



Universidad de Valladolid



**Master de Enfermería
Oftalmológica
Curso 2016/2017**

Tratamiento antiangiogénico en la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) exudativa

TRABAJO FIN DE MASTER

ÁNGELA VÉLEZ ALARCÓN

TUTOR: JOSE Mº JIMENEZ PÉREZ

ÍNDICE

1. RESUMEN / ABSTRACT.....	6
2. INTRODUCCIÓN.....	8
3. OBJETIVOS.....	14
4. MATERIAL Y MÉTODO.....	15
5. DESARROLLO.....	17
6. DISCUSIÓN.....	25
7. CONCLUSIONES.....	27
8. BIBLIOGRAFÍA.....	28

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

- **AFG:** Angiografía con Fluoresceína.
- **AMD:** Age - related Macular Degeneration
- **AV:** Agudeza Visual.
- **AVI:** Angiografía con Verde de Indocianina.
- **DMAE:** Degeneración Macular Asociada la Edad
- **EPR:** Epitelio Pigmentario de la Retina.
- **ETDRS:** Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.
- **MAE:** Maculopatía Asociada a la Edad.
- **OCT:** Tomografía de Coherencia Óptica.
- **PRN:** Pro Re Nata.
- **TAO:** Treat And Extend.
- **TFD:** Terapia Fotodinámica.
- **VEGF:** Factor de Crecimiento Endotelial Vascular.

ÍNDICE DE TABLAS

1. Factores de riesgo de la DMAE.....	9
2. Clasificación de la DMAE en 2013.....	10
3. Pruebas diagnósticas específicas.....	11
4. Tipos de tratamientos para la Dmae Húmeda.....	12
5. Términos MeSH/DeCS utilizados.....	15
6. Resumen de fármacos antiangiogénicos y dosis.....	18
7. Revisión literatura tratamiento Ranibizumab.....	19
8. Revisión literatura de pautas de tratamiento	19
9. Revisión de la literatura de la eficacia entre Ranibizumab y Aflibercept.....	22
10. Revisión de la literatura en pacientes recurrentes a un fármaco concreto.....	24

ÍNDICE DE FIGURAS

1. Prevalencia de la DMAE en diferentes estudios internacionales.....	8
2. A: Fondo ojo normal B: Fondo de ojo con DMAE.....	9
3. Visión normal / Visión DMAE Húmeda.....	10
4. Diagrama de flujo para la selección de artículos.....	16
5. Resumen de clasificación de antiangiogénicos en la actualidad.....	17
6. Comparación agudeza visual entre Ranibizumab y Aflibercept.....	21

1. RESUMEN

Introducción: La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es una enfermedad progresiva y degenerativa de la retina. En su forma húmeda es la principal causa de ceguera en países industrializados. Actualmente, existe una alta prevalencia debido al envejecimiento de la población.

Objetivo: Identificar la efectividad de la inyección intravítrea con terapia antiangiogénica en pacientes con DMAE exudativa.

Método: Revisión bibliográfica para determinar los diferentes fármacos existentes y su efectividad en el tratamiento de la DMAE húmeda en la actualidad. Tras la consulta de bases de datos online y la estrategia de búsqueda se identificaron un total de 18 estudios relevantes.

Resultados: En la actualidad, la terapia antiangiogénica es la terapia de elección para la DMAE húmeda. Se identificó como primera línea de tratamiento los fármacos aflibercept y ranibizumab por su seguridad y sus resultados en cuanto mejora en agudeza visual y cambios anatómicos. No se pudo identificar una pauta óptima, es individualizada para cada paciente.

Conclusión: Los pacientes con DMAE exudativa deben ser tratados con fármacos anti-VEGF para conseguir mantener la agudeza visual, y en algunos casos incluso mejorarla y con ella su calidad de vida.

Palabras clave: Degeneración Macular Húmeda, Aflibercept, Ranibizumab, Inyección Intravítrea.

ABSTRACT

Introduction: The age-related macular degeneration (AMD) is a progressive and degenerative retina disease. The wet macular degeneration is the main cause of blindness on industrialized countries. Currently, there is a high prevalence due to the aging of the population.

Objective: Identifying the effectiveness of intravitreal injection with antiangiogenic therapy in patients with wet AMD.

Method: Bibliographic review in order to analyze the different existing drugs and their effectiveness in the treatment of wet AMD available today. After consulting online databases and searching strategies, a total of 18 relevant studies were identified.

Results: Currently, antiangiogenic therapy is the chosen therapy for wet AMD. The aflibercept and ranibizumab drugs were identified as the first line of treatment for their safety and their results of improvement in visual acuity and anatomical changes. It was not possible to identify an optimal pattern, it should be personally individualized for each patient.

Conclusion: Patients with wet macular degeneration should be treated with anti-VEGF drugs to keep and to possible even improve the visual acuity and ease the patient's quality of life.

Keywords: Wet Macular Degeneration, Aflibercept, Ranibizumab, Intravitreal Injections.

2. INTRODUCCIÓN

En la actualidad, la **Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE)**, constituye la principal causa de ceguera en personas mayores de 65 años, en países desarrollados y la tercera causa a nivel mundial ⁽¹⁾.

La DMAE es una enfermedad multifactorial, patología degenerativa ocular en la que se producen alteraciones en la mácula, la zona central de la retina, responsable de la visión al detalle ⁽²⁾.

Diferentes estudios internacionales concluyeron que la prevalencia de la enfermedad aumenta significativamente con la edad a partir de los 65 años (Figura 1) ⁽³⁾.

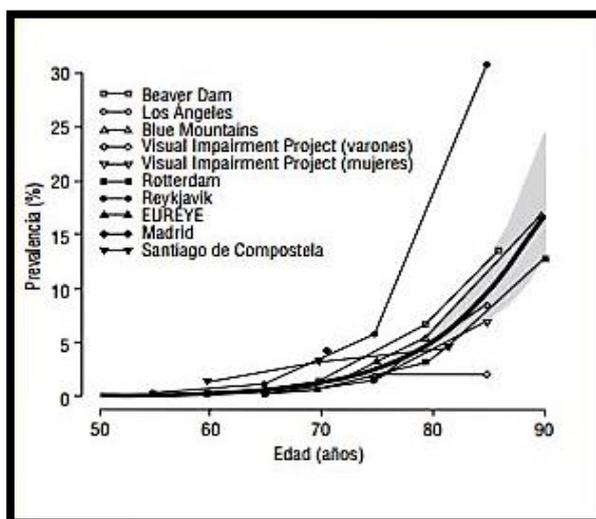


Figura 1. Prevalencia de la DMAE según diferentes estudios internacionales. **Fuente:**Pastor R, Armada F, Arias L, Damián J. Epidemiología de la degeneración macular asociada con la edad. Situación en España. Atención primaria.2006; 51-57

Existe un alto índice de prevalencia, debido al aumento de la esperanza de vida en la población en las zonas industrializadas ⁽⁴⁾. Según estudios epidemiológicos como el Rotterdam Study (Holanda), el Beaver Damm Eye Study (Estados Unidos) o el Blue Mountains Eye Study (Australia), “se estima que el número de sujetos con la enfermedad en todo el mundo pasará de 196 millones en 2020, a 288 millones en 2040 por el envejecimiento de la población” ⁽¹⁾. Es una enfermedad que va seguir en auge siendo una de las grandes patologías de este siglo ⁽¹⁾.

