

Bases del Tratamiento Antiangiogénico en la Neovascularización por Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE)

M. González Sastre
I. Jürgens

Hospital Universitari
Sagrat Cor
Institut Català
de Retina
Barcelona

Resumen

El tratamiento de las MNVSR (membranas neovasculares subretinianas) por DMAE ha experimentado un cambio revolucionario en los últimos 3-4 años a raíz de la aparición en el mercado de fármacos antiangiogénicos que han demostrado ser eficaces y seguros para el tratamiento de esta enfermedad. El origen de este uso terapéutico está en los buenos resultados obtenidos en la terapia oncológica, asociados a los agentes quimioterápicos habituales. La importancia de la angiogénesis en estos procesos proliferativos explica la eficacia observada con estos tratamientos.

Resum

El tractament de les MNVSR per DMAE ha experimentat un canvi revolucionari en els últims 3-4 anys amb la introducció en el mercat de fàrmacs antiangiogènics que han demostrat eficàcia i seguretat pel tractament d'aquesta malaltia. L'origen d'aquest ús terapèutic està en els bons resultats obtinguts en la teràpia oncològica, associats als agents quimioteràpics habituals. La importància de l'angiogènesi en aquests processos proliferatius explica l'eficàcia observada amb aquests tractaments.

Summary

Neovascular Age-Related Macular Degeneration treatment has experienced a revolutionary change in the last 3-4 years since the introduction of antiangiogenic agents that have demonstrated to be effective and safe for the treatment of this disease. In the treatment of cancer, targeting angiogenesis alone or in combination with chemotherapy has already become a clinical reality. The key role of angiogenesis in these proliferative disorders explains the effectiveness observed with these targeted therapies.

Introducción

En 1971 Folkman¹ empezó sus estudios sobre angiogénesis partiendo de la base que *los tumores necesitan un estímulo angiogénico para crecer*². A partir de aquí surgió la hipótesis de utilizar terapia antiangiogénica en los tratamientos oncológicos. Además, *patologías oculares que también son dependientes de la angiogénesis*, como la degeneración macular asociada a la edad, se beneficiarían de este tipo de tratamiento. Otras patologías en que la angiogénesis juega un papel primordial son las retinopatías proliferativas, artritis reumatoide y psoriasis.

La angiogénesis es la formación de vasos sanguíneos nuevos en el adulto, que crecen a partir de vasos ya existentes. Hay que diferenciarla de la vasculogénesis, que es la diferenciación de las células precursoras endoteliales durante el desarrollo embrionario para

la formación de vasos sanguíneos en el feto³. *La angiogénesis es un proceso fisiológico de nuestro organismo*, para la formación de redes vasculares en el adulto, esenciales para funciones biológicas como la reparación de heridas, ciclo menstrual..., etc. Hay *agentes antiangiogénicos endógenos que modulan esta respuesta* para evitar su exceso patológico.

Los tumores se originan a partir de la expresión de oncogenes en las células del organismo debido, por ejemplo, a una mutación. La activación de los oncogenes hace que la proliferación celular supere la apoptosis. Esto origina una masa tumoral microscópica. Pero los oncogenes también estimulan la producción de *Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF)* y disminuyen la expresión de factores antiangiogénicos endógenos. Esto estimula la formación de vasos que permiten la nutrición y crecimiento de la masa tumoral (Figura 1). En conclusión, *son necesarios y*

Correspondencia:
Montse González Sastre
Hospital Universitari
Sagrat Cor
Institut Català de Retina
Barcelona
E-mail:
montse_gonzalez_
sastre@hotmail.com

suficientes la proliferación celular y la angiogénesis para obtener una masa tumoral macroscópica y detectable clínicamente. Por lo tanto, podemos hacer un doble tratamiento: quimioterápico anticélulas tumorales y antiangiogénico contra la proliferación vascular para impedir el crecimiento tumoral.

La cascada angiogénica empieza con la vasodilatación mediada por citoquinas e incremento de permeabilidad de los vasos existentes, seguido de la degradación de la matriz extracelular circundante, lo que facilita la migración, por estímulos quimiotácticos, y proliferación de las células endoteliales. Detrás del frente de avance de las células en proliferación, las células endoteliales paran de proliferar y se juntan formando un tubo con una luz en su interior dando lugar a los nuevos capilares³. Este proceso se modula mediante un correcto balance entre factores proangiogénicos y antiangiogénicos. Hay muchos activadores de los factores angiogénicos, como la hipoxia mediante el HIF (Hypoxia-Inducible Factor)³. Estos factores son liberados localmente por los tejidos, activan las células endoteliales y proporcionan señales para la migración, proliferación y diferenciación de estas células hacia la formación de capilares (Figura 2). Los factores proangiogénicos son el VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor), FGF (Fibroblast Growth Factor), TGF- α (Transforming Growth Factor), TGF- β , Angiopoyetina-1 y Angiopoyetina-2, TNF- α (Tumor Necrosis Factor), IL-8 (Interleukin-8)⁴.

También hay factores que modulan negativamente este proceso. Estos inhibidores de la angiogénesis son la Trombospondina, Angiostatina, Endostatina, PEDF (Pigment Epithelium-Derived Factor)³.

VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)

En 1983 se identificó el VEGF, pero no se aisló su secuencia de aminoácidos hasta 1989^{3,5}. Hay diferentes tipos de VEGF: PLGF (Factor de Crecimiento Placentario), VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C y VEGF-D (los dos últimos participan en la angiogénesis linfática). El VEGF-A es esencial para la vasculogénesis embrionaria y para la angiogénesis^{3,6}. El resto tienen un papel limitado en la angiogénesis.

El VEGF-A (Figura 3) es una glicoproteína homodimérica de 45 kD, con un dominio de unión a la heparina que es el sitio de anclaje a la superficie celular y a la matriz extracelular. Induce la angiogénesis, aumenta la permeabilidad vascular (induce la fenestración de los capilares), y la linfangiogénesis.

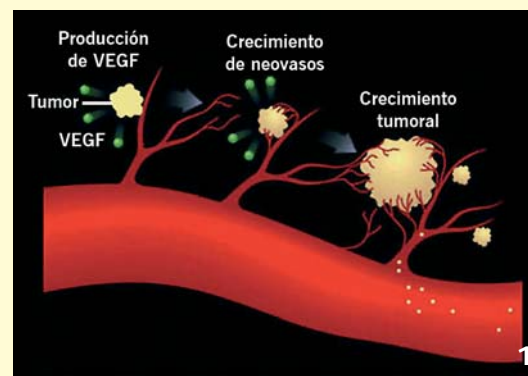


Figura 1.
Angiogénesis y crecimiento tumoral (www.gene.com)

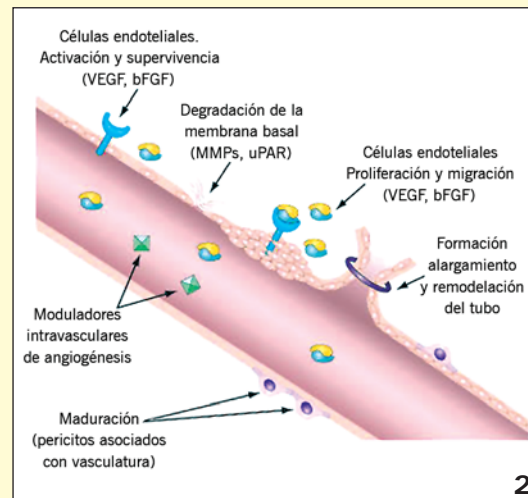


Figura 2.
Cascada angiogénica (www.angio.org)

Figura 3.
Estructura del VEGF (www.3dchem.com)



Figura 4.
Estructura genómica de los diferentes VEGF
(www.ethesis.helsinki.fi)

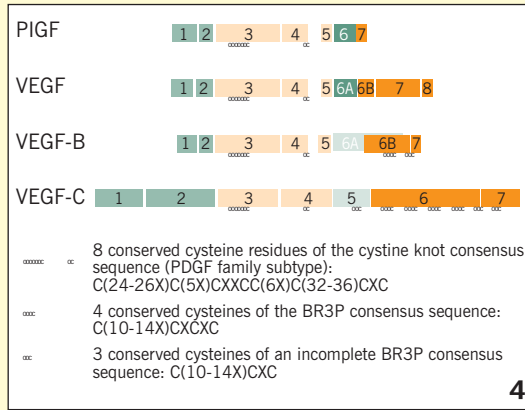


Figura 5.
Isoformas del VEGF-A
(www.wanfangdata.com.cn)

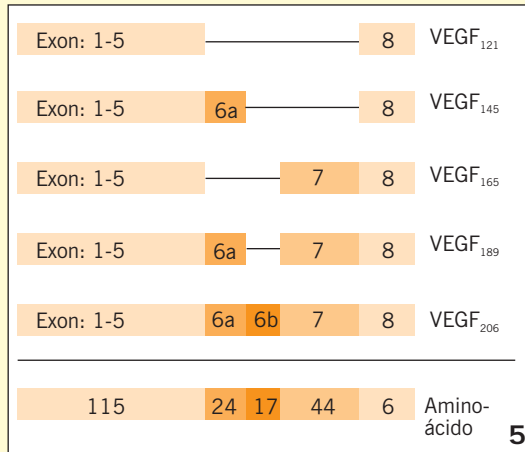
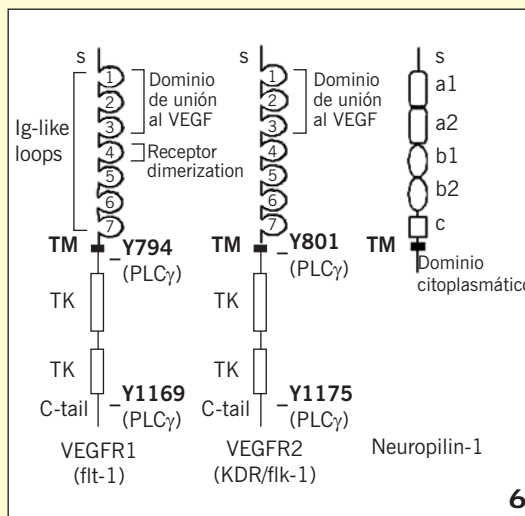


Figura 6.
Estructura de los receptores del VEGF
(www.bioscience.org)



También disminuye la apoptosis de las células endoteliales³, y tiene efecto sobre las células precursoras en la médula ósea. Además produce vasodilatación, taquicardia, hipotensión y disminución del gasto cardíaco.

Isoformas del VEGF-A

El gen humano del VEGF-A (Figura 4), en el cromosoma 6p21.3, tiene 8 exones y 7 intrones⁶. De aquí derivan 4 isoformas (Figura 5): VEGF₁₂₁, VEGF₁₆₅, VEGF₁₈₉, VEGF₂₀₆. Cada uno tiene 121, 165, 189, 206 aminoácidos respectivamente. Hay otras isoformas menos frecuentes: VEGF₁₄₅, VEGF₁₄₈, VEGF₁₆₂, VEGF_{165b}, y VEGF₁₈₃. Las diferentes isoformas tienen distinta afinidad para la heparina⁷. Las que tienen alta afinidad permanecen unidas a los tejidos, y las que tienen baja afinidad están libres en el torrente circulatorio. El VEGF₁₈₉ y el VEGF₂₀₆ están anclados en la matriz extracelular y a los tejidos. El VEGF₁₂₁ es una forma libre. El VEGF₁₆₅ tiene una afinidad intermedia, parte está libre en el torrente sanguíneo y parte permanece unido a las células y matriz extracelular. Se libera por proteólisis extracelular mediante la plasmina que escinde la región C-terminal. Se generan formas más pequeñas difusibles y bioactivas como el VEGF₁₁₀ sin el dominio de unión a la heparina. También se generan formas bioactivas por mecanismos de proteólisis independientes de la plasmina³, mediados por MMPs (metaloproteinasas), sobretodo la MMP-3.

Aunque el VEGF₁₂₁ y VEGF₁₈₉, se expresan en muchos tejidos, el VEGF₁₆₅ es el más abundante. El VEGF₂₀₆ es raro³. Hay controversia sobre cuál es el más mitogénico.

Reguladores de la expresión del gen VEGF

La *baja tensión de oxígeno* estimula la producción de mRNA del VEGF en circunstancias patológicas. El *HIF-1* (Hypoxia Inducible Factor) es el mediador de la respuesta a la hipoxia.

