

# **Grosor macular luego de tratamiento con Ranibizumab o Bevacizumab en degeneración macular relacionada con la edad**

Francisco José Rodríguez

fjrodriguez@fundonal.org.co

Médico Oftalmólogo. Especialista en Retina y Vitreo

Anne Charlotte Brieke

acbrieke@fundonal.org.co

Residente tercer año de la Universidad del Rosario

Jose Rafael Tovar

Estadístico MSc, PHD

No existen intereses comerciales por ninguno de los medicamentos, ni tecnologías utilizadas por ninguno de los autores.

## 1) RESUMEN

**Introducción:** El manejo actual de la degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) neovascular está basado en la terapia antiangiogénica con inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) entre los cuales se encuentra el Ranibizumab y el Bevacizumab. El seguimiento se hace mediante medidas funcionales (agudeza visual) y anatómicas (grosor macular por tomografía óptica coherente).

**Objetivo:** comparar el comportamiento del grosor macular luego del tratamiento con cada medicamento

**Metodología:** es un estudio descriptivo multicéntrico, para comparar los cambios de grosor macular por OCT y la agudeza visual a los 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses luego del tratamiento con Bevacizumab y Ranibizumab.

**Resultados:** Se incluyeron 127 ojos (93 tratados con Bevacizumab y 34 tratados Ranibizumab). El grosor macular central inicial fue de 241 micras en el primer grupo y 242.5 en el segundo. Éste disminuyó con respecto al inicial 24.5 y 18 micras a los 3 meses, 15 y 11.5 a los 6 meses respectivamente. Al año aumentó 3 y 5 micras y a los 2 años disminuyó 13 y aumentó 21 micras respectivamente. No hubo diferencias estadísticamente significativas en los grosores entre los grupos.

**Discusión:** Los grosores maculares centrales, del promedio de los 3 y 6 mm de la fovea se mantuvieron estables durante los 2 años de seguimiento. La agudeza visual también se mantuvo estable en ambos grupos. No se encontró correlación entre la agudeza visual y el grosor macular

**PALABRAS CLAVE:** Degeneración macular relacionada con la edad, antiangiogénicos, grosor macular, tomografía óptica coherente.

## 2) INTRODUCCIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) es la principal causa de pérdida severa e irreversible de la visión en población mayor en los países desarrollados.<sup>1</sup> Actualmente en Colombia sufrimos una transición epidemiológica en la que éstas enfermedades cada vez cobran mayor importancia.<sup>2</sup> La DMRE de tipo neovascular es la mayor causante de pérdida de visión en los pacientes con esta enfermedad. Actualmente el tratamiento de elección en la DMRE neovascular es la terapia antiangiogénica.<sup>3</sup> Existen varios medicamentos (todos de aplicación intravítrea) que inhiben el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) entre los que encontramos el Ranibizumab y el Bevacizumab.<sup>3</sup>

El grosor macular medido por tomografía óptica coherente (OCT) permite tanto el diagnóstico como el seguimiento de los pacientes con DMRE húmeda, sin embargo no se ha esclarecido si realmente los cambios morfológicos en el OCT se relacionan con cambios funcionales.<sup>3</sup>

Shah y colaboradores han descrito una disminución de volumen macular tanto con Bevacizumab como con Ranibizumab<sup>3-5</sup> que fue mas temprana en el grupo de pacientes tratados con ranibizumab pero con un efecto más prolongado con Bevacizumab.<sup>6</sup> Se ha comprobado la utilidad del OCT para determinar la necesidad de retratamientos con antiangiogénicos.<sup>7</sup>

Sin embargo no existe en la literatura un resultado detallado del cambio en el grosor macular a largo plazo luego de la inyección intravítrea de Bevacizumab ni Ranibizumab.

Por este motivo se realizó un estudio descriptivo para comparar los cambios en el grosor macular medidos por OCT hasta 2 años luego de la terapia antiangiogénica con Bevacizumab y Ranibizumab.

### **3) JUSTIFICACION**

No existen estudios que muestren específicamente los cambios tomográficos maculares luego del tratamiento con Bevacizumab ni Ranibizumab a largo plazo. Siendo el OCT una herramienta tan importante en el diagnóstico y seguimiento de estos pacientes es importante estudiar el cambio en el grosor macular para poder tener un parámetro de referencia en la práctica clínica.

La comparación de éstos dos medicamentos tiene implicaciones socioeconómicas muy importantes ya que el Lucentis (Ranibizumab) es un medicamento aprobado por el FDA y el INVIMA para su uso intravítreo en pacientes con DMRE neovascular que tiene un alto costo, tanto para el paciente como para el sistema de salud. El Bevacizumab no tiene aprobación ni de la FDA ni del INVIMA para uso intraocular, sin embargo su uso se encuentra ampliamente diseminado, y se ha probado su efectividad y su seguridad clínicamente. A pesar de no estar aprobado su uso por el INVIMA actualmente no se encuentra prohibido su uso, como lo era hace un tiempo, y su uso actual es OFF label. Sin embargo el costo de la terapia con Bevacizumab es aproximadamente 10 veces menor que el del Ranibizumab.

Por último, aunque algunos estudios estadounidenses han incluido algunos pacientes hispanoamericanos, no existe ningún estudio que muestre resultados de la terapia antiangiogénica en nuestra población colombiana, centroamericana o suramericana.

### **4) MARCO TEÓRICO**

#### **DEGENERACIÓN MACULAR RELACIONADA CON LA EDAD**

La Degeneración Macular Relacionada con la Edad (DMRE) es la principal causa de pérdida severa e irreversible de la visión en población mayor de 55 años en los países desarrollados.<sup>8-11</sup> Según la OMS la DMRE es la tercera causa de ceguera a nivel mundial, sin embargo ya que la catarata es la primera causa de ceguera y es una causa tratable y

completamente curable, la DMRE viene realmente siendo la segunda causa de ceguera irreversible en el mundo, luego del glaucoma. Se estima que el 8.7 % de la ceguera a nivel mundial es debido a DMRE.<sup>12</sup>

En Colombia existe un estudio multicéntrico realizado por Rodríguez y colaboradores que mostró una prevalencia de DMRE de 4.86%. La prevalencia de DMRE avanzada fue de 0.7% en la población de 55-59 años, de 1.0% en sujetos de 60-69 años, de 8.0% en individuos de 70-79% y de 22.7% para pacientes mayores de 80 años. Lo cual demuestra un alta prevalencia de la enfermedad en nuestro medio.<sup>13</sup>

Se estima que Colombia tiene una prevalencia de ceguera de 0,7% lo cual implica que por cada millón de habitantes hay 7000 ciegos y por lo tanto un total de 296.000 ciegos en todo el territorio nacional.<sup>14</sup>

En un estudio realizado en Florencia, Caquetá en el 2001 la prevalencia estimada de ceguera (agudeza visual < 20/400 en el mejor ojo con la mejor corrección disponible) fue de 1.09% (95% IC: 0.79% - 1.48%). La prevalencia de limitación visual severa (agudeza visual < 20/200 - 20/400) fue 2.28% (95% IC: 1.84% - 2.82%) y 7.76% de limitación visual (agudeza visual < 20/60 - 20/200, 95% IC: 6.95% - 8.66%).<sup>15</sup>

En este estudio las patologías retinianas, incluida la DMRE y la atrofia del nervio óptico correspondieron al 14.2% de causas de ceguera.

Debido al incremento en la longevidad en los países en vía de desarrollo, tales como Colombia, se espera que esta enfermedad cobre una gran importancia en cuanto a la pérdida visual de nuestra población en un futuro próximo.

Con la pérdida de la calidad y cantidad de visión central los pacientes experimentan gran dificultad para realizar tareas básicas tales como leer, conducir, reconocer caras, lo cual deteriora de manera importante su calidad de vida<sup>16</sup>.

## CLASIFICACIÓN

La DMRE se divide en seca y húmeda o neovascular. La forma seca inicia con un acúmulo de material metabólico (lipofuscina) que clínicamente es denominado drusa, y que eventualmente en etapas más avanzadas de la enfermedad lleva a la atrofia del epitelio pigmentario de la retina y a atrofia geográfica.<sup>1</sup> La forma neovascular (DMRE-NV) de la enfermedad representa aproximadamente el 10% de la prevalencia de toda la enfermedad pero es la responsable del 90% de la pérdida severa de agudeza visual<sup>1</sup>. Aproximadamente 1 millón de personas mayores de 55 años desarrollaron DMRE entre 1998 y 2003 en Estados Unidos de América<sup>17</sup>. La forma neovascular de la enfermedad se caracteriza por la neovascularización coroidea (membranas neovasculares coroides) que invaden el espacio subretiniano, con frecuencia llevando a exudación y hemorragia. Existen tres tipos de membranas neovasculares: las clásicas, las mínimamente clásicas y las ocultas, cada una de ellas con un comportamiento, evolución y una forma de presentación diferentes.<sup>18, 19</sup> Ésta diferenciación es angiográfica y depende del patrón de hiperfluorescencia en el estudio. La clasificación angiográfica fue de gran utilidad para los estudios iniciales de los medicamentos, sin embargo con el advenimiento del OCT ha perdido importancia, ya que no tiene mayor implicación clínica en cuanto a tratamiento y seguimiento.

Si la enfermedad no es tratada, se produce un daño en los fotorreceptores con pérdida irreversible de la visión central. En un plazo de meses a años en donde existió una membrana neovascular el tejido neuronal (fotorreceptores) y el epitelio pigmentario de la retina es reemplazado por tejido cicatricial (cicatriz disciforme) y consecuentemente imposibilidad de recuperación visual.<sup>20, 21</sup>

La tomografía óptica coherente (OCT) provee una información muy útil en la evaluación de la DMRE neovascular ya que permite evaluar el grosor retiniano y extensión del edema macular. Además de evidenciar y permitir cuantificar desprendimientos serosos de la retina neurosensorial al igual que desprendimientos del epitelio pigmentario de la retina.<sup>3</sup>

La OCT se ha convertido en un estudio primordial para el diagnóstico y el seguimiento del edema macular, ya que permite realizar una evaluación cualitativa y cuantitativa de la anatomía y patología macular.

## **FACTORES DE RIESGO**

Los factores estudiados para el desarrollo y la progresión de la DMRE se han dividido en poblacionales (edad, género, estrato socioeconómico y grupo racial), vasculares (enfermedad cardiovascular, tabaquismo, consumo de lípidos, consumo de alcohol y estrógenos), factores oxidativos (luz y micronutrientes) y los factores genéticos. Los datos acerca de los factores de riesgo de la DMRE han sido tomados de los grandes estudios epidemiológicos tales como el Beaver Dam Eye Study, Rotterdam Study, el NHANES I y II, el Onulu, el Framingham Eye Study, Copenhage Study, el Melton Mowbray Study, el Blue Mountain Study, el Chesapeake Bay Study y el ARIC.<sup>22</sup>

La edad es el mayor factor de riesgo para el desarrollo de DMRE. Todos los estudios han mostrado una mayor prevalencia con la edad. Pacientes mayores de 90 años tienen 8 a 10 veces más riesgo de presentar DMRE que personas de 50 años.<sup>22</sup>

En cuanto al género, no se ha encontrado una diferencia estadísticamente significativa entre la incidencia y la prevalencia de DMRE en hombres y en mujeres. Sin embargo por existir una mayor población de mujeres de edad avanzada la prevalencia aparenta ser un poco más alta en este género.<sup>22</sup>

El estrato socioeconómico, el nivel educativo y los ingresos como factores de riesgo para la DMRE no fueron significativos en el Beaver Dam Eye Study. En el NHANES I y el Eye Diseases Case Control Study Group se encontró un menor riesgo de desarrollar DMRE en pacientes con un mayor nivel educativo. Sin embargo esta significancia fue atenuada al tener en cuenta los demás factores de riesgo evaluados.<sup>22</sup>

No existen estudios adecuados para concluir si la raza es un factor de riesgo significativo para la DMRE. Se supone que la raza negra es un factor protector para la DMRE basados

en resultados del Beaver Dam Eye Study, ya que, aunque los negros presentaban el doble de ceguera legal bilateral que los blancos, ninguna era debida a DMRE, mientras que el 30% de la ceguera legal bilateral en los blancos se debía a DMRE.<sup>22, 23</sup>

En el Salisbury Eye Evaluation (SEE) Project se encontró como principal factor de riesgo el tabaquismo, el cual fue un potente factor de riesgo, dosis dependiente para el progreso de drusas medianas a drusas grandes o anomalías de epitelio pigmentario de la retina (EPR) en las 1500 micras centrales de la macula. Las drusas son acúmulos metabólicos de lipofuscina que se acumulan en las capas externas de la retina y representan la lesión inicial de DMRE, que finalmente pueden llevar a atrofia geográfica (en DMRE seca) o a la ruptura de la membrana de Bruch y la formación de membranas neovasculares coroideas (en DMRE húmeda). El tabaquismo también fue un factor de riesgo mayor para el desarrollo de pigmentación focal en las 3000 micras alrededor del centro foveal.<sup>22</sup>

Varios estudios publicados en el 2005 demostraron que existe una variación genética localizada en el brazo largo del cromosoma 1 (1q31). En cada uno de estos 3 estudios se demostró una variación en el gen que codifica el factor H del complemento (FHC), aumentando el riesgo de desarrollar DMRE. Esta variación consiste en un remplazo de tirosina por histidina en el aminoácido 402 (Tyr402His). Los posibles polimorfismos son el CC cuando, no existe ningún remplazo de histidina es decir ambos nucleótidos corresponden a citosina, TC cuando existe el remplazo de histidina en una copia del aminoácido 402 es decir existe un nucleótido de timina y uno de citosina, y TT cuando ambas copias del aminoácido 402 están reemplazadas por tirosina, es decir ambos nucleótidos son reemplazados por timina. El polimorfismo TC aumenta el riesgo de DMRE de 2.1 a 4.6 veces y con el polimorfismo TT el riesgo aumenta en 3.3 a 7.4 veces.<sup>23</sup> Ya que las variaciones de histidina son frecuentes, el polimorfismo Tyr402His es responsable de aproximadamente el 50% de la DMRE.<sup>24-27</sup> Posteriormente varios investigadores tales como Hageman<sup>28</sup>, Zarepari<sup>29</sup>, Conley<sup>30</sup>, Jakobsdottir<sup>31</sup> en población estadounidense y Souied<sup>32</sup> en población francesa, Magnusson<sup>33</sup> en población Islandesa y Xu<sup>34</sup> en población china corroboraron estos resultados.

