

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



Tesis

Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con especialidad en Oftalmología
Para obtener el grado de
Maestro en Ciencias Médicas con especialidad en Oftalmología

Enero 2017



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas

Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.099.2017

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): Ediberto Muñoz Dominguez

Carné Universitario No.: 100012801

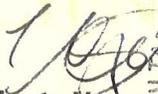
Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en **Oftalmología**, el trabajo de TESIS **BEVACIZUMAB INTRAVITREO PARA EL TRATAMIENTO DE EDEMA MACULAR SECUNDARIO A OCLUSIÓN DE RAMA DE VENA DE LA RETINA**

Que fue asesorado: Dra. Yamile Gil Lozano MSc.

Y revisado por: Dr. Iván Estuardo Méndez Ruíz MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **enero 2017**.

Guatemala, 16 de noviembre de 2016


Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.

Director

Escuela de Estudios de Postgrado


Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.

Coordinador General

Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

2ª. Avenida 12-40, Zona 1, Guatemala, Guatemala

Tels. 2251-5400 / 2251-5409

Correo Electrónico: especialidadesfacmed@gmail.com

Guatemala 28 de Septiembre de 2016

Doctora
Ana Rafaela Salazar
Docente Responsable
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Oftalmología
Hospital Roosevelt
Presente

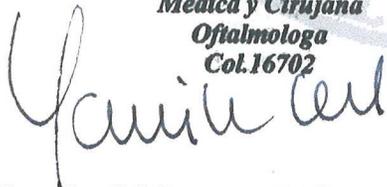
Respetable Dra. Salazar:

Por este medio informo que he asesorado a fondo el informe final de graduación que presenta el Doctor EDIBERTO MUÑOZ DOMINGUEZ carné 100012801, de la carrera de Maestría en Ciencias Médica con Especialidad en Oftalmología, el cual se titula "BEVACIZUMAB INTRAVITREO PARA EL TRATAMIENTO DE EDEMA MACULAR SECUNDARIO A OCLUSIÓN DE RAMA DE VENA DE LA RETINA".

Luego de la asesoría, hago constar que el Dr. MUÑOZ DOMINGUEZ, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el dictamen positivo sobre dicho trabajo y confirmo esta listo para revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

Dra. Yamile Gil Lozano
Medica y Cirujana
Oftalmologa
Col.16702



Dra. Yamile Gil Lozano MSc.
Asesor de Tesis

Guatemala 28 de Septiembre de 2016

Doctora
Ana Rafaela Salazar
Docente Responsable
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Oftalmología
Hospital Roosevelt
Presente

Respetable Dra. Salazar:

Por este medio informo que he revisado a fondo el informe final de graduación que presenta el Doctor EDIBERTO MUÑOZ DOMINGUEZ carné 100012801, de la carrera de Maestría en Ciencias Médica con Especialidad en Oftalmología, el cual se titula "BEVACIZUMAB INTRAVITREO PARA EL TRATAMIENTO DE EDEMA MACULAR SECUNDARIO A OCLUSION DE RAMA DE VENA DE LA RETINA".

Luego de la revisión, hago constar que el Dr. MUÑOZ DOMINGUEZ, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el dictamen positivo sobre dicho trabajo y confirmo esta listo para revision de la Unidad de Tesis de la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,

Dr. Iván Estuardo Méndez Ruíz MSc.
Revisor de Tesis

Dr. Iván Méndez Ruíz
MEDICO Y CIRUJANO
Carné 5623

Agradecimientos

A Dios, porque de Él, por Él y para Él son todas las cosas. A Él sea la gloria para siempre.

A mis padres, esposa, hija y hermanos por motivarme e inspirarme a luchar por mis sueños.

A mi primo y colega, Byron por su buen ejemplo.

A mis profesores por sus enseñanzas y amistad.

Al Dr. Marco Tulio Aceituno por su apoyo incondicional.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

RESUMEN

I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	ANTECEDENTES	3
III.	OBJETIVOS	12
IV.	MATERIAL Y MÉTODOS	13
V.	RESULTADOS	21
VI.	DISCUSIÓN Y ANÁLISIS	24
	6.1 Conclusiones	27
	6.2 Recomendaciones	28
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	29
VIII.	ANEXOS	32

ÍNDICE DE TABLAS

TABLAS

1. Características Básicas	21
----------------------------	----

ÍNDICE DE GRAFICAS

GRÁFICAS

1. Agudeza Visual	22
2. Grosor macular	23

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La principal causa de disminución visual en la oclusión de rama de vena es edema macular. Se ha demostrado ampliamente que el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF) es el principal responsable de la fisiopatología del edema macular secundario y es por ello el uso de anti-VEGF para su tratamiento. **OBJETIVO:** Describir los resultados del tratamiento con bevacizumab intravítreo para el edema macular secundario a oclusión de rama de vena de la retina durante el período de un año en los pacientes que consultaron a la clínica de retina de la Unidad Nacional de Oftalmología durante enero del 2008 a junio del 2009. **DISEÑO:** Descriptivo transversal. **RESULTADOS:** Con un total de 35 pacientes (62.8%) mujeres y (37.14%) hombres, con edad media 64.34 años (DE±9.1). Se utilizó esquema mensual a necesidad a dosis de 1.25mg. La agudeza visual basal mejor corregida fue 0.22LogMAR (20/100Snellen) comparada con la final 0.85LogMAR 20/25Snellen ($P=0.0007$) [95% de intervalo de confianza de +0.018 a +0.05]. El grosor macular basal promedio inicial fue 451.68 μm ($\pm 61.7\mu\text{m}$) comparado con el final de 264 μm ($\pm 11.53\mu\text{m}$) demostró ($P=<0.0001$). **CONCLUSION:** El mayor efecto de mejoría visual y reducción del grosor macular se obtuvo en los primeros tres meses del tratamiento. Fueron necesarias en promedio de 3.3 inyecciones de bevacizumab para resolver el edema macular en 91.41% de los pacientes en el transcurso de un año. **RECOMENDACIONES:** Caracterizar las enfermedades sistémicas y los tipos de oclusión de rama de vena de la retina en estudios similares y comparar los diferentes anti-VEGF disponibles.

Palabras clave: Bevacizumab, Avastin®, edema macular, inyecciones intravítreas, anti-VEGF.

I. INTRODUCCION

De las enfermedades oftalmológicas retinianas, las vasculares ocupan el segundo lugar de morbilidad a nivel mundial y solo por debajo de la retinopatía diabética las oclusiones de vena de la retina son la segunda causa de mayor consulta en nuestra institución. Las principales complicaciones de oclusión de rama de vena de la retina que causan pérdida visual son edema macular, no perfusión macular y hemovitreo secundario a neovascularización. El principal factor de riesgo para oclusión de rama de vena de la retina (ORVR) es el entrecruzamiento y súper posición arteria-vena y el hecho que comparten capa adventicia. De manera que las personas con síndromes metabólicos y rigidez o esclerosis arteriolar tienen un riesgo aumentado. Esta compresión que ejerce la arteria sobre la vena resulta en la formación de turbulencias del flujo sanguíneo que a su vez van dañando las células endoteliales vasculares hasta provocar una oclusión e interrupción del flujo sanguíneo a la retina subyacente en la cual la isquemia provoca un aumento en la producción de Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF), el cual es la clave molecular en la fisiopatología de las complicaciones de la ORVR por el aumento de la permeabilidad vascular y la formación de neovasos en la retina.^{1,3,6,7,17,19,25,26.}

