



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

INSTITUTO DE OFTALMOLOGÍA
FUNDACIÓN "CONDE DE VALENCIANA"

**Características clínicas de los pacientes tratados con
Lucentis® (ranibizumab) por neovascularización coroidea
secundaria a Degeneración Macular Relacionada a la Edad de
tipo Exudativo en el Instituto de Oftalmología Fundación
"Conde de Valenciana" durante el periodo enero del 2008 a
junio del 2009.**

TESIS DE POSGRADO

Que para obtener el diploma de especialidad en:

OFTALMOLOGÍA

Presenta:

DRA. JUDITH GRACIELA VALDEZ GUÍZAR

Director de tesis:

DR. JOSÉ LUIS RODRÍGUEZ LOAIZA

México, D.F. Agosto del 2009





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO DE OFTALMOLOGÍA FUNDACIÓN “CONDE DE VALENCIANA”**

**Características clínicas de los pacientes tratados con
Lucentis® (ranibizumab) por neovascularización coroidea
secundaria a Degeneración Macular Relacionada a la Edad de
tipo Exudativo en el Instituto de Oftalmología Fundación
“Conde de Valenciana” durante el periodo enero del 2008 a
junio del 2009.**



TESIS DE POSGRADO

Que para obtener el diploma de especialidad en:

OFTALMOLOGÍA

Presenta:

DRA. JUDITH GRACIELA VALDEZ GUÍZAR

México, D.F. Agosto del 2009

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis padres que han tenido la paciencia y la dedicación para apoyarme incansablemente durante toda mi vida profesional y a quienes dedico este trabajo que me permitirá concluir mis estudios como Oftalmóloga General con la finalidad de poder ofrecer éstos conocimientos adquiridos durante estos tres últimos años de mi vida.

Agradezco a todos los que intervinieron para la realización de este trabajo.

ÍNDICE

| | | |
|-------|---|--------------|
| I. | MARCO TEÓRICO..... | 1 – 15 pag. |
| II. | PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN Y JUSTIFICACIÓN..... | 16 .pág. |
| III. | OBJETIVO GENERAL | 17 pág. |
| IV. | OBJETIVOS ESPECÍFICOS..... | 17 – 18 Pag. |
| V. | DISEÑO DEL ESTUDIO | 18 pág. |
| VI. | MATERIAL, PACIENTES Y METODOLOGÍA..... | 18 – 20 pág. |
| | i. Universo de estudio..... | 18 pág. |
| | ii. Criterios de Inclusión | 18 - 19 pág. |
| | iii. Criterios de exclusión | 19 pág. |
| | iv. Criterios de eliminación | 19 pág. |
| VII. | DEFINICIÓN DE VARIABLES | 21 – 22 pág. |
| VIII. | METODOLOGÍA..... | 23 pág. |
| IX. | RESULTADOS | 24 – 50 pág. |
| X. | DISCUSIÓN..... | 51 – 52 pág. |
| XI. | CONCLUSIONES..... | 53 pág. |
| XII. | BIBLLIOGRAFÍA | 54 – 56 pág. |

**Características clínicas de los pacientes tratados con Lucentis®
(ranibizumab) por neovascularización coroidea secundaria a
Degeneración Macular Relacionada a la Edad de tipo Exudativo en el
Instituto de Oftalmología Fundación “Conde de Valenciana” durante el
periodo enero del 2008 a junio del 2009.**

ANTECEDENTES

La Degeneración Macular Relacionada a la Edad o Degeneración Macular Senil es una enfermedad que se presenta en sujetos de más de 50 años de edad, siendo una de las causas más importante de ceguera legal (visión por debajo de 20/200). Se caracteriza por lesiones progresivas de la mácula, una pequeña área situada en el centro de la retina. La definición de la degeneración macular senil aceptada internacionalmente es "presencia de neovascularización de la coroides y/o atrofia geográfica de un ojo con drusas"(1).

Las drusas son manchas amarillentas del fondo del ojo localizadas externamente de la neurorretina. Cuando estas drusas se observan en un ojo, pero no hay neovascularización se habla de maculopatía. La atrofia geográfica se considera una atrofia perfectamente demarcada del epitelio pigmentado de la retina, de un tamaño > 175 micras que deja ver el coroides subyacente (2).

La degeneración macular se clasifica en dos categorías: la forma no-neovascular (o forma "no exudativa o seca"), la más frecuente, responsable de más del 90% de los casos y la forma neovascular (o forma "exudativa o húmeda") que es la responsable de la mayor parte de los casos de ceguera. La degeneración neovascular se caracteriza por una neovascularización de la coroides por debajo de la retina, produciéndose un tejido neovascular por el que se acumula sangre y fluidos. Si no se trata adecuadamente, esta neovascularización progresa hacia la formación de tejido fibroso con destrucción de la mácula y pérdida de la visión (2).

La degeneración macular es más frecuente entre los caucásicos. Así, en Japón la incidencia de esta enfermedad es un 50% menor que entre los blancos occidentales, aunque esta cifra está aumentando debido a la occidentalización de los hábitos alimentarios de los japoneses. Se estima una incidencia del 1 por 1000 entre los occidentales (2).

La Degeneración Macular Relacionada a la Edad de tipo exudativo es una de las principales causas de pérdida grave de visión en personas mayores de 50 años.

La prevalencia de la Degeneración Macular Relacionada a la Edad de tipo exudativo es del 1.2% de la población entre 52 y 64 años, con un aumento del 20% en pacientes de más de 75 años (1,2).

La piedra angular de degeneración macular senil y de las maculopatías debidas al envejecimiento son la aparición de drusas. Estas son puntos pequeños, blancos bajo la retina en el nivel de la membrana de Bruch. Se conocen dos tipos de drusas, las drusas duras y las drusas blandas. Las drusas duras suelen ser menores de 63 μm y se tienen una forma aplanada en las fotografías estereoscópicas, mientras que las mayores de 125 μm se suelen clasificar como drusas blandas (125 μm es el diámetro aproximado de las venas retinales en el borde del disco óptico). Durante las angiografías con fluoresceína, las drusas duras aparecen con una hiperfluorescencia en las primeras etapas, posteriormente desaparece en fases tardías del estudio. Histológicamente, las drusas duras son acumulaciones nodulares de material hialino en la parte externa de la membrana basal del epitelio pigmentado de la retina. Por su parte, las drusas blandas son consideradas como agrupaciones de drusas duras. Además, existen las drusas blandas indistintas que son desprendimientos localizados del epitelio retinal y que pueden agruparse para formar un desprendimiento drusenoides retinal (4,5).

La neovascularización coroidea es la causa principal de la pérdida de visión que en algunas ocasiones no se detecta en las fotografías (clínica) del fondo de ojo, siendo necesaria la angiografía fluoresceína para su diagnóstico. Sin embargo, en los estudios epidemiológicos en los que esta técnica no es

práctica, se suele deducir la neovascularización coroidea a partir de manifestaciones secundarias visibles en el fondo del ojo (edema de la retina, exudados duros, desprendimientos del epitelio pigmentado, fibrosis sub-retiniana y otras).

Las neovascularizaciones coroideas se clasifican en clásicas y ocultas de acuerdo con su comportamiento angiográfico. Las neovascularizaciones clásicas se caracterizan por un área claramente definida de hiperfluorescencia en los primeras fases de la fluorangiografía, discerniéndose ocasionalmente los nuevos vasos. Las neovascularizaciones coroideas ocultas se caracterizan por desprendimientos fibrovasculares que son unas elevaciones del epitelio pigmentado de la retina que muestran una fluorescencia moteada entre 1 y 2 minutos de la inyección del contraste, y una fluorescencia tardía de origen indeterminado que se observa entre los 2 y 5 minutos de la inyección. Los estudios histopatológicos han puesto de manifiesto que en la neovascularización clásica los vasos neoformados se encuentran dentro y debajo del epitelio retinal, mientras que en la forma oculta, los vasos son externos al epitelio. (5,6).

Aunque la edad es el factor de riesgo más importante para desarrollar Degeneración Macular Relacionada a la Edad, el hábito tabáquico provoca el incremento y aceleración en el proceso de la oxidación en la retina aunque no existen pruebas concluyentes. Se cree que la degeneración macular senil se deben a múltiples causas: factores genéticos, tóxicos y nutricionales. En algunos estudios se ha comprobado una relación entre arteriosclerosis y degeneración macular o maculopatía, mientras que en otros estudios los pacientes con placas de ateroma no mostraron mayor predisposición que los pacientes normales. Los factores nutricionales han despertado mucho interés debido a la posibilidad de una intervención terapéutica. Muchos autores explican la degeneración macular senil y las maculopatías como el resultado de un ataque foto-oxidativo, por lo que los nutrientes con propiedades antioxidantes han sido muy estudiados. Aunque los resultados de los estudios realizados no descartan un efecto de algunas sustancias como el vitamina A o los carotenoides vegetales, el tocoferol, la vitamina C y el zinc o selenio,

tampoco se han encontrado efectos protectores significativos en la mayor parte de los estudios. Ocasionalmente se ha observado un pequeño efecto con algunos carotenoides (luteína presente en la zanahoria y el tomate y zeaxantina presente en las espinacas) e igualmente, el consumo moderado de vino tinto ha mostrado estar relacionado con un menor desarrollo de degeneración macular y maculopatías (6).

En el ámbito internacional, de 25 a 30 millones de personas la padecen, estimándose un aumento del 50 por ciento para 2020.

La neovascularización coroidea es una de las principales causas de pérdida de visión en los países del mundo occidental. También se denomina neovascularización subretiniana y consiste en el crecimiento de unas membranas neovasculares que se originan en la coriocapilar a raíz de un supuesto estímulo isquémico.

Clásicamente se distinguen dos tipos de membranas neovasculares subretinianas:

- Tipo 1. La membrana crece por debajo del plano donde está situado el epitelio pigmentario de la retina (EPR). De este modo, la extracción de la membrana comporta lesión del epitelio pigmentario de la retina, que como sabemos, es fundamental para la viabilidad de los fotorreceptores retinianos. El paradigma de NVC tipo 1 es la Degeneración Macular Relacionada a la Edad.
- Tipo 2. La membrana crece por encima del epitelio pigmentario de la retina, con lo cual es posible extraerla sin lesionarlo. La neovascularización coroidea secundaria a procesos inflamatorios o la idiopática suelen ser de este tipo.

La angiografía retiniana con fluoresceínica es una exploración fundamental para confirmar el diagnóstico de neovascularización coroidea y para verificar la respuesta al tratamiento. Basándonos en los hallazgos angiográficos, podemos

clasificar a las membranas neovasculares subretinianas en función de su localización respecto al centro de la fóvea y en función de si son clásicas u ocultas. Considerando el primer criterio, distinguimos tres tipos de membranas:

- Extrafoveales: localizadas a más de 200 micras del centro de la zona avascular foveal (ZAF).
- Yuxtafoveales: localizadas entre 1 y 199 micras del centro de la zona avascular foveal.
- Subfoveales: localizadas debajo del centro de la zona avascular foveal.

Por otro lado, se consideran membranas clásicas aquellas bien definidas desde fases precoces de la fluorangiografía en donde se aprecia un ovillo neovascular hiperfluorescente. Posteriormente, en fases tardías la membrana sigue mostrándose hiperfluorescente, pero la existencia de leakage difumina los bordes, haciendo que los límites de la membrana sean más imprecisos que en fases iniciales. Las membranas ocultas no cumplen estos requisitos, y suelen subdividirse en dos subtipos:

- Desprendimiento fibrovascular del epitelio pigmentario de la retina: moteado hiperfluorescente irregular a nivel del epitelio pigmentario de la retina, más evidente en fases intermedias y tardías de la fluorangiografía.
- Leakage tardío de origen indeterminado: fuga de colorante en fases tardías cuyo origen no puede correlacionarse con lesiones observables en fases precoces.

Las formas clásicas y ocultas puras son poco frecuentes, y habitualmente hallamos formas mixtas (7).

Recientemente se ha propuesto una subclasificación en función del porcentaje de componente clásico presente en la lesión:

- Neovascularización predominantemente clásica: el componente clásico representa el 50% o más del total de la lesión.
- Neovascularización mínimamente clásica: el componente clásico existe, pero representa menos del 50% del total.
- Neovascularización oculta: no hay componente clásico.

La angiografía con verde de indocianina también resulta útil en estos casos, aunque no es tan fundamental como la angiografía retiniana con fluoresceína. Su mayor interés radica en mostrar hot spots extrafoveales susceptibles de ser fotocoagulados con láser, que de otra manera pasan desapercibidos en la fluorangiografía, enmascarados por membranas ocultas (8,9).

El concepto de neovascularización tipo clásica u oculta se utiliza en los casos de membranas neovasculares secundarias a Degeración Macular Relacionada a la Edad. En la miopía patológica las membranas suelen ser de menor tamaño y mejor delimitadas que en la Degeración Macular Relacionada a la Edad , y se acompañan habitualmente de menor componente exudativo-hemorrágico.

Las terapias disponibles hasta ahora sólo habían conseguido frenar el deterioro de la visión, Lucentis® (ranibizumab) no sólo detiene la progresión de la enfermedad sino que es capaz de recuperar la visión perdida en un porcentaje significativo de paciente (10).

Así, el 90% de los pacientes tratados con ranibizumab perdió menos de 15 letras en comparación con el 66% de los pacientes del grupo de TFD con verteporfina. Más del 70% de los pacientes tratados con ranibizumab mantuvo valores de agudeza visual por encima de los basales a los 24 meses. Y es que el 41% de los pacientes tratados con ranibizumab mejoraron >3 líneas en comparación con el 6% de los pacientes que recibieron TFD con verteporfina (9,10).