En la DMAE, se pueden diferenciar una serie de factores de riesgo (Tabla 1), entre los que destaca la edad, como único factor universalmente conocido (2).

FACTORES MODIFICABLES	FACTORES NO MODIFICABLES
<u>Tabaquismo</u> : mayor en fumadores. (factor más importante después de la edad)	<u>Edad</u> : mayor a partir de los 65 años.
El consumo excesivo de <u>alcohol</u> .	<u>Genéticos</u> : factor del complemento factor H, B, C3, C. Familiar directo.
La intensa <u>exposición solar</u> (rayos uv-b)	<u>Raza</u> : caucásica.
<u>Sedentarismo</u>	<u>Oculares</u> : iris claros, hipermetropía, cataratas.
<u>Obesidad</u>	<u>Género</u> : femenino
Baja ingesta de <u>antioxidantes o luteína</u>	<u>Antecedentes personales</u> : enfermedad cardiovascular, hipercolesterolemia

Tabla 1. Factores de riesgo de la DMAE. **Fuente:** Elaboración propia (1,5,6,7).

Clínicamente se clasifica en una forma atrófica (también conocida por seca) y una forma neovascular (húmeda o exudativa) siendo esta última el perfil más grave (8). La clasificación más actual, fue elaborada por un comité de expertos en 2013 (Tabla 2). El signo más característico de la DMAE es la presencia de drusas en el epitelio pigmentario (EPR), atrofia geográfica del EPR y de la coriocapilar (afectando al centro de la fóvea) y la formación de neovasos (Figura 2) (5,7).

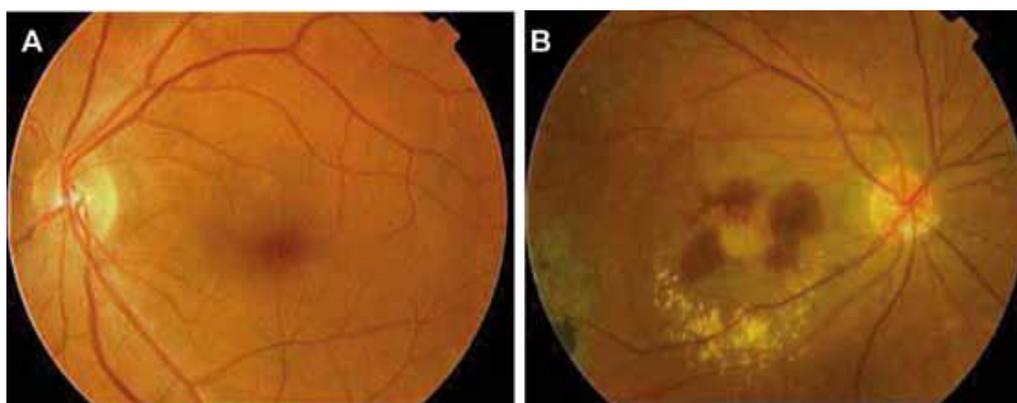


Figura 2. A: Fondo ojo normal B: Fondo de ojo con DMAE. Fuente: Simón Rodríguez B. Genética de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE). Gac Opt Ópt Oftal. 2015 Julio/Agosto; 505.

TIPOS	DESCRIPCIÓN
Sin DMAE	Cambios propios del envejecimiento fisiológico. Presencia de drusas de pequeño tamaño (denominadas drupas) (<63 μ).
DMAE Precoz	Presencia de drusas de tamaño mediano (63-125 μm), sin alteraciones del epitelio pigmentario de la retina (EPR).
DMAE intermedia/MAE	Presencia de al menos una drusa grande (>125 μm), o bien con drusas medianas y alteraciones del epitelio pigmentario de la retina (EPR).
DMAE Tardía	<p>DMAE seca: zonas de pérdida del epitelio pigmentario de la retina, con ausencia de los fotorreceptores y de la coriocapilar adyacentes.</p> <p>DMAE húmeda: proliferación de neovasos debajo o en la retina, acompañados normalmente de hemorragias, exudados lipídicos y fluido.</p>

Tabla 2. Clasificación de la DMAE en 2013. **Fuente:** Elaboración propia ⁽¹⁾.

La DMAE seca, es la más frecuente en la población, pero la menos agresiva. Afecta aproximadamente a una 10% las personas mayores de 65 años. La DMAE húmeda es menos común que la seca, pero más devastadora, ya que evoluciona muy rápidamente ^(1,7,9).

En estadios iniciales, la enfermedad es asintomática. En la forma atrófica se produce una disminución lenta de la agudeza visual, mientras que en la exudativa progresa rápidamente en pocas semanas o meses, afectando a la visión central, conservando la visión periférica (Figura 3) ⁽⁹⁾.

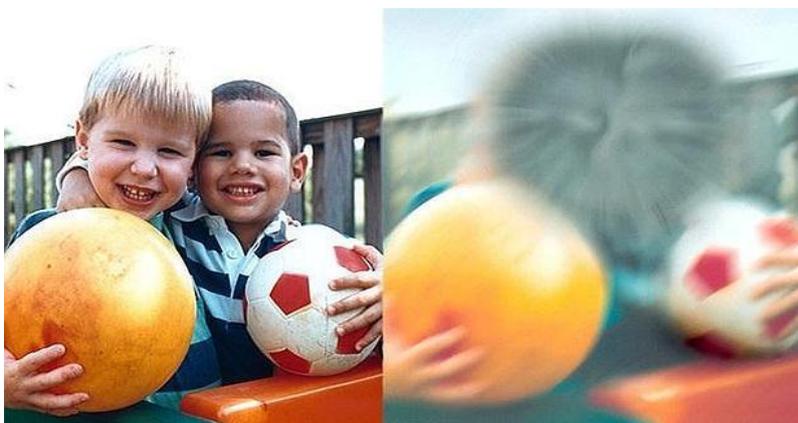


Figura 3. Visión normal / Visión DMAE Húmeda. **Fuente:** López M. Un estudio genético abre la vía a nuevos tratamientos para la degeneración macular. ABC. 2015.