El estudio de Oclusión de Rama de Vena de la retina (BRVOS) fue el estudio prospectivo, multicéntrico, randomizado más grande de los años noventa diseñado para estudiar la historia natural de la enfermedad comparado con el efecto del tratamiento láser, el cual demostró beneficio limitado en un grupo limitado de pacientes. Estos resultados motivaron la realización de múltiples estudios pequeños prospectivos y retrospectivos como separación quirúrgica de la arteria y vena, inyecciones intravítreas de activador de plasminogeno tisular, hemodiluciones isovolémicas, anastomosis corio- retinianas con láser y esteroides peri e intra oculares entre otros. Sin embargo aunque algunos resultados podían ser alentadores a corto plazo los efectos adversos no los justificaban. Al mismo tiempo varios modelos de estudios con animales demostraron niveles oculares altos de VEGF al provocarles ORVR. Luego se detectaron niveles altos de VEGF en el humor acuoso de humanos con dicho problema, concluyendo además que los niveles de este se correlacionan con el grado de isquemia retiniana y edema macular, factor molecular contra el cual debía enfocarse el tratamiento de esta discapacitante enfermedad.^{2, 9, 10, 12, 14, 15, 17, 19,23.}

Actualmente en la práctica clínica de nuestro país existen varios anti-VEGF como el bevacizumab, ranibizumab y aflibercept. El más ampliamente utilizado para el edema macular secundario a ORVR en nuestro medio, Estados Unidos y Latino América es el bevacizumab. El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe selectivamente a los receptores del VEGF a nivel endotelial impidiendo la activación de los procesos subsecuentes que generan aumento de la permeabilidad vascular y pérdida de la barrera hemato-retiniana que finalmente conllevan al edema macular. Hasta la fecha a nivel mundial se han presentado múltiples series de casos para demostrar su efectividad al mejorar la agudeza visual y disminuir el edema macular secundario a la oclusión de rama de vena de la retina la cual ya ha sido ampliamente aceptada, pero pocos estudios con un seguimiento a largo plazo y un único estudio con pacientes de centro américa, sur américa y el caribe.^{4, 17, 18, 19, 25, 26.}

En el presente estudio se describe el comportamiento del edema macular y la agudeza visual subsecuente, como complicación de la oclusión de rama de vena de la retina con el tratamiento de bevacizumab intravítreo con esquema a necesidad y se comparan los resultados entre sí a lo largo de un año de seguimiento mediante análisis de correlación múltiple e intervalos de confianza. De los 35 pacientes que participaron en el estudio 22 (62.82%) pacientes fueron de sexo femeninos y 13 (37.14%) pacientes de sexo masculino, con edad promedio de 64.34 (± 9.1 años). El promedio de la agudeza visual basal fue de 20/100 demostrando mejoría notable al final del primer semestre a +20/30 ($P=0.023$) [95% de intervalo de confianza]. Lo cual se correlaciona con el promedio de grosor macular central basal de 451.68 μm ($\pm 61.7\mu\text{m}$) y al final del primer semestre de 293 μm ($\pm 31.77\mu\text{m}$) ($P=0.00002$). Así mismo el promedio de la agudeza visual al inicio del segundo semestre de +20/30 finaliza en -20/25 ($P=0.11$) [95% intervalo de confianza] y el promedio de grosor macular central que inicia a 293 μm ($\pm 31.77\mu\text{m}$) finaliza 264 μm ($\pm 11.53\mu\text{m}$) ($P=0.11$). La correlación de agudeza visual y grosor macular total a lo largo del estudio fue al inicio (20/100) comparándola con la final (-20/25) demostró $P=0.0007$ y en grosor macular central de inicio (451.68 μm) comparándola con la final (264 μm) demostró $P<0.0001$ correspondientemente.

II. ANTECEDENTES

2.1 Concepto

Es un bloqueo del torrente sanguíneo de una de las ramas de la circulación venosa que drena el aporte sanguíneo arterial de la retina. La interrupción del flujo sanguíneo ocurre más frecuentemente en los sitios de entrecruzamiento arterio-venoso en los casos propiamente vasculares. Se sabe que estos sitios de entrecruzamiento arterio-venoso sufren cambios anatómicos en las paredes vasculares en los pacientes con arterioesclerosis e hipertensión arterial, produciendo un estrechamiento en el lumen de las venas y rigidez en las arterias, siendo este fenómeno uno de los principales roles en la etiopatogenia de la enfermedad.¹⁰

2.2 Epidemiología

La oclusión de rama de vena (ORV) es frecuente entre las enfermedades vasculares retinianas.⁸ Afecta hombres y mujeres de igual forma y es más frecuente entre las edades de 60 y 70 años.⁹ Afecta el otro ojo entre un 10 a 15% de los pacientes. Está asociada a hipertensión arterial entre el 50 a 70%, enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus, índice de masa corporal aumentado, así como glaucoma de ángulo abierto e hipermetropía. Es la segunda causa de enfermedad vascular más frecuente después de la retinopatía diabética y su variedad no isquémica se presenta en el 64% de los casos.¹⁵

2.3 Fisiopatología

Histopatológicamente las arterias y las venas retinianas comparten una capa adventicia y en algunos casos la capa media, de tal forma el lumen de la vena puede llegar a comprimirse hasta más de un 33%. El humor vítreo puede que también ejerza compresión en estos sitios de entrecruzamientos.^{11,12} Se ha postulado que el flujo sanguíneo turbulento en los entrecruzamientos causa inflamación localizada en el endotelio vascular ocasionando oclusión vascular. Otros estudios demuestran la presencia de un trombo en el sitio de la oclusión. La oclusión de vena resultante conlleva a la elevación de la presión venosa y sobrecarga del sistema de drenaje colateral que provoca edema macular e isquemia por mecanismos aun poco conocidos. Si la presión venosa no se alivia resulta en ruptura de la pared venosa y hemorragias retinianas.^{7,11}

Los factores de riesgo asociados a oclusión de rama de vena son: hipertensión arterial, diabetes, hiperlipidemia, glaucoma, aterosclerosis y tabaquismo. También se han encontrado anticuerpos anti fosfolípidos niveles altos de homocisteína en suero y niveles bajos de folato en sangre. Se ha presentado un riesgo disminuido en las personas con niveles altos de lipoproteínas de alta densidad (HDL).¹⁰

2.4 Aspectos clínicos

La mayoría de veces los síntomas son de inicio súbito. Los pacientes perciben visión borrosa o defecto en el campo visual correspondiente a la distribución de las hemorragias intraretinianas. Generalmente la cantidad de hemorragia retiniana es menor en el caso de la oclusión no isquémica o perfundida.^{1,3} La localización del bloqueo determina la distribución de las hemorragias; si la oclusión está en la cabeza del nervio óptico podrían afectarse dos cuadrantes y si la oclusión es más periférica afectara menos área de retina. Uno de los sitios más frecuentes en ocluirse es en la arcada vascular temporal superior en las bifurcaciones de primero y segundo orden afectando el drenaje vascular de la macula.^{1,3}

La fase aguda de la enfermedad por sus características clínicas está comprendida entre 4 y 6 meses, en donde también se puede encontrar hemorragia vítrea y sub retiniana. Dependiendo de la cantidad de hemorragias intraretinianas la posibilidad de identificar los cambios vasculares en el momento del examen clínico. También se pueden apreciar exudados blandos distribuidos en el sitio de la oclusión. El engrosamiento o edema macular es frecuente cuando la vena afectada drena dicha región y menos frecuente cuando el drenaje venoso afectado es a distancia. Cuando la macula es afectada se hincha con características quísticas.¹³

En la fase crónica (9 a 12 meses) de la enfermedad es cuando generalmente las hemorragias intraretinianas se absorben de manera espontánea, entonces el cuadro clínico de oclusión de rama de vena ya no es aparente. Sin embargo las anomalías vasculares y cambios pigmentarios aún permanecen en formas segmentarias siendo más fáciles de identificar con estudio angiofluoresceínico.^{1,3} Entre las anomalías vasculares podemos encontrar vasos colaterales rodeando el área afectada, vasos colaterales alrededor del rafe temporal, microaneurismas, capilares formando telangiectasias y áreas de no perfusión capilar. En las fases tardías de la angiofluoresceína podemos encontrar hiperfluorescencias en espacios quísticos a nivel macular.^{5,16}

Existen tres complicaciones de oclusión vascular de rama que limitan la visión: edema macular, isquemia macular, y hemorragia vítrea secundaria a neovascularización.¹⁴