Lucentis (ranibizumab) se administra mediante inyección en el ojo afectado. La inyección se aplica una vez al mes durante los 3 primeros meses. Después, el

médico realizará un seguimiento de la visión mensualmente y administrará otra inyección si la visión ha empeorado. El intervalo entre inyecciones debe ser de al menos un mes. Antes de cada inyección, se administra un anestésico local para reducir o prevenir todo dolor provocado por la inyección, y se desinfectan el ojo, el párpado y la piel que rodea el ojo. Tres días antes y tres días después de la inyección, se administra un antibiótico en forma de colirio para prevenir infecciones oculares. Los pacientes recibirán instrucciones para administrarse ellos mismos el colirio (10).

Lucentis® (ranibizumab) es un fragmento de anticuerpo monoclonal recombinante humanizado producido en células de *Escherichia coli* por DNA dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) humano. Se une con alta afinidad a las isoformas del VEGF110, VEGF 121 y VEGF165 impidiendo, por lo tanto, la unión del VEGF a sus receptores VEGFR-1 y VEGFR-2. La unión del VEGF-A a sus receptores conduce a la proliferación de las células endoteliales y la neovascularización, así como la exudación vascular, todo lo cual se cree que contribuye a la progresión de la forma neovascular de la degeneración macular relacionada a la edad (10)

La eficacia y seguridad clínica de Lucentis se han evaluado en tres ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con tratamiento simulado (sham) o con tratamiento activo, en pacientes con DMRE exudativa. En estos ensayos fueron estudiados un total de 1.323 pacientes (879 con tratamiento activo y 444 con control) (11,12, 13).

En el ensayo clínico MARINA, pacientes con neovascularización coroidea mínimamente clásica u oculta sin componente clásico recibieron inyecciones intravítreas de Lucentis 0.3mg ó 0.5mg o inyecciones simuladas una vez al mes. En este ensayo se incluyeron un total de 716 pacientes (238 con tratamiento simulado o sham; 238 con Lucentis 0.3mg; 240 con Lucentis 0.5 mg, los cuales se estudiaron durante 24 meses (11,12, 13,14,15).

En el ensayo ANCHOR pacientes con lesiones de NVC predominantemente clásicas recibieron: 1)inyecciones intravítreas de Lucentis 0.3mg una vez al

mes y Terapia fotodinámica simulada; 2) inyecciones intravítreas de Lucentis 0.5 mg una vez al mes y terapia fotodinámica simulada; o 3) inyecciones intravítreas simuladas y terapia fotodinámica simulada con verteporfina (16,17).

La Terapia fotodinámica simulada o con verteporfina activa se aplicó con la inyección de Lucentis inicial y posteriormente cada 3 meses si la fluorangiografía mostraba datos de fuga. En este ensayo se incluyeron un total de 423 pacientes (143 con tratamiento simulado o sham; 140 en Lucentis 0.3 mg, 140 con Lucentis 0.5 mg (16,17, 18).

En ambos estudios la variable primaria de eficacia fue la proporción de pacientes que mantenían visión, definido como la pérdida de menos de 15 letras de Agudeza visual durante 12 meses respecto al inicio. El 95% de los pacientes tratados con Lucentis mantuvieron su agudeza visual. El 34-40% de los pacientes tratados Lucentis experimentaron una mejora de visión clínicamente significativa con una ganancia de 15 letras durante 12 meses. El tamaño de la lesión no afectó los resultados de manera significativa. En general los pacientes con AV baja <20/200 al inicio del tratamiento experimentaron un beneficio del tratamiento. Sin embargo, la DMRE exudativa que ha evolucionado hacia lesiones caracterizadas por fibrosis subretiniana y atrofia geográfica avanzada no parece responder a Lucentis (16,17,18).

En el ensayo clínico PIER fue un ensayo de 2 años aleatorizado, doble ciego, controlado o tratamiento simulado, que fue diseñado para evaluar la eficacia y la seguridad de Lucentis en pacientes con Degeneración Macular Relacionada a la Edad de tipo exudativa (el 79% de los pacientes tenían DMRE mínimamente clásica u oculta, el 21% tenían componente clásico). Los pacientes recibieron inyecciones intravítreas de 0.3 mg ó 0.5 mg de Lucentis o inyecciones simuladas una vez al mes, en tres dosis consecutivas, seguido de una dosis una vez al mes cada 3 meses. En este ensayo se incluyeron un total de 184 pacientes (60 con Lucentis 0.3 mg, 61 co 0.5 mg, 63 con tratamiento simulado), 171 pacientes (93%) completando 12 meses de este ensayo. Los pacientes tratados con Lucentis en el este ensayo recibieron un promedio de 6 tratamientos de los 6 totales posibles desde el día 0 hasta el mes 12 (19).

En general tras un incremento inicial en la agudeza visual (después de la dosificación mensual), los pacientes con una dosis de Lucentis cada tres meses perdieron AV, volviendo al valor basal en el mes 12. El 90% de los pacientes mantuvieron su AV durante 12 meses.

Los datos obtenidos de un ensayo abierto PROTECT que evalúa la seguridad de la administración de TFD con veterporfina y Lucentis 0.5 mg en el mismo día muestran que la incidencia de inflamación intraocular después del tratamiento combinado inicial fue baja (6.3%).

La dosis recomendada es de 0.5 mg (5ml). El tratamiento consiste en una inyección mensual durante tres meses consecutivos seguida de una fase de mantenimiento en donde se debe controlar la agudeza visual mensualmente. Si el paciente experimenta una pérdida de agudeza visual superior a 5 letras de la cartilla ETDRS o equivalente a una línea de Snellen se deberá aplicar ranibizumab. El intervalo entre dosis no debe ser menor de 1 mes.

Las contraindicaciones para la aplicación de ranibizumab son hipersensibilidad al principio activo, infecciones oculares o perioculares y procesos inflamatorios oculares.

La vía de administración es exclusivamente intravítrea. Dentro de los efectos adversos que se han reportado en los tres ensayos fase III con la administración de ranibizumab son: endoftalmítis, inflamación intraocular (por formación de anticuerpos intraoculares), desprendimiento de retina regmatógeno, desgarro retiniano, catarata traumática y aumento de la presión intraocular en los 60 minutos siguientes a la aplicación (19).

Los tres estudios principales de Lucentis se realizaron en 1.323 pacientes con la forma exudativa de Degeneración Macular Relacionada a la Edad. Todos los pacientes eran mayores de 50 años y hasta ese momento no habían recibido tratamiento para la Degeneración Macular Relacionada a la Edad. Se probaron dos dosis de Lucentis: 0.3 mg and 0.5 mg. Los estudios tenían una duración prevista de hasta dos años, pero sólo uno de ellos se había completado en el

momento en que se evaluó el medicamento. En dos de los estudios se comparó Lucentis con una inyección simulada, esto es, con un procedimiento similar en el que no se administra Lucentis ni se utiliza aguja, en el que se presiona la jeringa contra la superficie del ojo, pero en realidad no se administra ningún producto. Los pacientes no sabían si habían recibido Lucentis o el procedimiento simulado. En el tercer estudio se comparó Lucentis con la terapia fotodinámica con verteporfina, otro tratamiento de la Degeración Macular relacionada a la Edad. El criterio principal de eficacia fue el cambio en la agudeza visual del ojo afectado después de un año de tratamiento, determinado mediante un examen ocular convencional con optotipos. Se consideró que los pacientes no habían experimentado un deterioro significativo de la agudeza visual si el número de letras que podían leer aumentaba, se mantenía igual o disminuía en menos de 15. (17,18,19).

Lucentis fue más eficaz en la prevención de la pérdida de agudeza visual que los otros tratamientos con los que se comparó. Entre el 94% y el 96% de los pacientes que recibieron Lucentis todos los meses no experimentaron ningún deterioro significativo de la visión, frente al 62% de los que recibieron inyecciones simuladas y el 64% de los tratados con terapia fotodinámica con verteporfina. La dosis de 0,5 mg fue aparentemente más eficaz que la de 0,3 mg. La agudeza visual de los pacientes tratados con Lucentis también siguió siendo mejor que la de quienes recibieron inyecciones simuladas en un estudio en el que se administraron inyecciones con una frecuencia menor, una vez al mes durante los tres primeros meses y luego cada tres meses.

Los efectos secundarios más frecuentes de Lucentis (observados en más de 1 de cada 10 pacientes) son aumento de la presión intraocular (presión dentro del ojo), dolor de cabeza, vitritis (inflamación del ojo), desprendimiento de vítreo (separación del fluido del ojo de la parte posterior del ojo), hemorragia retiniana (sangrado en la parte posterior del ojo), alteración visual, dolor ocular, partículas flotantes en el vítreo (puntos en la visión), hemorragia conjuntival (sangrado en la parte anterior del ojo), irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, aumento del lagrimeo (producción de lágrimas), blefaritis (inflamación de los párpados), ojo seco, hiperemia ocular (ojos rojos), prurito

ocular (picor), artralgia (dolor articular) y nasofaringitis (inflamación de la nariz y la garganta). La lista completa de efectos secundarios comunicados sobre Lucentis puede consultarse en el prospecto (18,19).

En casos raros pueden aparecer endoftalmitis (infección interna del ojo), inflamación grave del ojo, lesión en la retina o catarata (opacidad del cristalino) después del tratamiento con Lucentis. Es importante tratar estos problemas lo antes posible. En el prospecto se explican los síntomas y las instrucciones sobre lo que debe hacerse si aparecen en un paciente. Como las inyecciones intravítreas pueden causar un aumento transitorio de la presión intraocular, el oftalmólogo lo comprobará después de la inyección y adoptará medidas correctoras si son necesarias.

Lucentis no debe usarse en pacientes hipersensibles (alérgicos) al ranibizumab o a cualquiera de los otros componentes. Tampoco debe administrarse en pacientes que tengan una infección en el ojo o en la zona circundante, o que presenten inflamación intraocular grave.

El estudio PRONTO, estudio de régimen variable de dosis, en el que un total de 40 pacientes recibieron dosis mensuales durante el primer trimestre de seguimiento, para posteriormente seguir controles mensuales. Si durante estos controles mensuales, alguno de los pacientes presentaba alguno de los siguientes criterios, se procedía a una nueva inyección intravítrea: pérdida de agudeza visual >5 letras junto con exudación retiniana observada en la tomografía por coherencia óptica, un incremento de 100 micras en grosor central de la retina, aparición de nueva hemorragia o neovascularización (fluorangiografía), e incremento o extensión de un desprendimiento de epitelio pigmentario. La eficacia obtenida en este estudio, ha sido similar a la de MARINA y ANCHOR, con una efectividad del 95%, y una media de 5,6 inyecciones año durante 2 años. Siete pacientes no necesitaron más inyecciones (20).

El estudio SAILOR, estudio diseñado para evaluar la seguridad de dosis diferentes de ranibizumab (0,3 mg-0,5 mg), administrado de manera mensual los tres primeros meses para posteriormente pasar a un régimen basado en criterios de retratamiento. Los resultados a un año han mostrado baja proporción de efectos secundario oculares y no oculares en ambos grupos. El riesgo de infartos es similar en ambas dosis de tratamiento a un año, lo que contrasta con los malos resultados obtenidos en un análisis que se realizó los 6 primeros meses donde dosis mayores parecían estar relacionadas con mayor riesgo de infartos. Lo que también ha demostrado es que pacientes con historia de infarto previo tienen mayor riesgo de presentar otro infarto en el grupo de 0,5 mg frente al de 0,3 mg, aunque el número de eventos cardiopatológicos fue pequeño.

Un gran número de pequeños estudios han proliferado en el campo de terapias combinadas; terapias en las que se promueve el efecto sinérgico de cada uno de los elementos que las componen; así los corticoides, consiguen regular los procesos inflamatorios agudos, reduciendo la fibrosis y el edema; la terapia fotodinámica busca la oclusión y regresión de las áreas de neovascularización; y los ANTI-VEGF, bloquean la angiogénesis en neovascularizaciones. De esta forma se busca una reducción en el número de tratamientos, reducir costes y posibles complicaciones.

Una de las combinaciones más estudiada es ranibizumab+TFD, y sobre ella versan varios estudios, como el estudio FOCUS , el PROTECT.Y el estudio SUMMIT. Otras combinaciones consisten en el uso de un ANTI-VEGF no selectivo inicialmente, para posteriormente mantener la mejora funcional con inhibidor selectivo, minimizando de esta los efectos cardiovasculares de los inhibidores no selectivos; sobre ello versa el estudio LEVEL (21).

El estudio FOCUS, estudió la comparación de la seguridad y eficacia de ranibizumab liofilizado + terapia fotodinámica frente a la terapia fotodinámica sola en el tratamiento de membranas neovasculares de predominio clásico. Con una población de 161 pacientes, los resultados a dos años tras modificaciones en el protocolo inicial muestran eficacia y seguridad en el tratamiento combinado de la Degeración Macular Relacionada a la Edad. Con

un 88% de pacientes que mantienen su agudeza visual, y un 25 % de pacientes que mejoran la misma en el tratamiento combinado, con significancia estadística frente a la TFD sola (21).

El estudio PROTECT , estudio abierto y multicéntrico, con una cohorte de 32 pacientes en los que se pretende valorar el uso combinado de Ranibizumab líquido (0,5mg9+ terapia fotodinámica en el tratamiento de las membranas neovasculares predominantemente clásicas y ocultas. Los resultados a los 4 meses fueron similares a los del estudio FOCUS, con un menor índice de inflamación gracias al uso del compuesto líquido (21,22).

En ambos estudios cabe destacar la carencia de un grupo control con tratamiento en monoterapia de ranibizumab, lo cual junto a la comparación de los resultados con los resultados del estudio ANCHOR, donde la combinación no necesariamente resulta en una mejor agudeza visual final pero si una reducción en la necesidad de retratamiento, hacen necesarios otros estudios en lo referente a esta combinación.