Esto significa que tienen autonomía para la deambulación y tareas que no precisan de visión de detalle. En estadios terminales de la enfermedad, pueden aparecer alucinaciones visuales que el paciente reconoce como irreales (síndrome de Charles Bonnet), pero que no manifiesta por temor de que se atribuyan a un deterioro mental ⁽⁹⁾. Existen diferentes síntomas que deben alertar sobre el comienzo y la progresión de la enfermedad: metamorfopsias, micropsias, macropsias, necesidad de mayor iluminación, discromatopsia, disminución de la agudeza visual y escotoma ⁽⁹⁾.

El diagnóstico precoz cobra vital importancia debido al rápido progreso de la enfermedad. En primer lugar, se debe elaborar una anamnesis cuidadosa (edad, antecedentes personales y familiares, hábitos dietéticos y tóxicos). Además de una exploración oftalmológica básica, realizaremos pruebas específicas (Tabla 3) ⁽⁹⁾.

PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

- Medida de la agudeza visual (Sistema ETDRS).
- Rejilla de Amsler.
- Presión Intraocular.
- Examen de fondo de ojo.
- Tomografía de Coherencia Óptica (OCT).
- Angiografía con fluoresceína (AGF).
- Angiografía con verde de Indocianina (AVI).
- Autofluorescencia.

Tabla 3. Pruebas diagnósticas específicas. **Fuente:** Elaboración propia ^(7,9,10).

El tratamiento depende del estadio de la DMAE, por lo que es realmente importante diagnosticar correctamente al paciente para que pueda recibir el tratamiento adecuado ⁽⁸⁾.

Para la DMAE atrófica no existe tratamiento. Sólo disminuye el riesgo de la progresión de la enfermedad la ingesta de vitamina C, E, luteína y zeaxantina como demostró el grupo AREDS2 en 2013 ^(1,11).

Sin embargo, en el caso de la DMAE exudativa, existen fármacos que permiten retrasar el deterioro de la agudeza visual, mantenerla y a veces incluso

mejorarla ⁽⁹⁾. Hay diferentes terapias (Tabla 4) aunque en la actualidad el tratamiento de elección es la terapia antiangiogénica ⁽⁷⁾.

TRATAMIENTOS

Fotocoagulación con láser	Produce daño retiniano, escotoma irreversible, deterioro visual.
Terapia fotodinámica	En desuso, se utiliza cuando no es posible usar terapia antiangiogénica.
Cirugía	En desuso
Termoterapia transpupilar	Produce menos daño tisular que la fotocoagulación con láser.
Terapia antiangiogénica	Inyección intravítrea de fármacos anti-Vegf. Método de elección en la actualidad.

Tabla 4. Tipos de tratamientos para la Dmae Húmeda. **Fuente:** Elaboración propia ^(7,12).

La introducción de las sustancias anti-factor vascular del crecimiento endotelial (anti-VEGF) ha supuesto un gran avance en los últimos años. Por lo que han mejorado el pronóstico de la enfermedad de manera muy positiva ⁽¹³⁾. Los fármacos disponibles en la actualidad son:

- **Ranibizumab (Lucentis®):** Es un fragmento monoclonal humanizado que neutraliza todas la formas activas VEGF-A ⁽¹¹⁾.
- **Bevacizumab (Avastin®):** Es un anticuerpo monoclonal anti VEGF-A, precursor de ranibizumab ⁽¹¹⁾.
- **Pegabtanib sódico (Macugen®):** Es un aptámero de ARN que se une selectivamente a VEGF-165 ⁽¹¹⁾.
- **Aflibercept (Eylea®):** Es una proteína de fusión que se une a los receptores VEGF-1 y 2. Bloquea todas las isoformas VEGF-A y VEGF-B, y el factor de crecimiento placentario (PIGF) ⁽¹¹⁾.

Los fármacos antiangiogénicos se administran mediante inyección intravítrea. Es un procedimiento poco invasivo y cada vez más utilizado en oftalmología. Consiste en la inyección de una sustancia farmacológica cerca de su lugar de acción, en este caso en el segmento posterior del ojo ^(14,15).

Estos pacientes sufren un importante impacto en la calidad de vida, ya que la pérdida progresiva de su visión afecta a su autonomía para la realización de actividades cotidianas como leer, reconocer las caras de sus familiares, o simplemente ver la televisión. Todo esto afecta directamente a los pacientes produciendo dependencia, estados anímicos inestables y en algunos casos depresión ⁽¹⁶⁾.

Supone un gran coste en la población, ya no del fármaco en sí, sino las continuas visitas de seguimiento, lo que implica un aumento en la realización de pruebas complementarias. A medida que progresa la enfermedad, estos pacientes requieren rehabilitación, transportes especiales, equipos de baja visión, cuidadores para ayudarlos en actividades de la vida diaria... todo ello supone gastos adicionales, que no todo el mundo puede permitirse. Diferentes test (VFQ-25 o NEI-VFQ) diseñados para valorar la calidad de vida de estos pacientes en la vida diaria, concluyen que la DMAE leve produce una pérdida de la calidad de vida en un 17%, la DMAE moderada causa un 40% y se produce un descenso del 63% en la DMAE grave. Los investigadores del Duke Eye Center apuntan que conforme pasan los años y a medida que avanza la enfermedad, ha habido un aumento en la administración de inyecciones intravítreas y con ella sus costes ⁽¹³⁾.

Si se realiza una detección precoz de la enfermedad incrementará la efectividad de los tratamientos. Se debe concienciar a la población lo primordial de acudir tempranamente al oftalmólogo, ante los primeros síntomas. La pérdida de visión puede ser irreversible, en el caso de la DMAE exudativa si no es tratada a tiempo ^(9,17).

Debido a la gran repercusión de esta enfermedad en la sociedad, es importante la evaluación de los diferentes fármacos anti-VEGF en el tratamiento de la DMAE exudativa ⁽¹³⁾.

3. OBJETIVOS

Objetivo principal:

Identificar la efectividad de la inyección intravítrea con terapia antiangiogénica en pacientes con DMAE exudativa.

Objetivos específicos:

- Describir los tipos de tratamiento antiangiogénicos.
- Clasificar y comparar estos tratamientos según su efectividad.
- Analizar las pautas y dosis de tratamientos.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica (revisiones sistemáticas y bibliográficas, guías de práctica clínica, ensayos clínicos) existente en inglés y español, de los tratamientos antiangiogénicos en la actualidad, su administración y efectividad en pacientes con DMAE húmeda.

Se efectuó una búsqueda bibliográfica online en las bases de datos PubMed, Elsevier, Dialnet, Cochrane Plus y Google Académico y se consultó las páginas web oficiales: American Academy of Ophthalmology (AAO) y National Eye Institute (NEI).

