



Universidad de Valladolid



Máster en Investigación en Ciencias de la Visión

“Eficacia y Seguridad del tratamiento con ranibizumab intravítreo en pacientes con Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) húmeda y edema macular secundario a enfermedades vasculares retinianas en la práctica clínica en el Área Este de Valladolid”

Ana Belén Haro Álvarez

Tutora: Dra. María Isabel López Gálvez.

Valladolid, 1 de Septiembre del 2014

AGRADECIMIENTOS

Mi más sincero agradecimiento a la Dra. María Isabel López Gálvez, mi tutora de este TFM, quien con su ayuda incondicional me ha orientado y apoyado en la realización del mismo.

- A la Dra. Lucia Manzanas y al Dr. Víctor Asensio

- A mis compañeros residentes, Félix Manco y Sara Sánchez

ÍNDICE GENERAL

1. Índice general	1
2. Abreviaturas	2
3. Resumen del trabajo	4
4. Justificación.....	5
5. Introducción	8
6. Hipótesis y objetivos	24
a. Hipótesis	
b. Objetivos	
7. Material y métodos.....	25
a. Diseño del estudio	
b. Tratamiento estadístico.....	
c. Material	
8. Resultados	32
9. Discusión	43
10. Conclusiones.....	53
11. Referencias	55

ABREVIATURAS

- ACV: Accidente Cerebrovascular.
- AV: Agudeza Visual.
- AAG: Antiangiogénicos
- ANCHOR: Anti-VEGF Antibody for the treatment of the predominantly classic choroidal neovascularization in age-related macular degeneration
- BRAVO : Ranibizumab for the Treatment of Macular Edema after BRANCh retinal Vein Occlusion
- CRUISE: Ranibizumab for the Treatment of Macular Edema after Central Retinal Vein Occlusion Study
- DE: Desviación estándar o típica.
- DM: Diabetes Mellitus.
- DMAE: Degeneración Macular Asociada a la Edad.
- ETRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
- EA: Efecto Adverso.
- EMD: Edema macular diabético
- EMA: Agencia Europea del Medicamento
- FDA: Food and Drug Administration.
- GMC: Grosor retiniano central
- HORIZON: An open label extension trial of Ranibizumab for Choroidal Neovascularization secondary to age-related macular degeneration
- HTA: Hipertensión Arterial.
- IAM: Infarto Agudo de Miocardio.
- LOGMAR: Logarithm of the minimum angle of resolution
- LUMINOUS: Study to Observe the Effectiveness and Safety of Ranibizumab Through Individualized Patient Treatment and Associated Outcomes
- MARINA: Minimally Classic/Occult Trial of the Anti-VEGF antibody Ranibizumab in the treatment of neovascular Age-related macular degeneration
- MAVC: Mejor Agudeza Visual Corregida.
- MNV: Membrana Neovascular.
- OCT: Tomografía óptica de coherencia
- PIER: A Phase IIIb, Multicenter, Randomized, Double-Masked, Sham Injection-Controlled Study of the Efficacy and Safety of Ranibizumab in Subjects with Subfoveal Choroidal Neovascularization [CNV] with or without Classic CNV Secondary to Age-Related Macular Degeneration
- PRN: Pro re nata

- PrONTO: Prospective Optical Coherence Tomography Imaging of Patients With Neovascular AMD Treated With Intra-Ocular Ranibizumab [Lucentis]
- SAILOR: Safety Assessment of Intravitreous Lucentis for AMD
- SERV: Sociedad Española de Retina y Vítreo
- SUSTAIN: Study of Ranibizumab in patients with subfovealchoroidal neovascularization
- TFD: Terapia Fotodinámica
- OVCR: Oclusión vena central retiniana
- OVRR: Oclusión venosa retiniana rama retiniana
- VEGF: Factor de Crecimiento Endotelio Vascular.

RESUMEN

Objetivos: Determinar la influencia del tiempo de inicio de tratamiento en la eficacia de ranibizumab en pacientes con enfermedades retinianas (DMAE húmeda o edema macular secundario a patología vascular) entre los años 2011-2012 en el servicio de oftalmología del HCUV seguidos durante un periodo mínimo de 6 meses.

Material y métodos: Estudio transversal, retrospectivo, descriptivo de las historias clínicas de los pacientes con DMAE, edema macular diabético (EMD) refractario o edema macular secundario (EM) a oclusiones venosas de rama (OVR), tratados con ranibizumab durante el periodo 2011-2012 en el servicio de oftalmología del HCUV. Se estudiaron las variables sexo, edad, Mejor agudeza visual corregida antes y después del tratamiento, espesor macular central antes y después del tratamiento, número de inyecciones recibidas y efectos secundarios locales y sistémicos tras el inicio de la terapia. Se evaluó la influencia del tiempo de espera para el inicio del tratamiento en los resultados anatómicos y funcionales en las tres patologías así como la seguridad del fármaco a 6 meses.

Resultados: 120 pacientes cumplían los criterios del estudio. 59 pacientes con DMAE húmeda (49,1%), 45 pacientes con EMD (37,5%) y con 16 con OVR (13,3%). En la DMAE el tiempo medio de espera fue 1,5 meses y los resultados funcionales más favorables en el grupo de pacientes tratados antes del mes. ($p=0,06$), el número medio de inyecciones $3,20 \pm 1,07$. No hubo diferencias en cuanto a la respuesta anatómica. En el edema macular diabético el tiempo medio de espera de 1,3 meses siendo mejores los resultados funcionales con el abordaje precoz ($p=0,03$). En grupo de OVR la media de inyecciones $2,31 \pm 0,6$, y los resultados de agudeza visual fueron también superiores en el grupo de pacientes tratados precozmente $p=0,03$. 3 (pacientes con DMAE presentaron síndrome coronario a los 2,7 meses de la última dosis. 1 paciente tromboembolismo a los 2 meses, ningún caso de endoftalmitis y 1 paciente con hemorragia subconjuntival. En el grupo del EMD se registró 1 crisis hipertensiva a los dos meses del tratamiento y 1 hemorragia subconjuntival. En los pacientes con EM secundario a OVR no se reportó ningún efecto adverso sistémico pero sí 1 hemovítreo a los 2 meses.

Conclusiones. Los resultados a 6 meses obtenidos tras el tratamiento con ranibizumab en pacientes con DMAE húmeda, EMD refractario y EM secundario a OVR en la práctica clínica se ve condicionado por el tiempo de inicio del tratamiento. El tratamiento con ranibizumab parece tener un adecuado perfil seguridad tanto local como sistémica incluso en pacientes con riesgo cardiovascular elevado.

JUSTIFICACIÓN

La Discapacidad visual producida por la Degeneración macular asociada a la edad (DMAE) y la enfermedades vasculares de la retina constituyen un problema de gran trascendencia sociosanitaria en el mundo occidental. La DMAE de hecho está considerada como la causa más importante de ceguera por encima de los 50 años de edad. (1) Y la diabetes en la población en edad laboral activa.

Se trata además de patologías de prevalencia elevada y creciente aunque las cifras varían de unos países a otros. En la Unión Europea se estima que la cifra de personas susceptibles de ceguera por encima de los 65 años pase del 17.4% actual al 29% en el 2050 y que la prevalencia de la diabetes que en la actualidad es del 8.6% aumente hasta afectar a 48 millones de personas en el 2030 (2). El envejecimiento de la población, los cambios en el estilo de vida y el aumento de las enfermedades crónicas explican el porqué de este hecho.

Sin embargo, gracias a los avances producidos en el conocimiento de la patogenia de estas enfermedades y a la implicación en la patogenia del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). (3) ha sido posible desarrollar terapias farmacológicas encaminadas a evitar o reducir los nuevos casos de ceguera por estas causas.

En el caso concreto de la DMAE, la terapia antiangiogénica ha cambiado el pronóstico de los pacientes con formas húmedas donde si no se trata el proceso la aparición de neovasos coroideos en el área macular produce metamorfopsias, escotomas centrales y pérdida irreversible de la agudeza visual.

En pocos años se ha pasado de estabilizar el proceso con muy malas agudezas visuales con la terapia fotodinámica a recuperar al menos en parte la función visual gracias a la llegada de estos fármacos.

Existen distintos tipos de fármacos antiangiogénicos actualmente disponibles en oftalmología siendo ranibizumab el fármaco del que se dispone de mayor información en estos momentos tanto desde el punto de vista de la eficacia como de la seguridad.

Los ensayos clínicos pivotaes ANCHOR (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic CHORoidal Neovascularization in AMD) Y MARINA (Minimally classic/occult trial of the Anti-VEGF antibody ranibizumab In the treatment of

Neovascular AMD) (4,5) mostraron que aproximadamente un 30% de los pacientes tratados con ranibizumab mejoraban 3 o más líneas de AV con la administración mensual del fármaco y que más del 90% conseguían estabilizar el proceso con un perfil de seguridad aceptable. Sin embargo, la pauta de administración mensual resulta inviable en la práctica clínica de ahí que haya sido necesario buscar otras alternativas. El estudio PrONTO (6) (Prospective Optical Coherence Tomography Imaging of Patients With Neovascular AMD Treated With Intra-Ocular Ranibizumab [Lucentis]) fue el primer ensayo en demostrar que era posible mantener esos resultados utilizando una fase de carga inicial de 3 inyecciones mensuales seguida de una pauta según necesidad Pro-Re-Nata (PRN) que es la que ha pasado a formar parte de los protocolos actualmente utilizados.

No obstante, los estudios de práctica clínica han demostrado que los resultados están muy por debajo de los obtenidos en los ensayos clínicos ya sea por las condiciones propias del paciente o por el empleo de un protocolo inadecuado de administración del tratamiento. La fase de carga apenas se cumple y los regímenes de visitas son inferiores a los pautados.

Además pocos estudios han cuantificado la importancia del tiempo de inicio del tratamiento. La DMAE húmeda es un proceso de aparición brusca y de evolución rápida. Las membranas neovasculares crecen entre 10 y 20 micras al día y tienden a hacerlo hacia el área macular central por lo que un abordaje tardío puede justificar un fracaso terapéutico.(7)

Algo semejante con el tratamiento de las otras patologías susceptibles de esta terapia.

El edema macular diabético (EMD) está considerado como la causa más frecuente de discapacidad visual en las personas con diabetes. Es un proceso de etiopatogenia multifactorial y compleja (8), lo que explica que existan distintos tipos de edemas maculares siendo los que tienen afectación central los que conllevan más riesgo de pérdida de visión y los que más se han beneficiado de la terapia antiangiogénica.

Los resultados de los grandes estudios multicéntricos RESTORE , RISE y RIDE , DRGR (9,10,11) han puesto de manifiesto la superioridad de ranibizumab frente al

láser, considerado como Gold Standard desde 1985 y la capacidad de este fármaco de mejorar la calidad de vida de quienes lo padecen (12). Hasta un 35-40% de los pacientes mejoran más de tres líneas de agudeza visual.

Sin embargo, y al igual que sucede en la DMAE estos resultados en la práctica clínica están muy por debajo de los de los ensayos clínicos y se ven condicionados por una serie de factores que ya han sido descritos como el cumplimiento del tratamiento, el tipo de edema, la agudeza visual inicial o la existencia de tratamientos previos. Algunos autores también han señalado la importancia que tiene el abordaje precoz en esta patología aunque no existen muchos estudios comparativos.

Por todo ello, este trabajo de investigación pretende analizar la eficacia y seguridad de ranibizumab en los pacientes con DMAE húmeda y edema macular secundario a patología vascular retiniana (EMD, OVR) del área Este de Valladolid y analizar la influencia del tiempo de inicio de tratamiento con objeto de poder optimizar el manejo clínico de estas patologías.

INTRODUCCIÓN

La llegada de la terapia antiangiogénica ha cambiado el pronóstico funcional no solo de la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) (12) sino también del edema macular secundario a diversas patologías de origen vascular como la diabetes o las oclusiones venosas retinianas (13).

Su importancia radica en el hecho de que surge como una alternativa eficaz de tratamiento para combatir la ceguera producida por estas enfermedades al interaccionar con el factor de crecimiento vascular endotelial.

El Factor de Crecimiento Endotelial Vascular A (VEGF-A) es una proteína homodimérica de 35-45 KDa. Es un mitógeno específico de las células endoteliales que aumenta mucho en condiciones de hipoxia (multiplica hasta 30 veces su expresión). En la retina, el VEGF es sintetizado por diversos tipos de células que incluyen a las células ganglionares, células del epitelio pigmentario, pericitos, células endoteliales, células de Müller y astrocitos (14) y está directamente implicado en la patogenia de muchas de las enfermedades de la retina.

La Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) está considerada como la causa más frecuente de ceguera por encima de los 50 años en el mundo occidental y representa uno de los problemas oftalmológicos de mayor trascendencia socio-sanitaria. Acontece a una edad donde las distintas facultades se van perdiendo y la limitación o la pérdida de la visión central hace que la dependencia de terceras personas sea inevitable. Su prevalencia es variable y aumenta de forma exponencial con la edad. De acuerdo con las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) la población de 60 años o más se duplicará durante los próximos 20 años, y se pasará de los 580 millones actuales a 1.000 millones en el año 2020 con todo lo que ello supone. En la actualidad, en España más de 750.000 personas padecen DMAE y más de tres millones de personas están en riesgo de padecerla en los próximos años (15)

Desde un punto de vista clínico tradicionalmente se han distinguido dos formas: la forma seca (90%), de evolución lenta y progresiva y la forma húmeda (10%), de aparición brusca y rápida evolución hacia la ceguera (16)

En la forma seca que se produce por los cambios atróficos del epitelio pigmentario de la retina (EPR) a nivel macular y la degeneración de los fotorreceptores, solo el 10% de los pacientes sufre una pérdida visual severa (17). La forma húmeda se caracteriza por la aparición de vasos sanguíneos anormales que crecen desde la coroides y se ubican en o debajo de la retina, proceso conocido como neovascularización coroidea (NVC) y va asociada a un deterioro rápido de la visión. En la actualidad esta clasificación clínica ha quedado relegada por otra más práctica elaborada por Ferris y colaboradores (18) en la que se establecen 5 estadios evolutivos en función del riesgo de progresión hacia la ceguera y que se basa en las lesiones que aparecen en el fondo de ojo en un área de 2 diámetros papilares desde el centro de la fovea:

*Sin cambios

*Cambios asociados al envejecimiento: Drusas pequeñas ($<63 \mu\text{m}$), también denominadas drupas

*DMAE precoz: Drusas de tamaño medio (≥ 63 - $<125 \mu\text{m}$), sin cambios pigmentarios,

*DMAE intermedia: Drusas grandes o cambios pigmentarios asociados a drusas medias

*DMAE avanzada: DMAE neovascular o atrofia geográfica

Evitar la ceguera que se produce en los estadios avanzados de la DMAE es el objetivo del tratamiento pero por el momento en la práctica clínica solo se dispone de tratamiento para la forma neovascular

La fotocoagulación laser fue el primer tratamiento propuesto en el abordaje de las membranas neovasculares coroideas y aún sigue considerándose por algunos autores una opción terapéutica (19) pero solo para aquellos casos en los que se

demuestra que la membrana neovascular (MNV) se encuentra alejada de la fovea, es decir para las membranas yuxta y extrafoveales ya que las recurrencias tras el tratamiento son frecuentes y a menudo se asocian con pérdida de visión más severa ya que tienden a reactivarse con frecuencia.

La llegada de la terapia fotodinámica (TFD) en el año 2000, supuso un gran avance al permitir disponer de un tratamiento para las membranas subfoveales aunque sólo las membranas neovasculares identificadas angiográficamente e inferiores a 5 diámetros de disco eran susceptibles de tratamiento. La limitación de uso, la frecuencia de las recidivas y la progresión de la atrofia pronto motivó la búsqueda de otras alternativas de tratamiento basadas en el mejor conocimiento de la patogenia de esta enfermedad y en la implicación del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF A) en su desarrollo (20)

De hecho, el desarrollo de fármacos capaces de bloquear a este factor una vez administrados por vía intravítrea ha marcado un antes y un después en el tratamiento de la DMAE.

En la actualidad se dispone de varios fármacos aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para este fin como son el pegabtanib Sódico (Macugen®), el ranibizumab (Lucentis®) y el aflibercept (Eylea®) que permiten tratar cualquier tipo de lesión neovascular originada por DMAE. Todos estos tratamientos de administración intravítrea tienen una vida media corta, son muy costosos y requieren inyecciones repetidas. Además y fuera de indicación también se está utilizando otro fármaco antiangiogénico para este fin: el bevacizumab (Avastin®).

El pegabtanib sódico (MACUGEN®) es un aptámero que bloquea de manera selectiva a la isoforma 165 del VEGF-A. Fue el primer fármaco aprobado en 2005 para tratar la DMAE húmeda pero debido a que generalmente estabiliza el proceso

y solo produce mejoría de la agudeza visual en un 6% de los casos (21) está considerado como segunda línea de tratamiento. (7)

Los mejores resultados son sin duda los obtenidos con los inhibidores no selectivos del (VEGF) ranibizumab, bevacizumab y aflibercept.

La inyección intravítrea de ranibizumab (Lucentis) a la dosis de 0,5 mg permite obtener mejoras significativas de la agudeza visual en lesiones subfoveales y juxtafoveales según los datos obtenidos de estudios con máximo nivel de evidencia (4,5). Los mejores resultados son los que se obtienen tras la administración mensual del fármaco tal y como demostraron los estudios pivotaes ANCHOR Y MARINA que evaluaron la seguridad y eficacia de este fármaco a dos años en pacientes con DMAE (4,5). A los 12 meses, aproximadamente el 95% de los pacientes tratados ranibizumab perdían menos de 15 letras ETDRS (3 líneas ETDRS), y alrededor del 34% de los pacientes ganaban 15 letras o más de agudeza visual. Estas mejorías se mantuvieron a los 2 años y propiciaron por parte de las agencias reguladoras la aprobación de la indicación de tratamiento para este fármaco actualmente considerado como fármaco de primera línea en el tratamiento de la DMAE.

Sin embargo y dado que se está frente a una enfermedad crónica y de alta prevalencia la pauta de administración mensual es inabordable en la práctica clínica y ha sido necesario buscar pautas alternativas.

La evidencia científica ha demostrado que la administración de una fase de carga de tres inyecciones consecutivas cada 4 semanas proporciona el mejor resultado en términos de mejoría de la agudeza visual, aplanándose la curva de evolución de la misma a partir del tercer mes (22), por lo que un mantenimiento según necesidad se puede conseguir un buen resultado (PrONTO) y ello ha motivado que esta sea la recomendación aceptada e incluida en los diferentes protocolos de tratamiento en la actualidad (7,23).

Sin embargo, los estudios de práctica clínica difieren mucho los de obtenidos en los ensayos clínicos (23,24). No se cumple la fase de carga y el régimen según necesidad no se sigue de forma estricta.

En el estudio Lumiere (23) realizado en Francia, la ganancia media en AV a los 12 meses fue de $3,2 \pm 14,8$ letras ETDRS. Menos del 40% de los pacientes recibieron el tratamiento recomendado de 3 inyecciones mensuales iniciales, 50% de los pacientes tuvieron que esperar más de 8 días para el tratamiento anti-VEGF inicial y el número promedio de inyecciones fue de 5,1 durante el período de 12 meses.

El análisis conjunto retrospectivo de cuatro registros europeos (Wave/ Alemania; Helios /Holanda; Helios/ Bélgica; Suecia) dentro del programa LUMINOUS,(24) ha demostrado que la mejoría media en letras ETDRS a 12 meses fue de 0; 5,6; 2,5 y 1 con un número medio de 4,3; 5,5; 5,0 y 4,7 inyecciones, respectivamente .

Todo esto muestra que el tratamiento con inyecciones intravítreas de anti- VEGF en la práctica en la vida real da lugar, en promedio, a resultados visuales menos buenos de lo esperado, probablemente debido a la menor cantidad de inyecciones por año y a una monitorización inferior a la mensual.

Por otro lado, es importante señalar la importancia del abordaje precoz (23)

Se ha descrito que el crecimiento de la membranas neovasculares retinianas se produce de manera rápida, se dice crecen en una medida de 10 μm por día y lo hacen generalmente hacia la fovea poniendo en peligro la visión y esto explica la necesidad de una abordaje precoz de estos pacientes (7).

.
El Edema Macular Diabético representa otra de las patologías cuyo pronóstico funcional ha cambiado de manera importante tras la llegada de la terapia antiangiogénica (25). Se trata de un cuadro clínico caracterizado por la existencia de un engrosamiento clínicamente visible en el área macular, que puede o no ir acompañado de exudados duros, y está considerado como la causa más frecuente de discapacidad visual en la las personas con Diabetes Mellitus (26).

Tiene una prevalencia muy variable y aumenta con el tiempo de evolución de la enfermedad. En líneas generales se estima que la prevalencia de edema macular en pacientes con diabetes de reciente diagnóstico es de 0 a 3%, aumentando al 29% en los pacientes diabéticos con más de 20 años de evolución de la enfermedad (27). Aumenta también conforme va agravándose el estadio de la retinopatía diabética coexistente. Un Estudio epidemiológico indica que el 26% de los pacientes con retinopatía diabética presentan EMD (28).

Es un proceso de etiopatogenia multifactorial y compleja y de difícil abordaje. Se origina como consecuencia de la alteración en la permeabilidad de la barrera hematorretiniana que provoca la existencia de una hiperglucemia crónica mantenida al generar un aumento en la producción de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) por parte de las células gliales, microgliales y neuronales de la retina y favorecer la hipoxia (29). La hipoxia sería otro factor implicado en el aumento de la producción de VEGF

El papel del VEGF en el desarrollo del edema macular diabético ha sido objeto de una gran controversia, aunque en la actualidad y gracias a los trabajos de Nguyen está fuera de toda duda (30).

El grado de control metabólico y la presencia de otros factores sistémicos (hipertensión arterial sistémica, hiperlipidemia y tabaquismo) también puede favorecer el desarrollo del edema macular diabético (31).

Existen varias clasificaciones del edema macular diabético (EMD). La clasificación propuesta por el Estudio para el Tratamiento Precoz de la Retinopatía Diabética (ETDRS) clasifica al EMD en función del aspecto biomicroscópico y del riesgo de pérdida de visión en clínicamente significativo y no clínicamente significativo, siendo el edema macular clínicamente significativo (EMCS) el que requiere tratamiento inmediato por el riesgo de pérdida de visión (32)

EDEMA MACULAR CLINICAMENTE SIGNIFICATIVO
Engrosamiento retiniano a 500 μ del centro de la macula
Exudados duros a < 500 μ del centro y engrosamiento de retina adyacente
Engrosamiento retiniano de 1 area de disco en extension, localizado a 1 diámetro papilar del centro de la macula

La clasificación clínica y angiográfica lo divide en focal y difuso en función de la extensión y localización de las áreas de rezume (33):

Edema Macular Focal (EMF): edema en las áreas localizadas de engrosamiento retiniano que son el resultado de una fuga localizada desde un o un grupo de microaneurismas o de las anomalías microvasculares intrarretinianas.

Edema Macular Difuso (EMD): existe un engrosamiento de la retina más extenso producido por una pérdida generalizada desde los capilares, anormalmente permeables y con frecuencia dilatados en todo el polo posterior.

Y ya más actualmente con la llegada de la tomografía de coherencia óptica (OCT) ha surgido una nueva clasificación según se aprecie o no la existencia de un componente traccional y exista o no afectación central (34).

Desde el punto de vista terapéutico el láser ha estado considerado como el tratamiento estándar desde 1985 año en el estudio para el tratamiento precoz de la retinopatía diabética (ETDRS) demostró que la fotocoagulación con láser en el EMCS reducía el riesgo pérdida de la visión en un 50% (29). Sin embargo, a pesar de estos supuestos buenos resultados obtenidos en el ETDRS, menos de un 3% de estos pacientes experimentan mejoría en su visión, 12 % continúan perdiendo agudeza visual a pesar del tratamiento y en 40% de ellos persistía el edema pasados 12 meses (12).

Los malos resultados visuales obtenidos con el láser y la profundización en el conocimiento de la patogenia de la enfermedad (Fig 1) han permitido el desarrollo de terapias farmacológicas contra los mecanismos moleculares involucrados. El empleo de antagonistas específicos del factor VEGF, como Pegaptanib, Ranibizumab o Aflibercept ha demostrado tener un efecto positivo en los pacientes con edema macular diabético.