## FISIOPATOLOGÍA Y FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL

Recientemente ha habido un gran avance en el entendimiento de la patogénesis de la forma DMRE-NV y por lo tanto terapias farmacológicas han sido desarrolladas para tratar los mecanismos moleculares involucrados.<sup>35, 36</sup> Se sabe que en la DMRE-NV existe la presencia de angiogénesis que se inicia con la unión de un factor de crecimiento endotelial (VEGF) a su receptor específico en las células endoteliales. Ésta unión lleva a la liberación de múltiples citoquinas que a su vez van a producir:

- 1) Degradación de la membrana basal, mediada por metaloproteinasas de la matriz celular, que lleva a una disfunción de las uniones intercelulares aumentando la permeabilidad vascular y el escape de líquido.
- 2) La destrucción de la membrana basal lleva a la proliferación de células endoteliales, las cuales migran para formar vestigios de neovasos.
- 3) Estos vestigios se elongan y se remodelan llevando a la formación de estructuras tubulares y eventualmente de neovasos.
- 4) Finalmente el proceso termina cuando se reclutan y adhieren a la pared exterior de los vasos los pericitos.<sup>37</sup>

El VEGF-A es un factor de crecimiento que estimula la mitosis de las células endoteliales, también es fundamental para la supervivencia de los neovasos y además es un factor quimiotáctico para las células inflamatorias.

El VEGF-A tiene afinidad por dos receptores del VEGF-A (VEGFR) localizados en la superficie de las células endoteliales, VEGFR 1 y VEGFR 2.<sup>38, 39</sup> La unión del VEGF-A a estos receptores da lugar a la proliferación de las células endoteliales, así como a modificaciones en las uniones estrechas de las células endoteliales,<sup>40, 41</sup> lo que causa un aumento de la filtración vascular.<sup>42</sup>

Después de la unión del VEGF-A a sus receptores, el endotelio activado secreta diversas citoquinas que a su vez estimulan otras muchas vías de señalización, lo que da lugar a una degradación de la membrana basal, que está mediada por la activación de metaloproteinasas de matriz (MPM). La ruptura de la membrana basal va seguida de la

proliferación de células endoteliales que migran para formar brotes vasculares. Estos brotes se alargan y se remodelan para formar tubos y finalmente vasos nuevos. El proceso de maduración vascular se completa a medida que se reclutan pericitos de apoyo y se estabilizan en el exterior de los neovasos.<sup>43-45</sup>

La otra función importante del VEGF-A durante el proceso de la angiogénesis es la inducción de pérdida de proteínas plasmáticas. Esto da como resultado la formación de un gel de fibrina extravascular, que sirve de sustrato a las células endoteliales extravasculares. Esta actividad puede tener una relevancia considerable para la DMRE, ya que se sabe que la permeabilidad de las membranas de NVC provoca la exudación de componentes del suero en y debajo de la retina, lo que da lugar a desprendimiento macular seroso, edema macular y pérdida de visión.<sup>43</sup>

La presencia de cantidades excesivas de VEGF-A en muestras de neovascularización coroidea (NVC) obtenidas quirúrgicamente de pacientes con DMRE neovascular<sup>44</sup> demuestra que el VEGF-A contribuye a la formación de lesiones causadas por NVC en la DMRE neovascular.

#### Isoformas del VEGF-A

Se ha identificado un gran número de isoformas del VEGF-A que se diferencian por el número de aminoácidos. Las cuatro isoformas principales son el VEGF-A121, el VEGF-A165, el VEGF-A189 y el VEGF-A206. Estas isoformas derivan de la unión alternativa del ARNm del VEGF. Las variantes de unión de 165 o más aminoácidos contienen un dominio de unión de la heparina que no se encuentra en el VEGF-A121.<sup>45</sup> También se han identificado otras isoformas menores e isoformas secundarias a la escisión causada por la plasmina y que son biológicamente activas (por ej. VEGF-A110).<sup>46</sup>

### **ANTIANGIOGÉNICOS**

Actualmente existen en el mercado 3 antiangiogénicos: el pegaptanib sódico, el ranibizumab y el bevacizumab.

El pegaptanib sódico es un aptámero de ARN que inhibe específicamente la acción del VEGF-A165, pero no la de otras isoformas del VEGF-A. El pegaptanib sódico se

administra en inyección intravítrea cada seis semanas. Se ha aprobado como tratamiento intravítreo para la DMRE neovascular independientemente del tipo de lesión.

Según los resultados de estudios clínicos Fase III no detiene la progresión de la enfermedad ni restaura la visión, por lo cual ha caído en desuso y no se evaluó en el presente estudio.<sup>47</sup>

## **BEVACIZUMAB**

En 1989 cuando dos laboratorios simultáneamente describieron una molécula protéica que incrementaba la permeabilidad vascular y poseía propiedades mitogénicas de células endoteliales, se inició el estudio de medicamentos que pudieran bloquear esta función<sup>48</sup>.<sup>49</sup> Desde entonces los tratamientos que inhiben la bioactividad del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) representan un nuevo paradigma en el tratamiento de enfermedades neovasculares de la coroides y retina debido a las propiedades antineovasculares y anti-permeabilidad que poseen.<sup>50</sup>

El bevacizumab (Avastin®; Genentech Inc., South San Francisco, CA) es un anticuerpo monoclonal recombinado y humanizado de 149000 D que se administra de manera intravenosa y que está aprobado para el tratamiento del cáncer colorectal avanzado.<sup>51</sup> Actualmente no se encuentra aprobado ni por el FDA ni por el INVIMA para uso intravítreo.<sup>52, 53</sup>

Inicialmente Michels y colaboradores demostraron la eficacia y seguridad a corto plazo del bevacizumab sistémico en el tratamiento de la DMRE-NV.<sup>54</sup> Sin embargo la administración sistémica produce mayor cantidad y severidad de efectos adversos con respecto a la administración intravítrea.<sup>50</sup>

Con respecto a la administración intravítrea de Avastin®, ha habido muchas publicaciones respecto al manejo de la DMRE-NV. Además de las ya mencionadas, la primera fue publicada en *Ophthalmology* en Febrero 2006 y consistió en una serie de 81 ojos quienes habían presentado empeoramiento de la visión o del engrosamiento retiniano medido con OCT a pesar del tratamiento con terapia fotodinámica o Pegaptanib sódico.<sup>50</sup>

Los pacientes fueron reinyectados mensualmente. Los investigadores reportaron una mejoría media de visión de dos líneas a la octava semana y mejoría en las medidas del grosor retiniano y del edema por medio de la Tomografía Óptica Coherente (OCT). En la siguiente publicación, en Retina, Spaide y colaboradores reportaron una serie de 266 ojos tratados con Avastin® intravítreo para DMRE-NV.<sup>55</sup> El grupo de pacientes fue heterogéneo, incluyendo pacientes para terapia de rescate con Avastin®, así como también pacientes sin tratamiento previo para DMRE-NV. Los autores reportan que la respuesta en cuanto a la mejoría de la agudeza visual fue la misma en ambos grupos de pacientes. Los resultados a 3 meses mostraron que el 38% de los pacientes tratados presentaron mejoría de la visión.<sup>56</sup>

Los estudios publicados con bevacizumab han sido con dosis de 1.25 a 2.5 mg intravítreos repetidas mensualmente. Así son bien toleradas y han estado asociadas con mejoría de la visión, disminución del grosor retiniano central y de los desprendimientos fibrovasculares del epitelio pigmentario de la retina (EPR) medidos con OCT y reducción del escape en la angiografía fluoresceínica en la mayoría de los pacientes.<sup>55-59</sup>

Se han realizado estudios con conejos albinos que demuestran que el Avastin tiene algún grado de penetración a través de la retina, especialmente en los primeros días de la administración intravítrea, ya que a medida que va pasando el tiempo la penetración es menor.<sup>60</sup>

La complicación más frecuente reportada de Avastin intravítreo es la ruptura del EPR,<sup>61-68</sup> seguida por la uveítis,<sup>69</sup> la endoftalmitis<sup>70</sup> y un caso de alucinaciones visuales.<sup>71</sup> Todas ellas son de muy baja frecuencia que no superan el 1%. Además con estas complicaciones es imposible diferenciar si son dadas por la administración del medicamento o por el procedimiento de inyección intravítrea como tal.<sup>72</sup>

## **RANIBIZUMAB (LUCENTIS®)**

El ranibizumab (LUCENTIS®) es un fragmento de anticuerpo monoclonal totalmente humanizado que se une a todas las isoformas activas del VEGF-A y las desactiva.

Lucentis se desarrolló a partir de un precursor de anticuerpo monoclonal anti-VEGF-A de ratón. Se eliminó del precursor la secuencia génica de la porción de la molécula que se une al VEGF-A y se insertó en el vector *E. coli* para producir una versión 1 del rhuFab. En este proceso se eliminó la porción Fc del anticuerpo de ratón, con lo que disminuyó el potencial inmunogénico en humanos y se redujo el tamaño del agente para facilitar su penetración en los tejidos retinianos. En el fragmento se llevó a cabo una maduración de la afinidad para aumentar su afinidad de unión al VEGF-A. Este fragmento es el que se conoce como Lucentis.<sup>73, 74</sup>

La maduración de la afinidad se traduce en una potencia 30–100 veces mayor en las valoraciones biológicas que miden la mitogénesis de las células endoteliales inducida por el VEGF-A.<sup>73</sup> Además, en base molar, Lucentis tiene una potencia aproximadamente 5–20 veces mayor que el anticuerpo completo.<sup>74</sup>

El Lucentis a diferencia del anticuerpo completo (ej. Bevacizumab) no tiene la porción Fc del anticuerpo lo cual elimina la posibilidad de citotoxicidad mediada por el complemento.<sup>75</sup> Además tiene una mayor penetración a través de las capas de la retina. El Lucentis es un medicamento aprobado por el FDA y por el INVIMA para su uso intravítreo en DMRE neovascular.<sup>52, 53</sup>

La efectividad del ranibizumab en el tratamiento de DMRE se demostró en 3 diferentes estudios doblemente enmascarados, aleatorizados y controlados: los estudios MARINA, ANCHOR y PIER.<sup>76–78</sup>

El estudio MARINA fue un estudio de Fase III, multicéntrico, aleatorizado con doble enmascaramiento y controlado con inyección simulada, que demostró la eficacia y la seguridad de Lucentis en pacientes con neovascularización coroidea mínimamente clásica y oculta, sin componente clásico. El estudio se dividió en 3 ramas (0.3 mg de ranibizumab, 0.5 mg de ranibizumab e inyección simulada).<sup>76</sup> De los 716 pacientes que participaron en el estudio 94.5% de los que recibieron 0.3 mg de ranibizumab y 94.6% de los que recibieron 0.5 mg de ranibizumab tuvieron una pérdida menor de 15 letras al año

y a los 2 años con respecto a la agudeza visual de base, comparado con un 62.2% en los pacientes quienes recibieron inyección intravítrea simulada ( $p < 0.001$ ).<sup>76</sup>

La ganancia de  $\geq 15$  letras también fue estadísticamente significativa en los pacientes que recibieron Lucentis, siendo de un 24.8% en los que recibieron la dosis de 0.3 mg, de 33.8% en los que recibieron 0.5 mg y solo de 5% en pacientes con inyección simulada.<sup>76</sup>

En cuanto a la estructura retiniana, el MARINA demostró que, el Lucentis en ambas dosis estabiliza el área de neovascularización coroidea a los 12 y 24 meses, comparado con un aumento en el área de neovascularización en los pacientes con inyección simulada. Además los exudados disminuyeron en más de 2 DD a los 12 y 24 meses en los pacientes tratados con Lucentis, mientras que aumentaron en más de 1 DD en los pacientes de control. El grosor foveal disminuyó en promedio alrededor de 100 micras en los pacientes tratados con Lucentis, mientras que el grupo de inyecciones simuladas no hubo una diferencia de grosor significativa.<sup>76</sup>

El estudio ANCHOR fue un estudio Fase III, multicéntrico, aleatorizado con doble enmascaramiento y controlado similar al MARINA pero en pacientes con membrana neovascular predominantemente clásica. En este los grupos se dividieron en Lucentis 0.3 mg + terapia fotodinámica simulada, Lucentis 0.5 mg + terapia fotodinámica simulada y terapia fotodinámica con Visudyne e inyección intravítrea simulada. Este estudio reclutó a 423 pacientes.<sup>77</sup>

El 94.3% y el 96.4% de los pacientes tratados con 0.3 mg y 0.5 mg de Lucentis respectivamente perdieron menos de 15 letras (3 líneas) en comparación con el valor basal. En cambio solo el 64.3% de los pacientes tratados con terapia fotodinámica perdieron menos de 15 letras ( $p < 0.001$ ).<sup>77</sup>

Lucentis mostró una mejoría de la visión a los 12 meses: 35.7% de los pacientes del grupo tratado con 0.3 mg de Lucentis y un 40.3% de los pacientes del grupo tratados con Lucentis 0.5 mg ganaron 15 o más letras (3 líneas) respecto al valor basal. Solo 5.6% de los pacientes con terapia fotodinámica lograron esta ganancia.<sup>77</sup>

En cuanto a la estructura retiniana también el ANCHOR mostró estabilidad de la MNVC en los pacientes tratados con Lucentis a diferencia del aumento del tamaño en los pacientes tratados con terapia fotodinámica. El área de exudación también se vio disminuida con la terapia antiangiogénica, mientras que con el Visudyne se mantuvo relativamente estable a los 12 meses. En cuanto al grosor foveal tanto la terapia fotodinámica como el tratamiento con Lucentis mostraron una disminución. Sin embargo en el grupo de terapia fotodinámica esta disminución no fue estadísticamente significativa y la diferencia de la disminución entre ambos grupos fue estadísticamente significativa ( $p < 0.0013$ ).<sup>77</sup>

El PIER fue un estudio Fase IIIb, multicéntrico, aleatorizado, con doble enmascaramiento y controlado con inyecciones simuladas, diseñado para investigar la eficacia y la seguridad de Lucentis®. Se administraron dosis de 0,3 mg o 0,5 mg de Lucentis en inyecciones intravítreas mensuales (las tres primeras dosis), y a continuación cada tres meses, en comparación con la administración de inyecciones simuladas siguiendo el mismo calendario.<sup>78</sup>

Luego de un aumento inicial de la AV (tras las tres administraciones mensuales), en promedio, los pacientes que recibieron una inyección de Lucentis cada tres meses perdieron AV, volviendo al valor basal a los 12 meses. La diferencia de pérdida de AV entre los grupos tratados con Lucentis y los grupos no tratados fue estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ).<sup>78</sup>