El estudio SUMMIT, es un estudio multicéntrico formado por MONT BLANC (Europa) y DENALI study (US), dos estudios prospectivos aleatorizados en los que se comparan la terapia combinada (Ranibizumab + terapia fotodinámica) frente la monoterapia con ranibizumab en el tratamiento de todos los tipos de membranas neovasculares. El objetivo de este estudio es demostrar la eficacia y seguridad de la terapia combinada frente a la monoterapia; y si la terapia combinada repercute en un número menor de retratamientos.

El estudio LEVEL, un estudio en fase IV con un tamaño poblacional de 1.000 pacientes que evalúa la capacidad del pegaptanib para mantener la mejoría de agudeza visual obtenida inicialmente con cualquiera de los tres ANTI-VEGF. Los resultados han mostrado una mejoría de la agudeza visual de más de 3 líneas en el 43% de los pacientes, y de estos el 90% mantiene dicha ganancia a los 9 meses; y la desaparición de exudación retiniana, junto con un mantenimiento del grosor macular medio (20,21,22).

Bajo los mismos fundamentos de la terapia combinada ha surgido el concepto de Triple Terapia Combinada. Una terapia en la que además de un ANTI-VEGF y la TFD, se añade un corticoide concomitante. El estudio RADICAL y TAPER, intentan valorar la eficacia y seguridad de la combinación Ranibizumab + TFD + Dexametasona.

El estudio RADICAL, estudio multicéntrico randomizado con muestra poblacional de 160 pacientes, que serán tratados con monoterapia de Ranibizumab, doble terapia y triple terapia. El objetivo es determinar si la doble o la triple terapia reducen el índice de retratamiento comparado con la monoterapia, logrando el mismo resultado. Actualmente se encuentra en fase de reclutamiento.

El estudio TAPER, estudio que actualmente se encuentra en fase de reclutamiento de pacientes que no hayan respondido a la monoterapia con Ranibizumab. En él se enfrentará la monoterapia frente a la triple terapia con el objetivo de demostrar la eficacia de la triple terapia en pacientes no respondedores a la monoterapia (21,22).

Otro estudio a destacar en lo referente a la Degeneración Macular Relacionada a la Edad y su tratamiento es el estudio CATT S, se trata de un estudio prospectivo que engloba un total de 1200 pacientes distribuidos en cuatro brazos: Ranibizumab mensual, Bevacizumab mensual, Ranibizumab mensual según necesidad y Bevacizumab según necesidad. El objetivo es demostrar si el Lucentis es más efectivo que el Avastin, y si tiene menos efectos secundarios.

Gran número de terapias experimentales han emergido desde el conocimiento de la patogenia de la Degeneración Macular relacionada a la Edad, todas ellas con el objetivo de bloquear la cadena de la neovascularización a distintos niveles: VEGF-Trap; la carboxyamino-triazolona, una molécula con efecto antiangiogénico; el inhibidor de la tirosin kinasa (PTK₇₈₇); moléculas de ácido ribonucleico de transferencia (siRNA); anti-PDGF y la escualamina, agente antineoplásico y antiangiogénico (20,21,22).

El Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) constató que Lucentis produce efectos secundarios, pero indicó que éstos se compensan por sus beneficios claramente demostrados que se mantienen durante un período de hasta 2 años. El Comité decidió que los beneficios de Lucentis son mayores que sus riesgos para el tratamiento de la Degeración Macular Relacionada a la Edad de tipo exudativa. Lucentis fue ligeramente más eficaz en los pacientes que recibieron la dosis de 0,5 mg y al no ser graves los efectos secundarios más frecuentes, el Comité recomendó que se concediera a esta dosis la autorización de comercialización (23).

1. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas de los pacientes tratados con Lucentis® (ranibizumab) por neovascularización coroidea secundaria a Degeneración Macular Relacionada a la Edad de tipo Exudativo en el Instituto de Oftalmología Fundación “Conde de Valenciana” durante el periodo enero del 2008 a junio del 2009?

2. JUSTIFICACIÓN

La Degeneración Macular Relacionada a la Edad de Tipo Exudativo es una enfermedad que afecta a la mácula caracterizada por neovascularización coroidea y cicatrización subretiniana la cual se presenta en personas mayores de 50 años de edad.

Se sabe que el uso de antiangiogénicos evita la progresión de la enfermedad ayudando a recuperar la visión perdida en un porcentaje significativo de pacientes. El 90% de los pacientes tratados con Lucentis® (ranibizumab) mantienen su agudeza visual durante un periodo de 12 meses.

El 34-40% de los pacientes presentaron una mejoría en la visión clínicamente significativa con una ganancia de 15 letras durante 12 meses.

Hasta el momento no existen estudios en población mestizo mexicana en donde se reporten las características clínicas de los pacientes tratados con Lucentis® (ranibizumab) por neovascularización coroidea secundaria a Degeneración Macular Relacionada a la Edad de tipo Exudativo.

3. OBJETIVO GENERAL

Determinar las características clínicas de los pacientes tratados con Lucentis® (ranibizumab) por neovascularización coroidea secundaria a Degeneración Macular Relacionada a la Edad de tipo Exudativo en el Instituto de Oftalmología Fundación “Conde de Valenciana” durante el periodo enero del 2008 a junio del 2009.

4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar el porcentaje de mujeres y hombres que fueron tratados con Lucentis® (ranibizumab) por neovascularización coroidea secundaria a Degeneración Macular Relacionada a la Edad de tipo Exudativo en el Instituto de Oftalmología Fundación “Conde de Valenciana” durante el periodo enero del 2008 a junio del 2009.
- Determinar el porcentaje de pacientes que presentaron inactivación de la neovascularización coroidea secundaria a Degeneración Macular Relacionada a la Edad de tipo Exudativo tratados con Lucentis® (ranibizumab) en el periodo enero del 2008 a junio del 2009 en el Instituto de Oftalmología Fundación “Conde de Valenciana”.
- Determinar la agudeza visual pre y postaplicación de Lucentis® (ranibizumab) de los pacientes con neovascularización coroidea secundaria a Degeneración Macular Relacionada a la Edad de tipo Exudativo durante el periodo enero del 2008 a junio del 2009 en el Instituto de Oftalmología Fundación “Conde de Valenciana”.

- Determinar el número de aplicaciones utilizadas de Lucentis® (ranibizumab) para lograr inactivación de la neovascularización coroidea secundaria a Degeneración Macular Relacionada a la Edad de tipo Exudativo en un periodo de 12 meses posterior a la aplicación.
- Determinar el número de semanas postaplicación en la que se presenta inactivación de la neovascularización coroidea secundaria a Degeneración Macular Relacionada a la Edad de tipo Exudativo.
- Determinar el porcentaje de pacientes con tratamiento previo Avastin® (bevacizumab).
- Determinar si existe una asociación entre la agudeza visual pre aplicación de Lucentis por ojo y la agudeza visual después de cada aplicación.

5. MATERIAL, PACIENTES Y METODOLOGÍA

5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Retrospectivo, observacional y descriptivo.

5.2. UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes atendidos en el Instituto de Oftamología Fundación “Conde de Valenciana” con diagnóstico de neovascularización coroidea secundaria a Degeneración Macular Relacionada a la Edad de tipo Exudativo confirmado por clínica y Angiografía Retiniana con fluoresceína que aceptaron la aplicación de Lucentis® (ranibizumab) en el periodo de enero del 2008 a junio del 2009.

5.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes con diagnóstico de neovascularización coroidea secundaria a Degeneración Macular Relacionada a la Edad de tipo

Exudativo confirmado por clínica y Angiografía Retiniana con fluoresceína.

- Pacientes con expediente electrónico completo.
- Pacientes que acudieron a revisión durante un periodo mínimo de 6 meses posterior a aplicación de Lucentis® (ranibizumab).
- Pacientes con tratamiento previo de antiangiogénico Avastin® (bevacizumab).
- Pacientes a los cuales se les realizó seguimiento con Angiografía Retiniana con fluoresceína a las 6 semanas posterior a la aplicación de Lucentis® (ranibizumab).

5.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes con expediente electrónico incompleto.
- Pacientes con diagnóstico de neovascularización secundaria a Degeneración Macular Relacionada a la Edad de tipo Exudativo y alguna otra patología ocular inflamatoria aguda/crónica o de tipo neovascular agregada.
- Pacientes con antecedente de cirugía ocular.
- Pacientes que no acudieron a revisión durante un periodo mínimo de 3 meses posterior a aplicación de Lucentis® (ranibizumab).

5.5. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Mal apego a tratamiento.
- Disminución de agudeza visual mayor de 3 líneas de la Cartilla de Snellen.
- Presión intraocular mayor de 30 mmHg posterior a aplicación de ranibizumab (“Lucentis”).
- Endoftalmitis.
- Desprendimiento de Retina Regmatógeno.
- Hemorragia subretiniana foveal.
- Agujero macular.

5.6. TIPO DE MUESTRA

No probabilística de casos consecutivos.

5.7. PLAN DE TABULACIÓN

Se utilizó prueba de significancia estadística T de Student para determinar las diferencias entre los grupos para las variables cuantitativas y el programa estadístico SPSS Versión 17.0 para análisis de resultados.

5.8. DEFINICIÓN DE VARIABLES

| Variable | Definición conceptual | Definición operacional | Escala | Unidad de Medida |
|--|--|---|--------------------------|-----------------------|
| Degeneración Macular Relacionada a la Edad de tipo Exudativo | Enfermedad que afecta a la Mácula caracterizada por neovascularización coroidea y cicatrización subretiniana. | Se realizara diagnostico clínico (líquido subretiniano, edema macular, hemorragias retinianas o subretinianas, exudación lipídica retiniana o subretiniana, , despegamiento del Epitelio pigmentario de la Retina, cicatriz disciforme) y por Angiografía Retiniana con Fluoresceína (hiperfluorescencia por fuga). | Cualitativa Nominal | Presencia Ausencia |
| Neovascularización coroidea | Crecimiento inapropiado de los vasos acompañado de infiltrado celular originado en la coroides con extensión por debajo de la retina a través de la Membrana de Bruch. | Se realiza diagnóstico con Angiografía Retiniana con fluoresceína presencia de fuga. | Cualitativa nominal | Presencia Ausencia |
| Activación de la neovascularización coroidea secundaria a Degeneración Macular Relacionada a la Edad | Presencia de neovascularización coroidea. | Presencia de datos de fuga por Angiografía Retiniana con fluoresceína y pérdida de una línea o más de la cartilla de Snellen. | Cualitativa nominal | Presencia Ausencia |
| Edad | Tiempo que una persona ha vivido desde el nacimiento | Edad en años en el momento del estudio | Cuantitativa Continua | Años |
| Sexo | Constitución orgánica que distingue masculino y femenino | Se registra en base al sexo de asignación social. | Cualitativa Nominal | masculino femenino |
| Diabetes Mellitus tipo 2 | Trastorno de la regulación de | Se realiza diagnóstico con síntomas de diabetes más | Cualitativa nominal | Sí No |

| | | | | |
|---------------------------------|---|--|------------------------------------|---|
| | secreción de insulina con un aumento en la producción de glucosa. | de concentración de glucosa sanguínea al azar ≥ 200 mg/dL o glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl o glucosa plasmática a las 2 hr ≥ 200 mg/dL durante una prueba de tolerancia a la glucosa. | | |
| Hipertensión Arterial Sistémica | Enfermedad crónica caracterizada por un aumento sostenido de presión arterial sistólica mayor de 140 mmHg y diastólica igual o mayor a 90 mmHg. | Presión Arterial Sistémica mayor de 140/90 mmHg. | Cualitativa Nominal | Sí No |
| Agudeza visual | Capacidad de discriminación visual de lejos y de cerca. | Se registra en base a la Cartilla de Snellen y se hace conversión a Log MAR. Escala basada en la progresión de la letra según un factor igual a 1.26X. | Cuantitativa nominal Log MAR | Números Decimales |
| Tabaquismo | Dependencia o adicción al tabaco | Consumo de tabaco en cualquier etapa de la vida. | Cualitativa nominal | Positivo Negativo |
| Ocupación | Actividad a la que una persona se dedica en un determinado tiempo | Actividad a la que se dedica una persona en el momento en el que se realizó el tratamiento. | Cualitativa nominal | Hogar, jubilado, campesino, herrero, relojero, etc. |

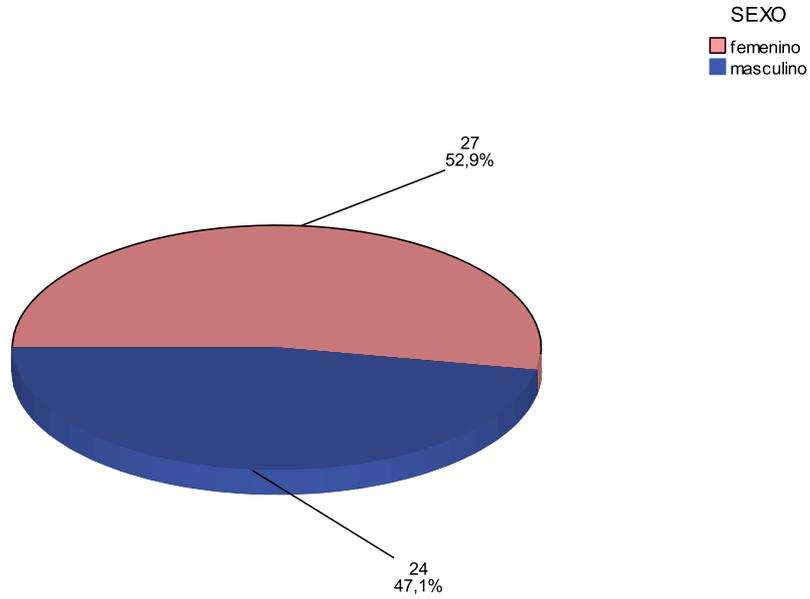
5.9. METODOLOGÍA

1. Revisión de 51 expedientes electrónicos completos de pacientes con diagnóstico de Neovascularización Coroidea secundaria a Degeneración Macular Relacionada a la Edad de tipo Exudativo tratados con Lucentis® (ranibizumab) en el periodo enero del 2008 a junio del 2009 en el Instituto de Oftalmología Fundación “Conde de Valenciana”.