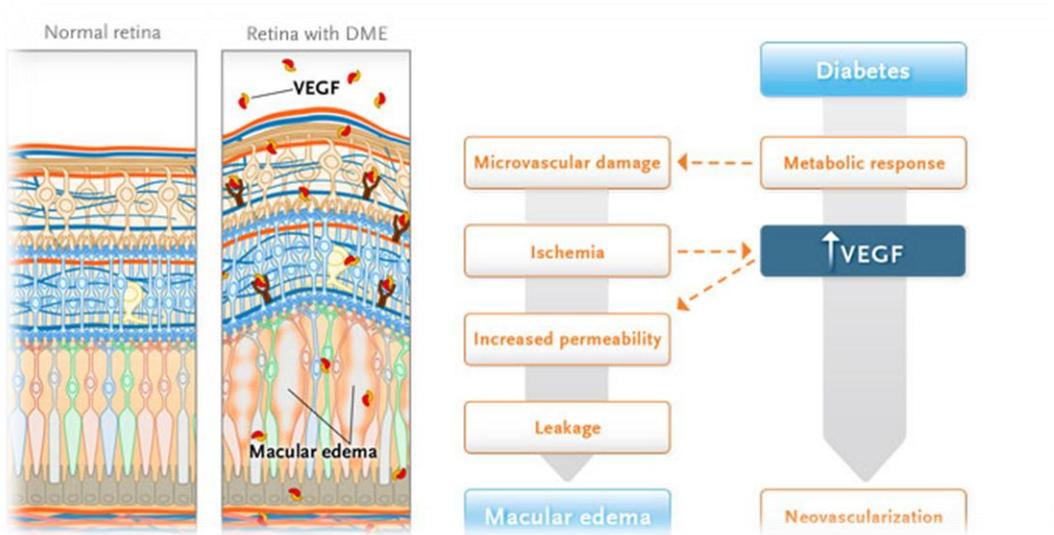


Fig. 1 Patogénesis del EMD

Tomada de DME is associated with the overexpression of intraocular VEGF. <http://www.lucetis.com/hcp/dme/about-dme.html>

De todos ellos, ranibizumab es el fármaco del que se dispone de mayor evidencia científica en esta indicación. Fue aprobado en enero de 2011 por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para el tratamiento del EMD, gracias a los resultados de diversos ensayos clínicos multicéntricos (READ 2, RESTORE, RESOLVE, RIDE, RISE) (36,8,35,10)

El estudio RESOLVE, es el estudio de fase II que permitió saber que era eficaz en el edema macular diabético y determinar la dosis óptima. En él 151 pacientes fueron tratados con 2 dosis de ranibizumab (6 mg/ml, n=51, 10 mg/ml, n=51) o con tratamiento simulado (n=49) mediante inyecciones intravítreas mensuales hasta alcanzar los criterios de interrupción del tratamiento predefinidos (máxima agudeza

visual corregida). En este estudio la fotocoagulación con láser solo se permitió como tratamiento de rescate desde el mes 3 en ambos brazos de tratamiento (35).

El ensayo RESTORE es el ensayo de fase III de eficacia y seguridad. En él se aleatorizaron 345 pacientes con afectación visual debida a edema macular para recibir o bien inyección intravítrea de ranibizumab 0,5 mg en monoterapia y fotocoagulación con láser simulada (n=116), o ranibizumab 0,5 mg y fotocoagulación con láser combinados (n=118), o inyección simulada y fotocoagulación con láser (n=111). El tratamiento con ranibizumab se inició con inyecciones intravítreas mensuales y continuó hasta que la agudeza visual era estable durante un mínimo de tres controles mensuales consecutivos. El tratamiento se reiniciaba cuando se observaba una reducción de la AVMC debida a progresión del EMD. La fotocoagulación con láser se aplicaba al inicio en el mismo día, como mínimo 30 minutos antes de la inyección de ranibizumab, y después según necesidad basándose en los criterios ETDRS. Este estudio demostró que ranibizumab administrado a la dosis de 0,5 mg, tanto en monoterapia como cuando se utiliza de forma combinada con el láser, es superior al láser en monoterapia y permitió que la EMA aprobase la indicación de Edema Macular Diabético para ranibizumab.(8)

Recientemente se han publicado los resultados del estudio LUCIDATE (37), un estudio cuya finalidad ha sido la de comparar los resultados funcionales y estructurales del tratamiento del edema macular diabético de ranibizumab y laser a las 48 semanas del inicio del tratamiento. Al finalizar el estudio, aunque no estadísticamente significativa se apreció una diferencia en la mejor agudeza visual ($P = .083$) que aumentó 6 letras ETDRS en el grupo de ranibizuamb y disminuyó 0.9 letras en el brazo de láser Los cambios en la OCT- espesor central- tampoco fueron estadísticamente significativos ($P = .06$) pero había una tendencia a una mayor reducción en el grupo de ranibizumab (132 μm frente 103 μm). Uno de los datos más interesantes de este estudio ha sido la conservación de la onda P50 en el electroretinograma en patrón lo que sugiere una conservación de los conos

maculares lo cual apoya la idea de que ranibizumab sea el tratamiento de elección para los edemas maculares diabéticos con afectación central.

Con respecto al régimen terapéutico, los estudios de fase III RISE y RIDE han demostrado que la administración mensual de ranibizumab en monoterapia consigue los mejores resultados resultados de AV y que estos se mantienen en el tiempo (36 meses). Además, esta mejoría aparece precozmente, aproximadamente al séptimo día tras la primera inyección y precisa de una tanda de inyecciones iniciales hasta conseguir estabilizarse (10).

Sin embargo, la administración mensual fija de ranibizumab en el edema macular diabético resulta inviable en la práctica clínica habitual al igual que sucede en la degeneración macular asociada a la edad. Por este motivo las pautas propuestas para su uso por las distintas sociedades científicas (SERV) se basan más en el estudio RESTORE y proponen la administración de una tanda inicial de inyecciones mensuales hasta estabilizar la agudeza visual y posteriormente seguir en función de necesidad (38).

Varios autores y con objeto de reducir la carga asistencia que esto supone han propuesto recurrir a la terapia combinada de ranibizumab y láser. La Red Norteamericana de Investigación en Retinopatía Diabética (DRCR.net) puso en marcha un estudio tratando de aclarar el papel de láser en la terapia combinada y de establecer el momento idóneo de su administración (11). De acuerdo con este ensayo no existen ventajas desde el punto al asociar el láser y en caso de hacerlo es mejor hacerlo de forma diferida una vez que con la terapia antiangiogénica se ha conseguido controlar el edema (11)

Existen otras muchas publicaciones que han tratado de esclarecer el papel de la terapia combinada (11,36) sin que por el momento se haya llegado a ningún acuerdo.

La razón de tanta polémica se deriva de la ausencia de criterios uniformes a la hora de aplicar el láser y al hecho de que se trata de un procedimiento destructivo. Los nuevos láseres de aplicación rápida y de menor intensidad, como el Navilas que permite automatizar el procedimiento y controlar el área tratada parecen conseguir el objetivo no logrado con el láser convencional de reducir el número de inyecciones intravítreas en la terapia combinada manteniendo el efecto (39).

Otra de las patologías en las que la terapia antiangiogénico ha modificado los protocolos de tratamiento es el edema macular secundarios a las oclusiones venosas retinianas tanto central como de rama

La oclusión de la vena central de la retina (OVCR) se define como un desorden vascular retiniano con complicaciones potenciales que pueden conducir a la ceguera. Después de la retinopatía diabética, la enfermedad oclusiva venosa retiniana es la causa más común de desórdenes vasculares. Se ha observado que, entre los pacientes que desarrollan OVCR y que presentan edad mayor de 50 años, el 50% al 70% tiene asociado hipertensión, enfermedades cardio-vasculares o diabetes mellitus. La prevalencia de la OVR oscila en 0,7% al 1,6%. Con una incidencia acumulada de 2,3 % a los 15 años (40). La oclusión puede ocurrir ya sea en la vena central de la retina (OVCR) o afectar a cualquiera de las ramas venosas (OVRR) el pronóstico y los resultados varían en función sobre el que está ocluido (41).

Las complicaciones más comunes de las OVR es el edema macular, la isquemia y/o las secuelas de neovascularización. El edema macular es la causa más frecuente de pérdida de visión por OVR (42).

La fotocoagulación con láser ha sido el tratamiento estándar del edema macular secundario a OVR desde la publicación de los dos grandes estudios multicéntricos, el central retinal vein occlusion study (CVOS) y el Branch retinal vein occlusion study BVOS (43, 44) hace 30 años. Láser que debía aplicarse transcurridos los tres

primeros meses de la oclusión debido a la posibilidad de que se produjera una mejoría espontánea.

Sin embargo, la mala visión persiste a pesar de la fotocoagulación junto con la implicación en la patogenia del edema macular secundario a las oclusiones venosas retinianas del factor del crecimiento endotelial vascular (VEGF) y de otros mediadores inflamatorios como la interleuquina-6, explica el porqué del éxito de las nuevas terapias farmacológicas basadas en el empleo de fármacos antiangiogénicos y antiinflamatorios en este proceso (41).

Los inhibidores de factor de crecimiento endotelial (VEGF) forman parte ya de los protocolos de tratamiento del edema macular secundario a las oclusiones venosas retinianas. Ranibizumab y Aflibercept han obtenido ya aprobación por parte de las autoridades sanitarias al igual que las DMAE y en el edema macular diabético mientras que bevacizumab se utiliza fuera de indicación si bien existen múltiples publicaciones que avalan su eficacia (45).

En el caso concreto de ranibizumab que fue el primer fármaco antiangiogénico aprobado para esta indicación, los estudios de fase III BRAVO y CRUISE proporcionaron los datos relativos a su seguridad y eficacia en esta patología (46,47).

El estudio BRAVO (Ranibizumab en el edema macular secundario a las oclusiones venosas de trama) incluyó a 398 pacientes con edema macular secundario a oclusión de rama venosa, que fueron aleatorizados 1:1:1 para recibir inyecciones mensuales de 0,3 mg de ranibizumab, 0,5mg de ranibizumab o placebo durante 6 meses⁹. Los resultados obtenidos al año del estudio demostraron que el tratamiento en función de necesidad permitía mantener los beneficios visuales y anatómicos obtenidos con ranibizumab mensual durante los primeros 6 meses y que los resultados eran mejores cuando el tratamiento con terapia antiangiogénica se aplicaba desde el inicio ya que en los pacientes del grupo control que por primera vez recibieron tratamiento con ranibizumab 0,5mg a los 6 meses de entrada en el

estudio, se consiguieron resultados anatómicos similares a los grupos tratados desde el inicio pero peor AV ($p < 0,01$) (46).

El estudio CRUISE (ranibizumab en el tratamiento del edema macular secundario a las oclusiones de vena central de la retina), estudio de fase III, multicéntricos, aleatorizado, controlado se incluyó a 392 pacientes con edema macular secundario a la oclusión de la vena central de la retina. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1:1 en 3 grupos de tratamiento: el primero la inyección intravítrea mensual de 0,3 mg de ranibizumab, el segundo 0,5mg y el tercero inyección simulada. La estratificación se realizó según la mejor AV corregida al inicio: menos de 34 letras ETDRS, entre 34 y 54, y más de 54 letras. La conclusión del análisis de los resultados a 6 y 12 meses del tratamiento del edema macular secundario a la oclusión de vena central de la retina con la inyección intravítrea de ranibizumab confirma la eficacia de esta terapéutica con un índice bajo de complicaciones.

A diferencia de lo que sucedía en el estudio BRAVO en las oclusiones de vena central tras 6 meses de inyección simulada, el empleo de 0,5mg de ranibizumab intravítreo consigue reducir el edema macular, pero sin el beneficio visual obtenido en los grupos tratados desde el inicio (47).

Un dato importante derivado de los subanálisis de estos estudios es que el retraso en el tratamiento se traduce en una penalización en la AV. Cuando se compara el tiempo desde el diagnóstico del episodio oclusivo y la AV se observa que los pacientes tratados con menos de 3 meses de evolución del cuadro obtienen un beneficio visual medio de 5 letras (47).

Con respecto a los fármacos antiinflamatorios son varios los ensayos clínicos que han demostrado un beneficio en pacientes con edema macular secundario a OVCR así como OVRR (48).

Los resultados más alentadores son los obtenidos con el implante biodegradable de dexametasona (Ozurdex). Se trata de un copolimero de poliláctico glicólico que contiene dexametasona en un interior que va liberando de forma progresiva durante

6 meses una vez es insertado en la cavidad vítrea y que resulta ser muy bien tolerado (49).

El estudio GENEVA, el ensayo clínico de fase III que evaluó la eficacia y seguridad de este implante intravítreo de dexametasona en el tratamiento del edema macular secundario a OVR aportó datos relevante con respecto a su eficacia y forma de administración. Los resultados a 6 meses mostraron una mejoría significativa de AV en pacientes tratados con el implante frente al grupo control (simulado), tanto en la oclusión de rama venosa como de vena central. El seguimiento a 1 año mostró un perfil de seguridad favorable, tanto para los que recibieron tratamiento único como repetido a los seis meses. En los pacientes que recibieron 2 implantes, la eficacia y seguridad de ambos fue similar, excepto por la progresión de las cataratas (48).

Sin embargo, estudios posteriores (50) han demostrado que la duración del implante es inferior a los 6 meses inicialmente propuestos y que en la mayoría de los pacientes es necesario reinyectarlos a los 4 meses. La aparición de cataratas aumenta con el número de reinyecciones así como la probabilidad de que se produzca un aumento de la presión intraocular si bien es cierto que esta se controla medicamente en la mayoría de las ocasiones (51).

Al igual que sucede con ranibizumab los resultados son mejores cuando el tratamiento se inicia precozmente y no se esperan los 3 meses propuestos tras la publicación del CVOS y BVOS (43,44).

Finalmente señalar que independientemente de la indicación propuesta uno de los temas más debatidos en el empleo de fármacos por vía intravítrea es el de la seguridad sistémica fundamente cuando se hace referencia al uso de fármacos antiangiogénicos al ser fármacos con gran potencial para ello (52).

Sin embargo, los estudios realizados hasta el momento actual han demostrado que los efectos adversos descritos tanto a nivel local (ocular) como a nivel sistémico son pocos frecuentes. Los efectos locales más frecuentes descritos en la literatura

son aquellos debidos al procedimiento de administración del fármaco (inyección intravítrea) entre los que se encuentran aumento de la presión intraocular (PIO), hemorragias del epitelio, inflamaciones y endoftalmitis (inflamación intraocular resultado de una infección en la cavidad vítrea).