2.5 Aspectos terapéuticos

El estudio de oclusión de rama de vena demostró que la fotocoagulación profiláctica con láser disminuye la incidencia de neovascularización y cuando ya existe neovascularización disminuye la hemorragia vítrea subsecuente. Sin embargo, solo cuando la oclusión vascular es grande mayor a 5 diámetros de disco de no perfusión capilar, está en riesgo de desarrollar neovascularización. De estos ojos con oclusión isquémica solo el 40% desarrolla neovasos y de este porcentaje el 60% presenta hemorragia vítrea recurrente. Cuando se le aplico laser al grupo de pacientes con oclusión tipo isquémica la incidencia de neovascularización se redujo a un 20%. Por tal razón cuando se le hace laser profiláctico a todos los ojos con oclusión de tipo isquémica se le está realizando a un 60% más de personas que nunca desarrollaran neovasos. Por lo que se recomienda aplicación de laser únicamente cuando se desarrolla la neovascularización.¹⁵

Así mismo el estudio de oclusión de rama de vena demostró que la aplicación de laser luego de desarrollar neovasos es tan efectiva en la prevención del hemovítreo como cuando se realiza profilácticamente reduciendo su incidencia de un 60% a un 30%. En cuanto al manejo del hemovítreo la mayoría de las veces es poca cantidad y se puede esperar a que resuelva espontáneamente, pero también se pueden observar hemovítreos más densos que no resuelven incluso con desprendimiento de retina tipo traccional, el cual se trata con las diferentes técnicas de vitrectomía vía pars plana.^{16,17}

El estado de la macula en la fase aguda de la enfermedad (hasta 6 meses) es difícil de evaluar ya la cantidad de hemorragias que generan efecto de pantalla, no se puede evaluar con biomicroscopía o angiofluoresceína las áreas de no perfusión capilar. Tal motivo también nos puede dar una subvaloración de la agudeza visual impidiendo tener una idea del pronóstico visual. Por lo que la literatura clásica recomienda un seguimiento de cada 2 a 3 meses en este tipo de pacientes. Cuando la fase aguda termina las hemorragias han disminuido o desaparecido y se recomienda un estudio con angiofluoresceína de alta resolución, con el cual se puede definir y delimitar las áreas de anormalidad capilar y áreas de no perfusión capilar potenciales de neovascularización. Esta información es útil para dirigir el tratamiento con láser.^{18,19,20, 21}

El estudio de oclusión de rama de vena, un estudio clínico multicéntrico randomizado recomendó esperar de 3 a 6 meses para aclarar lo suficiente la retina de hemorragias y obtener una AGF de alta calidad que determine el edema macular. Si es perfundido y la agudeza visual es igual o peor a 20/40 delimitar las áreas de fuga y tratar con láser en patrón de rejilla, pero si el edema macular persistente es no perfundido no se recomienda laser para su tratamiento.^{3,10 15}

En un estudio retrospectivo de fotos a color y angiofluoresceína de pacientes con ORV, Kumar y asociados identificaron estrechamientos venosos en los sitios de entrecruzamiento arteria vena, flujo hemodinámico venoso retrogrado, fuga de angiofluoresceína y lo que se presume ser un trombo. Por lo que se sugirió que la descompresión de estos puntos venosos en estrés podría resolver o mejorar el cuadro oclusivo, con un procedimiento llamado vainectomía. En el primer reporte Osterloh y Charles reportaron la mejoría visual de un único paciente de 20/200 a 20/25. En el siguiente reporte del mismo autor se reportó una mejoría del 80% de los pacientes (de 15 mejoraron 12).¹³

Más tarde Mester y colegas reportaron resultados similares. En contraparte Cahill y colegas reportaron 27 casos ninguno con mejoría estadísticamente significativa. Luego de este reporte muchos publicaron la dificultad técnica en la separación de la arteria de la vena en el sitio de entrecruzamiento y muchos como Kurimoto y Saika et al reportaron únicamente vitrectomía y separación de hialoides posterior con consecuente mejoría por lo que a través de los años se piensa que la mejora sea parte de la remoción del humor vítreo y posibles tracciones aumento en la oxigenación a la macula y el tamponamiento macular con gas.^{11,12,13}

Uno de los mecanismos por el cual se genera el edema macular es el rompimiento de la barrera hemato-retiniana, por lo que se han propuesto medicamentos que se sabe mejoran esta barrera. Uno de ellos es Acetónido de triamcinolona; un corticoesteroide que ha probado ser no toxico intra ocular y que se mantiene en depósito por largo periodo. En ojos humanos no vitrectomizados se encontró que una sola inyección de 4mg tiene una vida media de 18.6 días y concentraciones medibles hasta por lo menos tres meses. Su amplio conocimiento en estudios para el tratamiento de edema macular diabético y en oclusión de vena central de la retina predice su potencial efecto en el beneficio del edema macular por ORV.^{15,22, 23, 24}

Park et al reporto en su estudio una mejoría en 10 pacientes tratados con Acetónido de triamcinolona intravítreo para edema macular secundario a ORV de los 10 pacientes del estudio; con una mejoría anatómica demostrado en OCT como con agudeza visual. Greenberg

et al, al igual que otros muchos autores demostraron mejoría tanto visual como en grosor macular con OCT. Sin embargo la inyección intravítrea de acetónido de triamcinolona conlleva la aparición acelerada de catarata, aumento de la presión intraocular de forma transitoria o crónica generando glaucoma, endoftalmitis e inflamaciones estériles severas con compromiso visual. Además muchos de los reportes publicados en un inicio del tratamiento de edema macular con triamcinolona no son de largo seguimiento, lo que conlleva a su estudio a largo plazo determinando la reaparición de edema macular y abriendo la posibilidad de retratamientos y por lo tanto aumentando el riesgo de las complicaciones antes mencionadas.¹⁵

23

Hasta ese tiempo el estudio de oclusión de rama de vena de la retina (BRVOS) por sus siglas en inglés era el único estudio multicéntrico más grande, prospectivo y randomizado que analizó la historia natural de la enfermedad y el efecto del tratamiento con fotocoagulación láser para el edema macular con su modesta mejora visual. Lo que animó a múltiples estudios pequeños prospectivos y retrospectivos a revisar otras formas de tratamiento incluyendo vainectomía, vainectomía con activador del plasminógeno tisular, hemodilución isovolémica, anastomosis corio-retiniana inducida por láser y esteroides perioculares e intravítreos. Otra de las opciones de tratamiento fue anti- factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) por sus siglas en inglés. Este factor de crecimiento endotelial vascular fue detectado en altas concentraciones en los pacientes con edema macular secundario a oclusión de rama de vena de la retina. Tolentino et al, inyectaron factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV) en ojos de primates observando aumento de dilatación y tortuosidad vascular, isquemia retiniana y fuga vascular la cual aumentaba con las dosis acumulativas. Lo cual los motivó a inyectar un anti-cuerpo monoclonal murino dirigido a bloquear este factor de crecimiento endotelial vascular en el mismo primate con lo que observaron regresión de los cambios vasculares inducidos.²²

A finales de los años 80 y principios de los 90 el avance en la biología molecular hace posible conocer y empezar a estudiar los factores de crecimiento endotelial o VEGF (vascular endotelial growth factor) como sus siglas en inglés lo denotan, en el papel de la regulación de la angiogénesis, linfogénesis y permeabilidad vascular en las enfermedades vasculares proliferativas de la retina. Se han realizado estudios in vitro donde se evidencia que VEGF aumenta la conductividad hidráulica de capilares mediados por un aumento del influjo de calcio y cambios en los niveles de óxido nítrico causado por la óxido nítrico sintetasa.^{4, 6, 7, 25}

La estructura química del VEGF es una glicoproteína homodimérica de 45 daltons que se une a la heparina. El gen de VEGF está organizado en 8 exones separados por 7 intrones y está localizado en el cromosoma 6p21. La translocación alterna de un exón genera entre 4 y 6 diferentes isoformas 121, 145, 165, 183,189 y 206 aminoácidos respectivamente luego de la secuencia de señal de clivaje. Mientras que la isoforma 165 es la responsable de la neovascularización patológica de las enfermedades retinianas, aún no se conoce el rol del VEGF en la embriogénesis durante el desarrollo de la vasculatura, su función en la regulación del EPR y propiamente de la retina.^{7,8,21}

