

CENAO UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA  
UNAN-Managua  
Centro Nacional de Oftalmología  
CENAO

**Eficacia y seguridad del uso intravítreo de Bevacizumab  
en los ojos de pacientes diagnosticados con enfermedad  
retiniana vascular, atendidos en el Centro Nacional de  
Oftalmología en el periodo comprendido entre julio del  
2016 y julio del 2017**

Tesis para optar al Título de especialista en Cirugía Oftalmológica

Autor: Dra. Haida Hercilia Alvarado Reyes

Tutor: Dr. José Beltrán López Rodríguez

Especialista en Oftalmología

Sub-especialista en Retina y Vítreo

2018



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE NICARAGUA**  
**UNAN-Managua**  
**Centro Nacional de Oftalmología**  
**CENAO**



**Tesis para optar al título de Especialista en Cirugía Oftalmológica**

TEMA:

**Eficacia y seguridad del uso intravítreo de Bevacizumab en los ojos de pacientes diagnosticados con enfermedad retiniana vascular, atendidos en el Centro Nacional de Oftalmología en el periodo comprendido entre julio del 2016 y julio del 2017.**

AUTOR:

**Dra. Haída Hercilia Alvarado Reyes**

Residente de oftalmología

TUTOR:

Dr. José Beltrán López Rodríguez

Especialista en Oftalmología

Sub-especialista en Retina y Vítreo

**Abril, 2018**

**Managua, Nicaragua**

---

## DEDICATORIA

*A mi madre*

*Con mucho amor y cariño le dedico todo mi*

*esfuerzo y trabajo puesto para la*

*realización de esta tesis.*

**VILMA REYES QUINTERO**

**Haida H. Alvarado Reyes**

## AGRADECIMIENTOS

*A Dios, tu amor y tu bondad no tiene fin, me permites sonreír ante mis logros que son resultado de tu ayuda, y cuando caigo y me pones a prueba, aprendo de mis errores y me doy cuenta que los pones en frente mío para que mejore como ser humano, y crezca de diversas maneras. Este trabajo de tesis ha sido una gran bendición en todo sentido y te lo agradezco padre, y no cesan mis ganas de decir que es gracias a ti que esta meta está cumplida. Gracias por estar presente no solo en esta etapa, tan importante de mi vida, sino en todo momento ofreciéndome lo mejor y buscando lo mejor para mi persona. Cada momento vivido durante todos estos años, son simplemente únicos, cada oportunidad de corregir un error, la oportunidad de que cada mañana pueda empezar de nuevo, sin importar la cantidad de errores y falta cometidas durante el día anterior.*

*A mi Mamá, por brindarme toda su apoyo y comprensión...gracias mami por estar siempre con migo.*

*A mi novio y futuro esposo, Dr. Oscar Téllez, compañero inseparable de cada jornada. El representó el gran esfuerzo y tesón en momentos de decline y cansancio, gracias mi amor.*

*A mi tutor, Dr. José López Beltrán, por iluminarme, guiarme y compartir con migo todos sus conocimientos para poder realizar este trabajo, gracias Doctor. Dios te siga dando sabiduría.*

*A mis maestros a quienes les debo gran parte de mis conocimientos, gracias a su paciencia y enseñanza.*

*Y finalmente, un eterno agradecimiento a este prestigioso servicio de salud, Centro Nacional de Oftalmología y "mi alma mater" Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua, los cuales abrieron sus puertas a jóvenes como yo y poder preparándonos para un futuro competitivo y formándonos como personas de bien.*

**Dra. HAIDA H. ALVARADO REYES**

## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b>	<b>5</b>
<b>TEMA</b>	<b>6</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	<b>7</b>
<b>ANTECEDENTES</b>	<b>9</b>
<b>JUSTIFICACION</b>	<b>11</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>12</b>
<b>HIPÓTESIS</b>	<b>13</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>14</b>
<b>MARCO TEÓRICO</b>	<b>15</b>
<b>DISEÑO METODOLÓGICO</b>	<b>57</b>
<b>OPERACIONALIZACION DE VARIABLES</b>	<b>64</b>
<b>RESULTADO</b>	<b>67</b>
<b>DISCUSION</b>	<b>83</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>87</b>
<b>COMPROBACION DE HIPOTESIS</b>	<b>88</b>
<b>RECOMENDACIONES</b>	<b>89</b>
<b>ANEXO</b>	<b>90</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>93</b>

## RESUMEN

**Título:** Eficacia y seguridad del uso intravítreo de Bevacizumab

**Objetivo:** Evaluarla eficacia y la seguridad del uso intravítreo de Bevacizumab en los pacientes diagnosticados con enfermedad Retiniana Vascular, atendidos en los Centro Nacional de Oftalmología en el periodo comprendido entre julio del 2016 y diciembre del 2017.

**Método:** Estudio comparativo, evaluativa y retrospectiva, a corto plazo (seis semanas) que incluyo a 170 ojos de 101 pacientes (69 los dos ojos y 32 fue un ojo) con Edema Macular Clínicamente Significativo, Retinopatía Diabética Proliferativa, Obstrucción de Vena Central de Retina y Obstrucción de Rama de Vena de Retina. Se incluyeron todos los ojos de pacientes que se la aplico una dosis de 1.25mg de Bevacizumab intravítreo y que cumplieron con criterios de selección, por lo cual el índice de confianza es del 100%, siendo un total de 85 ojos tratados, comparándose con un grupo 85 ojos que aún no se les había tratado por falta de insumo. Los datos de estos ojos tratados se tomaron del expediente clínico, por lo que se realizó una revisión sistemática de los mismos y se registró en una ficha las variables a estudiar. Culminando con una entrevista de todos los 170 pacientes en búsqueda complicaciones sistémicas que pudieron presentar posterior a la captación. Una vez registrado los datos en una base de datos usando la herramienta estadística de EpiInfo versión 3.3.2, se procedió a realizar los análisis, calculando frecuencia, significancia estadística y fuerza de asociación. Los resultados se presentaron en tablas, graficas de histograma, barras y pastel.

**Resultado:** Las agudeza visual basal, en general, tanto de los "Tratados" y "No tratados" fue de Movimiento de mano (0.02 o 20/1000) y Cd (0.025 ó 20/800). Presentando ganancia de la visión, en los "Tratados" de 84%, pero en los "No tratados" solo mejoraron 16% (p 0.01 a 0.05). El progreso de la enfermedad ocular de estudio se dio en el 62%, siendo mayor en el serie "no tratados", con el 63.5%, en los "tratados" dolo fue el 14%. La fuerza de asociación con el progreso de las enfermedades de estudio, se encontró menor de 1 (sin asociación). Lo que significa que no es un riesgo, sino un factor protector. Las complicaciones sistémicas fueron Crisis Hipertensiva encontrándose en el 24% de " no tratados" y el 11% "tratados". La fuerza de asociación de las complicaciones es menor de 1 (sin asociación). Lo que significa que no pone en riesgo, sino es un factor protector. Las complicaciones locales fue el 7% y solo fue por Hemorragia subconjuntival.

**Conclusiones y recomendaciones:** El Bevacizumab es eficaz, mejora la agudeza visual con significancia estadística (p<0.05) y previene el progreso de las complicaciones de las enfermedades vasculares retiniana en todos los pacientes. Es seguro, porque las complicaciones locales y sistémicas encontradas son muy bajas y no tiene fuerza de asociación (p < 1). Recomendamos el uso de este medicamento. Además, recomendamos, realizar más estudios que evalúen otros elementos en juicio y a plazo más prologado.

**TEMA:**

Eficacia y seguridad del uso intravítreo de Bevacizumab en los ojos de pacientes diagnosticados con enfermedad retiniana vascular, atendidos en el Centro Nacional de Oftalmología en el periodo comprendido entre julio del 2016 y diciembre del 2017.

## INTRODUCCIÓN

La retinopatía vascular retiniana, es hoy en día, la causa principal de pérdida de visión en adultos de países desarrollados. Sus tres principales patologías, Retinopatía diabética Proliferativa, edema macular clínicamente significativo y la Obstrucción Vasculosa de Rama Retiniana, revisten un serio problema en la salud pública actual, siendo, las formas más avanzadas, severas e invalidante<sup>1</sup>.

La obstrucción venosa retinal (OVR) constituye la segunda causa más frecuente, después de la retinopatía diabética, y ambas, ocupan un lugar significativo como causa de pérdida visual, secundaria principalmente al edema macular desencadenado por el fenómeno vascular<sup>2</sup>.

Estudios recientes sobre la fisiopatología de estas enfermedades han demostrado el papel fundamental que los factores de crecimiento tienen sobre la angiogénesis<sup>3</sup>. Existen varias teorías que explican el crecimiento neo vascular en la retinopatía vascular retiniana avanzada, siendo la más sólida la que apoya la versión que la neo vascularización sucede en respuesta a altos niveles de factor de crecimiento endotelial (VEGF) en el vítreo, que se libera por células en condiciones de hipoxia<sup>3</sup>. El Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que reconoce y se une a todos los isómeros del factor VEGF, inhibiendo la cascada angiogénica. Una de sus principales ventajas es que posee muy baja reacción inmunogénica y que su eliminación sistémica es relativamente rápida, cuando se tiene en cuenta que su vida media es de 13 a 21 días, durante los cuales es retenido a nivel perivascular<sup>4</sup>. Su potencial angiogénico se utiliza para el tratamiento de las metástasis del cáncer de colon y en los últimos años se usa "off label" o fuera de etiqueta para patología intraocular de origen vascular<sup>5</sup>.

Estudios basados en evidencia, exponen resultados sobre una eficacia evidente contra muchas patologías vasculares retinianas, favoreciendo la recuperación hasta más de dos líneas de letras en su agudeza visual<sup>6</sup>. Es así, que han estudiado la seguridad, encontrando en algunos trabajos, los hallazgos de complicaciones locales y sistémicas<sup>7</sup>, y que otros, han asociado a dosis y vía de administración, que al principio activo<sup>8</sup>. Además, han reportado, en estudios comparativo, que las



complicaciones son similares a los observados en el uso de otros agentes antiVECF<sup>9</sup>.

Bajo la premisa de la experiencia del uso "off label" de Bevacizumab intravítreo<sup>11</sup> de los pacientes atendidos por el departamento de retina y vítreo del Centro Nacional de Oftalmología se realizó un estudio prospectivo con el propósito de evaluar la efectividad y seguridad en las principales patología vascular retiniana.

El único estudio reportado a la fecha, relacionado con la administración intravítrea de Bevacizumab en el año 2015, por el Dr. Romero, en Managua, Nicaragua, que se realizó un estudio de tipo observacional con el objetivo de identificar la variación en la presión intraocular posterior a la aplicación intravítrea de Bevacizumab con y sin premedicación con timolol en 20 ojos. Concluyendo El aumento de la PIO observado se caracterizó por ser temprano en el curso de los primeros 30 minutos pos inyección y tiempo de recuperación hacia valores normales fue rápido en el rango de las primeras 24 horas. La complicación más frecuente fue la hipertensión intraocular transitoria<sup>12</sup>. Tomando en consideración que hasta el momento no hay estudio que valore la eficacia del Bevacizumab, decidimos empezar con este trabajo.

## ANTECEDENTES

En los últimos años, en las principales revistas oftalmológicas se han publicado numerosos estudios sobre el uso del Bevacizumab intravítreo. Y el interés se basa en el amplio uso sobre el panorama oftalmológico. Sin embargo, hasta el momento no se encuentra aprobado para su uso clínico en el campo de la oftalmología, la farmacocinética y la farmacodinamia de este fármaco en el gel vítreo no son del todo conocidas. Por lo cual, en los últimos años, los estudios, tienen el propósito de identificar no solo la eficacia, sino también determinar su nivel de seguridad, la contraindicación y estandarizar el nivel de línea de actuación, es decir la indicación. Estos estudios son:

En el año 2014, en la Habana, Cuba, se realizó un estudio prospectivo, intervencional, no comparativo, en 18 pacientes con el objetivo de evaluar los resultados de la inyección intravítreo de Bevacizumab para el tratamiento del edema macular secundario por oclusión de rama venosa retiniana. Concluyendo que la inyección de Bevacizumab constituye un tratamiento eficaz en el edema macular secundario a oclusión de rama venosa retiniana.<sup>13</sup>

En el año 2014, en Valladolid, España, realizaron un estudio transversal, retrospectivo, descriptivo con el objetivo de determinar la influencia del tiempo de inicio de tratamiento en la eficacia de Ranibizumab en pacientes con enfermedades retinianas (DMAE húmeda o edema macular secundario a patología vascular) entre los años 2011-2012 en el servicio de oftalmología del HCUV seguidos durante un periodo mínimo de 6 meses. Concluyendo que los resultados a 6 meses obtenidos tras el tratamiento con Ranibizumab en la práctica clínica se ve condicionado por el tiempo de inicio del tratamiento. Además, que el tratamiento con Ranibizumab parece tener un adecuado perfil seguridad tanto local como sistémica incluso en pacientes con riesgo cardiovascular elevado.<sup>14</sup>

En el año 2015, en Colombia, Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS, realizaron un estudio analítico sobre el análisis de costo-efectividad de Ranibizumab comparado con implante intravítreo de dexametasona, triamcinolona, aflibercept y Bevacizumab para pacientes el tratamiento de pacientes con edema macular

secundario a oclusión de la vena central de la retina. Encontrando que el ranibizumab presenta una efectividad similar, frente a los demás medicamentos antiangiogénicos (Becavizumab y aflibercept). La comparación con Becavizumab la efectividad adicional no sustentó la diferencia en costos que esta presenta, siendo así una estrategia no costo-efectiva. Comparado con triamcinolona, el ranibizumab es una estrategia potencialmente costo-efectiva.<sup>15</sup>

En el año 2015, en la Habana Cuba, se realizó un estudio prospectivo, intervencional, aleatorio y comparativo realizado en 34 pacientes con el objetivo de comparar los resultados del tratamiento intravítreo de bevacizumab y de acetato de triamcinolona en el edema macular secundario ante la oclusión de rama venosa retiniana. Concluyendo que el tratamiento de inyección intravítrea de bevacizumab, muestra mejor resultado que el de acetato de triamcinolona; y menores las complicaciones asociadas al bevacizumab<sup>16</sup>.

En el año 2015, en Guatemala, se realizó un estudio prospectivo, observacional, transversal y cuantitativo de 63 ojos con objetivo de determinar el grosor macular en pacientes con edema macular diabético antes y después de administrar bevacizumab intravítreo como único tratamiento. Concluyendo que el edema macular diabético disminuye significativamente en las mediciones obtenidas por OCT y es mayor el efecto con dos aplicaciones intravítreas y un mes de diferencia entre aplicaciones.<sup>17</sup>

## JUSTIFICACIÓN

En Latinoamérica, el Bevacizumab ha abierto una oportunidad enorme en el tratamiento de muchas enfermedades oculares como el Edema Macular Diabético y la Obstrucción Vascular Retiniana, entre otras; porque es un medicamento barato, accesible y con una curva pequeña de aprendizaje<sup>18</sup>

Muchos estudios han comprobado su eficacia y seguridad comparada con otros anti-VEGF, pero a un menor costo en relación a los otros Antiangiogénicos; no obstante, previo a una decisión de incorporación, los aspectos legales del uso de un medicamento con indicación fuera de etiqueta (off-label), deben ser considerados.<sup>19</sup>

La evidencia de comparaciones indirectas demuestra que Bevacizumab, no es significativamente diferente que Ranibizumab, ni superior que Triamcinolona en mejorar la agudeza visual en pacientes con patología vascular retiniana como el edema macular diabético, ni en el perfil de seguridad, porque significativamente más seguro, en relación al aumento de la presión intraocular.<sup>20</sup>

La escasa disponibilidad de información publicada sobre el tópico de estudio aplicado en nuestro medio, hace necesario que se realicen estudios de evaluación con el propósito, que aporten valor clínico y científico, por lo que considero que este trabajo investigativo es viable.

## PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

Ante un escenario con un porcentaje alto de pacientes sufriendo problemas metabólicos como la DM y hemodinámicos como la HTA, que generan complicaciones de tipo vascular retiniana<sup>21</sup>, tenemos a la disposición un arsenal de tratamiento, entre estos, los Antiangiogénicos, como el Ranibizumab, Afliberceb y el Bevacizumab<sup>22</sup>.

Muchos estudios han demostrado su eficacia. Sin embargo, el Bevacizumab, es el fármaco que otros estudios, encuentran ser accesible, fácil y a menor costo, pudiendo así, llegar a toda la población que lo amerita. Con la observación de que su uso es "off label" o fuera de etiqueta, pero con similar eficacia que los principios activos aprobados por la FDA<sup>23</sup>.

Trabajos investigativos discuten sobre los riesgos de su uso intravítreo, encontrando complicaciones sistémicas y locales, que también pueden estar presentes en los otros fármacos de igual vía de administración, con similar indicación terapéutica<sup>24</sup>.

En nuestro hospital, se ha estado aplicando, desde el año 2010 y se ha observado beneficio referente a la recuperación visual de muchos pacientes con edema macular ya sea diabético o secundario a oclusión venosa retiniana, pero no hemos realizado un trabajo investigativo, que comprueben dicho beneficio y mucho menos, las complicaciones que pudieron haber presentado posterior a la aplicación de dicho medicamento (Becacizumab intravítreo).

Por lo que nos planteamos la siguiente interrogante:

¿Cuál es la eficacia y la seguridad del uso intravítreo de Bevacizumab en los pacientes diagnosticados con enfermedad Retiniana Vascular, atendidos en el Centro Nacional de Oftalmología en el periodo comprendido entre julio del 2016 y julio del 2017?

## HIPÓTESIS

El Bevacizumab es eficaz porque una inyección de Bevacizumab intravítreo, en patología Vasculor Retiniana como la Retinopatía Diabética Proliferativa, Edema Macular Clínicamente Significativo, Obstrucción de Vena Central de Retina u Obstrucción de Rama de Vena de Retina, permite el inicio de la recuperación visual, ganando una línea o mas según la cartilla Snellen con significancia estadística, como también, previniendo que la enfermedad progrese a estadios avanzados e incapacitante como el Glaucoma Neovascular y/o ceguera.

El Bevacizumab es seguro porque en un periodo entre seis meses y un año, posterior a la inyección intravítrea, la frecuencia de complicaciones sistémicas y locales no son graves y es menor de 10%

## **OBJETIVO GENERAL**

Evaluarla eficacia y la seguridad del uso intravítreo de Bevacizumab en los pacientes diagnosticados con enfermedad Retiniana Vascular, atendidos en los Centro Nacional de Oftalmología en el periodo comprendido entre julio del 2016 y diciembre del 2017.

## **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

1. Describir las características generales de los ojos estudiados.
2. Determinar la Agudeza Visual de los ojos con Enfermedad Vascular Retiniana durante la captación y a las seis semanas, y registrar su variación comparativa entre los tratados y no tratados.
3. Calcular la significancia estadística de las variaciones de la Agudeza Visual de los ojos con Enfermedad Vascular Retiniana de los ojos estudiados
4. Encontrar la frecuencia de progresión de la Enfermedad Vascular Retiniana a las seis semanas del diagnóstico, en los ojos estudiados y compararlo entre ojos los tratados y no tratados.
5. Comprobar la fuerza de asociación del uso intravítreo de Bevacizumab, y la significancia estadística de la frecuencia de progresión de la Enfermedad Vascular Retiniana entre los ojos tratados y no tratados.
6. Buscar la frecuencia de complicaciones sistémicas de los ojos con Enfermedad Vascular Retiniana entre los ojos tratados y no tratados, en un periodo menor de un año.
7. Establecer la fuerza de asociación y la significancia estadística del el uso intravítreo de Bevacizumab entre los ojos tratados y no tratados.
8. Evidenciar la frecuencia de complicaciones locales entre los ojos tratados y no tratados.

## **Marco Teórico**

### **Angiogénesis<sup>25</sup>**

El término angiogénesis se refiere al proceso que conduce a la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de la vasculatura preexistente. El proceso de la angiogénesis incluye la migración y proliferación de células endoteliales, la formación y organización de grupos celulares en estructuras tubulares que eventualmente se unirán, para finalmente madurar en vasos sanguíneos estables. Actualmente se reconocen al sistema que incluye al factor de crecimiento vascular endotelial y a sus receptores como los principales reguladores de la formación de vasos sanguíneos. El término angiogénesis se refiere al proceso que conduce a la formación de nuevos vasos sanguíneos a partir de la vasculatura pre existente. El proceso de pasos múltiples de la angiogénesis incluye la migración y proliferación de células endoteliales, la formación y organización de grupos celulares en estructuras tubulares que eventualmente se unirán, para finalmente madurar en vasos sanguíneos estables

La angiogénesis se lleva a cabo principalmente por los siguientes pasos:

1. Las células endoteliales precursoras dan origen a los vasos sanguíneos
2. Las células endoteliales se ensamblan formando un laberinto vascular primitivo de capilares pequeños (vasculogénesis).
3. El plexo vascular se expande de manera progresiva debido al nacimiento de los vasos
4. El cual se remodela formando una red vascular altamente organizada de vasos grandes que se ramifican en vasos pequeños
5. Los canales recién formados por células endoteliales son cubiertos por pericitos y células de músculo liso, las cuales regulan la contracción y dilatación de los vasos sanguíneos, proporcionando resistencia y permitiendo la regulación de la perfusión de los vasos.

Se pueden permitir dos tipos de angiogénesis, la angiogénesis fisiológica/normal y la angiogénesis patológica/anormal. La primera, ocurre durante el crecimiento necesario de vasculatura que comienza en la embriogénesis y que continua



después del nacimiento en el desarrollo temprano posnatal, para proveer de manera adecuada el oxígeno y los nutrientes requeridos por los órganos en crecimiento, además de proporcionar señales promotoras morfológicas y siendo fundamental para la formación de hueso en endocondral y el crecimiento del Esqueleto. A lo largo del desarrollo así en la etapa adulta, la angiogénesis fisiológica ocurre únicamente en el ovario en mujeres menstruantes, debido a que el crecimiento folicular y el desarrollo del cuerpo lúteo dependen de la proliferación de nuevos vasos capilares, y en la placenta durante el embarazo; también está presente en algunos de los vasos sanguíneos que permanecieron quiescentes y que pueden reactivarse durante la reparación y cicatrización de heridas. Este mecanismo fisiológico implica una estructura y funcionamiento jerárquico bien ordenado de la vasculatura corporal. La segunda aparece cuando se alcanza y sobrepasa el umbral entre los estimuladores e inhibidores angiogénicos.

Se puede distinguir dos tipos de angiogénesis patológica: angiogénesis activada y angiogénesis inhibida, dependiendo de los niveles dominantes de moléculas pro o anti angiogénicos, respectivamente. Existen diversas condiciones asociadas a la angiogénesis activada como las enfermedades malignas, además de estar implicada en obesidad, asma, diabetes, cirrosis, esclerosis múltiple, endometriosis, SIDA, infecciones bacterianas y enfermedades autoinmunes. Por lo contrario cuando el interruptor de la angiogénesis se encuentra apagado o es insuficiente como el caso de la enfermedad isquémica cardíaca o de preeclampsia, la angiogénesis inhibida está asociada al mal funcionamiento de las células endoteliales, a la regresión o malformación de los vasos, además de prevenir la revascularización, cicatrización y regeneración.

Además del factor de crecimiento vascular endotelial, existen distintas moléculas implicadas en la regulación positiva de la angiogénesis, incluyendo al factor ácido de crecimiento de fibroblastos, el factor de crecimiento de fibroblasto básico, factor de crecimiento transformante alfa y el factor de crecimiento de hepatocitos, factor de necrosis tumoral alfa, angiotensina, interleucina 8 y las

angiopoyetinas, factor de crecimiento derivado de plaquetas, derivado de la glándula endocrina, leptina, las prostaglandinas, lípidos, entre otros, algunos de ellos como el factor transformante alfa y factor de crecimiento fibroblasto básico, actúan al menos en parte, regulando la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial.

### **El factor de crecimiento vascular endotelial<sup>26</sup>**

Actualmente se reconoce al sistema que incluye al factor de crecimiento vascular endotelial y sus receptores como el principal regulador de las células endoteliales vasculares y de la formación de vasos sanguíneos. El factor de crecimiento vascular endotelial es un factor de crecimiento con actividad mitógena altamente específica para las células endoteliales; es miembro de la súper familia de genes Factor de crecimiento vascular endotelial/factor de crecimiento derivado de plaquetas que incluye al factor de crecimiento vascular endotelial A, B, C, D y E, así como el factor de crecimiento de placenta. El factor de crecimiento vascular endotelial fue identificado en los años ochenta como un factor de crecimiento específico de células endoteliales vasculares codificado por el gen VEGF, por lo que ha sido referido como VEGF, VEGF/VPF o simplemente VPF.

El VEGF activo está compuesto por dos subunidades idénticas. La unión a su receptor es mediada por el homodimero a través de la unión del núcleo de la proteína; la modulación de la actividad del VEGF está dada por la unión a heparina, que resulta en una mayor eficiencia de la actividad de cinasa y a carbohidratos en la superficie celular, con los dominios que se extienden a partir del núcleo del VEGF, los cuales son de distintos tamaños dependiendo de la isoforma de esta proteína.