En el total de 3.596 pacientes tratados con Bevacizumab recogidos en las series de casos retrospectivas se han contabilizado 9 casos de endoftalmitis lo que supone una tasa de 0,25% por paciente, por otra parte, la serie prospectiva de Wickremasinghe et al (2009) mostró una tasa de endoftalmitis de 0,39% por inyección (53). Fileta JB et al mostro una tasa de 0.056%(54). En el caso de Ranibizumab la tasa de endoftalmitis encontrada variaba del 0,05% (por inyección) del estudio ANCHOR y el 0,2-0,4% del estudio SAILOR (por paciente) (55).

Con respecto a los efectos sistémicos en el caso concreto de ranibizumab los estudios ANCHOR y MARINA pusieron de manifiesto la seguridad de este fármaco. Seguridad que posteriormente ha sido confirmada por otros ensayos y estudios de práctica clínica (23, 24, 56) en la DMAE. El incremento de riesgo de efectos adversos sistémicos se asoció con efectos tromboembólicos arteriales (infarto de miocardio y accidente cerebrovascular) durante el primero y segundo año del estudio ANCHOR y MARINA fueron numéricamente, pero no estadísticamente significativo (57).

Las diferencias moleculares de ranibizumab con otros fármacos antiangiogénicos fundamentalmente bevacizumab y Aflibercept ha generado una cierta polémica con respecto a la seguridad sistémica de los mismos.

Ranibizumab es un fragmento (fracción soluble) monoclonal humanizado, especialmente diseñado para su administración intravítrea. Su menor peso molecular facilita su penetración en la retina y la ausencia del fragmento cristalizable (Fc) disminuye el paso hacia la circulación sistémica (21).

Bevacizumab es el anticuerpo completo monoclonal humanizado. Dispone tanto del fragmento soluble como de la fracción Fc y por lo tanto pasa a la circulación sistémica como así lo han demostrado diversos estudios de farmacocinética (58).

Aflibercept es un fármaco de estructura diferente. Se trata de una proteína de fusión recombinante capaz de bloquear tanto al VEGF como al factor placentario. Dispone también del fragmento Fc y se ha descrito su paso hacia la circulación sistémica y por lo tanto su capacidad de bloquear al VEGF sistémico (59).

Hasta el momento actual el perfil de seguridad mejor definido es el de ranibizumab tanto para la degeneración macular asociada a la edad como para el resto de las patologías retinianas (60).

Sin embargo, el hecho de que aunque en cantidades mínimas pase a la circulación sistémica y que el paciente diabético sea ya de por sí un paciente de riesgo cardiovascular hace que en este tipo de pacientes sea especialmente relevante.

La seguridad en el EMD y OVR en los datos obtenidos de los ensayos respectivamente se deduce que el perfil de seguridad de RNB intravítreo es semejante al observado en los pacientes con DMAE pero se tienen pocos datos de lo que sucede en la práctica clínica habitual y la necesidad de llevar a cabo estudios que lo confirmen.

HIPÓTESIS DE TRABAJO

El retraso en el inicio del tratamiento con ranibizumab intravítreo en pacientes con DMAE húmeda o Edema Macular secundario en la práctica clínica condiciona la eficacia clínica independientemente de la patología de la que se trate en los regímenes PRN.

OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar la influencia del tiempo de inicio de tratamiento en la eficacia de ranibizumab en pacientes con enfermedades retinianas (DMAE húmeda o edema macular secundario a patología vascular) entre los años 2011-2012 en el servicio de oftalmología del HCUV y seguidos durante un periodo mínimo de 6 meses.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Establecer el número de pacientes con enfermedades retinianas (DMAE húmeda o edema macular secundario a patología vascular) tratados con ranibizumab por vía intravítrea en el periodo de 2011-2012.
- Evaluar los resultados anatómicos (Espesor macular central en la OCT) obtenidos con ranibizumab con un régimen PRN a los seis meses en cada una de las patologías analizadas (DMAE, edema macular diabético y edema macular secundario a OVRR)
- Comparar los resultados anatómicos y funcionales en función del que el tiempo de espera de inicio de tratamiento sea de un mes o superior

- Estudiar la seguridad de ranibizumab en un régimen de PRN en la práctica clínica en pacientes con DMAE húmeda, EMD ó edema macular secundario a OVR

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y analítico en pacientes con DMAE, edema macular diabético o edema macular secundario a OVR tratados con ranibizumab y seguidos durante al menos 6 meses.

El estudio se ha llevado a cabo en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV), en donde se han revisado las historias clínicas de pacientes con estas patologías tratados durante el periodo 2011-2012

El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del Área de Salud Valladolid-Este y toda la labor investigadora en él se adhiere a los principios bioéticos de la Declaración de Helsinki. Se ha garantizado la confidencialidad de los datos de las historias clínicas revisadas para cualquier presentación pública de los resultados, cumpliendo con la legislación vigente en materia de protección de datos.

PACIENTES

Selección de la muestra

La selección de la muestra se hizo en base al registro de Farmacia de pacientes tratados con ranibizumab en el servicio de oftalmología del hospital clínico de Valladolid durante los años 2011-2012.

Se revisaron de forma sistemática y por el mismo investigador todas las historias clínicas de los pacientes con DMAE húmeda, EMD y edema macular secundario a OVR incluidos en dicho registro considerando para el estudio solamente a los pacientes tratados con ranibizumab para las indicaciones anteriormente expuestas y que cumplían los siguientes criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión

Criterios de inclusión:

*Pacientes con DMAE húmeda o exudativa, EMD refractario al tratamiento con láser, y EM secundario a OVR que iniciaron su tratamiento con Ranibizumab, intravítreo entre el 1 de Enero del 2011 al 31 de Diciembre del 2012.

*Pacientes que reunían el criterio anterior y que disponían de una exploración oftalmológica completa.

*Pacientes que hayan recibido al menos 3 dosis de antiangiogénico durante el periodo de estudio.

*Pacientes con un seguimiento mínimo de 6 meses.

Criterios de exclusión:

*Pacientes con DMAE húmeda tratados con otro fármaco antiangiogénico, corticoides o terapia fotodinámica.

*Pacientes con DMAE húmeda tratados con ranibizumab pero en estado terminal (Agudeza visual inferior a 0.05 en la escala decimal).

*Pacientes con EMD tratados con otro fármaco antiangiogénico, o corticoides

*Pacientes con Edema Macular diabético de reciente diagnóstico no tratado previamente con láser.

* Pacientes con Edema Macular diabético y agudeza visual inferior a 0.05 en escala decimal.

*Pacientes con edema macular secundario a OVRR tratado previamente.

* Pacientes con edema macular secundario a OVRR y agudeza visual inferior a 0.05 en escala decimal.

*Pacientes con cualquiera de las enfermedades descritas con inicio inmediato de tratamiento sin entrar en la lista de espera.

Recogida de datos

Se analizaron las historias clínicas de los pacientes seleccionados anotando las siguientes variables:

-Datos demográficos

-Antecedentes de patología cardiovascular o enfermedades sistémicas en tratamiento

-Mejor agudeza visual inicial corregida en el momento del diagnóstico

-Espesor inicial en la tomografía de coherencia óptica (OCT Topcon 3D-1000)

-Tiempo de espera para el inicio de tratamiento

-Número de visitas de seguimiento

-Número de inyecciones recibidas

-Tiempo de espera desde el diagnóstico de la enfermedad hasta la inyección.

- Mejor agudeza visual final corregida a los 6 meses del inicio del tratamiento.

- Efectos secundarios locales tras el inicio de la terapia, momento de inicio y duración.
- Efectos secundarios sistémicos tras el inicio de la terapia, momento de inicio y grado de relación con el tratamiento oftalmológico.

Análisis de resultados por patologías

Dado que se trata de tres enfermedades diferentes se subdivido para el análisis a los pacientes en tres grupos en función del diagnóstico.

Grupo I: Pacientes con DMAE húmeda

Grupo II: Pacientes con EMD refractario (tratado con láser)

Grupo III: Pacientes con EM secundario a OVR

En todos los casos se consideraron como **variables de estudio**

Variable principal: Mejor agudeza visual corregida (MAVC) a los 6 meses

Variables secundarias:

- a.-Espesor macular central a los meses
- b.-Porcentaje de reducción de espesor central de la retina (ECR) tras el tratamiento.
- c- Efectos secundarios locales durante el seguimiento.
- d-Efectos secundarios sistémicos durante el tratamiento y seguimiento.

Tratamiento de la variable principal (agudeza visual)

Las agudezas visuales registradas en las historias se obtuvieron en formato decimal al ser esta la escala utilizada en la práctica clínica en el servicio de oftalmología del hospital clínico y fueron traducidas a escala LogMAR (logaritmo del mínimo ángulo de resolución) para su posterior análisis estadístico. Para dicha transformación se utilizaron las fórmulas publicadas en la literatura por Khoshnood B y colaboradores (Transforming scales of measurement of visual acuity at the group level. Ophthalmic Physiol Opt J Br Coll Ophthalmic Opt Optom. 2010;30(6):816-823)

		A:	
		LogMAR	Decimal
De:	LogMAR	-	10^{-x}
	Decimal	$-\log_{10}(x)$	-

Se consideró no sólo la agudeza visual media inicial y final sino también el porcentaje de pacientes que ganaban, perdían o mantenía agudeza visual.

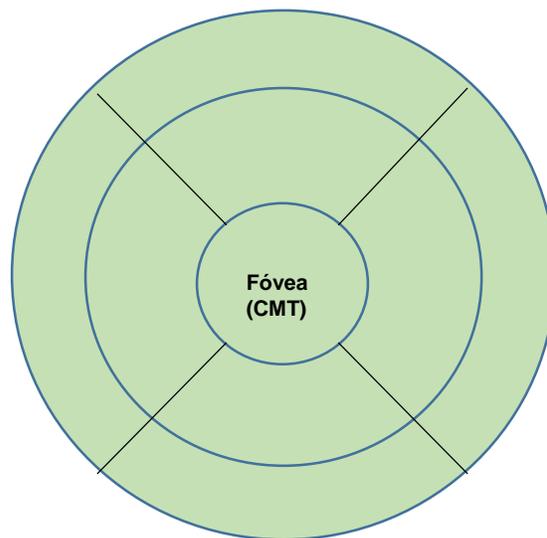
Ganancia: Proporción de pacientes que ganaban más de una línea de agudeza visual

Pérdida: Proporción de pacientes que perdían más de una línea de agudeza visual.

Análisis de las variables secundarias (Espesor macular central)

El modelo de OCT de dominio espectral utilizado en este estudio fue el modelo 3D OCT-1000 (Topcon) que dispone de un protocolo de adquisición de 6x6mm (512x128) y 18 000 A scan /s.

Las mediciones cuantitativas en la OCT se realizaron en base a la cuadrícula del ETDRS que centrada en fovea muestra el grosor promedio total en nueve sectores. El círculo central tiene un radio de 500 micras (diámetro de 1 mm) y es lo que se corresponde con el espesor macular central (CMT)



En todos los casos para uniformizar la muestra se siguió el protocolo de reposicionamiento de la cuadrícula del tomógrafo Topcon 1000 buscando la localización de la fovea manualmente.

Para la determinación manual de la fovea se usaron los siguientes criterios:

- Ausencia de capas retinianas internas (INL, IPL, GCL)
- Engrosamiento de la capa hiporreflectiva correspondiente a los segmentos externos de los fotorreceptores.

El porcentaje de reducción del CMT se calculó del siguiente modo:

$$\text{Reducción CMT} = (\text{CMT inicial} - \text{CMT final}) / (\text{CMT inicial}) \times 100$$

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos fueron introducidos, codificados y analizados mediante el programa estadístico SPSS versión 22 para Windows® (SPSS Inc, Chicago, Illinois, EEUU).

Para la estadística descriptiva se utilizaron la media, desviación típica, el intervalo de confianza del 95% para la media, la mediana y los valores máximo y mínimo, en el caso de variables cuantitativas. Para las variables cualitativas los estadísticos utilizados fueron las frecuencias absolutas y relativas y los porcentajes de cada categoría.

RESULTADOS

Tras la revisión retrospectiva de historias clínicas se han incluido en el estudio un total 120 pacientes tratados con ranibizumab durante el periodo 2011-2012 en el Área Este de Valladolid

La Población se dividió de acuerdo a la patología: 59 pacientes con DMAE húmeda (49,1%), 45 pacientes con EMD (37,5%) y con 16 con OVR (13,3%) de los cuales 58 eran mujeres (48,3 %) y 62 hombres (51,7%).

En el grupo de pacientes con DMAE húmeda 50,8% correspondía a mujeres (30) y 49,2% hombres. La edad estaba comprendida entre 55 y 92 años, con una media 77.69 años (DE 7.96 años). La distribución por ojo afecto fue: 22 ojos derechos (37.3%) y 37 ojos izquierdos (62.7%).