ESTADO DEL ARTE						
Estudio	PRE	3 meses	6 meses	9 meses	12 meses	24 meses
CATT <sup>79</sup> n=1208						
Bevacizumab mensual	251 $\mu\text{m} \pm 122$	NA	NA	NA	-100 $\mu\text{m} \pm 130$	NA
Bevacizumab según demanda	254 $\mu\text{m} \pm 121$				-79 $\mu\text{m} \pm 132$	
Ranibizumab mensual	247 $\mu\text{m} \pm 122$				-81 $\mu\text{m} \pm 134$	
Ranibizumab según demanda	252 $\mu\text{m} \pm 115$				-152 $\mu\text{m} \pm 178$	
Kean PA <sup>4</sup> (Ranibizumab) n=95	NA	-67.61 $\mu\text{m} \pm 118.08$	-58.28 $\mu\text{m} \pm 84.92$	-52.76 $\mu\text{m} \pm 142.61$	NA	NA
Kaiser PK <sup>6</sup> (MARINA) n=46	NA	NA	NA	NA	-123 $\mu\text{m}$	NA

Fung AE <sup>8</sup> (OCT guided Ranibizumab treatment) n=40	385 $\mu\text{m}$	- 198 $\mu\text{m}$	NA	NA	-185.5 $\mu\text{m}$	NA
Lalwani T <sup>80</sup> (PRONTO) n=37	384.5 $\mu\text{m}$	NA	NA	NA	-185 $\mu\text{m}$	-209 $\mu\text{m}$
Subramanian <sup>81</sup> Bevacizumab n=13 vs Ranibizumab n=7	288.7 $\mu\text{m}$ 332.7 $\mu\text{m}$	NA NA	- 35 $\mu\text{m} \pm$ 80.5 -102 $\mu\text{m} \pm$ 72.9	NA NA	NA NA	NA NA
Bhatnagar <sup>82</sup> (Ranibizumab secundario) n=231	278 $\mu\text{m}$	- 67 $\mu\text{m}$	NA	NA	NA	NA
Emmerson <sup>58</sup> MV Becavizumab n=68	304 $\mu\text{m}$	-68 $\mu\text{m}$	NA	NA	NA	NA
Bashshur ZF <sup>57</sup> Becavizumab n=51	354 $\mu\text{m}$	NA	-113 $\mu\text{m}$	NA	-100 $\mu\text{m}$	NA
Madhusughana <sup>84</sup> KC Becavizumab n=43	346 $\mu\text{m}$	NA	- 87 $\mu\text{m}$	NA	NA	NA
Spaide RF <sup>55</sup> Bevacizumab n=141	340 $\mu\text{m}$	-127 $\mu\text{m}$	NA	NA	NA	NA
Lazic R <sup>84</sup> Bevacizumab n=80	378 $\mu\text{m}$	-56 $\mu\text{m}$	NA	NA	NA	NA

## PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Existe diferencia en el comportamiento del grosor macular observado post tratamiento con Ranibizumab respecto al comportamiento observado post tratamiento con Bevacizumab?

## HIPOTESIS

### Hipótesis nula:

El grosor macular aparenta ser igual luego del tratamiento con Ranibizumab y Bevacizumab.

### Hipótesis alterna:

El grosor macular aparenta ser diferente posterior al tratamiento con Bevacizumab comparado con ranibizumab

## 5) OBJETIVOS

Principal:

Comparar el comportamiento del grosor macular medido por OCT luego de la inyección intravítrea de Ranibizumab y Bevacizumab para el tratamiento de la DMRE húmeda.

Específicos:

- Describir el comportamiento del grosor macular luego de tratamiento con Ranibizumab en paciente con DMRE neovascular.
- Describir el comportamiento del grosor macular luego de tratamiento con Bevacizumab en pacientes con DMRE neovascular.
- Comparar los resultados obtenidos con los dos tratamientos
- Describir si existe asociación y el grado de la misma entre el cambio de la agudeza visual y el cambio del grosor macular en estos pacientes.

## 6) METODOLOGÍA

**TIPO DE ESTUDIO** Este es un estudio observacional descriptivo de alcance comparativo con datos obtenidos de la Fundación Oftalmológica Nacional en Bogotá, la Universidad de Puerto Rico en San Juan y la Clínica Oftalmológica Centro Caracas, Venezuela

### DEFINICIÓN DEL MÉTODO

Se evaluaron todas las historias clínicas y OCT's de los pacientes que recibieron mínimo una dosis de Ranibizumab o Bevacizumab intravítreo para el tratamiento de la DMRE. En el OCT se midieron los grosores maculares por el "mapa de grosor macular" del mm central, los 4 cuadrantes de los 3 mm centrales y los 4 cuadrantes de los 6 mm centrales. Los cuatro cuadrantes de los 3 mm y 6 mm fueron promediados posteriormente, para el análisis estadístico. Los datos clínicos y tomográficos se tomaron a los 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses post inyección intravítrea. Se envió el protocolo a los diferentes centros de

PACORES (Pan American Collaborative Retina Study), de los cuales los únicos centros donde se logró una recolección completa de los datos fueron:

- 1)Fundación Oftalmológica Nacional – Dr Francisco Rodriguez
- 2)Universidad de Puerto Rico – Dra Hortencia Berrocal
- 3)Clínica Oftalmológica Centro Caracas – Dr Fernando Arévalo

## **POBLACIÓN**

### **POBLACION BLANCO:**

Pacientes con diagnóstico de DMRE en los países de Venezuela, Colombia y Puerto Rico entre enero de 2006 y agosto de 2009

### **POBLACION DE ESTUDIO**

Se incluyeron 127 ojos de 92 pacientes. 93 ojos fueron tratados con Bevacizumab y 34 con Ranibizumab. Los pacientes fueron tratados en los centros anteriormente nombrados entre enero de 2006 y agosto de 2009.

### **MUESTRA**

Se incluyeron todos los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión entre enero de 2006 y agosto de 2009. No se realizó cálculo muestral por tratarse de un estudio retrospectivo en el que se tomaron los datos de la totalidad de los pacientes a los que se le realizó el procedimiento en las fechas estipuladas. Por ser un estudio retrospectivo en el que no se pretende hacer una generalización de los resultados a la población general, sino hacer una primera aproximación a un problema de salud pública de gran importancia en oftalmología, no se calculó el poder ni la confiabilidad.

Aunque el estudio fue planteado para que los diferentes centros enviaran los resultados de ambos grupos (Becavizumab y Ranibizumab), no se recolectaron pacientes tratados con Ranibizumab por fuera del país, ya que en estos centros no se aplica el medicamento por su alto costo. El único centro donde se recolectaron individuos de ambos grupos fue la Fundación Oftalmológica Nacional ya que el INVIMA prohibió el uso oftálmico del

Bevacizumab, lo cual obliga a los oftalmólogos colombianos a usar el tratamiento más costoso, pero aprobado por los entes regulatorios.

## **CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN**

### **Inclusión:**

- Paciente mayor de 50 años
- Tratado con Ranibizumab y/o Bevacizumab. (El paciente pudo haber sido tratado con bevacizumab y posteriormente con ranibizumab, como ocurre frecuentemente ya que el bevacizumab se usó previo al lanzamiento del ranibizumab y posteriormente se prohibió en Colombia el uso de Bevacizumab de manera intravítrea)
- Diagnóstico de DMRE neovascular
- Que se le haya realizado mínimo un OCT 6 meses previo al tratamiento y mínimo uno en los siguientes 2 años después del tratamiento.

### **Exclusión:**

- Miopía > de 8 dioptrías en el ojo del estudio
- Diagnóstico de membrana epiretiniana, retinopatía diabética, distrofia macular y/o agujero macular en el ojo del estudio.

### **NOTAS:**

1) se excluyeron los estudios tomográficos en los cuales el software del OCT-3 en el “macular thickness map” no reconociera adecuadamente los bordes de las diferentes capas retinianas, sin excluir al paciente del estudio. Lo que implica entre otras razones en una disminución en los tamaños de muestra de las evaluaciones de seguimiento.

2) Ciertas patologías como la miopía elevada, la retinopatía diabética y la presunta histoplasmosis ocular entre otras pueden presentarse con membranas neovasculares coroideas que pueden ser un factor de confusión para el presente estudio por los cual se

excluyeron. Otras patologías como las membranas epiretinianas y la retinopatía diabética pueden presentar edema macular, por lo cual también se excluyeron con el fin de evitar la confusión entre el aumento del grosor secundario al edema producido por la DMRE neovascular y el secundario a éstos.

## **RECOLECCION Y ANALISIS DE DATOS**

La recolección de los datos se realizó mediante una tabla de Excel diseñada y revisada previamente por la dirección de investigación de la Fundación Oftalmológica Nacional. La base de datos fue importada al programa SPSS versión 20. Se realizó un análisis exploratorio de datos utilizando estadística descriptiva básica. Con las mediciones de grosor y otras cuantitativas, se realizaron pruebas de bondad de ajuste a la distribución normal, la prueba de Kolmogorov Smirnov cuando la muestra de mediciones era mayor de 50 y la prueba de Shapiro-Wilks cuando la muestra era menor de 50. Dado que los datos no presentaron buen ajuste a la distribución normal y que interesa estudiar el efecto de cada medicamento en momentos fijos de tiempo (no es de interés mirar el efecto acumulado o conjunto en los momentos de tiempo) , se decidió utilizar la mediana como indicador de tendencia central acompañada de los rangos (máximo y mínimo) y utilizar métodos no paramétricos de inferencia estadística. Para comparar los grosores entre tratamientos se utilizó la prueba U de Mann Withney y para evaluar el comportamiento entre momentos de evaluación dentro de los grupos de pacientes se utilizó la prueba W de Wilcoxon. Se estableció un nivel de significancia del 0.05 para rechazar las hipótesis de interés.

## **VARIABLES (Tabla 1)**

Cualitativas:

- Género (control)
- Lateralidad (control)
- Tipo de antiangiogénico administrado (independiente)
- Presencia de tratamientos previos recibidos (control)
- # inyecciones intravítreas de ranibizumab o Bevacizumab (independiente)

## Cuantitativas

- Edad (control)
- Agudeza visual previa y posterior al tratamiento (dependiente)
- Grosor del mm central previo y posterior al tratamiento en el OCT (dependiente)
- Promedio del grosor de los 3 mm centrales previos y posteriores al tratamiento (dependiente)
- Promedio del grosor de los 6 mm centrales previos y posteriores al tratamiento (dependiente)

NOTA: todas estas variables se tomaron a los 3 meses, 6 meses, 9 meses, 12 meses, 18 meses y 2 años de la primera inyección.

**Tabla 1. Variables estudiadas**

#	VARIABLE	DEFINICION	CLASE DE VARIABLE	UNIDAD DE MEDIDA	CODIFICACION
1	Edad	Edad cumplida en años	Cuantitativa continua	Años	
2	Sexo	Femenino o masculino	Cualitativa nominal dicotómica		1: Femenino 2: Masculino
3	Lateralidad	Lateralidad del ojo incluido en el estudio	Cualitativa nominal		1: Ojo derecho 2: Ojo izquierdo
4	Tratamientos previos	Presencia o no de tratamientos previos	Cualitativa nominal dicotómica		Si: 1 No: 2
5	Agudeza visual	Mejor agudeza visual medida mediante tabla de	Cuantitativa continua	LogMAR	

		Snellen en el momento de la valoración			
6	Grosor del mm central	Grosor del mm central en el mapa de grosor macular OCT previo al tratamiento	Cuantitativa continua	Micras	
7	Grosor de los 3 mm central	Promedio del grosor de los 4 cuadrantes de los 3 mm centrales en el mapa de grosor macular OCT previo al tratamiento	Cuantitativa continua	Micras	
8	Grosor de los 6 mm central	Promedio del grosor de los 4 cuadrantes de los 6 mm centrales en el mapa de grosor macular OCT previo al tratamiento	Cuantitativa continua	Micras	

NOTA: las variables 4 a 7 serán medidas en preoperatorio y en los 3, 6, 12, 18 y 24 meses pos tratamiento.

## 8) CONSIDERACIONES ÉTICAS

Nuestro estudio está en consonancia con las normas de BPC, es un estudio de revisión de historias clínicas por lo cual no acarrea riesgos para los sujetos de estudio. Se mantendrá en total confidencialidad los datos de cada uno de los pacientes.

Los resultados del estudio serán divulgados en congresos y cursos tales como el curso anual de la Fundación Oftalmológica Nacional, Macula Society, Congreso Nacional de Oftalmología. Se planea publicar los resultados en publicaciones nacionales e internacionales.

No existe ningún interés comercial en ninguno de los medicamentos utilizados en el estudio.

## 9) PRESUPUESTO

	<b>Total</b>	<b>Observación</b>
Bioestadístico	\$ 1.000.000	Análisis final
Cartucho de impresión	\$500.000	Compra de cartucho de impresión para todas las fases del estudio
Papelería	\$ 300.000	
Tecnología	\$ 1.000.000	Computadores, teléfonos, USB, uso del OCT, etc.
<b>Total</b>	<b>\$ 2.800.000</b>	

## 10) CRONOGRAMA

<b><u>HALLAZGOS EN OCT EN PACIENTES BEVACIZUMAB Y RANIBIZUMAB</u></b>												
<b>ETAPAS Y ACTIVIDADES</b>	<b><u>TIEMPO EN MESES</u></b>											
		<b>4</b>		<b>8</b>		<b>12</b>		<b>16</b>		<b>22</b>		<b>26</b>
<b>Preparación y aprobación de Proyecto</b>												
<b>Selección de pacientes</b>												
<b>Envío y revisión de protocolo en centros internacionales</b>												
<b>Procesamiento de información</b>												
<b>Análisis</b>												
<b>Preparación del Informe</b>												
<b>Presentación de Informe</b>												

## 7) RESULTADOS

Se incluyeron 127 ojos de 92 pacientes (93 ojos tratados con Bevacizumab (73.2%) y 34 tratados con Ranibizumab). La edad promedio fue de 75.5 años (76 para el grupo de

Bevacizumab vs 74 para el grupo de Ranibizumab) con un mínimo de 56.2 y un máximo de 95.8 años. No existe una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ( $p=0.175$ ).

59 ojos fueron derechos (47.2%) y 66 fueron izquierdos (52.8%). 37 ojos (29.1%) habían sido tratados previamente, mientras que 72 (56.7%) no había recibido ningún tratamiento previo.

A 19 ojos (15%) se les aplicó una inyección intravítrea, 22 ojos (17.3%) se les aplicaron 2 inyecciones intravítreas, 31 ojos (24.4%) recibieron 3 inyecciones intravítreas, 13 ojos (10.2%) requirieron 4 inyecciones, 42 ojos (38.7%) tuvieron 5 o más inyecciones. El máximo número de inyecciones se encontró en un paciente del grupo de bevacizumab con un total de 16 dosis requeridas.