Se combinaron los términos MeSH y sus correspondientes descriptores DeCS (Tabla 5). Además se utilizó como concepto suplementario la palabra clave “Aflibercept”. Los marcadores boléanos usados fueron “AND” y “OR”.

MeSH	DeCS
Macular Degeneration	Degeneración Macular
Wet Macular Degeneration	Degeneración Macular Húmeda
Intravitreal Injections	Inyecciones Intravítreas
Ranibizumab	Ranibizumab
Bevacizumab	Bevacizumab

Tabla 5. Términos MeSH/DeCS utilizados.

Los criterios de inclusión de esta revisión son: artículos de los últimos 5 años, desde el año 2012; pacientes mayores de 50 años con DMAE exudativa, y en tratamiento específico con fármacos antiangiogénicos y estudios científicos aplicados en humanos. En todos los artículos seleccionados, se realizó una lectura detallada a texto completo para determinar su relevancia en la selección final.

Los criterios de exclusión que se han tenido en cuenta fueron no cumplir los criterios de inclusión ya descritos anteriormente.

Se obtuvieron inicialmente un total de 98 artículos, de los cuales tras emplear los criterios de exclusión se redujo el número a 74 artículos.

Tras analizar detalladamente los artículos a texto completo, se seleccionaron un total de 18 artículos para el desarrollo de los resultados (Figura4).

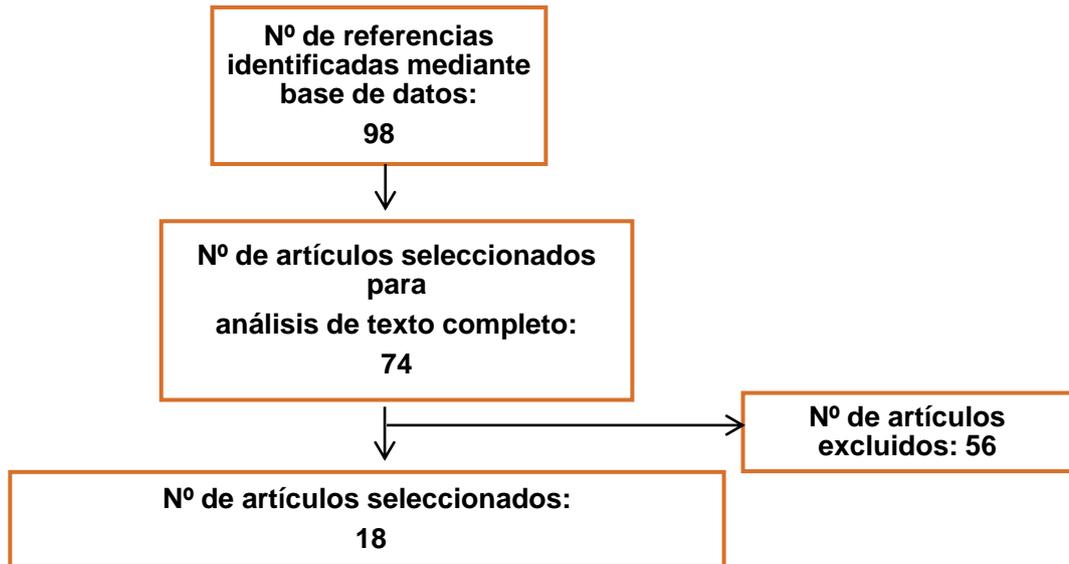


Figura 4. Diagrama de flujo para la selección de artículos.

Para la extracción de los datos se elaboró una relación de cada estudio con el autor, año de publicación, tipo de estudio, objetivo marcado, los resultados y las conclusiones a la que ha llegado.

En la elaboración del desarrollo de la presente revisión bibliográfica, se han agrupado los resultados en función de los objetivos planteados anteriormente.

5. DESARROLLO

5.1 Tratamientos

Actualmente 3 fármacos han sido aprobados para el tratamiento intravítreo neovascular (pegabtanib, ranibizumab y aflibercept), mientras que bevacizumab, se usa en muchos países aunque no está aprobado su uso ⁽¹⁸⁾. (Figura 5).

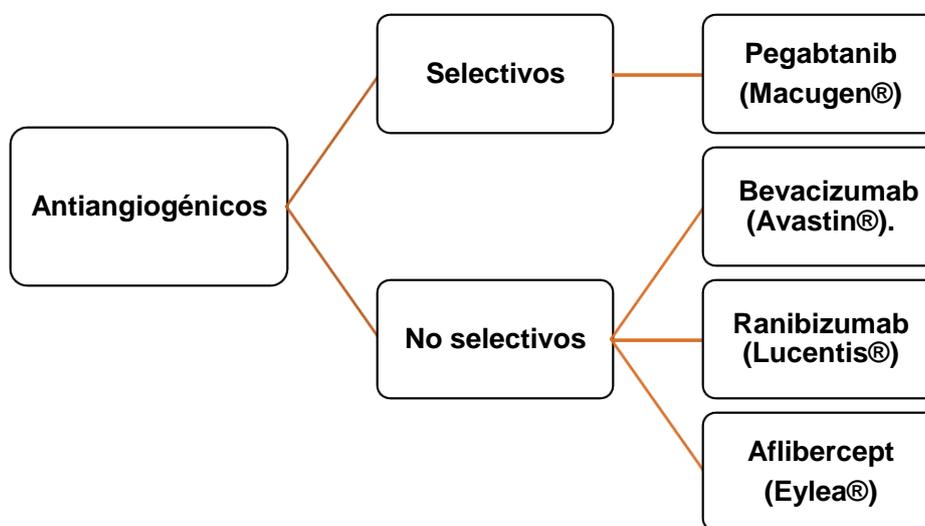


Figura 5. Resumen de clasificación de antiangiogénicos en la actualidad. **Fuente:** Elaboración propia ⁽¹⁹⁾.

Pegabtanib sódico (Macugen®):

El ensayo VISION, concluyó que la dosis óptima es de 0.3mg, administrado cada 6 semanas. (Tabla 7). En este estudio el 70% de los pacientes perdían menos de 15 letras ⁽¹¹⁾.

Bevacizumab (Avastin®):

No está aprobado para uso ocular, pero se usa fuera de la etiqueta por su rentabilidad y resultados ⁽¹¹⁾. Su dosis es de 1.25mg y en los estudios CATT e IVAN se demostró su efectividad como fármaco ⁽¹⁸⁾.

Ranibizumab (Lucentis®):

El estudio ANCHOR y MARINA establecieron que la dosis óptima es de 0.5 mg. (Tabla 6) ⁽¹¹⁾.

Qi et al. realizaron un estudio en la población china durante el año 2012-2013. Mostró que tras un año de tratamiento la agudeza visual de los pacientes se estabilizó o mejoró en el 97,1% de los casos, con una media de 5.1 inyecciones al año ⁽²⁰⁾. (Tabla 7).

