



► Artículo original

Eficacia clínica de ranibizumab, en el tratamiento de la Degeneración Macular Relacionada con la Edad (DMRE): revisión sistemática

Clinical efficacy of ranibizumab in the treatment of Age-Related Macular Degeneration (ARMD): Systematic review

Luis Miguel Camacho-Cordero,¹ Kira Chávez-Villa,² Arely Lemus-Carmona.³

¹ Health Consultings, Novartis Farmacéutica, S.A. de C.V. México D.F., México.

² Medical Manager Retina, Novartis Farmacéutica, S.A. de C.V. México D.F., México.

³ Health Economics Manager Novartis Farmaceutica, S.A. de C.V. México D.F., México.



Palabras clave:

Degeneración macular relacionada con la edad, neovascularización coroidea, angiogénesis, factor de crecimiento endotelial vascular, terapia antiangiogénica, México.

► Resumen

Introducción: La presente revisión sistemática (RS) tiene como objetivo primordial, conocer a cerca de la literatura científica publicada sobre la eficacia clínica de las alternativas terapéuticas utilizadas en el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad (DMRE); también busca realizar un análisis comparativo de la eficacia clínica publicada de ranibizumab contra otras alternativas ya existentes, y utilizadas con anterioridad para el tratamiento de la DMRE. Los resultados obtenidos de esta RS servirán para obtener los riesgos relativos de las alternativas terapéuticas,

► Abstract

Introduction: This systematic review (SR) has the primary objective, meet the published scientific literature on the clinical efficacy of therapeutic alternatives in the treatment of Age-Related Macular Degeneration (ARMD), also seeks to provide a comparative analysis of the ranibizumab published clinical efficacy against existing alternatives and used previously for the treatment of AMD. The results of this RS used to obtain the relative risks of therapeutic alternatives which may be used for an economic evaluation model.

Keywords:

Macular degeneration age-related, choroidal neovascularization; angiogenesis; vascular endothelial growth factor; antiangiogenic therapy, Mexico.

los cuales podrán ser utilizados para un modelo de evaluación económica.

Material y método: Se realizó una RS de la literatura médica especializada en el tema, se buscó la eficacia esperada, es decir, lo obtenido y documentado por medio de la literatura científica de ranibizumab, en su empleo como tratamiento específico de la DMRE húmeda y/o exudativa. La búsqueda comprendió 20 años previos a mayo del 2012 (bases de datos de MEDLINE, Health Star, PsycINFO, EMBASE, SCIENCE DIRECT, OVID, DARE, NHSSEED HTA y Cochrane Library Database para documentos en inglés, e IMBIOMED y LILACS para publicaciones en español). La selección se circunscribió a publicaciones completas de estudios clínicos controlados y aleatorizados, así como revisiones sistemáticas de este tipo de estudios. *Criterios de inclusión:* se definieron los siguientes criterios de inclusión para las publicaciones consideradas para este análisis: población estudiada (hombres y mujeres con DMRE), rango de edad (≥ 50 años de edad), tiempo de observación (≥ 12 meses), comparación vs. placebo u otra alternativa terapéutica, *efectividades en agudeza visual (AV):* ganancia de letras (≥ 15 letras), pérdida de letras (≥ 30 letras), agudeza visual de 20/40 o mejor, agudeza visual de 20/200 o peor, *efectividades en tamaño de la lesión:* espesor central de la retina (μm), tamaño de lesión (μm) de neovascularización coroidea (CNV), tamaño del derrame (μm) de neovascularización coroidea (CNV) + coloración del epitelio pigmentario de la retina.

Resultados: Se encontraron 23 artículos originales que analizan la eficacia de ranibizumab en pacientes con DMRE, de éstos se seleccionaron ocho estudios, que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos. En los resultados de AV se observa que ranibizumab, proporciona importantes beneficios de AV durante 12 meses de tratamiento y mantiene su eficacia clínica hasta el segundo año (24 meses) de seguimiento, específicamente se observó en los estudios que ranibizumab es la alternativa terapéutica con mayor ganancia de AV, específicamente en ganancia de ≥ 15 letras, así como los pacientes con la menor pérdida de ≥ 30 letras. En los estudios a los 12 meses de seguimiento se observa, una reducción significativa en la permeabilidad vascular (es decir, mayor reducción de las fugas), reducción en el espesor central de la retina y la inhibición de crecimiento de la lesión en CNV en los grupos tratados con ranibizumab.

Discusión: Actualmente no existen tratamientos curativos para la DMRE, por lo que su terapéutica se centra en detener la progresión de la misma. Cuando mayor sea la AV al momento de iniciar el tratamiento, mayores serán las posibilidades de mantener una buena AV al final del mismo. De ahí, que ranibizumab representa la alternativa con indicación específica para el tratamiento de la DMRE actualmente disponible, que proporciona mayores beneficios de AV y mayor reducción significativa en el tamaño de las lesiones, debiendo ser el fármaco de primera elección en el tratamiento de estos pacientes.

Methods: It was performed a Systematic literature review of Ranibizumab. We sought the expected efficacy, obtained and documented through Ranibizumab scientific literature in its use as a specific treatment for wet or exudative Age-Related Macular Degeneration (AMD). The searching included 20 years prior to May 2012 [Databases MEDLINE, Health Star, PsycINFO, EMBASE, Science Direct, OVID, DARE, NHSSEED HTA and Cochrane Library Database for documents in English, and IMBIOMED and LILACS for publications in Spanish]. Selection was limited to full publications of randomized clinical controlled trials and Systematic reviews. Inclusion criteria: We defined the following inclusion criteria: Study population (Men and Women with AMD), age range (≥ 50 years), Observation time (≥ 12 months), Comparison vs. sham or alternative therapeutic. Efficacies in Visual Acuity (VA): [Letters improvement (≥ 15 letters), Letters worsening (≥ 30 letters), Visual Acuity of 20/40 or better, and visual acuity of 20/200 or worse]. Efficacies in Size Injury: [Central Retinal Thickness (μm), Size of lesion (μm) of Choroidal Neovascularization (CNV), Size of leakage from choroidal neovascularization (μm) of Choroidal neovascularization (CNV) + Staining of retinal pigment epithelium].

Results: There were 23 original articles that examine the efficacy of Ranibizumab in patients with AMD. From these studies we selected 8 which met the established inclusion criteria. The results of VA observe show Ranibizumab has important benefits on visual acuity (VA) during 12 months of treatment, and clinical efficacy remains in the second year (24 months) follow up. Ranibizumab benefits are higher in VA, specifically in Gain of ≥ 15 letters, as well as patients with the lowest Loss of ≥ 30 letters. In studies of 12 monitoring-months, Ranibizumab shows a significant reduction in the Vascular permeability (mainly, greater reduction leakage), reduction in the thickness of the Central Retina, and the inhibition of growth of lesion choroidal neovascularization (CNV) in the Ranibizumab groups.

Discussion: Currently there are no curative treatments for AMD, and its treatment focuses on stopping progression. The higher visual acuity at the time of starting treatment is the best chance of maintaining good visual acuity at the end. Ranibizumab represents specific indication for the treatment of AMD currently available that provides major benefits of visual acuity (VA) and increased significantly reduced the lesion size, and should be the drug of first choice in the treatment of these patients.