El tiempo medio de inicio de tratamiento en este grupo fue de 1,5 meses (DE 0,7). El número de visitas a lo largo del seguimiento del tratamiento fue de 4.27 (DE 1.4) y el número medio de inyecciones fue de 3.20 (DE 1,07).

32 de los 59 pacientes fueron tratados antes del mes del establecimiento de la indicación del tratamiento y 27 transcurrido ya el primer mes.

La tabla 1 muestra la distribución de los pacientes en ambos subgrupos en función de la repercusión funcional: 0,05 (logMAR +1.3); entre 0.1 y 0.5 (logmar 1 y +3) y superior a 0.5 (logMAR < 0.3)

Tabla 1. Distribución de AV inicial en función del grado de repercusión funcional

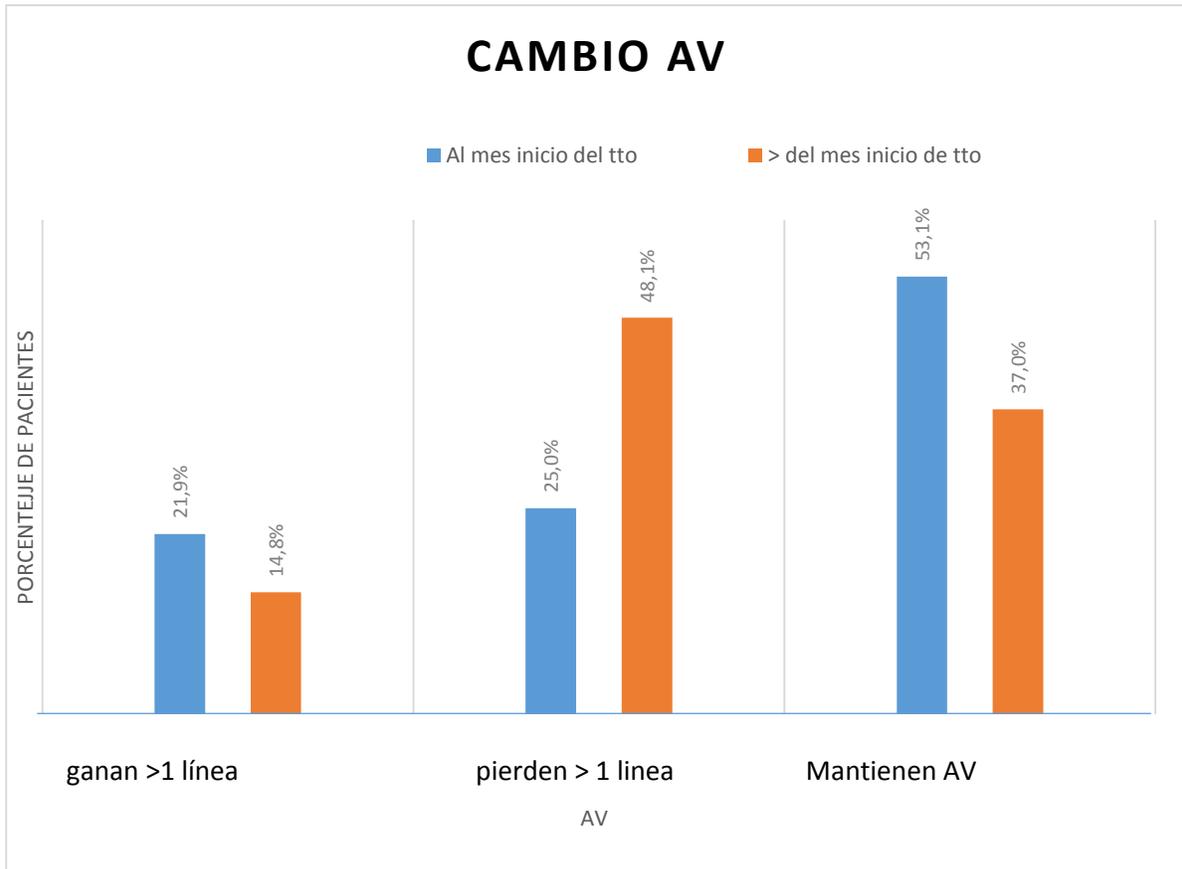
AV Inicial			Inicio de tratamiento		Total
			Al 1mes	> 1mes	
AVlogMAR +1,3 (0,05)	DMAEexudativa	Si	7	11	18
	Total		7	11	18
AVlogMAR entre +1 y +0,3 (0,1-0,5)	DMAEexudativa	Si	23	13	36
	Total		23	13	36
> AVlogMAR +0,3 (>0,5)	DMAEexudativa	Si	2	3	5
	Total		2	3	5
	Total		32	27	59

La AV inicial media en log MAR de los 32 pacientes que recibieron tratamiento antes del mes fue de 0 ,77 (DE 0,36). 7 Ganan más de 1 línea de AV (21,8%), 8 (25%) pierden 1 línea de visión y 13 (53 %) mantienen la misma AV. La AV final media fue 0 ,80 (DE 0,40)

La AV inicial media en LogMAR de los 27 pacientes que recibieron el tratamiento trascurrido el primer mes tras la indicación fue 0 ,88 DE 0,41, de los cuales el 14% (4) ganaba más de 1 línea, el 48,1% (13) perdía más de 1 línea y el 37% (10) mantenía la misma AV. La AV media final en LogMAR en pacientes mayor de un mes de inicio del tratamiento fue 1,07 DE 0 ,38

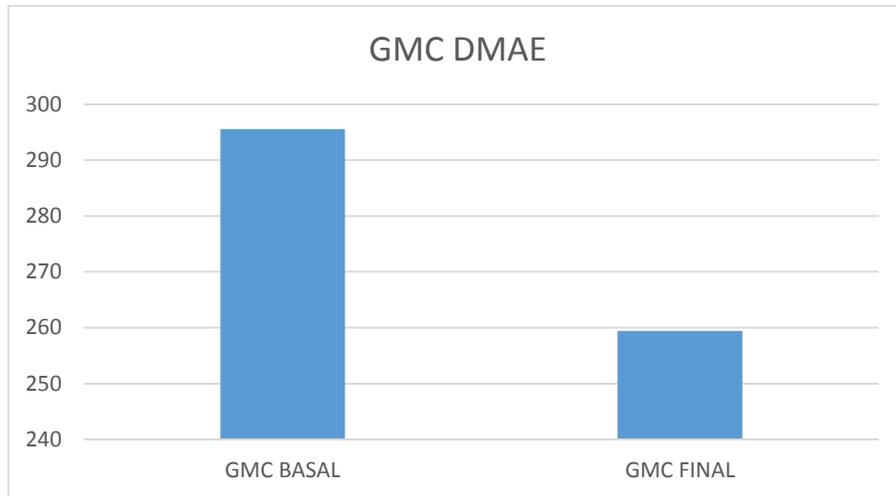
La figura 1 muestra el porcentaje de pacientes que ganan o pierden agudeza visual en ambos subgrupos .

Figura 1. Porcentaje del cambio de AV



Un 25,06% de los pacientes pierden 1 línea de agudeza visual si se tratan antes del mes frente al 48% si se tratan transcurridos el primer mes $p=0,06$ (Chi)

La figura 2 muestra el cambio en el espesor macular central.



La media de grosor macular basal fue 295, 51 con una DE de 85,87 um. La media del grosor macular final 259,44 con DE 76,81 um.

Al analizar la evolución de la respuesta anatómica en ambos subgrupos se observó que no había diferencias esta independientemente del tiempo de inicio de tratamiento ($p>0.1$)

En el Grupo subpoblacional del EMD 21 eran mujeres (46,7%) y 24 hombres (53,3%). La edad estaba comprendida entre los 35 y los 81 años, con una media 66.27 años (DE 9.19). El 100% de los pacientes incluidos en este subgrupo habían sido tratados ya con láser y se trataba de edemas maculares refractarios

La distribución por ojo afecto fue: 24 ojos derechos (53,3%) y 21 ojos izquierdos (46,7%).

Los pacientes iniciaron el tratamiento con una demora media de $1,3 \pm 0,5$ meses. El número de visitas a lo largo del seguimiento del tratamiento fue de 4.56 ± 1.3 y el número medio de inyecciones fue de $3.29 \pm 1,29$.

Se valoró la AV media antes y después del tratamiento y se dividió a los pacientes en 3 grupos en función de la repercusión funcional inicial: aquellos con 1) AV LogMAR +1,3 2) AV LogMAR entre +1 y +0,3 y 3) > AV LogMAR +0,3.

33 de los 45 pacientes recibieron la primera dosis con menos de 1 mes de tiempo de espera y 12 trascurrido ya el primer mes (tabla 3)

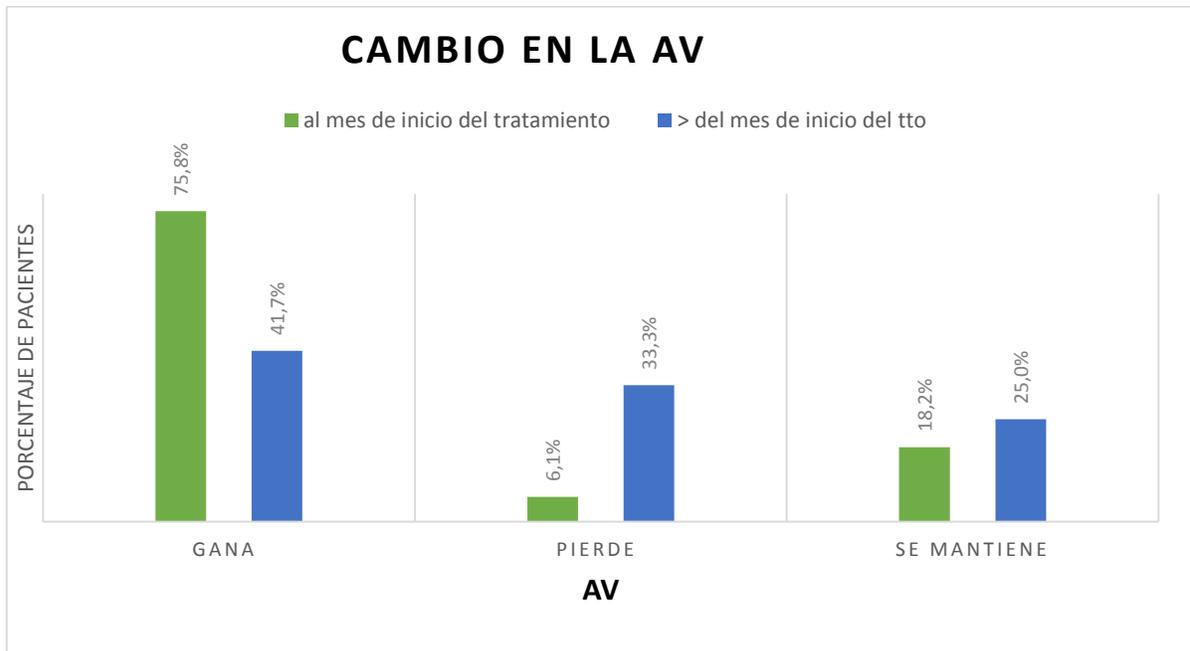
Tabla 2. Distribución de AV inicial en los distintos subgrupos

AV inicial			Inicio de tratamiento		Total
			1mes	> 1mes	
AV LogMAR +1,3 (0,05)	EMD	Si	3	1	4
	Total		3	1	4
AV LogMAR entre +1 y +0,3 (0,1-0,5)	EMD	Si	25	10	35
	Total		25	10	35
AV LogMAR > +0,3 (>0,5)	EMD	Si	5	1	6
	Total		5	1	6
Total	EMD	Si	33	12	45

De los 33 pacientes que recibieron el tratamiento antes del mes, la AV inicial media en LogMAR fue 0,59 (DE 0,32) de los cuales el 75,8% (25) ganaron AV, el 6,1% (2) pierde y el 18,2% (6) mantiene la misma AV. La AV final media en LogMAR fue 0,47 DE 0,33.

En los 12 pacientes que recibieron el tratamiento antes de un mes la AV inicial media en LogMAR fue 0,63 DE 0,32. 5 ganan más de 1 línea de AV un 41,7%, 4 pierden más de 1 línea pierde el (33,3%) y 3 (25%) mantienen la misma AV. La AV media final en LogMAR fue 0,65 DE 0,42.