Jacob et al. llevaron a cabo un estudio retrospectivo, HELIX, durante 2 años. Demostró la estabilización visual a largo plazo, en 69 ojos, con terapia de ranibizumab en el “mundo real”. Un 53.2% de los ojos mejoró en agudeza visual y un 75.9% perdieron menos de 15 letras, además de mejoras en el espesor central de la retina. Este estudio encontró la importancia de un tratamiento mantenido adecuado para lograr mayor AV ⁽²¹⁾. (Tabla 6).

AÑO	AUTOR	ESTUDIO	LUGAR	Nº OJOS	FÁRMACO	DURACIÓN	ESTABILIZACIÓN AV	MEJORÍA AV
2014	Jacob et al.	Observacional retrospectivo	Bélgica	69	Ranibizumab PRN	2 años	75.9%	53.2%
2012	Qi et al.	Observacional retrospectivo	China	120	Ranibizumab PRN	1 año	66.1%	31.4%

Tabla 6. Revisión literatura tratamiento Ranibizumab. **Fuente:** Elaboración propia ^(20,21).

Aflibercept (Eylea®):

Sarwar et al. demostraron la eficacia como fármaco dosificado cada 8 semanas lo que reduce el número de inyecciones y de seguimiento mensual ⁽²²⁾.

Los estudios “Clear it 2 study”, y VIEW 1 y 2, han demostrado ser un fármaco seguro y bien tolerado ^(19,23).

Los buenos resultados de los estudios VIEW1 y 2, se identifican con pauta de una dosis de carga de 3 inyecciones con un seguimiento de pauta fija cada 2 meses ⁽¹⁹⁾. (Tabla 7)

5.2 Pautas y dosis de tratamientos

FÁRMACO	DOSIS	INYECCIÓN
Pegaptanib	0.3 mg	Pauta cada 6 semanas
Bevacizumab	1.25mg	Pauta mensual
Ranibizumab	0.5mg	3 inyecciones mensuales + pauta individualizada
Aflibercept	2 mg	3 inyecciones mensuales + pauta cada 2 meses

Tabla 7. Resumen de fármacos antiangiogénicos y dosis. **Fuente:** Elaboración propia ⁽¹¹⁾.

En los últimos años se han ensayado diversas pautas de tratamiento y seguimiento con el fin de optimizar en eficacia y seguridad. Arias Barquet et al. realizaron una revisión de los diferentes protocolos de seguimiento y tratamiento ⁽²⁴⁾ (Tabla 8). En la práctica clínica actual, se utilizan fundamentalmente los protocolos PRN (“pro re nata”) y TAE (“treat and extend”) ⁽²⁴⁾.

PROTOCOLOS DE SEGUIMIENTO	DESCRIPCIÓN
MARINA / ANCHOR	Inyecciones fijas mensuales
PIER / EXCITE	3 inyecciones mensuales + pauta fija trimestral
PRN	Seguimiento regular el paciente. Retratar ante la reactivación de la lesión (pérdida de agudeza visual, fluido macular)
TAE	Retratamiento precoz de la lesión antes de que se reactive. Inyecciones mensuales, hasta que no se observen signos de actividad. Su objetivo es evitar la pérdida no reversible de la visión.

Tabla 8. Revisión literatura de pautas de tratamiento **Fuente:** Elaboración propia ⁽²⁴⁾.

Los estudios PRONTO y MARINA, concluyeron que el uso de ranibizumab tiene el mismo efecto terapéutico con inyecciones mensuales que con 3 inyecciones consecutivas más pauta PRN con seguimiento mensual. Disminuyendo así el número de inyecciones intravítreas, con un media de 5,1 inyecciones el primer año ⁽²⁰⁾.

Varios estudios han confirmado una relación entre el número de inyecciones de ranibizumab y el mantenimiento o la mejora de la agudeza visual. Como en el estudio Aura, donde concluyo que a más inyecciones mayor eficacia ⁽²¹⁾.

García Layana et al. en su revisión, afirmaron que un aspecto negativo del protocolo PRN, es que aunque reduce el número de inyecciones, el tratamiento se retrasa ⁽¹⁹⁾.

Johnston et al. realizaron un estudio retrospectivo para examinar la pauta eficaz con ranibizumab en la práctica clínica real. Se usaron diferentes regímenes de tratamiento en diferentes lugares: una pauta PRN en Reino Unido y una pauta TAE en Australia. Ambas pautas condujeron a mejoras en cuanto agudeza visual demostrando su eficacia para el tratamiento de la DMAE neovascular. Sin embargo la pauta TAE consiguió una mejor agudeza visual media, relacionadas con un mayor número de inyecciones administradas ⁽²⁵⁾.

5.3 Comparación de fármacos antiangiogénicos

En el año 2014 Solomon et al. realizaron una revisión sistemática para comprobar la eficacia en cuanto agudeza visual de ranibizumab, bevacizumab y pegabtanib visual, con peores resultados para éste último ⁽²⁶⁾.

Tanto el estudio IVAN como CATT indican que ranibizumab y bevacizumab tienen una eficacia similar en cuanto agudeza visual ⁽¹⁹⁾.

Los estudios VIEW1 y 2, confirman resultados similares en cuanto agudeza visual con la administración de aflibercept cada 2 meses que con ranibizumab mensual. (Figura 6) ⁽²³⁾.

Heier et al. compararon en un estudio la eficacia de aflibercept con ranibizumab. Concluyo que necesita de menos inyecciones para un mismo efecto terapéutico, debido a su mayor afinidad, es decir mayor duración de acción en el ojo. Por lo que aflibercept en dosis mensual o cada 2 meses produjo el mismo efecto terapéutico que ranibizumab mensual ⁽²³⁾.

En el año 2014, según el estudio realizado por Sarwar et al. que comparaba la eficacia entre ranibizumab y aflibercept, la agudeza visual fue similar con ambos fármacos. Sin embargo la ventaja de aflibercept sobre ranibizumab es la reducción en número de inyecciones y con ella la calidad de vida del paciente (19,22).