Muchos *factores de crecimiento* como el Epidermal Growth Factor, TGF- α , TGF- β , Keratinocyte Growth Factor, Insulin-Like Growth Factor-1, FGF, Platelet-Derived Growth Factor, liberados de forma paracrina o autocrina aumentan el mRNA de VEGF cooperando con la hipoxia local en la liberación de VEGF. También los oncogenes como el *oncogen Ras* aumentan la liberación de VEGF.

Receptores del VEGF

Se expresa en la superficie de las células endoteliales vasculares y en las células derivadas de la médula ósea. Hay dos receptores con actividad tirosin-quinasa: VEGF-R1 y VEGF-R2 (Figura 6). Ambos tienen 7 dominios tipo inmunoglobulina en la parte extracelular, una región transmembrana y un dominio intracelular con actividad tirosin-quinasa. El VEGF-A se une a ambos receptores, y también interactúa con coreceptores: neuropilina-1 (Figura 7).

El PLGF y el VEGF-B interactúan sólo con el VEGF-R1 (Flt-1). Existe un tercer receptor, el VEGF-R3 (Flt-4) que se restringe a las células endoteliales linfáticas, donde se unen el VEGF-C y VEGF-D (Figura 8).

VEGF-R1

Su expresión aumenta con la hipoxia (HIF-1 dependiente). La forma soluble de VEGF-R1 es un inhibidor del VEGF y por tanto tiene una doble función. Por una parte es estimulado por la hipoxia y promueve la hematopoyesis, inducción de MMPs, liberación de factores de crecimiento por las células endoteliales y reclutamiento de los monocitos. Pero también tienen un papel inhibitor secuestrando el VEGF-A evitando su interacción con el VEGF-R2.

VEGF-R2

El VEGF-R2 (Flk-1) es el más mitogénico, angiogénico y el que aumenta más la permeabilidad vascular.

Neuropilinas (NRP-1 y NRP-2)

Familia de coreceptores a los que se une el VEGF-A, potenciando su unión al VEGF-R2. La isoforma VEGF₁₂₁ no se une a estos coreceptores.

La NRP-1 presenta el VEGF₁₆₅ al VEGF-R2, aumentando la efectividad en la transducción de señales. Esto podría explicar una mayor potencia mitogénica del VEGF₁₆₅ respecto al VEGF₁₂₁³.

Funciones fisiológicas y patológicas del VEGF

El VEGF es un factor de crecimiento pluripotente que estimula el crecimiento vascular al promover la proliferación y supervivencia de las células endoteliales, movilizar los precursores de células endoteliales derivados de la médula ósea, incrementar la síntesis de enzimas que degradan la matriz extracelular, y facilitar la extravasación de los vasos sanguíneos.

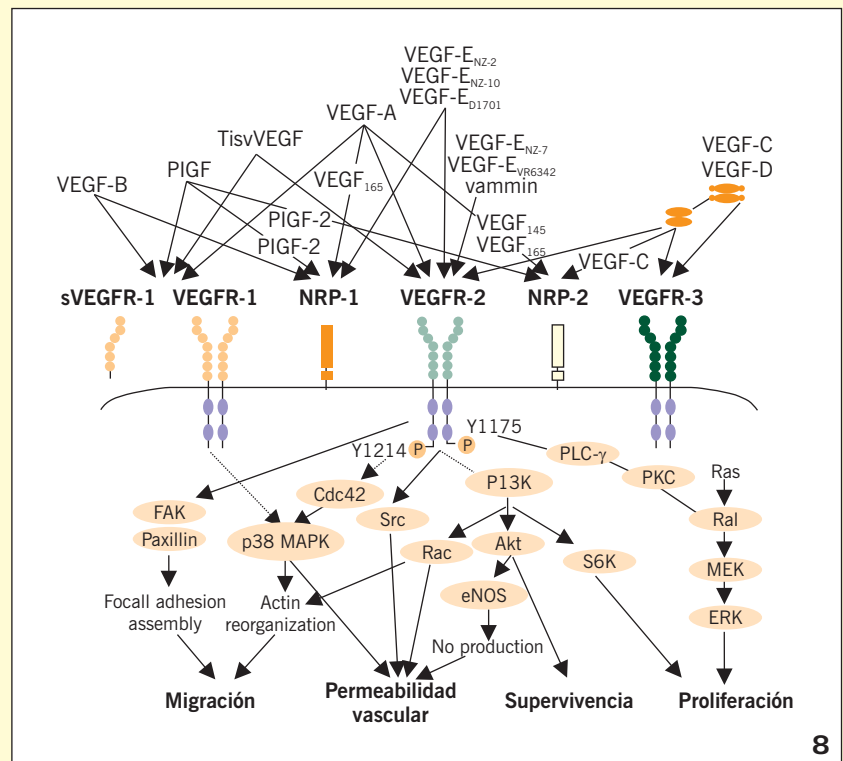
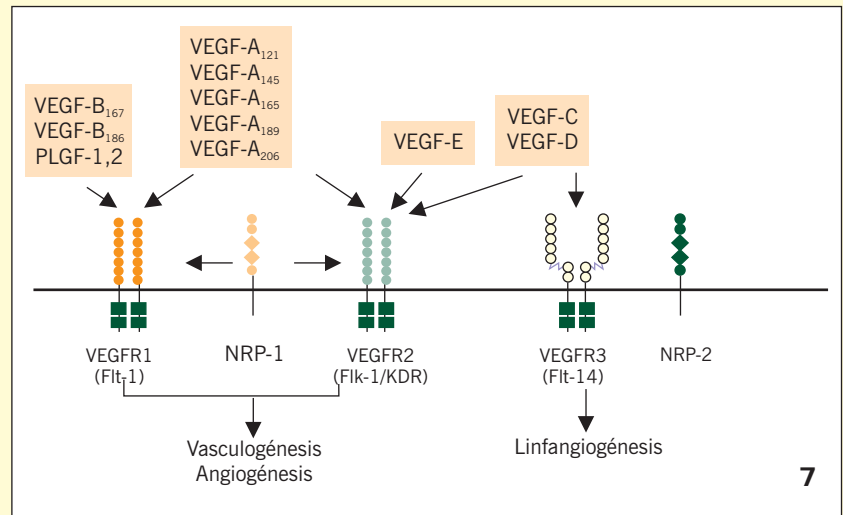


Figura 7. Transducción de señales tras unión del VEGF a sus receptores (www.clinsci.org)

Figura 8. Interacción de los tipos de VEGF con los diferentes receptores (www.researchveg.com)

El VEGF es importante en procesos fisiológicos como la vasculogénesis embrionaria y posterior angiogénesis, crecimiento esquelético y formación del hueso endocondral, y en el ciclo menstrual. Pero también participa en procesos patológicos sistémicos como en el desarrollo de tumores sólidos y hemáticos, en la inflamación y edema cerebral, síndrome de ovarios poliquísticos, endometriosis; y en patología ocular con isquemia y neovascularización como la retinopatía diabética, OVCR (obstrucción de vena central de la retina), retinopatía del prematuro. *Existen niveles aumentados de VEGF-A en retina y vítreo en casos de retinopatías isquémicas, inducidos por el daño oxidativo o la hipoxia. Se ha visto relación entre los niveles intraoculares de VEGF-A y la formación de neovasos en pacientes con retinopatía diabética.*

En la DMAE también se ha visto un aumento de VEGF-A en el epitelio pigmentario de la retina en estadios precoces, lo que sugiere que juega un papel importante en el inicio de la neovascularización retiniana en lugar de ser una consecuencia de ésta³. Además se han encontrado altas concentraciones de VEGF-A en MNVSR extraídas de pacientes con DMAE, y en el humor vítreo de estos pacientes. Las isoformas aisladas son el VEGF₁₂₁ y el VEGF₁₆₅. Además estas lesiones neovasculares se asocian a inflamación y exudación serosa, lo que sugiere la activación de la plasmina y las MMPs con generación de fragmentos dependientes e independientes del dominio de unión a la heparina respectivamente.

Debido a la creciente evidencia de que el VEGF-A es un importante regulador de la angiogénesis, así como del desarrollo y diferenciación vascular, y de la permeabilidad vascular, se ha convertido en la *diana para el tratamiento de enfermedades oculares donde la angiogénesis juega un papel importante como la DMAE y retinopatías isquémicas proliferativas. Existen varias terapias antiangiogénicas para la DMAE, cuyo objetivo, por vías distintas, es frenar la acción del VEGF-A.*

Antiangiogénicos endógenos

En 1980 se administró el primer antiangiogénico, el interferon- α , a bajas dosis. Se han identificado 27 agentes antiangiogénicos en la circulación y los tejidos (Tabla 1). Estos factores actúan como proteínas supresoras de tumores, al igual que los antioncogenes como la p53. Pero la p53 además de disminuir la proliferación celular también disminuye la angiogénesis por varios mecanismos, aumentando los factores antiangiogénicos y disminuyendo la expresión de factores angiogénicos. *Los antiangiogénicos sólo modulan la angiogénesis pero en general no frenan la proliferación celular.*

Uno de los agentes antiangiogénicos endógenos más importante es la endostatina. Es un fragmento interno C-terminal del colágeno XVIII, de 20 kD. Es el primer antiangiogénico endógeno descubierto como fragmento interno del colágeno de las membranas basales. Hay 2 enzimas que liberan la endostatina del colágeno XVIII. La endostatina se une al heparan sulfato endotelial y a las integrinas $\alpha 5\beta 1$, que se expresan en las células endoteliales en proliferación de algunos tumores.

Actualmente se ha obtenido endostatina recombinante soluble. A nivel molecular la endostatina disminuye la actividad proangiogénica en el endotelio microvascular, y aumenta la expresión de genes antiangiogénicos. También disminuye la actividad del oncogen c-Myc, que activa la actividad angiogénica inhibiendo la expresión de la trombospondina-1 en las células tumorales, y coopera con el oncogen Ras. Por lo tanto, la endostatina regula la actividad angiogénica a nivel del genoma celular. Esto abre un nuevo campo de investigación para buscar otras moléculas que inhiban la angiogénesis actuando sobre los genes.

Tabla 1.
Inhibidores
de la angiogénesis

Alfastatina	PEX
Angiostatina	PEDF (Pigment Epithelial-Derived Factor)
Arrestina	PF-4 (Platelet Factor 4)
Anti-trombina III	Semaforina 3F
Canstatina	Tetrahydrocortisol
Endostatina	Trombospondina-1 (y -2)
Fibulina 5	Troponina I
Interferon β	Tumstatina
Masdina	Vasostatina

Quimioterapia antiangiogénica

Los agentes quimioterápicos antiangiogénicos, comparados con la quimioterapia citotóxica, se pueden administrar a dosis más bajas, con mayor frecuencia, menor toxicidad y durante periodos de tiempo prolongados sin mostrar resistencia. Estos agentes producen apoptosis de las células endoteliales, regresión de los capilares y muerte de las células tumorales de alrededor.

La actividad antitumoral y anticélulas endoteliales in vivo sigue un patrón bifásico en forma de U en la curva de dosis-respuesta. Esto indica que la terapia antitumoral es óptima entre muy bajas y muy altas dosis (Figura 9). Este patrón de respuesta se ha visto con la endostatina, pero también con el interferón- α y otros antiangiogénicos.

Hay agentes quimioterápicos citotóxicos que a bajas dosis y administrados de manera continuada estimulan la producción de factores antiangiogénicos que producen la regresión tumoral por vía no citotóxica.

Hay una regulación genética de la respuesta angiogénica que determina una variabilidad interindividual.

Actualmente la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado la terapia antiangiogénica en Estados Unidos y en 28 países más, incluyendo China. Se han aprobado una serie de fármacos antiangiogénicos para un determinado uso, que se están ensayando para diferentes tipos de cáncer y patologías, como la DMAE (Tabla 2).

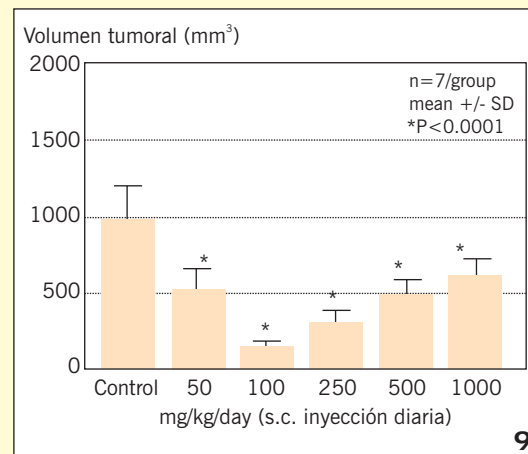


Figura 9. Curva bifásica en U de la relación dosis-eficacia de la endostatina (Folkman, *Annu Rev Med* 2006; 57:1–18)

También se están desarrollando biomarcadores basados en la angiogénesis para la detección precoz del cáncer primario o de las recidivas tumorales antes de que sean detectables clínicamente.

