler NM. Antiangiogenic approaches to age-related macular degeneration today. *Ophthalmology*. 2009;116(10 Suppl):S15-23. Review.
- Brown GC, Brown MM, Brown HC, Kindermann S, Sharma S. A value-based medicine comparison of interventions for subfoveal neovascular macular degeneration. *Ophthalmology*. 2007;114(6):1170-8.
- Brown MM, Brown GC, Brown H. Value-based medicine and interventions for macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol*. 2007;18:194-200.
- Cohen SY, Bremond-Gignac D, Quentel G, Mimoun G, Citterio T, Bisot-Locard S, Beresniak A. Cost-effectiveness sequential modeling of ranibizumab versus usual care in age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(11):1527-34.
- Colquitt JL, Jones J, Tan SC, Takeda A, Clegg AJ, Price A. Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2008;12(16):iii-iv, ix-201. Review.
- Earnshaw SR, Moride Y, Rochon S. Cost-effectiveness of pegaptanib compared to photodynamic therapy with verteporfin and to standard care in the treatment of subfoveal wet age-related macular degeneration in Canada. *Clin Ther*. 2007;29(9):2096-106; discussion 2094-5.
- Fletcher EC, Lade RJ, Adewoyin T, Chong NV. Computerized model of cost-utility analysis for treatment of age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2008;115(12):2192-8.
- Gower EW, Cassard SD, Bass EB, Schein OD, Bressler NM. A cost-effectiveness analysis of three treatments for age-related macular degeneration. *Retina*. 2009;23. [Epub ahead of print]
- Hernández-Pastor LJ, Ortega A, García-Layana A, Giráldez J. Cost-effectiveness of ranibizumab compared with photodynamic treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Clin Ther*. 2008;30(12):2436-51.
- Hernández-Pastor LJ, Ortega A, García-Layana A, Giráldez J. Cost-effectiveness of ranibizumab compared with pegaptanib in neovascular age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;11. [Epub ahead of print].
- Hurley SF, Matthews JP, Guymer RH. Cost-effectiveness of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Cost Eff Resour Alloc*. 2008;24:6:12.
- Rein DB, Wittenborn JS, Zhang X, Honeycutt AA, Lesesne SB, Saaddine J; for the Vision Health Cost-Effectiveness Study Group. *Arch Ophthalmol*. 2009;127:553-40.
- Smiddy WE. Relative cost of a line of vision in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2007;114(5):847-54.
- Stel VS, Pluijm SM, Deeg DJ, et al. A classification tree for predicting recurrent falling in community-dwelling older persons. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(10):1356-64.
- Vedula SS, Krzystolik MG. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;16(2):CD005139. Review.

Capítulo 24

ORGANIZACIÓN DE UNA UNIDAD DE TRATAMIENTO ANTI-VEGF

Juan Donate López

INTRODUCCIÓN

La asistencia oftalmológica en España es diversa, en función de varios factores, como las peculiaridades de las áreas de salud atendidas, así como la demografía de la región y, por supuesto, el modelo impuesto por las autoridades. No obstante, es una constante que hay una estructura piramidal que concluye en los centros de tercer nivel, en los que se concentran, bien los casos más complejos, bien los que precisan una tecnología más avanzada, que difícilmente se rentabilizaría en las bases del sistema. Para entender cuál es el núcleo de una unidad de tratamiento antiangiogénico estableceremos los tres pies sobre los que se sustenta.

NATURALEZA DE LA ENFERMEDAD TRATADA

Estas consultas concentrarán a los pacientes afectados de una enfermedad vascular, o mejor dicho, a aquellos en los que el estadio final será la formación de complejos neovasculares. De éstos, sin duda cerca del 80% estará

compuesto por degeneración macular asociada a la edad (DMAE) en su forma exudativa, ya que como tal, estos tratamientos son la primera y a menudo la única línea de actuación. Además, estas enfermedades son crónicas por definición; aún no se ha definido cuál es el concepto de curación, ya que en todas las enfermedades que cursan con aparición de complejos neovasculares hay una amenaza de por vida para la recidiva.

TIMING O RITMO DE LA ENFERMEDAD

La rápida evolución de la enfermedad y las pautas de tratamiento aceptadas a día de hoy hacen que las visitas se multipliquen y que pueda ser necesario realizar hasta 8-10 visitas en el primer año, y al menos 5-8 durante el segundo. En estos casos es frecuente que se alternen periodos en los que la relación paciente-oftalmólogo se estreche con visitas muy frecuentes con otros en los que las revisiones se separen algo más en el tiempo. En cualquiera de estos últimos casos, no es frecuente ofrecer al paciente un alta definitiva.

ORIGEN DE LAS UNIDADES DE TRATAMIENTO ANTIANGIOGÉNICO

Es posible afirmar que la mayoría de unidades que acabaron especializadas en tratamiento antiangiogénico empezaron como centros de referencia para el tratamiento de neovascularización coroidea en la DMAE y la miopía patológica. Estas enfermedades se agruparon en torno a la terapia fotodinámica, ya que desde 2001 y hasta 2005/2006 ha sido la única alternativa para su tratamiento.

Por estos motivos, nos encontramos con una consulta que reúne unas características muy particulares (tablas 24-1 y 24-2). De este modo, llegamos a las características que definirán la consulta tipo:

- 1. Tratamiento antiangiogénico. Cada vez son más las enfermedades que se pueden beneficiar, al menos de manera inicial, del tratamiento antiangiogénico; los pacientes presentan una enfermedad crónica que formalmente no tiene cura. Esto desemboca en un gran número de entradas y muy pocas salidas en la rotación

Tabla 24-1. Características de una consulta de tratamiento antiangiogénico

Frecuencia de visitas muy alta mensual hasta trimestral
Gran dependencia de la relación médico-paciente
Enfermedad crónica: muy difícil hablar de alta
Abanico de enfermedades cada vez más amplio

de pacientes: el volumen crece de manera exponencial.

La exploración tipo de un paciente con enfermedad neovascular no puede ser exhaustiva en todas las visitas, ya que el número de pacientes a menudo es muy elevado y normalmente hemos visitado al paciente hace muy poco. Los protocolos de actuación determinan que son imprescindibles la normalización de la medida de la mejoría de la agudeza visual (AV), habitualmente según la escala ET-

Tabla 24-2. Consideraciones que se deben tener siempre presentes

El número de pacientes crecerá de manera exponencial
Importante ejercer control sobre la entrada
Disponer de personal auxiliar entrenado es fundamental para optimizar cada uno de los pasos
Las enfermedades neovasculares, en especial, la degeneración macular exudativa, son procesos crónicos, no se curan
Los resultados están ligados a un seguimiento bien protocolarizado
Optimizar cada visita y no realizar pruebas que supongan cambios de actitud
Invertir tiempo en la primera visita
Ofrecer un acceso alternativo a la cita como, por ejemplo, el teléfono
Establecer criterios de alta que permitan remitir las revisiones sistemáticas a las aferencias (consulta ambulatoria, oftalmólogo habitual, etc.)