El VEGF responde a varios estímulos tales como hipoxia/isquemia principalmente mediante el factor inducible de hipoxia1, a distintos factores de crecimiento, a oncogenes activados, así como a distintas citosinas (IL 1 Y IL 6) estrógeno y óxido nítrico. Mediante estos estímulos se aumenta la expresión del

VEGF<sup>31</sup> resultando en la inducción de proliferación de células endoteliales derivadas de las arterias, venas y vasos linfáticos así como en la proliferación de algunos tipos celulares no endoteliales; además, el VEGF promueve la migración celular e inhibe la apoptosis, incrementa la conductividad hidráulica de microvasos aislados y vasodilatación, como resultado del óxido nítrico derivado de células endoteliales, promueve la angiogénesis y la permeabilización de los vasos sanguíneos y participa en la vasculogénesis y en la linfangiogenesis. Cuando su regulación es normal, el VEGF contribuye al remodelamiento vascular durante el ciclo ovárico y la implantación embrionaria, a la cicatrización y reparación, mientras que cuando es inadecuada, este factor contribuye al desarrollo de tumores sólidos al promover la angiogénesis, además de participar en distintas condiciones como la psoriasis, artritis reumatoidea, retinopatía diabéticas y diabetes mellitus.

### **Receptores del Factor de Crecimiento Vascular Endotelial<sup>27</sup>**

El proceso de señalización que resulta en la angiogénesis se encuentra mediado por uniones de alta afinidad de los VEGF con receptores específicos de actividad tirosinasa cinasa, localizados tanto en la superficie de las células endoteliales vasculares y en células derivadas de la médula ósea como en forma soluble en circulación.

Todas las isoformas del VEGF son capaces de unirse a alguno de estos tres receptores: VEGFR 1, VEGFR 2 y VEGFR 3; estos receptores contienen siete dominios homólogos a inmunoglobulina en su parte extracelular, una región transmembranal, un dominio yuxtamembranal y un dominio intracelular de señalización tirosina cinasa interrumpido por un inserto de cinasa de 69 aminoácidos y la región carboxiterminal. El segundo y tercer dominio de inmunoglobulina representa la región de unión al ligando, mientras que las regiones del cuarto al séptimo dominio de inmunoglobulinas son esenciales para la dimerización del receptor. Además, algunos VEGF que se unen al VEGFR1 y/o VEGFR 2 también pueden unirse al co-receptores como las neuropilinas,

mediante secuencias específicas en el extremo carboxilo y a otros receptores de la superficie celular, por vías distintas a las de los dominios de unión a la heparina. Al igual que otros receptores específicos de actividad tirosina cinasa, los VEGFR se dismerizan y experimentan trans autofosforilación con la unión al ligando, desencadenando una cascada de señalización fosforilando distintas proteínas, como la proteína cinasa C, fosfolipasa C gamma, fosfatidilinositol 3 cinasa, sintasa de óxido nítrico endotelial y el blanco de rapamicina en mamíferos, regulando mecanismos involucrados en angiogénesis, activados por el VEGF.

### **Potencial terapéutico de la Angiogénesis<sup>28</sup>**

En los años 70s, Judah Folkman comenzó una nueva carrera en contra el cáncer, al hipotetizar que si el tumor requería de la neoangiogénesis para poder crecer más allá de 1-2 mm entonces, al inhibir la angiogénesis, la expansión tumoral debería regresar por lo menos a un tamaño de 1-2 mm.

Tomando en cuenta que distintas condiciones están caracterizadas por un aumento o disminución de la angiogénesis como en cáncer, desordenes oculares, articulares y de la piel, o en tejidos isquémicos, respectivamente, como resultado del sistema de activación/inactivación que involucra a los VEGF/VEGFR, el desarrollo de agentes farmacológicos que inhiben o promueven la angiogénesis, hace a este sistema particularmente conveniente para su intervención en la búsqueda de resultado terapéuticos eficientes.

En general, los distintos y ampliamente aceptados esfuerzos realizados para solucionar la lista creciente de desórdenes angiogénicos pueden dividirse en: estrategias anti angiogénicas, que buscan la inhibición de la angiogénesis y pro-angiogénicas, que promuevan el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos.

## II. Bevacizumab

### Definición<sup>29</sup>

Anticuerpo monoclonal humanizado que se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor clave de la vasculogénesis y la angiogénesis, inhibiendo así la unión de éste a sus receptores VEGFR-1 y VEGFR-2, situados en la superficie de las células endoteliales. La neutralización de la actividad biológica del VEGF produce una regresión de la vascularización de los tumores, normaliza la vasculatura residual del tumor e inhibe la neovascularización tumoral, inhibiendo así el crecimiento del tumor. El Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor clave de la vasculogénesis y la angiogénesis, inhibiendo así la unión de éste a sus receptores (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2), situados en la superficie de las células endoteliales. La neutralización de la actividad biológica del VEGF produce una regresión de la vascularización de los tumores, normaliza la vasculatura residual del tumor e inhibe la Neovascularización tumoral, inhibiendo así el crecimiento del tumor. La farmacocinética de Bevacizumab después de una inyección intracamerular no es muy conocida. La administración por esta vía puede ser metabolizada más rápido en la cámara anterior en comparación con una inyección intravítrea y, por lo tanto, puede ser menos citotóxica para el endotelio corneal.

Las contraindicaciones son:

- Hipersensibilidad al Bevacizumab o alguno de sus excipientes.
- Hipersensibilidad a productos derivados de células de ovario de hámster chino o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.

Condiciones de conservación: conservar en nevera (2-8°C). No congelar. Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

### Importancia de Bevacizumab<sup>30</sup>

Es un anticuerpo contra el VEGF que se utiliza para el tratamiento de las metástasis del cáncer de colon. Se usa "off label" en forma intraocular.

**El DRCR.net** condujo un estudio randomizado de 121 ojos por un período de 12 semanas.

Consistía en 5 grupos de pacientes:

- 1- fotocoagulación focal;
- 2- inyecciones intravítreas de 1.25 mg de bevacizumab en la semana 0 y 6;
- 3- 2 inyecciones intravítreas de 2.5 mg de bevacizumab en la semana 0 y 6;
- 4- 1.25 mg de bevacizumab en la semana 0 seguida de inyección simulada en la semana 6;
- 5- 1.25 de bevacizumab en la semana 0 y 6 y fotocoagulación focal a las 3 semanas.

Este estudio sugirió que el Bevacizumab es una droga efectiva para el manejo del edema macular diabético tanto como tratamiento primario como en casos refractarios. Se identificaron 2 tendencias:

Aquellos que recibieron el tratamiento en forma primaria tuvieron mejores resultados y éstos variaban de acuerdo a la cantidad de líquido subretinal presente en el momento del inicio del tratamiento. **El DRCR.net** no encontró diferencia entre las dosis de 1.25 mg. y 2.5 mg de Bevacizumab y los mismos resultados se han obtenido en otros estudios de otros autores.

El estudio **Bolt**, prospectivo, doble ciego, comparó Bevacizumab intravítreo y fotocoagulación láser macular en pacientes con edema macular persistente que habían recibido al menos un tratamiento con láser previo. 80 ojos fueron randomizados entre un grupo de Bevacizumab con inyecciones cada 6 semanas con un mínimo de 3 o a un grupo que recibió tratamiento con láser con sesiones cada 4 meses con un mínimo de 1 y un máximo de 4 tratamientos.

Luego de un año, la agudeza visual promedio había mejorado en el grupo tratado con Bevacizumab y se había deteriorado en el grupo tratado con láser. El espesor retinal medido con OCT mostraba una mayor reducción en el grupo tratado con

Bevacizumab, en el primer año el número medio de inyecciones fue de 9 y el de tratamientos con láser de 3.

Los resultados a los 2 años han sido publicados recientemente con resultados similares. La agudeza visual media fue de 20/50 para el grupo de Bevacizumab y de 20/80 en el grupo tratado con láser (P: 005).

El grupo con Bevacizumab ganó una media de 9 letras vs 2.5 letras en el grupo tratado con láser (P: 0.005).

Dentro del grupo tratado con Bevacizumab 32 % ganaron al menos 15 letras vs 4 % para el grupo tratado con láser (P: 0.004).

El porcentaje de pacientes que perdió menos de 15 letras en el grupo de pacientes con láser fue 86% y 100% en el grupo de Bevacizumab (P: 0.003).

El espesor macular medido con OCT disminuyó en los 2 grupos y luego de 2 años de seguimiento el número medio de inyecciones era de 13 y el de tratamientos con láser era de 4. Un mes después de la inyección inicial, observaron mejoría en la agudeza visual mejor corregida y en el espesor medido con OCT y estos cambios se mantuvieron durante el período de seguimiento de 24 meses.

El análisis de la agudeza visual mejor corregida mostró que el 51.8 % (72 pacientes) habían mejorado 2 o más líneas del ETDRS, 44.6% (62 pacientes) se mantenían estables y 3.6% (5 pacientes) habían perdido 2 o más líneas del ETDRS.

El estudio del espesor disminuyó de  $446.4 \pm 154.4$  m a  $279.7 \pm 80$  m. El número promedio de inyecciones por ojo fue de 5.8 (1 a 15 inyecciones) con un intervalo promedio de  $12.2 \pm 10.4$  semanas.

No encontraron diferencias significativas entre los grupos de 1.25 y 2.5 mg.

La seguridad del uso de Bevacizumab intravítreo también ha sido estudiada. Un estudio retrospectivo involucrando 1.173 pacientes que recibieron Bevacizumab y fueron seguidos por 12 meses mostró los siguientes efectos adversos: 7 casos de elevación aguda de la presión arterial, 6 accidentes vasculares cerebrales, 2 infartos de miocardio, 5 muertes, 7 casos de endoftalmitis bacteriana, 7 casos de desprendimiento de retina y 4 de uveítis.

Estos resultados son similares a los observados en el uso de otros agentes antiVEGF.

Concluyen que, a pesar de las limitaciones del estudio, los resultados pueden corroborar la idea que el Bevacizumab intravítreo es efectivo para tratar el edema macular diabético difuso primario, aunque no lo considerarían una primera línea de tratamiento.

Si bien no hay un estudio prospectivo, randomizado evaluando efectividad y seguridad del Bevacizumab en el edema macular diabético, la mayoría de los estudios coinciden en que es efectivo para reducir el edema y mejora la agudeza visual en un número significativo de pacientes. Los estudios comparativos entre Bevacizumab y ranibizumab sugieren que su efecto es similar y no hay evidencia significativa en cuanto a los perfiles de seguridad.

**El DRCR net** está realizando un estudio comparativo entre Bevacizumab, ranibizumab y aflibercept cuyos resultados no están disponibles todavía.

### **Técnica de la inyección intravítrea<sup>31</sup>**

El objetivo es dar las recomendaciones que faciliten la administración de inyecciones intravítrea con las máximas medidas de seguridad y fiabilidad.

Debemos tener en cuenta que el resultado de estos tratamientos va a depender no sólo de la eficacia de la medicación inyectada sino también de sus riesgos (seguridad, tolerancia y complicaciones) propios del fármaco y también a los del procedimiento cuya complicación más temida es la endoftalmitis. No obstante, tomando ciertas medidas de asepsia, el riesgo es bajo.

La técnica de inyección es muy importante, ya que se trata de un procedimiento invasivo.

Requisitos antes de la inyección: explicar al paciente el objetivo de realizar el procedimiento, expectativas del tratamiento y posibles riesgos.

Es fundamental la firma del consentimiento informado.



Profilaxis preinyección: tratar previamente infección externa si la hubiera, utilización de todos los colirios estériles (anestésicos, midriáticos), aplicar 3 días antes colirio de antibiótico cada 4 horas.

No hay recomendación específica sobre el lugar requerido para realizar el procedimiento siempre y cuando este espacio sea lo suficientemente cómodo para la realización de un procedimiento estéril.

Se precisan precauciones como son: el lavado de manos, el uso de guantes y materiales estériles (blefaróstato, compás, pinzas, hisopos).

#### Secuencia:

- 1) Anestesia tópica tetracaína, xylocaína al 2%, y dilatación pupilar.
- 2) Asepsia con iodopovidona al 10% de la piel de párpados, borde palpebral y pestañas, y al 5% aplicar 3 gotas en fondo de saco conjuntival dejándola actuar 3 minutos luego enjuagar con solución fisiológica (único método que ha demostrado reducir el riesgo de endoftalmitis postoperatoria).
- 3) Blefarostato estéril
- 4) Medición con compás desde el limbo corneo-escleral: 3,5 mm en pseudofáquicos 4 mm en fáquicos.
- 5) Indicar al paciente llevar la mirada al lado contrario al punto de inyección.
- 6) Movilizar con pinza la conjuntiva a fin de evitar que coincidan el orificio conjuntival y escleral.
- 7) Insertar la aguja 27 o 30 g con la punta dirigida al centro del globo ocular para evitar dañar al cristalino e inyectar de manera suave para evitar un efecto difusor.
- 8) Extracción lenta de la aguja utilizando un hisopo para prevenir el reflujo.
- 9) Indicar ciprofloxacina cada 8 horas 3 días.
- 10) Con OBI controlar la perfusión del nervio óptico.
- 11) Instruir al paciente sobre los posibles signos de alarma oculares: (disminución de agudeza visual, fotofobia, dolor, enrojecimiento) y sistémicos propios del fármaco.

### **Seguridad de las drogas Antiangiogénico de uso intravítreo<sup>32</sup>**

Los eventos adversos relacionados con el procedimiento (catarata traumática, desprendimiento de retina, endoftalmitis infecciosa) son de baja frecuencia. La incidencia de endoftalmitis no es mayor si se realiza en consultorio que si se lleva a cabo en quirófano. El aspecto más importante en la prevención de la endoftalmitis es el uso de la iodopovidona 5% previo al procedimiento. No es clara la utilidad de usar antibióticos previos o posteriores a la inyección intraocular, y existe cierta evidencia, aunque de bajo grado, de que su uso puede aumentar el riesgo de endoftalmitis. Por el momento, su administración queda a criterio del médico tratante.

En relación a los eventos adversos relacionados con estas drogas, hay locales como la endoftalmitis estéril, y el desprendimiento de retina traccional en pacientes con retinopatía diabética proliferativa moderada a severa dentro de los 5 días de la inyección, ambos poco frecuentes.

Si bien hay cierta preocupación por los eventos adversos sistémicos conocidos de los antiangiogénico durante su administración en el tratamiento del cáncer, no hay evidencia de peso de que la administración intraocular muestre un riesgo aumentado de los mismos.

### **II. Valorar la eficacia de un Medicamento<sup>33</sup>**

Los estudios de efectividad (también denominados naturalísticos o naturalistas) no tienen un diseño estándar y se pueden emplear diseños prospectivos, bien estudios observacionales (básicamente, estudios de cohortes) o bien estudios aleatorizados (ensayos clínicos pragmáticos) y, además, se pueden usar también diseños retrospectivos, realizados sobre todo a través de las bases de datos con historias clínicas informatizadas.

Aunque los ensayos clínicos pragmáticos (que reflejan la práctica médica habitual) presentan la mayor validez interna (al aleatorizar a los pacientes que entran en el estudio a uno u otro tratamiento) y, por tanto, a priori deberían ser los diseños de elección a la hora de medir la efectividad de los medicamentos, en muchas

ocasiones es necesario recurrir a los estudios observacionales para su evaluación, como en los casos en los que efectuar ensayos clínicos sea poco ético, difícil de ejecutar o suponga un importante retraso para el conocimiento de los resultados

Los estudios observacionales presentan una alta validez externa y son generalizables a toda la población, ya que en ellos se incluye a todo tipo de pacientes y se evalúa la efectividad en la práctica clínica real, aunque siempre habrá una mayor probabilidad de que los grupos que se comparen no sean totalmente homogéneos en cuanto a sus características sociodemográficas, las comorbilidades asociadas y los factores pronósticos. Por ello, siempre será necesario efectuarlos con una altísima rigurosidad científica y con el empleo de técnicas que nos permitan incrementar la homogeneidad de los grupos en estudio. Si estos estudios se realizan siguiendo estos altos estándares de calidad, se ha comprobado que los resultados son bastante similares a los que se pueden extraer de un ensayo clínico y, desde luego, complementarios.

Los datos de efectividad van a reflejar los resultados clínicos obtenidos por un medicamento en condiciones de uso habituales y son complementarios a los datos de eficacia.

Siempre será necesario explicitar claramente el objetivo y la hipótesis del estudio, y definir las variables de efectividad que serán medidas.

Habrá que definir los criterios de inclusión de los pacientes, el medicamento que será empleado como comparador e intentar controlar los posibles sesgos de indicación y canalización.

Con el fin de controlar adecuadamente los posibles factores de confusión y factores modificadores, será necesario recoger el máximo de información posible y adoptar medidas, como la estratificación y el emparejamiento.

A la hora de analizar los resultados habrá que calcular el riesgo relativo con su intervalo de confianza y el número necesario de pacientes a tratar del estudio

En los estudios de cohortes retrospectivos en los que se emplean bases de datos, será necesario definir cómo se va a identificar a los pacientes y establecer los criterios de inclusión para entrar en el estudio.

Habrá que analizar los resultados correctamente, especificar las posibles limitaciones del estudio y extraer conclusiones válidas y relevantes

### **Eficacia y seguridad del Bevacizumab en las diferentes patologías retiniana<sup>34</sup>**

**Dr. Orlando Irtariz y Colaboradores**, realizó un estudio con el objetivo de evaluar la seguridad y eficacia del bevacizumab intravítreo en diferentes patologías de la retina.

El método usado fue un estudio experimental, prospectivo, longitudinal y aleatorizado, en el cual se inyectó bevacizumab (2.5 mg /0.1 ml) vía pars plana en pacientes con diferentes patologías retinianas como membranas neovasculares coroideas por degeneración macular relacionada con la edad y de otras etiologías, retinopatía diabética proliferativa, edema macular diabético y oclusiones vasculares, entre otras.

Encontrando los siguientes resultados, que de los 712 pacientes inyectados, 48% son hombres y 52% mujeres en un rango de edad de 20 a 98 años. La mayoría de los pacientes presentó mejoría estadísticamente significativa en la agudeza visual mejor corregida y en la disminución del grosor retiniano por OCT a 3 meses de seguimiento.

No hemos tenido complicaciones relacionadas con el procedimiento (inyección intravítrea). Sólo hemos tenido una inflamación moderada del segmento posterior en una paciente, la cual fue tratada con antibióticos intravítreo, con resolución del cuadro y sin afectación en la agudeza visual.

Llegando a la siguiente conclusión que la inyección intravítrea de Bevacizumab demostró tener un perfil de seguridad y fue eficaz en diferentes patologías de la retina. Durante el corto seguimiento se presentó una mejoría después de la aplicación intravítrea de Bevacizumab en diferentes patologías retinianas, con resolución de la permeabilidad vascular, del engrosamiento por edema macular, mejoría de la agudeza visual mejor corregida e inhibición de la neovascularización. Los efectos a largo plazo se desconocen.

---

**Eficacia de Bevacizumab intravítreo sobre la agudeza visual en la obstrucción Venosa Retinal, Retinopatía Diabética Proliferativa con Hemorragia Vítrea y Degeneración Macular asociada a la Edad en su forma húmeda.<sup>35</sup>**

**Vanessa Paola Sánchez Haro y colaboradores**, realizó un estudio con el objetivo de determinar la eficacia de Bevacizumab intravítreo sobre la agudeza visual en pacientes con obstrucción venosa retinal (OVR), retinopatía diabética Proliferativa con hemorragia vítrea (RDP) y degeneración macular asociada a la edad en su forma húmeda (DMAE).

Usó como método el estudio cuasi experimental ex post facto que se realizó en pacientes con diagnóstico de OVR, RDP o DMAE que recibieron Bevacizumab intravítreo durante el período de estudio, dividiéndoseles en tres grupos según su diagnóstico. Se excluyeron pacientes que no acudieron a sus controles. Para determinar si existía diferencia significativa entre las mediciones de agudeza visual antes y después del tratamiento en cada grupo, se aplicó la prueba T student para datos pareados. Si  $p < 0.05$  la diferencia sería significativa indicando la eficacia del tratamiento para esa patología. Los resultados encontrados, se estudiaron 92 pacientes: 32 con OVR, 24 con RDP y 36 con DMAE que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. Los promedios de agudeza visual antes y después del tratamiento fueron: 20/440 y 20/162 para el grupo con OVR; 20/500 y 20/260 para el grupo con RDP; finalmente de 20/250 y 20/94 para el grupo con DMAE. Al analizar la variación de las agudezas visuales se encontró una mejoría significativa en los grupos con OVR y RDP y mejoría muy significativa en el grupo con DMAE.

Concluyendo que la aplicación de Bevacizumab intravítreo es eficaz en el tratamiento de la obstrucción venosa retinal, retinopatía diabética Proliferativa y degeneración macular asociada a la edad, mejorando la agudeza visual

## IV. Retinopatía Diabética Proliferativa

### Definición y Patogenia<sup>36</sup>

La RD es la principal causa de pérdida visual en adultos en edad laboral. La hemorragia vítrea es la causa más frecuente de ceguera, asociada a etapas de retinopatía Proliferativa. A mayor antigüedad de la DM y peor control metabólico, mayor es el riesgo de desarrollar una RD. Múltiples estudios han demostrado que un control óptimo de la glicemia, de la presión sanguínea y de los lípidos reduce el riesgo de desarrollar una retinopatía y frena su progresión.

Los mecanismos patogénicos de la retinopatía diabética residen en 7 (siete) aspectos importantes:

1. Inhibe la gliceraldehido 3 fosfato deshidrogenasa
2. Activa la aldosa reductasa (vía de los polioles)
3. Activa la glutamina fructosa 6 fosfatasa (via de la hexosamina)
4. Activa el Diacilglicerol (via de la proteincinasa C)
5. Activa la vía de la glicacion no enzimatica de las proteínas
6. Otras como la Glucooxidacion (especies reactivas del oxígeno)

La hiperglicemia (arriba de los valores normales en sangre) inhiben la gliceraldehido 3 fosfato deshidrogenasa.

La vía de los polioles, el aumento del sorbitol y disminuye el mioinocitol, que conlleva a lesión de los pericitos y el EPR; mecanismo inicial del daño de la barrera hematorretiniana.

La Glicación no enzimática de las proteínas, el entrecruzamiento de fibras de colágeno conlleva al engrosamiento de la membrana basal, muerte de los pericitos por la alteración de los filamentos de actina, y promoviendo la migración y proliferación de células endoteliales y del Epitelio Pigmentario de la Retina.

La vía de la proteincinasa, altera la permeabilidad vascular que causa edema macular, neovascularización retiniana al estimular la proliferación endotelial, eleva la expresión de proteínas de la matriz y mediadores vasoactivos que conllevan a engrosamiento membrana basal, y alteraciones del flujo sanguíneo

La vía de la hexosamina genera el neurotransmisor tóxico "Glutamato" llevando a neurodegeneración aumentando la apoptosis neuronal. Además, aumentando la glicación no enzimática de las proteínas o reduciendo el efecto protector de la insulina.

Las especies reactivas del oxígeno (ERO), radicales libres, se forma por oxidación de la glucosa y por cualquiera de las cuatro vías bioquímicas anteriores. Provoca la disminución de enzimas y vitaminas antioxidantes superóxidos, efecto tóxico sobre las células endoteliales, desplaza el metabolismo de la glucosa hacia la vía de la hexosamina y aumento de la glucosamina que contribuye a la disregulación endotelial.

Los cambios en la estructura del vaso por engrosamiento, vacualización, depósito de colágeno fibrilar e infiltración de lípidos y desechos celulares en la membrana basal, como también la pérdida de pericitos, que permite pérdida del sosten del vaso y la alteración de la integridad de la barrera hematorretiniana (disminuye la ocludina y Claudina que conforman la barrera). Asociado a los cambios de las células formas de la sangre, como es la falta de deformación de los glóbulos rojos al pasar por la luz de los vasos de la retina ya por problemas y los cambios en las presiones hidrostática y osmótica por alteraciones de la barrera y la concentración de proteínas, como disminución de la inmunoglobulina en la luz del vaso. La primera lesión retiniana visible es el microaneurisma, son dilataciones saculares adelgazadas de las paredes de los capilares con proliferación de las células endoteliales.