Hoy en día existe una variedad de fármacos para inhibir directamente la isoforma 165 del factor de crecimiento endotelial, así como también otras isoformas. Esto incluye el uso de oligonucleótidos con secuencias específicas en la cadena correspondientes a los aminoácidos del VEGF, anticuerpos monoclonales dirigidos a una o más isoformas, moléculas dirigidas a uno o más receptores de VEGF inhibidores de la tirosina quinasa, fusión de proteínas receptores TIE2. Finalmente debido que a través del VEGF inicia la cascada de señales intracelulares y subsecuentes eventos extracelulares es posible inhibir la secreción de VEGF, bloquear a sus receptores o interrumpir las señales intracelulares que conllevan a eventos extracelulares^{6,7}

El bevacizumab es un anti cuerpo monoclonal derivado del ratón, que se produce por la humanización de epítopes diseñados para neutralizar el efecto de todas las isoformas. Estudios pre clínicos en modelos animales demostraron su excelente eficacia contra las diferentes formas de neovascularización ocular. Su alto peso molecular 150000 daltons y su poco potencial en atravesar las células del EPR obligo subsecuentemente a utilizar técnicas de clivaje con pepsina creando una porción útil llamada (recombinant humanized fragment of antibody) rhuFab VEGF haciéndola totalmente efectiva para atravesar la barrera del EPR la membrana limitante interna y actuar en el espacio subretiniano de forma efectiva con su nuevo peso molecular de solo 48000 daltons.^{8,22}

Pai Sivakami, Shety R, Vijayan PB, et al realizaron un estudio intervencional de serie de casos prospectivo no randomizado, llamado Evaluación clínica anatómica y electrofisiológica luego de bevacizumab intravítreo para edema macular secundario a oclusión vascular, reporto una mejoría a corto plazo en la visión y edema macular y que no se observó toxicidad ocular ni efectos adversos.^{8, 17, 20}

Rogério A. Costa et al, publicaron en la revista Retina 2007, los resultados del tratamiento de edema macular secundario a oclusión de vena hemicentral y central tratado con bevacizumab intravítrea con una dosis de 2mg (0.08ml) a intervalos de 12 semanas cada inyección y un seguimiento de 6 meses. Reportando mejoría y/o estabilización de la agudeza visual mejor corregida así también reportando cambios favorables en el grosor macular central en los 7 pacientes estudiados.^{1,19}

En el mismo año Melvin D. Rabena et al, publicaron los resultados del estudio de tratamiento de edema macular secundario a oclusión de rama de vena con bevacizumab intravítrea. En este estudio las dosis utilizadas fueron 1.25mg (0.05ml) y el esquema de dosis fue a necesidad, hasta resolver el edema macular. Se enrolaron 27 pacientes, el seguimiento promedio fue de 5.3 meses. La agudeza visual mejor corregida en la línea basal fue de 20/200 con una mejoría final a 20/100, el grosor central macular en la línea basal fue de 478 micras con una reducción de 332 micras al final del estudio, concluyendo que el bevacizumab intravítrea a dosis de 1.25mg según necesidad es efectivo para mejorar la agudeza visual y disminuir el grosor macular en el tratamiento de edema macular secundario a oclusión de rama de vena de la retina.^{25,26}

Yoko Matsumoto MDPH, et al reportaron un efecto de rebote de edema macular por oclusión vascular luego del tratamiento de éste con bevacizumab intravítrea. La concentración utilizada fue de 1.25mg y las dosis fueron a necesidad. Luego de la primera dosis, los tres pacientes estudiados mejoraron significativamente el grosor macular. A uno de los pacientes se le documentó un incremento de más del doble del grosor macular a la sexta semana luego de haber administrado la primera dosis. El segundo paciente reportado con oclusión de vena central de la retina tenía antecedente de tratamiento previo con acetato de triamcinolona intravítrea y edema macular quístico. Se decide inyectar la bevacizumab con la concentración antes descrita reportando una mejoría de 20/400 a 20/60, sin embargo a la quinta semana de su control la agudeza visual disminuyó a 20/200, por lo que hubo necesidad de seguir con el esquema a necesidad con intervalo de aproximadamente 4 semanas entre cada inyección. El tercer paciente con antecedente de oclusión de rama de vena previa en el mismo ojo, glaucoma e hipertensión arterial se le diagnosticó oclusión de vena central de la retina con edema macular quístico secundario se decidió administrar bevacizumab intravítrea documentando a los nueve días una reducción de grosor macular central de 871 micras a 191 micras y mejoría visual de 5/400 a 20/60, sin embargo a los dos meses en su reevaluación se documentó aumento del grosor macular a 1013micras y una baja de la visión a 20/400. Dichas

fluctuaciones en grosor macular se cree que puedan ser causa de la vida media del medicamento intravítreo y la cantidad de VEGF según el grado de isquemia retiniana.^{17, 18}

Mcintosh RL, Mohamed Q, Saw SM, et al realizaron una revisión de artículos entre los años 2003 y 2005 utilizando como fuentes de datos: National institute of Health Clinical trials data base and the Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting Data Base determinaron que hasta la fecha no se contaba con evidencia suficiente que respaldara un tratamiento específico para las oclusiones vasculares, sin embargo el estudio de oclusión de rama de vena (BRVOS) evidencia que la visión mejora cuando está entre 20/40 y 20/200 efectuando laser en patrón de rejilla para el tratamiento del edema macular y la neovascularización.^{8, 14, 24}

Debido a que finales de los años dos mil ya se contaba con múltiples estudios favorables sobre el tratamiento de edema macular secundario a oclusión de rama de vena con inyecciones intravítreas de bevacizumab Vincenzo R, et al decidieron realizar un estudio prospectivo randomizado para comparar el uso de bevacizumab intravítreo con fotocoagulación láser en rejilla, el cual demostró una mejoría estadísticamente significativa sobre la mejoría del grosor macular y de la agudeza visual con el uso de bevacizumab que con la fotocoagulación laser en rejilla.²

Estos resultados favorables con el uso de bevacizumab alentaron a múltiples autores a realizar sus propios estudios con sus propias variables y más específicos como el estudio de bevacizumab intravítreo para el edema macular secundario a oclusión de rama de vena de la retina por Ehlers J. et al el cual demostró ser eficaz con una ganancia final de letras de +1.6 letras con intervalo de confianza de 95% y con disminución del grosor foveal central de 425 a 289µm con un $P < 0.001$.²⁶

Varias series de casos prospectivos y retrospectivos han demostrado ampliamente que el bevacizumab intravítreo a dosis de 1.25mg y 2.5mg ha mejorado la agudeza visual y el grosor macular central a corto plazo. Sin embargo y en la mayoría de casos se han requerido múltiples inyecciones para mantener los beneficios de esta terapia y la dosis óptima aún seguía siendo desconocida. Aún no está claro si a mayor dosis más será el beneficio en cuanto a que la mejoría se mantenga por más tiempo y requiera menos inyecciones. Es por esto que el grupo de Wu L. et al, realizaron un estudio para comparar estas dos dosis intravítreas de bevacizumab para el tratamiento primario de edema macular secundario a oclusión de rama de vena de la retina con un seguimiento de 24 meses. En conclusión demostraron que no había

diferencia estadísticamente significativa en ambas dosis y que ambas dosis demostraron mejoría en la agudeza visual y reducción del grosor macular central.¹⁹