Tratamiento antiangiogénico en la neovascularización por DMAE

Antes de la era de los antiangiogénicos, los tratamientos estándar para la neovascularización por DMAE eran la fotocoagulación con láser argón y la terapia fotodinámica (TFD) con verteporfín (Visudyne®)⁸.

Fecha de aprobación	Fármaco	País	Enfermedad
Mayo 2003	Velcade® (bortezomib)	US (FDA)	Mieloma múltiple
Diciembre 2003	Talidomida	Australia	Mieloma múltiple
Febrero 2004	Avastin® (bevacizumab)	US (FDA)	Cáncer colorectal
Noviembre 2004	Tarceva® (erlotinib)	US (FDA)	Cáncer de pulmón
Diciembre 2004	Avastin®	Suiza	Cáncer colorectal
Diciembre 2004	Macugen® (pegaptanib)	US (FDA)	DMAE
Enero 2005	Avastin®	Unión Europea (25 países)	Cáncer colorectal
Septiembre 2005	Endostatina	China (SFDA)	Cáncer de pulmón
Diciembre 2005	Nexavar® (sorafenib)	US (FDA)	Cáncer renal
Diciembre 2005	Revilimid	US (FDA)	Sd. mielodisplásico
Enero 2006	Sutent® (sunitinib)	US (FDA)	Cáncer renal y gástrico
Junio 2006	Lucentis® (ranibizumab)	US (FDA)	DMAE

Tabla 2. Antiangiogénicos aprobados por la FDA U.S. para el uso clínico (Folkman, *Potencial Future Advances in Ophthalmology from research in Tumor Angiogenesis. ASRS/EVRS Cannes 2006*)

El Macular Photocoagulation Study Group indicaba la fotocoagulación con láser argón en MNVSR subfoveales, pero el problema era el escotoma central residual y las recidivas a pesar del tratamiento.

Después, los estudios multicéntricos con TFD (TAP Study Group) mostraban que es efectiva en disminuir la pérdida de AV moderada y severa en las MNVSR predominantemente clásicas subfoveales. Pero los pacientes continúan perdiendo visión antes de la estabilización.

Los inhibidores del VEGF, como hemos comentado, inhiben la angiogénesis y disminuyen la permeabilidad vascular. Estas propiedades se ha visto que son útiles para el tratamiento de patología intraocular como la neovascularización por DMAE en que estos dos factores son la base de su fisiopatología. Los niveles de VEGF aumentan proporcionalmente al crecimiento y exudación de los neovasos. Actualmente está emergiendo un amplio espectro de agentes antiangiogénicos para su uso intravítreo (Tabla 3). Las inyecciones intravítreas, comúnmente utilizadas en oftalmología, se han asociado a una incidencia relativamente baja de complicaciones⁹.

Pegaptanib

Pegaptanib sódico (Macugen[®]; OSI/Eyetech Pharmaceuticals, New York, NY, USA) fue *aprobado por la US FDA en diciembre del 2004 para su uso en inyección intravítrea en el tratamiento de la neovascularización por DMAE*. Es un aptámero de 28 ribonucleótidos diseñado para unirse con alta afinidad a la isoforma

extracelular del VEGF₁₆₅ humano (VEGF₁₆₄ murino). Su lugar de unión está cerca del dominio de unión a la heparina (Figura 10). Actúa evitando que el VEGF₁₆₅ se pueda unir a su receptor (Figura 11). No actúa sobre el VEGF₁₂₁ ni sobre los fragmentos proteolíticos bioactivos del VEGF₁₆₅.

Es el primer fármaco anti-VEGF que ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento de MNVSR por DMAE. En dos estudios fase III (VISION) demostró ser eficaz en el tratamiento de la neovascularización por DMAE.

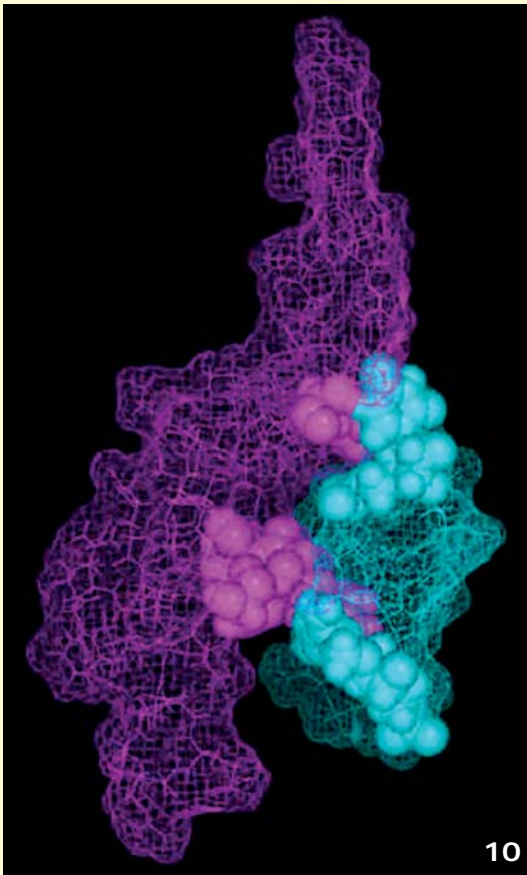
El estudio VISION¹⁰ (VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization), consiste en 2 ensayos clínicos de fase III, simultáneos, prospectivos, randomizados, doble-ciego, controlados, multicéntricos, en pacientes con MNVSR subfoveales por DMAE incluyendo todos los subtipos angiográficos. Se incluyeron pacientes ≥ 50 años, con agudeza visual (AV) corregida basal de 20/40 a 20/320. Se incluyeron lesiones de tamaño menor de 12 áreas de disco, 50% de lesión coroidea activa, hemorragia subretiniana inferior al 50%, con un máximo del 25% de cicatriz o atrofia extrafoveal. Los grupos eran homogéneos para las características basales¹⁰.

La muestra total era de 1208 pacientes (en un ensayo 586 pacientes, y en el otro 622 pacientes; realizados en el año 2001-2002). Recibían una de las 3 dosis de pegaptanib intravítreo (0.3 mg, 1.0 mg ó 3.0 mg) o una inyección placebo, sin aguja (grupo control), cada 6 semanas durante 48 semanas (9 dosis). Un 90% de los pacientes en cada grupo completaron el estudio.

Tabla 3.
Agentes anti-VEGF disponibles o en fase de desarrollo para el tratamiento de la Neovascularización por DMAE (Am J Ophthalmol 2006;142:660-8)

Agente	Empresa	Estado de desarrollo	Tipo de molécula	Diana	Vía y frecuencia de administración
Pegaptanib (Macugen)	OSI/Eyetech	Marketed	Aptamer	VEGF ₁₆₅ isoform	ITV (every six weeks)
Bevacizumab (Avastin)	Genentech	Phase 1*	Monoclonal antibody	All VEGF-A isoforms	IV or ITV (IV: every two weeks; ITV: TBD)
Ranibizumab (Lucentis)	Genentech	Phase III	Monoclonal antibody fragment	All VEGF-A isoforms	ITV (monthly)
Cand5	Acuity	Phase I/II	siRNA	VEGF-A mRNA	ITV (TBD)
Sirna-027	SIRNA Allergan	Phase I/II	siRNA	VEGFR1 mRNA	ITV (TBD)
AG-013958	Pfizer	Phase I/II	Tyrosine kinase inhibitor	VEGFR2 and PEGFR	Sub tenon (TBD)
PTK787 (vatalanib)	Novartis	Phase I	Tyrosine kinase inhibitor	VEGFR1, VEGFR2 and VEGFR3	Oral (daily)
VEGF Trap	Regeneron	Phase I/II	Decoy receptor	All VEGF-A isoforms and PIGF	ITV (TBD)

IV: Intravenous; ITV: Intravitreal; TBD: To be determined; VEGF: vascular endothelial growth factor; *Food and Drug Administration approved for the treatment of metastatic colorectal cancer.



10

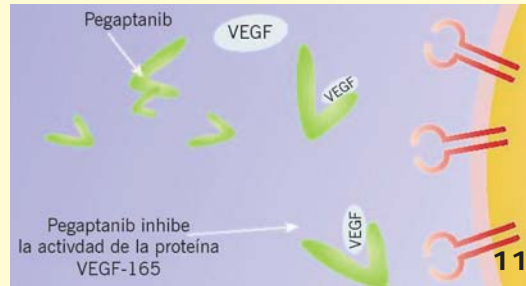


Figura 10.
Estructura del pegaptanib
(ucsu.colorado.edu)

Figura 11.
Mecanismo de acción
del pegaptanib
(www.external.doyma.es)

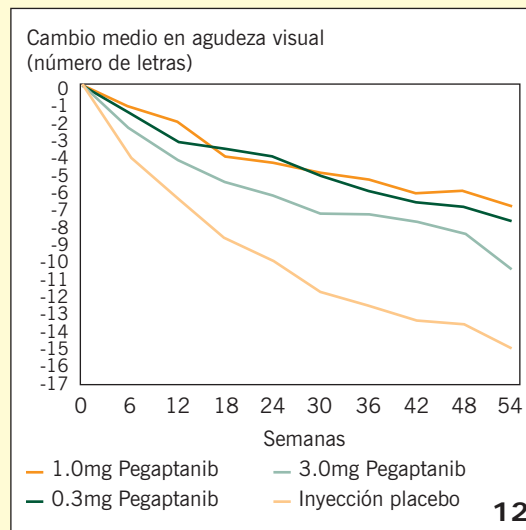


Figura 12.
Pérdida media de AV
(letras) en los 4 grupos en
el primer año del estudio
VISION (N Engl J Med
2004;351:2805-16)

Los resultados obtenidos en los dos ensayos fueron similares, realizando un análisis combinado, a la semana 54 (un año). El 70% de pacientes tratados con pegaptanib (independientemente de la dosis) perdían menos de 15 letras comparado con un 55% en el grupo control a los 12 meses ($P < 0.001$) (Figura 12). Además, el 33% de pacientes tratados con pegaptanib mantuvieron o ganaron visión comparado con un 23% en el grupo control (5, 10 o 15 letras equivalente a 1, 2 o 3 líneas de AV; resultados estadísticamente significativos).

En cuanto a la pérdida severa (pérdida de AV ≥ 30 letras o 6 líneas), fue doble en el grupo control que en los grupos de tratamiento. En los grupos tratados con pegaptanib 0.3 y 1 mg, el 10% de los casos tuvo pérdida severa de AV respecto un 22% en el grupo control ($P < 0.001$). En el grupo tratado con pegaptanib 3 mg fue del 14% ($P = 0.01$). Un 40% de los pacientes tratados con pegaptanib presentaba una AV $\leq 20/200$ en la semana 54 respecto un 56% en el grupo control ($P < 0.001$).

No hay evidencia que el tipo angiográfico de lesión, el tamaño o la AV basal condicionen los resultados.

El 78% de pacientes habían recibido tratamiento con TFD antes del estudio, y un 75% no la recibieron nunca (ni antes ni durante el estudio). El tratamiento con pegaptanib mostró ser eficaz a pesar del alto porcentaje de pacientes tratados con TFD.

En los controles con AGF (angiografía fluoresceínica) se constató un menor crecimiento del área total de lesión, tamaño de la neovascularización coroidea, y severidad de la exudación vascular en los grupos tratados respecto el grupo control.

En cuanto a los efectos adversos, a nivel sistémico no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en los porcentajes de hipertensión arterial (HTA), hemorragias, fenómenos tromboembólicos y perforaciones gastrointestinales. No se detectaron anticuerpos (Ac) anti-pegaptanib ni hipersensibilidad a dicho fármaco. La tasa de muerte

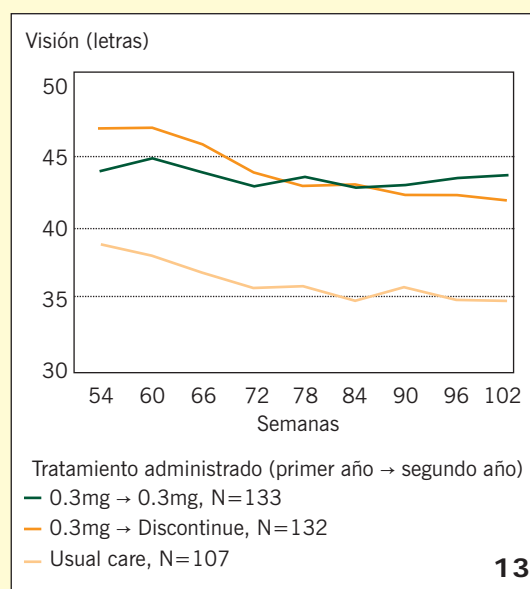
fue del 2% en todos los grupos, similar a la de otros estudios de DMAE en poblaciones similares.