► Introducción

La degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) es una enfermedad progresiva y degenerativa de la retina, que se presenta con mayor frecuencia en personas adultas. Existen dos variedades de DMRE: no vascular o atrófica, y neovascular o húmeda. La variedad atrófica se caracteriza por drusas, cambios en la melanina en el epitelio pigmentario de la retina (EPR) con redistribución y atrofia geográfica. La variedad húmeda se caracteriza por desarrollo de neovascularización corioidea (NVC), que es el proceso mediante el cual una membrana vascular originada en la coroides, crece debajo y a través del EPR y la membrana de Bruch para extenderse debajo de la retina.¹

La DMRE de forma seca es responsable del 90% de los casos, mientras que la variedad húmeda y/o exudativa, se produce en el 10% de los casos. La pérdida de visión grave en el 90% de los casos es debida a la variedad húmeda y/o exudativa, la cual se caracteriza por NVC.²

La DMRE es la principal causa de ceguera en pacientes mayores de 50 años, en países industrializados.³

La prevalencia de la DMRE es aproximadamente del 30% en el grupo etario de más de 70 años, y varía significativamente en los diversos estudios epidemiológicos; en las personas de 40 a 50 años de edad es del 0.7%, y en personas mayores de 90 años se incrementa al 27%.^{1,4}

Datos de estudios como el *Eye de Beaver Dam*, el estudio *Rotterdam* y el *Eye Blue Mountains*,^{3,5,6} han estimado una prevalencia del 0.2% en la población de 55 a 64 años de edad, presentando un aumento del 13% en la población ≥ 85 años.

El éxito del tratamiento a menudo es definido como preservación de la visión, es bien conocida la asociación de la baja visual con el incremento de la morbilidad, incluyendo un mayor riesgo de caídas, comprometiendo la calidad de vida que limita la interacción social y la independencia. La falta de medidas preventivas eficaces hace vital la importancia de recibir tratamiento oportuno.

Una característica anatómo-patológica de la DMRE, es que al inicio de la enfermedad se produce una penetración de los vasos sanguíneos en la membrana de Bruch desde la coroides, por lo que los diversos tratamientos se han centrado en la supresión de los vasos sanguíneos; estos tratamientos consisten desde medios físicos como la

fotocoagulación y la fotodinámica (generación de radicales libres por radiación ionizante), siendo su principal objetivo la destrucción de nuevos vasos sanguíneos, buscando no dañar el epitelio pigmentario de la retina, zona importante de células fotorreceptoras, responsables de la visión.⁷ De ahí que la terapia angiogénica administrada de forma intravítrea, se ha convertido en la primera opción de tratamiento para los pacientes con DMRE neovascular.

Michelson en 1948, describió el “factor X” producido por la retina en respuesta de las agresiones externas de tipo inflamatorio e infeccioso, Folkman en 1972 descubrió el factor antiangiogénico, mientras que Kholer y Miltein en 1975 desarrollaron los anticuerpos monoclonales.

Napoleone Ferrera en 1989 clona y purifica el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF, por sus siglas en inglés, *Vascular Endothelial Growth Factor*), siendo esto la base del tratamiento antiangiogénico de los pacientes con DMRE neovascular.⁸

La NVC característica principal de la variedad húmeda y/o exudativa de la DMRE, es producida principalmente por el VEGF como respuesta a la isquemia y a otros factores.⁹

Otro componente importante que participa en la angiogénesis de la enfermedad es el factor de crecimiento vascular endotelial A (VEGF-A, por sus siglas en inglés), citocina soluble que favorece la angiogénesis y aumenta la permeabilidad vascular.¹⁰

En la actualidad, se cuentan con moléculas específicas para el tratamiento de la DMRE húmeda y/o exudativa, una de estas moléculas es ranibizumab.

Ranibizumab (Ru-Fab V2) es un fragmento del anticuerpo monoclonal recombinante humanizado anti-VEGF, con un peso molecular de 48kD (el anticuerpo entero tiene 148 kD), que permite una mayor penetración retiniana pudiendo actuar en enfermedades, que afectan a las capas externas de la retina y la coroides. Bloquea todas las isoformas del VEGF factor A (VEGF-A) implicadas en el proceso de neovascularización (angiogénesis).

Tiene una afinidad 5-10 veces más alta que otros antiangiogénicos como el bevacizumab.

Es un fármaco sintetizado por Genentech (San Francisco, California, Estados Unidos) y comercializado fuera de Estados Unidos de América por Novartis. Aprobado por la FDA el 30 de junio 2006,

y por la EMEA el 22 de enero de 2007, para la indicación exclusiva de DMAE húmeda.¹¹

La DMRE representa un problema de salud, debido a ser una causa importante de ceguera en la población ≥ 50 años, así como su carácter progresivo en los grupos de mayor edad, principalmente en los pacientes ≥ 70 de años. Dada esta condición de problema de salud, es importante la determinación de prioridades en la atención de dicha condición en los sistemas de salud, para lo cual las implicaciones sobre la efectividad de los diferentes tratamientos disponible para su atención, representan un factor fundamental para el diseño de políticas públicas y la asignación de recursos en los sistemas de salud.

Debido a esta importancia, la presente revisión sistemática (RS) tiene como objetivo primordial,

conocer de la literatura científica publicada, la eficacia clínica de las alternativas terapéuticas utilizadas en el tratamiento de la DMRE, también dicha RS tiene como objetivo realizar un análisis comparativo de la eficacia clínica publicada de ranibizumab *vs.* otras alternativas ya existentes y utilizadas con anterioridad para el tratamiento de la DMRE; para así poder demostrar la mayor seguridad y eficacia clínica de ranibizumab *vs.* las otras alternativas ya existentes. A su vez, el análisis de resultados obtenidos de esta RS servirá para obtener los riesgos relativos de las alternativas terapéuticas, los cuales podrán ser utilizados para un modelo “*probabilístico*” en una evaluación económica del tipo costo-efectividad (Arreola H), el cual nos permitirá conocer de manera estimativa el *costo promedio de atención* de las los pacientes

► **Tabla 1.** Demografía.