### PREVIO AL TRATAMIENTO

En todos los siguientes resultados se utilizó la prueba U de Mann Withney para comparar los grosores entre tratamientos y la prueba W de Wilcoxon para evaluar el comportamiento entre momentos de evaluación dentro de los grupos de tratamiento.

Dado que los datos no presentaron buen ajuste a la distribución normal se utilizó la mediana como indicador de tendencia central (promedio), acompañada de los rangos como forma de expresión del intervalo (máximo y mínimo) ya que la desviación estándar no aplicaría en estos casos.

### **Agudeza visual**

En la valoración previa al tratamiento se encontró una agudeza visual en LogMAR promedio 0.699 (rango de 0-2.2041) (con una mediana de 0.8891 con rango de 0-2.2041 para el grupo de Bevacizumab y 0.4375 con un rango de 0 – 0.4374 para el rango de Ranibizumab) siendo ésta significativamente distinta con una  $p=0.004$ .

### **Grosor del milimetro central**

El promedio del grosor retiniano en el mm central fue de 241 micras (rango de 126-735) (241 micras con un rango de 126 a 735 para los ojos tratados con Bevacizumab y 242.5

con un mínimo de 142 micras y un máximo de 478 micras para Ranibizumab). No hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos  $p=0.972$ .

### **Grosor promedio de los 3 mm**

La mediana del promedio de los 3 mm centrales fue de 271.25 micras (con un rango entre 155.5 y 587 micras) para todo el grupo, siendo de 268.75 micras (173.25-546) en los ojos tratados con Bevacizumab y de 278.25 micras (155.5-587 micras) en el grupo de Ranibizumab. No se encontró diferencia estadísticamente significativa  $p=0.340$ .

### **Grosor promedio de los 6 mm**

En el conjunto de los 6 mm centrales se encontró un promedio de 235 micras (rango 157.25-382.5) con 233.25 micras de mediana y un rango de 158 a 368.75 micras en el grupo de Bevacizumab y una mediana de 236.75 con un rango de 157.25 – 382.5 micras en el grupo de Ranibizumab.

En 38 ojos (30%) se evidenció un desprendimiento seroso de la retina neurosensorial (DRNS) (24 ojos (25.8%) tratados con Bevacizumab y 14 ojos (41.2%) tratados con Ranibizumab). El promedio de la altura del desprendimiento seroso de la retina neurosensorial en los ojos que lo presentaron fue de 182 micras (rango de 67-735) en el grupo de Bevacizumab y 104 (rango 48-299) en el grupo de Ranibizumab. La extensión del DRNS fue en promedio de 1000 micras (con rango de 180 a 3221) en el primer grupo y 1927 micras (con rango de 268 a 2932) en el segundo.

Setenta y cuatro (58.3%) ojos presentaban desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina (DEPR) (43 (46.2%) de los ojos tratados con Bevacizumab y 31(91.2%) de los ojos tratados con Ranibizumab).

En promedio la altura del DEPR fue de 257 micras (rango de 108 a 1200 micras) en el primer grupo y 225 (rango de 124 a 604 micras) en el segundo. La extensión del DEPR fue en promedio de 1590 micras (con un mínimo de 200 y máximo de 6000) para Bevacizumab vs 1609 micras con un mínimo de 673 y máximo de 5938 micras para Ranibizumab.

## PRIMEROS 3 MESES POSTERIORES AL TRATAMIENTO

90 ojos fueron evaluados en los primeros 3 meses luego del tratamiento (75 ojos (80.6%) tratados con Bevacizumab y 15 ojos (44.1%) tratados con Ranibizumab.

### **Agudeza visual**

La agudeza visual mejor corregida fue en promedio LogMAR de 0.699 (0.699 (0-3.6478) para Bevacizumab y 0.398 (0.0969-1.301) para Ranibizumab). La diferencia entre la agudeza visual pretratamiento y 3 meses post tratamiento tuvo una mediana de 0 en ambos grupos (con un rango entre -1.2041 y 1.1576 en el grupo de bevacizumab y entre -0.301 y 0 en el grupo de ranibizumab). Ésta diferencia entre la agudeza visual pretratamiento y 3 meses post tratamiento fue estadísticamente significativa con una  $p=0.000$  para todo el grupo,  $p=0.001$  en Bevacizumab y  $p=0.027$  en Ranibizumab. No hubo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos  $p=0.43$  Ver Figura 1 y tabla 2

### **Grosor del mm central**

El grosor del mm central en los 3 meses post tratamiento fue en promedio de 202 micras en el grupo de Bevacizumab (rango de 126-801 micras) y de 199 micras (con rango entre 149 y 360) en el de Ranibizumab). La disminución del grosor del mm central fue de 24.5 micras (-299 a 131) (25 micras (rango de -299 a 131) para el grupo de Bevacizumab y de 18 micras (rango -160 a 27) para el grupo de Ranibizumab). Esta diferencia fue estadísticamente significativa para ambos grupos con  $p=0.000$  en el grupo de Bevacizumab y  $p=0.05$  en Ranibizumab. Al comparar la diferencia entre ambos grupos se encontró una  $p=0.888$ . Ver figura 2 y tabla 3

### **Grosor promedio de los 3 mm**

La mediana del promedio de grosor de los 3 mm centrales fue de 246.87 micras (rango 175-590.75) (246.75 micras con rango de 175 – 590.75 micras en el primer grupo y

248.75 con un rango de 220 – 347.25 micras en el segundo grupo). La disminución del grosor en los 3 mm fue en promedio 17.0 micras (con rango de -309.25 a 79.75), siendo el promedio de 18.25 micras (rango de -223.75 a 79.75) para los ojos tratados con Bevacizumab y de 15.75 micras (rango de -309.25 a 3) para aquellos tratados con Ranibizumab. La diferencia fue estadísticamente significativa en ambos grupos con una  $p=0.000$  para Bevacizumab y  $0.002$  para Ranibizumab y la comparación entre ambos grupos no mostró significancia estadística ( $p=0.171$ ). Ver figura 3 y tabla 3

### **Grosor promedio de los 6 mm**

El promedio del grosor de los 6 mm centrales una mediana de 224 micras (rango de 173 a 354.5) con un promedio de 224.5 (rango de 173 – 354.5 micras) en los pacientes tratados con Bevacizumab y de 220.5 (rango de 191.75 – 292.75 micras) en aquellos tratados con Ranibizumab. La diferencia entre el grosor de los 6 mm pre tratamiento comparada con los primeros 3 meses postratamiento fue de -44.87 en promedio y un rango de -361.75 a 21.5 (-42.00 micras (con rango de -270 a 21.25) en Bevacizumab ( $p= 0.00$ ) y -54.0 micras (con rango de -361.75 a 14) para el Ranibizumab ( $p=0.140$ ). Al comparar la diferencia entra ambos grupos encontramos una  $p=0.192$ . Ver figura 4 y tabla 3

A los 3 meses 13 ojos (10.2%) ( 10 (10.8%) de los ojos tratados con Bevacizumab y 3 ojos (8.8%) con Ranibizumab) tenían DSRN. En estos pacientes se encontró una altura promedio 198.5 micras (rango de 48 a 735) (217 micras con un mínimo de 92 y un maximo de 640 micras para el grupo de Bevacizumab y 98 micras con un mínimo de 74 y un máximo de 428 micras para el grupo de Ranibizumab). La extensión promedio del DSRN fue de 954 micras (rango de 499 a 3093) con un promedio de 738.5 micras (rango de 499 a 3093) para el primer grupo y un promedio de 1935 micras (con un rango de 449 a 2482) para el segundo grupo.

Treinta y dos (25.2%) tenían DEPR (23 (24.7%) de ojos con Bevacizumab y 9 (26.5%) de ojos con Ranibizumab). La altura promedio del DEPR fue de 216.5 micras con un rango de 108 a 1200, (con promedio de 220 micras y un rango de 108 a 548 en el primer grupo vs un promedio de 210 micras y un rango de 153 a 427 en el segundo grupo). La extensión promedio del DEPR fue de 1210 micras (rango 300-3929 micras), siendo el

promedio de 1079.5 micras (rango de 300 a 3929) y 1584 micras (rango de 935 a 2669) respectivamente.

## 6 MESES POST TRATAMIENTO

Setenta y cinco ojos (59.1%) (57 ojos de bevacizumab vs 18 ojos de ranibizumab) fueron evaluados por OCT a los 6 meses.

### **Agudeza Visual**

La agudeza visual mejor corregida fue en promedio 0.5441 LogMAR (rango 0 – 1.5051) (0.7959 con rango de 0.0969 a 1.5051 para Bevacizumab y 0.3010 con rango entre 0 y 1.301 para Ranibizumab). La diferencia de la agudeza visual pretratamiento y 6 meses post tratamiento fue 0 (rango de -1.2041 a 0.5051) en todo el grupo (0 de mediana con rango de -1.2041 a 0.5051 en el grupo de Bevacizumab y -0.0792 (rango de -0.3979 a 0.1249) en el grupo de Ranibizumab). La cual fue estadísticamente significativa con una  $p=0.031$  en Bevacizumab y  $p=0.004$  en Ranibizumab. No hubo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos  $p= 0.737$ .

### **Grosor del mm central**

El grosor del mm central en los 6 meses post tratamiento fue en promedio de 220 micras (con rango entre 134 y 766 micras), siendo de 220 micras (rango de 134-766) en el grupo de Bevacizumab y de 215.5 micras (rango de 175-386) en el de Ranibizumab). La disminución del grosor del mm central fue de 15 micras en promedio (rango -308 a 194) (15 micras (rango de -308 a 194) para el grupo de Bevacizumab y 11.5 micras (rango -243 a 125) para el grupo de Ranibizumab. Esta diferencia fue estadísticamente significativa para el grupo de Bevacizumab  $p=0.007$  pero no para el de Ranibizumab  $p= 0.486$ . Al comparar la diferencia entre ambos grupos se encontró una  $p=0.406$ .

### **Grosor promedio de los 3 mm**

La mediana del promedio de grosor de los 3 mm centrales fue 256.12 micras (rango 180.5-581.5) (256.37 micras con rango de 182 – 581.5 y 255.75 micras (con rango de

180.5 - 375 micras) respectivamente). La disminución del grosor en los 3 mm fue en promedio 9.5 micras (rango de -234.25 a 93.25) (con una mediana de 9.5 micras de disminución (rango -234.25 a 70.5) para los ojos tratados con Bevacizumab y 9.6 micras de disminución (con un rango de -212 a 93.25) para aquellos tratados con Ranibizumab. La diferencia fue estadísticamente significativa ( $p=0.002$ ) para Bevacizumab y no significativa ( $p=0.136$  para Ranibizumab) y la comparación entre ambos grupos no mostró significancia estadística ( $p=0.868$ ).

### **Grosor promedio de los 6 mm**

El promedio del grosor de los 6 mm centrales dio una mediana de 229.25 micras (rango 146.5 – 297.25) con un promedio de 230.25 micras y rango de 156.5-436.5 en los pacientes tratados con Bevacizumab y un promedio de 223.87 con un mínimo de 146.5 y un máximo de 297.25 micras en aquellos tratados con Ranibizumab. La diferencia entre el grosor de los 6 mm pre comparada con los primeros 6 meses postratamiento fue de -45.62 (rango de -344.25 a 71.5), siendo en promedio de -43.87 micras (rango -264.5 a 71.5) en Bevacizumab ( $p= 0.02$ ) y -48.75 micras en promedio con rango entre -344.25 y 65.75 para el Ranibizumab ( $p=0.117$ ). Al comparar la diferencia entre ambos grupos encontramos una  $p=0.579$ .

Quince ojos (11.8%) tuvieron DSRN (10 (10.8%) de ojos tratados con Bevacizumab y 5 (14.7%) de los tratados con Ranibizumab). En promedio la altura del DSRN fue de 128.5 (rango entre 58 y 760) (235 micras (con rango de 59 a 760) para bevacizumab y 83 micras (rango de 58 a 240) para ranibizumab). La extensión promedio del DSRN fue de 1559 micras con un mínimo de 486 y un máximo de 3044, siendo en promedio de 2731.5 micras (con un rango de 698 a 788) en el primer grupo y de 1272 micras (con un rango entre 486 y 3044) en el segundo.

Cuarenta ojos (31.5%) tuvieron DEPR (26 (28%) en Bevacizumab y 14 (41.2%) en Ranibizumab). El promedio de la altura del DSRN fue de 212 micras en ambos grupos con un rango de 83 a 788 en el grupo de bevacizumab y de 99 a 506 en el grupo de ranibizumab.. La extensión fue en promedio de 1758 micras (rango 424 a 5551) (1758

micras con mínimo de 662 y máximo de 4553 en los ojos tratados con bevacizumab y 1852.5 micras con un rango de 424 a 5551 en ojos tratados con Ranibizumab.

### 9 MESES POST TRATAMIENTO

A setenta y nueve ojos (62.2%) (56 ojos de bevacizumab vs 23 ojos de ranibizumab) se les evaluó la agudeza visual a los 9 meses.

#### **Agudeza visual**

La agudeza visual mejor corregida fue en promedio LogMAR de 0.4771 (con un mínimo de 0 y máximo de 2.0607) (0.5731 Logmar con un rango de 0 – 2.0607 para Bevacizumab y 0.3979 LogMAR con un rango de 0 – 1.301 para Ranibizumab). La diferencia de la agudeza visual pretratamiento y 9 meses post tratamiento fue de -0.7918 (rango de -1.0607 a 1.0607), siendo de -0.1341 en promedio (con rango entre -1.0607 y 1.0607) en el grupo de Bevacizumab y mediana de 0 (con un rango de -0.602 y 0.574) en el grupo de Ranibizumab. La cual fue estadísticamente significativa con una  $p=0.003$  en Bevacizumab y no significativa con  $p=0.41$  en Ranibizumab. No hubo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos  $p=0.137$

A 71 ojos (55.9%) se les realizó OCT a los 9 meses post tratamiento (56 ojos de bevacizumab y 15 de ranibizumab)

#### **Grosor del mm central**

El grosor del mm central en los 9 meses post tratamiento fue en promedio de 225 micras (rango de 124-612 micras) con una mediana de 229 micras (rango 124-612) en el grupo de Bevacizumab y de 209 micras (rango de 141 – 426) en el de Ranibizumab. La disminución del grosor del mm central fue de 22 micras en promedio (rango de -304 a 215) con un promedio de 17.5 micras y un rango entre -304 y 215 para el grupo de Bevacizumab y 25 micras con un rango de -283 a 125 micras para el grupo de Ranibizumab. Esta diferencia fue estadísticamente significativa para el grupo de

Bevacizumab  $p=0.027$  pero no para el de Ranibizumab  $p= 0.394$ . Al comparar la diferencia entre ambos grupos se encontró una  $p=0.905$ .