Los efectos adversos oculares fueron leves y transitorios, relacionados con la inyección intravítrea (dolor tras la inyección, miodesopsias, queratitis punctata superficial, cataratas, uveitis anterior, edema corneal). Los efectos adversos oculares severos, también derivados de la inyección intraocular, fueron poco frecuentes, con endoftalmitis (*Staphylococcus epidermidis*) en un 1.3% de pacientes, daño traumático del cristalino en 0.7% de pacientes, y desprendimiento de retina (DR) en el 0.6% de pacientes. Estas complicaciones se asociaron con una pérdida de AV severa en el 0.1% de los pacientes.

La conclusión fue que el pegaptanib sódico es seguro y eficaz a corto plazo para el tratamiento de MNVSR por DMAE, con independencia del tamaño de la lesión o de su composición angiográfica. Este beneficio y seguridad se mantuvo en el segundo año del estudio^{11,12}.

En el segundo año del estudio VISION¹¹, en la semana 54 los pacientes inicialmente asignados a pegaptanib se reaseñalaron en una proporción 1:1 a continuar el tratamiento cada 6 semanas hasta la semana 102 (8 inyecciones adicionales) o suspender el tratamiento en la semana 54. Los pacientes asignados al grupo control en la semana 0, se reaseñalaron en una proporción 1:1:1:1 en la semana 54 a continuar con el tratamiento simulado, interrumpirlo o ser asignados a una de las tres dosis de pegaptanib cada 6 semanas.

Figura 13.
AV media en el segundo
año del estudio VISION
(*Ophthalmology* 2006;
113:1508-21)



13

A los pacientes que fueron reaseñalaros a suspender el tratamiento se les permitió reanudar el tratamiento que habían recibido en el primer año en caso de que se hubieran beneficiado de éste (pérdida de ≤ 0 letras en la semana 54 respecto AV basal), o que perdieran ≥ 10 letras tras interrumpir el tratamiento con pegaptanib o con el tratamiento simulado (tratamiento compasivo de rescate).

En los pacientes que recibieron tratamiento con pegaptanib se administró TFD en MNVSR predominantemente clásicas según criterio de los investigadores.

El diseño del estudio y la evaluación de los pacientes en el segundo año fue similar a la del primero. El 88% de los pacientes que recibieron algún tratamiento en el primer año se reaseñalaros. El 89% de estos pacientes se evaluó en la semana 102.

Los resultados de eficacia que presentan son para la dosis de 0.3 mg que es la dosis aprobada por la FDA. En el análisis combinado, la AV se mantuvo estable en los pacientes que continuaron el tratamiento con pegaptanib respecto a los que interrumpieron el tratamiento o recibieron el tratamiento habitual (Figura 13). En los pacientes que continuaron con pegaptanib, la proporción de los que perdieron > 15 letras respecto el valor basal entre la semana 54 y la 102 fue la mitad (7%) que la de aquellos que interrumpieron el tratamiento con pegaptanib o permanecieron con el tratamiento habitual (14% en cada caso). Por lo tanto, los pacientes que siguieron recibiendo tratamiento con pegaptanib en el segundo año fueron menos propensos a perder ≥ 15 letras que aquellos reaseñalaros a interrumpirlo al cabo de 1 año ($P < 0.05$). La proporción de pacientes que ganó AV fue mayor en los que recibieron 2 años de tratamiento con pegaptanib 0.3 mg que en los que recibieron tratamiento habitual. La progresión a ceguera legal se redujo en los pacientes que continuaron el tratamiento con 0.3 mg de pegaptanib. También se observó menor número de desprendimientos serosos de retina y menor tasa de expansión de la lesión en estos pacientes.

En las cohortes tratadas con pegaptanib los efectos adversos oculares fueron similares a los del primer año. Siguió un perfil de seguridad de inyección favorable. En todas las cohortes la incidencia de endoftalmitis fue 0.10% por inyección, la de catarata traumática 0.02% por inyección, hemorragia vítrea 0.27% por inyección, y la de DR 0.17% por inyección (4.091 inyecciones). La tasa total de endoftalmitis en 2 años fue del 0.14% por inyección (11.636 inyecciones), con pérdida de AV grave en un 6% de estos casos.

No se evidenció toxicidad sistémica. Los efectos adversos sistémicos se mostraron con igual frecuencia en los grupos de tratamiento activo que en los grupos de tratamiento simulado. La mortalidad en el grupo tratado fue < 1%. Ninguna prueba mostró que el pegaptanib se asocia a los efectos adversos observados con los anti-VEGF no selectivos administrados de forma sistémica (HTA, episodios tromboembólicos o hemorragias graves). No se observaron reacciones de hipersensibilidad al aptámero. Por tanto *el pegaptanib tiene un perfil de seguridad favorable tanto a nivel ocular como sistémico.*

No se demostró que la TFD concomitante permitida a criterio de los investigadores fuera un factor de confusión en los resultados.

No se observó ningún efecto rebote debido a la interrupción del tratamiento. La pérdida de AV en estos pacientes fue la esperada por el curso natural de la enfermedad.

Estos ensayos no fueron diseñados para identificar si las características basales de los pacientes podían influir en el menor o mayor beneficio de la inhibición del VEGF. *Deben realizarse ensayos que intenten identificar si otras características del paciente, como lesiones tempranas, RAP (proliferación angiomas retiniana), DEP (desprendimiento de epitelio pigmentario de retina)...etc, influyen en los resultados del tratamiento con fármacos anti-VEGF.* La evaluación de las lesiones neovasculares mediante los criterios angiográficos tradicionales puede variar de médico a médico y según el centro. Además analizan en dos dimensiones un fenómeno tridimensional. Estos parámetros han sido útiles para planificar tratamientos de fotocoagulación con láser argón o TFD, pero no permiten establecer la actividad de la enfermedad en el centro de la fóvea y/o la integridad anatómica del EPR y la retina neurosensorial. Estos parámetros si se podrían correlacionar con la eficacia de los tratamientos anti-VEGF, que han sido diseñados para mantener la anatomía y función de la fóvea.

Ranibizumab

Ranibizumab (Lucentis®, Genentech, Inc, South San Francisco, California, USA) fue *aprobado por la US FDA el 30 de junio del 2006 para el tratamiento de la neovascularización por DMAE.* Es una molécula quimérica, diseñada específicamente para el tratamiento de la DMAE, a partir de la manipulación de la estructura de un Ac completo murino A.4.6.1 (MAb) contra el VEGF-A humano⁵.

La región Fab del A.4.6.1 fue humanizada, con el nombre de rhuFab V1 (Fab-12), y luego modificada su afinidad dando el ranibizumab (rhuFab V2), de 48 kD (Figura 14). Se *une e inhibe todas las isoformas de VEGF-A y sus productos activos de degradación*³. La forma completa humanizada del Ac murino A.4.6.1 (MAb) es el bevacizumab; por tanto derivan del mismo Ac murino anti-VEGF humano (Figura 15).

Esta molécula se desarrolló porque en un estudio con primates comparando la penetración del Ac entero (trastuzumab: Herceptin®) con la del fragmento Fab, se vio que el fragmento Fab atravesaba todas las capas de la retina después de su inyección intravítrea. En cambio la molécula entera sólo atravesaba la MLI¹³. Esto es debido a que moléculas mayores de 76.5 kD no atraviesan las capas plexiforme interna y externa. En estudios posteriores con conejos, también se vio que el ranibizumab atraviesa todas las capas de

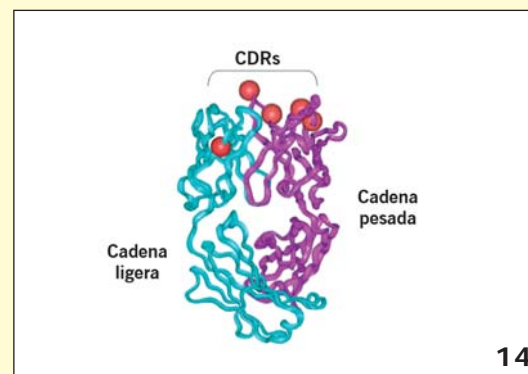


Figura 14.
Estructura del ranibizumab (Retina 2006;26:859-70)

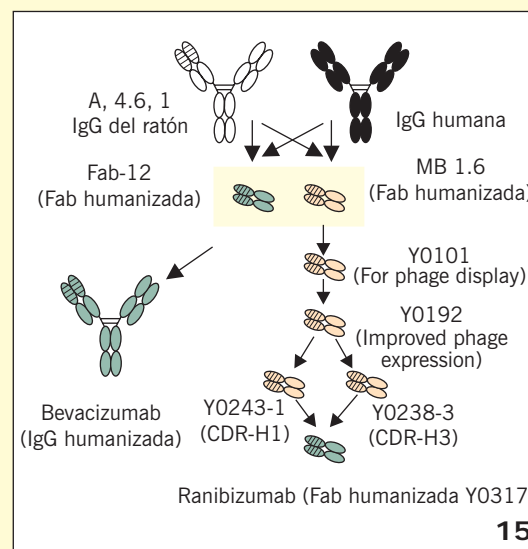
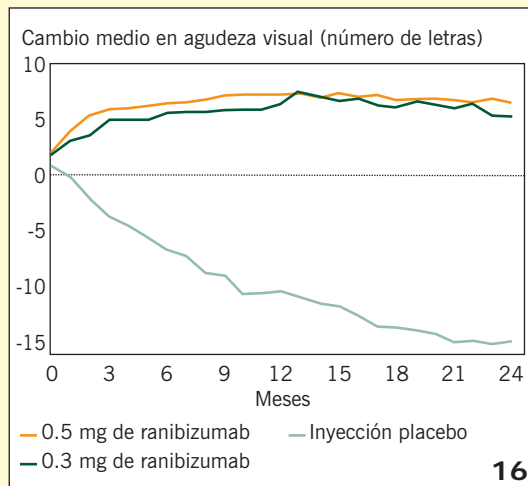


Figura 15.
Formación del bevacizumab y ranibizumab a partir del mismo Ac murino anti-VEGF humano (Retina 2006;26:859-70)

Figura 16.
Cambios en AV media en los 3 grupos del estudio MARINA (N Engl J Med October 2006;355: 1419-31)



la retina. Esto es una ventaja ya que la lesión diana está en localización subretiniana.

El ranibizumab carece del fragmento Fc que se une al factor C1q del complemento y estimula su activación; por lo tanto no desencadena respuestas inmunes mediadas por complemento³. En estudios con humanos se han visto niveles muy bajos de ranibizumab o Ac circulantes en la circulación sistémica después de la administración intravítrea, lo que disminuye sus efectos adversos sistémicos.

Hay dos grandes ensayos clínicos de fase III que demuestran su eficacia y seguridad.

El estudio MARINA¹⁴ (Minimally Classic/Oculta Trial of the Anti-VEGF Antibody Ranibizumab in the Treatment of Neovascular AMD), es un ensayo clínico fase III, randomizado, prospectivo, doble ciego, controlado, internacional, multicéntrico. Evalúa la *seguridad y eficacia del ranibizumab 0.3 o 0.5 mg* (con inyección placebo en el grupo control) en el tratamiento de MNVSR mínimamente clásicas u ocultas por DMAE. Presentan una muestra de 716 pacientes randomizados 1:1:1 en los 3 grupos estudio: ranibizumab 0.3 mg, ranibizumab 0.5 mg, e inyección intravítrea simulada (control). Se practica inyección mensual durante 2 años (inicio en marzo del 2003). Los grupos son homogéneos según características basales demográficas y morfológicas oculares. Incluyen pacientes con AV con corrección de 20/40 a 20/320 (ETDRS), MNVSR primarias o recurrentes por DMAE con afectación foveal, lesiones mínimamente clásicas u ocultas por AGF, tamaño máximo de 12 áreas de disco, neovascularización $\geq 50\%$ de la lesión, progresión reciente. No se han excluido pacientes por

patología cardiovascular, cerebrovascular, o vascular periférica. El 90% de pacientes siguen en el estudio a los 12 meses, y un 80-90% a los 24 meses.