Estudio	Edad (años)	Género
Estudio ANCHOR, Año 1, 2006 ¹²	Verteporfina = 77.7 años [rango 53-95]	Verteporfina = H:44.8%; M:55.2%
	Ranibizumab 0.3 mg = 77.4 años [rango 54-97]	Ranibizumab 0.3 mg = H:52.1%; M:47.9%
	Ranibizumab 0.5 mg = 76.0 años [rango 54-93]	Ranibizumab 0.5 mg = H:53.6%; M:46.4%
Estudio ANCHOR, Año 2, 2009 ¹³	Verteporfina = 77.7 años [rango 53-95]	Verteporfina = H:44.8%; M:55.2%
	Ranibizumab 0.3 mg = 77.4 años [rango 54-97]	Ranibizumab 0.3 mg = H:52.1%; M:47.9%
	Ranibizumab 0.5 mg = 76.0 años [rango 54-93]	Ranibizumab 0.5 mg = H:53.6%; M:46.4%
Estudio FOCUS. Año 1, 2006 ¹⁴	Ranibizumab + Terapia Fotodinámica = 74.7 $\pm$ 7.2 [rango 50 - 91]	Ranibizumab + Terapia Fotodinámica = H:43.4%; M:56.6%
	Terapia Fotodinámica Sola = 73.0 $\pm$ 8.7 [rango 50 - 93]	Terapia Fotodinámica Sola = H:53.6%; M:46.4%
Estudio FOCUS. Año 2, 2008 ¹⁵	Ranibizumab + Terapia Fotodinámica = 74.7 $\pm$ 7.2 [rango 50 - 91]	Ranibizumab + Terapia Fotodinámica = H:43.4%; M:56.6%
	Terapia Fotodinámica Sola = 73.0 $\pm$ 8.7 [rango 50 - 93]	Terapia Fotodinámica Sola = H:53.6%; M:46.4%
Estudio MARINA, 2006 ¹⁶	Placebo = 77 $\pm$ 7 años [rango 56-94]	Placebo = H:33.2%; M:66.8%
	Ranibizumab 0.3 mg = 77 $\pm$ 8 años [rango 52-95]	Ranibizumab 0.3 mg = H:35.7%; M:64.3%
	Ranibizumab 0.5 mg = 77 $\pm$ 8 años [rango 52-93]	Ranibizumab 0.5 mg = H:36.7%; M:63.3%
Fong D, et al. 2010 ¹⁷	Bevacizumab = 78.9 $\pm$ 9.3	Bevacizumab = H: 43.5%; M: 56.6%
	Ranibizumab = 81.8 $\pm$ 7.0	Ranibizumab = H: 39.1%; M: 60.9%
Andreea M, et al. 2010 ¹⁸	Bevacizumab 1.25 mg = 77.5 $\pm$ 6.0 años	Bevacizumab 1.25 mg = H:36.67%; M:63.33%
	Ranibizumab 0.5 mg = 77.2 $\pm$ 7.0 años	Ranibizumab 0.5 mg = H:30.00%; M: 70.00%
Estudio PIER. Año 1, 2008 ¹⁹	Placebo = 77.8 $\pm$ 7.1 años [rango 59-92]	Placebo = H:31.7%; M:68.3%
	Ranibizumab 0.3 mg = 78.7 $\pm$ 6.3 años [rango 60-93]	Ranibizumab 0.3 mg = H:43.3%; M:56.7%
	Ranibizumab 0.5 mg = 78.8 $\pm$ 7.9 años [rango 54-94]	Ranibizumab 0.5 mg = H:45.9%; M:54.1%



► **Tabla 2.** Revisión sistemática de ranibizumab en pacientes con DMRE. Efectividad clínica-agudeza visual.

Estudio	Alternativas	Tiempo de observación	No. Pacientes	Edad (años)	Genero	Efectividades
Estudio AN-CHOR, Año 1, 2006	Verteporfina	12 meses	Verteporfina = 143 Ranibizumab 0.3 mg = 140 Ranibizumab 0.5 mg = 140	Verteporfina = 77.7 años [rango 53-95] Ranibizumab 0.3 mg = 77.4 años [rango 54-97] Ranibizumab 0.5 mg = 76.0 años [rango 54-93]	Verteporfina = H:44.8%; M:55.2% Ranibizumab 0.3 mg = H:52.1%; M:47.9% Ranibizumab 0.5 mg = H:53.6%; M:46.4%	Ganancia de ≥ 15 letras (%) [12 meses] Verteporfina (n=143): 5.6% Ranibizumab 0.3 mg (n=140): 35.7% Ranibizumab 0.5 mg (n=139): 40.3% Perdida de ≥ 30 letras (%) [12 meses] Verteporfina (n=143): 13.3% Ranibizumab 0.3 mg (n=140): 0.0% Ranibizumab 0.5 mg (n=139): 0.0% Agudeza visual de 20/40 o mejor Verteporfina (n=143): BASAL: 0.0%; FINAL: 2.8% Ranibizumab 0.3 mg (n=140): BASAL: 1.4%; FINAL: 31.4% Ranibizumab 0.5 mg (n=139): BASAL: 4.3%; FINAL: 38.6% Agudeza visual de 20/200 o peor Verteporfina (n=143): BASAL: 32.2%; FINAL: 60.2% Ranibizumab 0.3 mg (n=140): BASAL: 25.0%; FINAL: 22.1% Ranibizumab 0.5 mg (n=139): BASAL: 23.0%; FINAL: 16.4%
	Ranibizumab 0.3 mg Ranibizumab 0.5 mg					Ganancia de ≥ 15 letras (%) [24 meses] Verteporfina (n=143): 6.3% Ranibizumab 0.3 mg (n=140): 34.3% Ranibizumab 0.5 mg (n=139): 41.0% Perdida de ≥ 30 letras (%) [24 meses] Verteporfina (n=143): 16.1% Ranibizumab 0.3 mg (n=140): 1.4% Ranibizumab 0.5 mg (n=139): 0.0% Agudeza visual de 20/200 o peor [24 meses] Verteporfina (n=143): BASAL: 32.2%; FINAL: 60.8% Ranibizumab 0.3 mg (n=140): BASAL: 25.0%; FINAL: 22.9% Ranibizumab 0.5 mg (n=139): BASAL: 23.0%; FINAL: 20.0%
Estudio AN-CHOR, Año 2, 2009 ¹³	Verteporfina	24 meses	Verteporfina = 143 Ranibizumab 0.3 mg = 140 Ranibizumab 0.5 mg = 140	Verteporfina = 77.7 años [rango 53-95] Ranibizumab 0.3 mg = 77.4 años [rango 54-97] Ranibizumab 0.5 mg = 76.0 años [rango 54-93]	Verteporfina = H:44.8%; M:55.2% Ranibizumab 0.3 mg = H:52.1%; M:47.9% Ranibizumab 0.5 mg = H:53.6%; M:46.4%	Ganancia de ≥ 15 letras (%) [12 meses] Ranibizumab + Terapia Fotodinámica: 23.8% Terapia Fotodinámica Sola: 5.4% Perdida de ≥ 30 letras (%) [12 meses] Ranibizumab + Terapia Fotodinámica: 1.0% Terapia Fotodinámica Sola: 8.9% Agudeza visual de 20/200 o peor [12 meses] Ranibizumab + Terapia Fotodinámica: BASAL: 37.7%; FINAL: 29.5% Terapia Fotodinámica Sola: BASAL: 26.8%; FINAL: 46.4%
	Ranibizumab + Terapia Fotodinámica					Ganancia de ≥ 15 letras (%) [24 meses] Ranibizumab + Terapia Fotodinámica: 24.8% Terapia Fotodinámica Sola: 7.1% Perdida de ≥ 30 letras (%) [24 meses] Ranibizumab + Terapia Fotodinámica: 1.9% Terapia Fotodinámica Sola: 12.5% Agudeza visual de 20/200 o peor [24 meses] Ranibizumab + Terapia Fotodinámica: BASAL: 37.7%; FINAL: 30.5% Terapia Fotodinámica Sola: BASAL: 26.8%; FINAL: 50.0%
Estudio FOCUS, Año 1, 2006 ¹⁴	Ranibizumab + Terapia Fotodinámica	12 meses	Ranibizumab + Terapia Fotodinámica = 106 Terapia Fotodinámica Sola = 56	Ranibizumab + Terapia Fotodinámica = 74.7 $\pm$ 7.2 [rango 50 - 91] Terapia Fotodinámica Sola = 73.0 $\pm$ 8.7 [rango 50 - 93]	Ranibizumab + Terapia Fotodinámica = H:43.4%; M:56.6% Terapia Fotodinámica Sola = H:53.6%; M:46.4%	Ganancia de ≥ 15 letras (%) [12 meses] Ranibizumab + Terapia Fotodinámica: 23.8% Terapia Fotodinámica Sola: 5.4% Perdida de ≥ 30 letras (%) [12 meses] Ranibizumab + Terapia Fotodinámica: 1.0% Terapia Fotodinámica Sola: 8.9% Agudeza visual de 20/200 o peor [12 meses] Ranibizumab + Terapia Fotodinámica: BASAL: 37.7%; FINAL: 29.5% Terapia Fotodinámica Sola: BASAL: 26.8%; FINAL: 46.4%
	Ranibizumab + Terapia Fotodinámica					Ganancia de ≥ 15 letras (%) [24 meses] Ranibizumab + Terapia Fotodinámica: 24.8% Terapia Fotodinámica Sola: 7.1% Perdida de ≥ 30 letras (%) [24 meses] Ranibizumab + Terapia Fotodinámica: 1.9% Terapia Fotodinámica Sola: 12.5% Agudeza visual de 20/200 o peor [24 meses] Ranibizumab + Terapia Fotodinámica: BASAL: 37.7%; FINAL: 30.5% Terapia Fotodinámica Sola: BASAL: 26.8%; FINAL: 50.0%
Estudio FOCUS, Año 2, 2008 ¹⁵	Ranibizumab + Terapia Fotodinámica	24 meses	Ranibizumab + Terapia Fotodinámica = 106 Terapia Fotodinámica Sola = 56	Ranibizumab + Terapia Fotodinámica = 74.7 $\pm$ 7.2 [rango 50 - 91] Terapia Fotodinámica Sola = 73.0 $\pm$ 8.7 [rango 50 - 93]	Ranibizumab + Terapia Fotodinámica = H:43.4%; M:56.6% Terapia Fotodinámica Sola = H:53.6%; M:46.4%	Ganancia de ≥ 15 letras (%) [12 meses] Ranibizumab + Terapia Fotodinámica: 23.8% Terapia Fotodinámica Sola: 5.4% Perdida de ≥ 30 letras (%) [12 meses] Ranibizumab + Terapia Fotodinámica: 1.0% Terapia Fotodinámica Sola: 8.9% Agudeza visual de 20/200 o peor [12 meses] Ranibizumab + Terapia Fotodinámica: BASAL: 37.7%; FINAL: 29.5% Terapia Fotodinámica Sola: BASAL: 26.8%; FINAL: 46.4%
	Ranibizumab + Terapia Fotodinámica					Ganancia de ≥ 15 letras (%) [24 meses] Ranibizumab + Terapia Fotodinámica: 24.8% Terapia Fotodinámica Sola: 7.1% Perdida de ≥ 30 letras (%) [24 meses] Ranibizumab + Terapia Fotodinámica: 1.9% Terapia Fotodinámica Sola: 12.5% Agudeza visual de 20/200 o peor [24 meses] Ranibizumab + Terapia Fotodinámica: BASAL: 37.7%; FINAL: 30.5% Terapia Fotodinámica Sola: BASAL: 26.8%; FINAL: 50.0%