Precursos de la Neovascularización:

- Arrosamiento venoso
- La gravedad creciente de las hemorragias o microaneurismas
- Anormalidades microrretiniana

El final de la patogenia lleva a la aparición de dos formas clínicas:

La Retinopatía Diabética y Edema Macular Diabética (se explica mas adelante)

Según la clasificación convencional estandarizada la Retinopatía Diabética se Clasifica así:

- I. Sin Retinopatía Diabética
- II. Retinopatía Diabética No Proliferativa:
  1. Leve: Microaneurismas y Hemorragias leves, exudados duros y exudados blandos.
  2. Moderado: Lesiones más avanzada que la leve, pero menos que la regla 4-2-1
  3. Grave: Uno cualquiera de la regla 4-2-1
    - Microaneurisma/Hemorragia en 4 cuadrantes
    - Arrosamiento Venoso en al menos 2 cuadrantes
    - Anormalidades Microrretiniana en al menos 1 cuadrante
  4. Muy grave: 2 de la regla 4-2-1
- III. Retinopatía Diabética Proliferativa
  1. Sin Características de alto Riesgo:
    - Neovascularización **Externa:** de cualquier extensión sin Hemovitreo/Hemorragia prerretiniana
    - Neovascularización del Disco: Extensión inferior  $\frac{1}{4}$  del área del disco
  2. Con Características de Alto Riesgo:
    - Neovascularización del Disco: Mayor o igual a  $\frac{1}{4}$  del área del disco
    - Hemorragia prerretiniana/Hemovitreo con Neovascularización del disco de cualquier extensión o con Neovascularización mayor o igual  $\frac{1}{2}$  área de disco.
  3. Avanzada:
    - Hemovitreo muy extensa, no se ven los vasos
    - Desprendimiento de Retina Macular Traccional
    - Glaucoma Neovascular
    - Phthisis Bulbi



### **Utilidad de los fármacos Antiangiogénico en la retinopatía diabética<sup>37</sup>**

Entre las causas de pérdida de visión atribuibles a la diabetes, el edema macular es la más importante. Durante muchos años el tratamiento estándar consistía en la fotocoagulación focal con láser en la región macular. Los resultados del tratamiento con láser, limitados por otro lado, han impulsado el desarrollo de otros tratamientos, como el uso de esteroides de forma periocular o intraocular, que conseguían reducir la permeabilidad vascular, aunque de manera transitoria y con efectos adversos indeseables, como la elevación de la presión intraocular y la progresión de la catarata. Un tratamiento más reciente y prometedor consiste en bloquear el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). El fundamento de este tratamiento reside en que el VEGF desempeña un papel muy importante en la patogenia del edema macular y en otras patologías vasculares retinianas. Se han encontrado niveles elevados de VEGF en el vítreo de pacientes con retinopatía diabética. Los tres tratamientos anti-VEGF disponibles de uso intraocular son: bevacizumab, ranibizumab y pegaptanib sodium.

### **Medidas terapéutica en el restablecimiento de la agudeza visual en pacientes con retinopatía diabética avanzada con edema<sup>38</sup>.**

La complicación oftalmológica más grave de la diabetes mellitus es la retinopatía diabética, cuya prevalencia alcanza 40%; y el tratamiento, a base de Bevacizumab, ranibizumab y triamcinolona; mejora la agudeza visual.

**David Isaac Bautista Crescencio y Colaboradores**, realizó una revisión documental con el objetivo de identificar la mejoría de la agudeza visual en pacientes con retinopatía diabética y edema sometidos a los nuevos manejos terapéuticos con fármacos.

El material y método usado fue mediante una revisión bibliográfica buscada en el Index Medicus, sobre el tratamiento actual de la Retinopatía diabética, donde se emplearon dichos medicamentos; se compararon los resultados medidos en agudeza visual y con tomografía óptica, se seleccionaron los artículos completos

para este estudio y se describieron mediante tablas y gráficas empleando números absolutos y relativos.

En los resultados encontraron: Se revisaron 12 artículos y se seleccionaron 5, que evaluaron pacientes con edad promedio de 20 a 62 años y rango de ojos de 20 a 85; cuya agudeza visual desembocaron en 4 tratamientos de 0.3 Long Mar, y los resultados de la tomografía óptica, se observó Bevacizumab intravítreo en retinopatía diabética avanzada, 387 um antes y 275.7 um, en 6 meses; eficacia y seguridad del Bevacizumab en las diferentes retinopatías retinianas con 485 um antes y 385 um después en 3 meses entre otros. Por medicamentos el ranibizumab tuvo un promedio de 0.1 en mejoría de la agudeza visual asimismo con el espesor de la retina que fue de -102.5 con triamcinolona. Concluyendo que no existen grandes diferencias por fármacos utilizados en la retinopatía diabética se necesitan estudios más amplios para tener una mayor certeza.

Los fármacos utilizados en la retinopatía diabética mostraron buenos resultados. Sin embargo, habría que ser estudios más amplios y homogéneos tanto en el tiempo como en el número de ojos para tener una mayor certeza y realizar inferencias entre esos fármacos; aun así, la literatura científica actual es semejante a la revisión bibliográfica realizada en nuestra investigación.

### **Tratamiento con Bevacizumab intravítreo con la Retinopatía Diabética Proliferativa Complicada por Hemorragia vítrea<sup>39</sup>**

**Spaide, Richard F y Colaboradores**, realizó un estudio con el propósito de informar la respuesta de agudeza visual y anatómica a corto plazo después de la inyección intravítrea de Bevacizumab (Avastin, en pacientes con retinopatía diabética Proliferativa complicada por hemorragia vítrea. El métodos: Dos pacientes con hemorragia vítrea debida a la retinopatía diabética Proliferativa fueron tratados con al menos una inyección intravítrea de Bevacizumab 1,25 mg en 0,05 ml. Los pacientes se sometieron a la prueba de agudeza visual de Snellen, examen oftalmoscópico y angiografía con fluoresceína al inicio del estudio y visitas de seguimiento.

Resultados: Ambos pacientes tenían retinopatía diabética Proliferativa con hemorragia vítrea lo suficientemente extensa como para evitar la fotocoagulación panretinal. Después de la inyección intravítrea de Bevacizumab, ambos pacientes experimentaron mejoría en la agudeza visual a partir de la primera semana. A 1 mes de seguimiento, un paciente tenía 2 líneas de mejora en la agudeza visual y las otras 5 líneas. Cada paciente tuvo una regresión de neovascularización retiniana al mes de seguimiento. Se administró una inyección repetida a un paciente en el seguimiento de 1 mes debido a una ligera fuga de la neovascularización del nervio, y al otro paciente a los 3 meses porque la neovascularización retiniana mostró signos tempranos de reperfusión. La hemorragia vítrea en cada paciente mostró resolución parcial a la semana y regresión casi completa a 1 mes. No se observaron eventos adversos en ninguno de los pacientes.

Concluyendo que los resultados iniciales del tratamiento de pacientes con hemorragia vítrea y retinopatía diabética Proliferativa no revelaron ningún problema de seguridad a corto plazo. El Bevacizumab intravítreo produjo una marcada regresión de la neovascularización y una resolución rápida de la hemorragia vítrea. Los resultados favorables a corto plazo sugieren que se necesitan más estudios en un grupo más grande de pacientes.

## VI. Edema Macular Diabético

### Definición y patogenia<sup>40,41</sup>

Los mecanismos fisiopatogénicos son los mismos de la Retinopatía Diabética

#### Clasificación

- I. Edema Macular: se define al engrosamiento retiniano o exudado duro a 1 Diámetro de Disco o menos
- II. Edema Macular Clínicamente Significativo: Es el edema que afecta o amenaza el centro de la mácula y por consiguiente la visión.

Presenta los siguientes criterios:

- Engrosamiento Retiniano a igual o menos de 500micras

- Exudado duro con engrosamiento retiniano adyacente a menos o igual de 500micras del centro de la macula
- Engrosamiento Retiniano mayor de 1 área de disco situada a menos o igual a 1 diámetro de disco del centro de la mácula.

Fijarse que la agudeza visual NO forma parte de la definición de edema macular y que ésta puede ir de 1.2 a percepción de luz (PL), ambas incluidas, y presentar EMCS.

### **Bevacizumab intravítreo primario para el Edema Macular Diabético<sup>42</sup>**

**J. Fernando Arévalo, MD y Colaboradores**, realizó un estudio con el objetivo de informar la respuesta de agudeza visual anatómica y mejor corregida (AVMC) a los 6 meses después de la etapa primaria Bevacizumab intravítreo en pacientes con edema macular diabético (DME).

El diseño fue con un estudio multicéntrico retrospectivo intervencionista en 6 centros de 6 países de pacientes con DME. Participantes: Revisaron los registros clínicos de 88 pacientes consecutivos (110 ojos) con DME. Setenta y ocho ojos de 64 pacientes consecutivos con un seguimiento mínimo de 6 meses y una edad media de 59.7 años 9.3 fueron incluidos en este análisis. Los pacientes fueron tratados con al menos una inyección intravítrea de 1,25 mg o 2,5 mg de Bevacizumab y se sometió a un estudio de Retinopatía Diabética (ETDRS, por sus siglas en inglés), prueba de BCVA, examen oftalmoscópico, tomografía de coherencia óptica (OCT) y angiografía con fluoresceína (FA) al inicio del estudio y visitas de seguimiento. El análisis de varianza de medidas repetidas se utilizó para comparar los valores medios.

Encontrando que el seguimiento medio fue de 6,31 0,81 meses (rango, 6 -9). Dieciséis (20.5%) ojos necesitaron una segunda inyección a una media de 13.8 semanas (rango, 4 -28) y 6 ojos necesitaron una tercera inyección (7.7%) a una media de 11.5semanas (rango, 5-20). La AVC media inicial fue de 0,87 (logaritmo del ángulo mínimo de resolución) y ella media de la MAVC fue 0.6, una diferencia que fue estadísticamente significativa (P0,0001). Análisis final de BCVA por

subgrupos demostraron que 32 (41.1%) ojos permanecieron estables, 43 (55.1%) mejoraron 2 líneas ETDRS de BCVA, y 3 (3.8%) disminuyeron 2 líneas ETDRS de BCVA. El grosor medio macular central al inicio del estudio por OCT fue 387.0 a 182.8 $\mu$  y disminuyó a una media de 275.7 a 108.3 $\mu$  al final del seguimiento (P0.0001). No ocular se observaron eventos adversos sistémicos.

Concluyendo que el Bevacizumab intravitreo primario a dosis de 1,25 a 2,5 mg parece proporcionar estabilidad que mejora en VA, OCT y FA en DME a los 6 meses. El seguimiento es aún corto para realizar un tratamiento específico; sin embargo, los resultados parecen prometedores.

### **Evaluación terapéutica del Bevacizumab intravitreo en el tratamiento del edema macular diabético difuso<sup>43</sup>**

**Karim Mohamed Noriega y Colaboradores.**, realizó un estudio con el objetivo de evaluar el cambio en la mejor agudeza visual corregida (MAVC), grosor macular central (GMC), fuga de líquido vascular (FLV) y presión intraocular (TIO) a 6 meses después del tratamiento con dosis única y posibilidad de re-inyección si cumple criterios y con opción de rescate con láser macular.

El resultado: Se incluyeron 74 ojos de 57 pacientes. La MAVC logró una ganancia media de 6.5 letras, estabilidad o mejoría en el 92.54% y mejoría en el 47.76% de los casos a los 6 meses. El GMC disminuyó una media de 72  $\mu$ m, con mejoría o estabilidad en el 95.08% y con mejoría en el 63.93% de los casos a los 6 meses. Con mejoría clínica y estadística significativa desde el primer mes y que se mantuvo así hasta por lo menos los 6 meses del estudio tanto en MAVC como para GMC. Lo anterior con poca cantidad de re-inyecciones; (media de 1.49). Sin modificaciones significativas en la TIO y sin EA significativos.

Concluyendo que el Bevacizumab intravitreo es efectivo y seguro al mejorar la MAVC y disminuir el GMC y la FLV de pacientes con EMD difuso, sin eventos adversos. Aparentemente más efectivo a lo publicado con láser macular, similar a la triamcinolona y de mucho menor costo que los otros antiangiogénicos. Debe ser considerada una herramienta terapéutica valiosa para el manejo del EMD difuso.

## **Meta análisis y revisión sobre el efecto del Bevacizumab en el edema macular diabético<sup>44</sup>**

**Sunali Goya y Colaboradores**, realizó un estudio meta análisis y revisión sobre el efecto del Bevacizumab en el Edema Macular Diabético. Las publicaciones pertinentes se identificaron a través de búsquedas sistemáticas de PUBMED y del Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados. Cambio en el grosor macular del subcampo central (CSMT) en  $\mu\text{m}$  y agudeza visual mejor corregida (MAVC) en log MAR equivalentes se extrajeron a las 6, 12 y 24 semanas, y los resultados se compararon entre los grupos que recibieron bevacizumab intravítreo (IVB), una combinación de IVB y acetónido de triamcinolona (IVT) intravítreo, y fotocoagulación con láser macular o grupos de control simulados.

En los resultados reportan, la diferencia de medias del resumen indicó una reducción estadísticamente significativa en CSMT a las 6 semanas cuando se trató con Bevacizumab en comparación con el control. El tratamiento con IVB, sin embargo, perdió importancia a las 12 semanas y 24 semanas. La diferencia de medias sumarias en BCVA para el grupo IVB en comparación con el control alcanzó significación solo a las 6 y 24 semanas. La terapia de combinación de IVB e IVT no produjo ninguna reducción significativa en CSMT o ganancia en la visión en comparación con el tratamiento con IVB solo en cualquier momento.

Concluyendo que los datos actuales sugieren que IVB es un tratamiento eficaz a corto plazo para el edema macular diabético, y que su eficacia disminuye después de 6 semanas. Se deben realizar más ensayos que exploren el papel terapéutico del Bevacizumabintravítreo en DME para definir el papel del Bevacizumab.

## **Terapia intravítrea de Bevacizumab para el edema macular Diabético difuso persistente<sup>45</sup>**

**Haritoglou, Christos, MD y Colaboradores**, realizó un estudio con el propósito: Evaluar la eficacia del Bevacizumab intravítreo para el tratamiento del edema macular diabético

Se trata de un trabajo con una serie prospectiva, consecutiva, no comparativa de casos incluyó 51 pacientes consecutivos (26 mujeres y 25 hombres, edad media, 64 años) con edema macular diabético difuso. Los criterios de inclusión se determinaron independientemente del tamaño del edema, el grosor de la retina, la agudeza visual, la edad, el control metabólico, el tipo de diabetes o los tratamientos previos más allá de un período de 6 meses. En cada visita, los pacientes se sometieron a un examen ocular completo, incluida la determinación de la agudeza visual mejor corregida, examen con lámpara de hendidura, medición de la presión intraocular, biomicroscopía estereoscópica de la mácula, medición del grosor de la retina mediante tomografía de coherencia óptica, angiografía con fluoresceína y fotografía de fondo. Después de obtener el consentimiento informado por escrito, todos los pacientes fueron tratados con una inyección de 0,05 ml que contenía 1,25 mg de Bevacizumab.

Los resultados encontrados: todos los pacientes completaron 6 semanas de seguimiento; 23 (45%) completaron 12 semanas de seguimiento. Dieciséis pacientes (70%) habían recibido al menos dos inyecciones intravítreas. Todos los pacientes habían sido sometidos a tratamientos previos, como la terapia láser focal (35%), la terapia con láser panretinal de dispersión completa (37%), la vitrectomía (12%) y la inyección intravítrea de triamcinolona (33%). El diámetro medio de la zona avascular foveal fue de 503  $\mu\text{m}$ , con un 49% con valores de  $> 500 \mu\text{m}$ . Al inicio del estudio, la agudeza visual media  $\pm$  DE fue de  $25.88 \pm 14.43$  letras ETDRS ( $0.86 \pm 0.38$  logMAR de letras de Snellen). El espesor medio de la retina central por tomografía de coherencia óptica  $\pm$  DE fue de  $501 \pm 163 \mu\text{m}$  (rango, 252-1,031  $\mu\text{m}$ ). La agudeza visual media  $\pm$  DE aumentó a  $0.75 \pm 0.37$  logMAR de las letras de Snellen a las 6 semanas después de la inyección ( $P = 0.001$ ), con alguna regresión

a  $0.84 \pm 0.41$  logMAR de las letras de Snellen después de 12 semanas. Los cambios en las cartas de ETDRS no fueron significativos durante el seguimiento. El grosor promedio de la retina  $\pm$  DE disminuyó a  $425 \pm 180 \mu\text{m}$  a las 2 semanas ( $P = 0.002$ ),  $416 \pm 180 \mu\text{m}$  a las 6 semanas ( $P = 0.001$ ) y  $377 \pm 117 \mu\text{m}$  a las 12 semanas ( $P = 0.001$ ). Los cambios en el grosor de la retina y la agudeza visual se correlacionaron débilmente ( $r = -0.480$  y  $P = 0.03$  a las 6 semanas;  $r = -0.462$  y  $P = 0.07$  a las 12 semanas). El aumento de la agudeza visual después de 6 semanas, según lo medido por los gráficos de ETDRS, podría predecirse mejor por la agudeza visual inicial. Ningún otro factor investigado, como la edad, el grosor de la tomografía de coherencia óptica o los tratamientos previos, fueron predictivos del aumento de la agudeza visual.

Concluyen que incluso en casos de edema macular diabético difuso que no responde a tratamientos previos, como fotocoagulación, inyección intravítrea de triamcinolona o vitrectomía, se puede observar mejoría de la agudeza visual y disminución del grosor de la retina después de la inyección intravítrea de bevacizumab. Aunque nuestro período de seguimiento fue demasiado corto para proporcionar recomendaciones de tratamiento específicas, los resultados a corto plazo fomentan más estudios prospectivos con diferentes grupos de tratamiento y un seguimiento más prolongado.

## **VII. Oclusión de Vena Central de Retina**

### **Patogenia de la Oclusión Venosa Retinal Central<sup>46</sup>**

La patogénesis de una OVRC sigue siendo controversial. Estudios histopatológicos han demostrado un trombo alrededor de la lamina cribrosa. Sin importar el verdadero mecanismo patogénico, las OVRC son invariablemente caracterizadas por algún grado de hipoxia retinal. La hipoxia retinal causa una sobre producción del VEGF. El VEGF es el mediador molecular clave de las 2 mayores complicaciones que resultan de una OVRC: edema macular y neovascularización intraocular. A pesar de numerosas terapias experimentales, actualmente no existe un tratamiento para el edema macular secundario a una OVRC. Nosotros



reportamos un estudio retrospectivo de una serie de 56 ojos con edema macular secundario a OVRC tratados con una o varias inyecciones intravítreas de 1.25 mg o 2.5 mg de bevacizumab.<sup>17</sup> En promedio los ojos fueron inyectados 10.6 meses después del desarrollo de una OVRC (rango, 1-108 meses). A un mes de la inyección inicial de Bevacizumab, se observaron mejorías tanto en la AVMC como en el GMC. Estos cambios significativos continuaron a lo largo de los 6 meses de seguimiento. A los 6 meses la AVMC basal mejoró de 1.42 (Snellen 20/526) a 1.15 (Snellen 20/282). A los 6 meses de seguimiento, 22 ojos (39%) se mantuvieron estables, 28 ojos (50%) mejoraron y 6 ojos (11%) empeoraron. A los 6 meses de seguimiento, la mejoría promedio fue de 2.7 líneas de AVMC, 12 (21%) ojos estaban con AVMC  $\geq$  20/40 y 29 (52%) estaban con AVMC  $\leq$  20/250. En comparación, ninguno de los ojos la AVMC basal era  $\geq$  20/40 y 33 (59%) ojos tenían AVMC basal  $\leq$  20/250. La neovascularización intraocular en todos los 12 pacientes quienes la tenían basalmente desaparecieron. A los 6 meses, el GMC basal medio se redujo de 568  $\mu$ m a 298  $\mu$ m. En promedio, los pacientes recibieron 2.1 inyecciones por ojo (rango 1 a 6). En total 40 (71%) ojos necesitaron por lo menos una inyección adicional. Veinticinco (45%) ojos requirieron una segunda inyección a una media de 9.3 semanas (rango, 4-32), 10 (18%) ojos necesitaron una tercera a una media de 6 semanas, 3 (5%) ojos necesitaron una cuarta inyección a una media de 6 semanas, un ojo (2%) necesitó una quinta inyección y otro (2%) requirió una sexta inyección. Veintinueve ojos fueron inyectados con 1.25 mg de Bevacizumab mientras 27 ojos fueron inyectados con 2.5 mg de Bevacizumab. Las características basales entre los 2 grupos eran muy similares. No se reportó diferencias estadísticamente significativas entre los 2 grupos con respecto a los resultados anatómicos o funcionales. Además el número de inyecciones o el tiempo de re-inyección tampoco fueron diferente entre ambos grupos. Veintiseis ojos (46%) fueron tratados previamente infructuosamente. Estos tratamientos incluyeron vitrectomía pars plana con neurotomía óptica radial en 6 ojos e inyección de triamcinolona intravítrea en 20 ojos. La AVMC basal en ojos previamente tratados mejoró de logMAR 1.42 (Snellen 20/526) a 1.30 (Snellen 20/400) a los 6 meses. La

AVMC basal en ojos sin tratamiento previo mejoró de logMAR 1.42 (Snellen 20/526) a 1.03 (Snellen 20/214) a los 6 meses. El GMC basal se redujo de 581  $\mu\text{m}$  en ojos previamente tratados a 316  $\mu\text{m}$  a los 6 meses. En ojos sin tratamiento previo el GMC basal se redujo de 582  $\mu\text{m}$  a 279  $\mu\text{m}$  a los 6 meses.

### **Bevacizumb intravítreo en la enfermedad oclusiva venosa retiniana<sup>47</sup>**

#### **Oclusión de Vena Central de Retina y Oclusión de Rama de Vena de Retina**

La oclusión de vena retiniana engloba los conceptos de oclusión de vena central de la retina (OVCR) y oclusión de rama venosa retiniana (ORVR). Esta patología es la segunda causa más frecuente de baja visión debida a enfermedad vascular retiniana, después de la diabetes. La oclusión de rama venosa es de dos a tres veces más frecuente que la central. Generalmente se produce por la formación intraluminal de un trombo aunque pueden existir otras causas como compresión externa o alteraciones de la pared vascular, como las vasculitis.

Las causas fundamentales de disminución de la agudeza visual (AV) en la OVCR y en la ORVR son el edema macular y la isquemia retiniana. El tratamiento del edema macular secundario a obstrucciones venosas está en continua discusión.

En el edema macular secundario a OVCR no hay ningún tratamiento que haya demostrado mejorar la AV de forma significativa. En cambio, la fotocoagulación con láser se presenta como la única terapia basada en la evidencia, mediante un ensayo clínico aleatorizado, para el tratamiento del edema macular secundario a oclusiones de rama venosa. La triamcinolona intravítrea también ha sido utilizada para el tratamiento de esta patología. Sin embargo los beneficios de la triamcinolona han sido discutidos debido a la alta tasa de cataratas subcapsulares posteriores y de presiones oculares elevadas y glaucomas.

El bevacizumab es un fármaco que inhibe el efecto del factor de crecimiento del endotelio vascular. En nuestro país está aprobado como terapia del adenocarcinoma de colon metastásico y se prescribe para el tratamiento de varias patologías oculares en forma de «uso compasivo». Actualmente se está

proponiendo como alternativa terapéutica para el tratamiento del EM por enfermedad venosa obstructiva.

**Alonso Plasencia y Colaboradores**, realizó un estudio con el objetivo de este trabajo es describir la epidemiología de esta entidad y nuestra experiencia en el tratamiento del EM por obstrucciones venosas con bevacizumab.

Objetivo: Estudiar la epidemiología de las oclusiones de vena de la retina (OVR) tanto de la oclusión de la vena central de la retina (OVCR) como de la oclusión de rama venosa retiniana (ORVR) y analizar los resultados a corto plazo del tratamiento de esta patología con bevacizumab intravítreo.

Material y método: Estudio retrospectivo de pacientes con OVCR y ORVR, en los que realizamos un análisis de las siguientes variables: edad, sexo, patologías generales, hábito tabáquico y clínica de debut del caso (agudeza visual, edema macular presente o ausente y espesor macular central medido con tomografía de coherencia óptica (OCT)).

Resultados: Encontramos 21 pacientes con una edad media de 53,7 años, con igual proporción hombres /mujeres. El 68,18% eran hipertensos arteriales, el 22,73% eran diabéticos tipo 2, el 36,36% eran fumadores y el 45,45% eran dislipémicos. La AV media de presentación fue de 0,22 y el espesor retiniano medio fue de 483,36 micras. El tiempo de seguimiento medio fue de 7,9 meses. Además analizamos los nueve pacientes con OVR tratadas con bevacizumab en nuestro servicio, éstos mejoraron la AV en 0,33 en las ORVR y 0,29 en las OVCR y el espesor por OCT disminuyó 436,83 micras en la ORVR y 289 micras en OVCR. No hubo complicaciones asociadas a estas inyecciones.

Conclusión: En pacientes con OVR encontramos que los factores de riesgo cardiovasculares están presentes en un alto porcentaje de los casos. Este estudio retrospectivo sugiere que las inyecciones intravítreas de bevacizumab pueden ser una alternativa eficaz y segura en el tratamiento de esta patología aunque se necesitan estudios prospectivos aleatorios que midan los resultados a más largo plazo.

### **Clasificación de Oclusión de Rama de Vena de Retina<sup>48</sup>**

Se ha observado que, entre los pacientes que desarrollaron OVCR y que presentan edad arriba de los 50 años, el 50% al 70% tiene asociado hipertensión, enfermedades cardiovasculares o diabetes mellitus. Aproximadamente en el 10% de casos existe una oclusión semejante en el ojo contralateral.