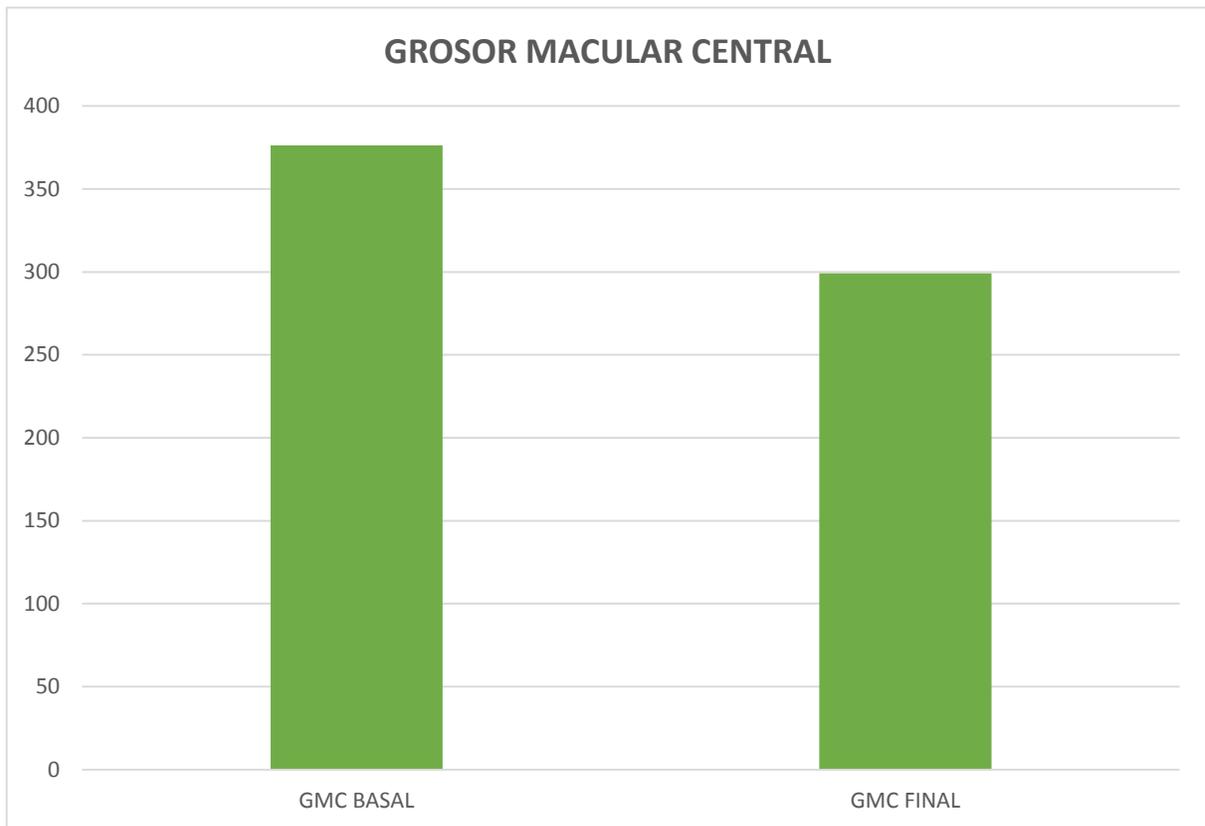
La figura 3 muestra el % de cambio de agudeza visual en los pacientes con edema macular diabético tratados con ranibizumab.



Un 34,1 % más de pacientes ganan más de 1 línea de AV si se tratan antes del mes. $p=0,03$ (chi2)

La figura 4 muestra el cambio de espesor observado en la tomografía de coherencia óptica (OCT).

Figura 4 Cambio de espesor macular



La media de grosor macular basal fue 376,16 con una DS de 143,76 um. La media del grosor macular final 299,18 con DS 124,26 um. Con una diferencia reducción media del 26%.

En el grupo de pacientes con edema macular secundario a OVR el 43,8% (7) fueron mujeres y el 56,3% (9) hombres. La edad estaba comprendida entre 41 y 86 años con una media 70.69 años (DE 12,10). La distribución por ojo afecto fue: 7 ojos derechos (43,8%) y 9 ojos izquierdos ((56,3%).

El tiempo medio de inicio del tratamiento fue de $1,5 \pm 0,6$ meses. El número de visitas a lo largo del seguimiento del tratamiento fue de 3.2 ± 0.9 y el número medio de inyecciones fue de $2.31 \pm 0,6$.

Se valoró la AV antes y después del tratamiento en los 3 subgrupos establecidos en función de la agudeza visual inicial: aquellos con 1) AV LogMAR +1,3 2) AV LogMAR entre +1 y +0,3 y 3) > AV LogMAR +0,3

La Tabla 3 muestra la distribución de pacientes en función de la AV inicial y el momento en el que reciben el tratamiento.

Tabla 3. Distribución de AV

AV inicial			Inicio de tratamiento		Total
			menor de 1 me	mayor de 1mes	
AVlogMar +1,3 (0,05)	OVR	Si	1	1	2
	Total		1	1	2
AVlogMar entre +1 y +0,3 (0,1-0,5)	OVR	Si	6	5	11
	Total		6	5	11
> AVlogMa +0,3 (>0,5)	OVR	Si	1	2	3
	Total		1	2	3
Total	OVR	Si	8	8	16
	Total		8	8	16

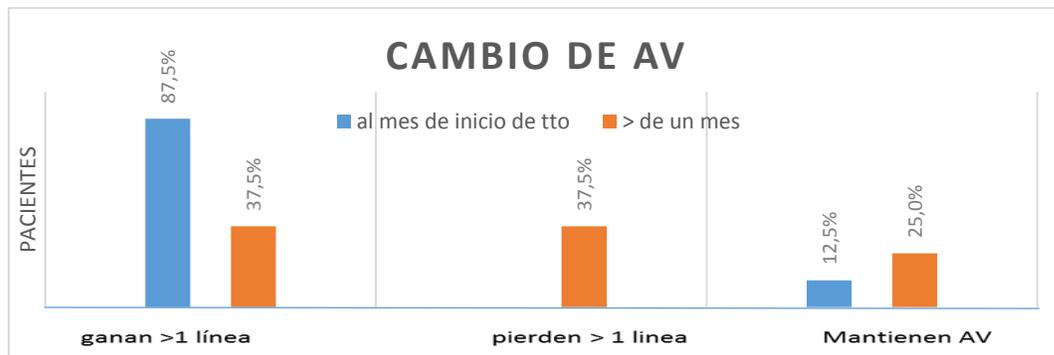
La AV media inicial de los 8 pacientes que recibieron el tratamiento al mes en LogMar fue 0,59 con DE 0,35 de los cuales el 87,5% (7) ganó al menos 1 línea

de AV , ninguno perdió y el 12,5 % (1) mantuvo la misma AV . La AV media final en LogMar fue 0,40 DE 0,27.

De los 8 pacientes que recibieron el tratamiento transcurrido el primer mes. La AV inicial en LogMar fue 0,72 con DE 0,40 de los cuales el 37,5% (3) gana AV , el 37,5% (3) pierde y el 25 %(2) mantiene la misma AV. La AV media final en LogMar fue 0,76 DE 0 ,30 .

La figura 5 muestra los cambios de agudeza visual en ambos subgrupos en función del tiempo de evolución.

Figura 5. Cambios en la AV

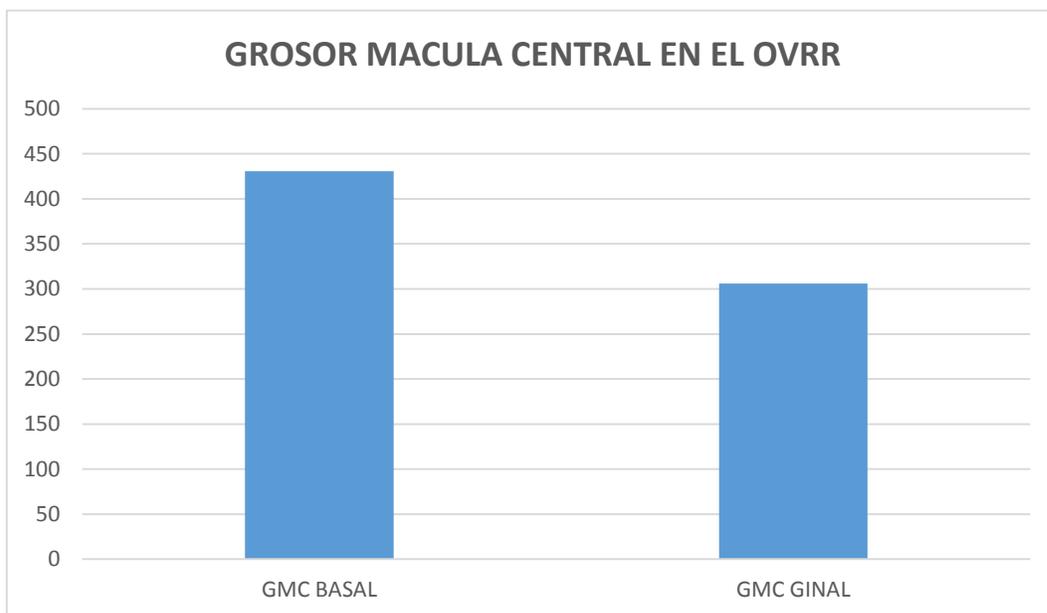


¡n 50% gana más si se tratan antes del mes. $p=0,03$ (chi2)

En cuanto al grosor macular la media de grosor macular basal fue 430,88 con una DS de 158,22 μm . La media del grosor macular final 305,94 con DS 73,65 μm . Con una diferencia de 124,94 μm (41%) .

La figura 6 muestra el cambio en el espesor macular central.

Figura 6. Muestra el cambio en el espesor macular central.



En cuanto a la seguridad el análisis retrospectivo de las historias clínicas (HC) puso de manifiesto lo siguiente:

En el Grupo de DMAE se constataron 4 efectos sistémicos y 1 efecto local ocular.

Ninguno de los efectos sistémicos fue atribuido directamente al tratamiento en la HC. 3 (5,1%) pacientes presentaron Síndrome coronario a los 2,7 meses con DE 0,05 de la última dosis. La Edad media fue 82,33 con DE 1,5 años. 1 paciente (1,9 %) con Trombo embolismo a los 2 meses de la última dosis.

A nivel local no se registró ningún caso de endoftalmitis y se reportó en la historia clínica de un paciente una hemorragia subconjuntival (1.9%) .

En el grupo del EMD se registró 1 (2,2%) crisis HTA a los dos meses del tratamiento. Y a nivel ocular 1 hemorragia subconjuntival (2.2%).

En los pacientes con edema macular secundario a OVR no se reportó ningún efecto adverso sistémico. Entre los efectos adversos oculares se encontró un paciente (2,2%) con HV los 2 meses.

No se detectaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la seguridad en los distintos grupos ($p > 0.1$)

DISCUSIÓN

La DMAE húmeda es la causa principal de ceguera legal en pacientes de más de 50 años en el mundo occidental (1). La oclusión venosa retiniana (OVR) y el edema macular diabético (EMD) se encuentran entre las enfermedades vasculares retinianas más comunes responsables de la pérdida de la visión generando un gran problema socio- sanitario. Son además enfermedades de difícil manejo terapéutico al responder a una etiopatogenia multifactorial y compleja y tener una prevalencia elevada y creciente.

La implicación del factor de crecimiento vascular endotelial en su patogenia y la llegada de los fármacos antiangiogénicos de administración intravítrea ha cambiado su pronóstico funcional al ser posible con ellos recuperar al menos en parte la función visual perdida (3).

En la actualidad se dispone varios fármacos anti-VEGF para su uso en oftalmología: pegaptanib, ranibizumab, bevacizumab, y aflibercept. La eficacia de estos fármacos ha sido demostrada en múltiples ensayos clínicos, siendo ranibizumab (Lucentis ®) el fármaco del que se dispone de más información en la práctica clínica y el primero en obtener la aprobación para las tres indicaciones.

En la DMAE los ensayos clínicos multicéntricos, y sobre todo los estudios de práctica clínica han demostrado que la eficacia de ranibizumab varía mucho dependiendo de la pauta utilizada.

Los mejores resultados son, sin duda, los aportados por los estudios pivotaes ANCHOR y MARINA (4,5) en los que se conseguían mejorías de 3 o más líneas en el 40% y 33% de los pacientes utilizando una pauta de administración mensual durante 24 meses. Sin embargo, esta pauta es inviable en la práctica clínica debido a la gran sobrecarga asistencial que genera y al coste que tiene por lo que la búsqueda de pautas alternativas ha sido el objetivo de posteriores ensayos.

Los estudios PIER (61) y PrONTO (6) sentaron las bases para el establecimiento de un protocolo más adecuado a la práctica clínica. La pauta empleada en el estudio PIER con 3 inyecciones de carga seguidas de inyecciones trimestrales arrojó peores resultados que los obtenidos en los ensayos MARINA y ANCHOR (4,5). Protocolos de tratamiento *pro re nata* (PRN) como el empleado en el estudio PrONTO consiguieron resultados visuales similares a los ensayos pivotaes con una reducción sustancial del número de inyecciones.

El protocolo actualmente recomendado por la Sociedad Española de Retina y vítreo y adoptado por el Servicio de Oftalmología del Hospital clínico de Valladolid se basa en la administración 3 dosis de carga inicial y posteriormente tratar según necesidad (PRN) con revisiones mensuales del paciente al menos durante el primer año de tratamiento.

