



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA EN MÉXICO
HOSPITAL “ Dr. Luis Sánchez Bulnes ”

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL DIPLOMA
DE LA ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGIA

“CAMBIOS ELECTROFISIOLÓGICOS CON
BEVACIZUMAB INTRAVÍTREO EN PACIENTES CON
RETINOPATÍA PROLIFERATIVA”

AUTOR

Dra. Adai Pérez Montesinos

DIRECTOR DE TESIS

Dr. Juan Manuel Jiménez Sierra

MÉXICO, D.F. 2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO

**DR. HUGO QUIROZ MERCADO
PRESIDENTE**

**DR. DANIEL OCHOA CONTRERAS
SECRETARIO**

**DR. JORGE VILLAR KURI
VOCAL**

**DR. JUAN MANUEL JIMENEZ SIERRA
VOCAL**

**DRA. MATILDE RUBIO LEZAMA
VOCAL**

AGRADECIMIENTOS

A mis profesores por compartir su conocimiento conmigo e inspirar en mi mucha admiración.

A la Asociación para Evitar la Ceguera en México “Hospital Dr. Luis Sánchez Bulnes” por brindarme los conocimientos y las herramientas necesarias para desempeñarme en forma ética y humana con mis pacientes.

A mis compañeros y muy queridos amigos de Residencia, Oswaldo, Paco, Mario y Naye; con quienes construimos conocimiento, compartimos mañanas, tardes y noches de estudio, por su apoyo incondicional en los ratos buenos y malos y principalmente por la alegría y las risas que me han brindado día a día en los pasillos del hospital a lo largo de estos tres años.

A mis queridos R3 y R2, Rafa y Javi, por compartir sus enseñanzas y amistad.

No hay palabras que puedan describir mi profundo agradecimiento hacia mis padres, Ulises y Tony, quienes durante todos estos años confiaron en mí; comprendiendo mis ideales y enseñándome desde pequeña a luchar para alcanzar mis metas. Ustedes han estado en todo momento enseñándonos a uli y a mí que la perseverancia y el esfuerzo son el camino para lograr nuestros objetivos. Aunque hemos pasado momentos difíciles siempre hemos logrado salir adelante los 4 juntos, con amor y apoyo incondicional. Por todo esto les agradezco de todo corazón su apoyo brindado durante mis estudios profesionales.

A mis queridos abuelitos por su cariño y cuidados recibidos desde pequeña.

Y muy en especial quiero agradecer a mi muy querido hermano Uli por todos los juegos, conversaciones y momentos vividos, sin tu alegre compañía y ocurrencias mi vida no hubiera sido la misma.

Gracias por todo papá y mamá por darme esta hermosa carrera, por su apoyo incondicional y por creer en mí.

Mi triunfo es el de ustedes, ¡los quiero mucho!

DEDICATORIA

Mi tesis la dedico con todo mi cariño a mis padres

Ulises y Tony y a mi muy querido hermano Uli.

INDICE	PAGINA
INTRODUCCIÓN	1
RESUMEN	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	5
MARCO TEORICO	6
ANTECEDENTES	6
OBJETIVOS	8
HIPÓTESIS	9
JUSTIFICACIÓN	10
MATERIAL Y METODOS	11
RESULTADOS	13
DISCUSIÓN	21
CONCLUSIONES	23
BIBLIOGRAFIA	24

INTRODUCCION

El bevacizumab intravítreo es un anticuerpo monoclonal que actúa contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) evitando su unión a los receptores (1 y 2) que se encuentran en la superficie de las células endoteliales, inhibiendo de esta manera la acción del VEGF y disminuyendo o neutralizando la neovascularización. No es selectivo, y actúa contra todas las isoformas del VEGF. Se ha utilizado en diversas patologías vasculares con buenos resultados.

La retinopatía diabética tiene una alta prevalencia en México (10,2 de la población) y constituye la principal causa de ceguera en pacientes de 20 – 74 años. La diabetes causa un ambiente de hipoxia y en pacientes con retinopatía diabética proliferativa se han demostrado niveles elevados de VEGF, por esta razón se considera el uso del bevacizumab en esta patología.

El bevacizumab es un medicamento relativamente nuevo para uso ocular. Actúa contra el VEGF inhibiendo su acción, sin embargo no sabemos con exactitud el efecto de este factor (VEGF) en la fisiología del ojo y si al ser el bevacizumab no selectivo pudieramos estar causando mayor isquemia, debido a cierre de vasos normales en pacientes con retinopatía diabética proliferativa.