2. Se revisaron 378 expedientes electrónicos de los cuales solo 51 cumplieron con los criterios de inclusión.
3. Captura de datos en el programa Excel: edad, sexo, enfermedades crónico degenerativas, tabaquismo, agudeza visual pre y postaplicación de medicamento, datos de actividad por angiografía con fluoresceína o tomografía de coherencia óptica, tratamiento previo con antiangiogénico, número total de aplicaciones de Lucentis® (ranibizumab), complicaciones secundarias a la aplicación de Lucentis® (ranibizumab), semanas de seguimiento.

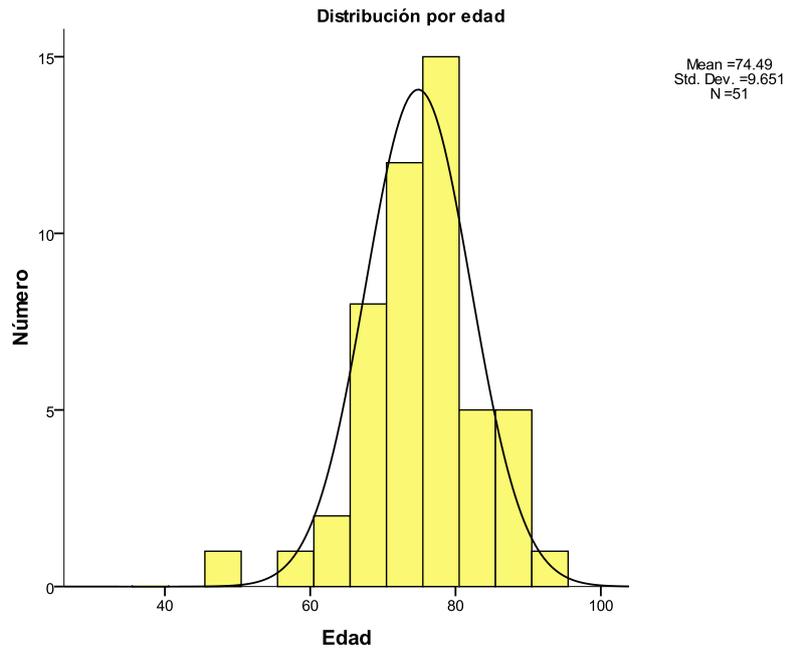
6. RESULTADOS

Gráfica 1. Distribución por sexo



Gráfica 1. Distribución por sexo

En la gráfica 1 se muestra el porcentaje de distribución por sexo en donde el 52.9% son mujeres y el 47.1% son hombres de un total de 51 pacientes estudiados.



Gráfica 2. Distribución por edad

El promedio de edad fue de 74.49 años con una desviación estándar de ± 9.65 años. El paciente más joven presentó una edad de 50 años y el de mayor edad fue de 93 años.

Distribución por edad

| | | |
|---------------------|---------|-------|
| N | Validez | 51 |
| Media | | 74.49 |
| Mediana | | 76.00 |
| Moda | | 77 |
| Desviación Estándar | | 9.651 |
| Mínimo | | 50 |
| Máximo | | 93 |
| Percentiles | 25 | 70.00 |
| | 50 | 76.00 |
| | 75 | 80.00 |

HAS

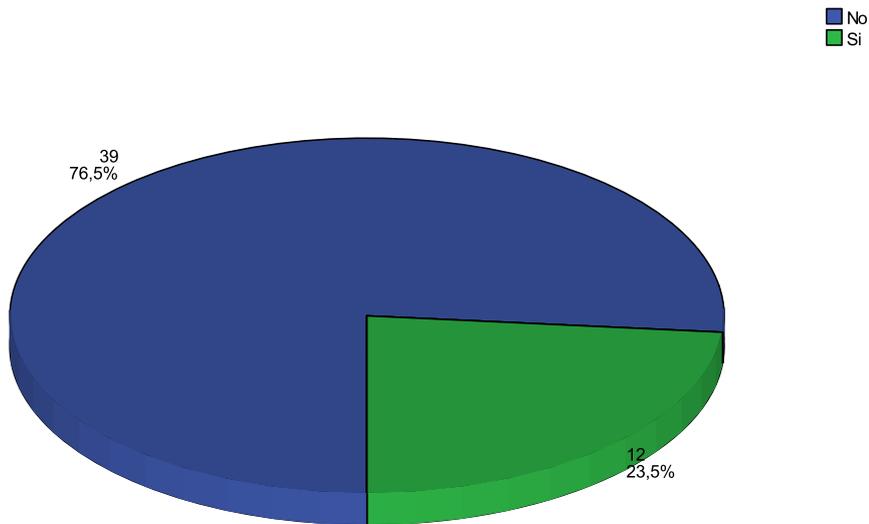
| | Frecuencia | % |
|-------|------------|-------|
| no | 27 | 52.9 |
| si | 24 | 47.1 |
| Total | 51 | 100.0 |

DM2

| | Frecuencia | % |
|-------|------------|-------|
| no | 37 | 72.5 |
| si | 14 | 27.5 |
| Total | 51 | 100.0 |

El 47.1% (24) de los pacientes estudiados padecían Hipertensión Arterial Sistémica, mientras que el 27.5% (14) tenían diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2.

Distribución por Tabaquismo



Gráfica 3. Distribución por tabaquismo

Tabaquismo

| | | Frecuencia | % |
|-------|-------|------------|-------|
| Valid | No | 39 | 76.5 |
| | Si | 12 | 23.5 |
| | Total | 51 | 100.0 |

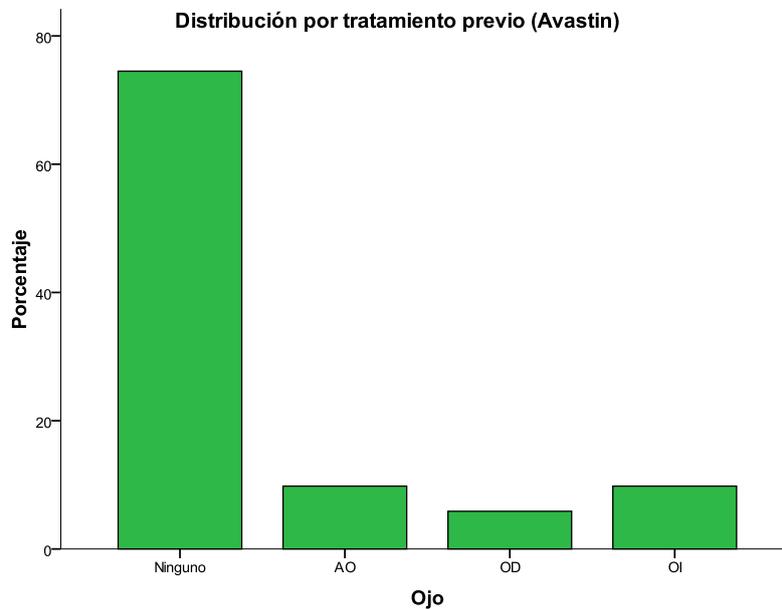
En la gráfica 3 se muestra que el 23.5% (12) de los pacientes presentaron tabaquismo.

Tratamiento previo con Avastin (bevacizumab)

| | Frecuencia | % |
|-------|------------|-------|
| no | 38 | 74.5 |
| si | 13 | 25.5 |
| Total | 51 | 100.0 |

Tabla 2. Distribución por tratamiento previo con Avastin (bevacizumab)

En la tabla 2 se observa que el 25.5% (13) tuvieron tratamiento previo con Avastin.

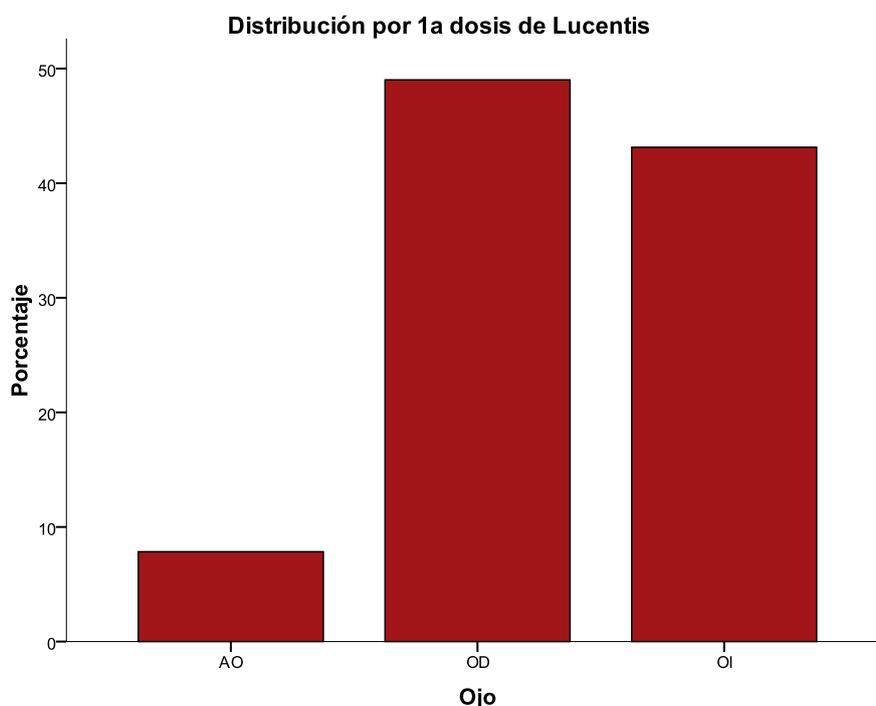


Gráfica 4. Distribución por ojo de tratamiento previo de Avastin

Distribución por ojo de tratamiento previo de Avastin

| | Frecuencia | % |
|-------|------------|-------|
| No | 38 | 74.5 |
| AO | 5 | 9.8 |
| OD | 3 | 5.9 |
| OI | 5 | 9.8 |
| Total | 51 | 100.0 |

En la gráfica 4 se muestra que el 9.8 % (5) tuvieron tratamiento previo con Avastin en ojo izquierdo, el 5.9% (3) en ojo derecho y el 9.8% (5) recibieron tratamiento en ambos ojos.

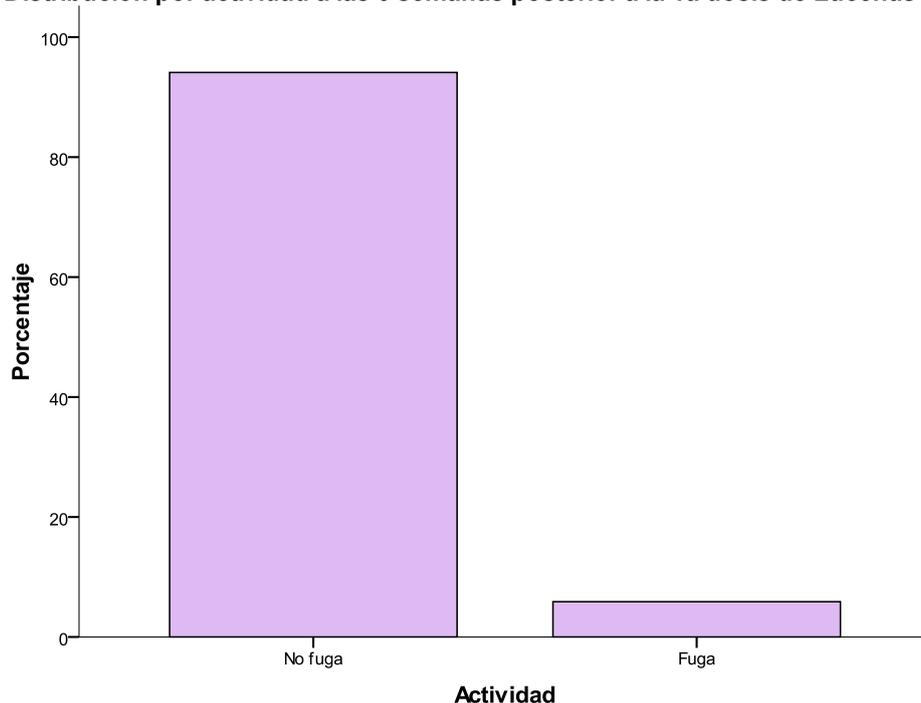


Gráfica 5. Distribución por aplicación de primera dosis de Lucentis.

| | Frecuencia | % |
|-------|------------|-------|
| AO | 4 | 7.8 |
| OD | 25 | 49.0 |
| OI | 22 | 43.1 |
| Total | 51 | 100.0 |

A los 51 pacientes incluidos en el estudio se le aplicó Lucentis 1ª dosis de los cuales el 49% (25) fueron a ojo derecho, 43.1% (22) correspondieron a ojo izquierdo y el 7.8% (4) fue en ambos ojos la aplicación como se observa en la gráfica número 5.