Para la mayoría de los autores la instauración de un tratamiento precoz, el cumplimiento de la fase de carga y el establecimiento de unos criterios claros de retratamiento son la clave del éxito de este tipo de pautas (62).

Cohen y cols en el estudio LUMIERE (23) indican que el intervalo entre el diagnóstico y la primera inyección es la clave para el pronóstico. La razón no es otra que el crecimiento rápido de la membrana neovascular. De acuerdo con los datos aportados por Klein y colaboradores (63) las membranas neovasculares crecen una media de 10 micras al día. Vander y colaboradores piensan que la velocidad de crecimiento puede ser incluso superior y estar en torno a las 18 micras por día (64) por lo que recomiendan un abordaje precoz de los pacientes con sospecha de DMAE húmeda.

Los pacientes incluidos en este estudio son pacientes que llegan a la consulta de retina desde las consultas de oftalmología de los centros de atención especializada siendo el tiempo medio de espera de 30+/- 7 días según datos del servicio de citaciones del hospital. Tiempo que está muy por encima de los 7 días considerados como de mal pronóstico en el estudio LUMIERE.

Además, en el Hospital Clínico durante el periodo analizado las inyecciones intravítreas se ponían en quirófano y los pacientes una vez eran diagnosticados se incluían en una lista a la espera de recibir tratamiento. El tiempo medio de espera para el inicio ha sido de 1.5 meses lo que explica que el resultado funcional obtenido este por debajo de lo esperado. Aun así, los pacientes tratados con menos de un mes siguen mejor curso clínico. Hay una clara tendencia a ganar más y perder menos que los pacientes donde el tratamiento se inicia con más de 30 días aunque los resultados se encuentran en el límite de la significación estadística ($p < 0.06$) probablemente debido al pequeño tamaño muestral.

La pauta de administración utilizada, en función de necesidad y sin una fase de carga estricta también puede ser la responsable de que los resultados obtenidos se alejen de la de los ensayos clínicos. La importancia de la fase carga ha sido puesta de manifiesto por muchos autores ya que tras ella se producen las mayores ganancias en la mejor agudeza visual corregida.

En este caso los pacientes reciben una media de 3,2 inyecciones en 6 meses y al igual que sucede en la mayoría de los estudios de práctica clínica está por debajo de lo esperado en las fases iniciales del tratamiento.

El número medio de visitas también es inferior a lo recomendado por protocolo, es de 4.27 (1.4) y no mes a mes confirmando el hecho ya aportado en la literatura de que se revisa más que se trata y que por lo tanto con este tipo de pautas se va por detrás de la enfermedad.

La mejor agudeza visual de partida es otro de los aspectos que merece la pena considerar a la hora de analizar el resultado funcional. De acuerdo con Bloch SB y colaboradores (65) una agudeza visual inferior a 35 letras ETDRS se asocia a una mala respuesta funcional. Para Bandukwala y cols AV iniciales inferiores a 1.30 LogMAR (0.05 decimal) implican mantenimiento o pequeñas disminuciones de AV, mientras que AV iniciales mayores o iguales a 1.30 van seguidas de cierto grado de recuperación funcional tras la terapia antiVEGF (56).

En la muestra analizada 25 de los 59 pacientes incluidos tenían agudezas visuales iguales o inferiores a 0.1 (logMAR 1), 14 de los cuales esperaron más de un mes

para el inicio del tratamiento. Ninguno de los pacientes con agudeza visual 1.3 logMAR experimentó mejoría alguna en la agudeza visual.

Con respecto a la toma de la agudeza visual es importante tener en cuenta que en investigación éste parámetro se debe de reportar en unidades que permitan hacer promedios, desvíos estándar, coeficientes de correlación con fines estadísticos y que la escala logMAR es una escala numérica.

La escala ETDRS es la considerada como patrón en investigación clínica. Utiliza, la notación LogMAR, se asignan 2 unidades a cada letra y cada línea tiene el mismo número de letras. De este modo es posible detectar incluso pequeños cambios que de otra forma pasarían desapercibidos.

Una de las limitaciones más importantes en este sentido de nuestro estudio al ser un estudio retrospectivo, es la escala utilizada para la toma de agudeza visual, la escala decimal, ya que esta aunque es la más utilizada en la práctica clínica no es la más apropiada en investigación e implica la posibilidad de cometer errores y aunque con fines estadísticos se ha transformado en logMAR no es la manera correcta de hacerlo desde el punto de vista metodológico.

Con respecto a los resultados anatómicos se produjo una reducción del espesor macular central en la tomografía de coherencia óptica que paso de una valor medio de 295,5 a 259,4 micras sin que hubiese diferencias estadísticamente significativas ($p > 0.05$) independientemente de que los pacientes fuesen tratados antes o después

del mes. Esto refuerza la idea de que el fármaco es eficaz pero que el resultado funcional depende básicamente del momento evolutivo de la enfermedad.

El edema macular diabético aunque es una enfermedad en la que el VEGF juega un papel determinante sigue un curso diferente a la DMAE. Es un proceso crónico y de evolución más lenta donde para la mayoría de los autores el tiempo de espera para el inicio del tratamiento anti VEGF parece ser menos condicionante e incluso puede ser de utilidad en el caso de los edemas refractarios como así lo muestran los resultados de este estudio donde el 100% de los pacientes habían sido tratados previamente con láser.

El láser ha sido el tratamiento de elección del edema macular diabético desde 1985, año en el que se publicaron los resultados del ETDRS, hasta hace relativamente poco tiempo. En el año 2011, la Agencia Europea del Medicamento aprueba ranibizumab para el tratamiento de la afectación visual por edema macular diabético y este fármaco comienza a formar parte de los protocolos de actuación siendo la primera opción para los pacientes con edema macular diabético y afectación central. Son muchos los ensayos que muestran una ganancia de 3 o más líneas en más del 30% de los pacientes con EMD sometidos a terapia antiVEGF. No obstante es preciso tener en cuenta que los ensayos suelen realizarse en condiciones “ideales”: con población seleccionada y estrictos criterios y protocolos de tratamiento, estas circunstancias definitivamente no se dan en la práctica clínica habitual.

En el estudio READ 2 a seis meses Nguyen y colaboradores (36.) encontraron que tras la administración mensual de ranibizumab se producía una ganancia de más de 3 líneas en el 22% de los pacientes muy superior a la encontrada en nuestro

estudio donde la mejoría aunque se produce es menor. El 66% de los pacientes consigue al menos una ganancia de 1 línea o superior.

Las razones que pueden explicar este hecho son básicamente dos: el hecho de que se trata de edemas refractarios y que la pauta de administración utilizada difiere de la de dicho estudio. Los pacientes no son tratados mensualmente sino que reciben una media de 3,21 inyecciones durante los 6 meses del estudio y el 100% de los pacientes habían recibido tratamiento previo con láser focal en más de una ocasión.

Los edemas maculares diabéticos refractarios responden al tratamiento con ranibizumab pero lo hacen en menor grado como así lo muestran los resultados del estudio multicentrico RESTORE a 24 meses, donde se produce una ganancia aproximada de 1 línea en los pacientes previamente tratados con láser y que a partir del mes 12 podían ser tratados con ranibizumab en un régimen de PRN (8). Resultados muy semejantes a los encontrados en la muestra analizada.

El tiempo de inicio de tratamiento también constituye en los edemas maculares diabéticos refractarios al láser una variable que ha de ser tomada en cuenta. El porcentaje de pacientes que ganan AV cuando el tiempo de inicio de tratamiento es inferior al mes es significativamente superior ($p=0,03$) y coincide con lo ya publicado por diversos autores. De acuerdo con Nguyen y colaboradores (10) en el EMD se produce una importante mejoría aproximadamente al séptimo día tras la primera inyección y Suzann, Pershing y colaboradores (66) señalan que un tratamiento precoz ofrece el mejor pronóstico para la recuperación visual.

La relación de la respuesta funcional con otras variables como el tipo de diabetes, el tiempo de evolución de la enfermedad o el grado de control metabólico no se han estudiado al tratarse de un estudio retrospectivo en una serie pequeña de casos y no disponer de estos datos en todas las historias clínicas lo cual constituye un sesgo importante que ha de ser tenido en cuenta a la hora de interpretar los resultados.

Los resultados anatómicos concuerdan con lo ya publicado. Se produce una reducción del espesor macular central también en los edemas refractarios. La media de grosor macular basal fue 376,16 con una DS de 143,76 μm . La media del grosor macular final 299,18 con DS 124,26 μm . Con una diferencia reducción media del 26% semejante a la aportada por estudios en los que se ha usado una pauta en función de necesidad como el estudio REDES (www.clinicaltrials.gov). e inferior de aquellos en los que se realiza una administración mensual.

En cuanto al Edema macular secundario a la OVR al igual que en el EMD La fotocoagulación con láser ha sido el tratamiento estándar desde la publicación de los estudios multicéntricos, CRVO y BRVOS. Se pensaba que dada la posibilidad de una a mejoría espontánea, el láser se aplicaba transcurridos los tres primeros meses tras la oclusión en los casos de edema macular secundarios a las oclusiones de rama al tratarse de un procedimiento destructivo e irreversible cuyo mecanismo de acción en el edema macular era desconocido. En los edemas secundarios a las oclusiones de vena central de la retina el láser no aportaba ningún beneficio y por lo tanto no formaba parte de los protocolos de tratamiento.

Los pacientes incluidos en este estudio son pacientes naive que no habían recibido láser y en los que no se ha seguido el protocolo de esperar 3 meses para el inicio del tratamiento, razones por la que los resultados obtenidos no son comparables a los de las series de pacientes tratados con láser publicadas pero tampoco con los resultados de los ensayos clínicos pivotaes de ranibizumab en OVR, los estudios BRAVO y CRUISE (46,47) donde se administraban inyecciones mensuales obligatorias durante al menos 6 meses. Heier y colaboradores (67) señalan que con un régimen PRN los resultados son inferiores.

En nuestro caso el número medio de inyecciones fue de $2.31 \pm 0,6$ y el número de visitas a lo largo del seguimiento del tratamiento fue de 3.2 ± 0.9 . y aunque si que se observó una respuesta favorable la ganancia es mucho menor a la reportada en la literatura. Un 62.5% gana al menos una línea de visión siendo esta mejoría mayor cuanto más precozmente se instaura el tratamiento (87.5 frente al 37.5%).

Esto está en concordancia con lo reportado por Campochiaro y colaboradores (46) que obtienen los mejores resultados cuando el tratamiento con terapia antiangiogénica se aplica precozmente.

No obstante los datos aportados para el edema macular secundario a las oclusiones venosas de nuestro estudio han de ser interpretados con cautela debido a las limitaciones del mismo. El escaso tamaño muestral (16 pacientes) no permitió diferenciar en el estudio estadístico entre oclusiones venosas centrales y de rama cuando son dos porcesos de evolución y respuesta diferente y el corto periodo de seguimiento restan validez al mismo.

Los resultados anatómicos concuerdan con lo ya publicado. Se produce una reducción significativa del espesor macular central independientemente del tiempo de inicio de tratamiento. La media de grosor macular basal fue 430,88 con una DS de 158,22 um. La media del grosor macular final 305,94 con DS 73,65 um. Con una diferencia de 124,94 um (41%).

Finalmente y para terminar señalar que con respecto a la seguridad del fármaco utilizado no se encontraron diferencias en este sentido entre las patologías analizadas lo que refuerza la idea de que la administración intravítrea de ranibizumab es segura incluso en pacientes con riesgo cardiovascular como son los pacientes diabéticos. Ninguno de los pacientes diabéticos del estudio sufrió un efecto adverso grave relacionado con el tratamiento.

No obstante este trabajo presenta limitaciones muy importantes que han de ser tenidas en cuenta a la hora de interpretar estos datos: se trata de una muestra de pequeño tamaño, el número de inyecciones es escaso (media de tres) y es un estudio a corto plazo (6 meses) por lo que se necesitan estudios prospectivos poblacionales y a más largo plazo que corroboren este hecho.

CONCLUSIONES

1- Los resultados a corto plazo (6 meses) obtenidos tras el tratamiento con ranibizumab en pacientes con DMAE húmeda, EMD y edema macular secundario a OVR en la práctica clínica diaria se ve condicionado por el tiempo de inicio del tratamiento.

2- En los pacientes con DMAE húmeda la demora en el inicio del tratamiento implica un peor pronóstico funcional. Demoras superiores al mes implican mayor pérdida de AV a 6 meses

3- Los resultados del tratamiento con ranibizumab en la DMAE húmeda con un régimen PRN se ven condicionados por la agudeza visual de partida. No se obtienen mejorías funcionales cuando la agudeza visual inicial es de 0.05 (1 LogMAR) independientemente del momento del inicio del tratamiento.

4- El tratamiento con ranibizumab mejora la agudeza visual de los pacientes con edema diabético refractario a corto plazo (6 meses) y el porcentaje de pacientes que mejoran es mayor cuando el tratamiento se aplica precozmente.