con DMRE en una institución de salud, esto con vías a la adecuada asignación de recursos en los sistemas de salud.

► Material y método

Estrategia de búsqueda

Se realizó una RS de la literatura especializada en el tema, para tales efectos se buscó la eficacia esperada, es decir, lo obtenido y documentado por medio de la literatura científica de ranibizumab, en su empleo como tratamiento específico de la DMRE húmeda y/o exudativa.

Para esto, se realizó una búsqueda intencional de la evidencia disponible en la literatura médica especializada de los últimos 20 años y hasta mayo del 2011. En este contexto se revisaron las bases de datos de MEDLINE, *Health Star*, *PsycINFO*, EMBASE, SCIENCE DIRECT, OVID, DARE, NHSSEED HTA y *Cochrane Library Database* para documentos en inglés, e INBIOMED y LILACS para publicaciones en español.

Los términos clave utilizados para la búsqueda fueron: DMRE, DMRE húmeda, DMRE Exudativa, NVC, eficacia, agudeza visual, éxito terapéutico (tanto en inglés como en español).

Selección de artículos para la revisión

Criterios de inclusión:

Se definieron los siguientes criterios de inclusión para las publicaciones consideradas para el análisis:

- Población estudiada (hombres y mujeres con DMRE).
- Rango de edad (≥ 50 años de edad).
- Tiempo de observación (12 meses).
- Comparación vs. placebo u otra alternativa terapéutica.
- Numéricamente, claramente señalado y especificado:
 - a) Efectividades en agudeza visual (AV).
 - Ganancia en líneas.
 - Disminución en líneas.
 - Ganancia de letras (≥ 15 letras).
 - Pérdida de letras (≥ 30 letras).
 - AV de 20/40 o mejor.
 - AV de 20/200 o peor.
 - b) Efectividades en tamaño de la lesión.
 - Espesor central de la retina (μm).

- Tamaño de lesión (μm) de CNV.
- Tamaño del derrame (μm) de CNV + coloración del epitelio pigmentario de la retina.

La selección se circunscribió a publicaciones completas de estudios clínicos controlados y aleatorizados, así como RS de este tipo de estudios.

Criterios de exclusión:

Se excluyeron para esta revisión, las publicaciones que no cumplieran con los criterios de inclusión establecidos, publicaciones con monoterapia o monoterapia con dosis mixtas, así como las publicaciones que no expresaban los resultados de forma numérica específica: población estudiada, rango de edad, tiempo de observación y tratamiento activo, y medidores de eficacia relacionada a la AV y al tamaño de las lesiones. Por medio de la amplitud de la búsqueda, se evita o al menos se disminuye el sesgo de publicación.

Al igual se excluyeron las comunicaciones en congresos, experiencias de investigadores no publicadas, opiniones de autor, etc.

► Resultados

En función del propósito de la revisión, la estrategia de búsqueda y la selección se circunscribió a publicaciones completas de estudios clínicos controlados y aleatorizados, de este tipo de estudios.

Se encontraron 23 artículos originales que analizan la eficacia de ranibizumab, en pacientes con DMRE.

Se seleccionó para la RS, a las publicaciones que cumplieran los criterios de inclusión definidos, que expresaran los resultados en unidades de medida uniforme y consistente para las diferentes alternativas terapéuticas.

Se seleccionaron ocho estudios que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos,¹²⁻¹⁹ y 15 estudios se excluyeron, ya que no cumplieron con los criterios de inclusión establecidos.²⁰⁻³⁴ Dentro de los estudios seleccionados para el análisis, estos fueron los comparadores encontrados:

- Ranibizumab vs. verteporfina: dos.
- Ranibizumab vs. bevacizumab: dos.
- Ranibizumab + terapia fotodinámica vs. terapia fotodinámica sola: dos.
- Ranibizumab vs. placebo: dos.

► Tabla 3. Revisión sistemática de ranibizumab en pacientes con DMRE. Efectividad clínica-agudeza visual.