Distribución por actividad a las 6 semanas posterior a la 1a dosis de Lucentis

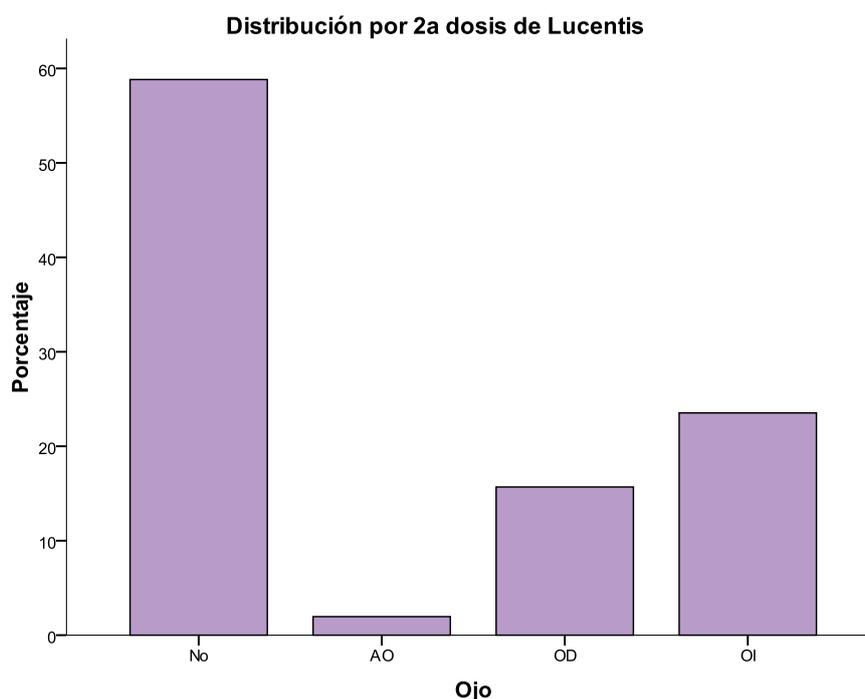


Gráfica 6. Distribución por actividad diagnosticada por Angiografía retiniana con fluoresceína a las 6 semanas posterior a la primera aplicación de Lucentis.

| | Frecuencia | % |
|-------|------------|-------|
| No | 46 | 90.19 |
| Sí | 5 | 9.8 |
| Total | 51 | 100.0 |

En esta gráfica se puede observar que el 9.8% (5) de los pacientes a los cuales se les aplicó Lucentis presentaron actividad a las 6 semanas posterior a la primera aplicación de antiangiogénico diagnosticada por Angiografía retiniana con Fluoresceína y clínica.

Dos de los pacientes que a las 6 semanas no presentaron datos de actividad a los 4 meses posterior a la aplicación presentaron datos de actividad por Angiografía retiniana con fluoresceína.



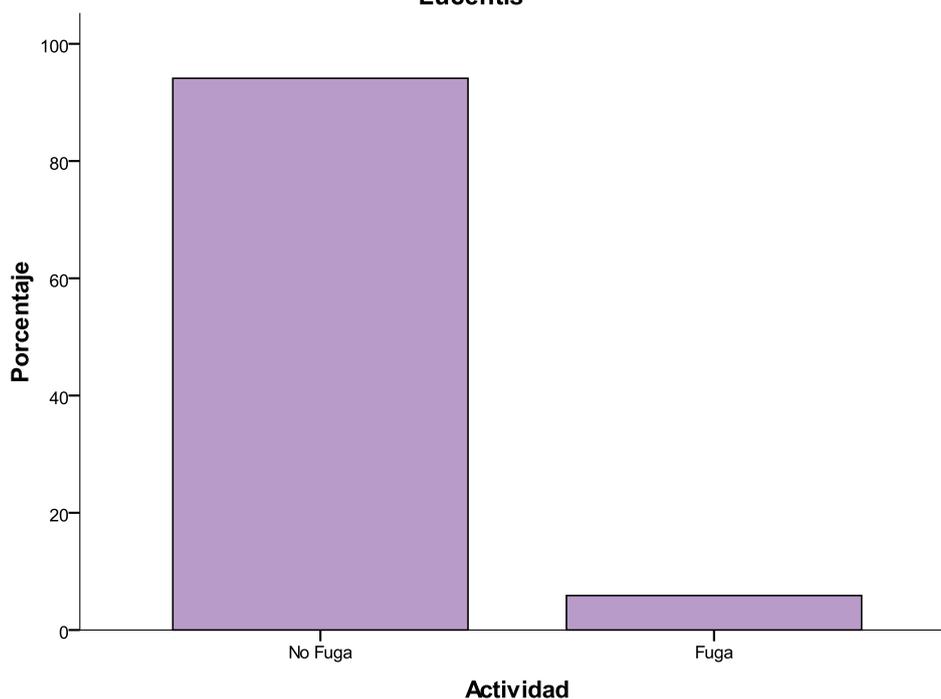
Gráfica 7. Distribución por ojo de aplicación de 2ª dosis de Lucentis.

| | Frecuencia | % |
|-------|------------|-------|
| No | 30 | 58.8 |
| AO | 1 | 2.0 |
| OD | 8 | 15.7 |
| OI | 12 | 23.5 |
| Total | 51 | 100.0 |

En la gráfica número 7 se muestra que 15.7% (8) se aplicó 2ª dosis de Lucentis en ojo derecho, el 23.5% (12) en ojo izquierdo y el 2% (1) en ambos ojos.

Se decidió la aplicación de la segunda dosis de Lucentis en aquellos pacientes que presentaron unos de los siguientes criterios: 1) datos de actividad (fuga) por angiografía retiniana con fluoresceína, pérdida de visión de 1 línea de cartilla de Snellen, o visión peor de 20/200 (si es que la visión era mejor a este rango).

Distribución por actividad a las 6 semanas posterior a la 2a aplicación de Lucentis

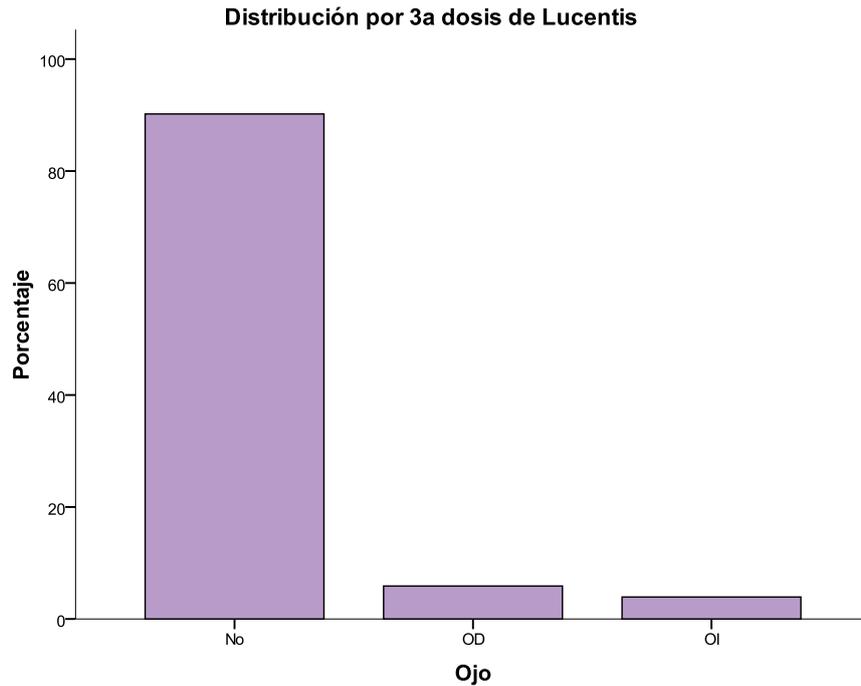


Gráfica 8. Distribución por actividad diagnosticada por Angiografía retiniana con fluoresceína a las 6 semanas posterior a la segunda aplicación de Lucentis.

Distribución por actividad diagnosticada por Angiografía retiniana con fluoresceína a las 6 semanas posterior a la segunda aplicación de Lucentis.

| | Frecuencia | % |
|----------|------------|-------|
| Valid no | 48 | 94.1 |
| si | 3 | 5.9 |
| Total | 51 | 100.0 |

En la gráfica número 8 se muestra que el 5.9% (5) de los pacientes a los cuales se les aplicó Lucentis presentaron actividad a las 6 semanas posterior a la segunda aplicación de antiangiogénico diagnosticada por Angiografía retiniana con Fluoresceína y clínica.



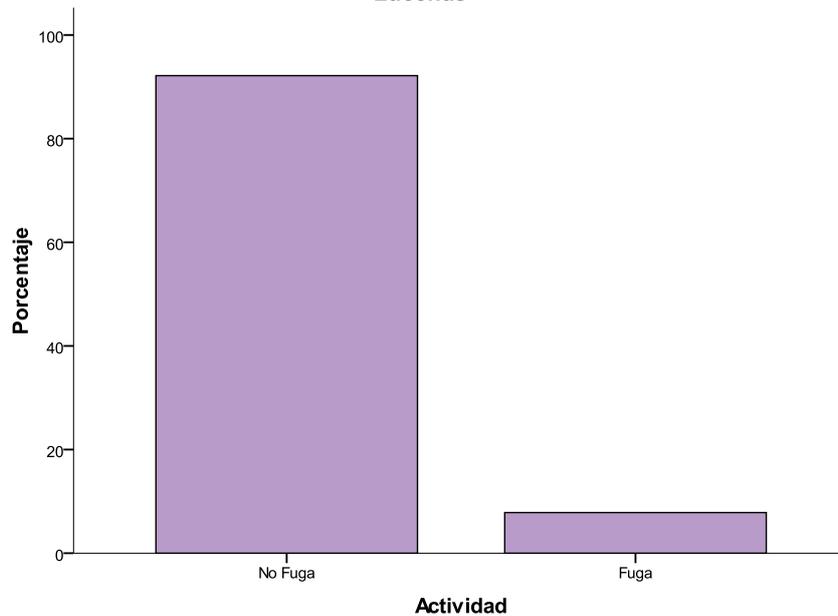
Gráfica 9. Distribución por ojo de aplicación de 3ª dosis de Lucentis.

| | Frecuencia | % |
|-------|------------|-------|
| no | 46 | 90.2 |
| OD | 3 | 5.9 |
| OI | 2 | 3.9 |
| Total | 51 | 100.0 |

En la gráfica anterior se observa que 5.9% (3) se aplicó 3ª dosis de Lucentis en ojo derecho y el 3.9% (2) en ojo izquierdo.

Se decidió la aplicación de la tercera dosis de Lucentis en aquellos pacientes que presentaron unos de los siguientes criterios: 1) datos de actividad (fuga) por angiografía retiniana con fluoresceína, pérdida de visión de 1 línea de cartilla de Snellen, o visión peor de 20/200 (si es que la visión era mejor a este rango).

Distribución por actividad a las 6 semanas posterior a la 3a aplicación de Lucentis

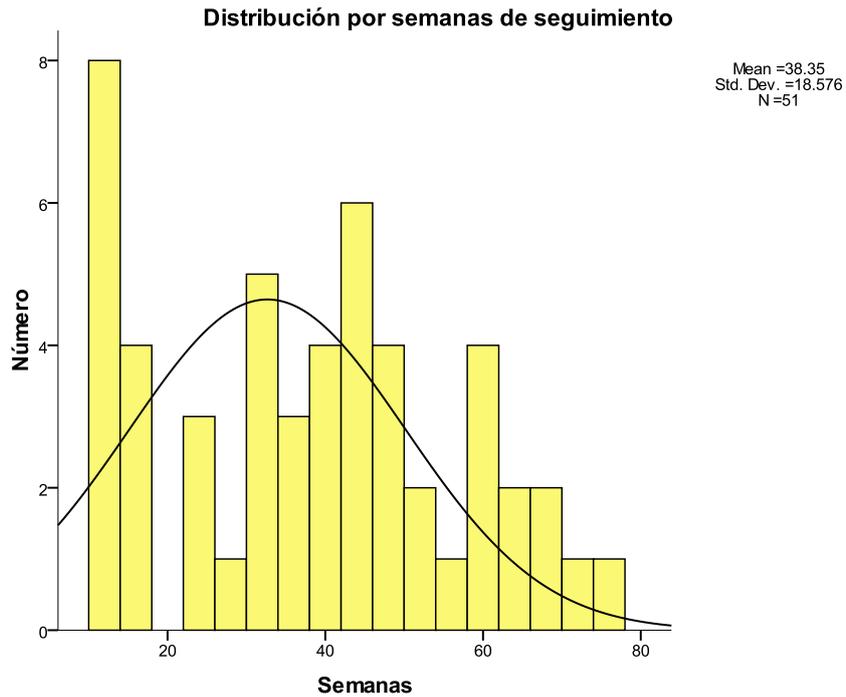


Gráfica 10. Distribución por actividad diagnosticada por Angiografía retiniana con fluoresceína a las 6 semanas posterior a la tercera aplicación de Lucentis.

| | Frecuencia | % |
|---------|------------|-------|
| No fuga | 47 | 92.2 |
| fuga | 4 | 7.8 |
| Total | 51 | 100.0 |

En la gráfica número 10 se muestra que el 7.8% (4) de los pacientes a los cuales se les aplicó Lucentis presentaron actividad a las 6 semanas posterior a la tercera aplicación de antiangiogénico diagnosticada por Angiografía retiniana con Fluoresceína y clínica.