5- Los resultados anatómicos del tratamiento con ranibizumab son independientes del tiempo de espera en las tres patologías analizadas

6.-El tratamiento con ranibizumab parece tener un adecuado perfil seguridad tanto local como sistémico incluso en pacientes con riesgo cardiovascular elevado.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.-Azad R, Chandra P, Gupta R. The economic implications of the use of anti-vascular endothelial growth factor drugs in age-related macular degeneration. *Indian J Ophthalmol* 2007;55:441–443.
- 2.-Barría F: Diabetes mellitas: Una epidemia mundial. *Arch. Chil. Oftalmol.* 2008 65(1):63-66.
- 3.- Xu Jianjiang, Li Yimin and Hong Jiayu., Progress of anti-vascular endothelial growth factor therapy for ocular neovascular disease: benefits and challenges, *Chinese Medical Journal* 2014;127(8):1550-1557.
- 4.-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 Jan;116(1):57-65.
- 5.-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 Oct 5;355 (14):1419-1431
- 6.-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(1):43–58.
- 7.-Ruiz-Moreno JM, Arias-Barquet L, Armada-Maresca F, Boixadera-Espax A, Garcia-Layana A, Gomez-Ulla-de-Irazazabal F, et al. Guidelines of clinical practice of the SERV: treatment of exudative age-related macular degeneration (AMD). *Arch Soc Esp Oftalmol* 2009 Jul;84(7):333-344.
- 8.-Ciulla TA, Amador AG, Zinman B. Diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Diabetes Care.* 2003;26:2653-64.
- 9.-Mitchell P, Bandello F, Schmidt- Erfurth U, Lang G, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE study. Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2011;118:615-25.
- 10.-Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema. Results from phase III randomized trials: RISE and RIDE *Ophthalmology.* 2012;119:789-801.
- 11.-Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, Edwards AR, et al; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial evaluating

ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117: 1064-77

12.-Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol*. 1985;103:1796-806.

13.-Triantafylla M ,Massa HF, Dardabounis D, Gatzioufas Z, Kozobolis V, Ioannakis K Ranibizumab for the treatment of degenerative ocular conditions. *Clin Ophthalmol*. 2014 Jun 24;8:1187-98.

14.-Sarks SH. Ageing and degeneration in the macular region: a clinico-pathological study. *Br J Ophthalmol* 1976 May;60(5):324-341.

15.-Mousavi K. Estrategias terapéuticas en la degeneración macular asociada a la edad.available at:
<http://www.laboratoriosthea.com/archivos/publicaciones/00071.pdf>.

16.-Ambati J, Ambati BK, Yoo SH, et al. Age-related macular degeneration: etiology, pathogenesis, and therapeutic strategies. *Surv Ophthalmol* 2003;48:257–293.

17.-Tezel TH, Bora NS, Kaplan HJ. Pathogenesis of age-related macular degeneration. *Trends Mol Med* 2004 Sep;10(9):417-420.

18,.Ferris FL,3rd, Wilkinson CP, Bird A, Chakravarthy U, Chew E, Csaky K, et al. Clinical classification of age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2013 Apr;120(4):844-851.

19.- Recurrent choroidal neovascularization after argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol* 1986 Apr;104(4):503-512.

20.-Singh RP, Kaiser PK. Role of ranibizumab in management of macular degeneration. *Indian J Ophthalmol* 2007;55:421–425.

21.- European Medicines Agency. Resumen del EPAR para el público general: available at: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/000620/WC500026216.pdf

22.- Arias Barquet L y Monés J. Nuevas pautas de tratamiento y seguimiento en pacientes con degeneración macular asociada a la edad exudativa, ARCH SOC ESP OFTALMOL. 2012;87(Supl 1):10–17

23.-Cohen SY, Mimoun G, Oubraham H, Zourdani A, Malbrel C, Quere S, et al. Changes in visual acuity in patients with wet age-related macular degeneration

treated with intravitreal ranibizumab in daily clinical practice: the LUMIERE study. *Retina* 2013 Mar;33(3):474-481.

24.-Holz FG, Bandello F, Gillies M, Mitchell P, Osborne A, Sheidow T, et al. Safety of ranibizumab in routine clinical practice: 1-year retrospective pooled analysis of four European neovascular AMD registries within the LUMINOUS programme. *Br J Ophthalmol* 2013 Sep;97(9):1161-1167.

25.-Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM, Haller JA, Quinlan E, Sung J, et al. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2006;142:961-9.

26.-Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ*. 2004;82:844-51.

27.-Prevalencia estimada de diabetes al 2030 por la Federación Internacional de Diabetes (<http://www.idf.org> <http://www.diabetesatlas.org/downloads>)

28.-Klein R et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy.III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis 30 or more years *Archives of Ophthalmology*, 1984, 102:527-532.

29.-Derevjanik NL, Vineros SA, Xiao W-H, Mori K, Turon T, Hudish T et al. Quantitative assessment of the integrity of the blood-retinal barrier in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 2462-2467

30.-Nguyen QD, Shah SM, van Anden E et al. Supplemental inspired oxygen improves diabetic macular edema: a pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 45-617-624

31.-Michael W. Stewart , Anti-VEGF Therapy for Diabetic Macular Edema, *Curr Diab Rep* (2014) 14:510

32.-Pareja-Rios A, Serrano-Garcia MA, Marrero-Saavedra MD, Abrales-Lopez VM, Reyes-Rodriguez MA, Cabrera-Lopez F, et al. Guías de practica clinica de la SERV: Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. Retinopatía diabética y edema macular. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2009;84:429-50

33.-Pareja-Rios A, Lopez-Galvez M, Serrano-Garcia MA, Reyes-Rodriguez MA, Cabrera-Lopez F, et al. Management of diabetic macular edema in current clinical practice: A review. *J Diabetes Metab*. 2012;doi:10.4172/2155-6156.S3-004.

- 34.-Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 688-693
- 35.-Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010;33:2399-405.
- 36.- Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, Channa R, Hatef E, Do DV, et al. Two year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2010;117:2146-51.
- 37.-Comyn O, Sivaprasad S, Peto T, Neveu MM, Holder GE, Xing W, Bunce CV, Patel PJ, Egan CA, Bainbridge JW, Hykin PG, A randomized trial to assess functional and structural effects of ranibizumab versus laser in diabetic macular edema (the LUCIDATE study) *Am J Ophthalmol*. 2014 May;157(5):960-70
- 38.-M.I. López-Gálvez y J.M. García-Campos. De la evidencia científica a la práctica clínica: pautas de tratamiento del edema macular diabético , *ARCH SOC ESP OFTALMOL*. 2012;87(Supl 1):38–45
- 39.-Jung JJ, Gallego-Pinazo R, Lleó-Pérez A, Huz JI, Barbazetto , NAVILAS Laser System Focal Laser Treatment for Diabetic Macular Edema - One Year Results of a Case Series. *Open Ophthalmol J*. 2013 Sep 6;7:48-53.
- 40 .-Klein R, Moss SE, Meuer SM, Klein BE. The 15-year Acumulative incidence of retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. *Arch Ophthalmol* 2008;126:513–518
- 41.-Julie Glanville¹, Jacoby Patterson, Rachael McCool, Efficacy and safety of widely used treatments for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a systematic review. *BMC Ophthalmology* 2014, 14
- 42.-Yau JW, Lee P, Wong TY, Best J, Jenkins A: Retinal vein occlusion: an approach to diagnosis, systemic risk factors and management. *Intern Med J* 2008, 38(12):904–910.
- 43.-BVOS: Argon laser photocoagulation for macular edema in branch vein occlusion. The branch vein occlusion study group. *Am J Ophthalmol* 1984, 98(3):271–282.
- 44.-CVOS: Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. The central vein occlusion study group. *Ophthalmology* 1995, 102(10):1425–1433.

45.-Yuan A, Ahmad BU, Xu D, Singh RP, Kaiser PK, Martin DF, Sears JE, Schachat AP, Ehlers JP. Comparison of intravitreal ranibizumab and bevacizumab for the treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Int J ophthalmol* 2014;7(1):86-91

46.- Brown DM, Campochiaro PA, Bhisitkul RB, Ho AC, Gray S, Saroj N, Adamis AP, Rubio RG, Murahashi WY. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: 12-month outcomes of a phase III study. 2011;118 (8): 1594-1602

47.- Campochiaro PA, Brown DM, Awh CC, Lee SY, Gray S, Saroj N, Murahashi WY, Rubio RG. Sustained benefits from ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: Twelve-month outcomes of a phase III study. 2011;118(10):2041-2049

48.-Haller JA, Bandello F, Belfort R Jr, Blumenkranz MS , Gillies M, Heier J, Loewenstein A, Yoon YH, Jiao J, Li XY, Whitcup SM; Ozurdex GENEVA Study Group. Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Macular Edema Related to Branch or Central Retinal Vein Occlusion Twelve-Month Study Results. *Ophthalmology*. 2011 Dec;118(12):2453-60. Epub 2011 Jul 20

49.-Ozurdex summary of product characteristics last updated December 2011. Available at: <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/23422/SPC/ozurdex/>. Accessed July 2012.

50.-Hayward E, Almond C, Trueman D, Yeh WS, Kowalski JW. The Cost-Effectiveness of Ozurdex® (Dexamethasone Intravitreal Implant in Applicator) Compared With Observation for the Treatment of Macular Oedema Following Central and Branch Retinal Vein Occlusion. *Value Health*. 2011; 4(7):A506

51.-Heinrich Gerding,^{1,2} Jordi Monés,³ Ramin Tadayoni,⁴ Francesco Boscia,⁵ Ian Pearce,⁶ Siegfried Priglinger⁷ , Ranibizumab in retinal vein occlusion: treatment recommendations by an expert panel. *Br J Ophthalmol*. 2014 Jul 29.

52.-K Ghasemi Falavarjani¹ and QD Nguyen² Adverse events and Complications associated with intravitreal injection of anti-VEGF agents: a review of literatura, *Eye* (2013) 27, 787–794

53.-Wickremasinghe SS, Michalova K, Gilhotra J, Guymer RH, Harper CA, Wong TY, et al. Acute intraocular inflammation after intravitreal injections of bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2008;(11):115, 1911–1915.

- 54.-Fileta JB, Scott IU, Flynn HW Jr Meta-analysis of infectious endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2014 Mar-Apr;45
- 55.-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(9):1731–1739
- 56.-Bandukwala T, Muni RH, Schwartz C, et al. Effectiveness of intravitreal ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration in a Canadian retina practice: a retrospective review. *Can J Ophthalmol J Can Ophtalmol* 2010;45:590–595.
- 57.-Thulliez, M; Angoulvant,D; Le Lez, ML; Jonville-Bera,A; Pisella, P; Gueyffier P, Bejan-Angoulvant,T. Cardiovascular Events and Bleeding Risk Associated With Intravitreal Antivascular Endothelial Growth Factor Monoclonal Antibodies, *JAMA Ophthalmol*. 2014 Jul 24.
- 58.-Michels S, Rosenfeld PJ, CA Puliafito, EN Marcus, Venkatraman AS. Bevacizumab sistémico (Avastin) para la terapia de la degeneración macular asociada a la edad de doce semanas los resultados de una de etiqueta no controladas de estudios clínicos. *Oftalmología*. 2005; 112:1035-47
- 59.- Stewart MW. Clinical and differential utility of VEGF inhibitors in wet age-related macular degeneration: focus on aflibercept, *Clinical Ophthalmology* 2012;6 1175–1186.
- 60.- Fong HC, Lai TYY. Long-term effectiveness of ranibizumab for age-related macular degeneration and diabetic macular edema, *Clinical Interventions in Aging* 2013;8 467–483
- 61.-Brown DM, Tuomi L, Shapiro H, Pier Study Group. Anatomical measures as predictors of visual outcomes in ranibizumab-treated eyes with neovascular age-related macular degeneration. *Retina Phila Pa* 2013;33:23–34.
- 62.- Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Aug 29;8:CD005139
- 63.-Klein ML, Jorizzo PA, Watzke RC Growth features of choroidal neovascular membranes in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 1989 Sep;96(9):1416-9; discussion 1420-1.
- 64.-Vander JF, Morgan CM, Schatz H. Growth rate of subretinal neovascularization in age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 1989 Sep;96(9):1422-6;

65.- Bloch SB, la Cour M, Sander B, Hansen LK, Fuchs J, Lund-Andersen H, Larsen
Predictors of 1-year visual outcome in neovascular age-related macular
degeneration following intravitreal ranibizumab treatment. Acta Ophthalmol 2013
Feb (1) 42-47

66.-Suzann Pershing, MD, MS, Eva A. Enns, MS, PhD, Brian Matesic, BS, Douglas
K. Owens, MD, MS, and Jeremy D. Goldhaber-Fiebert. Cost-Effectiveness of
Treatment of Diabetic Macular Edema, Ann Intern Med. Jan 7, 2014; 160(1):

67.-Heier JS, Campochiaro PA, Yau L, Li Z, Saroj N, Rubio RG, Lai P. anibizumab
for Macular Edema Due to Retinal Vein Occlusions Long-t erm Follow-up in the
HORIZON Trial. Ophthalmology. 2012 Jan 31.