Se aplicó TFD con verteporfín si durante el estudio las MNVSR pasaban a clasificarse como predominantemente clásicas.

El objetivo primario del estudio era ver la proporción de pacientes que perdían <15 letras (3 líneas) respecto AV basal a los 12 meses, medida por ETDRS. A los 12 meses el 90% de pacientes tratados con ranibizumab muestran una pérdida de menos de 15 letras versus un 50-60% en el grupo control; el 30% ganan más de 15 letras en comparación a un 5% en el grupo control; aumento medio de AV en 7 letras en los grupos tratados. En el grupo control además de no ganar ninguna letra hay una pérdida media de 10 letras (Figura 16). En los grupos tratados con ranibizumab no hay ningún caso de pérdida severa de AV, en comparación con el grupo control en que hasta un 13% de pacientes tienen una pérdida visual de ≥ 30 letras. En los grupos tratados hasta un 7% tienen AV superior a 20/20, y en el grupo control sólo un 0.4% (en condiciones basales ningún paciente tenía visiones de 20/20). En todas las comparaciones las diferencias son estadísticamente significativas, con $P < 0.001$. Estos resultados se mantienen a los 24 meses; son independientes del tamaño, tipo de lesión y AV basal.

Presenta pocos efectos adversos oculares (la mayoría debidos a la inyección intravítrea). En cuanto a efectos adversos extraoculares no muestra diferencias estadísticamente significativas, pero el estudio no tiene suficiente poder para detectar pequeñas diferencias entre los 3 grupos.

En octubre de 2005 (2 meses antes del fin de los 2 años) se ofreció ranibizumab a todos los pacientes por su seguridad y eficacia en los primeros 12 meses.

El estudio ANCHOR¹⁵ (Anti-VEGF Antibody for the Treatment of Predominantly Classic Choroidal Neovascularization in AMD) es un ensayo clínico randomizado, doble ciego, controlado, que *compara el ranibizumab versus TFD con verteporfín* (Visudyne®, Novartis Pharmaceuticals) en el tratamiento de MNVSR predominantemente clásicas por DMAE. Los pacientes se randomizaron en 3 grupos: tratamiento con ranibizumab 0.3 mg y TFD con verteporfín placebo; tratamiento con ranibizumab 0.5 mg y TFD con verteporfín placebo; tratamiento con TFD con verteporfín e inyección intravítrea placebo. Se practicó inyección intravítrea de ranibizumab cada mes (0.3 o 0.5 mg), primera en día 0 y se excluye mes 12 (total 12 inyecciones; media de 11 inyecciones), o TFD

con verteporfín endovenoso en el día 0, y se repite a demanda según evaluación angiográfica a los 3, 6, 9 o 24 meses (media de 2.8 sesiones). Las inyecciones o la terapia simulada se hacen siguiendo el mismo protocolo pero utilizando suero fisiológico intravítreo, o endovenoso e irradiación macular con láser.

Los criterios de inclusión fueron lesiones de tamaño $\leq 5400\mu\text{m}$ (diámetro mayor), área de la lesión <12 áreas de disco óptico, AV corregida de 20/40 a 20/320 (ETDRS), lesiones no tratadas previamente, no lesiones estructurales permanentes en la fovea. No se excluyeron pacientes por patología cardiovascular, cerebrovascular, o vascular periférica.

Se evaluaron los resultados a los 12 meses (inicio en junio del 2003). El objetivo primario del estudio también era ver la proporción de pacientes que perdían <15 letras (3 líneas) respecto AV basal a los 12 meses, medida por ETDRS.

A los 12 meses, de los pacientes tratados con ranibizumab el 95% tienen una pérdida menor de 15 letras, comparado con un 64% en los pacientes tratados con TFD; el 40% de los tratados con ranibizumab gana ≥ 15 letras comparado con un 5% en el grupo tratado con TFD. En los grupos de ranibizumab ningún paciente tiene pérdida severa de AV, versus un 13% en los pacientes tratados con TFD. El grupo tratado con 0.5 mg de ranibizumab gana una media de 15 letras en AV, el grupo tratado con 0.3 mg gana 8 letras, y el grupo tratado con TFD tiene una pérdida media de 9.5 letras (Figura 17). En cuanto a AV, entre un 30-40% de pacientes tratados con ranibizumab tienen una AV $\geq 20/40$ respecto un 2.8 % en el grupo de TFD. Alrededor de un 20% de los pacientes tratados con ranibizumab tiene AV $\leq 20/200$, versus un 60% en el grupo de TFD. Un 7% de los pacientes tratados con ranibizumab llega a AV de 20/20, versus un 0.7% en el grupo de TFD. Todos los resultados fueron estadísticamente significativos, con una $P < 0.001$.

Los resultados muestran que el ranibizumab administrado mensualmente durante 1 año es superior en eficacia a la TFD con verteporfín en el tratamiento de MNVSR subfoveales predominantemente clásicas por DMAE, ya que disminuye la pérdida de visión central y además mejora la AV.

Aunque no se evaluó la dosis de ranibizumab, los resultados muestran un efecto dosis-respuesta.

Se han visto pocos efectos adversos oculares severos. En el grupo tratado con ranibizumab (sobre todo 0.5 mg) hay mayor % de hemorragias y de fenómenos tromboembólicos arteriales sistémicos que en el grupo tratado con TFD, pero los 3 grupos no muestran

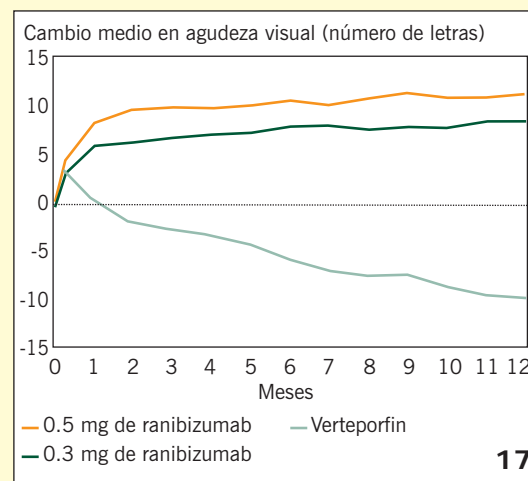


Figura 17. Cambios en AV media en los 3 grupos del estudio ANCHOR a los 12 meses (N Engl J Med October 2006;355:1432-44)

diferencias estadísticamente significativas en cuanto a efectos adversos extraoculares. Pero el estudio no tiene suficiente poder para detectar pequeñas diferencias entre los 3 grupos.

La conclusión final de los 2 estudios es que *el ranibizumab es el primer tratamiento para MNVSR por DMAE que aumenta AV*. Los resultados a 1 año del estudio ANCHOR y a 2 años del estudio MARINA demuestran que el ranibizumab es *efectivo* en el tratamiento de *todos los tipos AGF y tamaños de MNVSR por DMAE, con una proporción aceptable de efectos adversos*⁵.

Estos ensayos clínicos no han sido diseñados para ver si las características basales influyen en los resultados. Pero se ha realizado un *análisis retrospectivo de los subgrupos del estudio MARINA*¹⁶ para ver que características basales de la lesión y/o paciente influyen en los resultados obtenidos. Se han comparado los resultados de eficacia del ranibizumab (0.3 mg y 0.5 mg) versus placebo en los diferentes subgrupos basales, según género, edad, AV basal (<55 o ≥ 55 letras), tamaño de la lesión (≤ 4 o >4 áreas de disco), tipo de lesión (mínimamente clásica u oculta) y tiempo de evolución. El objetivo era ver la proporción de pacientes que perdía menos de 15 letras, los que ganaban más de 15 letras, y el incremento de AV media a los 24 meses, en los diferentes subgrupos, según si habían recibido o no el tratamiento. Los resultados muestran que todos los subgrupos de los dos grupos tratados con ranibizumab obtienen mejores resultados que los subgrupos del grupo control. Pero la edad avanzada, las lesiones de gran tamaño y los casos con mejor AV basal se han relacionado con mayor pérdida visual en el grupo control y menor ganancia

de AV en los grupos tratamiento. Sin embargo, los beneficios del ranibizumab versus placebo se ha visto que son mayores en los pacientes con mejores AV basales. Todas las comparaciones de los subgrupos tratados con ranibizumab con los subgrupos del grupo control han sido estadísticamente significativas. La conclusión del estudio es que los mejores predictores de los resultados de AV, en orden decreciente, son la AV basal, tamaño de la lesión y la edad.

Existen otros estudios en curso sobre la dosificación y la frecuencia de retratamientos con ranibizumab¹⁷.

El estudio *PIER*¹⁸, es un ensayo clínico de fase 3b, randomizado doble-ciego, controlado. La muestra es de 184 pacientes con *MNVSR subfoveales primarias o recurrentes, con o sin componente clásico. Se evalúa la seguridad y eficacia de la administración intravítrea de ranibizumab mensual durante los 3 primeros meses, y luego trimestral en los siguientes meses.* Los pacientes se randomizan en 3 grupos estudio: ranibizumab 0.3 mg, ranibizumab 0.5 mg, grupo control. La media de inyecciones fue de 5.2 en el grupo control, 5.9 en el grupo ranibizumab 0.5mg, y 5.8 en el grupo ranibizumab 0.3 mg. Un 27% de los pacientes del grupo control recibieron TFD, y un 2% de los tratados con ranibizumab. El objetivo es ver los cambios en la media de AV basal a los 12 meses. La pérdida de AV media en el grupo control fue de 16 letras, mientras que la visión se mantenía estable con una pérdida de sólo 1.6 letras en el grupo ranibizumab 0.3 mg y 0.2 letras en el grupo de ranibizumab 0.5 mg. Un 83% de los tratados con ranibizumab 0.3 mg y un 90% de los tratados con ranibizumab 0.5 mg perdieron <3 líneas comparado con un 46% en el grupo control. Una mejoría visual de ≥ 3 líneas se evidenció en un 10% en el grupo control, en un 12% en el grupo ranibizumab 0.3 mg, y en un 13% de los tratados con ranibizumab 0.5%. En el grupo control un 52% de los ojos presentaron AV $\leq 20/200$ versus un 23% de los tratados con ranibizumab 0.3 mg y un 25% de los tratados con la dosis de 0,5 mg.

En cuanto a los efectos secundarios, no hubo ningún caso de endoftalmítis, ni inflamación ocular severa, ni efectos secundarios sistémicos vasculares.

Las conclusiones fueron que el aumento medio de AV en una línea observado en la fase inicial con la administración mensual es consistente con los resultados observados en los otros ensayos clínicos con ranibizumab. Pero esta ganancia inicial se pierde con la administración trimestral y la AV vuelve al nivel basal. Pero esta pauta es beneficiosa si la comparamos con el grupo control. *Por tanto, la mejoría visual con los retratamientos trimestrales es menor que la*

observada con los retratamientos mensuales. Sin embargo, la seguridad ocular y sistémica es óptima por la reducción de frecuencia de retratamientos.

Otros estudios que se están haciendo son el estudio *PrONTO* que evalúa la administración de ranibizumab mensual en los 3 primeros meses, y luego retratamientos a demanda según resultado de OCT (tomografía de coherencia óptica). El estudio *SAI-LOR* compara la dosis de ranibizumab 0.5 mg con ranibizumab 0.3 mg.

Bevacizumab

Bevacizumab (Avastin®, Genentech, Inc., South San Francisco, California, USA) es un Ac monoclonal humanizado diseñado y aprobado en febrero de 2004 para el tratamiento del cáncer colorectal metastásico^{1,19} mediante administración endovenosa, y ha demostrado aumentar la supervivencia de estos pacientes. Pero los efectos secundarios observados han sido hipertensión arterial, perforación gastrointestinal y complicaciones tromboembólicas arteriales.

Hay unos 200 tipos de cáncer y el 60% expresan el VEGF. Algunos también expresan otros factores angiogénicos. Por lo tanto, en el futuro, si se aprueba el bevacizumab para el tratamiento de otros tipos de cáncer, se podrá administrar junto a otros antiangiogénicos y a quimioterápicos para ampliar su espectro de acción y disminuir la dosificación para reducir los efectos secundarios.