### **Grosor promedio de los 3 mm**

La media del promedio de grosor de los 3 mm centrales fue de 252.5 micras (rango de 162.25 – 606.25) con un promedio de 254.5 micras y un rango entre 162.606.25 micras en los ojos tratados con Bevacizumab y 245.5 micras y un rango entre 175.25 y 362.75 micras en los ojos tratados con Ranibizumab. La disminución del grosor en los 3 mm fue en promedio 11.5 micras (rango de -203.25 a 133.75) (con 11.37 micras de mediana y un rango de -203.25 a 133.75 en el grupo de Bevacizumab y 12.75 micras y un rango de -136.5 a 93.25 en el de Ranibizumab. La diferencia fue estadísticamente significativa ( $p=0.025$ ) para Bevacizumab y no significativa ( $p=0.140$  para Ranibizumab) y la comparación entre ambos grupos no mostró significancia estadística ( $p=0.698$ ).

### **Grosor promedio de los 6 mm**

El promedio del grosor de los 6 mm centrales dio una mediana de 227.25 micras (146.5 – 355.25) (227.25 micras (con un rango de 181.75 a 355.25) en los pacientes tratados con Bevacizumab y de 224.5 micras (rango de 146.5 a 297.25) en aquellos tratados con Ranibizumab). La diferencia entre el grosor de los 6 mm pre comparada con los primeros 9 meses postratamiento fue en promedio de -39.75 con un rango entre -260.75 y 81.75, siendo en promedio -37.62 micras (rango de -260.75 a 81.75) en Bevacizumab ( $p= 0.118$ ) y -48 micras (rango de -159.5 a 65.75) para el Ranibizumab ( $p=0.047$ ). Al comparar la diferencia entre ambos grupos encontramos una  $p=0.522$ .

Diez y nueve ojos (15%) tuvieron DSRN (16 (17.2%) de ojos tratados con Bevacizumab y 3 (8.8%) de los tratados con Ranibizumab). En promedio la altura del DSRN fue de 100 micras (rango de 43 a 612), siendo en promedio 104 micras con un mínimo de 58 y un máximo de 612 en ojos tratados con bevacizumab y 55 micras con un rango de 43 a 207 en ojos tratados con ranibizumab. La extensión promedio del DSRN fue de 873.5 micras (rango de 461 a 3331) en todo el grupo (899 micras (con un rango de 613 a 1771) para el primer grupo y 764 micras (con un rango de 461 a 3331) para el segundo).

Treinta y nueve ojos (30.7%) tuvieron DEPR (26 (28%) en Bevacizumab y 13 (38.2%) en Ranibizumab). El promedio de la altura del DSRN fue de 207.5 micras (rango 80 a 615), siendo de 224 micras (rango de 80 a 616) en el primer grupo y 182 micras (rango de 132 a 381) para el segundo. La extensión fue en promedio de 2021 micras (rango de 250 a 5551) en todo el grupo, (2245 micras con un rango de 250 a 3966 en bevacizumab y 1746 micras con un rango de 424 a 5551 en Ranibizumab).

## 12 MESES POST TRATAMIENTO

A 47 ojos (37%) (36 ojos de bevacizumab y 11 ojos de ranibizumab) se les realizó OCT a los 12 meses post tratamiento

### **Agudeza visual**

La agudeza visual mejor corregida fue en promedio LogMAR de 0.6021 con un mínimo de 0 y un máximo de 2.0607 (0.8751 LogMar (rango 0-2.0607) para Bevacizumab y 0.3979 LogMAR (0.0969-2.0607) para Ranibizumab). La diferencia de la agudeza visual pretratamiento y 12 meses post tratamiento fue de 0 en mediana para ambos grupos con un rango de -1.1249 a 1.3617 para los ojos tratados con bevacizumab y -0.301 a 0.574 para los ojos tratados con ranibizumab, la cual no fue estadísticamente significativa en ningún grupo ( $p=0.640$  en bevacizumab y  $p=0.691$  en ranibizumab). No hubo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos  $p= 0.543$ .

### **Grosor del mm central**

El grosor del mm central en los 12 meses post tratamiento fue en promedio de 219 micras (rango de 150-644 micras) con un promedio de 218 micras (rango de 150-546) en el grupo de Bevacizumab y de 228 micras (rango de 169-644) en el de Ranibizumab. El grosor del mm central aumentó en promedio 4 micras (rango de -420 a 351) en todo el grupo, con un aumento de 3 micras en promedio (rango de -420 a 78) en el grupo de Bevacizumab y un aumento de 5 micras (rango de -250 a 351) en el grupo de Ranibizumab. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa para ninguno de los grupos ( $p=0.160$  para Bevacizumab y  $p=0.929$  para Ranibizumab). Al comparar la diferencia entre ambos grupos se encontró una  $p=0.615$ .

### **Grosor promedio de los 3 mm**

La mediana del promedio de grosor de los 3 mm centrales fue de 270.75 micras (con un rango de 162.75 a 633.25) con 274 micras (rango 162.75 a 591.25) en el grupo de bevacizumab y 263.5 micras (rango 184.5 a 633.25) en el grupo de Ranibizumab. La disminución del grosor en los 3 mm fue en promedio 4.5 micras (rango de -269.25 a 313.25) (6.75 micras de disminución (con un rango de -269.25 a 132) para los ojos tratados con Bevacizumab y una disminución en promedio de 4.5 micras con un rango de -135 a 313.25 para aquellos tratados con Ranibizumab). La diferencia fue estadísticamente insignificativa ( $p=0.278$ ) para Bevacizumab y ( $p=0.722$ ) para Ranibizumab y la comparación entre ambos grupos no mostró significancia estadística ( $p=0.669$ ).

### **Grosor promedio de los 6 mm**

El promedio del grosor de los 6 mm centrales dio una mediana de 228.5 micras (rango 138 – 497) (228.12 micras (con rango de 188.75 a 410) en los pacientes tratados con Bevacizumab y de 233.5 micras (rango 138 – 497) en aquellos tratados con Ranibizumab). La diferencia entre el grosor de los 6 mm pre comparada con los primeros 12 meses postratamiento fue de -33.5 de mediana (rango de -261 a 177), con una diferencia promedio de -33.25 micras y un rango de -261 a 46 en el grupo de Bevacizumab ( $p= 0.239$ ) y una diferencia de -39 micras con un rango de -153.5 a 177 para el grupo de Ranibizumab ( $p=0.477$ ). Al comparar la diferencia entre ambos grupos encontramos una  $p=1$ .

Diez ojos (7.9%) tuvieron DSRN (9 (9.7%) de ojos tratados con Bevacizumab y 1 (2.9%) de los tratados con Ranibizumab). En promedio la altura del DSRN fue de 240 micras (rango 83 a 791), (250 micras con un rango de 83 a 791 para bevacizumab). La extensión promedio del DSRN fue de 3044 micras (rango 500 a 5014) (3070 micras con rango de 500 a 5014 para el primer grupo).

Veintidós ojos (17.3%) tuvieron DEPR (12 (12.9%) en Bevacizumab y 10 (29.4%) en Ranibizumab). El promedio de la altura del DSRN fue de 232 micras (rango de 92 a 559) (240 micras con rango entre 134 y 559 en el primer grupo y 182 micras con rango de 92 a

423 en el segundo). La extensión fue en promedio de 2002.5 micras (rango de 418 a 5177) en todo el grupo (2382 micras con un rango entre 536 y 5177 en los sujetos tratados con bevacizumab y 1411 micras con un rango de 418 a 4041 en sujetos tratados con Ranibizumab).

### 18 MESES POST TRATAMIENTO

A 49 ojos (38.6%) (36 ojos de bevacizumab y 13 ojos de ranibizumab) se les realizó OCT a los 18 meses post tratamiento

#### **Agudeza visual**

La agudeza visual mejor corregida fue en promedio 0.6021 LogMAR con un rango entre 0.0969 y 2.0607 (0.699 micras en promedio con rango (0.0969-2.0607) para Bevacizumab y 0.3010 micras con rango de 0.0969-2.0607 para Ranibizumab). La mediana de la diferencia de la agudeza visual pretratamiento y 18 meses post tratamiento fue de 0 para ambos grupos con un rango de -0.8846 a 0.7597 en el grupo de bevacizumab y de -0.3617 a 0.699 en el grupo de ranibizumab. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa en ningún grupo ( $p=1$  en bevacizumab y  $p=0.258$  en ranibizumab). No hubo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos  $p=0.510$

#### **Grosor del mm central**

El grosor del mm central en los 18 meses post tratamiento fue en promedio de 220 micras con un mínimo de 141 micras y un máximo de 511 micras en todo el grupo. El promedio fue de 231.5 micras con un rango entre 141-511 micras en el grupo de Bevacizumab y de 202 micras con un rango entre 141 y 328 micras en el de Ranibizumab. La disminución del grosor del mm central fue de 15 micras en promedio con un mínimo de -274 y un máximo de 211 en todo el grupo (disminución de 18 micras en mediana (con rango de -250 a 211) para el grupo de Bevacizumab y disminución de 15 micras (rango de -274 a 86) para el grupo de Ranibizumab). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa para ninguno de los grupos ( $p=0.255$  para Bevacizumab y  $p=0.221$  para Ranibizumab). Al comparar la diferencia entre ambos grupos se encontró una  $p=0.587$ .

### **Grosor promedio de los 3 mm**

La media del promedio de grosor de los 3 mm centrales fue de 268.25 micras (rango de 182 – 450.75) (263.75 micras (con rango de 182 a 450.75 micras) y 270.5 micras (con rango de 243 – 326.25 micras) respectivamente). La disminución del grosor en los 3 mm fue en promedio 9.25 micras (rango de -135 a 183.5) en todo el grupo, con una disminución de 9.25 micras en promedio y un rango de -135 a 183.5 en los ojos tratados con Bevacizumab y un aumento en mediana de 0.25 micras y un rango de -130.75 a 88.5 para aquellos tratados con Ranibizumab. La diferencia fue estadísticamente insignificativa ( $p=0.519$ ) para Bevacizumab y ( $p=0.807$ ) para Ranibizumab y la comparación entre ambos grupos no mostró significancia estadística ( $p=0.768$ ).

### **Grosor promedio de los 6 mm**

El promedio los grosores de los 4 cuadrantes de los 6 mm centrales dio una mediana de 232.25 micras (rango 182.25-333.25) (233 micras con rango de 182.25 a 333.25 en los pacientes tratados con Bevacizumab y de 232.25 micras con rango de 203.5 a 287 micras en aquellos tratados con Ranibizumab). La diferencia entre el grosor de los 6 mm pre comparada con los primeros 18 meses postratamiento fue de -36.25 en mediana (con un rango de -153.5 a 78.75), (con una diferencia de -39.62 micras y un rango de -153.5 a 78.75 en Bevacizumab ( $p= 0.783$ ) y una diferencia de -35.75 micras (Rango entre -151.75 y 70.5) para el Ranibizumab ( $p=0.345$ ). Al comparar la diferencia entra ambos grupos encontramos una  $p=0.856$ .

Ocho ojos (6.3%) tuvieron DSRN (5 (5.4%) de ojos tratados con Bevacizumab y 3 (8.8%) de los tratados con Ranibizumab). En promedio la altura del DSRN fue de 108 micras (rango 45 a 250) en todo el grupo, (166 micras (rango de 86 a 250) para bevacizumab y 70 micras (rango de 45 a 149) en ranibizumab). La extensión promedio del DSRN fue de 2076.5 micras con un rango de 425 a 3230, (en promedio 2332 micras con un rango de 425 a 3230 en el primer grupo y un promedio de 1821 micras y un rango entre 787 y 2432 para el segundo).

Veintitrés ojos (18.1%) tuvieron DEPR (18 (19.4%) en Bevacizumab y 5 (14.7%) en Ranibizumab). El promedio de la altura del DSRN fue de 207.5 micras con un rango

entre 95 y 498 en todo el grupo, siendo de 216 micras (con rango 108 a 330) en el primer grupo y de 191 micras (con rango entre 95 y 498) en el segundo. La extensión fue en promedio 1746 micras (rango de 698 a 5925), (en promedio 2040 micras (con rango de 835 a 5925) en bevacizumab y 1284 micras (con rango de 698 a 4366) en Ranibizumab).

## 24 MESES POST TRATAMIENTO

A 49 ojos (38.6%) (36 ojos de bevacizumab y 13 ojos de ranibizumab) se les realizó OCT a los 24 meses post tratamiento

### **Agudeza visual**

La agudeza visual mejor corregida fue en promedio 0.6021 LogMAR (rango de 0.0969 – 2.2041) para ambos grupos. La diferencia de la agudeza visual pretratamiento y 24 meses post tratamiento fue de 0 con un rango de -0.602 a 2.028 (0 de mediana (con rango de -0.602 a 0.9031) en el grupo de Bevacizumab y 0.0969 (con rango entre -0.2218 y 2.028) en el grupo de Ranibizumab). La cual no fue estadísticamente significativa en ningún grupo ( $p=0.803$  en bevacizumab y  $p=0.141$  en ranibizumab). No hubo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos  $p=0.211$

### **Grosor del mm central**

El grosor del mm central en los 24 meses post tratamiento fue en promedio de 229 micras (rango 139 a 637 micras) para todo el grupo (223.25 micras (Rango 139 – 637) en el grupo de Bevacizumab y de 234 micras (rango de 191 – 313) en el de Ranibizumab). La disminución del grosor del mm central fue de 13 micras (rango entre -243 y 310) (con una disminución de 24.5 micras en mediana y un rango de -243 a 310 en el grupo de Bevacizumab y un aumento de 21 micras con un rango de -137 a 82 para el grupo de Ranibizumab). Esta diferencia fue estadísticamente significativa el grupo de bevacizumab con una  $p=0.032$  y no significativa para ranibizumab con una  $p=0.311$  (Wilcoxon). Al comparar la diferencia entre ambos grupos se encontró una  $p=0.06$ .