DRS, y una exploración de la retina, fundamentalmente, la mácula con tomografía de coherencia óptica (OCT), y se establece una cadencia de angiografías en función de la enfermedad tratada y el resultado de la OCT. La exploración en lámpara de hendidura sería deseable en todas las visitas, pero a menudo el factor tiempo y la ayuda de la tecnología hace que no se haga de manera sistemática; lo mismo ocurre con la presión intraocular (PIO). Es importante hacer pocas pruebas con alto rendimiento diagnóstico.

2. La comunicación con el paciente ha de ser rápida y congruente en cada una de las visitas. Como en todas las enfermedades en las que no hay consenso en cuanto a las alternativas, pronósticos, cadencia de visitas, etc., se abordarán los tratamientos alternativos y, sobre todo, las tomas de decisiones finales, el fin de tratamiento y el momento de la inyección. El paciente acude muchas veces a consulta y quiere oír siempre los mismos argumentos, o al menos que no sean contradictorios. Son pacientes que no conocen su enfermedad al principio del proceso pero que se forman con el tiempo, y llegan a discutir las indicaciones y las decisiones a tomar. Así, es recomendable que haya una continuidad en el seguimiento del paciente y lo ideal, como casi siempre, es que el paciente no pase por muchas manos. El hecho de que sean siempre los mismos facultativos los que visiten al paciente hace que sea mucho más fácil tomar decisiones e, incluso, reduce las visitas a urgencias.
3. Se ha de ofrecer un canal de comunicación alternativo a la consulta física. Las fluctuaciones en la visión y las frecuentes recaídas hacen que a menudo el paciente se presente en la consulta, muchas de las veces sin motivo objetivo. Esto, junto con la estrecha relación que se llega a desarrollar con el paciente, hace que sea deseable ofrecer un número de teléfono para resolver dudas a menudo banales. Otras veces permite detectar recaídas en pacientes que minimizan determinados síntomas. Otra

ventaja es el control de la clínica postinyección, ya que el paciente adquiere experiencia con el tiempo y es capaz de hacernos entender si hay síntomas que nos puedan hacer pensar en una complicación.

FLUJO DE PACIENTES

Entendemos como tal el circuito por el que el paciente ha de pasar desde que entra en el centro hasta que sale.

El paciente entrará en la unidad desde los servicios de atención primaria o especialistas no retinólogos, urgencias, citaciones directas, etc. (fig. 24-1).

Recepción y entrega de documentación

Es fundamental que el personal que recibe al paciente recoja las pruebas que éste pueda aportar, como otras angiografías, OCT, informes médicos, hojas de urgencias, etc. Esta labor hace que el médico pueda tener una idea muy aproximada de la situación del paciente antes de examinarlo y, así, pueda dirigir la exploración, ya que cuando recibimos a un paciente nuevo es diferente si éste acude con un diagnóstico previo o no, sobre todo porque la información que se le aportará puede ser más concisa si ya viene «educado» en su enfermedad.

Pruebas preliminares

Ha de haber un espacio físico, separado del resto de actividad de consulta, para poder hacer una toma de AV fiel a la realidad. Los pacientes con degeneración macular, retinopatía diabética, etc., precisan concentración para conseguir la mejora de la AV. Ha de ser efectuada por personal entrenado, en condiciones repetibles para las próximas tomas y siempre con la mejor corrección para la distancia utilizada. Recomendamos la escala ETDRS por su simplicidad y sensibilidad a la hora de determinar cambios. La AV debería ir firmada

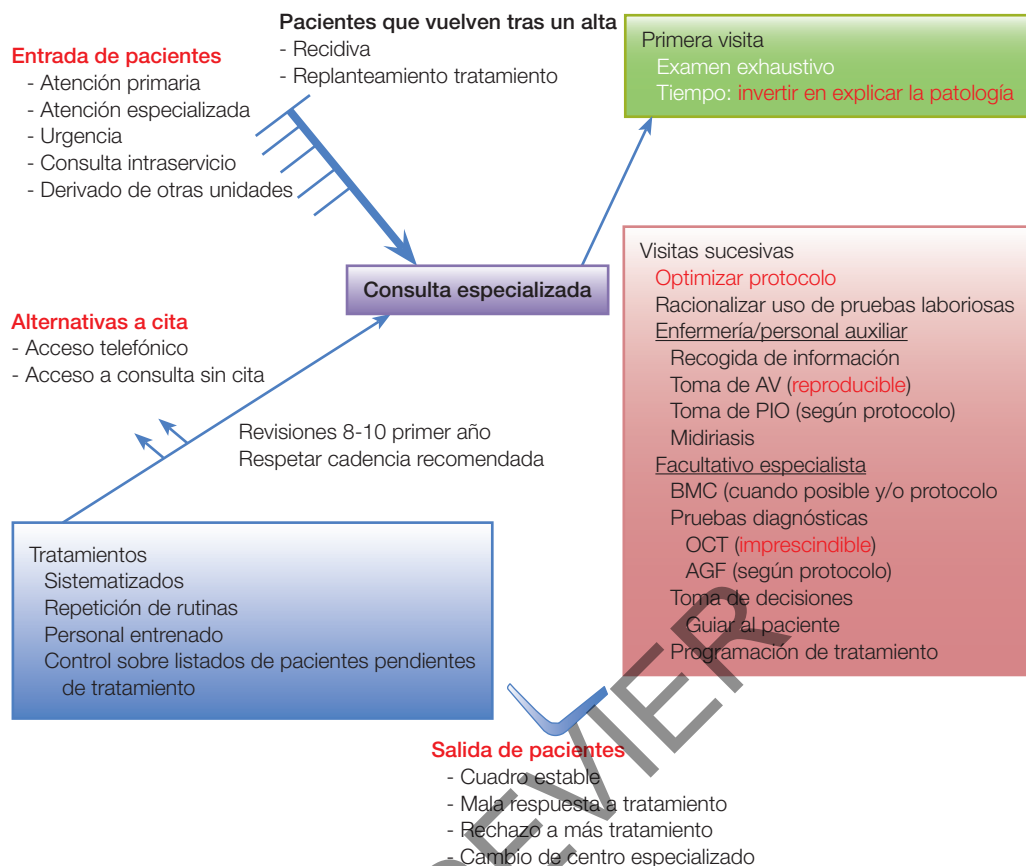


Figura 24-1. Organización de una unidad especializada de terapia anti-VEGF.

AGF, Angiografía fluoresceínica; AV, agudeza visual; BMC, biomicroscopia; PIO, prueba de agudeza visual.

por el explorador, ya que a menudo observamos que ésta varía en función del examinador, por su habilidad, paciencia, experiencia, etc.

Otra prueba que puede ser efectuada por personal auxiliar es la toma de la PIO que, aunque no es preciso hacerla en cada consulta, debe realizarse siempre que se indique en el protocolo de actuación.

Una vez recogida información y realizadas las pruebas complementarias, el personal auxiliar, salvo indicación en la historia clínica

u otra instrucción médica, instilará los colirios midriáticos que figuren en los protocolos del centro.

Pruebas diagnósticas

Tras un período no menor de 15 minutos para una midriasis suficiente para la exploración del polo posterior, el paciente ha de pasar a la consulta con el facultativo. Una vez

que se sienta, el facultativo ha de tener toda la información delante y, desde nuestra opinión, ha de ser él quien realice la prueba de imagen, bien OCT o bien angiografía fluoresceínica, ya que se puede hacer el diagnóstico a la vez que la prueba. La elaboración de un protocolo y los hallazgos en BMC y OCT determinarán la necesidad o no de realizar una angiografía, ya que a menudo no cambia nuestra actitud, pero en determinados casos puede dar mucha información y sigue siendo el patrón de referencia.