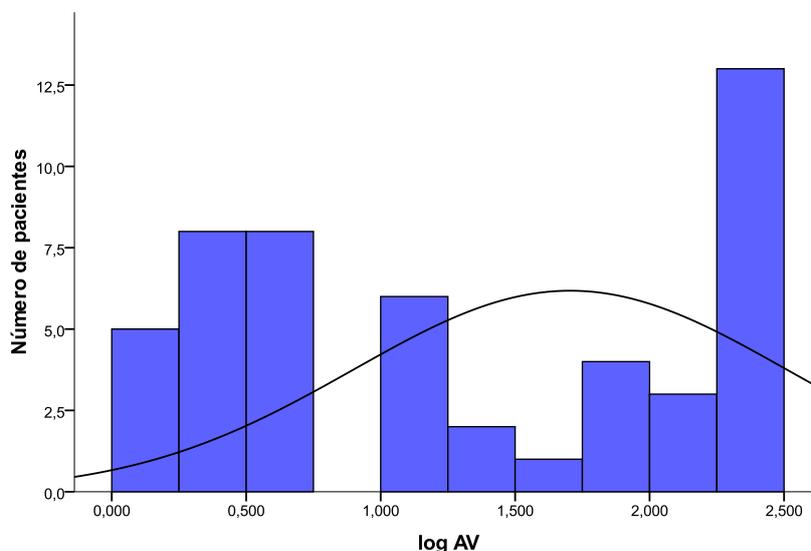
Solo un paciente requirió una 4ª dosis de Lucentis a los 2 meses posteriores a la tercera aplicación de antiangiogénico teniendo un seguimiento de 40 semanas.



| | | |
|---------------------|---------|--------|
| N | Validez | 51 |
| Media | | 38.35 |
| Mediana | | 40.00 |
| Moda | | 12 |
| Desviación Estándar | | 18.576 |
| Mínimo | | 12 |
| Máximo | | 76 |
| Percentiles | 25 | 24.00 |
| | 50 | 40.00 |
| | 75 | 52.00 |

El promedio de semanas de seguimiento fue de 38.35 semanas. Hasta el 25% de los pacientes tuvieron un seguimiento de 24 semanas, el 50% lo tuvieron hasta las 40 semanas y el 75% a las 52 semanas. Doce fueron las semanas que se tuvieron como mínimo de seguimiento y 76 semanas como máximo.

Agudeza Visual OD previa al tratamiento con Lucentis

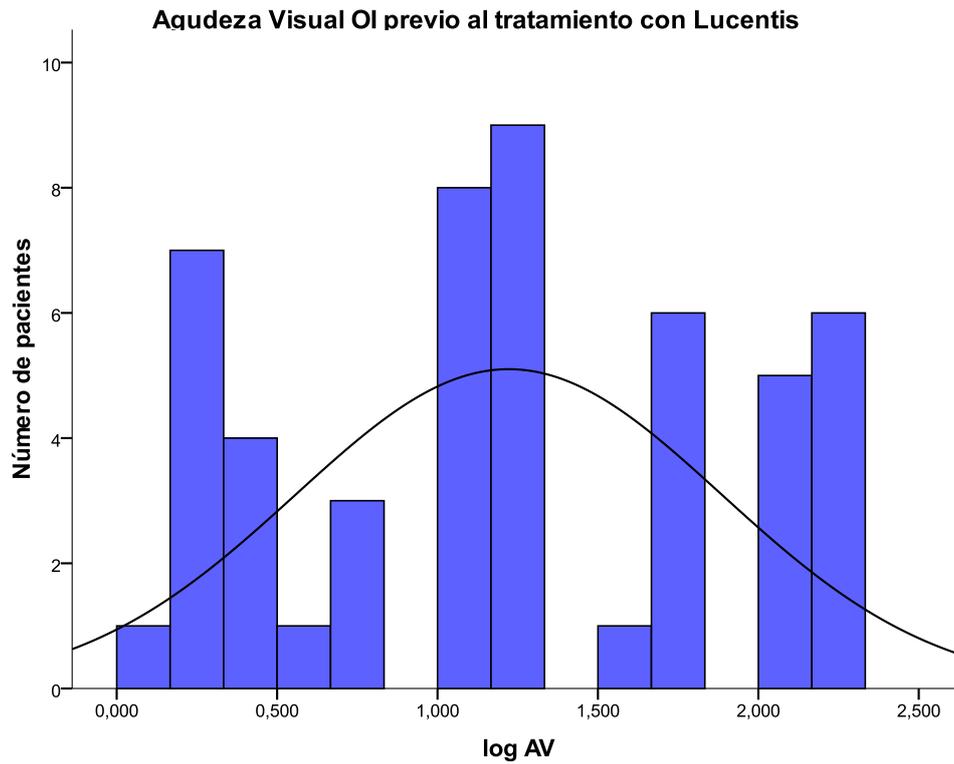


Gráfica 10. Distribución por Agudeza visual de ojo derecho previa a tratamiento con Lucentis

Distribución por Agudeza visual de ojo derecho previa a tratamiento con Lucentis

| | | |
|------------------------|---------|-----------------|
| N | Validez | 50 |
| Media | | 1,25606(20/300) |
| Mediana | | 1,08805 |
| Moda | | 2,301 |
| Desviación Estándar | | ,816983 |
| Skewness | | ,109 |
| Std. Error of Skewness | | ,337 |
| Kurtosis | | -1,622 |
| Std. Error of Kurtosis | | ,662 |
| Mínimo | | 0 |
| Máximo | | 2,301(1/200) |
| Percentiles | 25 | ,47712(20/60) |
| | 50 | 1,08805(20/200) |
| | 75 | 2,30103(1/200) |

En la gráfica número 10 se muestra que el 25% de los pacientes presentaron una agudeza visual de ojo derecho previa a tratamiento de Lucentis de 20/60, el 50% fue de 20/200 y el 75% fue de 1/200.

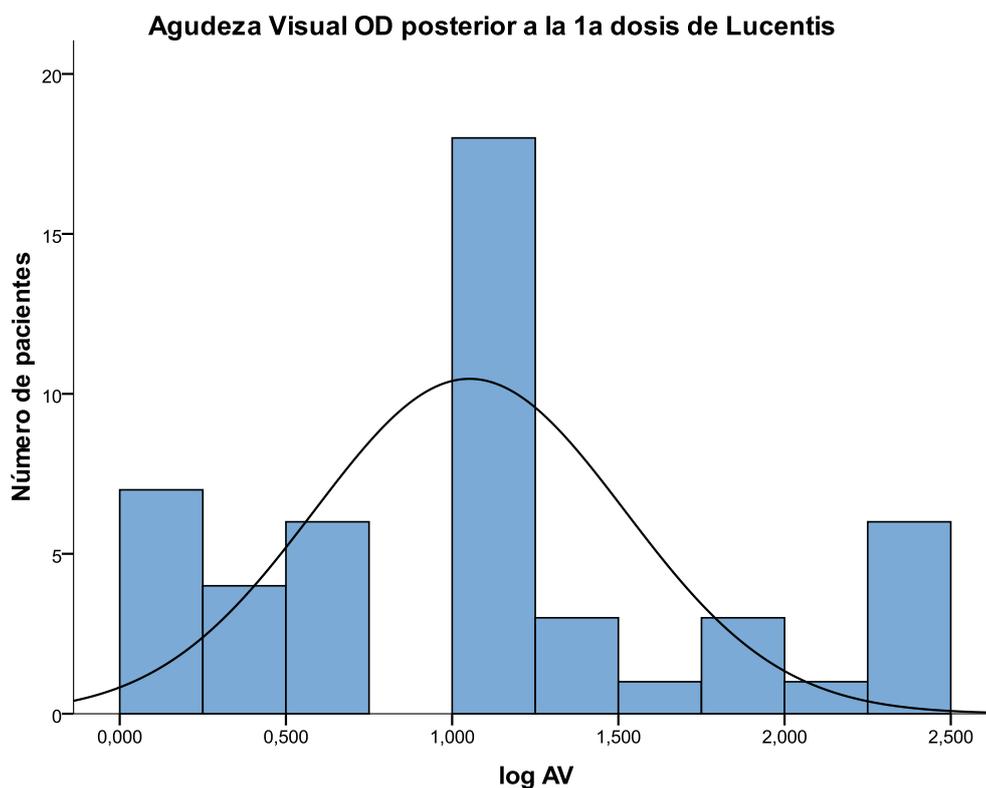


Gráfica 11. Distribución por Agudeza visual de ojo izquierdo previa a tratamiento con Lucentis

Distribución por Agudeza visual de ojo
izquierdo previa a tratamiento con Lucentis

| | | |
|------------------------|-------|-----------------|
| N | Valid | 51 |
| Media | | 1,21630 |
| Mediana | | 1,17609 |
| Moda | | 1,000 |
| Desviación Estándar | | ,682904 |
| Skewness | | ,109 |
| Std. Error of Skewness | | ,333 |
| Kurtosis | | -1,198 |
| Std. Error of Kurtosis | | ,656 |
| Mínimo | | ,097 |
| Máximo | | 2,301 |
| Percentil 25 | | ,54407(20/70) |
| es | 50 | 1,17609(20/300) |
| | 75 | 1,82391(3/200) |

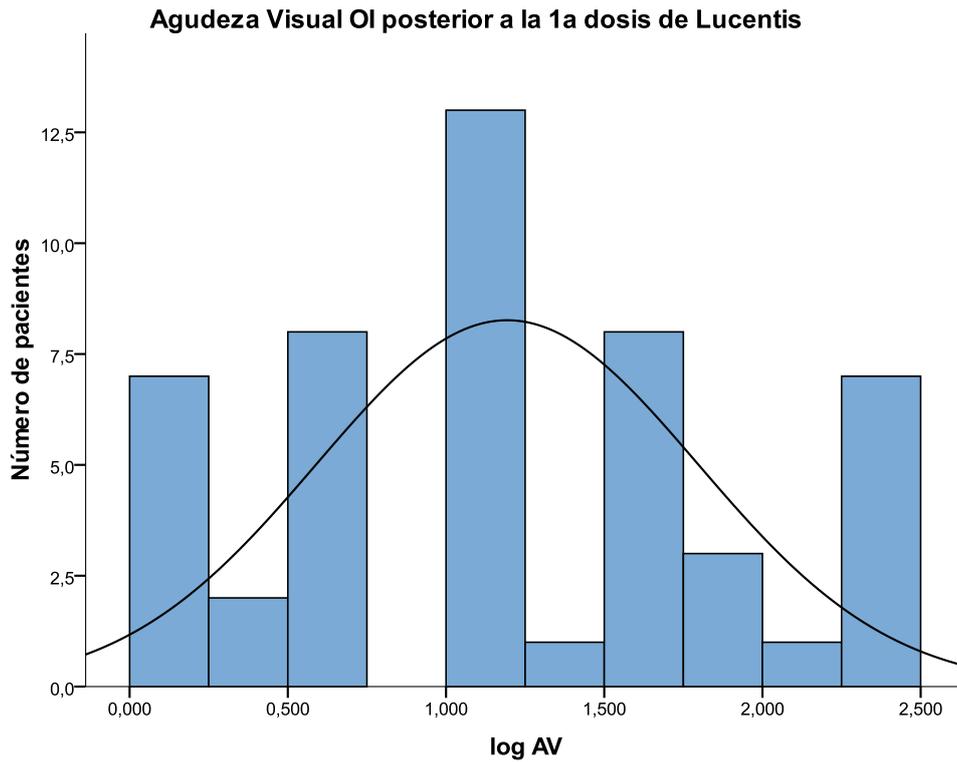
En la gráfica anterior se muestra que el 25% de los pacientes presentaron una agudeza visual de ojo izquierdo previa a tratamiento de Lucentis de 20/70, el 50% fue de 20/300 y el 75% fue de 3/200.



Gráfica 12. Distribución por Agudeza visual de ojo derecho posterior a aplicación de primera dosis de Lucentis

| | | |
|------------------------|---------|-----------------|
| N | Validez | 49 |
| Mediana | | 1,04125 |
| Media | | 1,00000 |
| Moda | | 1,000 |
| Desviación Estándar | | ,675930 |
| Skewness | | ,493 |
| Std. Error of Skewness | | ,340 |
| Kurtosis | | -,485 |
| Std. Error of Kurtosis | | ,668 |
| Mínimo | | ,000 |
| Máximo | | 2,301 |
| Percentiles | 25 | ,54407(20/70) |
| | 50 | 1,00000(20/200) |
| | 75 | 1,37848(9/200) |

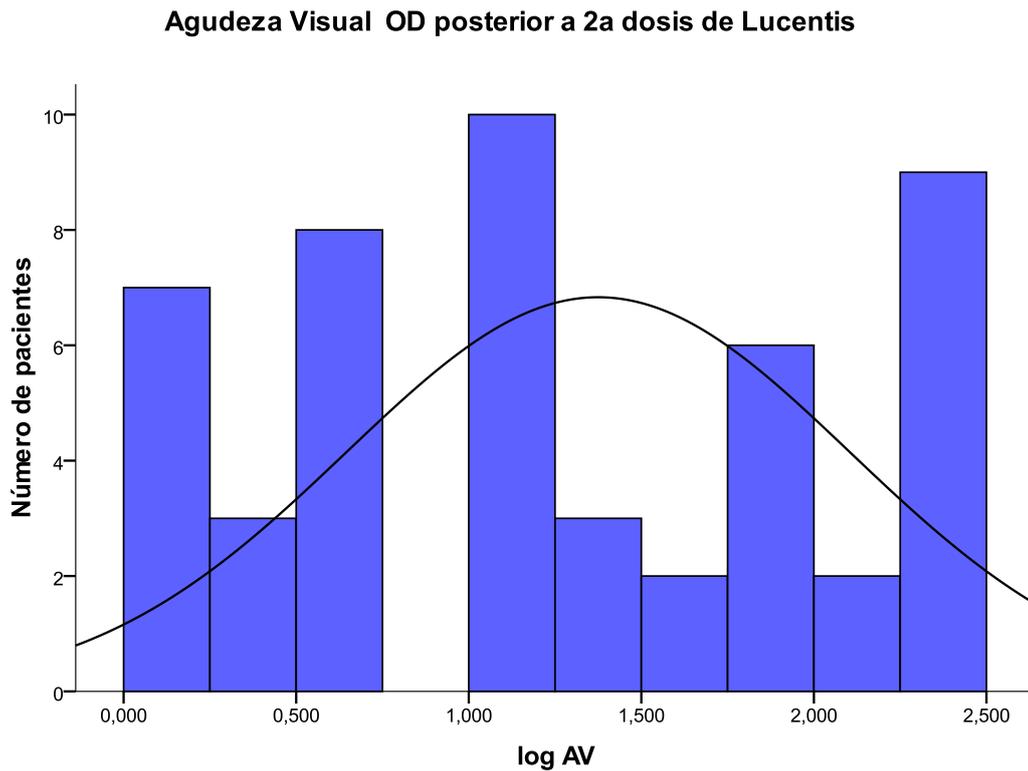
En la gráfica 12 se muestra que el 25% de los pacientes presentaron una agudeza visual de ojo derecho posterior aplicación de primera dosis de Lucentis de 20/70, el 50% fue de 20/200 y el 75% fue de 9/200.



