

Ranibizumab y Bevacizumab en la degeneración macular asociada a la edad

Caffaratti, M.; Real, J.P.; Tártara, I.; Allemandi, D.; Granero, G.; Palma, S.D.
(Noviembre de 2010)
E-mail: cimcord@fcq.unc.edu.ar

Introducción

La Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) es una enfermedad que provoca cambios progresivos a nivel de la macula (porción central de la retina), con la consiguiente pérdida de la visión central, que se manifiesta de forma gradual en personas mayores de 50 años.¹ La DMAE constituye la principal causa de ceguera en los países desarrollados y la tercera en el mundo.² Se clasifica en: seca o atrófica y húmeda o neovascular.

- **La DMAE seca o atrófica** es la forma más frecuente de la enfermedad, representando el 90% de los casos, aunque su progresión es lenta y la pérdida total de la visión puede llevar décadas.³
- **La DMAE húmeda o neovascular (DMAE-NV)** representa tan solo el 10% de todos los casos, sin embargo es la responsable del 90% de la ceguera asociada a la enfermedad.⁴

Tratamiento de la degeneración macular

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

Tratamiento de la degeneración macular seca

Tanto para las fases precoces de la enfermedad como para la DMAE seca, no existe ningún tratamiento específico basado en la evidencia que haya demostrado lograr una mejoría de los pacientes. Lo que se aplica es un control de los factores de riesgo modificables asociados, cuestión también válida en las formas neovasculares de la enfermedad. Estas medidas consisten en indicar anteojos oscuros con filtros UV, combatir el tabaquismo, disminuir los riesgos compartidos con las enfermedades cardiovasculares, y fundamentalmente indicar dieta rica en antioxidantes. Un estudio multicéntrico controlado, diseñado para evaluar de modo prospectivo la influencia de distintos componentes de la dieta en la DMAE, (AREDS) demostró que la suplementación dietaria con antioxidantes y zinc disminuye el riesgo de progresión de la DMAE hacia las formas más avanzadas.^{5,6}

Tratamiento de la degeneración macular húmeda o neovascular (DMAE-NV)

El tratamiento de fotocoagulación con láser y la terapia fotodinámica (TDF) con verteporfina, pueden ser efectivos en el tratamiento puntual de una lesión, pero no previenen la aparición de lesiones futuras.⁷⁻¹⁰

El descubrimiento del rol central del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) en la patogénesis de la neovascularización ocular, ha llevado al desarrollo de fármacos inhibidores del VEGF para el tratamiento de la DMAE-NV, como el pegaptanib sódico (no comercializado en Argentina) y el ranibizumab. Estos fármacos se administran por vía intravítrea mediante inyecciones que deben realizarse en forma periódica, ya que su vida media es corta.^{8,11,12}

El bevacizumab, otro inhibidor del VEGF desarrollado inicialmente para tratar carcinoma de colon y recto, también se usa "off label" por vía intravítrea para el tratamiento de la DMAE-NV. Si bien se trata de un fármaco con indicación no aprobada para su uso intraocular, ni para el tratamiento de la DMAE-NV; los resultados de múltiples series de casos, sumado a su costo razonable han provocado que su uso sea promovido por los oftalmólogos.¹³⁻¹⁶

La polémica que se generó alrededor de ranibizumab y bevacizumab al respecto es muy grande, por lo que incluimos en este informe algunos aspectos de estos dos fármacos para poder aclarar algunas cuestiones.

Características de ranibizumab y bevacizumab

Cabe destacar que aunque ranibizumab y bevacizumab derivan del mismo anticuerpo monoclonal y poseen el mismo mecanismo de acción, son moléculas completamente diferentes. Así, la discusión respecto a cuál debe ser el tratamiento de la DMAE, se centra precisamente en sus diferencias a nivel molecular, sus perfiles farmacocinéticos, sus niveles de seguridad y efectividad, junto a los aspectos económicos, que atañen sus usos.