Como vemos en estos últimos años se ha producido un aumento exponencial del uso de las inyecciones intravítreas especialmente de los anti-angiogénicos para enfermedades vasculares retinianas como la oclusión de rama de vena de la retina. Aunque algunos de estos fármacos como el bevacizumab no esté diseñado para su uso intraocular, esta vía de administración es unánimemente aceptada, siendo en la actualidad su uso generalizado, reconociéndose sus ventajas frente a otras vías de administración en el tratamiento de esta enfermedad. Estamos aplicando estos tratamientos a un gran número de pacientes, y así se prevé que continuaremos haciéndolo, hasta que encontremos otras vías tanto o más eficaces para la introducción de fármacos dentro del globo ocular. Por otro lado, estamos efectuando las inyecciones de forma repetida, en tanto no hallemos la manera de mantener la medicación dentro del ojo o su efecto terapéutico dure períodos más largos de tiempo. Debemos tener en cuenta que el resultado de estos tratamientos mediante inyecciones intravítreas va a depender no sólo de la eficacia de la medicación inyectada, sino también de sus riesgos (seguridad, tolerancia y complicaciones propias del fármaco). Distintos fármacos presentan riesgos distintos y en proporciones diferentes y a estos hay que añadir los riesgos propios del procedimiento. La complicación más temida de este procedimiento por ser potencialmente devastadora, es la endoftalmitis con 0.014% según "*The International intravitreal Bevacizumab Safety Survey*". No obstante, tomando ciertas medidas de asepsia que debemos protocolizar, el riesgo es bajo.²⁰

III. OBJETIVO

3.1 Objetivo general:

Describir los resultados del tratamiento con bevacizumab intravítreo para el edema macular secundario a oclusión de rama de vena de la retina en la Unidad Nacional de Oftalmología, de enero del 2008 a junio del 2009.

IV. MATERIAL Y METODOS

4.1 Tipo de estudio:

4.1.1 Descriptivo transversal

4.2 Población y muestra

4.2.1 Se incluyeron todos los pacientes que fueron diagnosticados con edema macular secundario a oclusión de rama de vena de la retina independientemente de su patología de base que consultaron a la clínica de retina de la Unidad Nacional de Oftalmología durante el periodo de enero a junio del 2007.

4.3 Unidad de análisis

4.3.1 **Unidad primaria de muestreo:** Número de registro de expedientes de pacientes que fueron diagnosticados con edema macular secundario a oclusión de rama de vena de la retina independientemente de su patología de base y que consultaron a la clínica de retina de la Unidad Nacional de Oftalmología durante el periodo de enero a junio del 2007.

4.3.2 **Unidad primaria de análisis:** Datos (ver anexo 8.1: boleta de recolección de datos) obtenidos de los expedientes. Datos epidemiológicos, clínicos y patológicos obtenidos del expediente de los pacientes que fueron diagnosticados con edema macular secundario a oclusión de rama de vena de la retina independientemente de su patología de base que consultaron a la clínica de retina de la Unidad Nacional de Oftalmología durante el periodo de enero a junio del 2007.

4.3.3 **Unidad de información:** Expedientes e informes de tomografía óptica coherente de los pacientes que fueron diagnosticados con edema macular secundario a oclusión de rama de vena de la retina independientemente de su patología de base que consultaron a la clínica de retina de la Unidad Nacional de Oftalmología durante el periodo de enero a junio del 2007.

4.4 Selección de sujetos a estudio

4.4.1 Criterios de inclusión

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de edema macular secundario a oclusión de rama de vena de la retina.
- Pacientes con o sin patología crónica de base.

4.4.2 Criterios de exclusión

- Pacientes con hipersensibilidad conocida al medicamento bevacizumab.
- Pacientes con otro tipo de oclusión vascular retiniana.
- Pacientes con antecedente de cardiopatía, hipertensión arterial no controlada o enfermedad cerebro vascular.
- Pacientes con retinopatía diabética.
- Pacientes embarazadas.

4.5 Variables estudiadas

- Sexo
- Edad
- Agudeza visual
- Grosor macular

4.6 Operacionalización de las variables

VARIABLES	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de medida	Escala de medición	Unidad de medida
Sexo	Condición orgánica masculina, femenina de un ser viviente	Sexo indicado en el expediente clínico	Cualitativa	Nominal	Femenino Masculino
Edad	Tiempo que ha vivido una persona a partir de su nacimiento	Edad en años cumplidos documentada en el expediente	Cuantitativa	Razón	Años

<p>Agudeza visual</p>	<p>Es una medida cuantitativa de capacidad del sistema visual para detectar, reconocer o resolver detalles espaciales. Tener buena agudeza visual significa que el sujeto es capaz de apreciar los pequeños detalles de una imagen a 5 minutos de arco, que corresponde a un arco de 10 milímetros a 20 pies; considerado como lo mínimo legible.</p>	<p>Datos descritos en el expediente</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Ordinal</p>	<p>Notación Snellen</p>
-----------------------	---	---	--------------------	----------------	-------------------------

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición	Unidad de medida
Grosor Macular	Grosor macular es la distancia entre la superficie de la retina interna (interface entre el vítreo y la membrana limitante interna) y la superficie retinal externa interface entre el epitelio pigmentario de la retina y la membrana de Bruch). El grosor macular normal es de $170 \pm 18\mu$. Se define edema macular cuando el grosor macular central es mayor a 250μ en el umbo y $\geq 275\mu$ fuera del umbo.	Dato descrito en el expediente o informe de OCT. Tomógrafo coherente Óptico, marca: Carl Zeiss, modelo 3000.	Cuantitativa	Razón	Micras (μ m)

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de medida	Escala de medición	Unidad de medida
Edema macular	Es la hinchazón o engrosamiento de la macula, la cual es responsable de la visión central fina en los seres humanos. Éste sucede cuando los vasos sanguíneos de la retina tienen escape de fluido impidiendo su buen funcionamiento y puede ser una complicación de múltiples enfermedades retinianas.	Dato descrito en el expediente o informe de OCT.	Cualitativa	Nominal	Presencia o ausencia

Variables	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variables	Escala de medición	Unidad de medida
Bevacizumab	Anticuerpo monoclonal Humanizado derivado del ratón. Diseñado para neutralizar todas las isoformas del VEGF en enfermedad clínica generando efectos importantes en la permeabilidad vascular y los efectos vaso proliferativos del VEGF.	Cantidad descrita en números documentada en el expediente	Cuantitativa	Razón	Número

4.7 Instrumento utilizado para la recolección de información

Boleta de recolección de datos (ver Anexo 8.1)

4.8 Procedimiento para la recolección de información

- El estudio se realizó con previa autorización y aprobación de la Jefe de la clínica de retina, autoridades de la Unidad Nacional de Oftalmología y de la Escuela de Posgrado de la Universidad de San Carlos.
- Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de edema macular secundario a oclusión de rama de vena de la retina que consultaron a la clínica de retina durante el período de enero a junio del 2008.
- De enero a junio del 2009 se recolectaron todos los expedientes clínicos y se tomaron los datos de interés para llenar el instrumento de recolección de datos según criterios de inclusión.
- Tabulación de datos
- Análisis de datos
- Elaboración de informe final

4.9 Procedimiento para garantizar aspectos éticos de la investigación

La presente investigación es de categoría 1, ya que no realiza ninguna intervención o modificación intervencional con las variables fisiológicas, psicológicas o sociales de las personas que participan en dicho estudio. En este estudio se respetaron los cuatro principios de la ética: la autonomía, cuando se presentó un consentimiento informado, la justicia en cuanto a que se tomó en cuenta todos los pacientes que llenaron los criterios de inclusión, la beneficencia en la cual los resultados se aplican a la población afectada para mejorar su pronóstico y tratamiento y la no maleficencia en la cual los pacientes no se sometieron a ningún procedimiento que pudo hacerles daño. Además se respetó la confidencialidad ya que se mantuvo y se mantendrá el anonimato de los involucrados y no serán revelados a terceras personas, ni a ninguna institución pública o privada que no esté relacionada con la investigación.