Estudio	Alternativas	Tiempo de observación	No. Pacientes	Edad (años)	Género	Efectividades
Estudio MARINA, 2006 ¹⁶	Placebo Ranibizumab 0.3 mg Ranibizumab 0.5 mg	24 meses	Placebo = 238 Ranibizumab 0.3 mg = 238 Ranibizumab 0.5 mg = 240	Placebo = 77 ± 7 años [rango 56-94] Ranibizumab 0.3 mg = 77 ± 8 años [rango 52-95] Ranibizumab 0.5 mg = 77 ± 8 años [rango 52-93]	Placebo = H:33.2%; M:66.8% Ranibizumab 0.3 mg = H:35.7%; M:64.3% Ranibizumab 0.5 mg = H:36.7%; M:63.3%	Agudeza visual de 20/40 o mejor [12 meses] Placebo: BASAL: 15.1%; FINAL: 10.9% Ranibizumab 0.3 mg: BASAL: 11.3%; FINAL: 38.7% Ranibizumab 0.5 mg : BASAL: 15.0%; FINAL: 40.0% Agudeza visual de 20/40 o mejor [24 meses] Placebo: BASAL: 15.1%; FINAL: 5.9% Ranibizumab 0.3 mg: BASAL: 11.3%; FINAL: 34.5% Ranibizumab 0.5 mg : BASAL: 15.0%; FINAL: 42.1% Agudeza visual de 20/200 o peor [12 meses] Placebo: BASAL: 13.4%; FINAL: 42.9% Ranibizumab 0.3 mg: BASAL: 14.7%; FINAL: 12.2% Ranibizumab 0.5 mg : BASAL: 12.9%; FINAL: 11.7% Agudeza visual de 20/200 o peor [24 meses] Placebo: BASAL: 13.4%; FINAL: 47.9% Ranibizumab 0.3 mg: BASAL: 14.7%; FINAL: 14.7% Ranibizumab 0.5 mg : BASAL: 12.9%; FINAL: 15.0% Ganancia de ≥ 15 letras (%) [12 meses] Placebo: 5.0% Ranibizumab 0.3 mg: 24.8% Ranibizumab 0.5 mg : 33.8% Ganancia de ≥ 15 letras (%) [24 meses] Placebo: 3.8% Ranibizumab 0.3 mg: 26.1% Ranibizumab 0.5 mg : 33.3%
Fong D, et al. 2010 ¹⁷	Bevacizumab Ranibizumab	12 meses	Bevacizumab = 324 Ranibizumab = 128	Bevacizumab = 78.9 ± 9.3 Ranibizumab = 81.8 ± 7.0	Bevacizumab = H: 43.5%; M: 56.6% Ranibizumab = H: 39.1%; M: 60.9%	Agudeza visual de 20/40 o mejor [12 meses] Bevacizumab: BASAL: 13.6%; FINAL: 22.9% Ranibizumab : BASAL: 11.7%; FINAL: 14.7%

Los estudios sometidos a este análisis de integración de datos, reflejan fielmente el estado actual de conocimiento en esta materia.

La población de todos los estudios demográficamente se distribuyó de forma homogénea, donde la población masculina representó el 43.6% y la población femenina el 56.4%, y en cuanto a la edad la población se encontraba alrededor de los 76 años (rango 53-95 años) (**Tabla 1**).

En cuanto a los resultados de AV, la RS demuestra que ranibizumab proporciona importantes beneficios de AV durante 12 meses de tratamiento y mantiene su eficacia clínica hasta el segundo año (24 meses) de seguimiento, mientras que en los pacientes con otras alternativas específicamente con verteporfina, placebo y terapia fotodinámica, la visión sigue disminuyendo. Se observa en los

estudios que ranibizumab es la alternativa terapéutica con mayor ganancia de AV, específicamente en ganancia de ≥ 15 letras, así como los pacientes con la menor pérdida de ≥ 30 letras.

Los sujetos tratados con ranibizumab pierden menos de 15 letras en la AV, en comparación con otras alternativas terapéutica, es decir, los grupos tratados con ranibizumab a dosis de 0.3 mg y 0.5 mg, mantiene un beneficio en la AV en un promedio de 12 meses (**Tablas 2 y 3**).

En los estudios a los 12 meses de seguimiento, se observa una reducción significativa en la permeabilidad vascular (es decir, mayor reducción de las fugas), reducción en el espesor central de la retina, y la inhibición de crecimiento de la lesión en CNV en los grupos tratados con ranibizumab.

► Discusión

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

Actualmente no existen tratamientos curativos para la DMRE, por lo que su terapéutica se centra en detener la progresión de la misma. Cuando mayor sea la AV al momento de iniciar el tratamiento, mayores serán las posibilidades de mantener una buena AV al final del mismo. Es por eso que, el diagnóstico precoz resulta de vital importancia.

El tratamiento de fotocoagulación con láser y la terapia fotodinámica con verteporfina, pueden ser efectivos en el tratamiento puntual de una lesión, pero no previenen la aparición de lesiones futuras. Los actuales tratamientos antiangiogénicos para tratar los síntomas de la CNV, no son tratamientos curativos. Para mejorar la función visual y la calidad de vida de los pacientes, es irremediable una vigilancia continua de sus ojos. Las revisiones periódicas de los pacientes, su diagnóstico y un tratamiento inmediato son claves en esta patología.

El descubrimiento del rol central del VEGF en la patogénesis de la CNV, ha llevado al desarrollo de fármacos inhibidores del VEGF para el tratamiento de la DMRE, como el ranibizumab y bevacizumab.

El bevacizumab fue introducido en la práctica clínica *off label* con buenos resultados en el tratamiento de la DMRE. Las razones que justificaban su uso "*off label*" en la indicación fueron: su menor costo, su fácil disponibilidad y sus similitudes con el ranibizumab, en julio de 2005 aparece la primera publicación de la administración intravítrea de bevacizumab para DMRE.³⁵

En junio de 2006, se aprueba el uso ranibizumab para DMRE. De manera que cuando los oftalmólogos comenzaron a emplear bevacizumab, ranibizumab no estaba disponible (Tablas 4 a 6).

Los ensayos clínicos controlados, doble ciego, son el *gold standard* de las fuentes de información clínica. Existen ensayos clínicos randomizados,

doble ciego con ranibizumab y ensayos clínicos con bevacizumab. Las RS sobre la evidencia científica en el empleo de estas dos moléculas para el tratamiento de DMRE, concluyen que existe un "nivel de evidencia I" (evidencia obtenida a partir de al menos un ensayo aleatorizado y controlado diseñado de forma apropiada), en el empleo de ranibizumab y un "nivel de evidencia III" (opiniones basadas en experiencias clínicas, estudios descriptivos, informes de comités de expertos) en el empleo de bevacizumab intravítrea para DMRE.

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

La Academia Americana de Oftalmología incluyó ranibizumab en septiembre de 2008, en su guía clínica *Preferred Practice Pattern Guidelines for Age-Related Macular Degeneration*,³⁶ asignándole a ranibizumab un grado de recomendación A (*most important to the care process*) y nivel I. En esta misma guía se recomienda el uso de bevacizumab, con un grado A pero con un nivel III de evidencia científica.

La guía clínica del comité de la Sociedad Europea de Especialistas de Retina,³⁷ (agosto de 2007) hace estas mismas recomendaciones.

La guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Retina y Vítrea (2009),³⁸ dice textualmente: "*La inyección intravítrea de ranibizumab, según los datos obtenidos de estudios con máximo nivel de evidencia, a la dosis de 0.5 mg, permite obtener mejoras significativas de la agudeza visual en lesiones subfoveales*".

Así, debe ser considerado como el fármaco de primera elección. El bevacizumab, fármaco sin indicación aprobada para uso intraocular ni para el tratamiento de la DMRE, puede aportar un beneficio más próximo a los resultados obtenidos con el ranibizumab que a los obtenidos con la terapia fotodinámica.

► Conflicto de intereses

Agradecemos el enorme apoyo logístico e irrestricto brindado para la realización de este proyecto al Laboratorio Novartis Farmaceutica, S.A. de C.V. Asimismo, se declara que no existe ningún tipo de conflicto de intereses con esta empresa o con otras.