Si la inyección intravítrea de bevacizumab ofrece seguridad y efectividad para el tratamiento de patologías vasculares retinianas cuyo componente principal es la

proliferación de neovasos, entonces el bevacizumab intravítreo podría ser ampliamente utilizado en diversas patologías retinianas, como retinopatía diabética proliferativa, debido a su costo relativamente bajo y su disponibilidad en todo el mundo.

Es por esta razón que intentamos evaluar mediante el electroretinograma (ERG) estándar, que es el método objetivo para evaluar isquemia retiniana, si existe mayor isquemia en este grupo de pacientes, además de toxicidad, posterior al tratamiento con bevacizumab intravítreo.

RESUMEN

El propósito del presente trabajo es el de evaluar los hallazgos en el electroretinograma estándar posterior a bevacizumab intravítreo en pacientes con retinopatía diabética proliferativa.

Es un estudio prospectivo, longitudinal, experimental y descriptivo realizado en el Hospital para evitar la Ceguera “Dr. Luis Sánchez Bulnes” en el Servicio de Retina y Vítreo.

A un grupo de pacientes con retinopatía diabética proliferativa se les inyectó bevacizumab intravítreo (2.5 mg/0.1ml) y se evaluó la amplitud y el tiempo de latencia de la onda b del electroretinograma estándar antes y diez día posterior al tratamiento.

Hasta el presente, se incluyeron en el estudio 12 pacientes. Dos pacientes presentaron desprendimiento de retina traccional posterior a la inyección de bevacizumab intravítreo.

De acuerdo a la distribución según el sexo, el 58% correspondió al sexo femenino y el 42% al sexo masculino, con predominio en el ojo derecho.

De acuerdo a la variación tanto en la amplitud como en el tiempo de latencia, observamos que se mantienen igual antes y después del tratamiento, sólo una leve disminución de la amplitud en la respuesta mesópica y mayor disminución del tiempo implícito en la respuesta de bastones posterior al tratamiento.

La prueba estadística que utilizamos fue el test de Wilcoxon, el cual reflejó que el único valor estadísticamente significativo fue la respuesta de bastones en ms de la onda b cuyo valor fue de 0.015, las otras variaciones no resultaron estadísticamente significativas.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El bevacizumab intravítreo es un medicamento relativamente nuevo para uso ocular. Actúa contra el VEGF inhibiendo su acción, sin embargo no sabemos con exactitud el efecto de este factor (VEGF) en la fisiología del ojo y si al ser el bevacizumab no selectivo pudieramos estar causando mayor isquemia en pacientes con retinopatía diabética proliferativa.

La retinopatía diabética tiene una alta prevalencia en México (10,2 de la población) y constituye la principal causa de ceguera en pacientes de 20 – 74 años. La diabetes causa un ambiente de hipoxia y en pacientes con retinopatía diabética proliferativa se han demostrado niveles elevados de VEGF.

Es por esta razón que intentamos evaluar mediante el electroretinograma (ERG) estándar no solo toxicidad sino también si existe mayor isquemia en este grupo de pacientes posterior al tratamiento con bevacizumab intravítreo.

MARCO TEÓRICO

SÍNTESIS DEL PROYECTO

El objetivo del estudio consiste en evaluar los hallazgos electrofisiológicos posterior al tratamiento con inyección intravítrea de bevacizumab en pacientes con retinopatía diabética proliferativa

ANTECEDENTES

El bevacizumab intravítreo es un anticuerpo monoclonal que actúa contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) evitando su unión a los receptores (1 y 2) que se encuentran en la superficie de las células endoteliales, inhibiendo de esta manera la acción del VEGF y disminuyendo o neutralizando la neovascularización. No es selectivo, y actúa contra todas las isoformas del VEGF.

Se ha utilizado en diversas patologías vasculares con buenos resultados. En la retinopatía diabética está demostrado que hay niveles elevados de VEGF y por esta razón se considera el uso del bevacizumab en esta patología.

Entre los estudios previos publicados que evalúan hallazgos en el electroretinograma encontramos:

Luke M y col (2006) reportaron los efectos del bevacizumab a corto plazo en la función retiniana encontrando que la aplicación de 0.25 mg/ml de bevacizumab no presenta efectos adversos en el electroretinograma a corto plazo.

Maturi y col (2006) publicaron los hallazgos en el electroretinograma posterior a bevacizumab intravítreo en pacientes con membrana neovascular. Concluyen que posterior a la inyección de bevacizumab intravítreo mejoro la respuesta en el ERG multifocal y se mantuvo estable en el ERG Ganzfeld.