Su uso sistémico²⁰ o intravítreo en *uso compasivo (off-label)*²¹⁻²³ también se ha visto que es útil para tratar la neovascularización por DMAE, aunque sigue sin estar aprobado para este uso por la US FDA. *Faltan ensayos clínicos fase III que demuestren su seguridad y eficacia, a corto y largo plazo, y que lo comparen con las otras alternativas terapéuticas. Sólo tenemos publicaciones de revisiones de series de casos retrospectivas, no controladas, a corto plazo.*

El bevacizumab es una molécula de Ac completa, a partir de humanizar el Ac anti-VEGF MAb A.4.6.1 del ratón. Tiene similar afinidad para unirse al VEGF-A que el Ac completo. Tiene dos sitios de unión al VEGF (el ranibizumab tiene uno). Su vida media sistémica en humanos es de 17-21 días. Las regiones Fab tienen menor vida media sistémica que los Ac completos. Por esto es razonable pensar que el ranibizumab tiene menor vida media sistémica que el bevacizumab, y esto se podría relacionar con menos efectos secundarios sistémicos. Pero la molécula completa también tiene mayor semivida en la cavidad vítrea lo que disminuye la frecuencia

de retratamientos en el caso del bevacizumab. Es controvertida su penetración en la retina.

La primera evidencia de su eficacia en patología ocular fue con la *administración sistémica* de 5 mg/Kg a intervalos de 2 semanas, que mostró reducción del grosor retiniano y mejoría de AV en pequeñas series. En febrero de 2004 se utilizó bevacizumab vía sistémica en 9 pacientes para el tratamiento de la neovascularización por DMAE²⁰. Fueron observados durante 12 semanas y mostraron mejoría en la AV con resolución de la exudación después de 2-3 dosis. El único efecto secundario fue HTA leve controlada con tratamiento. En este estudio se añadió un segundo grupo de 9 pacientes, y los 18 fueron seguidos durante 24 meses con resultados similares. Aunque tras 6 meses de tratamiento no aumentaron los efectos adversos, si que *se han relacionado estas dosis de 5 mg/kg con un riesgo pequeño pero significativo de fenómenos tromboembólicos, como AVC (accidente vascular cerebral) o IAM (infarto agudo de miocardio) en pacientes con cáncer. Con la administración intravítrea, que permite una menor dosificación, se asume que el riesgo de efectos sistémicos todavía era menor.*

Rosenfeld, *et al.* presentaron el 2005²⁴ el caso de un paciente tratado previamente con terapias aprobadas por la FDA (TFD y pegaptanib) que continuaba perdiendo AV, y fue tratado con *1.25 mg de bevacizumab intravítrea*. A la semana mostró una gran disminución del grosor macular por OCT y ausencia de exudación en la AGF al mes, sin toxicidad a corto plazo. A partir de aquí se empezó a utilizar el bevacizumab en inyecciones intravítreas de 1.25 mg en uso off-label (uso compasivo).

La primera serie de casos con *administración intravítrea* de bevacizumab off-label fue publicada por Avery *et al.*²¹ en la revista *Ophthalmology*. Presentó una serie de 81 ojos con neovascularización subfoveal por DMAE que continuaban perdiendo visión o mostraban un empeoramiento anatómico por AGF u OCT a pesar del tratamiento previo con TFD y/o pegaptanib (el 78% había recibido tratamiento previo). No se administró en pacientes con antecedentes de HTA no controlada, IAM o AVC recientes. Se administraron 1.25 mg (0.05 ml) de bevacizumab intravítrea vía pars plana. Los pacientes recibieron reinyecciones mensualmente en función de la persistencia de edema macular, FSR (fluido subretiniano) o DEP. El seguimiento fue de 12 semanas. No se observaron efectos adversos oculares ni sistémicos significativos. En los resultados, el 55% de los pacientes mostraron una reducción de grosor retiniano > 10% a la semana de la inyección. A las 4 semanas, 30 de 81 ojos mostraron completa resolución de la exudación

(FSR, edema macular o DEP). A las 1, 4, 8 y 12 semanas la media de reducción del grosor retiniano central fue de 61, 92, 89 y 67 μm respectivamente ($P < 0.0001$, excepto a las 12 semanas $P < 0.01$). A las 4 y 8 semanas el aumento medio de AV fue desde 20/200 a 20/125 ($P < 0.0001$).

Spaide *et al.*²² presentó en la revista *Retina* una serie retrospectiva de 266 ojos que no respondieron a los tratamientos previos o que presentaban membranas ocultas o mínimamente clásicas. El 69% habían sido tratados previamente: un 55% con TFD con/sin triamcinolona intravítrea, el 21% con pegaptanib y el 17% con otros (acetato anecortave, fotocoagulación con láser argón en lesiones no subfoveales, y triamcinolona sin TFD). EL 28% había recibido dos o más tratamientos. El seguimiento fue de 3 meses. Los resultados mostraron mejoría de AV en más del 30% de pacientes. También se vio una mejoría anatómica (por OCT), sobretodo al primer mes, que se mantuvo en los meses siguientes. *Pero no se mostró una correlación estadísticamente significativa entre la mejoría anatómica y la funcional (Figura 18).*

No hay diferencias en los resultados en los casos tratados previamente. El criterio de reinyección era en función de la persistencia o recurrencia de fluido retiniano por OCT.

Se vieron pocos efectos secundarios oculares. Sólo dos casos de uveitis. Respecto a los efectos adversos sistémicos, dos pacientes habían tenido AIT (accidente isquémico transitorio), un paciente tuvo un IAM, y dos pacientes murieron, uno por IAM 3 meses después de la inyección, y otro por metástasis (M1) de su cáncer de mama.

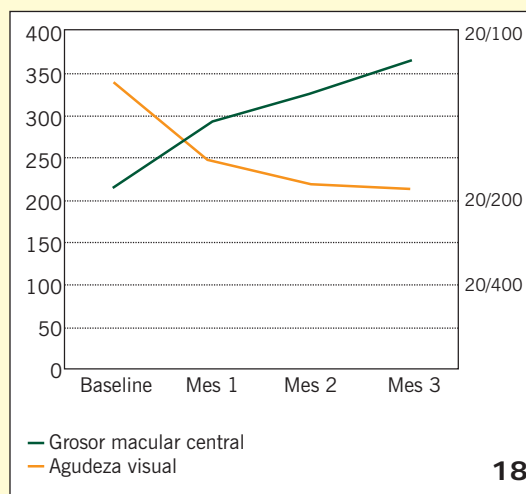


Figura 18. Cambio en AV y grosor central macular en pacientes tratados con 1.25 mg de bevacizumab intravítrea (Retina 2006; 26:383-90)

El equipo de Bascon Palmer presentó su serie de 53 casos retrospectivos, de 3 meses de seguimiento (mayo-agosto 2005)²³. La media de inyecciones fue de 2.3 con un máximo de 4. La mayoría habían recibido tratamiento previo. Se excluyeron pacientes con HTA ($\geq 150/90$) o eventos tromboembólicos recientes. Se realizó exploración ocular y OCT a la semana, 1, 2, 3 meses. En cada visita se evaluaba si era necesaria la reinyección. Los resultados mostraron una mejoría en AV y grosor retiniano a la semana que se mantuvo a los 3 meses.

Bashshur, *et al.* publicaron en la revista *Am J Ophthalmol* una serie prospectiva de 17 casos⁸ con MNVSR subfoveales que no respondieron, rechazaron o no eran candidatas a TFD. El 77% no había recibido tratamiento previo. Fueron tratados con dosis de 2.5mg/0.1ml de bevacizumab intravítreo. Todos los ojos fueron retratados a las 4 y 8 semanas. A las 12 semanas mejoró la media de AV, de 20/200 pasó a 20/50 ($P < 0.001$), y disminuyó 211 μm el grosor macular medio ($P < 0.001$). En un 76% de los ojos se observó resolución total del fluido subretiniano, y en el 24% la AV fue mayor de 20/50. No observaron efectos adversos oculares ni sistémicos. *En este estudio la mayoría de pacientes no habían recibido otros tratamientos previos, lo que lo hace más comparable a los estudios que se han realizado con ranibizumab. La conclusión es que la eficacia del bevacizumab es similar a la del ranibizumab, y que los resultados en ojos no tratados previamente son mejores que en ojos que ya habían recibido tratamiento previo*²⁵.

Pradeepa, *et al.*²⁶ ha publicado una serie retrospectiva de 51 ojos con MNVSR subfoveales por DMAE, tratados con 1.25 (0.05 ml) de bevacizumab intravítreo (septiembre 2005 - enero 2006). La mayoría (64%) eran MNVSR ocultas, el 18% mínimamente clásicas y el 18% predominantemente clásicas. El 28% no habían sido tratadas previamente, y el 72% habían sido tratadas con pegaptanib y/o TFD. La media de inyecciones fue de 3.5 en 24 semanas. El criterio de reinyección eran las recurrencias, con aumento del FSR o intraretiniano, o aumento de la hemorragia. El seguimiento fue mensual durante 34 semanas. La mejoría de AV fue de 20/200 a 20/160 ($P < 0.01$) a las 24 semanas. Un 46% ganó 5 letras, y un 20% 15 letras. Un 24% perdió ≥ 5 letras, y ningún paciente perdió 15 o más letras. Estos resultados fueron mejores en el grupo "virgen" no tratado previamente, en que la AV media pasó de 20/160 a 20/63 ($P < 0.001$) a la semana 24. Un 71% ganó 5 letras, y el 43% ganó 15 letras. Sólo 1 ojo perdió 5 letras, sin pérdidas severas. En el grupo tratado previamente, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la ganancia de AV respecto a los valores

basales (de 20/200 pasaron a 20/200, con $P = 0.06$). Un 36% ganó al menos 5 letras y el 17% ganó 15 letras. Un 30% perdió 5 o más letras. *Los resultados de la terapia con bevacizumab son mejores en ojos no tratados previamente comparado con los tratados previamente* ($P = 0.04$). Un 30% tuvo alguna recurrencia en los primeros 6 meses. Un 50% nunca experimentó ninguna recurrencia. La media de inyecciones fue de 2.6 en ojos sin recurrencia y de 4.5 en las recurrencias ($P < 0.001$). No se observaron efectos adversos. Se excluyeron los pacientes con HTA no tratada, IAM o AVC en los 6 meses previos. No se evaluó el tamaño de la lesión ni la cronicidad, lo que puede influir en los mejores resultados vistos en el grupo sin tratamientos previos.

Tezel, *et al.* presentó en el ASRS / EVRS Cannes 2006²⁷ el efecto que puede tener la inyección intravítrea de bevacizumab en un ojo sobre el ojo contralateral, debido a su absorción sistémica. En una muestra de 37 inyecciones presentaron las OCT. Se comparó con ojos tratados previamente con TFD. Se observó una disminución del grosor macular por OCT en el ojo tratado con bevacizumab y en el ojo contralateral ($P = 0.02$).

Los últimos estudios publicados buscan la relación entre las características basales de las lesiones y los resultados obtenidos en mejoría de AV. Jonas, *et al.* presenta una serie de casos retrospectiva de 67 ojos con DMAE exudativa tratados con una inyección intravítrea de 1.5 mg de bevacizumab²⁸. Busca la relación entre el tipo de MNVSR y los cambios en AV después del tratamiento. Los subgrupos de estudio incluyen MNVSR mínimamente clásicas (42%), predominantemente clásicas o clásicas (33%), y un tercer subgrupo de pacientes con DEP (25%). El seguimiento fue de 3 meses. Los resultados muestran que no hay diferencias estadísticamente significativas ($P = 0.57$) entre el tipo de lesión subfoveal y la ganancia de AV. Por lo tanto, los resultados del tratamiento con bevacizumab no difieren según el tipo de lesión inicial.

En la revista *Retina* se han publicado muchos artículos aportando la experiencia clínica sobre el bevacizumab, pero también hay estudios electrofisiológicos y morfológicos que *no sugieren evidencia de toxicidad retiniana en humanos o animales a corto plazo*. Pero son necesarios estudios a largo para confirmar estos hallazgos.

En cuanto a la seguridad local a corto plazo, en un estudio con 12 conejos²⁹, la dosis intravítrea de 2.5 mg/0.1 ml no mostró toxicidad retiniana ni histológica ni cambios en el ERG, aunque un caso tratado con 5 mg/0.2 ml mostró células inflamatorias en vítreo.