Toma de decisión

El paciente ha de ser instruido en su enfermedad con detalle en la primera visita, dejando bien claros los objetivos y las posibles desviaciones de éstos. En las sucesivas revisiones, mensualmente al principio y casi cada 6 semanas después, se han de transmitir las decisiones de manera concisa. Es importante que el paciente perciba seguridad, ya que esta situación se repetirá en cada una de las visitas y cada uno de esos momentos ha de seguir una línea argumental igual.

Tratamiento

Con independencia de si el tratamiento antiangiogénico se realiza en el quirófano o en la consulta, ha de ser programado para protocolizar cada uno de los pasos y, así, disminuir la tasa de complicaciones. En nuestro caso, fue de gran utilidad el empleo de un programa informático sencillo donde registrar la programación del tratamiento a corto plazo, ya que nos permite controlar el volumen semanal de inyecciones y disponer de la información básica para cada uno de los casos. El lugar de inyección se adaptará a la logística y/o a las facilidades que proporcione el centro.

Asistencia telefónica

Como hemos comentado con anterioridad, disponer de un acceso telefónico (cualquier otro que no requiera presencia física) permite solucionar múltiples cuestiones banales que de otra manera colapsarían las urgencias.

En la figura 24-1 exponemos un esquema que pretende resumir los puntos que se deben tener en cuenta para la organización de la consulta.

Bibliografía recomendada

- Pérez Blanco V, Blasco Amaro JM, Sabés Figuera R. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (UETS) CE04/2004. Área de Investigación y Estudios Sanitarios. Eficacia, efectividad y seguridad de la terapia fotodinámica. Impacto económico en la Comunidad de Madrid. Agencia Laín Entralgo; nov. 2004.
- Schmier JK, Jones ML, Halpern MT. The burden of age-related macular degeneration. *Pharmacoeconomics*. 2006; 24(4):319-34.
- Brown GC, Brown MM, Brown HC, Kindermann S, Sharma S. A value-based medicine comparison of interventions for subfoveal neovascular macular degeneration. *Ophthalmology*. 2007;114(6):1170-8.

ELSEVIER

TRATAMIENTO COMBINADO FARMACOLÓGICO EN LA DMAE EXUDATIVA: MÁS ALLÁ DE LA MONOTERAPIA ANTIANGIOGÉNICA

Jordi Monés Carilla

INTRODUCCIÓN

El tratamiento antiangiogénico ha marcado una nueva era de esperanza en el tratamiento de la forma exudativa de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE). Sin embargo, aún queda margen para la mejoría. Los ensayos clínicos MARINA y ANCHOR, por ejemplo, mostraron que un número sustancial de pacientes mantuvo su visión e incluso la mejoró^{1,2}. No obstante, un 60% aproximado de pacientes no tuvo ninguna mejoría. Además, otros ensayos con regímenes diferentes de tratamiento no han sido capaces de mostrar los mismos niveles de eficacia³.

Por otra parte, la complejidad de la patogénesis de la DMAE hace pensar que es poco probable que el tratamiento ideal se realice abordando sólo un frente, y que el tratamiento combinado tenga más posibilidades de aportar mejores resultados que la monoterapia antiangiogénica.

El enfoque original hacia un bloqueo más intenso solamente de la neovascularización está cambiando hacia tratar o modular otros aspectos involucrados, como la muerte celular, la inflamación o la fibrosis.

TRATAMIENTO ANTIFACTOR DE CRECIMIENTO DERIVADO DE LAS PLAQUETAS

El aumento de la producción del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) tiene un papel primordial en la migración, la proliferación y la activación de la célula endotelial, especialmente en las fases más iniciales de la angiogénesis. La progresión de la neovascularización coroidea (NVC) es la característica principal de la DMAE exudativa y puede atenuarse con fármacos que inhiben la angiogénesis. En un primer momento, con la aparición de los fármacos antiangiogénicos se creía que la eficacia del tratamiento iría mejorando a medida que la inhibición del VEGF se fuera optimizando. Sin embargo, cada vez es más patente que otros procesos patológicos pueden ser la causa del fracaso del tratamiento, o de que no se consigan resultados tan buenos como los deseados. En la actualidad, los tratamientos en investigación intentan incidir en otros aspectos de la fisiopatología de la DMAE.

La susceptibilidad de las células endoteliales de los neovasos al tratamiento anti-VEGF disminuye a medida que van rodeándose de peri-

citosis, formándose así neovasos más maduros. Ello está corroborado en los ensayos como, por ejemplo, MARINA, ANCHOR y PIER¹⁻³, en los cuales la mejoría de visión no iba acompañada de una evidencia significativa de regresión neovascular. Sí se producía disminución del escape de colorante de los neovasos, pero no disminución del tamaño de la lesión.

Así pues, la inhibición del VEGF puede tener un efecto limitado sobre los neovasos ya existentes, en donde ya se han iniciado otros procesos tisulares más allá de la migración, la proliferación y la activación de células endoteliales. Esta falta de regresión está en concordancia con los resultados de modelos experimentales de angiogénesis tumoral en los cuales la monoterapia anti-VEGF es capaz de evitar que se formen nuevos neovasos pero no tiene efecto en los neovasos ya existentes^{4,5}. Los pericitos son fundamentales en el proceso de maduración vascular. Su inhibición puede tener una importancia crucial no solamente en la inhibición de la neovascularización, sino también en la regresión de los neovasos ya presentes, y por ello en la regresión de la NVC. El factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF) es el principal factor de crecimiento que controla a los pericitos, al dirigir su reclutamiento, crecimiento, supervivencia y, por ello, regular la maduración vascular. Se ha comprobado en modelos animales de angiogénesis patológica tumoral y de neovascularización corneal que el tratamiento combinado anti-PDGF y anti-VEGF era capaz de conseguir una inhibición y regresión de los neovasos que no había logrado la monoterapia anti-VEGF^{3,4,6}. La teorías actuales sostienen que la cobertura de pericitos proporciona factores de supervivencia a las células endoteliales de los neovasos, haciéndolas más resistentes a la depleción de VEGF⁷. El tratamiento anti-PDGF produce un pelado de los pericitos, dejando las células endoteliales desnudas y desprotegidas, y haciéndolas más vulnerables al tratamiento anti-VEGF⁸, lo que induce la regresión de los neovasos presentes maduros pero no produce efecto en los vasos presentes no neovasculares⁹. Esta potencial estrategia de tratamiento está actualmente en fase de experimentación clínica mediante un aptá-

mero, el E10030, dirigido contra el PDGF (Ophthotech, Nueva York)⁷. La seguridad de esta molécula está siendo estudiada en combinación con el tratamiento anti-VEGF mediante ranibizumab en un ensayo clínico en fase I. Se administran tres inyecciones intravítreas mensuales consecutivas de diferentes dosis de E10030 en combinación con la dosis estándar de ranibizumab. Aunque en principio es un estudio de seguridad, los resultados preliminares revelan que esta estrategia parece segura y que consigue una reducción del tamaño de la lesión neovascular en todos los pacientes. En los últimos resultados disponibles, a la semana, el 32% de los 22 pacientes ya había alcanzado una mejoría ≥ 15 letras de ETDRS⁹, y a la semana 12, el 59%¹⁰. La ganancia media visual era de 10,9 letras a las 4 semanas y de 14 a las 12 semanas^{9,10}. Sin embargo, en este momento de la investigación, sin grupo control, no es posible aún determinar en qué medida el tratamiento combinado contribuye a la mejoría o si todo el efecto observado se debe al efecto del ranibizumab.