Gillies et al. en su estudio observacional tuvo como objetivo comprobar la eficacia entre ranibizumab y aflibercept en la práctica clínica. Los resultados en agudeza visual no difirieron entre ambos fármacos al igual que el número de inyecciones (27). (Figura 6)

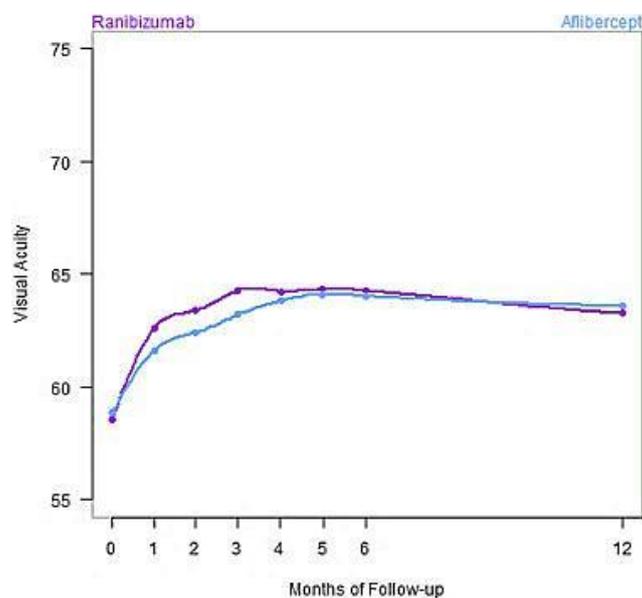


Figura 6. Comparación agudeza visual entre Ranibizumab y Aflibercept. **Fuente:** Gillies M, Nguyen V, Daien V, Arnold J, Morlet N, Barthelmes D. Twelve-month outcomes of ranibizumab vs. aflibercept for neovascular age-related macular degeneration: data from an observational study. *Ophthalmology*. 2016;

Böhni et al. realizaron un estudio retrospectivo comparativo entre ambos fármacos (ranibizumab y aflibercept) en la “vida real”. Usaron la pauta PRN con resultados equivalentes en cuanto a agudeza visual, anatómicamente y en frecuencia de inyección (28).

A continuación se muestra un resumen en la tabla 9 de los estudios obtenidos en los tratamientos con ranibizumab y aflibercept.

AÑO	AUTOR	ESTUDIO	SEGUIMIENTO	FÁRMACOS	INYECCIONES	EFICACIA
2012	Heier et al.	Revisión Sistemática	1 año	Ranibizumab Aflibercept	< nº de inyecciones con aflibercept	Similar AV
2016	Sarwar et al.	Revisión Sistemática	1 año	Ranibizumab Aflibercept	< nº de inyecciones con aflibercept	Similar AV
2015	Böhni et al.	Estudio retrospectivo	1 año	Ranibizumab Aflibercept	Igual nº de inyecciones	Similar AV
2015	Gillies et al.	Estudio Observacional	1 año	Ranibizumab Aflibercept	Igual nº de inyecciones	Similar AV

Tabla 9: Revisión de la literatura de la eficacia entre Ranibizumab y Aflibercept.

Shiragami et al. estimaron que el uso de pegaptanib puede ser capaz de ayudar a mantener o mejorar la función visual en pacientes con tolerancia a ranibizumab o a la terapia fotodinámica ⁽²⁹⁾. Además manifestó que los casos persistentes podían deberse a la disminución rápida de la respuesta a un fármaco por su administración repetida (taquifilaxia), con un 17% en su estudio. Un estudio retrospectivo mostró taquifilaxia en 38% de pacientes tratados con bevacizumab y un 19% con ranibizumab ⁽²⁹⁾.

Un estudio observacional llevado a cabo por Ruiz Ramos et al. han demostrado la eficacia de aflibercept en pacientes con resistencia al tratamiento con ranibizumab. Obtuvieron mejoras anatómicas en la mayoría de los casos, con mantenimiento de la agudeza visual, y además un tercio de los pacientes vieron una mejoría en su agudeza visual ⁽¹⁶⁾.

Sponer et al. evaluaron la respuesta funcional y anatómica en los pacientes que no respondían al tratamiento, al darse cuenta que a largo plazo el uso repetido de ranibizumab y bevacizumab se asociaba a una disminución de la agudeza visual. Un 25% de los pacientes se clasificaban como no respondedores. Los resultados fueron una reducción del espesor de la retina y mantenimiento de la función visual a cambiar a aflibercept. Esto es debido a

que aflibercept tiene mayor afinidad (VEGF A, VEGF B y PIGF), que bevacizumab y ranibizumab (VEGF A). Llegaron a la conclusión que los ojos que recibieron más inyecciones antes del cambio de aflibercept, fueron los que menos cambios visuales obtuvieron ⁽³⁰⁾. Otros enfoques terapéuticos sugieren para gestionar la resistencia al tratamiento, un aumento en la frecuencia de los intervalos, un aumento de la dosis, la combinación con la terapia fotodinámica...sin embargo este estudio valida la mejora anatómica y el mantenimiento de la agudeza visual en el cambio a un agente anti-VEGF diferente ⁽³⁰⁾.

Abou-Ltaif. llevó a cabo un estudio prospectivo intervencionista en pacientes con resistencia a ranibizumab tras 6 meses sin cambios anatómicos. Todos los pacientes fueron tratados con aflibercept, tres inyecciones mensuales y luego pauta PRN. Todos tuvieron respuesta inmediata desde la primera inyección, con una reducción en el espesor de la mácula ⁽³¹⁾.

El meta-análisis realizado por Seguin-Greenstein et al. confirman los estudios anteriores, donde los pacientes resistentes al tratamiento con ranibizumab pueden beneficiarse de cambiar a aflibercept, con una reducción del espesor de la retina y el mantenimiento de la función visual, con una ligera mejora en la agudeza mejor corregida a los 6 meses del cambio ⁽³²⁾.

Slean et al. llevaron a cabo un estudio retrospectivo para evaluar que fármaco (bevacizumab, ranibizumab o aflibercept) era más efectivo en pacientes recurrentes o persistentes a actividad neovascular. Algunos pacientes mostraron mejoría al cambiar a aflibercept y otros disminuyeron las mejoras a lo largo de múltiples tratamientos. Al cambiar de nuevo estos pacientes a ranibizumab o bevacizumab mostraron una mejoría inicial anatómicamente ⁽³³⁾.

En la siguiente tabla se realiza un resumen de los resultados obtenidos al cambiar de fármaco en pacientes con resistencia a un fármaco concreto. (Tabla 10).

AÑO	AUTOR	ESTUDIO	Nº OJOS	FÁRMACO RECURRENTE	FÁRMACO USADO	SEGUIMIENTO	RESPUESTA AL TRATAMIENTO
2014	Shirigami et al	Estudio Prospectivo	296	Ranibizumab	→ Pegabtanib	1 año	Eficaz
2015	Ruíz Ramos et al.	Estudio Retrospectivo Observacional	50	Ranibizumab	→ Aflibercept	6 meses	Eficaz
2017	Spooner et al.	Revisión Sistemática	-	Ranibizumab Bevacizumab	→ Aflibercept	6 meses	Eficaz
2016	Abou Ltaif	Estudio Prospectivo	17	Ranibizumab	→ Aflibercept	6 meses	Eficaz
2016	Seguin Greenstein et al.	Revisión Sistemática	-	Ranibizumab Bevacizumab	→ Aflibercept	6 meses	Eficaz
2016	Slean et al.	Estudio Retrospectivo	80	Ranibizumab Bevacizumab	→ Aflibercept	-	Eficaz
			25	Aflibercept	→ Ranibizumab		Eficaz

Tabla 10. Revisión de la literatura en pacientes recurrentes a un fármaco concreto.