Gráfica 13. Distribución por Agudeza visual de ojo derecho posterior a aplicación de primera dosis de Lucentis

| | | |
|------------------------|---------|-----------------|
| N | Validez | 50 |
| Media | | 1,14997 |
| Mediana | | 1,00000 |
| Moda | | 1,000 |
| Desviación Estándar | | ,715352 |
| Skewness | | ,171 |
| Std. Error of Skewness | | ,337 |
| Kurtosis | | -1,081 |
| Std. Error of Kurtosis | | ,662 |
| Mínimo | | ,000 |
| Máximo | | 2,301 |
| Percentiles | 25 | ,54407(20/70) |
| | 50 | 1,00000(20/200) |
| | 75 | 1,69897(4/200) |

En la gráfica 13 se muestra que el 25% de los pacientes presentaron una agudeza visual de ojo izquierdo posterior aplicación de primera dosis de Lucentis de 20/70, el 50% fue de 20/200 y el 75% fue de 4/200.

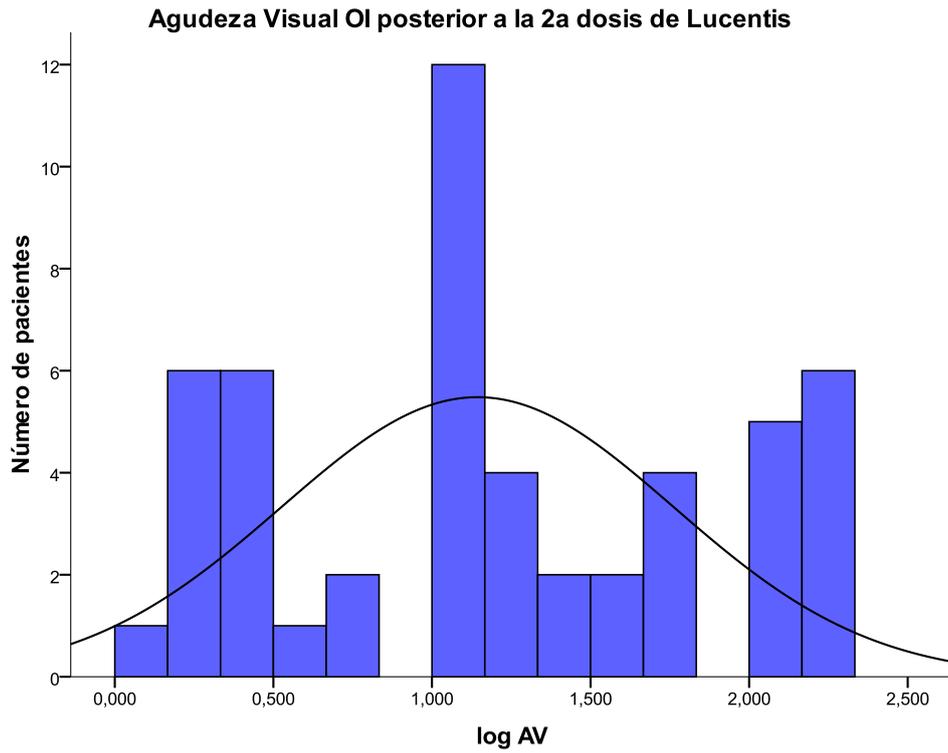


Gráfica 14. Distribución por Agudeza visual de ojo derecho posterior a aplicación de segunda dosis de Lucentis

Distribución por Agudeza visual de ojo derecho posterior a aplicación de segunda dosis de Lucentis

| | | |
|------------------------|---------|--------------------|
| N | Validez | 50 |
| Media | | 1,21053 |
| Mediana | | 1,00000 |
| Moda | | 1,000 ^a |
| Desviación Estándar | | ,745556 |
| Skewness | | ,133 |
| Std. Error of Skewness | | ,337 |
| Kurtosis | | -1,271 |
| Std. Error of Kurtosis | | ,662 |
| Mínimo | | ,000 |
| Máximo | | 2,301 |
| Percentiles | 25 | ,67474(20/100) |
| | 50 | 1,00000(20/200) |
| | 75 | 1,82391(3/200) |

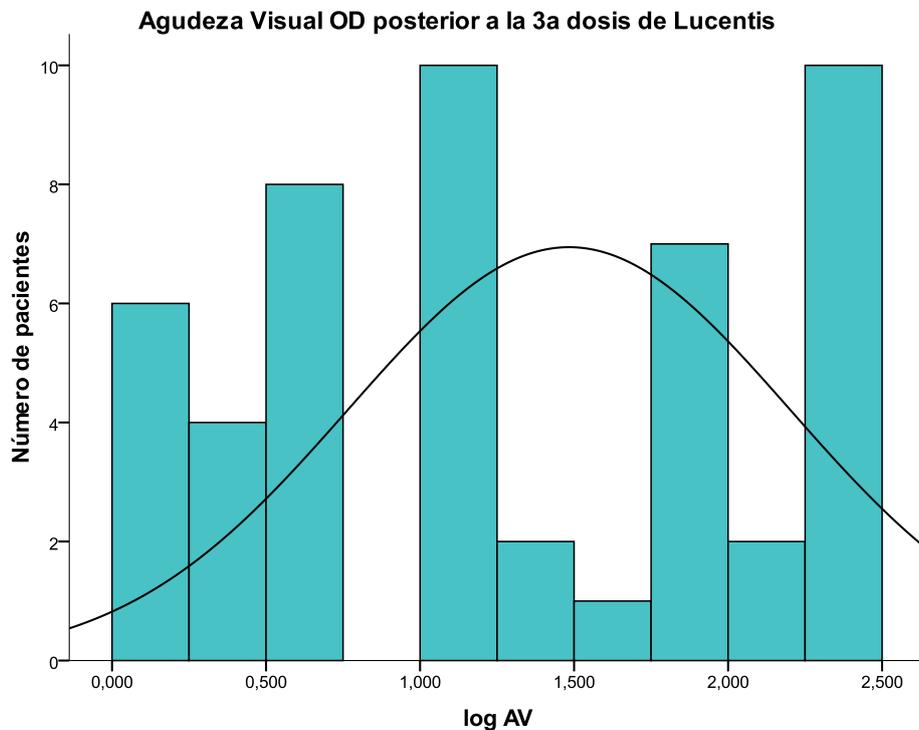
En la gráfica 14 se muestra que el 25% de los pacientes presentaron una agudeza visual de ojo derecho posterior aplicación de segunda dosis de Lucentis de 20/100, el 50% fue de 20/200 y el 75% fue de 3/200.



Gráfica 15. Distribución por Agudeza visual de ojo derecho posterior a aplicación de segunda dosis de Lucentis

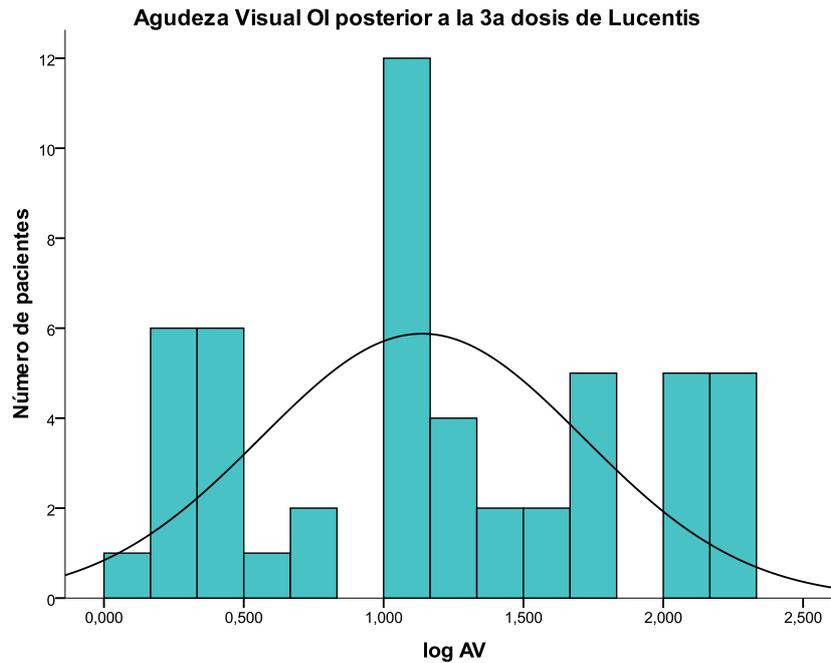
| | | |
|------------------------|---------|-----------------|
| N | Validez | 51 |
| Media | | 1,18858 |
| Mediana | | 1,00000 |
| Moda | | 1,000 |
| Desviación Estándar | | ,677299 |
| Skewness | | ,235 |
| Std. Error of Skewness | | ,333 |
| Kurtosis | | -1,152 |
| Std. Error of Kurtosis | | ,656 |
| Mínimo | | ,097 |
| Máximo | | 2,301 |
| Percentiles | 25 | ,47712(20/60) |
| | 50 | 1,00000(20/200) |
| | 75 | 1,82391(3/200) |

En la gráfica 15 se muestra que el 25% de los pacientes presentaron una agudeza visual de ojo izquierdo posterior aplicación de segunda dosis de Lucentis de 20/60, el 50% fue de 20/200 y el 75% fue de 3/200.



Gráfica 16. Distribución por Agudeza visual de ojo derecho posterior a aplicación de tercera dosis de Lucentis

En la gráfica 16 se observa que el 25% de los pacientes presentaron una agudeza visual de ojo derecho posterior aplicación de tercera dosis de Lucentis de 20/100, el 50% fue de 20/200 y el 75% fue de 3/200.



Gráfica 17. Distribución por Agudeza visual de ojo izquierdo posterior a aplicación de tercera dosis de Lucentis

| | | |
|------------------------|---------|-----------------|
| N | Validez | 51 |
| | | 0 |
| Media | | 1,17433 |
| Mediana | | 1,00000 |
| Moda | | 1,000 |
| Desviación estándar | | ,666133 |
| Skewness | | ,203 |
| Std. Error of Skewness | | ,333 |
| Kurtosis | | -1,115 |
| Std. Error of Kurtosis | | ,656 |
| Mínimo | | ,097 |
| Máximo | | 2,301 |
| Percentiles | 25 | ,47712(20/60) |
| | 50 | 1,00000(20/200) |
| | 75 | 1,69897(4/200) |

En la gráfica 17 se observa que el 25% de los pacientes presentaron una agudeza visual de ojo izquierdo posterior aplicación de tercera dosis de Lucentis de 20/60, el 50% fue de 20/200 y el 75% fue de 4/200.

Se realizó prueba T de Student de muestras pareadas para evaluar si existieron diferencias entre la agudeza visual antes y después del tratamiento.

| | Diferencias | | | | | T | df | Significativa |
|------------------------------------|-------------|---------------------|----------------|----------------------------|---------|-------|----|---------------|
| | Media | Desviación Estándar | S. Error Media | 95% Intervalo de Confianza | | | | |
| | | | | Mínimo | Máximo | | | |
| P 1 antes - después de 1a dosis OD | ,240441 | ,709293 | ,101328 | ,036708 | ,444174 | 2,373 | 48 | ,022 |

Existe una diferencia estadísticamente significativa entre la agudeza visual de ojo derecho antes y después de la primera dosis de Lucentis, con una diferencia de medias de 0.240, con intervalos de confianza de 0.036 a 0.444 y una p de 0.022 (significativa).

| | Diferencias | | | | | T | df | Significativa |
|--------------------------------|-------------|---------------------|----------------|----------------------------|---------|------|----|---------------|
| | Media | Desviación Estándar | S. Error Media | 95% Intervalo de Confianza | | | | |
| | | | | Mínima | Máximo | | | |
| P1 antes - después 1a dosis OI | ,050660 | ,617532 | ,087332 | -,124841 | ,226161 | ,580 | 49 | ,565 |

No existe una diferencia estadísticamente significativa entre la agudeza visual del ojo izquierdo, antes y después del tratamiento con Lucentis, con una diferencia de medias de 0.0506, con intervalos de confianza del 95% de -0.1248 a 0.2261, con una p de 0.565 (no significativa).

| | Diferencias | | | | | t | df | Significativa |
|-----------------------------------|-------------|---------------------|---------------|----------------------------|---------|------|----|---------------|
| | Media | Desviación Estándar | S.Error Media | 95% Intervalo de Confianza | | | | |
| | | | | Mínimo | Máximo | | | |
| P1 antes - después 2a dosis OD | ,045529 | ,447397 | ,063272 | -,081620 | ,172678 | ,720 | 49 | ,475 |

No existe diferencia estadísticamente significativa entre la agudeza visual antes y después de la 2ª dosis de Lucentis en ojo derecho, con una diferencia de medias de 0.0455, intervalos de confianza del 95% de -0.0816 a 0.17267, con una p de 0.475 (no significativa)

| | Diferencias | | | | | t | df | Significativa |
|------------------------------------|-------------|---------------------|----------------|----------------------------|---------|------|----|---------------|
| | Media | Desviación Estándar | S. Error Media | 95% Intervalo de Confianza | | | | |
| | | | | Mínimo | Máximo | | | |
| P 1 antes - después 2a dosis OI | ,027720 | ,538277 | ,075374 | -,123673 | ,179113 | ,368 | 50 | ,715 |
| | | | | | | | | |

No existe diferencia estadísticamente significativa entre la agudeza visual antes y después de la 2ª dosis de Lucentis en ojo izquierdo, con una diferencia de medias de 0.0277, intervalos de confianza del 95% de -0.1236 a 0.1791, con una p de 0.715 (no significativa).