TRATAMIENTO ANTIFACTOR DE COMPLEMENTO

Cada día que pasa hay más pruebas científicas de que la inflamación desempeña un papel fundamental en la etiopatogenia de la DMAE. La investigación desarrollada en los últimos 10 años ha mostrado que en los pacientes con DMAE hay activación de los monocitos¹¹ y aumento de las concentraciones plasmáticas de homocisteína, proteína C reactiva e interleucina 6^{12,13} en comparación con pacientes control de la misma edad. También hay numerosas publicaciones que demuestran un aumento de la expresión de la inflamación en la formación y composición de las drusas¹⁴⁻¹⁸. Por otra parte, también se ha descrito una correlación entre el aumento del número de células inflamatorias y una mayor proliferación de la NVC¹⁹. Otros autores han demostrado una relación entre disfunción neural en modelos animales de DMAE y la infiltración por células inflamatorias²⁰. En un modelo en roedor manipulado genéticamente de NVC

inducida por fotocoagulación láser, la inhibición de la inflamación redujo la neovascularización un 50%²¹.

Los recientes hallazgos en la investigación de los polimorfismos genéticos también han demostrado el papel de la inflamación mediada por la vía del complemento en la DMAE. Inicialmente se comprobó el riesgo de aumento de DMAE en pacientes con variantes en el gen del factor H del complemento (FHC)²²⁻²⁶. Con posterioridad han ido apareciendo otras variantes en genes involucrados en el control de otros factores de la vía del complemento, como el componente 2/factor B (C2/FBC)²⁷, el componente 3 (C3)²⁸⁻³² y variantes del factor I³³. También se ha descrito otro gen involucrado, en la región *LOC387715/ARMS2* del cromosoma 10, aunque en este caso no está relacionado con la vía del complemento y su mecanismo de acción es poco conocido³⁴⁻³⁹. Tanto el FHC como el FBC regulan la vía alternativa del complemento, mientras que el C2 está implicado en la vía clásica. Parece, pues, claro el papel de la mala regulación de la vía del complemento en la etiopatogenia de la DMAE, a pesar de que no se conoce con certeza cuál es el detonante inicial que incita su activación. Recientemente, Hollyfield ha postulado un mecanismo basado en un modelo animal en el que el daño oxidativo sobre los ácidos grasos poliinsaturados de cadena larga podría ser el desencadenante de la activación del complemento⁴⁰.

Estos hallazgos apoyan la búsqueda de potenciales tratamientos dirigidos a modular la activación del complemento, especialmente dirigidos para atacar a los factores finales, tanto el C5a como el complejo de ataque de membrana C5b-9, pero intentando preservar las funciones antimicrobianas y de opsonización del factor C3⁴¹. En estos momentos ya hay fármacos en estudio en fase I de ensayo clínico, como el ARC 1905 (Ophtotech, Nueva York), un aptámero que inhibe selectivamente el factor C5⁴². En este ensayo se está probando una nueva estrategia de combinación entre el tratamiento anti-C5 y anti-VEGF. Los pacientes del estudio reciben mensual-

mente hasta tres de una de las cuatro dosis del ARC 1905 a las que han sido aleatorizados en el inicio (0,03; 0,3; 1,0 y 3,0) en combinación con inyecciones de ranibizumab 0,5 mg.

Por el momento, y según los últimos datos disponibles⁴², 17 pacientes han sido tratados con este tratamiento farmacológico combinado y han sido seguidos durante 4 semanas. No ha habido ninguna prueba científica de toxicidad local o efectos adversos relacionados con el fármaco hasta el momento. A las 4 semanas los pacientes tenían una ganancia visual media de 9,5 letras en relación al inicio. Aunque los resultados son muy preliminares y en pocos pacientes, indican un posible efecto sinérgico con el del ranibizumab. También se observó un descenso en la media del grosor retiniano central de 104 μ m según la tomografía óptica de coherencia.

El factor del complemento C5, inhibido por el ARC 1905, es el producto final de las tres vías del complemento, la vía clásica, la vía lecitina y la vía alternativa. La inhibición del C5 previene la formación de C5a y del complejo de ataque de membrana C5b-C9, los cuales promueven la inflamación y la lisis celular. En un modelo animal de NVC en ratones modificados genéticamente para no expresar C5 se apreció una marcada menor aparición de neovascularización en comparación con los ratones normales, y se observó que los complejos de ataque de membrana C5b-C9 son esenciales para la aparición de la neovascularización⁴³. La inhibición del C5 no influye en factores del complemento situados más arriba de la cascada, como C3a y C4a, los cuales tienen propiedades antimicrobianas, y como el C3b, el cual prepara a las bacterias para el ataque de los macrófagos mediante opsonización. De esta manera, el aptámero ARC 1905 inhibe selectivamente los componentes finales del complemento pero respetando más los mecanismos de defensa natural de la vía del complemento y procurando evitar de esta forma que el tratamiento pudiera hacer más posible la aparición de una endoftalmítis⁴². En la actualidad también hay otras estrategias en investigación que dirigen la inhibición hacia el factor del complemento C3, con la idea de ata-

car al corazón de la cascada del complemento⁴⁴, aunque existe la incerteza de si esta estrategia puede comprometer demasiado los mecanismos de defensa antiinfecciosos propios de la vía del complemento.

Recientemente se han estudiado los componentes del complemento (C3, CFB, CFI, CFH, factor D) y fragmentos de activación (Bb, C3a, C5a, iC3b, SC5b-9) en el plasma en casos de DMAE avanzada y en pacientes control, para profundizar más en el papel del sistema del complemento en la DMAE. Además, se determinó la asociación de estos biomarcadores a los genotipos conocidos de la DMAE. Estos autores confirman la activación de la vía alternativa del complemento en la patogenia de la DMAE. Cualquiera que sea el genotipo, encontraron una asociación muy marcada del Bb y el C5a al aumento de riesgo de DMAE avanzada⁴⁵.

Por otra parte, en la actualidad, los tratamientos anticomplemento ya son una realidad clínica más allá de la investigación, y ya existe el primero aprobado, el eculizumab. Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado de uso sistémico que se une específicamente al C5 y que ha sido aprobado para la hemoglobi-nuria paroxística nocturna (HPN), una enfermedad rara, crónica y debilitante y que se presenta en pacientes jóvenes y que provoca la muerte a la mitad de ellos, aproximadamente, sobre todo por complicaciones trombóticas, y que hasta hace poco no tenía tratamiento. En el año 2007 fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) y por la Agencia Europea del Medicamento (EMA), y se ha mostrado muy eficaz en el tratamiento de la hemólisis intravascular y sus secuelas, que representan las consecuencias más graves de la HPN⁴⁶⁻⁴⁹.