En la Tabla 1, se mencionan algunas características de ranibizumab (RNZ) y bevacizumab (BVZ):

Tabla 1. Características generales de ranibizumab y bevacizumab ¹⁷⁻²¹		
	Ranibizumab (Lucentis®)	Bevacizumab (Avastin®)
Aspectos moleculares y farmacocinéticos	Fragmento de un anticuerpo monoclonal humanizado	Anticuerpo monoclonal humanizado completo, con un peso molecular aproximadamente tres veces mayor que RNZ. Deriva del mismo anticuerpo monoclonal murino precursor del RNZ.
	Genéticamente diseñado para tener mayor afinidad por el factor de crecimiento, presumiblemente de 3 a 6 veces mayor que la del anticuerpo completo.	Cuenta con dos sitios de unión al VEGF.
	El menor tamaño junto con la falta de glicosilación de la molécula permitiría una mayor penetración en las capas profundas de la retina, pero también provocarían una menor permanencia dentro del ojo.	Mayor permanencia dentro del ojo.
	Tras la administración intravítrea mensual, las concentraciones séricas de RNZ fueron en general bajas, con niveles máximos (Cmax) de 0,79 a 2,90 ng/ml, Este valor está por debajo de la concentración de RNZ necesaria para inhibir la actividad biológica del VEGF en un 50% (11-27 ng/ml, valorado en un ensayo de proliferación celular in vitro).	La información sobre farmacocinética de BVZ tras la administración intravítrea en humanos es escasa.
Indicación aprobada por la FDA (Food and Drug Administration)	<ul style="list-style-type: none"> - Degeneración macular húmeda o neovascular (DMAE-NV) - Edema macular 	<ul style="list-style-type: none"> - Carcinoma metastásico de colon o recto - Cáncer de mama metastásico - Cáncer de pulmón no microcítico avanzado no resecable, metastásico o recidivante - Cáncer de células renales metastásico
Administración	Fue desarrollado para administración intravítrea	Fue desarrollado para administración endovenosa

Aspectos relacionados a la seguridad

Actualmente, no se duda de la innovación de los fármacos inhibidores del VEGF en el tratamiento de la DMAE-NV, aunque hay mucha incertidumbre sobre sus posibles efectos adversos. A pesar de que son administrados por inyección intravítrea a través de la esclerótica, se absorben y distribuyen por todo el organismo, de modo que pueden causar efectos adversos sistémicos.

Las diferencias farmacocinéticas de estos fármacos también se expresan a nivel sistémico, donde se podría esperar una vida media de RNZ mucho menor a la de BVZ y con esto una menor toxicidad sistémica.

En cuanto a las concentraciones séricas máximas de pegaptanib y RNZ, se sabe que son inferiores a los niveles que la FDA considera necesarios para inhibir la actividad biológica del VEGF en un 50% (11-27 ng/ml). Sin embargo, las concentraciones séricas máximas de BVZ, según estudios en animales, estarían por encima de este valor.²² Hay que aclarar que la información de farmacocinética de BVZ tras la administración intravítrea en humanos es escasa, y se esperan resultados al respecto.

La capacidad potencial de estos fármacos de saturar el VEGF fisiológico circulante, sugiere la posibilidad de producir efectos adversos a nivel sistémico. Se conoce que bloqueo sistémico del VEGF puede llegar a causar complicaciones como hipertensión arterial sistémica, eventos tromboembólicos o aun la muerte.²³

El estudio PACORES ²³ evaluó los efectos sistémicos y oculares de BVZ en un seguimiento de 1265 pacientes que fueron inyectados en 8 centros de Latinoamérica. En este estudio se observó que 18 pacientes (1,5%) desarrollaron eventos sistémicos adversos que incluyeron 5 (0,4%) muertes. Los eventos reportados fueron 7 casos (0,59%) de aumentos transitorios de la tensión arterial sistémica, 6 casos (0,5%) de accidentes cerebro vasculares, 5 (0,4%) infartos de miocardio, 2 pacientes con aneurisma de la arteria iliaca y 2 pacientes diabéticos amputados en miembros inferiores. Dentro de las complicaciones oculares se incluyeron 7 casos (0,16%) de endoftalmitis bacteriana, 4 de uveítis (0,09%) ,1 caso de desprendimiento de retina y 1 de hemorragia vítrea.

Los resultados obtenidos del estudio PACORES fueron muy similares a los arrojados por Fung et [al] quienes reportaron la seguridad de BVZ luego de realizar una encuesta dirigida a médicos de 70 centros en 12 países que incluyeron 5228 pacientes, en 6 meses.²⁴ Ver Tabla 2.