4.10 Procedimientos de análisis de la información

Se recopilaron los datos de la boleta obteniendo lo siguiente: edad, sexo, agudeza visual mejor corregida en números quebrados convirtiéndolos a su equivalente logMAR, edema macular y

administración de bevacizumab intravítreo. Se realizó un estudio descriptivo, en el cual se compararon a sí mismos los resultados del uso de bevacizumab intravítreo en relación a la mejora visual y grosor macular en pacientes con edema macular secundario a oclusión de rama de vena de la retina en la clínica de retina de la unidad nacional de oftalmología el período de enero del 2008 a junio del 2009. El seguimiento de los pacientes fue cada mes durante los doce meses posteriores de la administración de la primera dosis del medicamento, en cada visita se realizó examen oftalmológico completo incluyendo agudeza visual mejor corregida y OCT macular previo al tratamiento y durante el tercero, sexto y doceavo mes de la primera inyección de bevacizumab. El esquema de administración del medicamento fue utilizado según requerimiento

Se obtuvo las boletas de recolección de datos con todas sus casillas llenas, posteriormente se realizó la tabulación de los datos, los cuales se trasladaron a una hoja electrónica realizada con el programa Excel de Microsoft 2007, por medio del cual se agruparon en cuadros y gráficas. Se utilizó medida de tendencia central para analizar la información obtenida. Los datos fueron presentados en tablas y gráficos para su respectivo análisis.

V. RESULTADOS

5.1 Datos generales

Tabla 1

Características Básicas

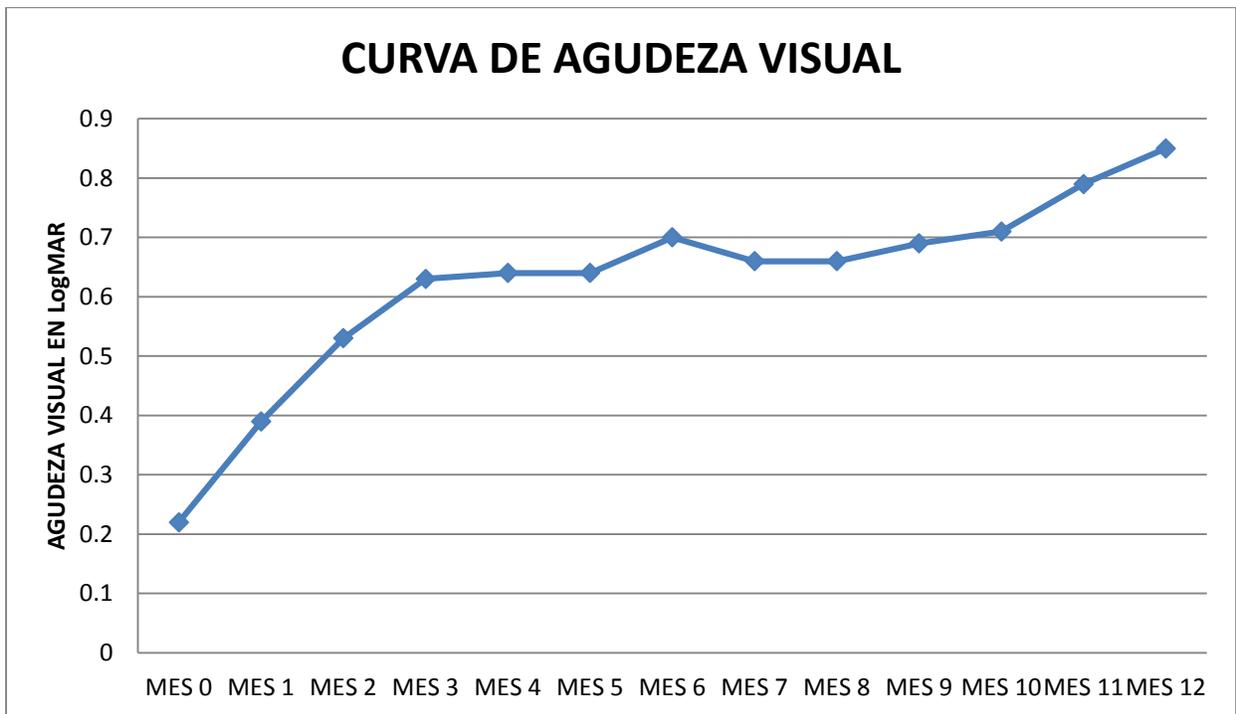
Edema macular secundario a oclusión de rama de vena de la retina tratados con bevacizumab intravítreo durante el periodo de enero del 2008 a junio del 2009.

N=35

Sexo	Número	%
femenino	22	22 (62.82%)
masculino	13	13 (37.14%)
Edad (DE)	64.34 (\pm 9.1 años)	
femenino		66.09 (\pm 9.4 años)
masculino		61.38 (\pm 8.1 años)

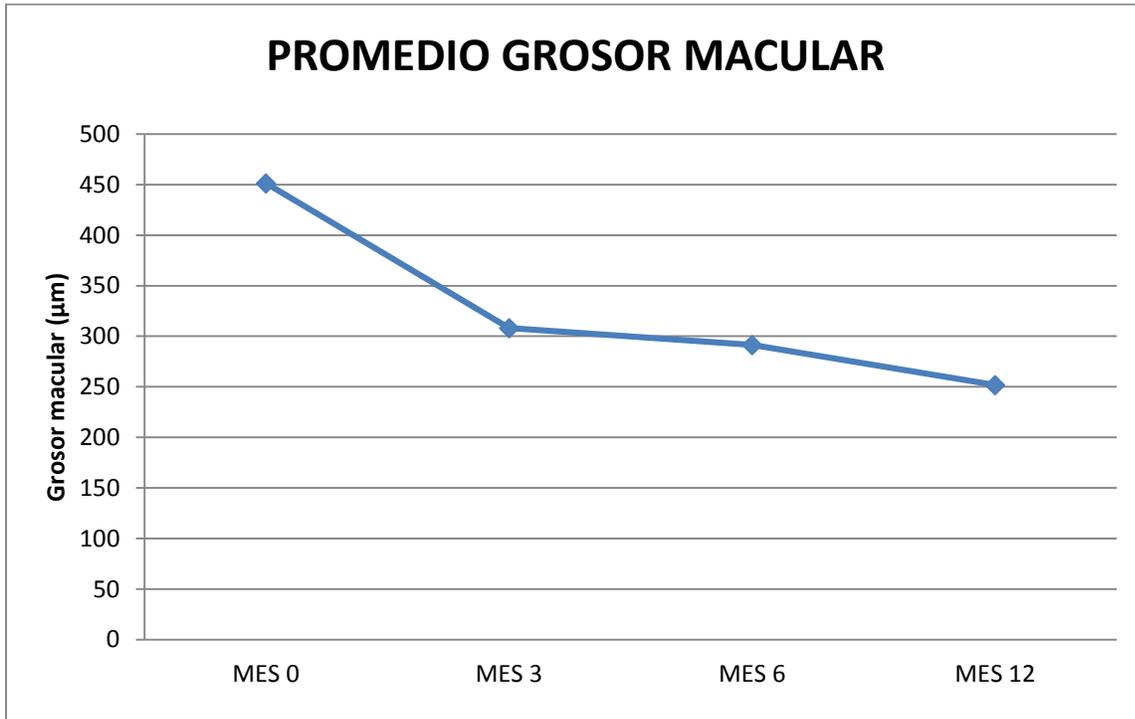
DE: Desviación estándar

Gráfica 1



Fuente: Unidad Nacional de Oftalmología, Clínica de Retina. Enero a junio del 2008.

Gráfica 2



Fuente: Unidad Nacional de Oftalmología, Clínica de retina. Enero a junio del 2008.

VI. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS

El presente estudio fue realizado para describir los resultados del tratamiento con bevacizumab intravítreo para el edema macular secundario a oclusión de rama de vena de la retina.

En este estudio la edad promedio evidenciada fue de 64.3 años (± 9.13) al igual que en los estudios realizados por Kondo M. et al y Wu L. et al, quienes reportaron una edad promedio de 64.3 y 65 años respectivamente. En los estudios realizados por Gregory N. et al, Rabena V. et al y Ehlers J. et al la edad promedio fue 70, 71.8 y 73 años respectivamente. En cuanto a sexo, nuestro estudio demostró un ligero predominio femenino con un 62.82% en comparación con el masculino con un 37.14%; al igual que con los estudios reportados por Kondo M. et al, Rabena V. et al y Gregory N. et al con 68%, 59.25% y 51% para sexo femenino respectivamente. En contraparte de los reportados por Russo V. et al e Ehlers J. et al con predominio masculino en un 80% y 53% respectivamente. Siendo conocido ampliamente y aceptado en la literatura mundial que este padecimiento afecta tanto a hombres como mujeres por igual.