TRATAMIENTO ANTIINTEGRINAS

Además de intentar inhibir la formación de neovasos, es también necesario intentar incidir en aquellos mecanismos biológicos que promueven la fibrosis. Una manera de conse-

guirlo es inhibiendo las integrinas, y en particular la $\alpha 5 \beta 1$ que, además de tener un papel fundamental en la adhesión celular, desempeña un rol importante en la angiogénesis, la inflamación y la fibrosis.

Las integrinas son receptores de transmembrana que se unen a proteínas de la matriz extracelular y posibilitan no solamente la adhesión celular y la organización citoesquelética, sino también la transducción de señales críticas para promover la supervivencia, la proliferación, la diferenciación y la migración celular⁵⁰. La familia de las integrinas se compone de heterodímeros, consistiendo en uno α y uno β , los cuales forman dímeros no covalentes. Se han descrito más de 24 receptores de adhesión celular, que interaccionan con diferentes ligandos específicos de la matriz extracelular, a partir de diferentes α y β ⁵¹. De éstos, concretamente la integrina $\alpha 5 \beta 1$ tiene un papel protagonista en la angiogénesis patológica⁵². La unión de la integrina $\alpha 5 \beta 1$ a la matriz extracelular, específicamente a la fibronectina, conduce a iniciar señales de transducción esenciales en el control de los mecanismos intracelulares relacionados con la angiogénesis⁵³⁻⁵⁵. La acción de la integrina $\alpha 5 \beta 1$ se produce a un nivel posterior al de la actuación del VEGF y de otros activadores en la cascada de la angiogénesis, por lo que la hace ideal para su tratamiento con independencia de cuáles sean los factores de crecimiento involucrados, en especial en combinación con el tratamiento anti-VEGF, pudiendo mejorar incluso la susceptibilidad de la respuesta al tratamiento en casos de resistencia al tratamiento anti-VEGF. El volociximab es un anticuerpo monoclonal con alta afinidad y que inhibe la unión entre la integrina $\alpha 5 \beta 1$ y la fibronectina (fig. 25-1). El volociximab ha demostrado un efecto antiangiogénico potente en varios modelos *in vitro*, como la inhibición de la proliferación y la formación tubular en el modelo de célula endotelial de cordón umbilical (HUVEC)⁵⁶. Es interesante destacar que el volociximab induce apoptosis en células endoteliales que están activamente en proliferación, pero no en las que están en reposo, lo que indica que el anticuerpo tiene bajo potencial de afectar adversamente al endotelio en reposo.

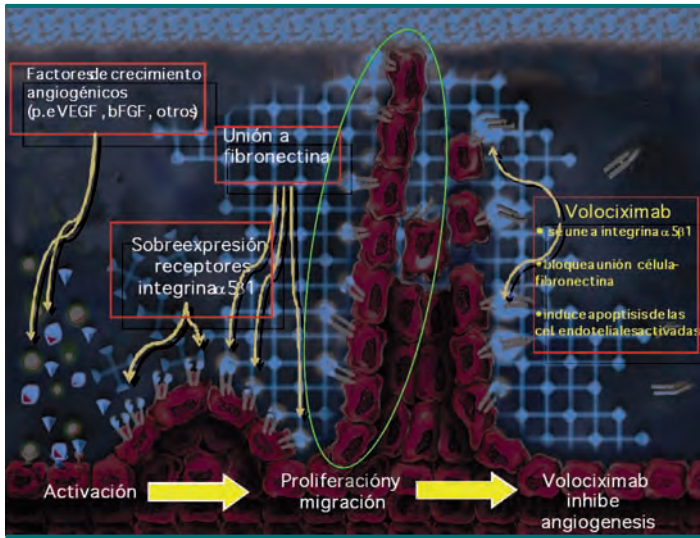


Figura 25-1. Mecanismo de acción antiintegrina $\alpha 5 \beta 1$.

También el volociximab ha mostrado una actividad antiangiogénica significativa en modelos animales de NVC, incluidos modelos de implantación de pequeñas esferas en el espacio supracoroideo de VEGF/bFGF, y en modelos de NVC provocada por láser en modelo de primate^{56,57}. Actualmente, el tratamiento antiintegrina mediante el volociximab combinado con tratamiento anti-VEGF mediante ranibizumab ya está en investigación clínica en un ensayo en fase I. El objetivo principal en estos momentos es evaluar la seguridad en pacientes con DMAE exudativa. Es un estudio multicéntrico, sin grupo control, con múlti-

ples dosis y escalonamiento de éstas para pacientes con DMAE exudativa subfoveal. Los pacientes reciben tres inyecciones intravítreas de volociximab en un esquema de escalamiento de dosis, e inyecciones de ranibizumab en intervalos mensuales. Los pacientes reciben cada vez la dosis a la que fueron asignados en el inicio.

Los resultados observados hasta la actualidad apoyan los observados en la fase preclínica y no se han apreciado efectos adversos. Ya se ha completado la fase de escalamiento de dosis en este primer ensayo clínico para valorar el tratamiento antiintegrina.

Referencias bibliográficas

1. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355:1419-31.
2. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355:1432-44.
3. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol.* 2008;145:239-48.