La fisiopatología se ha estudiado múltiples teorías para encontrar el origen de esta entidad. Klein y Olwin crearon tres hipótesis: 1) El resultado de una compresión externa sobre la vena, 2) enfermedad primaria de las venas como una vasculitis y 3) una trombosis. Green y cols. estudiaron 29 ojos enucleados y encontraron que el probable mecanismo fisiopatológico pudiera ser la compresión de la vena por la arteria a nivel de la lámina cribosa que produce turbulencia, agregación plaquetaria y por lo mismo, formación de trombos.<sup>6</sup> Las plaquetas y el endotelio vascular generan derivados de las prostaglandinas que presentan efectos farmacológicos opuestos. Las plaquetas en el sitio afectado liberan tromboxano A<sub>2</sub>, que actúa como agregante plaquetario y vasoconstrictor. Por el contrario, el endotelio afectado genera prostaciclina que tiene el efecto opuesto. Ambas sustancias provienen de la misma vía metabólica, siendo la sustancia común el ácido araquidónico y la interacción de ambos mecanismos en los cuadros oclusivos viene a nulificar el potencial beneficio de la prostaciclina. Otra teoría es el aumento en la agregabilidad de los eritrocitos e incremento del hematocrito, donde en un estudio el 50% de los pacientes tenían alterado estos exámenes, por lo que se concluyó que éstos, al alterarse, pueden predecir el agravamiento en estos pacientes.

Tipos clínicos:

Se han descrito dos diferentes tipos de OVCR de acuerdo a las características clínicas, clasificándose de forma más apropiada en perfundida y no perfundida. May y cols. y Magargal y cols. enfatizaron que la no perfundida es un importante precursor a desarrollar neovascularización del iris. En estos grupos es importante realizar fluorangiografía para determinar la presencia de no perfusión. En el estudio de la OVCR se definió que los hallazgos de la fluorangiografía de más de 10 diámetros papilares de no perfusión puede preceder a la neovascularización del

segmento anterior. Basados en este estudio, dos terceras partes puede clasificarse como no isquémica y una tercera parte en isquémica o no perfundida. Los casos de OVCR con gran porcentaje de no perfusión, en dos terceras partes desarrollan complicaciones de neovascularización. La neovascularización del iris raramente se presenta en la perfundida. En el estudio de la OVCR se encontró que el 83% fueron de perfusión indeterminada, eventualmente demostrada por la isquemia o el desarrollo de la neovascularización antes de determinar el grado de perfusión.

### **Patogenia de la Oclusión Venosa<sup>49</sup>**

La oclusión de la vena central de la retina (OVCR) como causa relativamente común de pérdida visual, ocupa el segundo lugar en desórdenes vasculares después de la retinopatía diabética. La OVCR puede provocar disminución en la agudeza visual unilateral debido al desarrollo de hemorragia vítrea, edema e isquemia retinianos. Las dos complicaciones más frecuentes de la OVCR son el edema macular y el glaucoma neovascular. Existen dos tipos de OVCR: isquémica y no-isquémica. Casi 20% de los casos pertenecen a la variedad isquémica al momento de la presentación, alrededor de 10% de los casos de la variedad no isquémica eventualmente se transforman en una variedad isquémica. En la categoría de no-isquémica, 48% de los pacientes tienden a una completa resolución y la neovascularización del segmento anterior es rara. Pero en el grupo de la variedad isquémica el pronóstico de la agudeza visual es pobre, sólo 10% de los pacientes obtienen una agudeza visual final mejor de 20/400 y existe una alta incidencia de neovascularización en el iris (por arriba de 60%). La no perfusión capilar y la isquemia de la retina se desarrollan en 34% de los pacientes con OVCR. La neovascularización del iris y el glaucoma neovascular pueden ocurrir en 45 a 85% de la variedad isquémica de OVCR y 5% de la variedad no isquémica. La hipertensión y el glaucoma neovascular se han asociado con la OVCR, siendo 50 a 70% de los pacientes los que desarrollan hipertensión ocular y 40% glaucoma. La patogénesis de la OVCR no se ha establecido. La formación de un trombo a nivel de la lámina cribosa puede ser un evento primario o secundario en la OVCR. La variedad no-isquémica de la OVCR puede ser secundaria a la obstrucción de la

vena central de la retina y la variedad isquémica puede ser causada por una obstrucción tanto de la vena como de la arteria central de la retina. Actualmente no hay un tratamiento efectivo para la OVRC. La panfotocoagulación con láser puede reducir las complicaciones de la neovascularización asociada con OVCR. El tratamiento del edema macular en rejilla ha demostrado disminuir el edema pero no mejora la agudeza visual en pacientes con OVCR y edema macular persistente. La anastomosis coriorretiniana con utilización de fotocoagulación con láser de alta intensidad es una técnica que se ha asociado con mejoría clínica en un tercio de los ojos tratados, creando una anastomosis funcional y previniendo el viraje a una categoría isquémica, sin embargo, este procedimiento presenta un alto rango de complicaciones como hemorragias, oclusión de rama venosa, fibrosis, desprendimiento de retina traccional, hemorragia vítrea y neovascularización coroidea. La neurotomía óptica radiada es un método que ofrece una descompresión mecánica basada en la hipótesis de un síndrome compartamental reportando una mejoría visual de 3 líneas de visión en 63% de los casos. Siendo el glaucoma neovascular secundario a los mecanismos involucrados en el desarrollo de la angiogénesis una de las principales complicaciones y la más temida de la OVCR, actualmente se están desarrollando tratamientos que bloquean la cascada de la angiogénesis en diferentes pasos para proveer un manejo exitoso de enfermedades involucradas con los procesos de neovascularización como lo pueden ser la DMRE, la retinopatía diabética, etc. La neovascularización, o angiogénesis, está controlada por inductores e inhibidores que modulan la formación y regresión de los vasos anormales. Los factores que se han asociado con la promoción de la neovascularización son el factor de crecimiento endotelial A (VEGF-A, producido por el cromosoma 6 y del que existen 6 isoformas (121, 165, 189, 145, 183 y 206), factor básico de crecimiento de fibroblastos, angioproteínas, factor de crecimiento transformante alfa y beta, factor de crecimiento de tejido conectivo e interleucina 8; los factores que inhiben este proceso son el factor derivado del epitelio pigmentario, la angioestatina y la endostatina. La vasodilatación inicial de los vasos sanguíneos existentes ocurre por el incremento de la permeabilidad vascular mediada por

VEGF-A. La invasión de las células endoteliales, su migración y el desarrollo de nuevos vasos son dependientes de la degradación de la matriz extracelular mediada por metaloproteinasas y activador de plasminógeno tipo uroquinasa, así como de integrinas. Las células endoteliales de los neovasos sintetizan una nueva membrana basal, se forma un recubrimiento con pericitos y pequeñas células musculares; la estabilización está mediada por el factor de crecimiento derivado de plaquetas. El Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el VEGF. Fue desarrollado inicialmente como terapia intravenosa para pacientes con cáncer colorectal. El bevacizumab limita la interacción del VEGF con sus receptores en la superficie de las células endoteliales, inhibiendo la proliferación de éstas, dando como resultado una actividad antiangiogénica. Por lo tanto, disminuye el aporte sanguíneo de los tumores al disminuir la densidad, el diámetro y la permeabilidad vascular. Las reacciones adversas más comúnmente observadas en la aplicación de bevacizumab sistémico son elevación moderada de la presión arterial, que es fácilmente controlable con medicación antihipertensiva, eventos tromboembólicos y alteraciones gastrointestinales. El avance más importante de la terapia con bevacizumab es su uso intravítreo para la DMRE exudativa. La dosis utilizada en la aplicación intravítrea va de 1.0 a 1.25 mg por 0.05 ml. Tiene una vida media intravítrea de entre 8 y 12 semanas, lo que representa una ventaja para su aplicación. En las oclusiones venosas existe un aumento en los niveles intravítreos del factor de crecimiento endotelial vascular, sobre todo en aquellos casos asociados con neovascularización. Actualmente se ha demostrado que la inhibición del VEGF mediante anticuerpos monoclonales ha disminuido la neovascularización del iris en modelos animales de oclusión de vena central de la retina. Debido a que el Bevacizumab inhibe la proliferación de nuevas células endoteliales, se supone que existe una mejoría en la función de la barrera hematorretiniana que mejora el estado anatómico y funcional de los pacientes con oclusión de la vena central de la retina al disminuir el edema macular.

### **Bevacizumab intravítreo en edema macular secundario a oclusión de vena central de retina<sup>49</sup>**

**El Dr. Arthur Levine Berebichez y Colaboradores**, realizó un estudio con el objetivo de determinar la evolución del edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina posterior a la aplicación intravítrea de Bevacizumab. El material y métodos: Se realizó un estudio prospectivo, experimental, longitudinal, de serie de casos. Resultados: Se inyectaron 23 ojos. La edad promedio fue de 65 años. El promedio del grosor macular pretratamiento fue de 649 $\mu$ , la máxima reducción del grosor macular fue al mes postratamiento de 308 $\mu$ , se observó regresión en el grosor macular llegando a ser igual al grosor pretratamiento a los 4 meses de seguimiento registrándose un grosor macular de 640 $\mu$ . De todos los pacientes, 65% presentó edema macular recidivante, y 40% recibió una segunda dosis. En el grupo de pacientes retratados el promedio del grosor macular antes de la segunda aplicación fue de 571 $\mu$  con una máxima reducción del grosor macular al mes después de la reinyección con un promedio de 257 $\mu$ . Concluyendo que el uso de Bevacizumab intravítreo favorece la disminución del edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina suponiendo una estabilización temporal en la función de la barrera hematorretiniana.

### **Trombosis de la vena central de la retina, el Bevacizumab precoz mejora la visión<sup>50</sup>**

**Francisco Sánchez Waisen y Colaboradores**, realizó un ensayo controlado con placebo mostró que la agudeza visual mejoró significativamente en pacientes con oclusión de la vena central de la retina (OVCR) y edema macular, que fueron tratados con bevacizumab antes de 6 meses del inicio del cuadro. Los resultados, presentados en el 12<sup>a</sup> Congreso EURETINA celebrado en Milán, subrayan la importancia de un tratamiento temprano.

La OVCR es la segunda retinopatía vascular más común y tiene un pronóstico pobre. Los pacientes suelen presentar una mala agudeza visual y con frecuencia desarrollan edema macular que puede causar daños permanentes en la retina y pérdida irreversible de visión.



El estudio con un seguimiento de 1 año incluyó a 60 pacientes que fueron diagnosticados con OVCR en los últimos 6 meses. Los pacientes no habían sido tratados por OVCR y tenían edema macular de más de 300 micras de diámetro. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir inyecciones intravítreas de bevacizumab o inyecciones simuladas cada 6 semanas durante 6 meses. Durante los siguientes 6 meses, todos los pacientes recibieron inyecciones de bevacizumab cada 6 semanas.

A los 6 meses, el 60% de los pacientes en el grupo de bevacizumab tuvieron una ganancia de agudeza visual de 15 o más letras ETDRS desde el inicio del estudio, mientras que sólo el 20% de los del grupo de placebo tuvieron esta mejoría. A los 12 meses, el 60% de los pacientes en el grupo de bevacizumab tuvieron una ganancia de agudeza visual de 15 o más letras ETDRS, mientras que sólo el 33% en el grupo de tratamiento simulado/bevacizumab consiguió estos resultados. En otras palabras, el retraso del tratamiento con bevacizumab en 6 meses reduce la eficacia del tratamiento.

No hubo diferencia en el espesor central de la retina a las 48 semanas entre los dos grupos; la disminución media fue de aproximadamente 400 micras.

No se observaron eventos adversos graves, no hubo casos de endoftalmitis, desgarro de retina ni desprendimiento de retina.

Un mensaje importante de este estudio es que el tratamiento temprano del edema macular en la OVCR es esencial para optimizar el resultado visual

### **IX. Oclusión de Rama de Vena de Retina<sup>51</sup>**

En un modelo felino, se indujeron oclusiones retinales venosas por medio de diatermia a las venas retinales. Como resultado se desencadenó la isquemia retinal a partir del punto de oclusión. Se demostró que la hipoxia es uno de los estimulantes más potentes para la secreción del VEGF. Noma y colegas reportaron que en humanos, los niveles acuosos del VEGF se correlacionan con el grado de isquemia retinal y la severidad del edema macular en las OVRR. En nuestro estudio retrospectivo, se incluyeron 45 pacientes con edema macular secundario a OVRR

con al menos 6 meses de seguimiento. El seguimiento promedio fue de 35.2 semanas. Los ojos fueron inyectados en promedio 26.1 meses después del diagnóstico. Veinticuatro ojos fueron inyectados con 1.25 mg de bevacizumab y 21 ojos fueron tratados con 2.5 mg de bevacizumab. Al comparar los efectos de la dosis de 1.25 mg con la de 2.5 mg, observamos que no hubo diferencia tanto en los resultados anatómicos como funcionales. Tampoco hubo diferencia entre los 2 grupos con respecto al número de inyecciones o el tiempo de re-inyección. A un mes de la inyección inicial observamos mejoría anatómica y funcional. Estos cambios se mantuvieron durante el transcurso de los 6 meses de estudio. En el grupo de 1.25 mg, la AVMC basal de logMAR 1.1 (Snellen 20/252) a 0.59 (Snellen 20/78) a los 6 meses. En el grupo de 2.5 mg, la AVMC basal logMAR de 1.1 (Snellen 20/252) mejoró a 0.62 (Snellen 20/83) a los 6 meses. En vista de que no hubo diferencias entre ambas dosis, se combinaron los grupos y al último seguimiento, 15 (33%) ojos se mantuvieron estables, 30 (67%) ojos tuvieron una mejoría, ningún ojo tuvo pérdida de  $\geq 3$  líneas de visión. A los 6 meses, la ganancia promedio fue de 4.8 líneas de AVMC, 13 (28.9%) ojos tenían una AVMC  $\geq 20/40$  y solo 8 (22.8%) tenían una AVMC  $\leq 20/200$ . La neovascularización intraocular desapareció en todos los 6 ojos en que estaba presente en el examen basal. El GMC basal disminuyó de 425  $\mu\text{m}$  a 259  $\mu\text{m}$  a los 6 meses. En promedio los pacientes fueron inyectados 1.7 veces por ojo. Veinte (44%) ojos necesitaron de al menos una inyección adicional. Doce (27%) ojos no necesitaron una segunda inyección a una media de 8.6 semanas, 4 (9%) ojos necesitaron una tercera inyección a una media de 6 semanas, 3 (7%) necesitaron una cuarta inyección a una media de 6 semanas y finalmente un (5%) ojo necesitó de una quinta inyección. En vista de que 16 de estos pacientes habían sido tratados previamente con vitrectomía, esteroides intravítreos o fotocoagulación macular se estudiaron los ojos previamente tratados y los ojos sin previo tratamiento. La AVMC basal en ojos con tratamiento previo mejoró de logMAR 1.02 (Snellen 20/209) a 0.77 (Snellen 20/118) a los 6 meses. La AVMC basal en ojos sin tratamiento previo mejoró de logMAR 1.16 (Snellen 20/289) a 0.61 (Snellen 20/81) a los 6 meses. En ojos previamente tratados, el GMC basal disminuyó de 387  $\mu\text{m}$  a

287  $\mu\text{m}$  a los 6 meses. En ojos sin tratamiento previo, el GMC basal disminuyó de 449  $\mu\text{m}$  a 253  $\mu\text{m}$  a los 6 meses.

## **X. Complicaciones de la Retina Vascular Retiniana**

### **Complicaciones de las Enfermedades Vasculares Retinales<sup>52</sup>.**

La RD progresa desde una forma leve, no proliferativa, caracterizada por el incremento en la permeabilidad vascular, a formas moderadas o severas no proliferativas caracterizadas por cierre vascular y, finalmente, a formas proliferativas caracterizadas por el crecimiento de nuevos vasos en la retina y parte posterior del vítreo.

El glaucoma neovascular ocurre por la aparición de nuevos vasos a nivel del iris y del ángulo de la cámara anterior. El estímulo desencadenante es una hipoxia severa a nivel de la retina acompañada de cierre capilar. La invasión de la cámara anterior por una membrana fibrovascular inicialmente obstruye el flujo de salida del humor acuoso, y posteriormente se desencadena un cierre progresivo angular mediante sinequias, lo que oblitera el trabéculo.

El glaucoma neovascular es una de las complicaciones más devastadoras en el paciente diabético, en especial aquellos con una retinopatía diabética proliferativa.

El **Dr. Rafael Castañeda** realizó un estudio con el objetivo de conocer la prevalencia del Glaucoma Neovascular en pacientes diabéticos con indicación de Vitrectomía.

Uso como método una revisión retrospectiva de 130 expedientes de pacientes diabéticos vitrectomizados en el periodo de octubre de 2004 a octubre de 2005.

Resultados. Se encontró una prevalencia de glaucoma neovascular en pacientes diabéticos vitrectomizados de 3.8%.

Concluyendo que la prevalencia de glaucoma neovascular para nuestra población con una retinopatía diabética proliferativa que requiere de vitrectomía es de 3.8%.

En general estos pacientes tienen una retinopatía diabética de difícil control y un mal control metabólico.

### **Glaucoma Neovascular<sup>53</sup>**

Actualmente se considera al Glaucoma como una neuropatía óptica, bilateral, crónica, multifactorial, caracterizada por un cuadro específico de lesión de la cabeza del nervio óptico y del campo visual, que representa un final común de diferentes condiciones que pueden afectar al ojo, como el incremento de la presión intraocular aunque no necesariamente, la isquemia, y la cascada de eventos bioquímicos que provocan daño y muerte celular en individuos con un mensaje genético. Actualmente se considera al Glaucoma como una neuropatía óptica, bilateral, crónica, multifactorial, caracterizada por un cuadro específico de lesión de la cabeza del nervio óptico y del campo visual, que representa un final común de diferentes condiciones que pueden afectar al ojo, como el incremento de la presión intraocular aunque no necesariamente, la isquemia, y la cascada de eventos bioquímicos que provocan daño y muerte celular en individuos con un mensaje genético. Actualmente se considera al Glaucoma como una neuropatía óptica, bilateral, crónica, multifactorial, caracterizada por un cuadro específico de lesión de la cabeza del nervio óptico y del campo visual, que representa un final común de diferentes condiciones que pueden afectar al ojo, como el incremento de la presión intraocular aunque no necesariamente, la isquemia, y la cascada de eventos bioquímicos que provocan daño y muerte celular en individuos con un mensaje genético preestablecido.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2000, refleja con marcada claridad las tendencias de ceguera global por glaucoma en regiones del mundo y precisa además el número de países y aproximado de personas ciegas expresadas en abrumadoras cifras de millones. Cuba no está exenta de esta problemática mundial y en nuestra provincia se observa un notable incremento en los últimos tiempos del número de pacientes glaucomatosos.

La **Dr. Matilde Landin Sori y Colaboradores**, realizaron un estudio con el objetivo de describir el comportamiento clínico epidemiológico del glaucoma Neovascular en el servicio de Glaucoma del Centro Oftalmológico Carlos J. Finlay de la provincia de Camaguey.

Usaron como método realizando un estudio descriptivo, longitudinal y retrospectivo. El universo estuvo constituido por sesenta pacientes y la muestra lo representaban por cincuenta y dos de ellos. Obteniendo los siguientes resultados: Se encontraron un total de cincuenta y dos pacientes con glaucoma Neovascular. Predominaron el grupo de edades de más de 60 años, el sexo masculino y la raza blanca. Y el principal antecedente patológico personal fue la Diabetes Mellitus predominó en 26 casos para un (50%) seguida de la Hipertensión Arterial en 11 casos para un (21.15%), y de la Cardiopatía Isquémica en 3 casos (5.77%); y como antecedente patológico ocular, la Retinopatía Diabética se presentó en 26 casos para un (50%) seguido de la Trombosis de la Vena Central de la Retina en 10 casos (19.23%) y el Trauma Ocular en 6 casos (11.54%). Todos los casos presentaban disminución de la agudeza visual (100%) y sólo 32 presentaban dolor (61.54%), ningún caso era asintomático.

Concluyendo que el glaucoma Neovascular ocupa un lugar importante dentro de la oftalmología, si se tiene en cuenta sus fatales consecuencias oculares, se expone la descripción de sus características

#### **.Ceguera por Obstrucción Vascular Retiniana<sup>54</sup>**

Los pacientes con OVCR presentan disminución de la agudeza visual (AV) debido a la aparición de edema macular persistente, isquemia macular y/o por el desarrollo de un glaucoma neovascular. El edema puede variar desde un leve engrosamiento retiniano hasta un claro edema macular quístico. Las opciones de tratamiento son escasas y el pronóstico pobre. Según The Central Vein Occlusion Study, cerca de la mitad de los pacientes con AV de 20/50 o peor al inicio tendrán esa misma visión o peor al final de los siguientes tres años. Un 80% aproximadamente de los ojos con AV de entre 20/50 y 20/200 no sufrirán modificaciones o empeorarán la visión. De media, la AV no se modificará en el 48% de los ojos, mejorará en un 24% y empeorará en un 9% de casos<sup>3</sup>. En el desarrollo del edema macular después de una OVCR influyen no sólo los cambios hidrodinámicos derivados de la obstrucción, sino también los mediadores químicos liberados, tales como el VEGF.

### **Hemorragia Vítreo Persistente<sup>55</sup>**

La existencia de una hemorragia en la cavidad vítrea suele ser consecuencia del sangrado de una o varias proliferaciones neovasculares. Es una de las indicaciones más frecuentes de cirugía de vítreo y retina en el paciente diabético. Clínicamente cursa con la aparición súbita de una mancha oscura en la visión, más o menos densa, la cual puede oscilar entre la percepción de cuerpos flotantes y la pérdida grave de la agudeza visual. En algunos casos, el paciente percibe 7 en su visión el color rojo de la hemorragia. El diagnóstico clínico se realiza, sobre todo, mediante anamnesis y exploración con la lámpara de hendidura y el oftalmoscopio indirecto. La ecografía es el método diagnóstico complementario más útil y recomendable cuando la hemorragia es densa para valorar la existencia de otras lesiones asociadas. Los factores que básicamente influyen en la decisión terapéutica son el grado de gravedad de la hemorragia (densidad), su localización anatómica, otras complicaciones oculares asociadas (proliferaciones, tracciones, edema macular o desprendimiento de retina), el estado del ojo contralateral y algunos datos de la anamnesis (episodios previos, antecedente de panfotocoagulación o de cirugía de vítreo y retina reciente y estado general del paciente). En líneas generales, el tratamiento frente a una hemorragia vítrea densa en un paciente diabético, con complicaciones asociadas constatables en la ecografía, es la vitrectomía vía pars plana sin demora.

### **Angiogénicos Previtrectomía<sup>56</sup>**

A pesar del gran avance del instrumental y la técnica quirúrgica de la vitrectomía para la retinopatía diabética proliferativa (RDP), la hemorragia vítrea sigue siendo una complicación creciente intra y postoperatoria. Quedó demostrada la presencia de altos niveles de ciertas sustancias como el Factor Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF) y el Factor de Crecimiento Tumoral Beta (TGF beta) intravítreos en pacientes con RDP, factores que a su vez generan una regulación en positivo del factor de crecimiento del tejido conectivo (CTGF), siendo profibrogénico, estimulando la proliferación de fibroblastos, la adhesión celular y la producción de membranas preretinales.

El uso de antiangiogénicos intravítreos 7 días antes de la vitrectomía diabética resulta eficaz y segura, ya que como ejemplo, aún dosis menores de 1.25 mg de Bevacizumab intravítrea suprime el nivel del VEGF vítreo a niveles indetectables; pero debemos tener en cuenta que como NO reducen significativamente los niveles de CTGF, pueden producir un desequilibrio entre ambos factores, generando un cambio de la angiogénesis hacia la fibrosis y pudiendo traer otras complicaciones en determinados casos.

El uso de antiangiogénico intravítreos previtrectomía diabética facilita la cirugía, disminuye el sangrado intraoperatorio, previene el resangrado posoperatorio, y acelera la resolución de la hemorragia vítrea. Pero no debemos olvidar los posibles efectos adversos secundarios a la contracción de las membranas fibrovasculares, con el riesgo de desarrollo o progresión de un desprendimiento de retina traccional al corto tiempo de realizarse la inyección intravítrea del antiangiogénico.

Puntos consensuados:

- 1- Tipo de antiangiogénico a utilizar: en estos casos, NINGUNO de los antiangiogénicos aprobados para el uso oftalmológico lo está para esta indicación. Sin embargo, hay un gran respaldo en la literatura mundial. Por la relación beneficio/costo, el antiangiogénico más utilizado es el Bevacizumab intravítreo (AVASTIN) en dosis de 1.25 mg.
- 2- El tiempo entre la aplicación de la inyección intravítrea de antiangiogénico y la vitrectomía: dependerá del caso a tratar.
  - a. CASOS SIMPLES: se indica una aplicación intravítrea de antiangiogénico 7 días previos a la vitrectomía diabética.
  - b. CASOS COMPLEJOS: aquellos casos con riesgo de progresión de desprendimiento de retina traccional que afecte el área macular, la cirugía debe realizarse más precozmente, a los 4 días de la aplicación intravítrea de antiangiogénico.