Seguimiento de pacientes

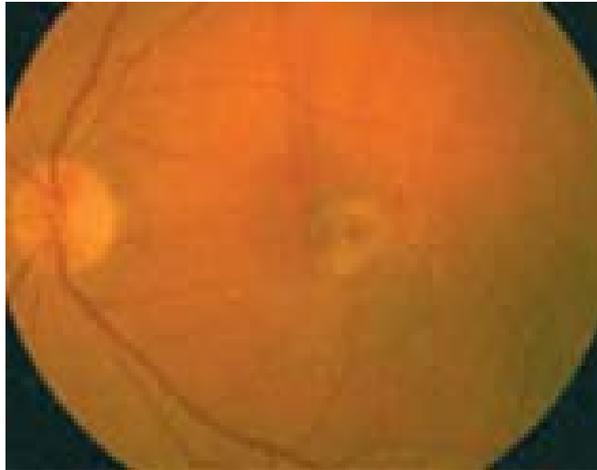


Figura 1A. Foto clínica de ojo izquierdo de paciente de sexo femenino de 69 años de edad con diagnóstico de Neovascularización Coroidea secundaria a la Edad de tipo Exudativo pre aplicación de Lucentis con agudeza visual 20/100.



Figura 1B. Foto clínica de ojo izquierdo de angiografía retiniana con fluoresceína de paciente de sexo femenino de 69 años de edad con hiperfluorescencia por fuga pre aplicación de Lucentis con agudeza visual 20/100.

Seguimiento de pacientes

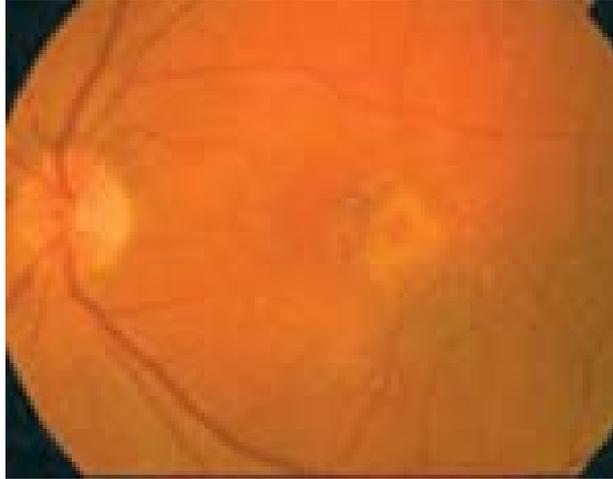


Figura 2A. Foto clínica de ojo izquierdo de paciente de sexo femenino de 69 años de edad con diagnóstico de Neovascularización Coroidea secundaria a la Edad de tipo Exudativo posterior a la 1ª aplicación de Lucentis con agudeza visual 20/80.



Figura 2B. Foto clínica de ojo izquierdo de angiografía retiniana con fluoresceína de paciente de sexo femenino de 69 años de edad con hiperfluorescencia por fuga posterior a la 1ª aplicación de Lucentis con agudeza visual 20/80.

Seguimiento de pacientes

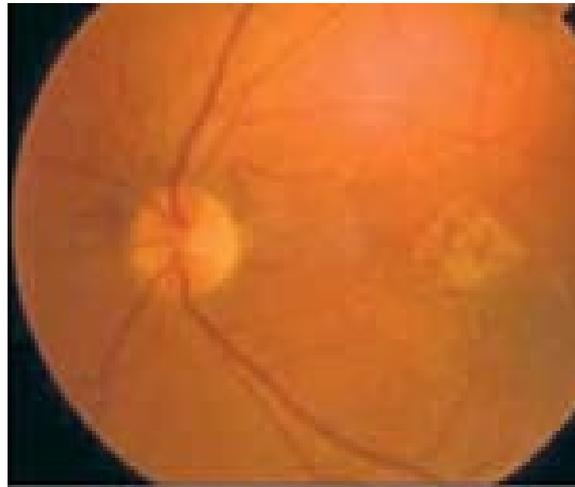


Figura 3A. Foto clínica de ojo izquierdo de paciente de sexo femenino de 69 años de edad con diagnóstico de Neovascularización Coroidea secundaria a la Edad de tipo Exudativo posterior a la 2ª aplicación de Lucentis con agudeza visual 1/200.

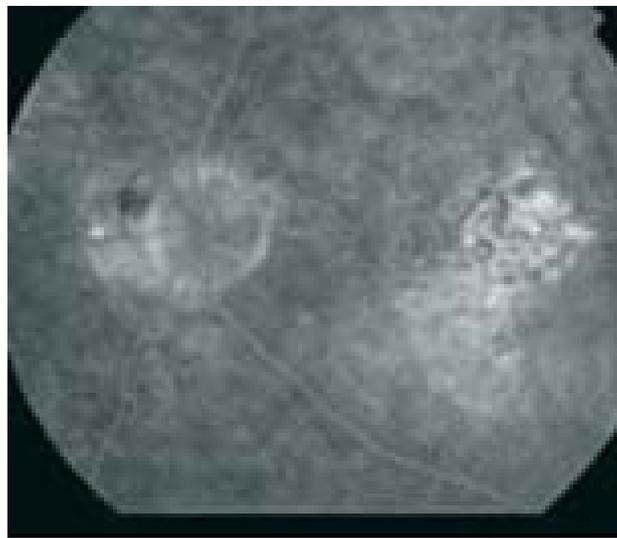


Figura 3B. Foto clínica de ojo izquierdo de angiografía retiniana con fluoresceína de paciente de sexo femenino de 69 años de edad con hiperfluorescencia por transmisión coroidea posterior a la 2ª aplicación de Lucentis con agudeza visual 1/200.

7. DISCUSIÓN

La Degeneración Macular Relacionada a Edad de tipo exudativo es una de las causas más comunes de pérdida de visión severa en países occidentales. Tres estudios poblacionales; Beaver Dam Eye study, Blue Montain Eye Study and Rotterdam Study muestran una prevalencia de 1.7% en EEUU., 1.4% en Austrlia y 1.2% en Holanda. En España más de 750 000 personas padecen la enfermedad y más de tres millones de personas están en riesgo de padecerla lo próximos años (3,4,5,6).

El tipo Exudativo o Neovascular se encuentra asociada a la formación de membranas neovasculares que distorsionan principalmente la visión central.

Dentro de los resultados obtenidos en nuestro estudio podemos decir que la edad promedio de presentación de la Degeneración Macular Relacionada a la Edad de tipo exudativo fue de 74.49 años y que el 50% de los pacientes presentaron una edad de 70 años lo cual corresponde con lo reportado en la literatura. En cuanto a la distribución por sexo se encontró mayor porcentaje de mujeres afectadas 52.9%.

Se ha postulado que el tabaco es un factor de riesgo para desarrollar Degeneración Macula Relacionada a la Edad de tipo exudativo pero aún no existen pruebas concluyentes. En la población estudiada sólo el 23.5% presentaron tabaquismo.

Dentro de los ensayos clínicos (MARINA, ANCHOR, PIER) que se han realizado para evaluar la eficacia del tratamiento con ranibizumab se ha reportado que la mejora de la agudeza visual es independiente del tamaño de la lesión en la situación basal, del tipo de lesión y de la agudeza visual basal. A los 12 meses de tratamiento los pacientes presentan una mejoría significativa en la agudeza visual y los factores pronósticos de buena respuesta al tratamiento fueron: agudeza visual previa tamaño de la membrana neovascular y edad (11, 12, 13, 14, 15, 16, 17).

En general tras un incremento inicial de la agudeza visual (después de dosificación mensual), los pacientes con una dosis de ranibizumab cada tres meses perdieron agudeza visual volviendo al valor basal al mes 12.

En este estudio se muestra que sólo existe diferencia estadísticamente significativa en la agudeza visual de ojo derecho antes y después de la primera dosis de Lucentis con una diferencia de medias de 20/40. Tal vez se obtuvo este resultado ya que el periodo de seguimiento de algunos pacientes fue corto (12 semanas) y número de aplicaciones se redujo, limitando la evaluación completa de la agudeza visual con por lo menos tres aplicaciones.

En general la agudeza visual preaplicación y a los 12 meses posterior a la aplicación de raniizumab se mantuvo sin modificaciones.

Las limitaciones de este estudio encontramos:

1. El número de pacientes es pequeño y es un grupo previamente seleccionado.
2. La aplicación de las dosis de ranibizumab no fue en un tiempo establecido (esquema de tratamiento).
3. Se presentaron pacientes con tratamiento previo (bevacizumab) en los cuales pudo haber influido dicho tratamiento con la respuesta a ranibizumab
4. En este estudio no se puede comparar la eficacia de ranibizumab debido a que es un estudio retrospectivo pero si se observa la mejoría de la agudeza visual posterior a la primera aplicación de ranibizumab.

Es de gran importancia incluir en la evaluación de estos pacientes la Tomografía de Coherencia Optica tanto para el diagnóstico como para el seguimiento postaplicación de ranibizumab.

8. CONCLUSIONES

Conociendo las características de los pacientes con diagnóstico de Neovascularización Coroidea secundaria a Degeneración Macular de tipo Exudativo tratados con ranibizumab en el Instituto de Oftalmología “Conde de Valenciana” se pueden tener bases importantes para futuros estudios que evalúen la eficacia de dicho antiangiogénico ya con un protocolo bien establecido de la aplicación del medicamento, teniendo como objetivos primordiales la inactivación de la neovascularización coroidea secundaria a la Degeneración Macular Relacionada a la Edad de tipo exudativo, la probable mejora de la agudeza visual y la reducción en el número de aplicaciones, tanto para evitar complicaciones (endoftalmitis, uveitis, etc.) como para reducir costos.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Weir E., Age-related macular degeneration: armed against ARMD. *Canadá. M.A.J* (2004) 170 (4): 463-464.
2. Wolf G, Lipofuscin and Macular Degeneration. *Nutrition Reviews*, Octubre 2003, Vol. 61. Issue 10, 342-352.
3. Mitchell P, Smith W, Attebo K. Wang JJ. Prevalence of age related maculopathy in Australia: The Blue Montain Eye Study. *Ophthalmology* 1995; 102: 1450-60.
4. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age related maculopathy: the Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992; 99: 922-43.
5. Singh RP, Kaiser PK. Role of Ranibizumab in management of macular degeneration. *Indian J Ophthalmol* 2007; 55: 421-5.
6. Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, Groebbe DE, Hijmering M, Kramer CF, et al. The prevalence of age related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1995; 102: 205-10.
7. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Feinsod M, Guyer DR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2004; 351: 2805-16.
8. Algvere PV, Libert C, Lindgärde G, Seregard S. Transpupillary thermotherapy of predominantly occult choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with 12 months follow-up. *Acta Ophthalmologica Scandinavica*, (2003), Vol. 81 Issue 2, p110-118.
9. Verteporfin in Photodynamic Study Group. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization of age-related macular degeneration: Two years results of a randomized clinical trials including lesions with occult with no classic choroidal neovascularization verteporfin in photodynamic therapy report 2. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 541-60.
10. Ranibizumab (Lucentis) in neovascular age-related macular degeneration: evidence from clinical trials. *Br J Ophthalmol Published Online First: 2009*.

11. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heirs, et al for THE MARINA STUDY GROUP. Ranibizumab for neovascular age related macular degeneration. N England J Med 2006; 355: 1419-31.
12. Miller J, Chung CY, Kim RY, Marina Study Groups. Randomized, controlled phase II study of a Ranibizumab for minimally classic or occult neovascular age-related macular degeneration: two year safety result of the MARINA STUDY GROUP. Program and abstracts of the Association for Research in Vision and Ophthalmology; April 30- 4 May, 2006; Fort Lauderdale, Florida.
13. Kaiser PK, Blodi BA, Acharya NR; MARINA STUDY GROUP.
14. Angiographic and optical coherence tomography results of the MARINA study of Ranibizumab in neovascular age-related macular degeneration. Ophthalmology 2007, OCT; 114(10): 1868-75.
15. Bayer D, Antoszyk A, et al. Subgroup Analysis of the MARINA Study of Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmology 2007; 114: 246-252
16. Brown D, Kaiser P, Michels M, et al. for the ANCHOR STUDY GROUP. Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. N Engl J Med 2006; 355: 1432-44.
17. Kaiser PK, Brown DM, et al. ANCHOR STUDY GROUP. Ranibizumab for predominantly classic neovascular age-related macular degeneration: subgroup analysis of first-year ANCHOR results. Am J Ophthalmol 2007 Dec; 144(6): 850-7.
18. Rosenfeld PJ, Rich RM, Lalwani GA. Ranibizumab: Phase II clinical trials result. Ophthalmol Clin North Am 2006; Sep; 19(3): 361-72.
19. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, double masked, sham-controlled trial of Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study 1 year. Am J Ophthalmol 2008 Feb; 145(2): 239-48.
20. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ et al. An optical coherence tomography-guided, variable dosing regimen with intravitreal ranibizumab (Lucentis) for neovascular age-related macular

- degeneration: the PRONTO Study. *Am J Ophthalmol* 2007 Apr; 143(4): 566-83.
21. Antoszyk AN, Tuomi L, Chung CY, et al. Ranibizumab combined with verteporfin photodynamic therapy in neovascular age-related macular degeneration (FOCUS): Year 2 results. *Am J Ophthalmol* 2008 Mar 3.
22. Kaiser PK. Verteporfin photodynamic therapy and anti-angiogenic drugs: potential for combination therapy in exudative age-related macular degeneration. *Curr Med Res Opin* 2007; 23(3): 477-87.
23. Brown D, Regillo C. Anti-VEGF Agents in the Treatment of Neovascular Age Related Macular Degeneration: Applying Clinical Trials Results to the Treatment of Everyday Patients. *Am J Ophthalmol* 2007; 144: 627-37.