Tabla 2: Eventos adversos asociados a bevacizumab Intravítreo²⁴

Eventos adversos relacionados con la inyección intravítrea	
<i>Evento adverso</i>	<i>Frecuencia %</i>
Abrasión corneal	0,15
Leve molestia	0,14
Desprendimiento de retina	0,04
Hemorragia subconjuntival	0,03
Lesión del cristalino	0,01
Endoftalmitis	0,01
Comezón	0,01
Presión intraocular elevada transitoriamente	0,01
Eventos adversos oculares relacionados con el fármaco	
Inflamación / uveítis	0,14
Pérdida de visión aguda	0,07
Hemorragia subretinal	0,06
Desgarros epiteliales pigmento retiniano	0,06
Catarata	0,01
Oclusión de la arteria central de la retina	0,01
Eventos adversos sistémicas relacionadas con el fármaco	
Aumento de la presión arterial	0,21
Accidente cerebrovascular	0,07
Muerte	0,03
Accidente isquémico transitorio	0,01
Trombosis venosa profunda	0,01

Con los datos disponibles hasta el momento, y teniendo en cuenta las limitaciones que tienen los estudios de Fung y PACORES se puede observar que los eventos adversos ocurridos con BVZ fueron similares a los descriptos para RNZ.

La cuestión de los posibles efectos adversos cardiovasculares de los fármacos inhibidores del VEGF merece atención, porque los pacientes con degeneración macular presentan ya de por sí un riesgo cardiovascular elevado. Esta cuestión no ha sido convenientemente valorada. En este sentido la guía del Royal College of Ophthalmologists británico, recomienda tener precaución con el uso intravítreo de bevacizumab e informar a los pacientes sobre la falta de datos en cuanto a su seguridad a largo plazo. Se espera que la decisión de los NIH (National Institutes of Health) norteamericanos de financiar un ensayo clínico de comparación directa de seguridad de bevacizumab y ranibizumab, aclaren estas incertidumbres.²²

Eficacia

Respecto a la eficacia existe un volumen sustancial de literatura relacionada con el uso de BVZ en DMAE-NV, la mayor parte procedente de reportes de series y casos retrospectivos.

En el año 2009 Schouten y colaboradores²⁵, publicaron una revisión sistemática que incluía todos los artículos publicados de BVZ en el tratamiento de la DMAE hasta marzo de 2008. De 561 artículos recolectados se excluyeron aquellos que no informaron la agudeza visual como el principal resultado y los que incluían también a pacientes con indicaciones distintas de DMAE-NV. De esta forma los autores basaron sus conclusiones en 3 Ensayos Clínicos Controlados aleatorizados (ECA) y 23 reportes de series de casos (a los que se refería como estudios antes y después) con un total de 1396 pacientes tratados en forma intravítrea.

Los autores concluyeron que el BVZ es eficaz en la mejora de la agudeza visual, con un aumento medio de 8,6 letras de la escala ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), lo que resultaba similar a lo demostrado por RNZ en sus principales ensayos clínicos. Por otro lado, los tres ECA mostraron que el tratamiento con BVZ es más efectivo que la terapia fotodinámica, aunque la calidad de estos estudios fue calificada como pobre a razonable, siendo la falta de enmascaramiento el principal problema metodológico.

Las principales críticas a esta revisión fueron que sus conclusiones requieren una cuidadosa interpretación por el corto tiempo de seguimiento de los estudios (de 4 a 48 semanas con promedio de 15), los limitados tamaños muestrales (entre 30 y 165 pacientes por estudio) y la falta del análisis por intención de tratar.²⁶

A pesar de esto, las publicaciones posteriores siguieron demostrando en forma indirecta la similitud en la efectividad entre BVZ y RNZ, tal cual se refleja en la Tabla 3, donde se utilizan los resultados del ABC TRIAL como referencia de BVZ, el cual se destaca por ser multicéntrico, randomizado y doble ciego²⁷. En el mismo se aplicaba un tratamiento de tres inyecciones de 1,25 mg (0,05 ml) de BVZ separadas en intervalos de seis semanas seguido de un tratamiento adicional, si es que los resultados del seguimiento en intervalos de seis semanas así lo ameritaban.