## XI. Efectos adversos del uso intravítreo de Bevacizumab<sup>57</sup>

En un registro de efectos adversos sobre 7.113 inyecciones intravítreas en 5.228 pacientes, la frecuencia de efectos adversos descrita es del 0,21%. Se ha descrito aumento de la presión arterial en un 0,21% (máximo 200mm Hg de sistólica), abrasiones corneales en un 0,15%, y uveítis en un 0,14%. Dada su prolongada semivida de eliminación, se ha sugerido que la frecuencia de efectos sistémicos podría ser superior, el número de complicaciones sistémicas registradas es de 9 (una trombosis venosa, un TIA (accidente isquémico transitorio) 5 accidentes cerebro vascular y dos muertes). De todas formas, la notificación en el registro es voluntaria y se puede estar infraestimando la frecuencia de efectos adversos. El uso de bevacizumab se desaconseja en hipertensos mal controlados y en pacientes con riesgo de acontecimientos tromboembólicos arteriales.

Se citan a continuación algunos estudios descriptivos: Estudio con 53 pacientes, realizado para informar sobre la aparición de hemorragias submacular luego de la administración de bevacizumab intravítreo en la neovascularización coroidea (NVC) oculta en la degeneración macular relacionada con la edad (DMAE). Las conclusiones a la que llegan los autores son: Las hemorragias submacular parecen ser un acontecimiento adverso significativo tras la inyección intravítreo de bevacizumab en la neovascularización coroidea oculta grande, pudiendo afectar los resultados visuales. Se requieren estudios prospectivos para establecer la dosis óptima de bevacizumab para las lesiones cutáneas grandes o para identificar el agente anti-VEGF más adecuada en grandes NVC oculta.

Estudio **PACORES**, serie de casos, retrospectiva, multicéntrica, abierta, no controlada, informó sobre eventos adversos sistémicos acumulativos y anatomopatológicos de bevacizumab intravítreo durante 12 meses de seguimiento. Los 1.173 pacientes fueron inyectados con bevacizumab para enfermedades como la retinopatía diabética proliferativa, edema macular diabético, oclusión venosa retiniana, y la NVC de diversas etiologías como la DMAE en 8 instituciones de América Latina a partir de 1 septiembre 2005 a 31 enero 2006. Resultados: un total de 4.303 inyecciones intravítreas de bevacizumab en 1310 ojos. Se reportaron



eventos adversos sistémicos en 18 (1,5%) pacientes. Estos incluyeron siete (0,59%) casos de elevación aguda de la presión arterial sistémica, seis (0,5%) ACV, cinco (0,4%) infartos de miocardio, dos (0,17%) aneurismas arteria ilíaca, dos (0,17%) amputaciones del dedo del pie y cinco (0,4%) defunciones. Las complicaciones oculares incluyen siete (0,16%) endoftalmitis bacteriana, siete (0,16%) desprendimientos de retina, cuatro (0,09%) uveítis, y un caso (0,02%) de desprendimiento regmatógeno de retina y hemorragia vítrea. Conclusión: A pesar del escaso seguimiento, repetidas inyecciones intravítreas de 1,25 mg o 2,5 mg de bevacizumab parece ser seguro y bien tolerado durante el primer año.

## DISEÑO METODOLÓGICO

**Tipo de estudio:** Estudio comparativo, evaluativa y retrospectiva, incluyo a 170 ojos de 101 pacientes (69 los dos ojos y 32 fue un ojo) con Edema Macular Clínicamente Significativo, Retinopatía Diabética Proliferativa, Obstrucción de Vena Central de Retina y Obstrucción de Rama de Vena de Retina, registrado en expedientes clínicos del Centro Nacional de Oftalmología. Siendo comparativo porque evaluamos dos grupos, los tratados con Bevacizumab de los que no se trataron durante el estudio. Evaluativo porque partiendo de la base de datos proveniente de los expediente se procedió a realizar una evaluación de la eficacia y seguridad de un medicamento en particular, el Bevacizumab de uso intravítreo. Es retrospectivo porque partimos de los efectos encontrados en el paciente hasta llegar a la causa.

**Universo y población de estudio:** Se escogieron todos los pacientes con criterios de inclusión atendidos en el departamento de Retina y vítreo en el periodo comprendido entre julio del 2016 y julio del 2017. El total evaluados fueron 200 ojos, de los cuales, solo 170 fueron incluidos en el estudio porque los 30 restantes no tuvieron un seguimiento adecuado y no cumplían con los criterios de inclusión del estudio. Se excluyeron a 30 pacientes: 18 ojos que se trataron con Bevacizumab y 12 pacientes en lista de espera. El intervalo de confianza es del 100% porque no se tomó una muestra, sino todos los pacientes que tenían iguales características en los dos grupos a comparar.

Los tratados: 85 ojos que recibieron Bevacizumab (Avastin), el cual se administró intravítreo una dosis de 1.25mg/0.05ml en el cuadrante supero temporal del globo ocular a 3.5 mm del limbo.

Los no tratados, 85 ojos que no se les aplicó tratamiento por estar descompensados de su enfermedad crónica y/o falta de insumo en el periodo de estudio.

### **Criterios de Inclusión:**

- Pacientes con ojos con un diagnóstico de oclusión de vena central de Retina, oclusión de rama venosa, Retinopatía Diabética Proliferativa o Edema Macular Clínicamente Significativo, que fueron diagnosticado y dado seguimiento durante el periodo de estudio.
- Pacientes que reúnen el criterio anterior y que disponen registro de su agudeza visual basal y mejor agudeza visual corregida, al momento de la captación como también en su valoración de seguimiento.
- Pacientes que reúnen el criterio anterior con seguimiento mínimo de 6 semanas.
- Pacientes que reúnen el criterio anterior con indicación de Bevacizumab, incluye a los que se trataron y los que aún no se tratan.

### **Criterios de exclusión:**

- Pacientes que hayan usado otro tipo de antiangiogénico, como afliberceb o ranibizumab.
- Pacientes que al inicio de tratamiento tengan agudeza visual absoluta de igual o peor de percibir Luz (PL y NPL)
- Pacientes con comorbilidades oculares que causan disminución de la visión: Catarata, Glaucoma, Desprendimiento de Retina (seroso o reumatógeno) o Vasculopatía de otra entidad no vascular.

**Fuente de información:** Se trata de una fuente secundaria porque se usó el registro del expediente clínico para obtener respuesta a las principales variables del estudio, y parcialmente primaria, porque a través de una entrevista al paciente, se complementó la búsqueda de la variable "Complicaciones sistémicas" del expediente.

Se revisaron de forma sistemática y por el mismo investigador (mi persona), todas las historias clínicas de los pacientes con enfermedades de Edema Macular Clínicamente Significativo, Retinopatía Diabética Proliferativa, Obstrucción de Vena Central de Retina y Obstrucción de Rama de Vena, escrito en dicho registro

considerando para el estudio solamente a los pacientes que cumplían los criterios de inclusión y ninguno de la exclusión.

Y, además, se realizó una entrevista a los pacientes participantes en busca de historia reciente de hospitalización y/o enfermedad reciente para buscar información de complicaciones no documentada en expediente. Cabe señalar que la entrevista se les realizó a los pacientes, vía telefónica, habiendo cumplido entre un año y seis meses de la aplicación del medicamento, Bevacizumab.

**Instrumento de recolección:** El instrumento se trató de una Ficha, la cual fue elaborada con las variables dependientes e independientes, necesarias, manteniendo las validaciones establecidas y recogiendo el máximo número de datos en búsqueda de los posibles factores de confusión.

Cada ficha valoró un ojo, encontrándose, posterior, que en la base de datos, 138 fichas se repitió dos veces la información general, debido a que en este caso, al paciente se le valoró sus dos ojos, pudiendo ser un ojo el tratado y el otro él no tratado. 32 fichas eran de pacientes distintos.

Además, de un cuestionario de preguntas abiertas y cerradas, que se les realizó en un periodo de un año a seis meses de la aplicación del medicamento intravitreo, Bevacizumab. Esta encuesta se realizó en búsqueda de complicaciones que no estén documentadas en el expediente.

El efecto de la intervención se medirá por la agudeza visual alcanzada y la progresión de la enfermedad; además de la frecuencia de complicaciones locales y sistémicas con el uso intravitreo de Bevacizumab de cada ojo.

#### **Método de recolección de los datos:**

Se procedió realizar una revisión sistemática de las historias clínicas y las atenciones subsecuentes contenida en los expedientes pacientes incluidos en la muestra, previamente, aleatoriamente seleccionada, anotando los datos de forma independiente para cada ojo.

Posterior, se realiza una encuesta vía telefónica a los pacientes y algunas en la consulta completando el cuestionario prediseñado.

### **Plan de Análisis:**

En todos se consideraron como variables de estudio:

#### Variable principal:

- Variables de principales características de la población de estudio: edad, sexo, enfermedad crónica y enfermedad oftalmológica
- Agudeza visual basal
- Agudeza visual mejor corregida inicial
- Agudeza visual no corregido a las seis semana
- Agudeza visual mejor corregida a las seis semanas
- Complicaciones Oftalmológica de la enfermedad vascular retiniana
- Complicaciones sistémicas, evaluadas en un periodo entre los seis meses y el año de aplicación de Bevacizumab
- Complicaciones locales posterior a la aplicación intravítreo de Bevacizumab

#### Variables secundarias:

- Comparación de la evolución de la agudeza visual de las poblaciones distribuidas por grupos de tratados y no tratados; y por enfermedades vasculares retinianas incluidas en el estudio.
- Relación de progresión de la enfermedad oftalmológica con grupo exposición (que se trataron con Bevacizumab) y el cálculo de la fuerza de asociación.
- Relación de las complicaciones sistémicas con el grupo exposición y el cálculo de la fuerza de asociación.

#### Tratamiento de variables principales:

Agudeza Visual: La agudeza visual medida según la cartilla Senell, se encontró que estaban registradas en escala de fracciones, pero para el estudio, se convirtieron a escalas decimales, por ser esta escala utilizada en la práctica clínica internacional. Se consideró no solo la agudeza visual basal sino también

la mejor corregida (con estenopeico) al inicio, además de la agudeza visual en el seguimiento a las seis semanas, tanto sin corrector como la mejor corregida.

- Considerando como ganancia: proporción de ojos que ganaban una o más de una línea de agudeza visual.
- Considerando como pérdida: proporción de ojos que perdían una o más de una línea de agudeza visual.
- Invariable: Proporción de ojos que mantienen la misma agudeza visual antes del inicio del tratamiento.

Progresión de la enfermedad vascular retiniana: para ello se evaluó las complicaciones que se encontraron en el seguimiento, seis semanas, no solo la pérdida de visión, sino la elevación del diagnóstico principal a:

- Hemovitreo (rojo) persiste sin indicación de cirugía.
- Glaucoma Neovascular
- Ceguera (pacientes con AV en NPL y PL)

Tratamiento de las variables secundarias: Se realiza teniendo los resultados de las variables principales, se realiza cruce de variables y tabla de contingencia.

#### **Criterios de eficacia del Bevacizumab intravítreo:**

- Ganancia de la Agudeza visual a las seis semanas de seguimiento.
- Mejoría estadísticamente Significativa de la Agudeza Visual luego del tratamiento intravítreo de Bevacizumab.
- Falta de progresión de la enfermedad a los seis semanas de seguimiento
- Mayor proporción de ojos con ganancia de agudeza visual, falta de progresión de la enfermedad e indicación de cirugía en el grupo tratados con Bevacizumab.

### **Criterio de seguridad del Bevacizumab intravitreo:**

- Baja frecuencia de complicaciones locales.
- Baja frecuencia de complicaciones sistémicas y sin asociación estadística al uso intravitreo de Bevacizumab asociado significancia estadística.

**Análisis estadístico:** Los datos recogidos fueron introducidos, codificados y analizados mediante un instrumento electrónico pre diseñado en el software de procesamiento estadístico de EpiInfo versión 3.3.2.

Terminada la base de datos, se realizó una limpieza de los mismos, función que permite este programa, con la finalidad de eliminar posibles errores humanos en la digitación, que las reglas de validaciones no pudieron detectar, y así obtener análisis y resultados, mucho más confiables.

Con la base de datos revisada y corregida, se realizó un análisis con el software mencionado, utilizando medidas de tendencia central y dispersión para la variable cuantitativa, la edad; y cálculo de frecuencia porcentual para las variables cualitativas como el sexo, las enfermedades crónicas, el diagnóstico oftalmológico, la agudeza visual de captación y en el seguimiento, el progreso de la enfermedad (complicaciones oftalmológicas), las complicaciones sistémicas y locales.

Se realizó cruces de variables entre los dos grupos "tratados" y "no tratados" con la agudeza inicial y la de seguimiento, distribuida por enfermedades incluidas en el estudio y representada con histograma.

Además, cruce de variables sobre el progreso de la enfermedad y las complicaciones sistémicas, representada con graficas en barra. Como también, las complicaciones sistémicas entre los tratados y no tratados, representada en grafica en pastel.

Por último, se realizó contingencia de variables, en búsqueda de cuantificar la relación (asociación) entre la exposición (al tratamiento intravitreo de Bevacizumab) y las complicaciones sistémicas para calcular el riesgo relativo (cálculo de la fuerza de asociación para determinar si una variable es protectora o de riesgo).

---

**Consideraciones éticas:** Se redactó una carta dirigida a la dirección de dicho del Centro Nacional de Oftalmología, en que se les solicitó permiso para hacer una revisión sistemática de registros estadísticos y expediente, explicando los fines del trabajo, meramente clínico y científico, y manteniendo confidencialidad de la identidad de los pacientes seleccionados. Recibiendo el apoyo, comprendiendo la importancia de conocer el resultado de este fármaco.

Se informó a pacientes sobre el estudio y se invitó voluntariamente a participar de una encuesta sencilla, se explicó que la información brindada es confidencial y no se está exponiendo a ningún riesgo, sino siendo participe de un proyecto científico.



### OPERACIONALIZACION DE VARIABLES

Variable	Definición operativa	Indicador	Valor
Edad	Valor numérico de la edad tomado del expediente	Tomado del expediente	-30 a 29 años -40 a 49 años -50 a 59 años -60 a 70 años
Sexo	Sexo de cada individuo estudiado tomado del expediente	Tomado del expediente	Femenino Masculino
Diabetes Mellitus	Registrado en expediente como antecedentes patológicos personales	Tomado del expediente	-Si -No
HTA*	Registro en expediente como antecedentes personales	Tomado del expediente	-Si -No
Diagnostico Oftalmológico	Diagnostico oftalmológico escrito en el expediente clínico de captación.	Tomado del expediente	-RDP** -EMCS*** -OVCR**** -ORVR*****
Aplicación de Bevacizumab	Procedimiento quirúrgico, considerado como positivo los que tienen nota quirúrgica del procedimiento	Tomado del expediente	-Si -No
Agudeza Visual basal	Agudeza visual evaluada sin estenopeico registrada en el expediente clínico	Tomado en la ficha de captación del expediente	Desde movimiento de mano (0.025) hasta 20/20 (1.0)
AVB*****	Agudeza visual evaluada sin estenopeico, que se calculó a valor decimal a partir de los datos fraccionario de agudeza visual basal del expediente	Procedimiento matemático realizado con calculadora	-Menor de 0.025 (mm) -CD (0.025) -De 0.05 a 0.1 -De 0.2 a 0.3 -De 0.4 a 0.6 -De 0.8 a 1.00
Agudeza visual mejor corregida en la evaluación de captación	Agudeza visual evaluada con estenopeico, escrita en la ficha de captación del expediente, en notación fraccionaria.	Tomado en la ficha de captación del expediente.	Desde movimiento de mano (0.025) hasta 20/20 (1.0)

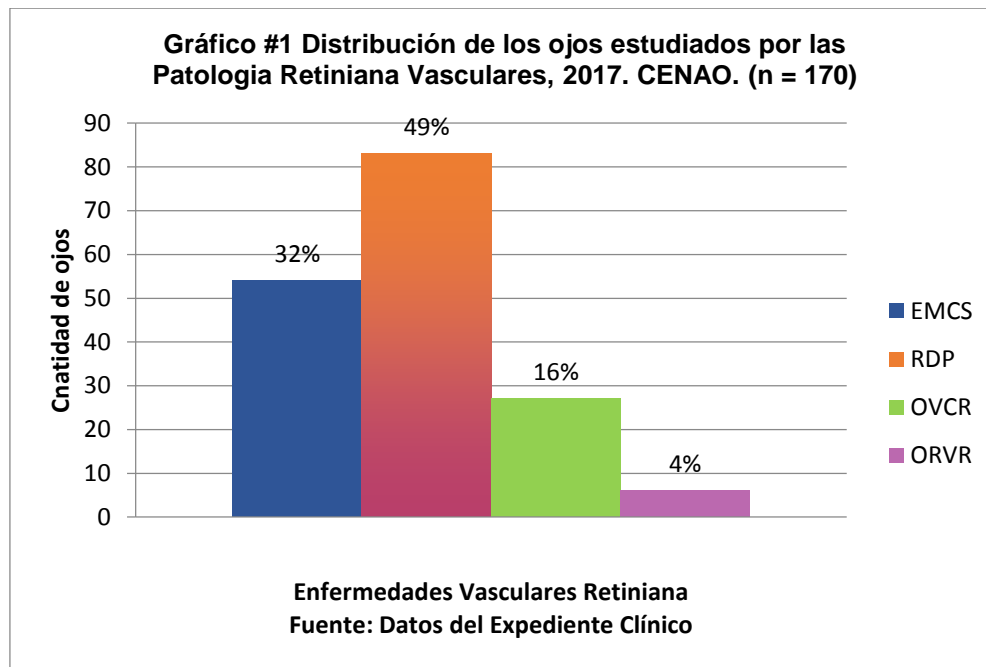
AVC*****	Agudeza visual evaluada con estenopecico, que se calculó a valor decimal a partir de los datos fraccionario de agudeza visual basal del expediente	Procedimiento matemático realizado con calculadora	-Menor de 0.025 (mm) -CD (0.025) -De 0.05 a 0.1 -De 0.2 a 0.3 -De 0.4 a 0.6 -De 0.8 a 1.00
Agudeza Visual sin corrección subsecuente	Agudeza visual evaluada sin estenopecico, escrita en nota medica del expediente, a las 6 semanas de la primera valoración.	Tomado nota medica de seguimiento del expediente	Desde movimiento de mano (0.025) hasta 20/20 (1.0)
AVsinCsub <sup>Ø</sup>	Agudeza visual sin corrección subsecuente que se calculó a valor decimal a partir de los datos fraccionario de agudeza visual escrita en nota medica del expediente (a las seis semanas de la primera valoración).	Procedimiento matemático realizado con calculadora	- Menor de 0.025 (mm) -CD (0.025) -De 0.05 a 0.1 -De 0.2 a 0.3 -De 0.4 a 0.6 -De 0.8 a 1.00
Agudeza visual mejor corregida en evaluación de seguimiento	Agudeza visual mejor corregida escrita en la nota de evaluación de seguimiento del expediente en notación fraccionaria	Tomado de la evaluación de seguimiento	Desde movimiento de mano (0.025) hasta 20/20 (1.0)
AVCsub <sup>ØØ</sup>	Agudeza visual con corrección subsecuente que se calculó a valor decimal a partir de los datos fraccionario de agudeza visual escrita en nota medica del expediente (a las seis semanas de la primera valoración).	Procedimiento matemático realizado con calculadora	-Menor de 0.025 (mm) -CD (0.025) -De 0.05 a 0.1 -De 0.2 a 0.3 -De 0.4 a 0.6 -De 0.8 a 1.00

<b>Variable</b>	<b>Definición operativa</b>	<b>Indicador</b>	<b>Valor</b>
Alcance de agudeza visual	Se evalúa el alcance de agudeza visual, tomando como ganancia, la que mejora la agudeza visual inicial, invariable, la que se mantuvo la misma notación y pérdida, la que disminuyó la agudeza visual inicial	La agudeza visual mejor corregida de la captación en relación a la agudeza visual mejor corregida de la captación	-Ganancia -Pérdida -Invariable
Progreso de la enfermedad	Diagnostico en la nota de seguimiento (a los seis semanas), y tomando como ninguna cuando describe el mismo diagnóstico inicial. Y ceguera legal tomando la agudeza visual de PL o NPL	Tomado del expediente	-GNV -Hemovítreo Persistente -Ceguera
Complicaciones sistémicas	Complicación sistémica escrita en expediente en la evaluación subsecuente, Y/o descrita por paciente durante la encuesta. Se investigó en un periodo entre 6 a un año de aplicación del tratamiento.	Tomado del expediente y/o de la encuesta realizada al paciente.	-HTA -Episodios de isquemia transitoria -ACV -TVP -Muerte -Ninguno -Hospitalización -No sabe
Complicaciones locales	Complicación descrita en el expediente en la nota medica de evaluación subsecuente.	Tomado del expediente	-Endoftalmitis -Hemorragia intraocular -DR -HSC -Ninguno
<p><b>HTA*</b>Hipertensión Arterial, <b>RDP**</b> Retinopatía Diabética Proliferativa, <b>EMCS***</b> Edema Macular Clínicamente Significativo, <b>OVCR****</b> Obstrucción de Vena Central de Retina, <b>ORVR*****</b> Obstrucción de Rama de Vena, <b>AVB*****</b> Agudeza Visual Basal, <b>AVC*****</b> Agudeza Visual Corregida, <b>AVsinCsub<sup>ó</sup></b> Agudeza Visual sin Corrección Subsecuente, <b>AVCsub<sup>óó</sup></b> Agudeza Visual Corregida Subsecuente.</p>			

## RESULTADO

En mi serie retrospectiva encontré un total de 210 ojos de pacientes consecutivos que fueron inyectados con una dosis de bevacizumab intravítreo en el periodo de estudio. De estos 200 ojos, se excluyeron 40 ojos, ya que no tuvieron el seguimiento adecuado y/o no cumplían con los criterios de inclusión del estudio. Se seleccionó a 170 ojos de 101 pacientes que fueron atendidos por el servicio de Retina y Vitreo, un total de 85 ojos tienen nota quirúrgica de aplicación de Bevacizumab intravítreo que se inyectó a una dosis de 1.25 mg/0.05ml. Y que tenían aplicada solo una dosis en un periodo de seis semanas.

### I. Caracterización de los ojos estudiados



Durante el periodo de estudio, los mismos (170), fueron divididos en dos series: "Tratados" y "no tratados". "Los tratados" con una dosis de inyección intravítrea de Bevacizumab, conformado de 85 ojos. Y los "no tratados", de 85 ojos. Dentro de estas series, lo representa cuatro grupos según el diagnóstico de Enfermedad Vasculares Retiniana: Edema Macular Clínicamente Significativo (EMCS), Retinopatía

Diabética Proliferativa (RDP), Obstrucción Vena Central de Retina (OVCR) y la Obstrucción de Rama de Vena de Retina (ORVR).

<b>Tabla #1. Característica de la población de estudio (n = 170)</b>				
	<b>Tratados (85)</b>		<b>No tratados (85)</b>	
	<b>Femenino</b>	<b>Masculino</b>	<b>Femenino</b>	<b>Masculino</b>
<b>Edad</b>				
De 30 a 39 años	1.9%(1)	6.1%(2)	0.0%	5.3%(2)
40 a 49 años	15.4%(8)	15.2%(5)	10.6%(5)	15.8%(6)
50 a 59 años	26.9%(14)	33.3%(11)	31.9%(15)	44.7%(17)
60 a 70 años	55.8%(29)	45.5%(15)	57.4%(27)	34.2%(13)
<b>DM 2</b>				
Si	80.7%(42)	69.6%(23)	91.4%(43)	94.7%(36)
No	19.3%(10)	30.4%(10)	8.6%(4)	5.3%(2)
<b>HTA</b>				
Si	11.5%(6)	9.1%(3)	8.5%(4)	2.6%(1)
No	88.5%(46)	90.9%(30)	91.5%(43)	97.3%(37)
<b>Otras (artritis)</b>				
Si	7.7%(4)	21.2%(7)	0%	2.6%(1)
No	92.3%(48)	78.8%(26)	100%(47)	97.3%(37)
<b>Total</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>	<b>100%</b>

**Fuente: Expediente Clínico**

La edad se encontró entre 30 y 70 años, distribuida en las dos series, siendo para los "Tratados", con sexo femenino, la edades entre 30 a 39 años, el 2%, en los 40 a 49 años, el 15%, el 50 a 59 años, el 27%, y los de 60 a 70 años, el 56%. Y, el sexo masculino, la edades entre 30 a 39 años, el 6%, en los 40 a 49 años, el 15%, el 50 a 59 años, el 30%, y los de 60 a 70 años, el 46%. Según las enfermedades crónicas de base, se encontró dentro de los "Tratados", en el sexo femenino, la mayoría tenía Diabetes Mellitus 2, representado con el 81%; al igual el masculino, la mayoría, el 70%.

En los "No tratados", el sexo femenino, la edades entre 30 a 39 años, el 0%, en los 40 a 49 años, el 11%, el 50 a 59 años, el 32%, y los de 60 a 70 años, el 57%. Y, el sexo masculino, la edades entre 30 a 39 años, el 5%, en los 40 a 49 años, el 16%, el 50 a 59 años, el 45%, y los de 60 a 70 años, el 34%. Según las enfermedades crónicas de base, se encontró dentro de los "Tratados", el sexo femenino que la

mayoría tenía Diabetes Mellitus 2, representado con el 91%, al igual el masculino, la mayoría, el 94%. En la HTA, los "Tratados", el sexo femenino, representado con el 12%, al igual el masculino, el 9%. En los "No tratados", el sexo femenino, representado con el 9%, al igual el masculino, el 3%. El resto, la minoría la enfermedad encontrada fue artritis, siendo en los "Tratados", el sexo femenino con el 8%, el masculino con el 21%; en los "No tratados", el sexo femenino no se encontró, no así en el sexo masculino, el 3%.(Tabla # 1).