### **Grosor promedio de los 3 mm**

La mediana del grosor de los 3 mm centrales (obtenido como la media entre las cuatro mediciones) fue de 275.75 micras (rango 155.75 a 487 micras) (con un promedio de 270.125 micras (rango de 155.75 a 487) y un promedio de 298.5 micras (rango de 223.75- 335) respectivamente). La disminución del grosor en los 3 mm fue en promedio 9.25 micras (rango -206 a 181.75), (disminución de 13.25 en promedio (rango -206 a 181.75) para los ojos tratados con Bevacizumab y un aumento de 39.75 micras (rango entre -47.5 y 84) para aquellos tratados con Ranibizumab). La diferencia fue estadísticamente insignificativa ( $p=0.087$ ) para Bevacizumab y ( $p=0.069$ ) para Ranibizumab y la comparación entre ambos grupos mostró una diferencia estadísticamente significativa ( $p=0.011$ ).

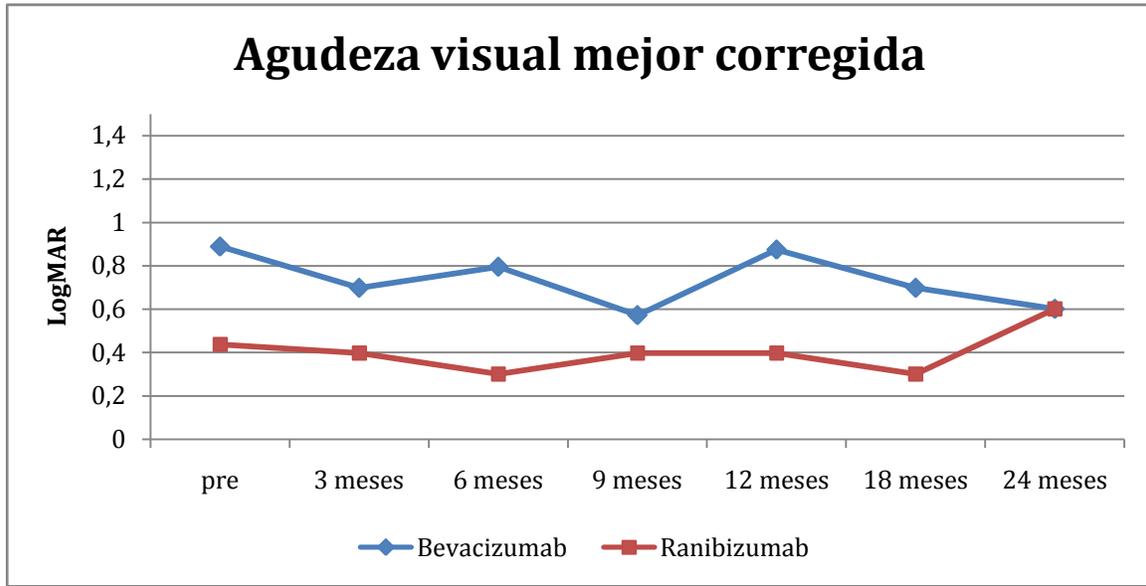
### **Grosor promedio de los 6 mm**

El promedio del grosor de los 6 mm centrales dio una mediana de 242.25 micras (rango 172-344 micras) (237.25 micras (rango 172 – 344) en los pacientes tratados con Bevacizumab y de 255.5 micras (rango 185 – 286.25 en aquellos tratados con Ranibizumab). La diferencia entre el grosor de los 6 mm pre comparada con los primeros 18 meses postratamiento fue de -32.37 micras (rango de -226.75 a 46), siendo de -37.25 micras con un mínimo de -226.75 y un máximo de 46 en el grupo de Bevacizumab ( $p=0.948$ ) y de -12 micras con un rango de -87.5 a 33.75 para el grupo de Ranibizumab ( $p=0.011$ ). Al comparar la diferencia entre ambos grupos encontramos una  $p=0.117$ .

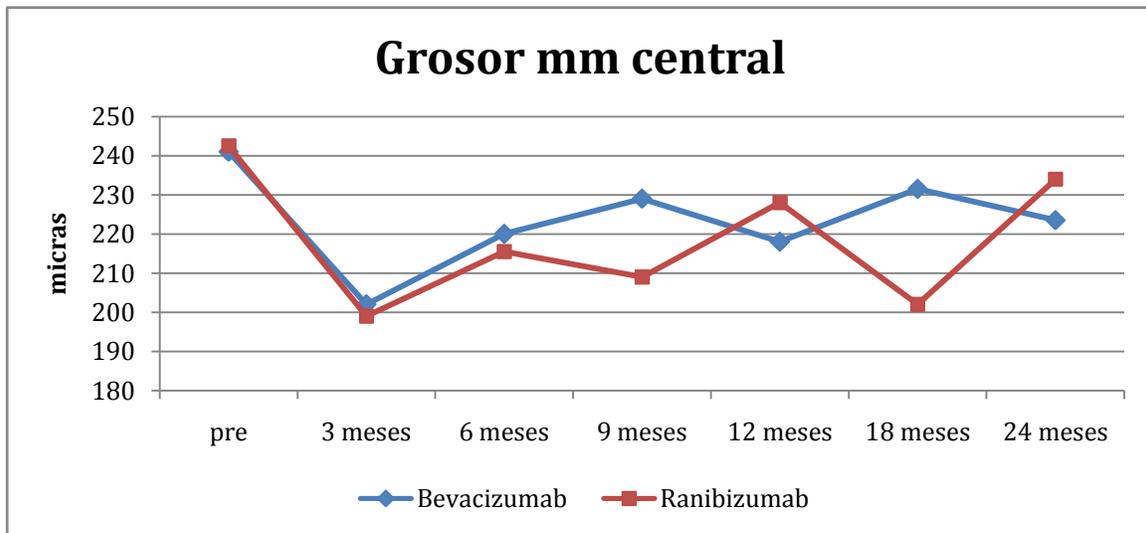
Siete ojos (5.5%) tuvieron DSRN (5 (5.4%) de ojos tratados con Bevacizumab y 2 (5.9%) de los tratados con Ranibizumab). En promedio la altura del DSRN fue de 131 micras (rango de 45 a 1090), (100 micras (rango de 45 a 1090) para bevacizumab y 162 micras como el único dato del grupo de ranibizumab). La extensión promedio del DSRN fue de 1945 micras (rango 787 a 2120), (1622.5 micras (rango 787 a 2120) para el primer grupo y 1984 micras como único dato para ranibizumab).

Veintidós ojos (17.3%) tuvieron DEPR (17 (18.3%) en Bevacizumab y 5 (14.7%) en Ranibizumab). El promedio de la altura del DSRN fue de 225 micras (rango de 95 a 746) para todo el grupo, (225 micras (con un rango de 95 a 746) en el primer grupo y 246 micras y un rango entre 135 y 357 en el segundo). La extensión fue en promedio de

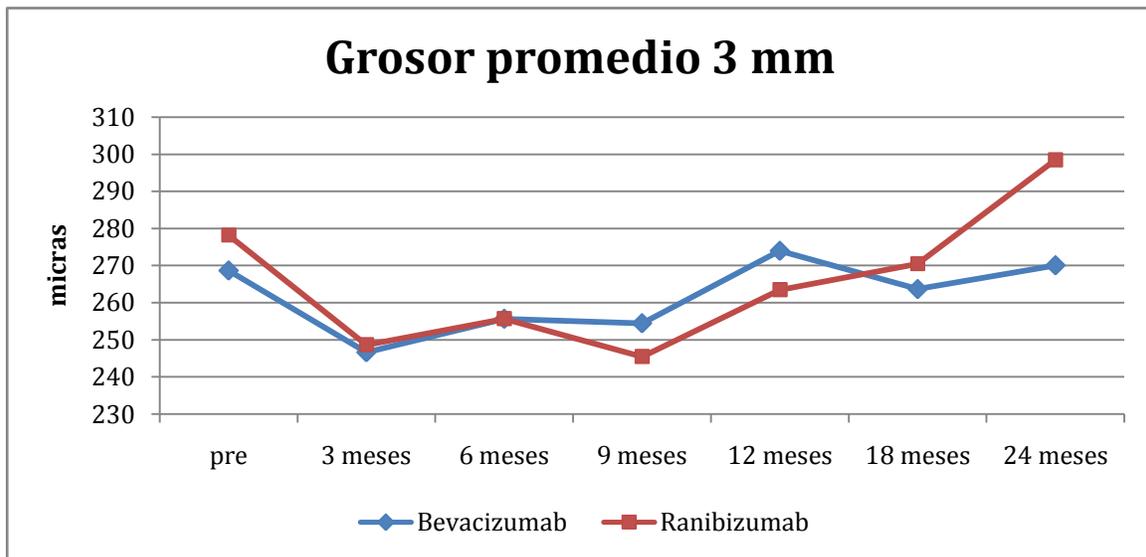
1554.5 micras (rango entre 213 y 5551) en todo el grupo, (en promedio de 1765 micras (con un rango de 400 a 5551) en ojos manejados con bevacizumab y 842 micras (con un rango de 213 a 1471) en ojos manejados con Ranibizumab).



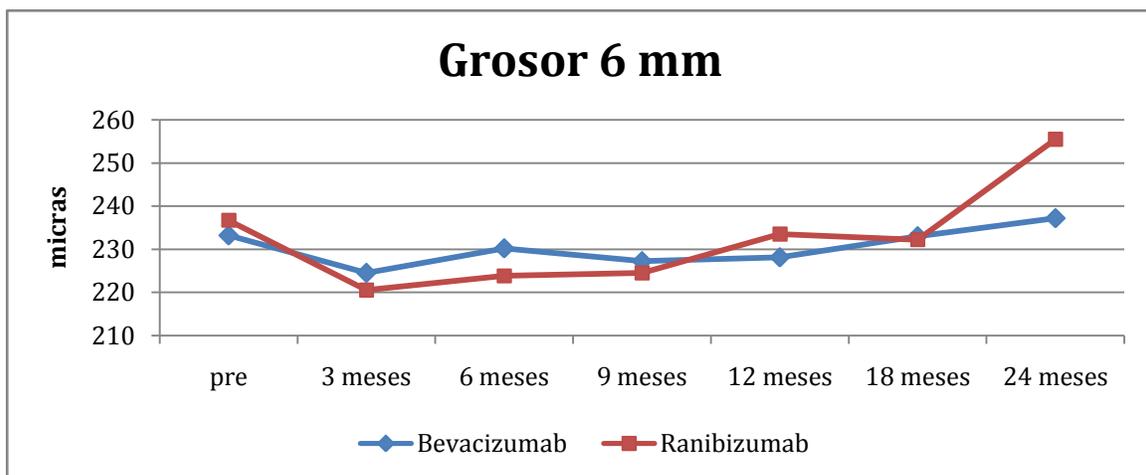
**Figura No. 1** comportamiento de la agudeza visual mejor corregida medida en LogMAR en cada uno de los grupos



**Figura No. 2** comportamiento del grosor del mm central de la fovea medido en micras en cada uno de los grupos



**Figura 3** comportamiento del promedio del grosor de los 3 mm centrales de la mácula medido en micras en cada uno de los grupos



**Figura 4** comportamiento del promedio del grosor de los 6 mm centrales de la mácula medido en micras en cada uno de los grupos

Se realizó un análisis de correlación (usando la prueba de Spearman) para evaluar la relación entre el cambio en la agudeza visual y en el grosor macular (mm central, 3 mm y 6 mm) para cada uno de los momentos en cada uno de los grupos. No se observaron valores estadísticamente significativos en los índices de correlación.

**TABLA 2**  
**AGUDEZA VISUAL MEJOR CORREGIDA**

	Pre tratamiento	3 meses Post tratamiento	6 meses Post tratamiento	9 meses Post tratamiento	12 meses post tratamiento	18 meses post tratamiento	24 meses post tratamiento
Tratados con Bevacizumab (N)	(93)	(83)	(55)	(56)	(41)	(39)	(38)
Mediana	0.8890	0.699	0.79588	0.5731	0.8751	0.699	0.602
Rango Snellen	0 - 2.2041 20/155	0 - 3.6478 20/100	0.0969-1.5051 20/125	0 - 2.0607 20/75	0- 2.0607 20/150	0.0969- 2.0607 20/100	0.0969 - 2.2041 20/80
Tratados con Ranibizumab (N)	(34)	(20)	(25)	(23)	(20)	(19)	(9)
Mediana	0.4375	0.39794	0.30103	0.3979	0.3979	0.301	0.602
Rango Snellen	0 - 0.4375 20/55	0.0969-1.301 20/50	0 - 1.30103 20/40	0- 1.301 20/50	0.0969 - 2.0607 20/50	0.0969 - 2.0607 20/40	0.0969 - 2.2041 20/80

**TABLA 3**  
**GROSOR MACULAR EN MICRAS MEDIDO POR OCT**

		Pre tratamiento	3 meses Post tratamiento	6 meses Post tratamiento	9 meses Post tratamiento	12 meses post tratamiento	18 meses post tratamiento	24 meses post tratamiento
mm central	Bevacizumab (N) Promedio $\mu\text{m}$ Rango	(93) 241 126 -735	(75) 202 126 - 801	(57) 220 134 - 766	(56) 229 124 - 612	(36) 218 150 - 546	(36) 231.5 141 - 511	(36) 223.5 139 - 637
	Ranibizumab (N) Promedio $\mu\text{m}$ Rango	(34) 242.5 142- 478	(15) 199 149 - 360	(18) 215.5 175 - 386	(15) 209 141 - 426	(11) 228 169 - 644	(13) 202 141 - 328	(13) 234 191 - 313
Promedio 3 mm	Bevacizumab (N) Promedio $\mu\text{m}$ Rango	(93) 268 173.25 - 546	(75) 246.75 175 – 590.75	(57) 256.37 182 – 581.5	(56) 254.5 162.25 – 606.25	(36) 274 162.75 – 591.25	(36) 263.75 182 - 450.75	(36) 270.125 155.75 - 487
	Ranibizumab (N) Promedio $\mu\text{m}$ Rango	(34) 278.25 155.5 - 587	(15) 248.75 220 – 347.25	(18) 255.75 180.5 - 375	(15) 245.5 175.25 – 362.75	(11) 263.5 184.5 – 633.25	(13) 270.5 243 – 326.25	(13) 298.5 223.75 - 335
Promedio 6 mm	Bevacizumab (N) Promedio $\mu\text{m}$ Rango	(93) 233.25 158 – 368.75	(75) 224.5 173 – 354.5	(57) 230 156.5 – 436.5	(56) 227.25 181.75 - 355.25	(36) 228.125 188.75 - 410	(36) 233 182.25 – 333.25	(36) 237.25 172 - 344
	Ranibizumab (N) Promedio $\mu\text{m}$ Rango	(34) 236.75 157.25 – 382.5	(15) 220.5 191.75 – 292.75	(18) 223.87 146.5 – 297.25	(15) 224.5 146.5 – 297.25	(11) 233.5 138 - 497	(13) 223.25 203.5 - 287	(13) 255.5 185 – 286.25

## 8) DISCUSIÓN

En el presente estudio se observa una estabilidad tanto en el grosor de toda la extensión de la mácula (mm central, promedio de 3 mm y 6 mm) como en la agudeza visual durante los 24 meses post tratamiento.