En la gráfica 1, curva de agudezas visuales observamos que en el mes=0 el promedio de agudeza visual mejor corregida (AVMC) fue de 0.22LogMAR (20/100Snellen), la que se incrementa de forma notable durante el primer trimestre del seguimiento, con una agudeza visual mejor corregida promedio al tercer mes de 0.63LogMAR (-20/30Snellen), con una mejora promedio mensual de +0.146 ($P= 0.024$), y un 95% de intervalo de confianza al +0.046 a +0.246. Al inicio del segundo trimestre la AVMC promedio es de 0.63LogMAR (-20/30Snellen) la cual demuestra un comportamiento estable, sin embargo del quinto mes al sexto se ve un pico de mejoría a 0.70LogMAR (+20/30Snellen) con mejora promedio mensual de +0.036 ($P= 0.023$) y 95% de intervalo de confianza a +0.012 a +0.06; lo que demuestra que el primer semestre es de mejora visual. El tercer trimestre inicia con una AVMC promedio de 0.70LogMAR (+20/30Snellen) y finaliza con 0.69LogMAR (+20/30) con cambio promedio de -0.003 ($P= 0.8$) y 95% intervalo de confianza de -0.005 a +0.044; lo que se interpreta como una clara estabilización en la agudeza visual ya que es 95% más probable que no cambie la visión. El cuarto y último trimestre volvemos a observar un incremento en la curva de agudeza visual, aunque no tan agudo como el primer trimestre. Iniciando con AVMC promedio de 0.69LogMAR (+20/30Snellen) y finalizando con 0.85LogMAR (-20/25Snellen) con mejoría promedio de

+0.028 (P=0.11) y 95% de intervalo de confianza -0.015 a +0.071. El principal cambio de agudeza visual fue observado durante el primer semestre, del cual los primeros tres meses fueron los que mostraron una mejor correlación de regresión. El segundo semestre inicia con una estabilización de la agudeza visual mejor corregida promedio y termina demostrando en los últimos meses un ligero incremento estadísticamente no significativo, sin embargo la correlación desde el inicio de la observación hasta su final muestra una P=0.0007 con 95% de intervalo de confianza de +0.018 a +0.05 y una mejora promedio mensual de +0.034. Lo que demuestra una mejoría contundente de la agudeza visual a lo largo los doce meses observados en nuestro estudio.

En el estudio publicado por Wu L. et al demuestra la agudeza visual mejor corregida en LogMAR en 4 diferentes puntos de medición a 3, 6, 12 y 24 meses de seguimiento, los cuales la mejora al tercer mes fue estadísticamente significativa al igual que en el mes 24, sin embargo al mes 6, 12 y 24 no hubo cambio estadísticamente significativo.¹⁹ Gregory N. et al en su estudio retrospectivo con seguimiento de 12 meses y mediciones en los meses 1, 3, 6, 9 y 12 observaron mejoría visual estadísticamente significativa similar a lo largo del tiempo (P=<0.001) excepto en el último mes (P=0.015).²² Los resultados de agudeza visual del grupo de Rabena M. et al, reportaron una mejoría visual estadísticamente significativa en las tres mediciones reportadas (1er mes, 3er mes y 5to mes.) el seguimiento promedio observado fue 6 meses; por lo que con este estudio no podemos saber si la visión llega a estabilizarse.²⁵ Kondo M. reporta una mejora visual estadísticamente significativa al primer mes, luego de lo cual la visión se mantiene estable hasta el año de seguimiento. En este estudio hay que tomar en cuenta que el promedio de agudeza visual en la línea basal fue de -20/70 y al primer mes fue de -20/30.¹⁷

En la gráfica numero 2 vemos el comportamiento de la curva de grosor macular en micras a lo largo de los doce meses de observación en cuatro mediciones por Tomografía Óptica Coherente. Durante el primer trimestre la primera medición promedio que corresponde a la medición basal sin tratamiento, que es MES 0=451.68µm (±61.7µm) la cual disminuyo al MES 3= 309µm (±37.34µm) con (P=0.0001), al final del segundo trimestre disminuyo de MES 0= 451.68µm a MES 6= 293µm (±31.77µm) con (P=0.00002). En las mediciones del MES 3=309µm al MES 6=293µm el cambio no fue estadísticamente significativo P=0.49, al igual que el cambio del MES 6 al MES 12 ya que P=0.11. Sin embargo el análisis de regresión total del MES 0= 451µm al MES 12= 264µm (±11.53µm) demostró P=<0.0001, estadísticamente significativo. Por lo anterior podemos concluir que los primeros tres meses de tratamiento es

cuando más disminución de grosor macular se obtiene; hasta un 70% del grosor excedente constituyendo un promedio de 142 μ m. Al final del segundo trimestre disminuyó 8.45% y durante todo el segundo semestre únicamente disminuyó el 14%. El promedio de grosor macular central llegó a disminuir durante un año de seguimiento el 92.45% (187 μ m) con un promedio de 3.3 inyecciones intravítreas de bevacizumab.

Otros estudios publicados de largo seguimiento es el reportado por Wu L. et al que demuestra resultados similares en la pendiente de grosor macular central al haber un descenso estadísticamente significativo durante el primer trimestre el cual también se demuestra a los 24 meses finales de seguimiento y no comparando entre los grosores maculares del mes 6 al 12 y 24 los cuales no fueron estadísticamente significativos, con un promedio de 3.6 inyecciones intravítreas de bevacizumab. Kondo M. et al realizaron el mismo estudio con un seguimiento de 12 meses en el que reportan la mayor disminución del grosor macular estadísticamente significativo durante el primer mes e incluso un leve aumento al tercer mes el cual perduro hasta el doceavo mes, con un promedio de 2 inyecciones intravítreas de bevacizumab. Ehlers J. publicó un estudio retrospectivo con un seguimiento promedio de 9 meses, en el cual la mayor disminución de grosor macular estadísticamente significativa se observó al primer mes, no dejando de disminuir los siguientes meses, con promedio de 2.5 inyecciones intravítreas de bevacizumab. Al igual que Rabena M. et al que también demuestran una disminución de grosor macular central el primer mes estadísticamente significativa, seguimiento promedio de 6 meses y promedio de 2 inyecciones intravítrea de bevacizumab; sin embargo estos últimos estudios tienen en común ser de hace más de 5 años y de metodología diferente a nuestro estudio. Como por ejemplo inyectar con intervalos de tiempo de hasta 6 a 8 semanas. ^{17, 19, 25, 26}

6.1 CONCLUSIONES

- 6.1.1 El mayor efecto de mejoría visual se obtuvo los primeros tres meses del tratamiento. A inicios del segundo trimestre se mantuvo el pico alcanzado durante el primer trimestre y no fue sino hasta el final del sexto mes que volvió a demostrar mejoría en la agudeza visual. En los primeros cuatro meses del último semestre la agudeza visual se mantuvo estable siendo en los últimos dos meses del estudio que demuestra incremento en la agudeza visual.
- 6.1.2 El mayor efecto en disminución del grosor macular se obtuvo en los primeros tres meses del tratamiento ya que en los siguientes meses observados aunque aún se mantuvo la disminución del grosor macular no fue estadísticamente significativo. Obteniendo una reducción total promedio al final del estudio de 92.45% del grosor macular excedente.
- 6.1.3 Existe una estabilización tanto de agudeza visual como de grosor macular a partir del segundo semestre observado.
- 6.1.4 Se requirieron en promedio 3.3 inyecciones de bevacizumab intravítreo para resolver el edema macular en el 91.42% de los pacientes.
- 6.1.5 Existe relación entre la disminución del grosor macular con la mejoría visual.
- 6.1.6 No hubo efectos adversos secundarios a la inyección de bevacizumab intravítreo que comprometieran o afectaran la visión de los pacientes, así como efectos sistémicos que comprometieran la salud y la integridad de los pacientes.