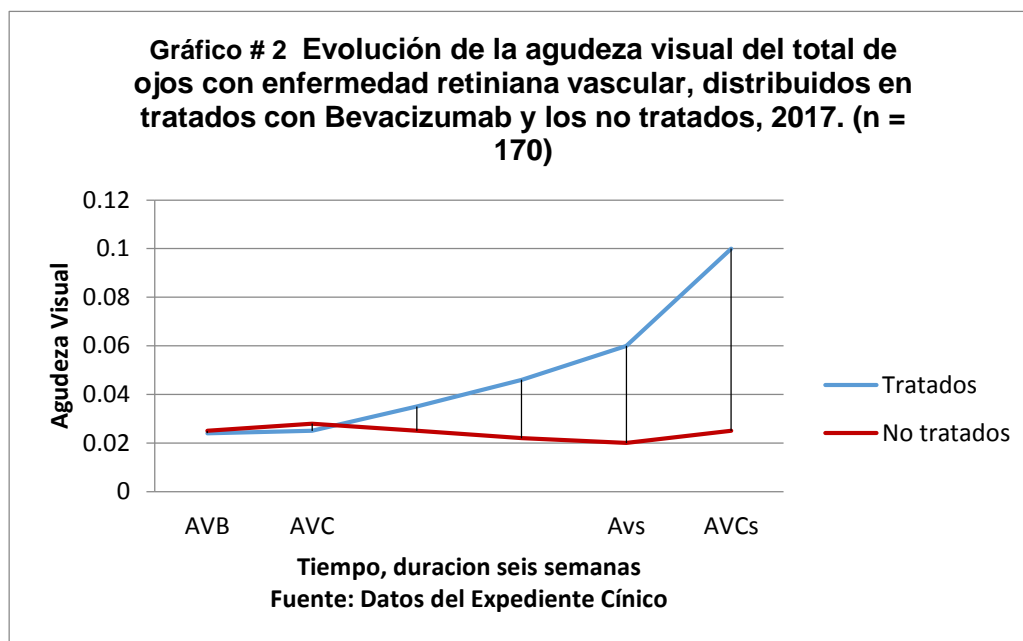
<b>Tabla # 2. Característica de la población de estudio (n = 170)</b>						
<b>Distribución de los ojos estudiados según la enfermedad Retiniana que padecen y agrupados por el sexo dentro de cada serie (tratados y no tratados), 2017</b>						
	<b>Tratados (85)</b>			<b>No tratados (85)</b>		
	<b>Femeninos</b>	<b>Masculinos</b>	<b>Total</b>	<b>Femeninos</b>	<b>Masculinos</b>	<b>Total</b>
<b>EMCS</b>	30.8%(16)	15.2%(5)	24.7%(21)	36.2%(17)	42.1%(16)	38.8%(33)
<b>RDP</b>	44.2%(23)	48.5%(16)	47.1%(40)	53.2%(25)	50%(19)	51.8%(44)
<b>OVCR</b>	23.1%(12)	30.3%(10)	24.7%(21)	4.3%(2)	7.9%(3)	5.9%(5)
<b>ORVR</b>	1.9%(1)	6.1%(2)	3.5%(3)	6.4%(3)	0.0%	3.5%(3)
<b>Total</b>	100%(52)	100%(33)	100%(85)	100%(47)	100%(38)	100%(85)
<b>Fuente: Expediente Clínico</b>						

Dentro de la serie, "Tratados", se incluyeron a 21 ojos con EMCS (16 femeninos y 5 masculinos), 40 ojos con RDP (23 femeninos y 17 masculinos), 21 ojos con OVCR (12 femeninos y 9 masculinos) y 3 ojos con ORVR (1 femenino y 2 masculino). (Tabla # 2 de anexo) Y de los "No tratados", se incluyeron a 33 ojos con EMCS (17 femeninos y 16 masculinos), 44 ojos con RDP (25 femeninos y 19 masculinos), 5 ojos con OVCR (2 femeninos y 3 masculinos) y 3 ojos con ORVR (3 femenino y 0 masculino). (Tabla # 2).

<b>Tabla # 3. Característica de la población de estudio (n = 170)</b>						
<b>Distribución del porcentaje de ojos estudiados con enfermedades vasculares retinianas relacionadas con las enfermedades crónicas dentro de cada serie (tratados y no tratados), 2017.</b>						
	<b>Tratados (85)</b>			<b>No tratados (85)</b>		
	<b>DM2</b>	<b>HTA</b>	<b>Otros</b>	<b>DM2</b>	<b>HTA</b>	<b>Otros</b>
<b>EMCS</b>	32.3%(21)	0.0%	0.0%	42.3%(33)	0.0%	0.0%
<b>RDP</b>	60%(39)	0.0%	0.0%	56.4%(44)	0.0%	0.0%
<b>OVCR</b>	7.7%(5)	66.7%(6)	100%(1)	1.3%(1)	50%(3)	100%(1)
<b>ORVR</b>	0.0%	33.3%(3)	0.0%	0.0%	50%(3)	0.0%
<b>Total</b>	100%(65)	100%(9)	100%(1)	100%(78)	100%(6)	100%(1)
<b>Fuente: Expediente Clínico</b>						

En el grupo de pacientes diabéticos "Tratados", se encontró que 60% presentaron ojos con RDP, en segundo lugar el EMCS con el 32% y el tercero, la OVCR con el 8%. El Hipertenso "Tratados", se encontró que la mayoría presenta OVCR, representado con el 67%, en segundo lugar, la ORVR y la minoría representa el 33%. (Tabla # 3).

## II. Variación de la Agudeza Visual



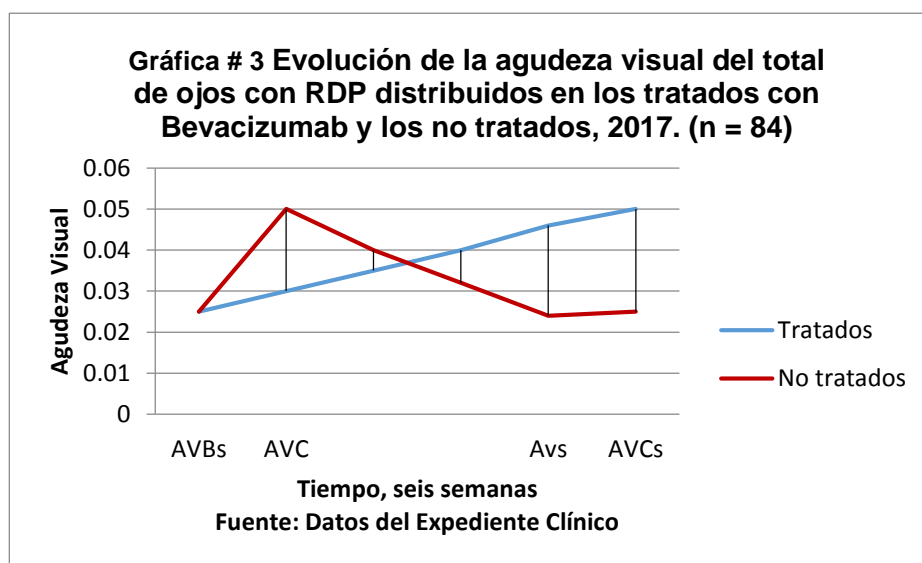
**Tabla # 6. Porcentaje de ganancia, perdida e invariabilidad de la Agudeza Visual en la serie de Tratados y No tratados por cada tipo de Enfermedad Vascul Retiniana, 2017.(n = 170)**

	Tratados		No tratados		Invariable	
	Ganancia	Pérdida	Ganancia	Pérdida	T	NT
<b>En general</b>	84%(67)	6%(3)	16%(13)	94%(46)	15	26
<b>EMCS</b>	67%(14)	14%(3)	18%(6)	61%(20)	19%(4)	21%(7)
<b>RDP</b>	83%(33)	8%(3)	18%(8)	57%(25)	8%(3)	25%(11)
<b>OVCR</b>	86%(19)	5%(1)	20%(1)	60%(3)	9%(2)	20%(1)
<b>ORVR</b>	100%(3)	0%	33%(1)	33%(1)	0%	33%(1)
<b>Número</b>	69	7	16	49	9	20

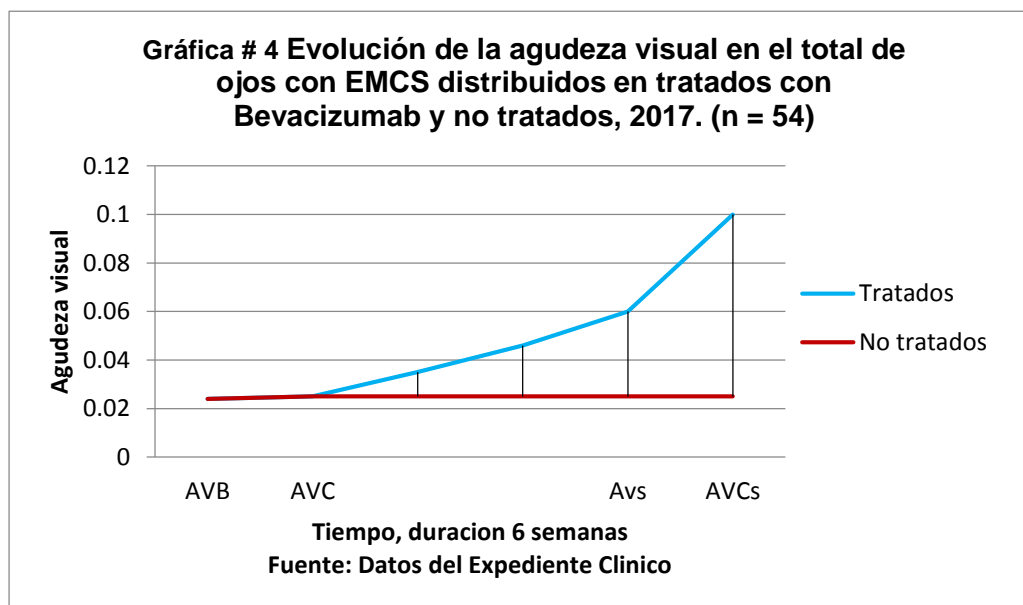
Fuente: Datos del Expediente Clínico



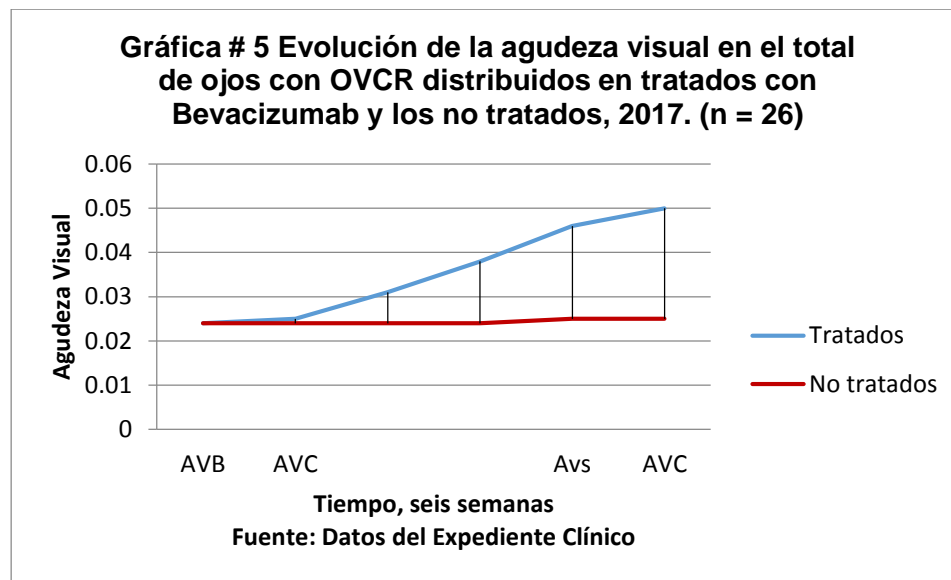
Las agudeza visual basal, en general, tanto de los "Tratados" y "No tratados" fue de Movimiento de mano (0.02 o 20/1000) y Cd (0.025 ó 20/800). Las agudeza visual mejor corregida, en general, evaluada a las seis semanas en la evaluación subsecuente para los "No tratados" y seis semanas post aplicación para los "Tratados", en general estuvieron comprendidas en un rango de NPL (No percibe luz) y 20/200 (0.1). (Grafico # 2). Presentando ganancia de la visión, en los "Tratados", 84% (67 ojos) y los "No tratados" solo mejoraron 16% (13 ojos), 41 ojos mantuvieron la misma agudeza visual de este grupo. (Tabla # 6)



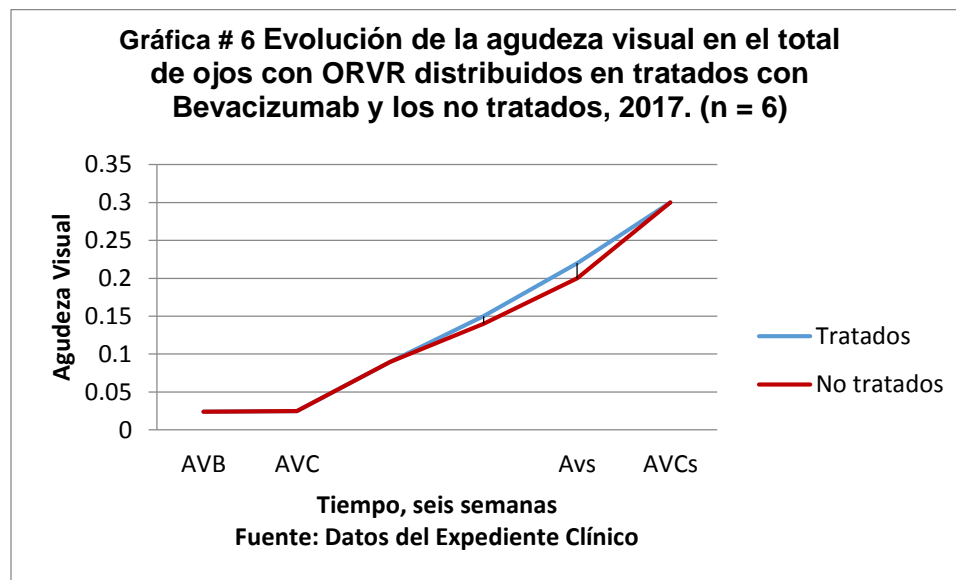
En el grupo de RPD, las agudezas visuales basales estuvieron comprendida en un rango de Mm (0.02 o 20/1000) a 0.1, presentando un promedio de CD (0.025 ó 20/800), y las agudezas visuales medidas a las seis semanas de la evaluación subsecuente está comprendida entre NPL (No percibe luz) a 0.6, con un promedio de 0.1 (20/200). (Grafica # 3). Presentando mejoría de más de una línea de la cartilla de la Snellen, en los "Tratados", 83% (33 ojos) y los "No tratados" solo mejoraron 18% (8 ojos), 14 ojos mantuvieron la misma agudeza visual de este grupo. (Tabla # 6)



En el grupo de EMCS las agudezas visuales basales estuvieron comprendida en un rango de CD (0.025 ó 20/800) a 20/30 (0.6), presentando un promedio en CD (0.025 ó 20/800), y las agudezas visuales evaluadas a las seis semanas de la evaluación subsecuente está comprendida entre NPL (No percibe luz) a 20/30 (0.6), con un promedio de 20/200 (0.1). (Grafica # 4). Presentando mejoría de más de una línea de la cartilla de Snellen, en los "Tratados", 67% (14 ojos) y los "No tratados" solo mejoraron el 18% (6 ojos), 11 ojos mantuvieron la misma agudeza visual representada por el 20% de este grupo. (Tabla # 6)



En el grupo de OVCR, las agudezas visuales basales estuvieron comprendida en un rango de Mm (0.02 o 20/1000) a 20/70, presentando un promedio de CD (0.025 ó 20/800), y las agudezas visuales medidas a las seis semanas de la evaluación subsecuente está comprendida entre NPL (No percibe luz) a 20/20 (1.00), con un promedio en 20/200 (0.1). (Grafica # 4). Presentando mejoría de más de una línea de la cartilla de Snellen, en los "Tratados", el 86% (19 ojos) y los "No tratados" solo mejoró 1 ojo (20%), 3 ojos mantuvieron la misma agudeza visual de este grupo. (Tabla # 6)



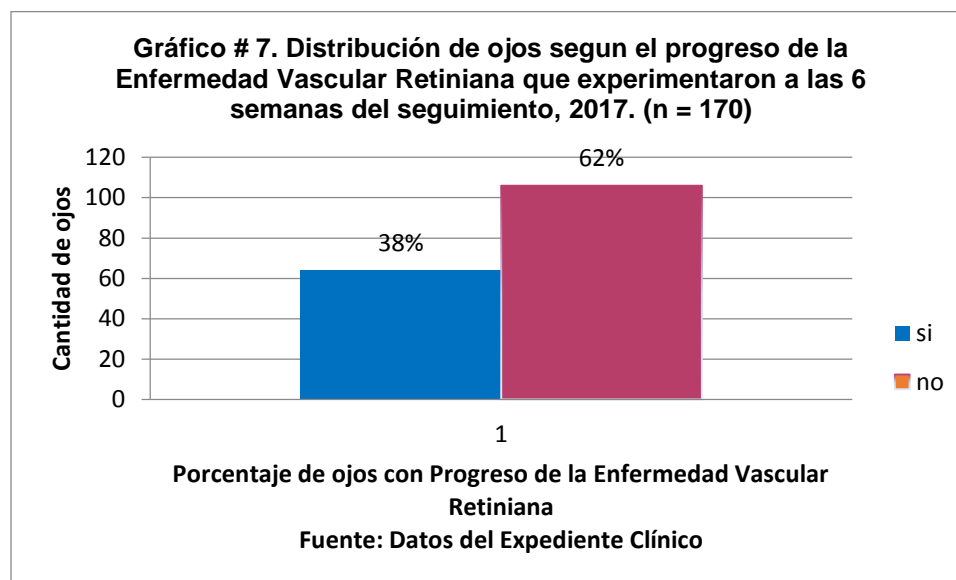
En el grupo de ORVR, las agudezas visuales basales estuvieron comprendida en un rango de CD (0.025 ó 20/800) a 20/30 (0.6), presentando un promedio en 20/400 (0.05), y las agudezas visuales medidas a las seis semanas de la evaluación subsecuente está comprendida entre NPL (No percibe luz) a 20/30 (0.6), con un promedio en 20/400 (0.05). (Gráfica # 6). Presentando mejoría de más de una línea de la cartilla de Snellen, en los "Tratados", 3 ojos (100%) y los "No tratados" solo mejoró 1 ojo (33%), 1 ojo se mantuvo con la misma agudeza visual. (Tabla # 6).

### III. Significancia Estadística de la variación de la Agudeza Visual de los pacientes tratados con Bevacizumab intravitreo.

<b>Tabla # 7. Calculo la significancia estadística de las variaciones de la Agudeza Visual de los ojos con Enfermedad Vascular Retiniana de los ojos estudiados, 2017 (n = 85)</b>			
<b>Grupo</b>	<b>AV Basal</b>	<b>AV post tratamiento</b>	<b>Valor de P</b>
EMCS	0.025	0.05	0.024166452
RDP	0.025	0.05	0.01315843
OVCR	0.025	0.05	0.019443814
ORVR	0.025	0.03	0.050934722
Nota: Las agudezas visuales (fracción de Snellen) convertidas a notación decimal sin alterar el valor inicial			
<b>Fuente: Expediente Clínico</b>			

Para determinar la significancia estadística se evaluó la variación entre la agudeza visual Pre y post tratamiento de cada tipo de Enfermedad Retiniana Vascular con una T pareada (Tabla # 7); resultando significancia, con un valor de p menor de 0.05, siendo el valor de p de 0.024 para el EMCS, de 0.013 para la RDP, de 0.019 para la OVCR, y de 0.0509 para la ORVR. (Tabla #7).

#### IV. Progreso de la Enfermedad Vascolar Retiniana



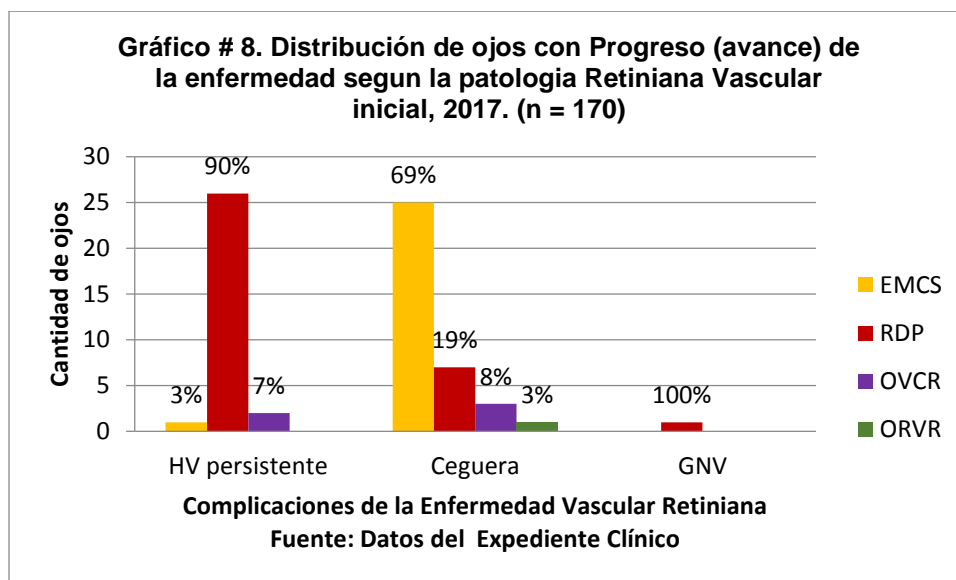
**Tabla # 8. Frecuencia de ojos con progreso de la Enfermedad Vascolar Retiniana en periodo de seis semanas, 2017. (n = 170)**

	Frecuencia	Porcentaje
<b>GNV</b>	1	0.6%
<b>Hemovitreo Persistente</b>	29	17.1%
<b>Ceguera Legal</b>	36	21.2%
<b>No Progreso</b>	104	61.2%
<b>Total</b>	170	100.0 %

Fuente: Expediente Clínico

El progreso de la enfermedad Vascolar Retiniana, se encontró de forma general que no progresó el 62.4% (106) y si progreso el 37.6% (64). (Gráfico # 7)

Y como datos de progreso hallamos la Ceguera con el 21.2%, Hemovitreo persistente el 17% y Glaucoma Neovascular solo lo presento un ojo, que equivale al 0.6%. (Tabla #8).



Solo un ojo presentó GNV con diagnóstico al inicio de RDP. Encontramos 29 pacientes con Hemovitreo persistente, y la mayoría fue por RDP, el 89.7% (26), dos ojos por OVCR representado por el 6.9%(2) y solo un ojo por EMCS, el 3.4%(1). En ceguera progresaron 36 ojos, 69.4%(25) fue por EMCS, el 8.3%(3) fue por OVCR y solo el 2.8%(1) fue por ORVR.

**Tabla # 9. Porcentaje de ojos con progreso de la Enfermedad Vascular Retiniana, 2017. (n = 170)**

	Tratados		No tratados	
	No	Progreso	No	Progreso
<b>En general</b>	70.2%(73)	14.1%(12)	29.8%(31)	63.5%(54)
<b>EMCS</b>	81%(17)	19%(4)	36%(12)	64%(21)
<b>RDP</b>	90%(35)	10%(4)	34%(15)	70%(29)
<b>OVCR</b>	91%(20)	9%(2)	40%(2)	60%(3)
<b>ORVR</b>	100%(3)	0%	67%(2)	33%(1)
<b>Número</b>	75	10	31	54

Fuente: Datos del Expediente

En el grupo de EMCS progreso el 46.3% (25) y no progreso fue el 53.7% (29) distribuidos en los "tratados" progreso el 19% y en los "no tratados" el 64%

En la RDP progreso el 39.8% (33) y no progresó el 60.2% (50), distribuidos en los "tratados" progreso solo el 10% y en los "no tratados" el 70%.

En el grupo de OVCR progreso el 18.5% (5) y no progresó fue el 81.5% (22), distribuidos en los "tratados" progreso solo el 9% y en los "no tratados" el 60%.