4. Bergers G, Song S, Meyer-Morse N, Bergsland E, Hanahan D. Benefits of targeting both pericytes and endothelial cells in the tumor vasculature with kinase inhibitors. *J Clin Invest*. 2003;111:1287-95.
5. Erber R, Thurnher A, Katsen AD, et al. Combined inhibition of VEGF and PDGF signaling enforces tumor vessel regression by interfering with pericyte-mediated endothelial cell survival mechanisms. *FASEB J*. 2004;18:338-40.
6. Jo N, Mailhos C, Ju M, et al. Inhibition of platelet-derived growth factor B signaling enhances the efficacy of anti-vascular endothelial growth factor therapy in multiple models of ocular neovascularization. *Am J Pathol*. 2006;168:2036-53.
7. Patel S. Combination therapy for age-related macular degeneration. *Retina*. 2009;29 Suppl:S45-8.
8. Mitchell TS, Bradley J, Robinson GS, Shima DT, Ng YS. RGS5 expression is a quantitative measure of pericyte coverage of blood vessels. *Angiogenesis*. 2008;11:141-51.
9. Monés J. Terapia anti PDGF combinada con anti-VEGF en DMAE exudativa. Presentación oral en el XIII Congreso de la Sociedad Española de Retina Vítreo, Madrid, 20 de marzo de 2009.
10. Boyer DS, Ophthotech Anti-PDGF in AMD Study Group. Combined Inhibition of Platelet Derived (PDGF) and Vascular Endothelial (VEGF) Growth Factors for the Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration (NV-AMD): results of a phase 1 study. Presentación oral en la Association for Research in Vision and Ophthalmology annual meeting, Ft. Lauderdale, Florida, 4 de mayo de 2009.
11. Cousins SW, Espinosa-Heidmann DG, Csaky KG. Monocyte activation in patients with age-related macular degeneration: a biomarker of risk for choroidal neovascularization? *Arch Ophthalmol*. 2004;122:1013-8.
12. Vine AK, Stader J, Branham K, Musch DC, Swaroop A. Biomarkers of cardiovascular disease as risk factors for age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2005;112:2076-80.
13. Seddon JM, George S, Rosner B, Rifai N. Progression of age-related macular degeneration: prospective assessment of C-reactive protein, interleukin 6, and other cardiovascular biomarkers. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:774-82.
14. Newsome DA, Hewitt AT, Huh W, Robey PG, Hassell JR. Detection of specific extracellular matrix molecules in drusen, Bruch's membrane, and ciliary body. *Am J Ophthalmol*. 1987;104:373-81.
15. Johnson LV, Leitner WP, Staples MK, Anderson DH. Complement activation and inflammatory processes in Drusen formation and age related macular degeneration. *Exp Eye Res*. 2001;73:887-96.
16. Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, Johnson LV. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol*. 2002;134:411-31.
17. Umeda S, Suzuki MT, Okamoto H, et al. Molecular composition of drusen and possible involvement of anti-retinal autoimmunity in two different forms of macular degeneration in cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*). *FASEB J*. 2005;19:1683-5.
18. Donoso LA, Kim D, Frost A, Callahan A, Hageman G. The role of inflammation in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 2006;51:137-52.
19. Grossniklaus HE, Miskala PH, Green WR, et al. Histopathological and ultrastructural features of surgically excised subfoveal choroidal neovascular lesions: submacular surgery trials report no. 7. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:914-21.
20. Caicedo A, Espinosa-Heidmann DG, Pina Y, Hernández EP, Cousins SW. Blood-derived macrophages infiltrate the retina and activate Muller glial cells under experimental choroid neovascularization. *Exp Eye Res*. 2005;81:38-47.
21. Sakurai E, Taguchi H, Anand A, et al. Targeted disruption of the CD18 or ICAM-1 gene inhibits choroidal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2003;44:2743-9.
22. Edwards AO, Ritter R 3rd, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C, Farrer LA. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science*. 2005;308:421-4.
23. Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, et al. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science*. 2005;308:419-21.
24. Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, et al. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102:7227-32.
25. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, et al. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science*. 2005;308:385-9.
26. Li M, Atmaca-Sonmez P, Othman M, et al. CFH haplotypes without the Y402H coding variant show strong association with susceptibility to age-related macular degeneration. *Nature Genetics*. 2006;38:1049-54.
27. Gold B, Merriam JE, Zernant J, et al. Variation in factor B (BF) and complement component 2 (C2) genes is associated with age-related macular degeneration. *Nat Genet*. 2006;38:458-62.
28. Maller JB, Fagerness JA, Reynolds RC, Neale BM, Daly MJ, Seddon JM. Variation in complement factor 3 is associated with risk of age-related macular degeneration. *Nat Genet*. 2007;39:1200-1.

29. Yates JR, Sepp T, Matharu BK, et al. Complement C3 variant and the risk of age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2007;357:553-61
30. Spencer KL, Olson LM, Anderson BM, et al. C3 R102G polymorphism increases risk of age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet*. 2008;17:1821-4.
31. Edwards AO, Fridley BL, James KM, Sharma AS, Cunningham JM, Tosakulwong N. Evaluation of clustering and genotype distribution for replication in genome wide association studies: the age-related eye disease study. *PLoS ONE*. 2008;3:e3813.
32. Park KH, Fridley BL, Ryu E, Tosakulwong N, Edwards AO. Complement component 3 (C3) haplotypes and risk of advanced age-related macular degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:3386-93.
33. Maller JB, Fagerness JA, Reynolds RC, et al. Variation near complement factor I is associated with risk of advanced AMD. *Eur J Human Genet*. 2009;17:100-4.
34. Jakobsdottir J, Conley YP, Weeks DE, Mah TS, Ferrell RE, Gorin MB. Susceptibility genes for age-related maculopathy on chromosome 10q26. *Am J Hum Genet*. 2005;77:389-407.
35. Rivera A, Fisher SA, Fritsche LG, et al. Hypothetical LOC387715 is a second major susceptibility gene for age-related macular degeneration, contributing independently of complement factor H to disease risk. *Hum Mol Genet*. 2005;14:3227-36.
36. Dewan A, Liu M, Hartman S, et al. HTRA1 promoter polymorphism in we age-related macular degeneration. *Science*. 2006;314:989-92.
37. Yang Z, Camp NJ, Sun H, et al. A variant of the HTRA1 gene increases susceptibility to age-related macular degeneration. *Science*. 2006;314:992-3.
38. Kanda A, Chen W, Othman M, et al. A variant of mitochondrial protein LOC387715/ARMS2, not HTRA1, is strongly associated with age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104:16227-32.
39. Fritsche LG, Loenhardt T, Janssen A, et al. Age-related macular degeneration is associated with an unstable ARMS2 (LOC387715) mRNA. *Nat Genet*. 2008;40:892-6.
40. Hollyfield JG, Bonilha VL, Rayborn ME, Yang X, Shadrach KG, Lu L, et al. Oxidative damage-induced inflammation initiates age-related macular degeneration. *Nat Med*. 2008;14:194-8.
41. Giese MJ, Mondino BJ, Glasgow BJ, et al. Complement system and host defense against staphylococcal endophthalmitis. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1994;35:1026-32.
42. Monés J, Patel S. Blocking complement factor 5 and vascular endothelial growth factor in neovascular age-related macular degeneration: results of a phase 1 study. Presentación oral en el IX Euretina Congress. Nice, France, 16 de mayo de 2009.
43. Bora NS, Kaliappan S, Jha P, Xu Q, Sohn JH, Dhaulakhandi DB, et al. Complement activation via alternative pathway is critical in the development of laser-induced choroidal neovascularization: role of factor B and factor H. *J Immunol*. 2006;177:1872-8.
44. Ricklin D, Lambris JD. Compstatin: a complement inhibitor on its way to clinical application. *Adv Exp Med Biol*. 2008;632:273-92.
45. Reynolds R, Hartnett ME, Atkinson JP, Giclas PC, Rosner B, Seddon JM. Plasma complement components and activation fragments are associated with age-related macular degeneration genotypes and phenotypes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009. Epub ahead of print.
46. Hillmen P, Hall C, Marsh JCV, et al. Effect of eculizumab on hemolysis and transfusion requirements in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2004;350:552-9.
47. Hill A, Hillmen P, Richards SJ, et al. Sustained response and long-term safety of eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*. 2005;106:2559-65.
48. Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *N Engl J Med*. 2006;355:1233-43.
49. Hillmen P. The role of complement inhibition in PNH. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2008: 116-23.
50. Mettouchi A, Meneguzzi G. Distinct roles of beta1 integrins during angiogenesis. *Eur J Cell Biol*. 2006;85:243-7.
51. Brooks PC, Clark RA, Cheresch DA. Requirement of vascular integrin alpha v beta 3 for angiogenesis. *Science*. 1994;264:569-71.
52. Kim S, Bell K, Mousa SA, Varner JA. Regulation of angiogenesis in vivo by ligation of integrin $\alpha 5 \beta 1$ with the central cell-binding domain of fibronectin. *Am J Pathol*. 2000;156:1345-62.
53. Mettouchi A, Klein S, Guo W, López-Lago M, Lemichez E, Westwick JK, et al. Integrin-specific activation of Rac controls progression through the G(1) phase of the cell cycle. *Mol Cell*. 2001;8:115-27.
54. Byzova TV, Goldman CK, Pampori N, Thomas KA, Bett A, Shattil SJ, et al. A mechanism for modulation of cellular responses to VEGF: activation of the integrins. *Mol Cell*. 2000;6:851-60.