6.2 RECOMENDACIONES

- 6.2.1 Hacer una caracterización de las enfermedades sistémicas que puedan afectar a los pacientes con edema macular secundario a oclusión de rama de vena de la retina tratados con bevacizumab intravítreo.
- 6.2.2 Realizar un estudio similar dividiendo en subgrupos el edema macular secundario a oclusión de rama de vena de la retina isquémico, no isquémico e indeterminado para realizar modelos estadísticos predictores reduciendo las variables que puedan dispersar los resultados.
- 6.2.3 Realizar estudios similares comparando los diferentes anti- VEGF disponibles en la práctica clínica en nuestro medio.
- 6.2.4 Se recomienda el uso de bevacizumab intravítreo para el tratamiento de edema macular secundario a oclusión de rama de vena de la retina.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Costa R, Jorge R, Calucci D et al. Intravitreal Bevacizumab (avastin) for central and hemicentral retinal vein occlusions: IBeVO study. *Retina*. 2007;27(2):141-149.
2. Russo V, Barone A CE et al. Bevacizumab Compared With Macular Laser Grid Photocoagulation For Cystoid Macular Edema In Branch Retinal Vein Occlusion. *Retina*. 2008;29:511-515.
3. McIntosh RL, Mohamed Q, Mei Saw S, Al. E. Interventions for branch retinal vein occlusion: an evidence-based systematic review. *Ophthalmology*. 2007;114(5):835-854.
4. Bakri S, Snyder M, Reid J et al. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology*. 2007;114(5):855-859.
5. Ota M, Tsujikawa A, Murakami T, et al. Association between integrity of foveal photoreceptor layer and visual acuity in branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(12):1644-1649.
6. Shams N. Role of vascular endothelial growth factor in ocular. *Ophthalmol Clin North Am*. 2006;19(3):2006.
7. Takahashi H, Shibuya M. The vascular endothelial growth factor (VEGF)/VEGF receptor system and its role under physiological and pathological conditions. *Clin Sci (Lond)*. 2005;109(3):227-241.
8. Pai S a, Shetty R, Vijayan PB, Venkatasubramaniam G, Al. E. Clinical, anatomic, and electrophysiologic evaluation following intravitreal bevacizumab for macular edema in retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(4):601-606.
9. Stahl A. Bevacizumab in retinal vein occlusion- results of a prospective case series. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007;245(10):1429-1436.
10. Esrick E, Subramanian ML, Heier JS, et al. Multiple laser treatments for macular edema attributable to branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2005;139(4):653-657.
11. Cahill M, Kaiser P, Fekrat S. The effect of arteriovenous sheathotomy on cystoid macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 2003;87:1329-1333.

12. Shah G, Sharma S, Fineman M, Al. E. Arteriovenous Adventitial Sheathotomy for the Treatment of Macular Edema Associated With Branch Retinal Vein Occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2000;129(215):104-106.
13. Hwang JC, Gelman SK, Fine HF, Chang S, Del Priore L V. Combined arteriovenous sheathotomy and intraoperative intravitreal triamcinolone acetonide for branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol.* 2010;94(11):1483-1489.
14. Terui T, Kondo M, Sugita T, Ito Y, Kondo N, Miyake K. Changes In Areas Of Capillary Nonperfusion After Intravitreal Injection Of Bevacizumab In Eyes With Branch Retinal. *Retina.* 2011;31:1068-1074.
15. Ip MS, Gottlieb JL, Kahana A, et al. Intravitreal Triamcinolone for the Treatment of Macular Edema Associated With Central Retinal Vein Occlusion. *Arch ophthalmol.* 2004;122(8):1131-1136.
16. Manson J, Albert M, Mays A, Al. E. Regression of neovascular iris vessels by intravitreal injection of Bevacizumab. *Retina.* 2006;26(7):839-841.
17. Kondo M, Kondo N, Ito Y, Al. E. Intravitreal Injection Of Bevacizumab For Macular Edema Secondary To Branch Retinal Vein Occlusion Results After 12 Months And Multiple Regression Analysis. *Retina.* 2009;29:1242-1248.
18. Matsumoto Y, Freund B, Peiretti E, Cooney MJ, Ferrara DCAC, Yannuzzi LA. Rebound Macular Edema Following Bevacizumab (Avastin) Therapy For Retinal Venous Occlusive Disease. *Retina.* 2007;27(4):426-431.
19. Wu L, Arevalo JF, Berrocal MH, Maia M, Jos E. Comparison Of Two Doses Of Intravitreal Bevacizumab As Primary Treatment For Macular Edema Secondary To Branch Retinal Vein Occlusions Results Of The Pan American Collaborative Retina Study Group At 24 Months. *Retina.* 2009;29:1396-1403.
20. Gómez-Ulla F, Basauri E, Arias L, Martínez-Sanz F. Management of intravitreal injections. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2009;84(8).
21. Noma H, Mimura T, Shimura M. Possible Molecular Basis Of Bevacizumab Therapy For Macular Edema In Branch Retinal Vein Occlusion. *Retina.* 2016;0(0):1-8.

22. Gregori N, Rattan GH, Rosenfeld P, Al. E. SAFETY AND EFFICACY OF (AVASTIN) FOR THE MANAGEMENT OF BRANCH AND HEMIRETINAL VEIN OCCLUSION. *Retina*. 2009;29:913-925.
23. Kawaji T, Takano A, Inomata Y, et al. Trans-Tenon's retrobulbar triamcinolone acetonide injection for macular oedema related to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(1):81-83.
24. Yasuda S, Kondo M, Kachi S, Al. E. Rebound Of Macular Edema After Intravitreal Bevacizumab Therapy In Eyes With Macular Edema Secondary To Branch Retinal. *Retina*. 2011;31:1075-1082.
25. Rabena M, Pieramici D, Castellarin A et al. Intravitreal Bevacizumab (Avastin) in the treatment of macular edema secondary to branch retinal vein occlusion. *Retina*. 2007;27(4):419-425.
26. Ehlers JP, Decroos FC, Fekrat S. Intravitreal Bevacizumab For Macular Edema Secondary To Branch Retinal Vein Occlusion. *Retina*. 2011;31(9):1856-1862.

VIII. ANEXOS

8.1 Boleta de recolección de datos:

BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS:			
"Bevacizumab intravítreo para el tratamiento de edema macular secundario a ORVR"			
Nombre:		Edad:	Sexo:
# Registro:		# Expediente de retina:	
Mes=0	A/V:	Mes=7	A/V:
Fecha:	OCT:	Fecha:	E.M.:
	Bevacizumab:		Bevacizumab:
Mes=1	A/V:	Mes=8	A/V:
Fecha:	E.M.:	Fecha:	E.M.:
	Bevacizumab:		Bevacizumab:
Mes=2	A/V:	Mes=9	A/V:
Fecha:	E.M.:	Fecha:	E.M.:
	Bevacizumab:		Bevacizumab:
Mes=3	A/V:	Mes=10	A/V:
Fecha:	OCT:	Fecha:	E.M.:
	Bevacizumab:		Bevacizumab:
Mes=4	A/V:	Mes=11	A/V:
Fecha:	E.M.:	Fecha:	E.M.:
	Bevacizumab:		Bevacizumab:
Mes=5	A/V:	Mes=12	A/V:
Fecha:	E.M.:	Fecha:	OCT:
	Bevacizumab:		Bevacizumab:
Mes=6	A/V:	Complicaciones: Fecha:	
Fecha:	OCT:		
	Bevacizumab:		

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: **BEVACIZUMAB INTRAVÍTREO PARA EL TRATAMIENTO DE EDEMA MACULAR SECUNDARIO A OCLUSIÓN DE RAMA DE VENA DE LA RETINA** para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.