En el grupo de ORVR progresó el 16.7% (1) y no progresó el 83.3% (5), distribuidos en los "tratados" no progresaron, en los "no tratados", el 33%. (Tabla #9)

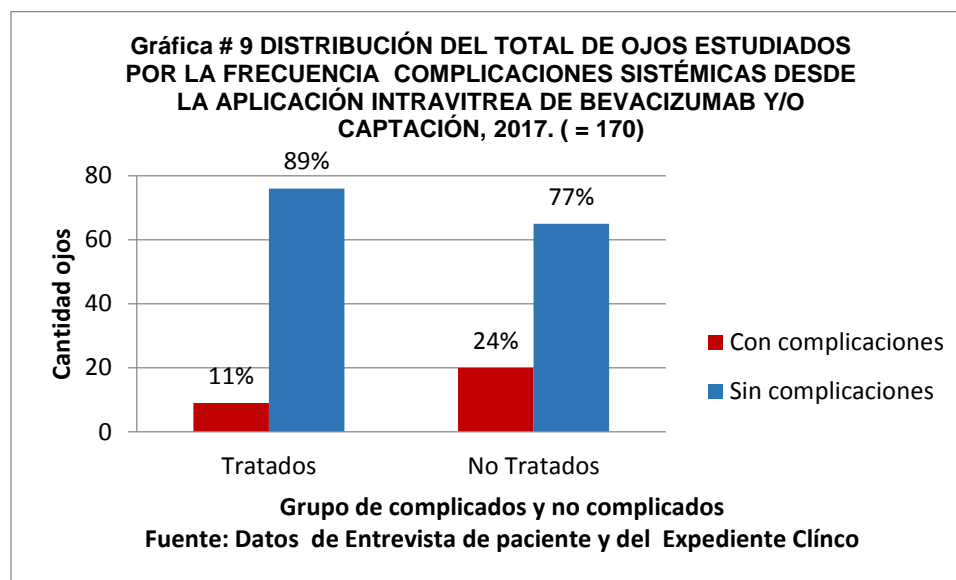
#### V. Fuerza de asociación del uso intravítreo del Bevacizumab con el progreso de la Enfermedad Vascular Retiniana

<b>Tabla# 10. Cálculo de la fuerza de asociación del progreso de la enfermedad vascular retiniana con el uso de Bevacizumab intravítreo, 2017 (n = 170)</b>			
	<b>Progreso</b>	<b>No progreso</b>	<b>Total</b>
<b>Tratados</b>	<b>a=12</b>	<b>b=73</b>	<b>85</b>
<b>No tratados</b>	<b>c=54</b>	<b>d=31</b>	<b>85</b>
<b>Total</b>	<b>66</b>	<b>104</b>	<b>170</b>
<b>Fuerza de asociación</b>			Estimación
	Riesgo en expuestos		0.141176
	Riesgo en no expuestos		0.6355294
	Riesgo relativo		0.2222222
Diferencia de riesgo		-0.494118	
Prueba de Ji cuadrado asociación	Significancia Estadística		Valor de P
Sin corrección	43.6888		0.0000
Corrección de Yates	41.6332		0.0000
<b>Fuente: Expediente Clínico</b>			

La contingencia de tablas reveló que la fuerza de asociación de la progresión de la enfermedad con el uso intravítreo de Bevacizumab es menor que 1 (0.14). Lo que indica que no es un factor de riesgo, sino protector porque en lugar de causar daño detiene el progreso de la enfermedad. Y con significancia estadística porque el valor de p es menor de 0.05 ( $p=0.00$ ). (Tabla # 10).



## VI. Complicaciones Sistémicas del uso intravitreo de Bevacizumab



En cuanto a la aparición de complicaciones sistémicas, se encuentra un mayor porcentaje en el grupo no tratado, con el 24% y los tratados en el 11% (Gráfico #9). Estas complicaciones, su presentación solo fue Crisis Hipertensiva, representada con el 17%. (Tabla # 11)

**Tabla # 11. Porcentaje del total de pacientes incluidos en el estudio con complicaciones sistémicas en un periodo de tiempo desde la aplicación intravitreo de Bevacizumab y/o captación de paciente hasta un año posterior, 2017.(n = 170)**

	Frecuencia	Porcentaje
<b>Crisis Hipertensiva</b>	29	17.1%
<b>Episodio de isquemia transitoria</b>	0	0.0%
<b>ACV</b>	0	0.0%
<b>TVP</b>	0	0.0%
<b>Muerte</b>	0	0.0%
<b>Se desconoce la causa</b>	0	0.0%
<b>Ninguno</b>	141	82.9%

**Fuente: Datos de Entrevista de paciente y Expediente Clínico**

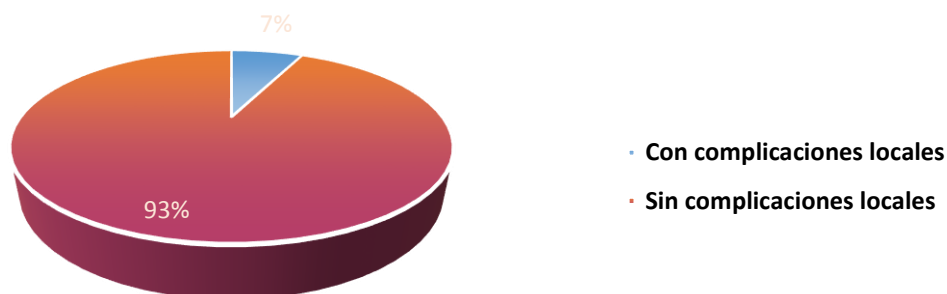
## VII. Fuerza de asociación del uso intravítreo de Bevacizumab con las complicaciones sistémicas

<b>Tabla# 12. Cálculo de la fuerza de asociación de las complicaciones sistémicas con el uso intravítreo de Bevacizumab, 2017 (n = 170)</b>			
	<b>Complicados</b>	<b>No complicados</b>	<b>Total</b>
<b>Tratados</b>	<b>a=10</b>	<b>b=75</b>	<b>85</b>
<b>No tratados</b>	<b>c=54</b>	<b>d=31</b>	<b>85</b>
<b>Total</b>	<b>64</b>	<b>106</b>	<b>170</b>
			Estimación
<b>Fuerza de asociación</b>	Riesgo en expuestos		0.117647
	Riesgo en no expuesto		0.635294
	Riesgo relativo		0.18517647
	Diferencia de riesgo		-0.517647
Prueba de Ji cuadrado asociación	Significancia Estadística		Valor de P
Sin corrección	48.5142		0.0000
Corrección de Yates	46.3340		0.0000
<b>Fuente: Entrevista y Expediente Clínico</b>			

Se procedió a realizar contingencia de variables para encontrar la fuerza de asociación de las complicaciones sistémicas con el uso intravítreo de Bevacizumab, encontrando un riesgo relativo menor de 1 (0.18), lo que significa que no hay asociación o bien no es un factor de riesgo, sino de protección, fundamentado el cálculo con relevancia estadística ya que el valor de p es menor 0.05 (0.00). (Tabla # 12)

### VIII. Complicaciones locales del uso Intravitreo de Bevacizumab

**Gráfica # 9 Distribución de el grupo de ojos que se les aplicó una dosis de Bevacizumab intravitreo, por frecuencia de complicaciones locales, 2017. (n = 85)**



Fuente: Datos del Expediente Clínico

**Tabla # 13. Porcentaje de ojos con complicaciones locales posterior a la aplicación intravitrea de Bevacizumab, en un periodo desde la aplicación hasta un año, 2017. (n = 85 ojos tratados)**

	Frecuencia	Porcentaje
<b>Endoftalmitis</b>	0	0.0%
<b>Hemovitreo</b>	0	0.0%
<b>DR*</b>	0	0.0%
<b>Catarata</b>	0	0.0%
<b>HSC**</b>	6	7%
<b>Ninguno</b>	79	93%

DR\* Desprendimiento de Retina, HSC\*\* Hemorragia subconjuntival

Fuente: Expediente clínico

Las complicaciones locales solo se encontraron en la población expuesta el 7%. (Gráfica # 10). Las complicaciones locales encontrada solo fue por Hemorragia Subconjuntival, representada por el 7% de los ojos tratados (Tabla # 13).

## DISCUSIÓN

En este estudio retrospectivo se analizaron los resultados a corto plazo de 170 ojos con enfermedad vascular retiniana, a dosis de 1,25 mg por vía intravítrea. Es de destacar que en nuestra serie incluimos solamente a aquellos pacientes que su ojo no habían recibido ningún tipo de tratamiento previo de su patología ocular. Obteniendo como resultado que la AV del grupo tratado mejoró notablemente, con el 83,8% de la ganancia (mejoría de más de una línea según Snellen), con una variación estadísticamente significativa, y con agudeza basal muy bajas de cuenta dedos (0.025).

En cuanto en la RDP, el presente estudio se encontró una mejoría de la agudeza visual en comparación de la agudeza basal, con el uso de Bevacizumab intravítreo, De manera similar el resultado del trabajo realizado por **Dr. Orlando Irtariz y Col<sup>58</sup>**, con un estudio experimental, prospectivo, longitudinal y aleatorizado, en el cual se inyectó bevacizumab (2.5 mg /0.1 ml) vía pars plana en pacientes con diferentes patologías retinianas como la RDP, encontrando una mejoría estadísticamente significativa en la agudeza visual mejor corregida a los 3 meses de seguimiento, concluyendo que dicho medicamento es eficaz. De igual manera, el estudio por **Vanessa Paola Sánchez Haro y Col<sup>59</sup>**, con un método cuasi experimental ex post facto que se realizó en pacientes con enfermedades retinianas, entre estas la Retinopatía Diabética Proliferativa con agudezas visuales basales de 20/500 (0.04) y 20/260 (0.07), encontrando una mejoría significativa de la visión, concluyendo que dicho medicamento es eficaz. En otro estudio, fue el realizado por **Spaide Richard y Col<sup>60</sup>**, en un estudio intervencionista en la que se les trató con al menos una dosis de 1.25mg de Bevacizumab intravítrea con retinopatía diabética Proliferativa con hemorragia vítrea lo suficientemente extensa como para evitar la fotocoagulación panretinal, experimentaron mejoría en la agudeza visual a partir de la primera semana.

En cuanto al EMCS que mostró mejoría de la agudeza visual a pesar de evaluarse el uso de una sola dosis, los resultados una mejoría de la agudeza visual, hallazgos similares al estudio **PACORES<sup>61</sup>**, que consistió en una revisión retrospectiva de 78

ojos consecutivos con EMD que fueron tratado tanto con 1.25 mg de Bevacizumab intravítreo, dando como resultado mejora en la agudeza visual de más de los líneas al mes de seguimiento y se mantuvo por 24 meses. De igual manera otro estudio a corto plazo realizado por **Haritoglou, Christos, MD y Col**<sup>62</sup>, serie prospectiva, consecutiva, no comparativa de casos incluyó 51 pacientes consecutivos edema macular diabético difuso, encuentran se puede observar mejoría de la agudeza visual a las seis semanas de seguimiento.

En el de los pacientes con OVCR, se encontró que el Bevacizumab intravítreo mejora la agudeza visual de los pacientes, resultados similares obtuvieron **Iturralde y Col**<sup>63</sup>, en un estudio retrospectivo no pareado a corto plazo, realizado con 16 ojos de pacientes, demostrando una mejora estadísticamente significativa en la agudeza visual en pacientes con OVR, pero dentro de las primera 3 a 9 semanas después de la inyección intravítrea de Bevacizumb. También **Hsu y Col**<sup>64</sup>, en un estudio retrospectivo de 29 pacientes con diagnóstico de OVCR, con edad promedio de 72 años, demostraron mejoría temprana en la agudeza visual luego de una única aplicación de Bevacizumab intravítreo (desde la semana post tratamiento), pero a su vez se evidencio que esta mejoría no se mantenía en el tiempo y que era necesario inyecciones repetidas de Bevacizumab para mantener su eficacia. Así mismo **Priglinger y Col**<sup>65</sup> encontraron mejoría en la agudeza visual en pacientes con esta patología, pero también se encontró un efecto beneficioso de inyecciones repetidas de Bevacizumab intravítreo en 6 meses de seguimiento.

Llama la atención que entre todos los grupos de enfermedad retiniana vascular, la ORVR, alcanza mejor Agudeza Visual a las seis semanas de aplicación de Bevacizumab intravítreo, en comparación con los otros grupos de enfermedades (RDP, EMCS, OVCR y ORVR). Y más interesante ver que los ojos no tratados con ORVR también mejoraron la Visión igual que los tratados, la explicación que encontramos es que probablemente el grupo seleccionado de esta patología vascular retiniana de ORVR eran del tipo Perfundida (no isquémica). Según **Ryan**<sup>66</sup> las tres complicaciones limitantes de la visión son el Edema macular, falta de perfusión macular y hemorragia vítrea por neovascularización, por estos, debe

tomarse en cuenta antes de considerar beneficios del tratamiento. Además, **Ryan** explica que en la fase aguda (primeros 3 a 6 meses) después de la ORVR, a menudo hay una amplia hemorragia intrarretiniana que puede afectar a la mácula y el centro de la fovea siendo imposible evaluar el estado de perfusión vascular mediante Angiografía con Fluoresceína, porque la propia hemorragia bloquea la visión de los vasos retinianos. También, aunque es difícil dar un pronóstico en la fase aguda, es útil saber que alrededor de un tercio a la mitad de los pacientes recuperan la visión a 20/40 (0.5) o mejor sin tratamiento, explicando el comportamiento de la variación de la visión en este grupo (ORVR) en general (tratados y no tratados) Hay un estudio realizado por **Alonso Plasencia y Col**<sup>67</sup>, compara la OVCR y la ORVR, encontrando que la ORVR alcanzó una mejor agudeza de 0,33 en comparación con la OVCR, que alcanzó el 0,29. Sabemos que el grupo de ORVR es que tiene mejor pronóstico de alcanzar visión, por lo que probablemente en este grupo el tipo de edema macular por ORVR era tipo isquémico, dando un resultado inesperadamente sin valor estadístico. El estudio **Dra. Caridad Chiang Rodríguez y col**<sup>68</sup>, realizado en la Habana, Cuba, encontraron una mejoría de la visión desde la primera dosis con Bevacizumab, beneficios estadísticamente significativos de recuperación funcional y anatómica, con respecto al curso natural de la enfermedad.

Además de la mejoría de la Agudeza Visual, se observó otro efecto beneficioso al uso intravítreo de Bevacizumab, y es la falta de progreso de la enfermedad. En este estudio se encontró que en general el 62.4% de los pacientes con enfermedad Vasculor Retiniana no progresó a estadio muy avanzado como es el Glaucoma Neovascular, Hemorragia Persistente y Ceguera. Según el estudio realizado por **Dr. Rafael Castañeda**<sup>69</sup>, la probabilidad de Glaucoma Neovascular en pacientes con RDP es de 3.8%, no es compatible en el resultado encontrado en este trabajo, donde el GNV si bien se encontró según el estudio anterior en RDP, pero solo se presentó en un ojo. Es casi similar a otro estudio realizado por **Dr. Matilde Landin Sori y Col**<sup>70</sup>., que el GNV se presentó en los casos de RDP, el 50% de los casos. Por otro lado, el 21.2% presentó ceguera y fue en los ojos

con EMCS, el 8.3%(3) por OVCR y solo el 2.8%(1) fue por ORVR. No encontré estudios que respaldara los hallazgos encontrados en este estudio.

En cuanto a las complicaciones sistémicas fueron mínimas en relación a otros estudios como **Wu y cols**<sup>71</sup> publican un estudio retrospectivo y colaborativo del **PACORES**<sup>72</sup> sobre la seguridad y complicaciones de las inyecciones intravítreas de 1,25 mg o 2,5 mg de bevacizumab con un seguimiento de 12 meses. Comunican complicaciones sistémicas en el 1,5% de los pacientes (0,59% de elevación de la tensión arterial, 0,5% de accidentes cerebro-vasculares, 0,4% de infartos de miocardio, 0,17% de aneurismas arteriales ilíacos y 0,4% de muertes) y las complicaciones oculares incluyeron 0,16% de endoftalmitis bacteriana, 0,16% de desprendimientos de retina traccional, 0,09% de uveítis, 0,02% de desprendimientos de retina regmatógeno y 0,02% de hemorragias vítreas). Otro estudio realizado por el **Comité de Farmacia y Terapéutica del Hospital El Cruce**<sup>73</sup>, registraron efectos adversos sobre 7.113 inyecciones intravítreas en 5.228 pacientes, encontrando que la frecuencia de efectos adversos descrita es del 0,21%, aumento de la presión arterial en un 0,21%. Concluyendo que a pesar del escaso seguimiento, repetidas inyecciones intravítreas de 1,25 mg o 2,5 mg de bevacizumab parece ser seguro y bien tolerado durante el primer año.

Los resultados encontrados manifiestan la eficacia y seguridad del Bevacizuma, pero sería mayor valor si se hubiera realizado con un periodo de tiempo mayor, analizando otros factores, sin embargo el seguimiento irregular, no planificado por igual a todos los pacientes limito el estudio. Haber incluido OCT para valorar el grosor de la macular, también hubiera dado otro valor al estudio, pero los expedientes no contaban con imágenes de examen, y no todos los pacientes se les realizo. Por otro lado la mayoría de los pacientes, que por lo general son el grupo de RDP acuden con Hemovítreo, no permitiendo que se pudiera haber realizado.

## CONCLUSIONES

- ✓ La población de estudio se caracterizó por tener una edad entre 30 y 70 años, predominio sexo femenino, con enfermedad crónica de Diabetes Mellitus y enfermedad oftalmológica predominio Retinopatía Diabética.
- ✓ La agudeza visual basal de los pacientes del estudio en su mayoría se encontraban en Cuenta dedo (0.025). En su variación comparativa, resultado mejoría de la visión en los pacientes tratados con Bevacizumab, representada por el 80.8% y alcanzaron valores que en su mayoría fue de 20/400 (0.05)
- ✓ La variación de la agudeza visual entre las dos series se encontró relevancia estadística representado con un valor de p menor de 0.05 y
- ✓ En los pacientes tratados con Bevacizumab presentaron menor progresión de la enfermedad vascular retiniana, siendo mayor en los pacientes no tratados con el 63.5%.
- ✓ La fuerza de asociación del Bevacizumab intravitreo con el progreso de la enfermedad vascular retiniana se encontró un riesgo relativo menor de 1, lo que indica que no es factor de riesgo sino protector, previene el progreso de la enfermedad y con relevancia estadística con p menor de 0.05
- ✓ La frecuencia de complicaciones sistémicas fue mayor en los pacientes no tratados con el 23.5% y el 10.6 en los tratados con Bevacizumab. Y la complicación encontrada solo fue crisis Hipertensiva.
- ✓ La fuerza de asociación del uso de Bevacizumab intravitreo con las complicaciones sistémicas fue un riesgo relativo menor de 1, es decir no es un factor de riesgo sino protector y con relevancia estadística con p menor de 0.05.
- ✓ La frecuencia de complicaciones locales fue de 7%, y lo encontrado fue Hemorragia subconjuntival.



## COMPROBACION DE HIPOTESIS

Según los resultados encontrados en este trabajo, el Bevacizumab es eficaz porque con una sola dosis de 1.25 mg para iniciar la recuperación visual del paciente y es seguro porque provoca un porcentaje muy bajo de complicaciones y estas no son graves.

## RECOMENDACIONES

- ✓ Recomendamos realizar un mejor orden cronológico de las atenciones de pacientes que se les aplica Antiangiogénicos para realizar estudios que abarquen un periodo de estudio más prolongado.
- ✓ Recomendamos realizar un flujograma de complicaciones para pacientes que se les aplica Antiangiogénicos para tener un mejor registro en expediente.
- ✓ Recomendamos realizar estudio analíticos de eficacia en un solo grupo de enfermedad analizando otros parámetros como grosor de macula según OCT.
- ✓ Recomendamos realizar estudios intervencionales prospectivo de eficacia evaluándose mensualmente los resultados en agudeza visual y en grosor de macula según OCT.

## ANEXOS

### FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Ficha \_\_\_\_\_

Nombre \_\_\_\_\_

Edad \_\_\_\_\_

Procedencia \_\_\_\_\_

Sexo \_\_\_\_\_

Antecedentes

personales \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Diagnostico oftalmológico-

\_\_\_\_\_

Ojo evaluado \_\_\_\_\_

Medicamento con Bevacizumab

SI- \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Agudeza Visual basal inicial del expediente \_\_\_\_\_

Agudeza visual calculada en decimales \_\_\_\_\_

Agudeza Visual corregida inicial del expediente \_\_\_\_\_

Agudeza visual corregida calculada en decimales \_\_\_\_\_

Agudeza Visual subsecuente (seis semanas) del expediente \_\_\_\_\_

Agudeza visual basal (seis semanas) calculada en decimales \_\_\_\_\_

Agudeza Visual corregida (estenopeico) subsecuente (seis semanas) del expediente\_\_\_\_\_

Agudeza visual corregida (seis semanas) calculada en decimales\_\_\_\_\_

**Número de líneas ganada:**\_\_\_\_\_

Ganancia\_\_\_\_\_ perdida\_\_\_\_\_ invariable\_\_\_\_\_

**Progreso de la enfermedad a las seis semanas, escrita en nota de valoración subsecuente**

GNV\_\_\_\_\_ Hemovitreo\_\_\_\_\_ Ceguera\_\_\_\_\_

otros\_\_\_\_\_

**Para los que se aplicación el tratamiento. Complicaciones locales de la aplicación de Bebacizumab**

- a) Endoftalmitis-\_\_\_\_\_
- b) Hemorragia intraocular\_\_\_\_\_
- c) DR\_\_\_\_\_
- d) Catarata\_\_\_\_\_
- e) Ptisis bulbi\_\_\_\_\_
- f) HSC\_\_\_\_\_
- g) Ninguno\_\_\_\_\_

Complicaciones Sistemicas documentada en cualquier nota del expediente

- a) HTA\_\_\_\_\_
- b) Episodios de isquemia transitoria\_\_\_\_\_
- c) ACV\_\_\_\_\_
- d) TVP\_\_\_\_\_
- e) Muerte\_\_\_\_\_
- f) Ninguno\_\_\_\_\_
- g) Hospitalización\_\_\_\_\_

## ENTREVISTA

Estamos realizando un estudio sobre la eficacia y seguridad de Avastin, medicamento usado para problemas de la retina. La información que Ud. nos brinde será confidenciales. Si acepta gracias. Por favor trate de darnos los datos más confiables posibles. El esfuerzo realizado es para mi tesis final de la especialidad y a la vez mejorar la intervención a las patologías retinianas. Ayuda con familiar que cuida a paciente

Ficha\_\_\_\_\_

Nombre\_\_\_\_\_

Edad\_\_\_\_\_

Procedencia\_\_\_\_\_

Sexo\_\_\_\_\_

Ha sido hospitalizado en el ultimo año o después que se le aplico la inyección de Avastin

Si\_\_\_\_\_ no\_\_\_\_\_ no recuerda\_\_\_\_\_

Si dice si, cual fue el diagnostico que le dijeron\_\_\_\_\_

Recuerda haber sido los siguientes

- h) HTA
- i) Episodios de isquemia transitoria
- j) ACV
- k) TVP
- l) Ninguno
- m) Hospitalización
- n) No sabe

## BIBLIOGRAFIA

1. María Emoé Pérez Muñoz, et al: Comportamiento del edema macular en el Servicio de Retina del Hospital “Dr. Salvador Allende” de la Habana. Macular edema behavior in the Retina Service at “Dr. Salvador Allende” Hospital in Havana. MEDICIEGO, Cuba, 2010; vol. 16 (Supl. 2) revisado el 22/01/18: [http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol16\\_supl2\\_10/pdf/t3.pdf](http://bvs.sld.cu/revistas/mciego/vol16_supl2_10/pdf/t3.pdf)
2. Dr. H Alejandro Lutz y Dr. R Patricio Martinez: Oclusiones venosas retinales, Revista Médica Los Condes, 2010; vol.21 (Is, 6), revisado el 22/01/18: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864010706222>
3. Quiroz-Mercado H, et al.: Terapia antiangiogénica ocular: experiencia clínica en México, Gac Med Mex 2008; vol. 144 (3), revisado el 22/01/18: <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=17026>
4. C. Caramelo, M. A. Castilla, et al.: Papel del factor de crecimiento vascular (VEGF) en la respuesta proliferativa endotelial, NEFROLOGIA, 1998; vol. 18 (supl. 1), revisado el 22/01/18: [file:///C:/Users/Privada/Downloads/X0211699598023822\\_S300\\_es.pdf](file:///C:/Users/Privada/Downloads/X0211699598023822_S300_es.pdf)
5. Autor desconocido: FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO, anexo 1, revisado el 22/01/18: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000582/WC500029271.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000582/WC500029271.pdf)
6. Juan Andrés Rubiano, et al.: Uso de bevacizumab en pacientes con cáncer de colon metastásico en el Instituto Nacional de Cancerología: una serie de casos, Grupo de Oncología Clínica, Instituto Nacional de Cancerología, Bogotá, D. C., Colombia. REV COLOMB CANCEROL 2012; vol. 16 (4), revisado el 22/01/18: [file:///C:/Users/Privada/Downloads/S0123901512701567\\_S300\\_es.pdf](file:///C:/Users/Privada/Downloads/S0123901512701567_S300_es.pdf)
7. Dra. Caridad Chiang Rodríguez: Intravítrea de bevacizumab en el edema macular secundario a oclusión venosa de rama retiniana, Revista Cubana de Oftalmología 2014; vol. 27 (3), revisado el 22/01/18: <http://scielo.sld.cu/pdf/oft/v27n3/oft08314.pdf>
8. Martin Charles, et al.: Uso de bevacizumab intravítreo para el tratamiento de las neovascularizaciones coroideas secundarias a degeneración macular relacionada con la edad. Resultados a corto plazo, oftalmol clin exp, 2007; vol. 1 (2), revisado el 22/01/18: <https://www.ofthalmologos.org.ar/oce/files/original/9ea6b65eb9f03c6efced967430869ffa.pdf>
9. Roche: Avastin, PROSPECTO INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES, 2016, revisado el 22/01/18: [http://www.roche.com.ar/content/dam/roche\\_argentina/es\\_AR/corporate/Files/prospectos/Prospecto\\_Avastin\\_Prof.pdf](http://www.roche.com.ar/content/dam/roche_argentina/es_AR/corporate/Files/prospectos/Prospecto_Avastin_Prof.pdf)
10. Maria Dolores Fraga Fuentes: Utilizacion de Farmacos Inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular por via intravítrea, Servicio de Salud Castilla, la Mancha, 2002: vol. 288 (18), revisado el 22/01/18: [http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/endotelio\\_vascular.pdf](http://sescam.castillalamancha.es/sites/sescam.castillalamancha.es/files/documentos/farmacia/endotelio_vascular.pdf)