Manzano y col (2006) evaluaron la toxicidad del bevacizumab intravítreo mediante el uso de electroretinograma pretratamiento y 14 días después en conejos, utilizaron diferentes dosis y concluyeron que a una dosis de 2.5mg/ml no hay efectos tóxicos de la droga, sin embargo a dosis de 5mg algunas células inflamatorias se encontraron en el vítreo.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

Evaluar los cambios en el electroretinograma estándar a corto plazo posterior a bevacizumab intravítreo en pacientes con retinopatía diabética proliferativa severa.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1. Evaluar la amplitud de la onda b del ERG estándar expresada en nanovoltios, pre y post bevacizumab intravítreo
2. Evaluar el tiempo de latencia (ms) pre y post bevacizumab
3. Determinar la variación en el ERG estándar antes y después del tratamiento con bevacizumab intravítreo

HIPOTESIS

Si la inyección intravítrea de bevacizumab ofrece seguridad y efectividad para el tratamiento de patologías vasculares retinianas cuyo componente principal es la proliferación de neovasos, entonces el bevacizumab intravítreo podría ser ampliamente utilizado en diversas patologías retinianas, como retinopatía diabética proliferativa, debido a su costo relativamente bajo y su disponibilidad en todo el mundo.

JUSTIFICACIÓN

El bevacizumab intravítreo es un medicamento relativamente nuevo para uso ocular. Actúa contra el VEGF inhibiendo su acción, sin embargo no sabemos con exactitud el efecto de este factor (VEGF) en la fisiología del ojo y si al ser el bevacizumab no selectivo pudieramos estar causando mayor isquemia en pacientes con retinopatía diabética proliferativa.

La retinopatía diabética tiene una alta prevalencia en México (10,2 de la población) y constituye la principal causa de ceguera en pacientes de 20 – 74 años. La diabetes causa un ambiente de hipoxia y en pacientes con retinopatía diabética proliferativa se han demostrado niveles elevados de VEGF.

Es por esta razón que intentamos evaluar mediante el electroretinograma (ERG) estándar no solo toxicidad sino también si existe mayor isquemia en este grupo de pacientes posterior al tratamiento con bevacizumab intravítreo.

MATERIAL Y METODOS

Es un estudio prospectivo, longitudinal, experimental y descriptivo realizado en el Hospital para evitar la Ceguera "Dr. Luis Sánchez Bulnes" en el Servicio de Retina y Vítreo. Con una duración de mayo a septiembre del 2006. Incluyéndose a pacientes con retinopatía diabética proliferativa severa.

De todos los pacientes con retinopatía diabética proliferativa severa que ingresaron al Servicio se seleccionaron para el estudio aquellos que cumplían con los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes con hallazgos clínicos compatibles con retinopatía diabética proliferativa severa
- Con angiografía de fluoresceína (FAG) que corrobore el diagnóstico
- Pacientes que acepten participar en el protocolo

Tomamos en cuenta los siguientes criterios de exclusión:

- Pacientes con fotocoagulación panretiniana previa
- Opacidad de medios que no permitan evaluar el fondo de ojo
- Desprendimiento de retina fraccional
- Hemorragia vítrea
- Alteración en sus facultades mentales, angina inestable, insuficiencia cardiaca congestiva, bloqueo AV o arritmias
- Embarazo, lactancia

A los pacientes seleccionados se les hará aplicación de 2.5 mg/0.1ml de bevacizumab AVASTIN® intraocular vía pars plana.

Evaluamos la as siguientes variables de la onda b en el ERG-St: antes y después del tratamiento:

- Amplitud (nV)
- Tiempo de latencia (ms)

Estas variables se medirán en la respuesta de conos (fotópica), bastones (escotópica) y ambas (mesópica).

Para la recolección de datos se utilizó un formato con las variables antes mencionadas. Los datos se registraron en una base de datos del programa Microsoft Excel para su posterior análisis estadístico mediante el programa SPSS v.12. Utilizamos el test de Wilcoxon que es una prueba no paramétrica que nos sirve para comparar una variable antes y después de un tratamiento.

RESULTADOS

Hasta el presente, se incluyeron en el estudio 12 pacientes. Dos pacientes presentaron desprendimiento de retina traccional posterior a la inyección de bevacizumab intravítreo. Presentamos a continuación uno de los dos casos:

Femenina de 24 años, diabética tipo 1 no controlada con RDP severa en ambos ojos. Se le colocó bevacizumab intravítreo en ojo derecho previo ERG st y FAG.