55. Bayless KJ, Salazar R, Davis GE. RGD-dependent vacuolation and lumen formation observed during endothelial cell morphogenesis in three-dimensional fibrin matrices involves the $\alpha(v)\beta(3)$ and $\alpha(5)\beta(1)$ integrins. *Am J Pathol.* 2000;156:1673-83.
56. Ramakrishnan V, Bhaskar V, Law DA, Wong MH, DuBridge RB, Breinberg D, et al. Preclinical evaluation of an anti- $\alpha5\beta1$ integrin antibody as a novel anti-angiogenic agent. *J Exp Ther Oncol.* 2006;5:273-86.
57. Ramakrishnan V, Vasavi CS, Krishnan Namboori PK. Poster presented at the 3rd International Symposium on Targeted Anticancer Therapies, 3-5 de marzo de 2005, Amsterdam.

ELSEVIER

ÍNDICE ALFABÉTICO

A

Abrasiones corneales, 148
Accidente (cerebro) vascular,
13, 156-157, 164
Activador plasminógeno tisular,
83, 147
Alergia, 148
Anastomosis, 71
retinocoroidea, 71
retinoretiniana, 71
Anecortave, 137
Angiogénesis, 1, 49, 55-56, 66,
71, 108, 110, 136, 155, 173, 176
Angiografía
fluoresceínica (AGF), 29,
41-44, 47, 65, 70, 81-83,
90, 116, 131, 169
verde indocianina, 29-30, 69,
71-72, 82-83, 90
Angioma coroideo, 34
Antibioticoterapia intravítrea, 147
Anticuerpo monoclonal, 1-3,
7, 96, 110, 176
Antiintegrinas, 176
Antioxidantes, 27, 166
Anti-VEGF, 1, 29-30, 32, 44,
49-51, 55-58, 61-63, 69, 72,
74, 76, 81-83, 89-90, 95-96,
101-104, 116, 118, 121, 131,
137, 141, 143, 145, 157,
163, 173
Apoptosis, 49, 108, 145, 176

Aptámero, 1, 7, 95, 110, 128,
137, 174-175
Arritmia, 157
Atrofia, 72, 76, 90, 135
Aumento presión intraocular,
55-56, 58, 62-63, 148-149
Autofluorescencia, 35, 131

B

Bevacizumab, 3, 27, 45, 51, 56,
61-63, 66, 69, 72, 74, 81-83,
85-87, 90, 95-96, 98, 102,
104, 111, 115-117, 122, 132,
136-138, 141-143, 146-147,
155, 157
Bevasiranib, 111, 138
Betametasona, 55
Braquiterapia, 65-66, 136

C

Catarata, 55, 58, 62-63, 66, 90,
148, 164
Cicatriz, 51
Cicatrización, 66, 135, 155
Cirugía filtrante, 119
Colaterales, 32, 122, 146, 155
Complemento (sistema), 25, 49,
82, 174
Coroiditis, 102
multifocal idiopática, 102
punteada interna, 102
Coroiditis serpigínea, 102

Coroidopatía central serosa, 131
Corticoides, 30, 55-58, 62,
101-103, 147
Cortisona, 55
Coste-eficacia, 163
Crioterapia, 117-118

D

Degeneración macular asociada
edad (DMAE), 1, 7, 11,
13, 15, 25, 29, 41-42, 44-45,
47, 49-51, 55-56, 58, 65-67,
69-70, 72, 74, 81, 87, 89-90,
95-96, 99, 102, 135, 141,
155, 163, 167, 173
Delaminación, 116
Desgarro epitelio pigmentario
retina, 45, 72, 76, 86, 146
Desprendimiento
epitelio pigmentario retina,
29, 42-45, 70-72, 76,
82-83, 87
exudativo retina, 135-136
retina, 148
embudo, 143
traccional retina, 61,
117, 146
Dexametasona, 50-51, 55, 63
*Diabetic retinopathy clinical
research network (DRCRnet),*
62, 111
Dispositivos intravítreos, 62

- Distrofias maculares, 131
 enfermedad Best, 132
 foveomacular viteliforme
 adulto, 131
 Dosis carga, 99
- E**
Early treatment diabetic retinopathy study (ETDRS), 7, 10, 13, 15, 20, 29, 43-44, 61, 66, 95-96, 98, 110, 122, 168, 174
 Eculizumab, 176
 Edema macular, 155
 DMAE, 42, 57, 82
 diabético, 30, 61, 107, 110
 oclusión venosa, 63, 121-122
 uveítis, 101, 103
 Efecto rebote, 63
 Electrorretinograma, 72
 Embarazo, 99
 EMEA, 1, 3, 176
 Endoftalmitis, 147, 150, 175
 Enfermedad
 Behçet, 101
 cardiovascular, 156
 Eales, 101-102
 Von Hippel-Lindau, 138
 Ensayos clínicos
 ANCHOR, 8, 12-13, 15, 22, 41-42, 44, 69, 82, 96, 147, 157, 163-164, 173-174
 BEAT-AMD, 157
 BRAVO, 124
 CRUISE, 124
 DENALI, 50
 EXCITE, 13, 16, 22
 FOCUS, 8, 50, 157
 HORIZON, 157
 MARINA, 8, 12-13, 15, 22, 41-42, 44, 69, 74, 82, 96, 147, 157, 159, 163-164, 173-174
 MONTBLANC, 50
 PIER, 8, 11, 15, 22, 42, 164, 174
 PrONTO, 11-12, 15, 22, 42, 44, 57, 81, 159
 PROTECT, 50
 RADICAL, 50
 READ, 110
 RESOLVE, 110
 RESTORE, 111
 RIDE, 111
- Ensayos clínicos RISE, 111
 SAILOR, 12, 157
 SANA, 157
 SUMMIT, 50
 SUSTAIN, 13, 15, 22
 TAP, 164
 VIP, 164
 VISION, 7, 95, 147, 157
 Estrategias tratamiento, 17
 Estrés oxidativo, 49
 Estroncio-90, 66
 Extrafoveal, 72
- F**
 Factor x, 1
 Farmacocinética, 3, 55
 Farmacogenómica, 26-27
 Farmacovigilancia, 145
 Fase carga, 12-13, 15, 22, 43-44, 50, 81, 124
 FDA, 1, 3, 41, 96, 111, 176
 Fenómenos
 tromboembólicos, 156
 Fibrina, 45, 131
 Fibrosis, 76, 90, 173, 176
 Fluido, 12, 43
 intrarretiniano, 12, 17, 41-42, 44-45, 90, 96
 subretiniano, 12, 17, 41-42, 44-46, 90, 96, 131
 Flujo pacientes, 169
 Fotocoagulación láser, 30, 61, 102, 107, 135, 141, 143, 175
 Fotones, 65
- G**
 Genética, 25, 51, 82
 Glaucoma neovascular, 117, 135-136
 Grosor foveal, 12, 44, 46, 63, 98, 102, 110, 115, 175
- H**
 Haplotipo, 26
 Hemangioma
 capilar retiniano, 138
 coroideo, 65
 Hemoglobinuria paroxística
 nocturna, 176
 Hemorragia
 subconjuntival, 148
 subretiniana, 72, 82
 vítrea, 32, 61, 117, 135, 148
 Hexafluoruro azufre, 83
- Hidrocortisona, 55
 Hipertensión arterial, 156-157, 164
- I**
 Ictus, 156-157
 Infarto de miocardio, 156, 164
 Inflamación, 49, 55-56, 66, 101-102, 107, 173-174, 176
 Integrinas, 176
 Inyección
 intravítrea, 2-4, 7-8, 11, 15, 41-42, 44, 50, 52, 55-56, 61, 63, 76, 82, 90, 95-96, 98-99, 102, 104, 110, 115, 117, 121, 131, 146, 148, 155, 157, 174
 simulada, 7-8, 11, 50, 124
 Ionización, 66
 Isoforma, 1, 3-4, 7-8, 61, 95-96, 110, 128, 137
 Isquemia, 30, 61, 101-102, 107, 110, 121-122, 145
- L**
 Láser, 49, 62-63, 72, 74, 87, 95, 102, 117, 143, 164
 focal, 63
 rejilla, 63
 Lupus eritematoso sistémico, 102
- M**
 Matriz extracelular, 49, 55, 176
 Melanoma coroideo, 34, 136
 Membrana epirretiniana, 82, 90
 Metaloproteasas, 49
 Metástasis coroideas, 138
 Metilprednisona, 55
 Miopía patológica, 30, 95, 168
 Modalidad tratamiento, 42
 Mortalidad, 156
 Muertes, 164
- N**
 Neovascularización coroidea
 (NVC), 1, 8, 15, 26, 29, 41-42, 45, 50, 55-57, 65-66, 69-72, 74, 95-96, 98-99, 101-102, 163, 168, 173
 mínimamente clásica, 8, 11
 oculta, 8, 11, 30, 46, 69, 71-72, 90, 131
 predominantemente clásica, 7-8, 11, 50, 90, 131
 Neovasos
 iridianos, 61, 118, 135