Aunque en los primeros controles a los 3 y 6 meses post inyección se observa una tendencia a la disminución del grosor macular, encontramos que en los primeros 3 meses se encuentra un adelgazamiento estadísticamente significativo en ambos grupos tanto en el mm central como en el promedio de los 3 y 6 mm centrales. En el sexto y noveno mes observamos disminuciones estadísticamente significativas en el grupo de Bevacizumab pero no en el de Ranibizumab. A partir del duodécimo mes post tratamiento observamos una estabilización del grosor macular sin encontrar diferencias estadísticamente significativas entre los grosores maculares previos y los controles.

Además aunque se encuentren algunas diferencias de grosor estadísticamente significativas, éstas no serían clínicamente significativas en la mayoría de los casos, ya que las variaciones del grosor macular nunca sobrepasaron la 25 micras (siendo esta variación estadísticamente significativa) lo cual clínicamente no tiene importancia ya que no demuestra una resolución del edema, ni una mejoría funcional.

A pesar de que aparentemente la disminución del edema macular medido por grosor en el OCT en los primeros 6 meses es un poco mayor en el grupo tratado con Bevacizumab, la diferencia entre ambos grupos no es estadísticamente significativa y podría eventualmente explicarse por una vida media mayor del Bevacizumab en el vítreo.

La agudeza visual permaneció estable durante todo el estudio, y aunque fue un poco mejor al inicio del estudio en el grupo de Ranibizumab a los 2 años la agudeza visual es muy similar entre ambos grupos.

No se observó ninguna relación entre la mejoría de la agudeza visual y la mejoría del grosor macular, lo cual podría sugerir que parte de la disminución en el grosor macular podría ser dado por atrofia de las capas de la retina y no únicamente por desaparición del

líquido intra y subretiniano.

## **COMPARACIÓN DE RESULTADOS CON ESTUDIOS PREVIOS**

Cuando se compara el grosor macular central con estudios realizado previamente (ver tabla 4) se observa que el grosor inicial es un poco menor que en el resto de los estudios. Las diferencias con respecto a la medición basal nunca sobrepasan las 25 micras en ninguna de las dos ramas del tratamiento, mientras que en el resto de los estudios se pueden observa disminuciones de hasta 209 micras a los 24 meses con Ranibizumab<sup>80</sup> y de hasta 113 micras a los 6 meses con Bevacizumab.<sup>57</sup>

El único estudio que muestra resultados a 24 meses es aquel realizado por Lalwani y colaboradores<sup>80</sup> en el que se observa una disminución de 209 micras a los 24 meses con Ranibizumab, sin embargo no existe ningún estudio que compare los dos tratamientos a 24 meses.

De todos los estudios, el único experimento clínico que compara ambos medicamentos es el CATT (Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials)<sup>79</sup> que ya arrojó resultados de los primeros 12 meses y está en curso el segundo año del estudio. En este estudio tampoco se encontró una diferencia estadísticamente significativa al comparar los grosores maculares entre los diferentes tratamientos hasta el año. Sin embargo, a diferencia del presente estudio, sí arrojó una disminución significativa con respecto al grosor macular inicial en ambos grupos.<sup>79</sup>

En cuanto al estudio del efecto del Bevacizumab sobre el grosor macular, el estudio con mayor tiempo de seguimiento fue el de Bashshur y colaboradores<sup>57</sup> que encontraron una disminución promedio de 100 micras al año de seguimiento.

En la tabla 4 se exponen los resultados de cada uno de los estudios realizados en el momento y se comparan con el presente en los diferentes momentos del estudio.

## **LIMITACIONES**

Es importante tener en cuenta que se trató de un estudio en el que se recolectaron datos de

historias clínicas retrospectivamente lo cual lleva a sesgo de selección ya que no se tiene control sobre qué individuo recibió cuál tratamiento, por otro lado existe sesgo de información ya que la recolección de datos y el análisis estadístico se realizó con plena sabiduría de qué tratamiento había recibido cada uno de los pacientes.

Finalmente pueden haber sesgos inherentes al seguimiento de los pacientes, ya que como fue un estudio retrospectivo en el que no se tuvo control ni sobre el tratamiento ni sobre el seguimiento, pacientes que tuvieran una mejoría clínica inicial pudieron haber faltado a los controles más tardíos, mientras que aquellos que no tuvieran una adecuada mejoría visual pudieron haber tenido más controles más tardíos (al año y 2 años).

Esto también podría explicar los relativamente peores resultados con respecto a los estudios previos publicado en la literatura (ver tabla 4).

Se obtuvo un bajo número de pacientes y además se observó una gran pérdida de pacientes a través del estudio, inherente a la naturaleza retrospectiva del estudio. El bajo número de sujetos asociado a la estabilidad en el grosor macular en ambos grupos hace que los análisis de significancia estadística luego de los 9 meses de seguimiento arrojaran resultados estadísticamente no significativos.

Otra limitación importante es que la totalidad de los datos de pacientes tratados con Ranibizumab provienen de la Fundación Oftalmológica Nacional, ya que en los otros centros reclutados, por motivos económicos y laxitud en las restricciones sanitarias, únicamente se utiliza Bevacizumab para el tratamiento de estos pacientes.

Los resultados de este estudio no pueden ser generalizados a la población general, ya que se trata de un estudio retrospectivo que no cuenta con el poder y el control de sesgos que permita generalizarlo a toda la población.

**TABLA 4 COMPARACIÓN DEL ESTUDIO CON EL ESTADO DEL ARTE  
COMPARACIÓN DE DISMINUCIÓN DE GROSOR MACULAR CENTRAL EN LOS DIFERENTES ESTUDIOS**

<b>Estudio</b>	<b>PRE</b>	<b>3 meses</b>	<b>6 meses</b>	<b>9 meses</b>	<b>12 meses</b>	<b>24 meses</b>
CATT <sup>79</sup> n=1208						
Bevacizumab mensual n=	251 $\mu\text{m} \pm 122$	NA	NA	NA	-100 $\mu\text{m} \pm 130$	NA
Bevacizumab según demanda n=	254 $\mu\text{m} \pm 121$				-79 $\mu\text{m} \pm 132$	
Ranibizumab mensual n=	247 $\mu\text{m} \pm 122$				-81 $\mu\text{m} \pm 134$	
Ranibizumab según demanda n=	252 $\mu\text{m} \pm 115$				-152 $\mu\text{m} \pm 178$	
Kean PA <sup>4</sup> (Ranibizumab) n=95	NA	-67.61 $\mu\text{m} \pm 118.08$	-58.28 $\mu\text{m} \pm 84.92$	-52.76 $\mu\text{m} \pm 142.61$	NA	NA
Kaiser PK <sup>6</sup> (MARINA) n=46	NA	NA	NA	NA	-123 $\mu\text{m}$	NA
Fung AE <sup>8</sup> (OCT guided Ranibizumab treatment) n=40	385 $\mu\text{m}$	- 198 $\mu\text{m}$	NA	NA	-185.5 $\mu\text{m}$	NA
Lalwani T <sup>80</sup> (PRONTO) n=37	384.5 $\mu\text{m}$	NA	NA	NA	-185 $\mu\text{m}$	-209 $\mu\text{m}$
Subramanian <sup>81</sup>						
Bevacizumab n=13 vs	288.7 $\mu\text{m}$	NA	- 35 $\mu\text{m} \pm 80.5$	NA	NA	NA
Ranibizumab n=7	332.7 $\mu\text{m}$	NA	-102 $\mu\text{m} \pm 72.9$	NA	NA	NA
Bhatnagar <sup>82</sup> (Ranibizumab secundario) n=231	278 $\mu\text{m}$	- 67 $\mu\text{m}$	NA	NA	NA	NA
Emmerson <sup>58</sup> MV Bevacizumab n=68	304 $\mu\text{m}$	-68 $\mu\text{m}$	NA	NA	NA	NA
Bashshur ZF <sup>57</sup> Bevacizumab n=51	354 $\mu\text{m}$	NA	-113 $\mu\text{m}$	NA	-100 $\mu\text{m}$	NA
Madhusughana <sup>84</sup> KC Bevacizumab n=43	346 $\mu\text{m}$	NA	- 87 $\mu\text{m}$	NA	NA	NA
Spaide RF <sup>58</sup> Bevacizumab n=141	340 $\mu\text{m}$	-127 $\mu\text{m}$	NA	NA	NA	NA
Lazic R <sup>84</sup> Bevacizumab n=80	378 $\mu\text{m}$	-56 $\mu\text{m}$	NA	NA	NA	NA
Rodríguez FJ, Brieke n=127						
Bevacizumab n=93	241 $\mu\text{m}$	-24.5 $\mu\text{m}$	-15 $\mu\text{m}$	-22 $\mu\text{m}$	+3 $\mu\text{m}$	-13 $\mu\text{m}$
Ranibizumab n=34	242.5 $\mu\text{m}$	-18 $\mu\text{m}$	-11.5 $\mu\text{m}$	-17.5 $\mu\text{m}$	+5 $\mu\text{m}$	+21 $\mu\text{m}$

## **9) CONCLUSIONES**

Este estudio representa el primer intento de evaluar los cambios en la agudeza visual y el grosor macular medido por OCT en pacientes de Centro y Suramérica. Es el primer reporte de cambios medidos por OCT a los 24 meses comparando Ranibizumab y Bevacizumab.

Se encontró una estabilidad tanto en la agudeza visual como en el grosor macular central, 3 mm y 6 mm de la fovea durante los 2 años de seguimiento en ambos grupos.

No se encontró una diferencia significativa al comparar el comportamiento de los grosores maculares entre ambos grupos en ningún momento del estudio.

No hubo una correlación entre las diferencias funcionales (medidas con agudeza visual) y anatómicas (medidas por grosor macular en OCT), en ninguno de los dos tratamientos y en ninguno de los momentos evaluados.

En la población estudiada los dos medicamentos tuvieron efectos muy similares.

## **10) RECOMENDACIONES**

Dadas las limitaciones de nuestro estudio, es necesario realizar un experimento clínico (aleatorizado, cegado y controlado) para poder demostrar la equivalencia del Bevacizumab y el Ranibizumab en el manejo de los pacientes con DMRE neovascular. Éste se está llevando a cabo en el momento en Estados Unidos, liderado por el Eye Institute y los resultados finales deben salir a mitad de año del 2012.

Por las características de este estudio los resultados no deben ser generalizados a la población general.

No se encontró una correlación entre las diferencias funcionales (medidas con agudeza visual) y anatómicas (medidas por grosor macular en OCT), en ninguno de los dos tratamientos. Por esto sería importante realizar un estudio para describir los cambios anatómicos microestructurales (en cuanto a diferentes capas de la retina, estructura de los fotorreceptores, estructura del epitelio pigmentario de la retina) inherentes al cambio de grosor macular y poder evaluar de esta forma si la disminución del grosor a nivel macular es únicamente secundaria a disminución en el edema macular o está también asociada a atrofia del epitelio pigmentario de la retina, a atrofia de fotorreceptores y atrofia de capa de células y fibras ganglionares.

## 11) REFERENCIAS

1. Bressler NM, Bressler SB, Congdon NG, Ferris FL 3rd, Friedman DS, Klein R, Lindblad AS, Milton RC, Seddon JM; Age-Related Eye Disease Study Research Group. Potential public health impact of age-related eye disease study results: AREDS report no. 11. *Arch Ophthalmol*. 2003 Nov;121(11):1621-4.
2. DANE [internet]. Bogotá: c2010 [2010 Jul 14]. Disponible en: [http://www.dane.gov.co/files/noticias/Comunicado\\_dia\\_poblacion.pdf](http://www.dane.gov.co/files/noticias/Comunicado_dia_poblacion.pdf)
3. Bolz M, Ritter M, Polak K, Ahlers C, Hirn C, Prünke C, Golbaz I, Benesch T, Schmidt-Erfurth U. Die Rolle des Stratus OCT bei der Anti-VEGF-Therapie. *Ophthalmologe*. 2008 Jul;105(7):650-5
4. Keane PA, Liakopoulos S, Ongchin SC, Heussen FM, Msutta S, Chang KT, Walsh AC, Sadda SR. Quantitative Subanalysis of Optical Coherence Tomography after Treatment with Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008 Jul;49(7):3115-20.
5. Querques G, Azrya S, Martinelli D, Berboucha E, Feldman A, Pece A, Coscas G, Soubrane G, Souied EH. Ranibizumab for exudative age-related macular degeneration: 24-month outcomes from a single-centre institutional setting. *Br J Ophthalmol*. 2010 Mar;94(3):292-6.
6. Kaiser PK, Blodi BA, Shapiro H, Acharya NR; MARINA Study Group. Angiographic and Optical Coherence Tomographic Results of the MARINA

- Study of Ranibizumab in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2007 Oct;114(10):1868-75.
7. Shah AR, Prior LV. Duration of action of intravitreal ranibizumab and Bevacizumab in exudative AMD eyes based on macular volume measurements. *Br J Ophthalmol*. 2009 Aug;93(8):1027-32.
  8. Fung AE, Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Dubovy SR, Michels S, Feuer WJ, Puliafito CA, Davis JL, Flynn HW Jr, Esquiabro M. An Optical Coherence Tomography-Guided, Variable Dosing Regimen with Intravitreal Ranibizumab (Lucentis) for Neovascular Age-related Macular Degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2007 Apr;143(4):566-83
  9. Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC, Klein R, Muñoz B, Friedman DS, Kempen J, Taylor HR, Mitchell P; Eye Diseases Prevalence Research Group. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*. 2004 Apr;122(4):477-85.
  10. Klein BE, Klein R: Cataracts and macular degeneration in older Americans. *Arch Ophthalmol*. 1982 Apr;100(4):571-3.
  11. Ghafour IM, Allan D, Foulds WS. Common causes of blindness and visual handicap in the west of Scotland. *Br J Ophthalmol*. 1983 Apr;67(4):209-13.
  12. Resnikoff S. Global data on visual impairment in the year 2002, *Bulletin of the World Health Organization* , Nov 2004, 82 (11)
  13. Rodriguez FJ. Prevalencia de DMRE en Colombia. 2008. Datos no publicados
  14. Cuellar S. Z, Ceguera: compromiso de todos. *Academia Nacional de Medicina* 2002;24 (3): 60
  15. Peña F. Prevalencia de ceguera en Colombia. Estudio poblacional en una comunidad urbana *Revista Franja Ocular* 2001; 2 (13):3-6.
  16. Dong LM, Childs AL, Mangione CM, Bass EB, Bressler NM, Hawkins BS, Marsh MJ, Miskala P, Jaffee HA, McCaffrey LA; Submacular Surgery Trials Research Group. Health- and vision-related quality of life among patients with choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration at enrollment in randomized trials of submacular surgery: SST report number 4. *Am J Ophthalmol*. 2004 Jul;138(1):91-108.