6. DISCUSIÓN

De acuerdo a los resultados de este estudio, los diferentes tratamientos con fármacos anti-VEGF (aflibercept, ranibizumab, bevacizumab y pegabtanib) han resultado eficaces para el tratamiento de la DMAE exudativa, con peores efectos en el caso de pegabtanib ^(18,26).

Dos estudios realizados en la vida real, comprueban que ranibizumab es un fármaco seguro con estabilización de la agudeza visual a largo plazo y con una media de 5,1 inyecciones al año ^(20,21).

Todos los estudios que comparan ranibizumab y aflibercept han sido beneficiosos, con un mantenimiento de la agudeza visual en los pacientes, una reducción del espesor macular y en algunos casos con mejoría de la agudeza visual ^(22,23,27,28). Sin embargo difieren en la frecuencia de infección. Hay estudios que consideran aflibercept cada dos meses igual de eficaz que ranibizumab ^(22,23). Y estudios que los compara en la práctica clínica, y concluyen que son igual de eficaces con el mismo número de inyecciones ^(27,28).

La mayoría de los estudios obtenidos se centran en encontrar un fármaco efectivo para pacientes denominados como “no respondedores”. Diferentes estudios, dos estudios retrospectivos ^(16,33), dos revisiones sistemáticas ^(30,32) y un estudio prospectivo ⁽³¹⁾, enfocan a aflibercept como tratamiento refractario a ranibizumab, resultando beneficioso para estos pacientes. Existe otro estudio, en el que pegabtanib es efectivo en pacientes que no responden al tratamiento con ranibizumab ⁽²⁹⁾. Uno de los estudios anteriores ⁽³³⁾, investiga que fármaco (ranibizumab, bevacizumab, pegabtanib) es efectivo en estos pacientes. Su resultado no es un sólo fármaco, sino que hay pacientes que se benefician del cambio de un fármaco anti-VEGF a otro diferente. Por lo tanto existen discrepancias entre cual es el fármaco efectivo.

Bevacizumab se usa como fármaco fuera de la etiqueta. En EEUU la proporción de pacientes tratados con Bevacizumab supera a ranibizumab en un 66.5%, debido a su eficacia equitativa en cuanto agudeza visual a ranibizumab pero con un coste menor ⁽¹⁹⁾.

Los protocolos de pauta de tratamiento actual estudiados, no difieren cuál es más efectivo. Las pautas más usadas en la actualidad son las pautas PRN y TAE. Unos estudios aconsejan la pauta PRN, más cautelosa pero con un aspecto negativo, pues el tratamiento se retrasa. Otros la pauta TAE, más efectiva pero con mayor frecuencia de inyección ⁽¹⁹⁾. Sólo se ha encontrado un estudio que compara estas dos pautas en la práctica clínica ⁽²⁵⁾. Concluye que ambas, condujeron a mejoras en agudeza visual definiéndose como estrategias eficaces en el tratamiento de la DMAE húmeda. Sin embargo, la pauta TAE, resultó con mejor agudeza visual media, relacionada con el mayor número de inyecciones administradas.

En definitiva los fármacos anti-VEGF han demostrado una buena eficacia y han mejorado el pronóstico visual. Sin embargo, todavía hay un largo camino por recorrer para encontrar una terapia que podría detener por completo la enfermedad. Hoy día, se continúa investigando acerca de nuevos fármacos anti-VEGF, incluyendo la terapia génica, además de la inhibición del factor de crecimiento derivado de las plaquetas.

A la hora de realizar esta revisión se han encontrado ciertas limitaciones, se trata de fármacos relativamente actuales, por tanto no existen suficientes estudios que corroboren sus efectos a largo plazo. Además ha sido un obstáculo acceder a algunos artículos, debido a no tener acceso al texto completo.

7. CONCLUSIONES

En la actualidad, la terapia anti-VEGF es el tratamiento de elección para la DMAE exudativa. Han demostrado ser capaces de detener la pérdida de visión en el 90% de los casos, de los cuales en un 40% incluso pueden obtenerse mejoría en la agudeza visual.

Los fármacos usados son pegabtanib, ranibizumab y aflibercept.

Hoy día el fármaco bevacizumab, no es un fármaco aprobado para uso ocular, por lo que no está indicado para la DMAE.

La primera línea de elección son ranibizumab y aflibercept, por sus buenos resultados a largo plazo. Ambos han demostrado una eficacia similar en agudeza visual, con una mejora de 15 letras.

Es necesario realizar un seguimiento estricto de estos pacientes, para tratar los signos de reactivación lo antes posible.

En la práctica clínica no se obtienen los resultados que se alcanzan en los ensayos clínicos, esto puede deberse a las pautas de tratamiento escogidas.

Las diferentes pautas presentan ventajas e inconvenientes, no existe el protocolo ideal. Un tratamiento personalizado es la mejor opción.

Aflibercept ha demostrado eficacia en pacientes recurrentes, pero también lo han hecho otros fármacos.

En definitiva, los pacientes podrían beneficiarse de una rotación periódica entre los diferentes antiangiogénicos para una mejora en la visión.

11. BIBLIOGRAFÍA

1. Biarnés Pérez M. Degeneración macular asociada a la edad (DMAE). Epidemiología, clasificación, evaluación y tratamiento. Gac Opt Ópt Oftal. 2016; 519.
2. Cruz Gonzalez F. Estudio clínico y genético de la degeneración macular asociada a la edad Salamanca: Ediciones Universidad de Salamanca; 2012.
3. Rusiñol Rodríguez E. Epidemiología y cuantificación de los factores de riesgo cardiovascular en la DMAE exudativa.[Tesis doctoral]. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 2014.
4. Casaroli Marano R, Roura M. Disponibilidad de recursos para pacientes con degeneración macular asociada a la edad tipo húmedo. Estudio Optimal. Arch Soc Esp Oftalmol. 2013; 88.
5. Simón Rodriguez B. Genética de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE). Gac Opt Ópt Oftal. 2015; 505.
6. García Godos N. El papel de la luteína / zeaxantina en la prevención y tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad. Monografía. México: Universidad Veracruzana, Química Farmacéutica Biológica; 2015.
7. Ignacio García , Figueroa M, Arias Barquet L, Dotor Gracia M, García Layana A, López Gálvez M, et al. Procesos asistenciales en retinopatías. Degeneración macular asociada a la edad, retinopatía diabética y oclusiones venosas de la retina. Soc Espa De Calid Asist Serv. 2014.
8. Sagnières H. DMAE: Protocolo clínico, prevención y perspectivas. Points de Vue. 2014.
9. García Lozano I, López García S, Elosua de Juan I. Actualización en el manejo de la degeneración macular asociada a la edad. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2012; 47.
10. García Layana A, Figueroa M, Araiz J, Ruíz Moreno J, García Arumí J. Guía de expertos sobre el manejo de la degeneración macular asociada a la edad exudativa. Rev Esp Pat Mac. 2013.
11. Yokenakawa Y, Kim I. Clinical Characteristics and Current Treatment of Age-Related Macular Degeneration. Cold Spring Harb Perspect Med. 2015; 5(1).
12. Reche Frutos J. Evaluación de la eficacia y seguridad de una pauta flexible, guiada por tomografía coherencia óptica (OCT), de Ranibizumab (Lucentis®) en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la