Neovasos retinianos, 30, 32,
61, 101, 115, 135
Neuropatía por radiación, 66, 136
No respondedores, 82, 90

O

Oclusión venosa retiniana, 32,
63, 121, 155
central, 63, 121-122
rama, 63, 122
Opsonización, 175
Osteoma coroideo, 35

P

PACORES, 147, 157
Panfotocoagulación (PFC), 61,
115, 118
Pars planitis, 101
Pegaptanib de sodio, 1, 7, 45,
61-63, 85-87, 90, 95-96, 110,
115, 122, 128, 136-138, 155,
157, 164
Pericitos, 135, 174
Placental growth factor (PlGF), 26
Platelet derived growth factor
(PDGF), 111, 174
Polimorfismo, 25, 82, 175
Prednisona, 55
Proliferación
angiomatosa retina
(RAP), 30, 57, 69-70, 72,
74, 82-83, 87
fibrovascular, 116
Pro re nata (PRN; a demanda;
según necesidad), 18, 20, 22,
44, 99, 124, 164
Proteinuria, 156
Protones, 67

R

Radioterapia, 65, 66, 136
Ranibizumab, 2, 7-8, 11-13, 15,
27, 41-45, 50-51, 57, 62-63,
66-67, 69, 72, 74, 81-83,
85-88, 90, 95-96, 104, 110,
122, 132, 138, 155, 157,
163-164, 174-175, 177

Reacción anafiláctica, 146
Régimen tratamiento
variable, 12
Respondedores, 81
Retinoblastoma, 137
Retinopatía
diabética, 30, 61, 102, 115,
121, 141, 155
premature, 141-143, 155
proliferativa, 61,
102, 115
radiación, 66, 135
Rubeosis iris, 118

S

Sanidad pública, 164
Sarcoidosis, 101-102
Segmentación, 116
Seudoendofthalmitis, 56
Síndrome puntos
blancos, 102
Single nucleotide polymorphism
(SNP), 25
Spectral domain, 39-40, 45-47
Subfoveal, 11, 72, 102, 131,
138, 177
Subfoveolar, 96

T

Taquifilaxia, 51, 56-57
Terapia fotodinámica, 7-8,
11, 27, 30, 35, 45, 49-51,
65, 72, 74, 81-83, 85, 88-90,
95, 98, 102, 135, 138,
164, 168
Tight junctions, 109
Time domain, 39-40, 42,
45-47
Toll-like receptor 3 (TLR3), 111
Tomografía coherencia
óptica (OCT), 11-12, 15,
17, 29, 39, 42-46, 56-57,
62-63, 81-82, 96, 98, 110,
169, 175
Trabeculectomía, 119
Trabeculotomía, 143
Translocación macular, 102

Tratamiento combinado, 8, 30,
50-51, 55-57, 62-63, 66, 72,
76, 83, 86, 90, 110, 159, 166,
173-175

Treat and extend, 17, 22

Triamcinolona, 45, 55-57,
61-63, 72, 74, 83, 86,
88, 90, 95, 103-104,
111, 136

Triple tratamiento, 51, 90

Toxicidad, 146-147, 175

Tumor

intraocular, 34, 65, 135
vasoproliferativo, 138

U

Unidad de terapia
anti-VEGF, 168
Uveítis, 101-103, 146-147

V

Válvula de drenaje, 118-119
Vascular endothelial growth
factor (VEGF), 1, 7, 26,
29, 41, 49, 55-56, 61-63, 69,
72, 95-96, 101-103, 107-108,
110, 115, 121, 141, 145,
155, 173
Vasculitis retiniana, 30,
101-102
Vasculogénesis, 143
Vasculopatía coroidea polipoide
idiopática, 30, 69, 71-72,
82-83, 89
VEGF-Trap, 111
Verteporfina, 7-8, 49, 65,
72, 81
Vitrectomía, 51, 61, 66, 107,
115-117, 141, 143
Volociximab, 176

Y

Yuxtafoveolar, 96

ELSEVIER

ACTUALIZACIÓN DE TERAPIA ANTI-VEGF

EN ENFERMEDADES DE LA RETINA Y COROIDES

Actualización de terapia anti-VEGF en enfermedades de la retina y coroides ofrece la información más reciente y puesta al día de la terapia anti-VEGF en enfermedades retinocoroideas.

Esta obra, organizada en capítulos prácticos, repasa desde la estructura molecular de los distintos fármacos hasta los resultados de los últimos ensayos clínicos, pasando por el tratamiento actualizado de la degeneración macular exudativa y otras muchas enfermedades que cursan con neovascularización coroidea y edema macular.

Esta **Actualización** recoge una cuidada selección iconográfica de casos clínicos demostrativos de cada patología y su evolución tras el tratamiento anti-VEGF, tablas de fácil interpretación con la información más relevante, revisiones en profundidad de las terapias de combinación, así como de los futuros tratamientos más prometedores, y estudios tanto de la seguridad ocular como de la sistémica asociada a estos fármacos. Además de la vertiente clínica, analiza la relación coste-eficacia de los fármacos anti-VEGF y la organización asistencial de las unidades de tratamiento y seguimiento de los pacientes.



ELSEVIER

www.elsevier.es

1003003998