En conclusión, los resultados obtenidos con los estudios realizados hasta el presente demuestran que las inyecciones intravítreas de BVZ pueden ser un tratamiento eficaz, y se obtendrían resultados similares a los alcanzados con RNZ, aunque esto no puede afirmarse hasta tanto no se cuente con estudios clínicos que comparen la efectividad de ambas drogas en el tratamiento de DMAE.²⁸

A pesar del escaso interés de los laboratorios productores de estos medicamentos, en realizar estudios comparativos entre ambos fármacos, los mismos han sido promovidos desde varios organismos independientes y en la actualidad se están realizando al menos dos ensayos clínicos, CATT²⁹ (Comparison of Age-related macular degeneration Treatments Trial) e IVAN Trial³⁰ (a randomised controlled trial of alternative treatments to Inhibit VEGF in Age-related choroidal Neovascularisation), que aportarán mayor conocimiento sobre este tópico. Se esperan conclusiones finales de estos estudios para el año 2011.

Tabla 3: Comparación de resultados de los estudios de RNZ y BVZ

Fármaco	Estudio	Duración	Pacientes	Cambio medio en el número de letras	% pacientes con pérdidas < 15 letras	% pacientes que aumentaron AV > 15 letras	Cambio medio del grosor de la retina central (en micras)
RNZ	MARINA Study ³² (Grupo 0,5 mg)*	12 meses	240	+7.2	94.6	33.8	-
		24 meses		+6.6	90.0	33.3	-
	ANCHOR Study ³³ (Grupo 0,5 mg)*	12 meses	140	+11.3	96.4	40.3	-
	PIER Study ^{34,35} (Grupo 0,5 mg)*	12 meses	61	-0.2	90.2	13.1	-
		24 meses	55	-2.3	82.0	8.2	-
PRONTO Study ³⁶	12 meses	40	+9.3	95.0	35.0	-177.8	
BVZ	ABC TRIAL ²⁷ (Grupo Bvz) #	12 meses	65	+7.0	91.0	32.0	-93.5
	Revision Sistemática:	4 meses promedio	1396	+8.6	-	-	-90.0

	Schouten ²⁵						
--	------------------------	--	--	--	--	--	--

*solo se consideraron las cohortes tratadas con RNZ a la dosis de 0,5 mg #se tomo la cohorte tratada con BVZ a la dosis 1,25 mg.

Aspectos Económicos

Si analizamos las cuestiones económicas bajo la hipótesis de similitud en seguridad y eficacia, una desventaja que podría presentar el BVZ se deriva en la preparación de la dosis intravítrea. La dosis estándar y más comúnmente utilizada en los estudios publicados es de 1,25 mg (0,05ml) de BVZ, el equivalente molar a 0,5 mg de RNZ. Cada vial de Avastin ® contiene una cantidad suficiente para extraer 80 dosis intravítreas de este tipo que se conservan por al menos 6 meses. Sin embargo, sería difícil extraer esta cantidad exacta de dosis y la estabilidad del preparado en el almacenamiento debe tenerse en cuenta.³¹ Cabe agregar además que cualquier fraccionamiento de frascos multidosis tiene algún riesgo de contaminación microbiana, el cual puede minimizarse si el procedimiento es realizado por personal idóneo en condiciones asépticas. Pero para esto por supuesto es necesario invertir en instalaciones y mano de obra calificada o bien tercerizar el servicio incurriendo en un costo extra.

Si se pensase en una simple sustitución del RNZ por BVZ sin cambios en la frecuencia de las dosis ni los controles, bajo la hipótesis de similitud en la eficacia, seguridad y vida media de los fármacos; el análisis económico quedaría reducido únicamente al costo de adquisición de los medicamentos resultando evidente la ventaja de BVZ aun con las consideraciones antes planteadas. En la Tabla 4 se muestran los costos de inyecciones intravítreas.

Tabla 4: Costos de inyecciones intravítreas³⁷

Especialidad Medicinal	Composición	Costo (#)	Dosis recomendada	Dosis intravítreas por vial (+)	Costo por dosis	Inyecciones Año (*)	Costo Anual (#)
Lucentis	Cada vial contiene: ranibizumab 2.3 mg, en 0.23 ml de solución. (Se utiliza entero en cada aplicación)	\$11.050,43	0.5 mg (0.05 ml)	1	\$11.050,43	5	\$55.252,15
Avastin	Cada vial de 4 ml contiene: bevacizumab 100 mg (25 mg/ml)	\$4.685,25	1.25 mg (0.05 ml)	5	\$937,05	5	\$4.685,25

Tabla 4: Costos de inyecciones intravítreas. (#) Precios de mercado agosto de 2010. (*) Dosis según esquema terapéutico consistente en una fase de carga de una 1 inyección mensual durante 3 meses consecutivos, seguida de una fase de mantenimiento con vigilancia mensual de la agudeza visual y las características de las lesión mediante OCT. Se fija 5 dosis como promedio según bibliografía. (+)A los fines prácticos se considera como que el paciente financia un frasco ampolla al año extrayéndose todas las dosis necesarias de él.