Tabla 4. Revisión sistemática de ranibizumab en pacientes con DMRE. Efectividad clínica-tamaño de la lesión.

Estudio	Alternativas	Tiempo de observación	No. Pacientes	Edad (años)	Género	Efectividades
Andreea M, et al. 2010 ¹⁸	Bevacizumab	5 meses	Bevacizumab 1.25 mg = 30	Bevacizumab 1.25 mg = 77.5 ± 6.0 años	Bevacizumab 1.25 mg = H:36.67%; M:63.33%	Espesor Central de la Retina (µm) Becavizumab 1.25 mg BASAL: 317.87 (+105.77) FINAL: 264.17 (+77.72) Cambio del Espesor Central de la Retina (Basal vs Final): -53.7
	Ranibizumab	5 meses	Ranibizumab 0.5 mg = 30	Ranibizumab 0.5 mg = 77.2 ± 7.0 años	Ranibizumab 0.5 mg = H:30.00%; M:70.00%	Ranibizumab 0.5 mg BASAL: 331.34 (± 157.17) FINAL: 263.31 (± 98.01) Cambio del Espesor Central de la Retina (Basal vs Final): -68.03
Estudio AN-CHOR, Año 1, 2006 ¹²						Tamaño de la Lesión [medición por unidad de 1 Área Macular] # Verteporfina: 1.88 ± 1.40 [rango 0.07 - 5.55] Ranibizumab 0.3 mg: 1.89 ± 1.44 [rango 0.12 - 7.20] Ranibizumab 0.5 mg: 1.79 ± 1.54 [rango 0.05 - 10.00] Cambio en el Tamaño de la Lesión [medición por unidad de 1 Área Macular] # [12 meses] Verteporfina: 2.56 ± 3.09 [rango 2.05 - 3.07] Ranibizumab 0.3 mg: 0.36 ± 1.06 [rango 0.18 - 0.53] Ranibizumab 0.5 mg: 0.28 ± 1.29 [rango 0.06 - 0.49]
						Tamaño de la Neovascularización Coroidea [medición por unidad de 1 Área Macular] # [Basal] Verteporfina: 1.48 ± 1.25 [rango 0.07 - 5.55] Ranibizumab 0.3 mg: 1.48 ± 1.33 [rango 0.11 - 6.80] Ranibizumab 0.5 mg: 1.31 ± 1.24 [rango 0.05 - 7.50] Tamaño de la Clásica Neovascularización Coroidea [medición por unidad de 1 Área Macular] # [Basal] Verteporfina: 1.36 ± 1.13 [rango 0.07 - 5.55] Ranibizumab 0.3 mg: 1.28 ± 1.05 [rango 0.00 - 6.40] Ranibizumab 0.5 mg: 1.21 ± 1.12 [rango 0.05 - 5.30]
						Cambio en el Tamaño de la Clásica Neovascularización Coroidea [medición por unidad de 1 Área Macular] # [12 meses] Verteporfina: 0.54 ± 2.37 [rango 0.15 - 0.093] Ranibizumab 0.3 mg: -0.52 ± 0.089 [rango -0.67 a -0.37] Ranibizumab 0.5 mg: -0.67 ± 1.10 [rango -0.86 a - 0.49]
						Tamaño del derrame de la Neovascularización Coroidea más coloración del epitelio pigmentaria de la retina [medición por unidad de 1 Área Macular] # [Basal] Verteporfina: 3.06 ± 1.81 [rango 0.20 - 8.20] Ranibizumab 0.3 mg: 3.00 ± 1.92 [rango 0.20 - 11.00] Ranibizumab 0.5 mg: 2.92 ± 2.08 [rango 0.25 - 9.00]
						Cambio en el Tamaño del derrame de la Neovascularización Coroidea más coloración del epitelio pigmentaria de la retina [medición por unidad de 1 Área Macular] # [12 meses] Verteporfina: 0.32 ± 0.09 [rango -0.19 a 0.83] Ranibizumab 0.3 mg: -1.80 ± 1.72 [rango -2.09 a -1.51] Ranibizumab 0.5 mg: -2.05 ± 1.98 [rango -2.38 a -1.72]



► **Tabla 5.** Revisión sistemática de ranibizumab en pacientes con DMRE. Efectividad clínica-tamaño de la lesión.

Estudio	Alternativas	Tiempo de observación	No. Pacientes	Edad (años)	Género	Efectividades
Estudio AN-CHOR, Año 2, 2009 ¹³	Verteporfina	24 meses	Verteporfina = 143	Verteporfina = 77.7 años [rango 53-95]	Verteporfina = H:44.8%; M:55.2%	Cambio en el Tamaño de la Lesión [medición por unidad de 1 Área Macular] ¥ [24 meses] Verteporfina: 2.89 ± 3.33 [rango 2.34 - 3.44] Ranibizumab 0.3 mg: 0.52 ± 1.34 [rango 0.30 - 0.75] Ranibizumab 0.5 mg: 0.39 ± 1.34 [rango 0.16 - 0.61] Cambio en el Tamaño Total de la Neovascularización Coroidea [medición por unidad de 1 Área Macular] ¥. [24 meses] Verteporfina: 1.60 ± 2.42 [rango 1.20 - 2.00] Ranibizumab 0.3 mg: 0.33 ± 1.21 [rango 0.13 a 0.54] Ranibizumab 0.5 mg: 0.27 ± 1.28 [rango 0.05 a 0.48] Cambio en el Tamaño de la Clasica Neovascularización Coroidea [medición por unidad de 1 Área Macular] ¥. [24 meses] Verteporfina: 0.41 ± 2.30 [rango 0.03 - 0.79] Ranibizumab 0.3 mg: -0.57 ± 1.12 [rango -0.76 a -0.39] Ranibizumab 0.5 mg: -0.72 ± 1.12 [rango -0.91 a -0.54] Cambio en el Tamaño del derrame de la Neovascularización Coroidea más coloración del epitelio pigmentaria de la retina [medición por unidad de 1 Área Macular] ¥ [24 meses] Verteporfina: -0.78 ± 3.44 [rango -1.35 a -0.21] Ranibizumab 0.3 mg: -2.23 ± 2.09 [rango -2.58 a -1.88] Ranibizumab 0.5 mg: -2.37 ± 2.14 [rango -2.72 a -2.01]
	Ranibizumab 0.3 mg Ranibizumab 0.5 mg		Ranibizumab 0.3 mg = 140 Ranibizumab 0.5 mg = 140	Ranibizumab 0.3 mg = 77.4 años [rango 54-97] Ranibizumab 0.5 mg = 76.0 años [rango 54-93]	Ranibizumab 0.3 mg = H:52.1%; M:47.9% Ranibizumab 0.5 mg = H:53.6%; M:46.4%	
Estudio FO-CUS, Año 2, 2008 ¹⁵	Ranibizumab + Terapia Fotodinámica	24 meses	Ranibizumab + Terapia Fotodinámica = 106	Ranibizumab + Terapia Fotodinámica = 74.7 ± 7.2 [rango 50 - 91]	Ranibizumab + Terapia Fotodinámica = H:43.4%; M:56.6%	Cambio en el Tamaño de la Neovascularización Coroidea [medición por unidad de 1 Área Macular] ¥ [24 meses] Ranibizumab + Terapia Fotodinámica: 1.2 [rango 0.2 - 2.5] Terapia Fotodinámica Sola: 2.4 [rango 1.3 - 5.0] Cambio en el Tamaño del derrame de la Neovascularización Coroidea más coloración del epitelio pigmentaria de la retina [medición por unidad de 1 Área Macular] ¥ [24 meses] Ranibizumab + Terapia Fotodinámica: 0.0 [rango 0.0 - 0.3] Terapia Fotodinámica Sola: 1.43 [rango 0.0 - 318]
	Terapia Fotodinámica Sola		Terapia Fotodinámica Sola = 56	Terapia Fotodinámica Sola = 73.0 ± 8.7 [rango 50 - 93]	Terapia Fotodinámica Sola = H:53.6%; M:46.4%	

► **Tabla 6.** Revisión sistemática de ranibizumab en pacientes con DMRE. Efectividad clínica-tamaño de la lesión.