- edad (Dmae) exudativa. [Tesis doctoral]. Madrid:, Universidad Autónoma de Madrid; 2012.
13. Rigo E. Degeneración macular asociada a la edad: aspectos clínicos en el manejo de los Anti-vegf.[Tesis doctoral]. Barcelona:, Universidad Autónoma de Barcelona; 2013.
 14. Arias Barquet A, Basauri Rementería E, Gómez- Ulla de Irazazábal F. Manejo de las inyecciones intravítreas. Guías de Práctica clínica de la SERV. Soc Esp de Retina y Vítreo. 2012.
 15. Rodríguez Ramírez M. Inyecciones intravítreas:¿y qué prefieren los pacientes? Análisis de satisfacción y preferencias sobre la ubicación de la realización de la inyección intravítrea. Respuesta de los autores. Arch Soc Esp Oftalmol. 2015; 90.
 16. Ruíz Ramos J, Pascual-Camps I, Cuéllar-Monreal M, Dolz-Marco R, Fenoll M, Font - Noguera I, et al. Resultados de aflibercept en degeneración macular asociada a la edad refractaria a ranibizumab. Arch Soc Esp Oftalmol. 2015; 90.
 17. Fernández L, Muñoz J. Atención farmacéutica en Dmae(Degeneración macular asociada a la edad). Farma Journal. 2016.
 18. Santarelli M, Diplotti L, Samassa F, D V, Kuppermann B, Lanzetta P. Advances in pharmacotherapy for wet age-related macular degeneration. Expert Opinion on Pharmacotherapy. 2015; 16.
 19. García Layana A, Figueroa M, Araiz J, Ruíz Moreno JUF, Arias Barquet La. Treatment of Exudative Age-related Macular Degeneration: Focus on Aflibercept. Drugs Aging. 2015; 32(10).
 20. Qi H, Zhang JY ZM. Efficacy and safety of ranibizumab for wet age-related macular degeneration in Chinese patients. Int J Ophtalmol. 2017; 10(1).
 21. Jacob J, Brié H, Leys A, Levecq L, Mergaerts F, Denhaerynck K, et al. Six-year outcomes in neovascular age-related macular degeneration with ranibizumab. In J Ophtalmol. 2017; 10.
 22. Sarwar S, Clearfield E, Soliman M, Sadiq M, Baldwin A, Hanout M, et al. Aflibercept for neovascular age-related macular degeneration. Cochrane Eyes and Vision Group. 2016.
 23. Heier J, Brown D, Chong V, Korobelnik J, Kaiser P, Nguyen Q, et al. Intravitreal Aflibercept (VEGF Trap-Eye) in Wet Age-related Macular Degeneration. Ophthalmology. 2012; 119(12).
 24. Arias Barquet L, Monés J. Nuevas pautas de tratamiento y seguimiento en pacientes con degeneración macular asociada a la edad exudativa. Arch

Soc Esp Oftalmol. 2012; 87.

25. Johnston L, Carius , HJ SA, Ferreira A. A retrospective study of ranibizumab treatment regimens for neovascular age- related macular degeneration (nAMD) in Australia and the United Kingdom. *Adv Ther.* 2017 34.
26. Solomon S, Lindsey K, Vedula S, Kzystalik G, Hawkins B. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Eyes and Vision Group.* 2014.
27. Gillies M, Nguyen V, Daien V, Arnold J, Morlet N, Barthelmes D. Twelve-month outcomes of ranibizumab vs. aflibercept for neovascular age- related macular degeneration: data form an observational study. *Ophthalmology.* 2016; 123(12).
28. Böhni S, Bittner M, Howell J, Bachmann L, Faes L, Schmid M. Comparison of Eylea® with Lucentis® as first-line therapy in patients with treatment-naive neovascular age-related macular degeneration in real-life clinical practise:retrospective case-series analysis. *BMC Ophthalmology.* 2015.
29. Shiragami C, Ono A, Kobayashi M, S M, Yamashita A, Shiraga F. Effect of switching therapy to pegaptanib in eyes with the persistent cases of exudative age-related macular degeneration. *Medicine (Baltimore).* 2014; 93(18).
30. Spooner K, Hong T, Wijeyakumar W, AA C. Switching to aflibercept among patents with treatment-resistant neovascular age-related macular degeneration: a systematic review with meta-analysis. *Clin Ophthalmol.* 2017; 11.
31. Abou-Ltaif S. Aflibercept in refractory wet AMD treated with ranibizumab:anatomical and visual outcome. *Saudi J Ophthalmol.* 2016.
32. Seguin-Greenstein S, Lightman S, Tomkins-Netzer O. A meta-analysis of studies evaluating visual and anatomical outcomes in patients with treatment resistant neovascular age-related macular degeneration following switching to treatment with aflibercept. *Journal of Ophthalmology.* 2016.
33. Slean G, Hemarat K, Khurana R, JM S. Conversion back to bevacizumb or ranibizumab with aflibercept in age-related macular degeneration: a case series. *Int J Retina Vitreous.* 2016; 2.
34. López M. Un estudio genético abre la vía a nuevos tratamientos para la degeneración macular. *ABC.* 2015.
35. Damián J, Pastor R, Armada F, Arias L. Epidemiología de la generación macular asociada con la edad. Situación en España. *Rev Atenc Prim.* 2006; 38.

36. Olea J, Aragón J, Zapata M, Tur J. Características de la población con ingesta baja en luteína, zeaxantina en pacientes con degeneración macular asociada a la edad variante húmeda. Arch Soc Esp Oftalmol. 2012; 87.
37. Pozarowska D, Pozarowski P. The era of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs in ophthalmology, VEGF and anti-VEGF therapy. Cent Eur J Immunol. 2016; 41(3).