11. Arianna Hernández Pérez, et al.: Bioética y ensayos clínicos en pacientes con retinopatía diabética proliferativa, Humanidades Médicas 2013; vol. 13 (1), revisado el 22/01/18: <http://scielo.sld.cu/pdf/hmc/v13n1/hmc071113.pdf>
12. Dr. Victor Romero: Comportamiento de la presión intraocular en pacientes postinyección intravítrea de Bevacizumab con y sin premedicación con timolol. Tesis para optar a título de especialista en Oftalmología, Managua, Nicaragua Abril del 2015, revisado el 22/01/18: <http://repositorio.unan.edu.ni/1709/1/15696.pdf>
13. Dra. Caridad Chiang Rodríguez, et al.: Intravítrea de bevacizumab en el edema macular secundario a oclusión venosa de rama retiniana, Revista Cubana de Oftalmología 2014; vol. 27 (3), revisado el 22/01/18: <http://scielo.sld.cu/pdf/oft/v27n3/oft08314.pdf>
14. Ana Belén Haro Álvarez: Eficacia y Seguridad del tratamiento con ranibizumab intravítreo en pacientes con Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) húmeda y edema macular secundario a enfermedades vasculares retinianas en la práctica clínica en el Área Este de Valladolid, Máster en Investigación en Ciencias de la Visión, Instituto Universitario de Oftalmología Aplicada, Valladolid, 1 de Septiembre del 2014, revisado el 22/01/18: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/10324/7021/1/TFM-M%20106.pdf>
15. Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud – IETS: Análisis de costo-efectividad de ranibizumab comparado con implante intravítreo de dexametasona, triamcinolona, aflibercept y bevacizumab para pacientes el tratamiento de pacientes con edema macular secundario a oclusión de la vena central de la retina (OVCR) en Colombia, Diciembre de 2015, revisado el 22/01/18: <http://www.iets.org.co/proyectos-en-curso/SiteAssets/Documentacion%20relacionada/Reporte%20EE%20ranibizumab%20para%20OVCR.pdf>
16. Dra. Caridad Chiang Rodríguez, et al.: Inyección intravítrea de bevacizumab vs. acetato de triamcinolona en el edema macular secundario a oclusión de rama venosa retiniana, La Habana, Cuba, 2015; Vol 28 (1), revisado el 22/01/18: [http://www.revofthalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/365/html\\_144](http://www.revofthalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/article/view/365/html_144)
17. René Hernán Parada Vásquez y Julio Enrique de León Ortega: Efecto del bevacizumab intravítreo en el edema macular diabético, Escuela Superior de Oftalmología, Guatemala, 12 de abril de 2015; vol 8 (2), revisado el 22/01/18: <https://oftalmologos.org.ar/oce/files/original/5bf55238e09439c67ee2bddcb78e739a.pdf>
18. Hugo Quiroz-Mercado, et al.: Terapia antiangiogénica ocular: experiencia clínica en México, Gac Méd México, 2008; 144 ( 3), revisado el 22/01/18: [https://www.anmm.org.mx/GMM/2008/n3/54\\_vol\\_144\\_n3.pdf](https://www.anmm.org.mx/GMM/2008/n3/54_vol_144_n3.pdf)
19. J. P Real, et al.: Implicancias farmacoterapéuticas y legales del uso off label de medicamentos: el caso del uso oftálmico de los anti-VEGF en Argentina, Latinoamérica Voletín trimestral. Visión 2020, Argentina, revisado el

- 22/01/18: <https://vision2020la.wordpress.com/2013/07/07/implicancias-farmacoterapeuticas-y-legales-del-uso-off-label-de-medicamentos-el-caso-del-uso-oftalmico-de-los-anti-vegf-en-argentina/>
20. Proyecto de Cooperación Técnica: Evaluación de Efectividad y Seguridad del uso de Bevacizumab en el tratamiento de pacientes con Edema Macular Diabético Informe Rápido de Evaluación de Tecnología Sanitaria, Generación de Información para el Mejoramiento de la Eficiencia en la Gestión de Medicamentos de Alto Impacto Financiero, 2015, revisado el 22/01/18:  
[https://www.researchgate.net/profile/Aquiles\\_Henriquez/publication/295932468\\_Evaluacion\\_de\\_Efectividad\\_y\\_Seguridad\\_del\\_uso\\_de\\_bevacizumab\\_en\\_el\\_tratamiento\\_de\\_pacientes\\_con\\_Edema\\_Macular\\_Diabetico\\_Informe\\_Rapido\\_de\\_Evaluacion\\_de\\_Tecnologia\\_Sanitaria/links/56d1074108ae4d8d64a39902/Evaluacion-de-Efectividad-y-Seguridad-del-uso-de-bevacizumab-en-el-tratamiento-de-pacientes-con-Edema-Macular-Diabetico-Informe-Rapido-de-Evaluacion-de-Tecnologia-Sanitaria.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Aquiles_Henriquez/publication/295932468_Evaluacion_de_Efectividad_y_Seguridad_del_uso_de_bevacizumab_en_el_tratamiento_de_pacientes_con_Edema_Macular_Diabetico_Informe_Rapido_de_Evaluacion_de_Tecnologia_Sanitaria/links/56d1074108ae4d8d64a39902/Evaluacion-de-Efectividad-y-Seguridad-del-uso-de-bevacizumab-en-el-tratamiento-de-pacientes-con-Edema-Macular-Diabetico-Informe-Rapido-de-Evaluacion-de-Tecnologia-Sanitaria.pdf)
21. Alberto Cordero, et al.: Hipertensión arterial y síndrome metabólico, Rev Esp Cardiol Supl. 2005; vol. 5 (Supl.D DOI), revisado el 22/01/18:  
<http://www.revespcardiol.org/es/hipertension-arterial-sindrome-metabolico/articulo/13083447/>
22. Programa de Efectividad clínica: Ranibizumab, Afliberceb y el Bevacizumab para la Degeneración Asociada a la Edad, Documento de evaluación de Tecnología, Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Febrero 2015, revisado el 22/01/18: [http://www.iecs.org.ar/wp-content/uploads/20150309105126 .pdf](http://www.iecs.org.ar/wp-content/uploads/20150309105126.pdf)
23. Medicamentos biológicos: Ensayos clínicos con medicamentos biológicos, Capítulo 5, revisado el 22/01/18: [file:///C:/Users/Privada/Downloads/Dialnet-MedicamentosBiologicosPresenteYFuturoDeLaTerapeuti-689872\\_2.pdf](file:///C:/Users/Privada/Downloads/Dialnet-MedicamentosBiologicosPresenteYFuturoDeLaTerapeuti-689872_2.pdf)
24. Facultad de Medicina de la Universidad de Hopkins: Efectos oculares y sistémicos de los agentes anti-VEGF inyectados de modo intravítreo para el tratamiento de la DMAE, *Baltimore, Maryland, EE. UU*, revisado el 22/01/18:  
<http://www.retina.es/retina/ensayos-clinicos/1178-efectos-oculares-y-sitemicos-de-los-agentes-anti-vegf-inyectados-de-modo-intravitreo-para-el-tratamiento-de-la-dmae>
25. Martínez-Ezquerro y Herrera, ANGIOGÉNESIS: VEGF/VEGFRs como Blancos Terapéuticos en el Tratamiento Contra el Cáncer, *Cancerología 1* (2006), revisado el 22/01/18: <http://incan-mexico.org/revistainvestiga/elementos/documentosPortada/1172284727.pdf>
26. Luisa Fernanda Zúñiga Cerón, et al.: FACTOR DE CRECIMIENTO ENDOTELIAL VASCULAR (VEGF) Y LAS METALOPROTEINASAS DE LA MATRIZ EN EL PROCESO DE ANGIOGENESIS DEL CRECIMIENTO TUMORAL, Facultad Ciencias de la Salud- Programa de Medicina Universidad del Cauca- Popayán – Colombia, revisado el 22/01/18:



<https://www.anmdecolombia.net/attachments/article/456/FACTOR%20DE%20CRECIMIENTO%20ENDOTELIAL%20VASCULAR%202.pdf>

27. PERALTA CHAVEZ, VICTOR: HEMATOPOYESIS, VASCULOGENESIS, ANGIOGENESIS, UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO, Trujillo, 2014, revisado el 22/01/18: <https://es.scribd.com/document/268375904/HEMATOPOYESIS-medica>
28. Gerencia de Atención integrada: Protocolo de uso de agentes Antiangiogénicos y corticoides intravítreos en patología ocular, Hospital General La Mancha Centro- GAI Alcázar de San Juan, 2015; vol. 1 (3), revisado el 22/01/18: [http://www.serviciofarmaciamanchacentro.es/images/stories/recursos/recursos/protocolo/ofthalmologia/protocolo\\_uso\\_agentes\\_antiangiognicos\\_corticoides\\_patologia\\_ocular\\_14\\_12\\_2015.pdf](http://www.serviciofarmaciamanchacentro.es/images/stories/recursos/recursos/protocolo/ofthalmologia/protocolo_uso_agentes_antiangiognicos_corticoides_patologia_ocular_14_12_2015.pdf)
29. María del Rocío Montes-Vera, et al.: Aspectos farmacocinéticos de bevacizumab, Rev Hosp Jua Mex 2013; vol. 80 (1), revisado el 22/01/18: <http://www.mediagraphic.com/pdfs/juarez/ju-2013/ju1311.pdf>
30. Oftalmología Clínica Experimental: Cuidado ocular del paciente con diabetes: opiniones y recomendaciones de la Sociedad Argentina de Retina y Vítreo, Publicación científica del Consejo Argentino de Oftalmología, 2013; vol. 6(4), revisado el 22/01/18: <https://oftalmologos.org.ar/oce/files/original/139cc34bac034828f230df5b16039bc3.pdf>
31. AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS DE ANDALUCÍA (AETSA): Ranibizumab y bevacizumab en el tratamiento del edema macular diabético, Informe de evaluación de medicamentos, revisado el 22/01/18: <http://www.aetsa.org/download/publicaciones/1RanyBevaEMD.pdf>
32. Archivos Argentino de Oftalmología: Consenso sobre la Retinopatía Diabética y Edema Macular Diabético de la Sociedad Argentina de Oftalmología, 2014, , revisado el 22/01/18: <https://sao.org.ar/archivos/SAOArchivosN1.pdf>
33. J. Soto Álvarez: Estudios Observacionales para evaluar la efectividad clínica de los medicamentos. Uso de listas guías para su diseño, análisis e interpretación, Investigación, Departamento de Farcoepidemiología, Unidad Médica, Pfizer, S.A., Madrid, España, 2004; vol.35 (3)
34. Dr. Orlando Ustariz, et al.: Eficacia y Seguridad del Bevacizumab en las diferentes patología retiniana, Revisión Médica Oftalmológica, Septiembre a Octubre, 2006; vol. 80 (5), revisada el 22/01/18: <http://www.mediagraphic.com/pdfs/revmexoft/rmo-2006/rmo065i.pdf>
35. Sanchez Haro, Vanessa Paola: Eficacia de Bevacizumab intravítreo sobre la agudeza visual en la obstrucción Venosa Retinal, Retinopatía Diabética Proliferativa con Hemorragia Vítreo y Degeneración Macular asociada a la Edad en su forma húmeda, Tesis para optar al Título de Bachiller en Medicina, Perú, 2008. Revisado el 22/01/18:

- [http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/51/SanchezHaro\\_V.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/51/SanchezHaro_V.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
36. Sergio Bonafonte Royo y Charles A. Garcia: Retinopatía Diabética, editorial Elsevier, 2ª ed., 2006.
  37. E. Cervera Taulet, et al.: Utilidad de los fármacos antiangiogénicos en la retinopatía diabética AVANCES TERAPÉUTICOS EN OFTALMOLOGÍA, Av Diabetol. 2008; vol. 24 (1), revisado el 22/01/18: <http://avancesendiabetologia.org/gestor/upload/revistaAvances/24-1.pdf#page=22>
  38. David Isaac Bautista Crescencio, et al.: Medidas terapéuticas en el restablecimiento de la agudeza visual en pacientes con retinopatía diabética avanzada con edema, Rev Med UV, Enero - Junio 2014, <http://www.medigraphic.com/pdfs/veracruzana/muv-2014/muv141c.pdf>
  39. Spaide, Richard F, et al.: Intravitreal Bevacizumab Treatment of proliferative Diabetic Retinopathy complicated by vitreous hemorrhage, march, 2006; vol. 26 (Issue 3), [https://journals.lww.com/retinajournal/Abstract/2006/03000/INTRAVITREAL\\_BEVACIZUMAB\\_AVASTIN\\_TREATMENT\\_OF.4.aspx](https://journals.lww.com/retinajournal/Abstract/2006/03000/INTRAVITREAL_BEVACIZUMAB_AVASTIN_TREATMENT_OF.4.aspx)
  40. Sergio Bonafonte Royo y Charles A. Garcia: Retinopatía Diabética, editorial Elsevier, 2ª ed., 2006.
  41. Pareja Rios, et al.: Revision de Protocolo para el Manejo de Retinopatía, <http://www.oftalmo.com/seo/archivos/maquetas/F/03F8FAD6-A475-3A08-CB6F-00002D8B83FF/articulo.html>
  42. J. Fernando Arevalo, MD, et al.: Primary Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for Diabetic Macular Edema Results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-Month Follow-up, April 2007; vol. 114 (4), [http://www.aaojournal.org/article/S0161-6420\(07\)00018-8/pdf](http://www.aaojournal.org/article/S0161-6420(07)00018-8/pdf)
  43. Karim Mohamed Noriega, et al.: Evaluación terapéutica del Bevacizumab intravítreo en el tratamiento del edema macular diabético difuso, Universidad Autónoma del Nuevo León, Facultad de Medicina, Nuevo León, abril, 2011, revisado el 22/01/18: <http://eprints.uanl.mx/2603/1/1080211180.pdf>

44. Sunali Goya, et al.: Meta-analysis and review on the effect of bevacizumab in diabetic macular edema, January 2011; vol. 249 (Issue 1), <https://link.springer.com/article/10.1007/s00417-010-1452-4>
45. Haritoglou, Christos, MD, et al.: Intravitreal Bevacizumab Therapy for persistent diffuse diabetic macular edema, noviembre a Diciembre, 2006; vol. 26 (Issue 9), revisado el 22/01/18: [https://journals.lww.com/retinajournal/Abstract/2006/11000/INTRAVITREAL\\_BEVACIZUMAB\\_AVASTIN\\_THERAPY\\_FOR.4.aspx](https://journals.lww.com/retinajournal/Abstract/2006/11000/INTRAVITREAL_BEVACIZUMAB_AVASTIN_THERAPY_FOR.4.aspx)
46. Jerez Fidalgo M, et al.: Edema macular y oclusión de la vena central de la retina, Caso Clínico, REVISTA ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA MACULAR 2010; vol. 1 (3, revisado el 22/01/18, revisado el <http://www.amgoftalmos.es/web/docs/Volumen%20I%20-%20N%C2%BA%203%20-%20Abril%20de%202010.pdf>
47. Alonso Plasencia, et al.: Bevacizumab intravítreo en la enfermedad oclusiva venosa retiniana, <http://sociedadcanariadeoftalmologia.com/wp-content/revista/revista-21/21sco03.htm>
48. Dr. Arturo Espinoza Velazco, Oclusión de la vena central de la retina, Rev Mex Oftalmol; Marzo-Abril 2003; vol. 77 (2), revisada el 22/01/18: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmexoft/rmo-2003/rmo032j.pdf>
49. Dr. Arthur Levine-Berebichez, et al. Bevacizumab (Avastin) intravítreo en edema macular secundario a oclusión de vena central de la retina, Rev Mex Oftalmol, Enero-Febrero 2009; 83(1), revisado el 22/01/18: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmexoft/rmo-2009/rmo091e.pdf>
50. Francisco Sánchez-Waisen, et al., Trombosis Vena Central de la Retina, Bevacizumab precoz mejora la visión, 17 diciembre, 2012, <http://www.qvision.es/blogs/francisco-sanchez-waisen/2012/12/17/trombosis-vena-central-de-la-retina-bevacizumab-precoz-mejora-la-vision/>
51. Lihteh Wu MD, Teodoro Evans MD: Experiencia Latinoamericana con el Bevacizumab Intravítreo: Resultados del Pan-American Collaborative. Retina Study (PACORES) Group, Vision panamericana, Septiembre 2008, revisado el 22/01/18: <http://studylib.es/doc/1892705/alloplastic-materials-and-anophthalmic-socket-reconstruct...>
52. Dr. Rafael Castañeda-Díez y Dr. Rafael Castañeda-Díez: Prevalencia de glaucoma neovascular en pacientes diabéticos con indicación para vitrectomía, Rev Mex Oftalmol; Marzo-Abril 2008; vol. 82 (2), revisado el

- 22/01/18: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmexoft/rmo-2008/rmo082g.pdf>
53. Dra. M atilde Landín Sorí y Dra. M atilde Landín Sorí, et al.: Comportamiento Clínico Epidemiológico del Glaucoma Neovascular en un Servicio de Glaucoma, 4 de enero de 2009, revisado el 22/01/18: <http://scielo.sld.cu/pdf/amc/v13n3/amc09309.pdf>
54. Jerez Fidalgo M, et al.: Edema macular y oclusión de la vena central de la retina, Caso Clínico, REVISTA ESPAÑOLA DE PATOLOGÍA MACULAR 2010; vol. 1 (3), revisado el 22/01/18, revisado el <http://www.amgoftalmos.es/web/docs/Volumen%20I%20-%20N%C2%BA%203%20-%20Abril%20de%202010.pdf>
55. Javier Elizalde: Indicaciones de la Cirugía de Vitreo y Retina en la Retinopatía Diabética, Thea invacion, Mayo 2009; Numero 56, revisado el 22/01/18: [http://www.laboratoriosthea.com/medias/thea\\_informacion\\_56.pdf](http://www.laboratoriosthea.com/medias/thea_informacion_56.pdf)
56. Archivos Argentino de Oftalmología: Consenso sobre la Retinopatía Diabética y Edema Macular Diabético de la Sociedad Argentina de Oftalmología, 2014, , revisado el 22/01/18: <https://sao.org.ar/archivos/SAOArchivosN1.pdf>
57. Comité de Farmacia y Terapéutica del Hospital El Cruce, Alta Complejidad en Red. Florencio Varela: Bevacizumab (Avastin), Hospital del Cruce, Buenos Aires, 2010, revisado el 22/01/18: <http://farmacologiaclinica.blogs.hospitalelcruce.org/files/2013/01/inf-bevacizumab-cfyt.pdf>
58. Dr. Orlando Ustariz, et al.: Eficacia y Seguridad del Bevacizumab en las diferentes patología retiniana, Revisión Médica Oftalmológica, Septiembre a Octubre, 2006; 80 (5), revisada el 22/01/18: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmexoft/rmo-2006/rmo065i.pdf>
59. Sanchez Haro, Vanessa Paola: Eficacia de Bevacizumab intravítreo sobre la agudeza visual en la obstrucción Venosa Retinal, Retinopatía Diabética Proliferativa con Hemorragia Vítreo y Degeneración Macular asociada a la Edad en su forma húmeda, Tesis para optar al Título de Bachiller en Medicina, Perú, 2008. Revisado el 22/01/18: [http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/51/SanchezHaro\\_V.pdf?sequence=1&isAllowed=y](http://dspace.unitru.edu.pe/bitstream/handle/UNITRU/51/SanchezHaro_V.pdf?sequence=1&isAllowed=y)

60. Spaide, Richard F, et al.: Intravitreal Bevacizumab Treatment of proliferative Diabetic Retinopathy complicated by vitreous hemorrhage, march, 2006; vol. 26 (Issue 3), [https://journals.lww.com/retinajournal/Abstract/2006/03000/INTRAVITREAL\\_BEVACIZUMAB\\_AVASTIN\\_TREATMENT\\_OF.4.aspx](https://journals.lww.com/retinajournal/Abstract/2006/03000/INTRAVITREAL_BEVACIZUMAB_AVASTIN_TREATMENT_OF.4.aspx)
61. Lihteh Wu MD, Teodoro Evans MD: Experiencia Latinoamericana con el Bevacizumab Intravítreo: Resultados del Pan-American Collaborative Retina Study (PACORES) Group, Septiembre, 2008, revisado el 22/01/18: [https://pao.org/images/vision\\_panamerican/7.3\\_vpa.pdf](https://pao.org/images/vision_panamerican/7.3_vpa.pdf)
62. Haritoglou, Christos, MD, et al.: Intravitreal Bevacizumab Therapy for persistent diffuse diabetic macular edema, noviembre a Diciembre, 2006; vol. Vol. 26 (Issue 9), revisado el 22/01/18: [https://journals.lww.com/retinajournal/Abstract/2006/11000/INTRAVITREAL\\_BEVACIZUMAB\\_AVASTIN\\_THERAPY\\_FOR.4.aspx](https://journals.lww.com/retinajournal/Abstract/2006/11000/INTRAVITREAL_BEVACIZUMAB_AVASTIN_THERAPY_FOR.4.aspx)
63. Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, et al., Tratamiento con Bevacizumab intravítreo (Avastin) del edema macular en la oclusión de la vena central de la retina: estudio a corto plazo, 2006, vol. 26, revisado el 22/01/18: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/m/pubmed/16508427/>
64. Hsu J., et al., Intravitreal Bevacizumab (Avastin) in central vein occlusion. Retina, 2007, revisado el 22/01/18: <http://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/112067211002000125>
65. Pringlinger s, et al., Intravitreal Bevacizumab injections for treatment of central retinal vein occlusion, revisado el 22/01/18: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18040236>
66. Ryan, S. Retina: Medical Retina. Edit. Mosby. Vol. II. 1989
67. Alonso Plasencia, et al.: Bevacizumab intravítreo en la enfermedad oclusiva venosa retiniana, revisado el 22/01/18: <http://sociedadcanariadeoftalmologia.com/wp-content/revista/revista-21/21sco03.htm>
68. Dra. Caridad Chiang Rodríguez, et al.: Inyección intravítrea de bevacizumab vs. acetato de triamcinolona en el edema macula secundario a oclusión de rama venosa retiniana, Revista Cubana de Oftalmología, 2015; vol. 28, ( 1), revisado el 22/01/18:

[http://www.revofthalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/rt/printerFriendly/365/html\\_144](http://www.revofthalmologia.sld.cu/index.php/oftalmologia/rt/printerFriendly/365/html_144)

69. Dr. Rafael Castañeda, et al.: Prevalencia de glaucoma neovascular en pacientes diabéticos con indicación para vitrectomía, Rev Mex Oftalmol; Marzo-Abril 2008; Vol. 82 (2), revisado el 22/01/18: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmexoft/rmo-2008/rmo082g.pdf>
70. Dr. Matilde Landin Sori, et al.: ESTRATEGIA DE INTERVENCIÓN SANITARIA PARA EL DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO EN PACIENTES CON GLAUCOMA NEOVASCULAR, Tesis presentada en opción al grado científico de Doctor en Ciencias Médicas, Camagüey, 2009, revisado 22/01/18: <file:///C:/Users/Privada/Downloads/Estrategia%20de%20intervencion%20sani%20-%20Matilde%20Landin%20Sori.pdf>
71. L. Wu y T. Evans: Cambios inmediatos en la presión intraocular después de una inyección intravítrea de 2,5mg de Bevacizumab, Arch Soc Esp Oftalmol, 2010; vol.85 (11), revisado el 22/01/18: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0365-66912010001100004](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0365-66912010001100004)
72. Lihteh Wu, MD, et al.: Bevacizumab intravítreo en retinopatía diabética: resultados del grupo Panamericano de Estudio Colaborativo de Retina (PACORES), REVIEW / Vis. Pan-Am. 2012; vol. 11(3), revisado 22/01/18: <http://journals.sfu.ca/paao/index.php/journal/article/viewFile/53/pdf>
73. Comité de Farmacia y Terapéutica del Hospital El Cruce, Alta Complejidad en Red. Florencio Varela: Bevacizumab (Avastin), Hospital del Cruce, Buenos Aires, 2010, revisado el 22/01/18: <http://farmacologiaclinica.blogs.hospitalelcruce.org/files/2013/01/inf-bevacizumab-cfyt.pdf>

**fin**