En otro estudio con 10 conejos³⁰ tratados con dosis intravítreas de 2.5 mg/0.1 ml se evaluó la toxicidad y penetración retiniana del bevacizumab. El ERG y los PEV tipo flash resultaron normales en todos los casos, y la inmunohistoquímica confocal mostró penetración completa a las 24 horas de todas las capas de la retina, y ausencia del fármaco a las 4 semanas. Esto contradice los hallazgos de Mordenti *et al.*¹³ en su estudio de penetración retiniana en primates, pero ayuda a explicar el efecto biológico del bevacizumab. El VEGF se une a sus receptores a nivel de la capa de células ganglionares y células de Müller. Además en la foveola es más fácil la penetración ya que la MLI está atenuada y no hay la capa plexiforme interna. Este estudio muestra que el bevacizumab puede penetrar la MLI. *Faltan estudios comparativos en humanos entre el bevacizumab y el ranibizumab.* En cuanto a efectos secundarios ningún caso presentó inflamación ni alteraciones electrofisiológicas.

En otro estudio se evaluó la seguridad del bevacizumab in vitro en células de EPR humanas, retina neurosensorial de ratas y células microvasculares endoteliales humanas³¹. No se ha demostrada toxicidad en ninguno de estos tejidos a las dosis habituales o superiores a las usadas en la práctica clínica.

En humanos, se realizaron G-ERG (electroretinograma Ganzfeld) y mf-ERG (multifocal) en 9 pacientes con MNVSR por DMAE que fueron tratados con inyección intravítrea de 1.25 mg de bevacizumab³². Todos habían sido tratados previamente con otros tratamientos (fotocoagulación con láser argón, TFD y pegaptanib) sin buena respuesta. El G-ERG y el mf-ERG fueron normales, y todos los pacientes aumentaron o estabilizaron su respuesta en el mf-ERG. Esto se correlaciona con la *disminución de grosor macular por OCT pero no con la mejoría de AV.* Estos 2 parámetros no se correlacionan directamente.

Estos resultados muestran ausencia de toxicidad sobre los fotorreceptores a corto plazo. Deberían hacerse estos estudios con una muestra mayor, a largo plazo, y comparando con las otras modalidades de tratamiento.

Discusión y conclusiones

Como ya hemos comentado, los tratamientos que han demostrado aumentar AV son el ranibizumab y el bevacizumab, que se desarrolló porque en estudios experimentales se vio que la molécula entera no atravesaba de forma completa todas las capas de la retina, por dificultad de paso de las moléculas

grandes a través de la MLI y plexiforme externa. Sin embargo, la estructura y grosor retiniano de un animal joven y sano, es distinta que la de un humano, anciano y con patología macular. Además pensamos que la penetración del bevacizumab es suficiente para inhibir el VEGF ya que también ha mostrado mejoría en AV y reducción del grosor retiniano al disminuir la exudación. *No se han hecho estudios sobre su penetración en ancianos con neovascularización macular, ni tampoco sobre el grado de penetración que debe tener la molécula para que sea efectiva.*

La afinidad del ranibizumab²⁵ por todas las isoformas del VEGF es 5-10 veces mayor que la del bevacizumab.

El pegaptanib se une al dominio de unión a la heparina, mientras que ranibizumab y bevacizumab se unen en el dominio de unión al receptor.

El bevacizumab tiene 2 sitios de unión al VEGF, y se ha visto buena penetración en retinas lesionadas, con edema.

En cuanto a los *efectos adversos*, el bevacizumab ha mostrado mayores tasas que el ranibizumab y el pegaptanib pero se deberían hacer estudios comparativos.

Respecto a los efectos adversos sistémicos, el tratamiento intravenoso a altas dosis en pacientes que reciben quimioterapia ha mostrado aumentar el riesgo de fenómenos tromboembólicos respecto los que reciben sólo quimioterapia. Pero esta dosis por vía endovenosa es 400 veces mayor que la intravítrea. Por tanto, *la administración intravítrea reduce los efectos adversos sistémicos.* Se ha intentado medir los niveles en suero y calcular la vida media sistémica después de la administración intravítrea, pero los ensayos actuales no detectan los bajos niveles esperados en la circulación.

Un metaanálisis con pacientes tratados con bevacizumab y 5-fluoracilo respecto a los tratados sólo con 5-fluoracilo sistémico, mostró un incremento de las tasas de fenómenos cerebrovasculares (1.9% versus 0.5%) y cardiovasculares arteriales (2.1% versus 1.0%).

El Internacional Intravitreal Bevacizumab Safety Survey³³ es un metaanálisis multicéntrico que recoge los resultados sobre seguridad del tratamiento intravítreo con bevacizumab desde noviembre 2005 a abril 2006, de 7.113 inyecciones en 5.228 pacientes. El periodo de seguimiento medio fue de 3 meses (1-7 meses). Los resultados se han dividido en dos grupos: aquellos efectos secundarios relacionados con la inyección intravítrea, y los relacionados con

el bevacizumab. Estos últimos se han dividido en oculares o sistémicos. Los resultados muestran que los efectos secundarios relacionados con el procedimiento de inyección intravítrea (0.15% de erosiones corneales, 0.01% de catarata traumática, 0.01% de endoftalmitis, 0.04% de DR, 0.03% de hemorragia subconjuntival, 0.14% de disconfort leve) son los esperados según otras series. Los efectos adversos oculares relacionados con el bevacizumab son un 0.14% de inflamaciones leves-moderadas, 0.01% de progresión de catarata previa, 0.07% de disminución aguda de AV, 0.01% de OACR, 0.06% de instauración o progresión de hemorragias subretinianas, 0.06% de desgarros del EPR. Los efectos sistémicos son 0.21% de aumento leve de tensión arterial, 0.01% de trombosis venosas profundas, 0.01% de AIT, 0.07% de AVC, 0% de IAM, 0.03% de muertes. *Este estudio muestra que no hay evidencia a corto plazo de aumento de fenómenos adversos oculares ni sistémicos relacionados con el fármaco.* Los efectos secundarios sistémicos observados son similares a los esperados en la población general de la misma edad. Pero las tasas de incidencia de fenómenos tromboembólicos sistémicos en la población de edad avanzada no son bien conocidos. Tampoco están publicadas las tasas de incidencia de enfermedad cardíaca o AVC en esta población; sólo están publicadas las tasas de muerte por dichas patologías. Una limitación de este estudio es que hay que rellenar un cuestionario por internet, y que por motivos legales hay muchos centros que pueden esconder datos sobre los efectos adversos observados.

Otro punto importante a destacar es que el tratamiento con bevacizumab es un tratamiento de bajo coste, que es otro factor a ser considerado, sobretudo en países pobres o con gran gasto sanitario. La dosis intravítrea de 1 mg tiene un coste de 5.5\$ USD. La dosis de ranibizumab vale 2.000 \$ USD. Por lo tanto, la pregunta que se plantea es si el bevacizumab es una alternativa de bajo coste del ranibizumab.

Por tanto, las ventajas del bevacizumab respecto al ranibizumab son: menor coste, vida media más larga en la cavidad vítrea por lo que son necesarias menos reinyecciones, y dos sitios de unión para las moléculas de VEGF. Pero no se ha hecho ningún estudio comparando los dos fármacos. El tratamiento es en función del fluido retiniano por OCT a diferencia de los otros tratamientos que son dosis fijas. Parece lógico pensar que si aumenta AV y no hay signos de NV se puede interrumpir. Todavía faltan más estudios para determinar la estrategia de dosificación adecuada.

Las *desventajas* son que la molécula de bevacizumab es de mayor tamaño (149 kD versus 48 kD),

presencia de la parte Fc proinflamatoria, mayor vida media en suero y su riesgo potencial asociado en la circulación sistémica, y la ausencia de seguridad a largo plazo demostrada con el ranibizumab. Sin embargo el bevacizumab ha mostrado menor efecto inflamatorio a corto plazo que el ranibizumab. Son proteínas exógenas, y estos efectos podrían ser mayores con el ranibizumab, ya que las moléculas de ranibizumab inyectadas en una dosis son mayores que las de bevacizumab. La dosis de bevacizumab es de 1.25 mg y la de ranibizumab 0.5 mg, que en 4.5 cc de humor vítreo nos da 1.86 micromolar y 2.31 micromolar respectivamente.

Faltan estudios para determinar la dosis ideal, número de inyecciones y frecuencia de inyecciones. Además, faltan estudios clínicos randomizados que comparen el bevacizumab intravítreo con otros anti-VEGF como el pegaptanib y el ranibizumab, y faltan estudios que demuestren la eficacia y seguridad a largo plazo del bevacizumab. De momento los estudios con bevacizumab y ranibizumab han mostrado prevención de deterioro, con estabilización o mejoría de AV, en el 90-95% de los ojos. Además ambos tratamientos previenen pérdidas severas de AV (mayor de 3 líneas)²⁵. Pero la mayoría de estudios con bevacizumab son de 3 meses de duración, y con el ranibizumab tenemos ensayos clínicos de 2 años de seguimiento (MARINA y ANCHOR).

En los EEUU, en una decisión sin precedentes, el NEI (US National Eye Institute) ha anunciado que financiará un ensayo clínico multicéntrico para comparar la seguridad y eficacia del bevacizumab versus el ranibizumab en administración intravítrea. Todavía no se han publicado más detalles de este estudio.

El bevacizumab intravítreo utilizado en uso pasivo también ha mostrado ser eficaz y seguro en pacientes con DMAE^{21,22}, OVCR³⁴, RDP³⁵, rubeosis iris^{36,37} y EMQ postpseudofaquia³⁸.

Nuevas perspectivas

VEGF-TRAP (la "trampa" del VEGF)

VEGF-Trap (Regeneron®, Tarrytown, New York, USA) es una proteína soluble de menor tamaño que una IgG, y actúa como un análogo del receptor VEGF. Está formada por la combinación de los dominios de unión extracelulares del VEGF-R1 y VEGF-R2 fusionados con la región constante Fc de la inmunoglobulina IgG₁. Tiene alta afinidad para el VEGF-A, mayor que los receptores fisiológicos. Estudios preclínicos muestran sus propiedades antiangiogénicas y anti-tumorigénicas.

El estudio DMAE-1 CLEAR (*Clinical Evaluation of Anti-angiogenesis in the Retina*) es un ensayo clínico Fase I randomizado en 4 grupos de estudio, doble ciego, controlado por placebo, con dosis sistémicas ascendentes de 0.3, 1.0 y 3.0 mg/kg, en 25 pacientes con MNVSR por DMAE. Muestra una disminución dosis-dependiente del espesor retiniano, pero también se ha visto un aumento dosis dependiente de la tensión arterial por lo que sólo se está desarrollando la administración intravítrea.

Se está desarrollando el estudio IT-1 CLEAR, Fase I/II que evalúa la seguridad y eficacia de la administración intravítrea en pacientes con DMAE.

Estos estudios⁵ muestran que si el VEGF-Trap se administra de forma sistémica inhibe la neovascularización en un 75%. Pero en administración intravítrea, el efecto es menor, inhibiendo la neovascularización en un 25%. Esto se puede explicar por la dificultad de penetración de las moléculas grandes, como el VEGF-Trap, a través de las diferentes capas de la retina.

Small interfering RNA-based Therapies

Terapia basada en el *RNA de interferencia (siRNA)*³, que inhibe la expresión de genes específicos y por lo tanto de sus productos proteicos mediante la degradación del mRNA. El siRNA es un mecanismo endógeno protector contra el RNA de los virus. Este mecanismo se activa introduciendo en la célula una doble cadena de RNA sintética que activa un complejo silenciador inducido por RNA (RISC). Este complejo separa la doble cadena de RNA, dejando la cadena complementaria antisense dentro del complejo RISC activado, y la destruye. Este mecanismo endógeno de regulación de genes silencia la expresión de mRNA específicos. Se puede usar produciendo pequeños RNAs de interferencia sintéticos (siRNA) que tengan como diana mRNA específicos. Es muy potente ya que un único siRNA puede degradar muchas copias de mRNA, disminuyendo la producción de sus productos proteicos. *Así actuaría disminuyendo la producción de VEGF-A a nivel intracelular, a diferencia de los otros anti-VEGF que se unen al VEGF-A secretado.*

Otra aproximación es crear siRNA que bloqueen el mRNA que codifica para el receptor del VEGF, impidiendo su activación.