Conclusión

Los tratamientos de la DMAE están enfocados en detener la progresión de la enfermedad. Cuanto mayor sea la agudeza visual al momento de iniciar el tratamiento, mayores serán las posibilidades de mantener una buena agudeza visual al final del mismo. Por tal motivo se recomiendan controles periódicos oftalmológicos, para la temprana detección y el rápido diagnóstico de la DMAE.

Tanto para la DMAE seca como para las formas neovasculares se recomiendan medidas consistentes en indicar anteojos oscuros con filtros UV, combatir el tabaquismo, disminuir los riesgos compartidos con las enfermedades cardiovasculares, y fundamentalmente indicar una dieta rica en antioxidantes.

En cuanto al tratamiento de la DMAE húmeda o neovascular, el bevacizumab podría ser una alternativa a ranibizumab a un costo muy inferior, sin embargo esto no puede afirmarse hasta tanto no se cuente con los resultados de los estudios clínicos comparativos de eficacia y seguridad de ambos fármacos, esperados para el año 2011.

Pegaganib, ranibizumab y bevacizumab, representan un avance importante en el tratamiento de la DMAE-NV, aunque existe cierta incertidumbre sobre la eficacia y la seguridad a largo plazo de estos fármacos.

Bibliografía

1. Gohel PS, Mandava N, Olson JL, Durairaj VD. Age-related macular degeneration: an update on treatment. *Am J Med.* 2008 Apr; 121(4):279-81.
2. Resnikoff S, Pascolini D, Etya'ale D, Kocur I, Pararajasegaram R, Pokharel GP, Mariotti SP. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bull World Health Organ.* 2004 Nov; 82(11):844-51.
3. Ding X, Patel M, Chan CC. Molecular pathology of age-related macular degeneration. *Prog Retin Eye Res.* 2009 Jan;28(1):1-18.
4. Zhou B, Wang B. Pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration. *Exp Eye Res.* 2006 Sep;83(3):615-9. Epub 2006 May 4
5. Age-Related Eye Disease Study Research Group. A randomized, placebo-controlled, clinical trial of high-dose supplementation with vitamins C and E, beta carotene, and zinc for age-related macular degeneration and vision loss: AREDS report no. 8. *Arch Ophthalmol.* 2001 Oct; 119(10):1417-36.
6. Age-Related Eye Disease Study Research Group, SanGiovanni JP, Chew EY, Clemons TE, Ferris FL 3rd, Gensler G, Lindblad AS, Milton RC, Seddon JM, Sperduto RD. The relationship of dietary carotenoid and vitamin A, E, and C intake with age-related macular degeneration in a case-control study: AREDS Report No. 22. *Arch Ophthalmol.* 2007 Sep;125(9):1225-32.
7. Macular Photocoagulation Study Group. Persistent and recurrent neovascularization after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization of age-related macular degeneration. *Arch Ophthalmol.* 1994 Apr;112(4):489-99
8. Kourlas H, Abrams P. Ranibizumab for the treatment of neovascular age-related macular degeneration: a review. *Clin Ther.* 2007;29:1850-61
9. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy (TAP) Study Group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin: one-year results of 2 randomized clinical trials--TAP report. *Arch Ophthalmol.* 1999 Oct;117(10):1329-45.
10. Pieramici DJ, Bressler SB, Koester JM, Bressler NM. Occult with no classic subfoveal choroidal neovascular lesions in age-related macular degeneration: clinically relevant natural history information in larger lesions with good vision from the Verteporfin in Photodynamic Therapy (VIP) Trial: VIP Report No. 4. *Arch. Ophthalmol.* 2006 May; 124(5):660-4.
11. Kourlas H, Schiller DS. Pegaptanib sodium for the treatment of neovascular age related macular degeneration: A review. *Clin Ther.* 2006; 28(1):36-44
12. VEGF Inhibition Study in Ocular Neovascularization (V.I.S.I.O.N.) Clinical Trial Group, Chakravarthy U, Adamis AP, Cunningham ET Jr, Goldbaum M, Guyer DR, Katz B, Patel M. Year 2 efficacy results of 2 randomized controlled clinical trials of pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2006 Sep;113(9):1508.e1-25.
13. Moshfeghi AA, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Michels S, Marcus EN, Lenchus JD, Venkatraman AS. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twenty-four-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology.* 2006 Nov;113(11):2002
14. Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2005 Jul-Aug; 36(4):336-9.