17. Ferris FL III, Fine SL, Hyman L. Age-related macular degeneration and blindness due to neovascular maculopathy. *Arch Ophthalmol.* 1984 Nov;102(11):1640-2.
18. Bressler NM, Bressler SB, Congdon NG, Ferris FL 3rd, Friedman DS, Klein R, Lindblad AS, Milton RC, Seddon JM; Age-Related Eye Disease Study Research Group. Potential public health impact of Age-Related Eye Disease Study results: AREDS report no. 11. *Arch Ophthalmol.* 2003 Nov;121(11):1621-4.
19. Bird AC, Bressler NM, Bressler SB, Chisholm IH, Coscas G, Davis MD, de Jong PT, Klaver CC, Klein BE, Klein R. An international classification and grading system for age-related maculopathy and age-related macular degeneration. The International ARM epidemiological Study Group. *Surv Ophthalmol.* 1995 Mar-Apr;39(5):367-74.
20. Gass JD. Pathogenesis of disciform detachment of the neuroepithelium. *Am J Ophthalmol.* 1967 Mar;63(3):Suppl:1-139.
21. Green WR. Histopathology of age-related macular degeneration. *Mol Vis.* 1999 Nov 3;5:27
22. Evans JR. Risk factors for age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2001 Mar;20(2):227-53.
23. Jampol LM, Tielsch, J. Race, macular degeneration and the macular photocoagulation study. *Arch Ophthalmol.* 1992 Dec;110(12):1699-700.
24. Haddad S, Chen C, Santagelo S, Seddon J. The Genetics of Age-Related Macular Degeneration: A Review of Progress to Date. *Surv Ophthalmol.* 2006 Jul-Aug;51(4):316-63
25. Klein RJ, Zeiss C, Chew EY, Tsai JY, Sackler RS, Haynes C, Henning AK, SanGiovanni JP, Mane SM, Mayne ST, Bracken MB, Ferris FL, Ott J, Barnstable C, Hoh J. Complement factor H polymorphism in age-related macular degeneration. *Science.* 2005 Apr 15;308(5720):385-9.
26. Edwards AO, Ritter R III, Abel KJ, Manning A, Panhuysen C. Complement factor H polymorphism and age-related macular degeneration. *Science.* 2005 Apr 15;308(5720):421-4.

27. Haines JL, Hauser MA, Schmidt S, Scott WK, Olson LM. Complement factor H variant increases the risk of age-related macular degeneration. *Science*. 2005 Apr 15;308(5720):419-21.
28. Hageman GS, Anderson DH, Johnson LV, Hancox LS, Taiber AJ, Hageman JL. A common haplotype in the complement regulatory gene factor H (HF1/CFH) predisposes individuals to age-related macular degeneration. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 May 17;102(20):7227-32.
29. Zarepari S, Buraczynska M, Branham KE, Shah S, Eng D, Li M. Toll-like receptor 4 variant D299G is associated with susceptibility to age-related macular degeneration. *Hum Mol Genet*. 2005 Jun 1;14(11):1449-55.
30. Conley YP, Thalamuthu A, Jakobsdottir J, Weeks DE, Mah TS. Candidate gene analysis suggests a role for fatty acid biosynthesis and regulation of the complement system in the etiology of age-related maculopathy. *Hum Mol Genet*. 2005 Jul 15;14(14):1991-2002.
31. Jakobsdottir J, Conley YP, Weeks DE, Mah TS, Ferrel RE. Susceptibility genes for age-related maculopathy on chromosome 10q26. *Am J Hum Genet*. 2005 Sep;77(3):389-407.
32. Souied EH, Leveziel N, Richard F, Dragon-Durey MA, Coscas G, Soubrane G, Benlian P. Y402H complement factor H polymorphism associated with exudative age-related macular degeneration in the French population. *Mol Vis*. 2005 Dec 19;11:1135-40.
33. Magnusson KP, Duan S, Sigurdsson H, et al: CFH Y402H confers similar risk of soft drusen and both forms of advanced AMD. *PLOS Med* 3:e5, 2006.
34. Xu Y, Guan N, Xu J, Yang X, Ma K, Zhou H, Zhang F, Snellingen T, Jiao Y, Liu X, Wang N, Liu N. Association of CFH, LOC387715, and HTRA1 polymorphisms with exudative age-related macular degeneration in a northern Chinese population. *Mol Vis*. 2008 Jul 28;14:1373-81.
35. Spaide RF. Perspectives article. Rationale for combination therapies for choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2006 Jan;141(1):149-56.
36. Krzystolik MG, Afshari MA, Adamis AP, Gaudreault J, Gragoudas ES, Michaud NA. Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal

- antivascular endothelial growth factor antibody fragment. *Arch Ophthalmol*. 2002 Mar;120(3):338-46.
37. Ishida S, Usui T, Yamashiro K, Kaji Y, Amano S, Ogura Y. VEGF164-mediated inflammation is required for pathological, but not physiological, ischemia-induced retinal neovascularization. *J Exp Med*. 2003 Aug 4;198(3):483-9.
38. Keyt BA, Nguyen HV, Berleau LT, Duarte CM, Park J, Chen H, Ferrara N. Identification of vascular endothelial growth factor determinants for binding KDR and FLT-1 receptors. Generation of receptor-selective VEGF variants by sitedirected mutagenesis. *J Biol Chem*; 271(10): 5638–46.
39. Ferrara N, Davis-Smyth T. The biology of vascular endothelial growth factor. *Endocr Rev*. 1997 Feb;18(1):4-25.
40. Aiello LP, Northrup JM, Keyt BA, Takagi H, Iwamoto MA. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor in retinal cells. *Arch Ophthalmol*. 1995 Dec;113(12):1538-44.
41. Ozaki H, Seo MS, Ozaki K, Yamada H, Yamada E, Okamoto N, Hofmann F. Blockade of vascular endothelial growth factor receptor signalling is sufficient to completely prevent retinal neovascularisation. *Am J Pathol*. 2000 Feb;156(2):697-707.
42. Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger LA, Wolpert EB, Gardner TW. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occluding and zonula occluden 1. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J Biol Chem*. 1999 Aug 13;274(33):23463-7.
43. Das A, McGuire PG. Retinal and choroidal angiogenesis: Pathophysiology and strategies for inhibition. *Prog Retin Eye Res*. 2003 Nov;22(6):721-48.
44. Kvant A, Algvere PV, Berglin L, Seregard S. Subfoveal fibrovascular membranes in age-related macular degeneration express vascular endothelial growth factor. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1996 Aug;37(9):1929-34.
45. Houck KA, Leung DW, Rowland AM, Winer J, Ferrara N. Dual regulation of vascular endothelial growth factor bioavailability by genetic and proteolytic mechanisms. *J Biol Chem*. 1992 Dec 25;267(36):26031-7.

46. Robinson CJ, Stringer SE. The splice variants of vascular endothelial growth factor (VEGF) and their receptors. *J Cell Sci.* 2001 Mar;114(5):853-65.
47. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Feinsod M, Guyer DR; VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization Clinical Trial Group. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2004 Dec 30;351(27):2805-16.
48. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science.* 1989 Dec 8;246(4935):1306-9.
49. Keck PJ, Hauser SD, Krivi G, Sanzo K, Warren T, Feder J, Connolly DT. Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. *Science.* 1989 Dec 8;246(4935):1309-12.
50. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology.* 2006 Mar;113(3):363-372.
51. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, Berlin J, Baron A. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004 Jun 3;350(23):2335-42.
52. FDA [internet]. Silver Spring: c2011. Disponible en:  
<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails>
53. INVIMA [internet]. Bogotá. c2011 [2011 Dic 12]. Disponible en:  
[http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp)
54. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Marcus EN, Venkatraman AS. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology.* 2005 Jun;112(6):1035-47.
55. Spaide RF, Laud K, Fine HF, Klancnik JM Jr, Meyerle CB, Yannuzzi LA, Sorenson J. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina.* 2006 Apr;26(4):383-90.

56. Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Dubovy SR, Davis JL, Flynn HW Jr. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2006 May-Jun;26(5):495-511.
57. Bashshur ZF, Bazarbachi A, Schakal A, Haddad ZA, El Haibi CP, Nouredin BN. Intravitreal bevacizumab for the management of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2006 Jul;142(1):1-9.
58. Emerson MV, Lauer AK, Flaxel CJ, Wilson DJ, Francis PJ, Stout JT, Emerson GG, Schlesinger TK, Nolte SK, Klein ML. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2007 Apr-May;27(4):439-44.
59. Chen CY, Wong TY, Heriot WJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration: a short-term study. *Am J Ophthalmol*. 2007 Mar;143(3):510-2.
60. Mordenti J, Cuthbertson RA, Ferrara N, Thomsen K, Berleau L, Licko V. Comparisons of the intraocular tissue distribution, pharmacokinetics, and safety of 125I-labeled full-length and Fab antibodies in rhesus monkeys following intravitreal administration. *Toxicol Pathol*. 1999 Sep-Oct;27(5):536-44.
61. Hannan SR, Madhusudhana KC, Lotery AJ, Newsom RS. Retinal pigment epithelial tear following intravitreal bevacizumab for choroidal neovascular membrane due to age-related macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 2007 Jul;91(7):977-8.
62. Nicolo M, Ghiglione D, Calabria G. Retinal pigment epithelial tear following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Eur J Ophthalmol*. 2006 Sep-Oct;16(5):770-3.
63. Gelisken F, Ziemssen F, Voelker M, Bartz-Schmidt KU. Retinal pigment epithelial tear following intravitreal bevacizumab injection for neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006 Dec;84(6):833-4.
64. Spandau UH, Jonas JB. Retinal pigment epithelium tear after intravitreal bevacizumab for exudative age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2006 Dec;142(6):1068-70.

65. Shah CP, Hsu J, Garg SJ, Fischer DH, Kaiser R. Retinal pigment epithelial tear after intravitreal bevacizumab injection. *Am J Ophthalmol.* 2006 Dec;142(6):1070-2.
66. Bakri SJ, Patel SP. Retinal pigment epithelial tear following intravitreal bevacizumab. *Eye.* 2007 Mar;21(3):424-5.
67. Ronan SM, Yoganathan P, Chien FY, Corcóstegui IA, Blumenkranz MS, Deramo VA. Retinal pigment epithelium tears after intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2007 Jun;27(5):535-40.
68. Chan CK, Meyer CH, Gross JG, Abraham P, Nuthi AS, Kokame GT, Lin SG, Rauser ME, Kaiser PK. Retinal pigment epithelial tears after intravitreal bevacizumab injection for neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2007 Jun;27(5):541-51.
69. Pieramici DJ, Avery RL, Castellarin AA, Nasir MA, Rabena M. Case of anterior uveitis after intravitreal injection of bevacizumab. *Retina.* 2006 Sep;26(7):841-2.
70. Aggio FB, Farah ME, de Melo GB, d'Azevedo PA, Pignatari AC, Hofling-Lima AL. Acute endophthalmitis following intravitreal bevacizumab (Avastin) injection. *Eye.* 2007 Mar;21(3):408-9.
71. Meyer CH, Mennel S, Horle S, Schmidt JC. Visual hallucinations after intravitreal injection of bevacizumab in vascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2007 Jan;143(1):169-70.
72. Jager RD, Aiello LP, Patel SC, Cunningham ET. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina.* 2004 Oct;24(5):676-98.
73. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, Chisholm V, Meng YG, Krummen L. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res.* 1997 Oct 15;57(20):4593-9.
74. Chen Y, Wiesmann C, Fuh G, Li B, Christinger HW, McKay P, de Vos AM, Lowman HB. Selection and analysis of an optimized anti-VEGF antibody: Crystal structure of an affinity-matured Fab in complex with antigen. *J Mol Biol.* 1999 Nov 5;293(4):86.

75. Ferrara N, Damico L, Shams N, Lowman H, Kim R. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2006 Oct;26(8):859-70.
76. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, Boyer DS, Kaiser PK, Chung CY, Kim RY; MARINA Study Group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med*. 2006 Oct 5;355(14):1419-31.
77. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, Heier JS, Sy JP, Ianchulev T; ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: Two-year results of the ANCHOR study. *Ophthalmology*. 2009 Jan;116(1):57-65.
78. Abraham P, Yue H, Wilson L. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER study year 2. *Am J Ophthalmol*. 2010 Sep;150(3):315-324.
79. The CATT research group. Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med*. 2011 May 19;364(20):1897-908
80. Lalwani GA, Rosenfeld PJ, Fung AE, Dubovy SR, Michels S, Feuer W, Davis JL, Flynn HW Jr, Esquiabro M. A Variable-dosing Regimen with Intravitreal Ranibizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: Year 2 of the PrONTO Study. *Am J Ophthalmol*. 2009 Jul;148(1):43-58.
81. Subramanian ML, Ness S, Abedi G, Ahmed E, Daly M, Feinberg E, Bhatia S, Patel P, Nguyen M, Houranieh A. Bevacizumab vs Ranibizumab for Age-Related Macular Degeneration: Early Results of a Prospective Double-Masked, Randomized Clinical Trial. *Am J Ophthalmol*. 2009 Dec;148(6):875-82.
82. Bhatnagar P, Spaide RF, Takahashi BS, Peragallo JH, Freund KB, Klancnik JM Jr, Cooney MJ, Slakter JS, Sorenson JA, Yannuzzi LA. Ranibizumab for treatment of choroidal neovascularization secondary to age related macular degeneration. *Retina*. 2007 Sep;27(7):846-50.
83. Madhusudhana KC, Hannan SR, Williams CP, Goverdhan SV, Rennie C, Lotery AJ, Luff AJ, Newsom RS. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for the treatment of

choroidal neovascularization in age related macular degeneration: results from 118 cases. *Br J Ophthalmol.* 2007 Dec;91(12):1716-7.

84. Lazic R, Gabric N. Intravitreally administered Bevacizumab (Avastin) in minimally classic and occult choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007 Jan;245(1):68-73.
-