Se han desarrollado múltiples agentes con la tecnología siRNA. El agente *Cand5* (Acuity Pharmaceuticals, Philadelphia, Pensylvania, USA) y el *ALN-VEG01* (Alnylam, Cambridge, Massachusetts, USA) tienen como diana el mRNA del VEGF-A. En estudios preclínicos se ha visto que inhiben la producción de

VEGF-A bajo condiciones de hipoxia in vitro e in vivo. En modelos experimentales animales disminuyen el tamaño de MNVSR inducidas con láser.

Los resultados preliminares de ensayos clínicos de Fase I, open-label, con dosis crecientes intravítreas de Cand5 en 15 pacientes con DMAE, muestra que es seguro y bien tolerado a dosis mayores de 3.0 mg. Los efectos adversos oculares más frecuentes son las hemorragias subconjuntivales, dolor ocular, y miodesopsias. El CARE (Cand5 anti-VEGF siRNA Evaluation) es un estudio de Fase II en pacientes con MNVSR por DMAE.

La otra estrategia es disminuir la producción del mRNA del receptor VEGF-R1, como el *Sirna-027* (Sirna Therapeutics, Boulder, Colorado, USA). En modelos animales disminuye la producción in vitro e in vivo de VEGF-R1. No afecta al VEGF-R2. En estudios preclínicos muestran una reducción del mRNA del VEGF-R1 en un 40-57% y disminución del área de MNVSR inducidas con láser en ratones en un 45-66% según la vía de administración.

Los datos preliminares del estudio de Fase I con dosis crecientes (de 100 a 1600 µg) de Sirna-027 en 23 pacientes con DMAE sugiere que dosis únicas son seguras y bien toleradas. Todos estabilizan AV, y el 23% experimentan una mejoría de ≥3 líneas en las 8 semanas después de la inyección. No se han observado efectos adversos ni limitación de dosis por toxicidad. El estudio SIRIUS (Small Interfering RNA In Macular Degeneration Study) es un estudio de Fase II planeado para aplicar el Sirna-027 en pacientes con DMAE.

Inhibidores del receptor tirosin-quinasa

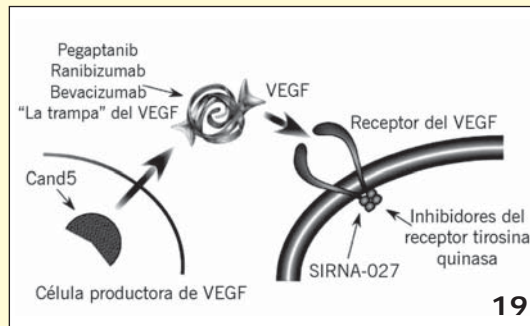
Son moléculas de pequeño tamaño. No hay estudios de Fase III.

Vatalanib (PTK787; Novartis, East Hanover, New Jersey, USA) es un inhibidor de todos los receptores del VEGF (VEGF-R1, VEGF-R2, VEGF-R3), con mayor potencia para el VEGF-R1 y VEGF-R2. En modelos animales se ha visto su eficacia en disminuir la neovascularización coroidea.

Está en desarrollo clínico para el tratamiento antiangiogénico en pacientes con cáncer, y en estudios de Fase I se administra vía oral una vez al día combinado con TFD con verteporfín en pacientes con neovascularización por DMAE.

AG-013736 (Pfizer, San Diego, California, USA) es otro inhibidor cuya diana es el receptor del VEGF/PDGF (platelet-derived growth factor). En un

Figura 19.
Mecanismo de acción
de los distintos fármacos
anti-VEGF en terapia
combinada
 (Am J Ophthalmol 2006;
 142:660-8)



estudio de Fase II en pacientes con metástasis por carcinoma de células renales ha mostrado resultados prometedores, pero no hay investigación clínica en pacientes con DMAE.

Estudios preclínicos en animales con otra molécula similar, el AG-013958 (Pfizer), que es un inhibidor selectivo para el VEGFR y PDGFR, ha mostrado que inhibe el desarrollo vascular e induce la regresión capilar. La administración subtenoniana ha mostrado buenas concentraciones en coroides y mínima exposición sistémica. En ensayos clínicos preliminares la administración subtenon en pacientes con MNVSR subfoveales por DMAE, ha mostrado mínima exposición sistémica con pocos efectos adversos. Se está realizando un estudio Fase I/II randomizado, enmascarado, con varias dosis en pacientes con MNVSR subfoveales por DMAE.

Otros agentes que inhiben el receptor del VEGF son el SU11248 (Sutent®) y el Bay 43-9006 (sorafenib).

Tratamientos combinados anti-VEGF

El objetivo de la terapia combinada anti-VEGF es disminuir la frecuencia de administración, aumentar la eficacia, y aumentar la potencia antiangiogénica. La terapia combinada ha mostrado un aumento del efecto antitumoral en pacientes con cáncer, y está mostrando similares resultados en pacientes con DMAE. Hay varios estudios en curso.

El estudio FOCUS (RhuFab V2 Ocular Treatment Combining the Use of Visudyne to Evaluate Safety) es un ensayo clínico Fase I/II randomizado, controlado, enmascarado, en pacientes con MNVSR predominantemente clásicas por DMAE tratados con 0.5 mg ranibizumab intravítreo y TFD con

verteporfín versus inyección intravítrea placebo y TFD con verteporfín. Los resultados preliminares a los 12 meses muestran que los pacientes tratados con terapia combinada pierden menos de 15 letras comparado con el 68% de pacientes tratados con monoterapia TFD ($P=0.0003$). Estos resultados muestran que la terapia combinada con ranibizumab y TFD es más eficaz que la monoterapia con TFD.

Otros estudios en proceso sobre la asociación de pegaptanib combinado con TFD, muestran que la terapia combinada tiene ventajas sobre la monoterapia.

Hay otro estudio que combina el bevacizumab con la TFD con verteporfín³⁹ por su efecto sinérgico, para reducir la frecuencia de reinyecciones. La TFD podría eliminar las células accesorias de soporte que no han sido afectadas por el bevacizumab. El estudio se realizó desde diciembre del 2005, con un seguimiento de 7 meses. Sólo se incluyeron pacientes que no habían sido tratados previamente. Se incluyeron MNVSR predominantemente clásicas u ocultas, juxtafoveales o subfoveales, menores de 6 áreas de disco. La necesidad de retratamientos se decidió en base a la persistencia de FSR por OCT o exudación en la AGF. Los resultados muestran que el 83% estabilizaron AV a los 7 meses, el 60% mejoró AV, con una media de 2.04 líneas. Los resultados fueron similares en cada subtipo angiográfico de MNVSR, aunque las MNVSR clásicas mostraron mayor ganancia de AV en 2.77 líneas. El 12.5% perdieron 2 líneas, y un 4.5% 3 líneas. Todas las lesiones estaban inactivas a los 7 meses. El 63% sólo requirió una dosis de terapia combinada inicial. Un 33% requirió un único retratamiento, y un 4% dos retratamientos. No se observaron complicaciones oculares ni sistémicas. Este estudio muestra que es útil la terapia combinada y que disminuye el número de retratamientos pero faltan resultados a largo plazo. Por ejemplo, en el Photodynamic Therapy Study la media de retratamientos es de 3.3 en el primer año, y en los pacientes tratados con agentes anti-VEGF la frecuencia de reinyecciones intravítreas es de una cada 4-6 semanas. Esto muestra que la TFD actuaría sobre componentes de las MNVSR que no se ven afectados por la acción de los anti-VEGF.

También podría ser eficaz la combinación de varios agentes anti-VEGF si actúan en diferente diana. Por ejemplo, la tecnología siRNA (Cand5 ó Sirna-027) se podría combinar con un inhibidor extracelular (pegaptanib, bevacizumab, ranibizumab, VEGF Trap), para un bloqueo completo (Figura 19).

Bibliografía

- Folkman J. Angiogenesis. *Annu Rev Med* 2006;57:1-18.
- Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971;285:1182-6.
- Kaiser. Antivascular Endothelial Growth Factor Agents and Their Development: Therapeutic Implications in ocular Diseases. *Am J Ophthalmol* 2006;142:660-8.
- Ferrara. Role of vascular endothelial growth factor in physiologic and pathologic angiogenesis: therapeutic implications. *Semin Oncol* 2002;29:10-4.
- Ferrara, *et al.* Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:859-70.
- Ferrara N. The biology of VEGF and its receptors. *Nature medicine* 2003;9(6):669-76.
- www.roche.com.ve/Main/_vti_Store/repository_1118/capitulo%202.pdf, Introducción al VEGF.
- Bashshur, *et al.* Intravitreal Bevacizumab for the Management of Choroidal Neovascularization in Age-related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol* 2006;142:1-9.
- Jager, *et al.* Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina* 2004;9(suppl 1):11-8.
- Gragoudas, *et al.* Pegaptanib for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2004;351:2805-16.
- VISION, C.T.G., Year 2 Efficacy Results of 2 Randomized Controlled Clinical Trial of Pegaptanib for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:1508-21.
- VISION, C.T.G., Pegaptanib Sodium for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. Two-Year Safety Results of the Two Prospective, Multicenter, Controlled Clinical Trials. *Ophthalmology* 2006;113:992-1001.
- Mordenti, *et al.* Comparisons of the intraocular tissue distribution, pharmacokinetics, and safety of 125-labeled full length and Fab antibodies in rhesus monkeys following intravitreal administration. *Toxicol Pathol* 1999;27:536-544.
- Rosenfeld, *et al.* Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular degeneration (MARINA Study Group). *N Engl J Med* 2006;355(14):19-31.
- Brown, *et al.* Ranibizumab versus Verteporfin for Neovascular Age-Related Macular Degeneration (ANCHOR Study Group). *N Engl J Med* 2006;355:1432-44.
- Boyer, *et al.* Subgroup Analysis of the MARINA Study of Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2007;114:246-52.
- Rosenfeld, *et al.* Ranibizumab: Phase III clinical trial results. *Ophthalmol Clin North Am.* 2006;19(3):361-72.
- Schmidt-Erfurth. How often is re-treatment with Lucentis needed? American Academy Ophthalmology, Retina Subspecialty Day, Las Vegas, 2006 (section III: AMD Combination Therapies): p. 24-25.
- Mulcahy, *et al.* Bevacizumab in the treatment of colorectal cancer. *Expert Opin Biol Ther* 2005;5:997-1005.
- Michels, *et al.* Systemic Bevacizumab (Avastin) Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2005;112:1035-47.
- Avery, *et al.* Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology* 2006;113:363-72.
- Spaide, *et al.* Intravitreal Bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:383-90.
- Rich, *et al.* Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2006;26:495-511.
- Rosenfeld, *et al.* Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascularization age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Laser Imaging* 2005;36:331-5.
- Freeman, *et al.* Avastin and New Treatments for AMD: Where Are We? *Retina* 2006;26(8):853-8.
- Pradeepa, *et al.* Visual Improvement Following Intravitreal Bevacizumab (Avastin) in Exudative Age-Related Macular Degeneration. *Retina* 2006;26:994-8.
- Tezel, *et al.* Intravitreal Injected Anti-VEGF Drugs Exert a Biological Effect in the Fellow Eye. ASRS / EVRS Cannes 2006.
- Jonas, *et al.* Visual acuity change after intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration in relation to subfoveal membrane type. *Acta Ophthalmol Scand* 2007;26.
- Manzano, *et al.* Testing intravitreal toxicity of bevacizumab (Avastin). *Retina* 2006;26:257-61.
- Shahar, *et al.* Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina* 2006;26:262-9.
- Luthra, *et al.* Evaluation of in vitro effects of bevacizumab (Avastin) on retinal pigment epithelial, neurosensory retinal, and microvascular endothelial cells. *Retina* 2006;26:512-8.
- Maturi, *et al.* Electrophysiologic findings after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina* 2006;26:270-4.
- Fung, *et al.* The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol* 2006;90:1344-9.

34. Iturralde, *et al.* Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study. *Retina* 2006;26:279-84.
35. Spaide, *et al.* Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina* 2006;26:275-8.
36. Avery, *et al.* Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina* 2006;26:352-4.
37. Davidorf, *et al.* Rapid improvement of rubeosis iridis from a single bevacizumab (Avastin) injection. *Retina* 2006;26:354-6.
38. Mason, *et al.* Intravitreal bevacizumab (Avastin) for refractory pseudophakic cystoid macular edema. *Retina* 2006;26:356-7.
39. Mandeep, *et al.* Combined Photodynamic Therapy with Verteporfin and Intravitreal Bevacizumab for Choroidal Neovascularization in Age-Related Macular Degeneration. *Retina* 2006;26:988-93.