Estudio	Alternativas	Tiempo de observación	No. Pacientes	Edad (años)	Género	Efectividades
Estudio FO-CUS. Año 1, 2006 ¹⁴	Ranibizumab + Terapia Fotodinámica	12 meses	Ranibizumab + Terapia Fotodinámica= 106 Terapia Fotodinámica Sola= 56	Ranibizumab + Terapia Fotodinámica= 74.7 ± 7.2 [rango 50 - 91] Terapia Fotodinámica Sola= 73.0 ± 8.7 [rango 50 - 93]	Ranibizumab + Terapia Fotodinámica= H:43.4%; M:56.6% Terapia Fotodinámica Sola= H:53.6%; M:46.4%	Tamaño de la Neovascularización Coroidea [medición por unidad de 1 Área Macular] ¥ [Basal] Ranibizumab + Terapia Fotodinámica: 1.5 [rango 0.7 - 2.9] Terapia Fotodinámica Sola: 1.4 [rango 0.7 - 2.7] Cambio en el Tamaño de la Neovascularización Coroidea [medición por unidad de 1 Área Macular] ¥ [12 meses] Ranibizumab + Terapia Fotodinámica: 1.2 [rango 0.2 - 2.4] Terapia Fotodinámica Sola: 2.1 [rango 1.1 - 4.4] Tamaño del derrame de la Neovascularización Coroidea más coloración del epitelio pigmentaria de la retina [medición por unidad de 1 Área Macular] ¥ [Basal] Ranibizumab + Terapia Fotodinámica: 2.8 [rango 1.8 - 4.5] Terapia Fotodinámica Sola: 3.0 [rango 1.5 - 4.8] Cambio en el Tamaño del derrame de la Neovascularización Coroidea más coloración del epitelio pigmentaria de la retina [medición por unidad de 1 Área Macular] ¥ [12 meses] Ranibizumab + Terapia Fotodinámica: 0.1 [rango 0.0 - 1.5] Terapia Fotodinámica Sola: 2.3 [rango 1.2 - 3.8]
	Ranibizumab + Terapia Fotodinámica Sola					Tamaño de la Neovascularización Coroidea [medición por unidad de 1 Área Macular] ¥ [Basal] Placebo: 3.56 ± 3.25 [rango 0.02 - 17.00] Ranibizumab 0.3 mg: 3.80 ± 3.43 [rango 0.00 - 20.30] Ranibizumab 0.5 mg: 3.29 ± 2.27 [rango 0.03 - 9.65] Cambio en el Tamaño de la Neovascularización Coroidea [medición por unidad de 1 Área Macular] ¥ [24 meses] Placebo: 2.08 ± 2.66 [rango 1.41 - 2.75] Ranibizumab 0.3 mg: 0.18 ± 2.13 [rango -0.37 a 0.74] Ranibizumab 0.5 mg: 0.43 ± 1.86 [rango -0.04 a 0.91] Tamaño del derrame de la Neovascularización Coroidea más coloración del epitelio pigmentaria de la retina [medición por unidad de 1 Área Macular] ¥ [Basal] Placebo: 4.25 ± 3.55 [rango 0.20 - 19.00] Ranibizumab 0.3 mg: 4.49 ± 3.58 [rango 0.00 - 22.50] Ranibizumab 0.5 mg: 3.99 ± 2.61 [rango 0.50 - 9.70] Cambio en el Tamaño del derrame de la Neovascularización Coroidea más coloración del epitelio pigmentaria de la retina [medición por unidad de 1 Área Macular] ¥ [24 meses] Placebo: 1.40 ± 3.77 [rango 0.45 - 2.35] Ranibizumab 0.3 mg: -1.41 ± 2.69 [rango -2.12 a -0.71] Ranibizumab 0.5 mg: -1.29 ± 2.48 [rango -1.93 a -0.66]
Estudio PIER. Año 1, 2008 ¹⁹	Placebo	12 meses	Placebo = 63 Ranibizumab 0.3 mg = 60 Ranibizumab 0.5 mg = 61	Placebo = 77.8 ± 7.1 años [rango 59-92] Ranibizumab 0.3 mg = 78.7 ± 6.3 años [rango 60-93] Ranibizumab 0.5 mg = 78.8 ± 7.9 años [rango 54-94]	Placebo = H:31.7%; M:68.3% Ranibizumab 0.3 mg = H:43.3%; M:56.7% Ranibizumab 0.5 mg = H:45.9%; M:54.1%	Tamaño de la Neovascularización Coroidea [medición por unidad de 1 Área Macular] ¥ [Basal] Placebo: 3.56 ± 3.25 [rango 0.02 - 17.00] Ranibizumab 0.3 mg: 3.80 ± 3.43 [rango 0.00 - 20.30] Ranibizumab 0.5 mg: 3.29 ± 2.27 [rango 0.03 - 9.65] Cambio en el Tamaño de la Neovascularización Coroidea [medición por unidad de 1 Área Macular] ¥ [24 meses] Placebo: 2.08 ± 2.66 [rango 1.41 - 2.75] Ranibizumab 0.3 mg: 0.18 ± 2.13 [rango -0.37 a 0.74] Ranibizumab 0.5 mg: 0.43 ± 1.86 [rango -0.04 a 0.91] Tamaño del derrame de la Neovascularización Coroidea más coloración del epitelio pigmentaria de la retina [medición por unidad de 1 Área Macular] ¥ [Basal] Placebo: 4.25 ± 3.55 [rango 0.20 - 19.00] Ranibizumab 0.3 mg: 4.49 ± 3.58 [rango 0.00 - 22.50] Ranibizumab 0.5 mg: 3.99 ± 2.61 [rango 0.50 - 9.70] Cambio en el Tamaño del derrame de la Neovascularización Coroidea más coloración del epitelio pigmentaria de la retina [medición por unidad de 1 Área Macular] ¥ [24 meses] Placebo: 1.40 ± 3.77 [rango 0.45 - 2.35] Ranibizumab 0.3 mg: -1.41 ± 2.69 [rango -2.12 a -0.71] Ranibizumab 0.5 mg: -1.29 ± 2.48 [rango -1.93 a -0.66]
	Ranibizumab 0.3 mg Ranibizumab 0.5 mg					Tamaño de la Neovascularización Coroidea [medición por unidad de 1 Área Macular] ¥ [Basal] Placebo: 3.56 ± 3.25 [rango 0.02 - 17.00] Ranibizumab 0.3 mg: 3.80 ± 3.43 [rango 0.00 - 20.30] Ranibizumab 0.5 mg: 3.29 ± 2.27 [rango 0.03 - 9.65] Cambio en el Tamaño de la Neovascularización Coroidea [medición por unidad de 1 Área Macular] ¥ [24 meses] Placebo: 2.08 ± 2.66 [rango 1.41 - 2.75] Ranibizumab 0.3 mg: 0.18 ± 2.13 [rango -0.37 a 0.74] Ranibizumab 0.5 mg: 0.43 ± 1.86 [rango -0.04 a 0.91] Tamaño del derrame de la Neovascularización Coroidea más coloración del epitelio pigmentaria de la retina [medición por unidad de 1 Área Macular] ¥ [Basal] Placebo: 4.25 ± 3.55 [rango 0.20 - 19.00] Ranibizumab 0.3 mg: 4.49 ± 3.58 [rango 0.00 - 22.50] Ranibizumab 0.5 mg: 3.99 ± 2.61 [rango 0.50 - 9.70] Cambio en el Tamaño del derrame de la Neovascularización Coroidea más coloración del epitelio pigmentaria de la retina [medición por unidad de 1 Área Macular] ¥ [24 meses] Placebo: 1.40 ± 3.77 [rango 0.45 - 2.35] Ranibizumab 0.3 mg: -1.41 ± 2.69 [rango -2.12 a -0.71] Ranibizumab 0.5 mg: -1.29 ± 2.48 [rango -1.93 a -0.66]



► Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Referencias

1. Diagnóstico y Tratamiento de la Degeneración Macular Relacionada con la Edad. Evidencias y Recomendaciones. Consejo de Salubridad General. División de Excelencia Clínica. Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), 2009.
2. Ustáriz O, Furno F. Angiogénesis Ocular. Revisión del tema. *Rev Mex Otolmol* 2006;80(5):268-271.
3. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:933-943.
4. Seddon JM, Chen CA. The Epidemiology of Age-Related Macular Degeneration. *Int Ophthalmol Clin* 2004;44:17-39.
5. Vingerling JR, Dielemans I, Hofman A, et al. The prevalence of age-related maculopathy in the Rotterdam Study. *Ophthalmology* 1995;102:205-210.
6. Attebo K, Mitchell P, Smith W. Visual acuity and the causes of visual loss in Australia. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 1996;103:357-364.
7. Booi JC, Baas DC, Beisekeeva J, et al. The dynamic nature of Bruch's membrane. *Prog Retin Eye Res* 2010;29(1):1-18.
8. Arias Barquet L. Actualización de terapia anti-VEGF en enfermedades de la retina y coroides. Barcelona: Elsevier; 2010.
9. Takahashi H, Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Clin Sci (Lond.)* 2005;109:227-241.
10. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004;25:581-611.
11. Consultado el 08 de febrero de 2012. <http://www.ema.europa.eu>
12. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1432-1444.
13. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus Verteporfin Photodynamic Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Two-Year Results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009;116:57-65.
14. Heier JS, Boyer DS, Ciulla TA, et al. Ranibizumab Combined With Verteporfin Photodynamic Therapy in Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Year 1 Results of the FOCUS Study. *Arch Ophthalmol* 2006;124:1532-1542.
15. 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;145:862-874.
16. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. For the MARINA Study Group. Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-1431.
17. Fong DS, Custis P, Howes J, et al. Intravitreal Bevacizumab and Ranibizumab for Age-Related Macular Degeneration A Multicenter, Retrospective Study. *Ophthalmology* 2010;117:298-302.
18. Gamulescu MA, Radeck V, Lustinger B, et al. Bevacizumab versus ranibizumab in the treatment of exudative age-related macular degeneration. *Int Ophthalmol* 2010;30:261-266.
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 Year 1. *Am J Ophthalmol* 2008;145:239-248.
20. Subramanian ML, Abedi G, Ness S, et al. Bevacizumab vs ranibizumab for age-related macular degeneration: 1-year outcomes of a prospective, double-masked randomised clinical trial. *Eye (Lond.)* 2010;24:1708-1715.
21. Stepien KE, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Comparison of intravitreal Bevacizumab followed by Ranibizumab for the treatment Of neovascular age-related Macular degeneration. *Retina* 2009;29:1067-1073.
22. Schmidt-Erfurth U, Eldem B, Guymer R, et al. Efficacy and Safety of Monthly versus Quarterly Ranibizumab Treatment in Neovascular Age-related Macular Degeneration: The EXCITE Study. *Ophthalmology* 2011;118:831-839.
23. Rothenbuehler SP, Waeber D, Brinkmann CK, et al. Effects of Ranibizumab in Patients with Subfoveal Choroidal Neovascularization Attributable to Age-related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol* 2009;147:831-837.
24. Gaudreault J, Fei D, Beyer JC, et al. Pharmacokinetics and retinal Distribution of ranibizumab, a Humanized antibody fragment Directed against vegf-a, Following intravitreal Administration in rabbits. *Retina* 2007;27:1260-1266.
25. Ladas ID, Karagiannis DA, Rouvas AA, et al. Safety of repeat intravitreal Injections of bevacizumab versus Ranibizumab. Our Experience After 2,000 Injections. *Retina* 2009;29:313-318.
26. Folk JC, Stone EM. Ranibizumab Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2010;363:1648-1655.
27. Ferrara N, Damico L, Shams N, et al. Development of ranibizumab, an Anti-vascular endothelial Growth factor antigen binding Fragment, as therapy for Neovascular age-related macular Degeneration. *Retina* 2006;26:859-870.
28. Dadgostar H, Ventura AA, Chung JY, et al. Evaluation of Injection Frequency and Visual Acuity Outcomes for Ranibizumab Monotherapy in Exudative Age-related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2009;116:1740-1747.
29. Karagiannis D, Ladas I. Changing from bevacizumab to ranibizumab in age-related macular degeneration. Is it safe? *Clinical Interventions in Aging* 2009;4:457-461.
30. Roller AB, Amaro MH. Intravitreal ranibizumab and bevacizumab for the treatment of nonsubfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Arq Bras Oftalmol* 2009;72(5):677-681.
31. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, et al. An Optical Coherence Tomography-Guided, Variable Dosing Regimen with Intravitreal Ranibizumab (Lucentis) for Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol* 2007;143:566-583.
32. Subramanian ML, Ness S, Abedi G, et al. Bevacizumab vs Ranibizumab for Age-Related Macular Degeneration: Early Results of a Prospective Double-Masked, Randomized Clinical Trial. *Am J Ophthalmol* 2009;148:875-882.
33. Bressler N, Chang T. Improved Vision-Related Function After Ranibizumab vs Photodynamic Therapy. A Randomized Clinical Trial. *Arch Ophthalmol* 2009;127(1):13-21.
34. Chang TS, Bressler NM, Fine JT, et al. Improved Vision-Related Function After Ranibizumab Treatment of Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Results of a Randomized Clinical Trial. *Arch Ophthalmol* 2007;125(11):1460-1469.
35. Rosenfeld P, Moshfeghi A. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration: *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36(4):331-335.
36. Consultado el 08 de febrero de 2013. http://one.aao.org/CE/PracticeGuidelines/PPP_Content.aspx?cid=f413917a-8623-4746-b441-f817265eafb4. [Consultada en Enero 2011]
37. Schmidt-Erfurth UM, Richard G, Augustin A, et al. European Society for Retina Specialists' Guidelines Committee (EURETINA). Guidance for the treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;85:486-494.
38. Ruiz J, Arias L. Guías de práctica clínica de la SERV: Tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) exudativa *Arch Soc Esp Oftalmol* 2009;84:333-344.