15. Rosenfeld PJ. Intravitreal avastin: the low cost alternative to lucentis?. *Am J Ophthalmol.* 2006 Jul; 142(1):141-3.
16. Flores-Moreno S, Bautista-Paloma J. Treatment of neovascular age-related macular degeneration: an unresolved matter. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2008 Jul; 83(7):405-6.
17. Steinbrook R. The price of sight--ranibizumab, bevacizumab, and the treatment of macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006 Oct 5; 355(14):1409-12.
18. Moshfeghi AA, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, Michels S, Marcus EN, Lenchus JD, Venkatraman AS. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twenty-four-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology.* 2006 Nov;113(11):2002
19. The European Agency for the Evaluation of Medical Products. Avastin Ficha técnica o resumen de las características del producto (on-line) Londres. Reino Unido. Acceso: 15/11/10 Disponible en: <http://www.emea.eu.int/>
20. The European Agency for the Evaluation of Medical Products. Lucentis Ficha técnica o resumen de las características del producto (on-line) Londres. Reino Unido. Acceso: 15/11/10 Disponible en: <http://www.emea.eu.int/>
21. Gold Standard/Elsevier Clinical Pharmacology [on line]. EEUU (Acceso restringido). Acceso: 15/11/10 Disponible en <http://www.clinicalpharmacology.com>
22. Wong TY, Liew G, Mitchell P. Clinical update: new treatments for age-related macular degeneration. *Lancet* 2007;370:204-6
23. Wu L, Martínez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, Arevalo JF, Berrocal MH, Farah ME, Maia M, Roca JA, Rodríguez FJ; Pan American Collaborative Retina Group (PACORES). Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008 Jan;246(1):81-7
24. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol.* 2006 Nov;90(11):1344-9
25. Schouten JS, La Heij EC, Webers CA, Lundqvist IJ, Hendrikse F. A systematic review on the effect of bevacizumab in exudative age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009 Jan;247(1):1-11
26. Schmucker C, Antes G, Lelgemann M. A systematic review on the effect of bevacizumab in exudative age-related macular degeneration. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010 Mar;248(3):451-2
27. Tufail A, Patel PJ, Egan C, Hykin P, da Cruz L, Gregor Z, Dowler J, Majid MA, Bailey C, Mohamed Q, Johnston R, Bunce C, Xing W; ABC Trial Investigators. Bevacizumab for neovascular age related macular degeneration (ABC Trial): multicentre randomised double masked study. *BMJ.* 2010 Jun 9; 340:c2459.
28. Ip MS, Scott IU, Brown GC, Brown MM, Ho AC, Huang SS, Recchia FM; American Academy of Ophthalmology. Anti-vascular endothelial growth factor pharmacotherapy for age-related macular degeneration: a report by the American Academy of Ophthalmology. *Ophthalmology.* 2008 Oct; 115(10):1837-46.
29. National Institute of Health and National Eye Institute. Comparison of AMD Treatments Trial: Lucentis—Avastin Trial. Disponible en: <http://www.nei.nih.gov/catt>
30. National Institute for Health Research. A randomised controlled trial of alternative treatments to Inhibit VEGF in Age-related choroidal Neovascularisation. Disponible en: www.ivan-trial.co.uk
31. Lucas RS, McKee HD, Lee LR. Intravitreal bevacizumab. *Ophthalmology.* 2007 Feb; 114(2):400; author reply 400-1.
32. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al, for the MARINA Study Group. Ranibizumab For neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355(14):1419-1431.
33. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al, for the ANCHOR Study Group. Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2006;355(14):1432-1444.
34. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, Yue H, Ianchulev T, Schneider S, Shams N. Randomized, double-masked, sham-controlled trial of ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: PIER Study year 1. *Am J Ophthalmol.* 2008 Feb;145(2):239-248.
35. 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 Jul 1.
36. 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.

37. Alfabeto SACIFyS. AlfaBETA.net Manual Farmacéutico On Line. [en línea]. Bs. As. Argentina. Alfa-Beta Ediciones. Última Actualización: Acceso: 08/10 Disponible en: <http://www.alfabeta.net>