PRE – TRATAMIENTO

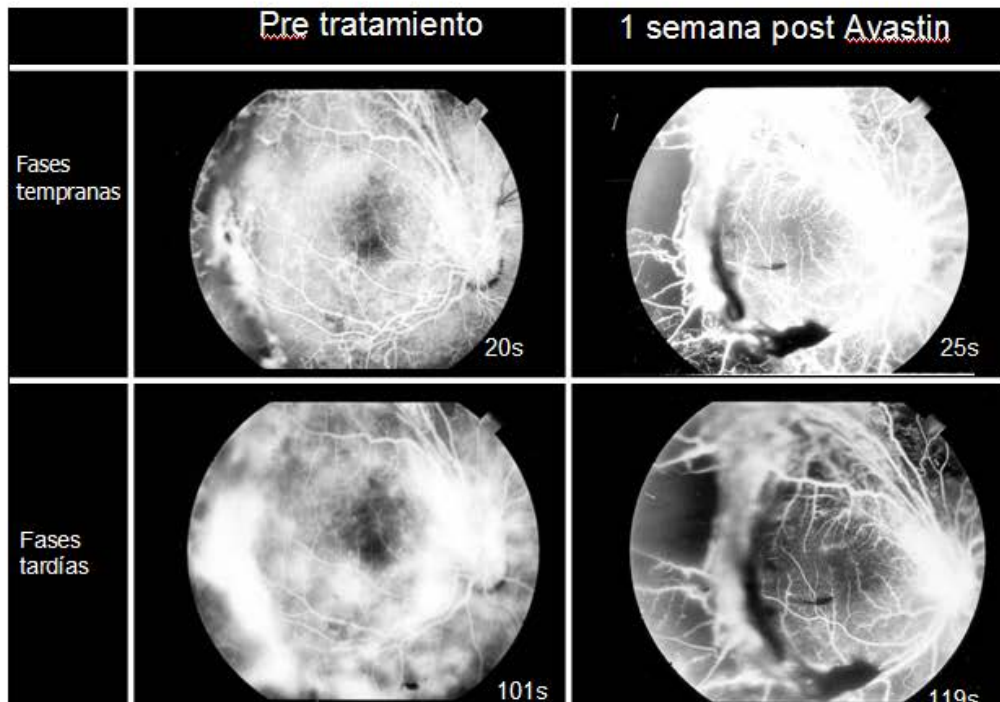


AV: 3/10

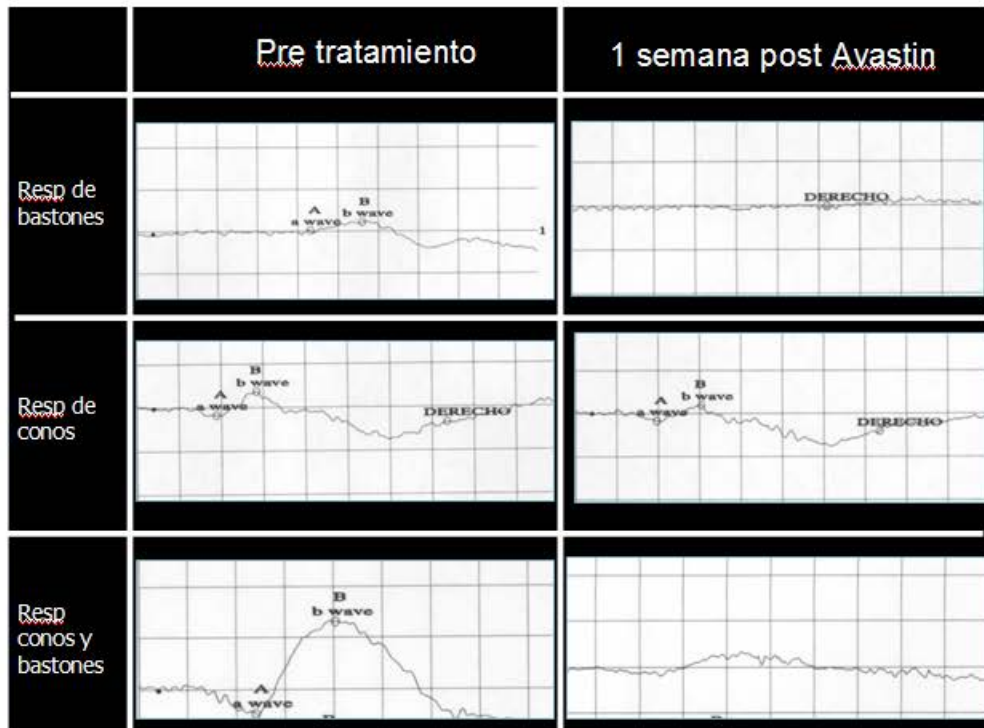
1 SEMANA POST AVASTIN



AV: MM

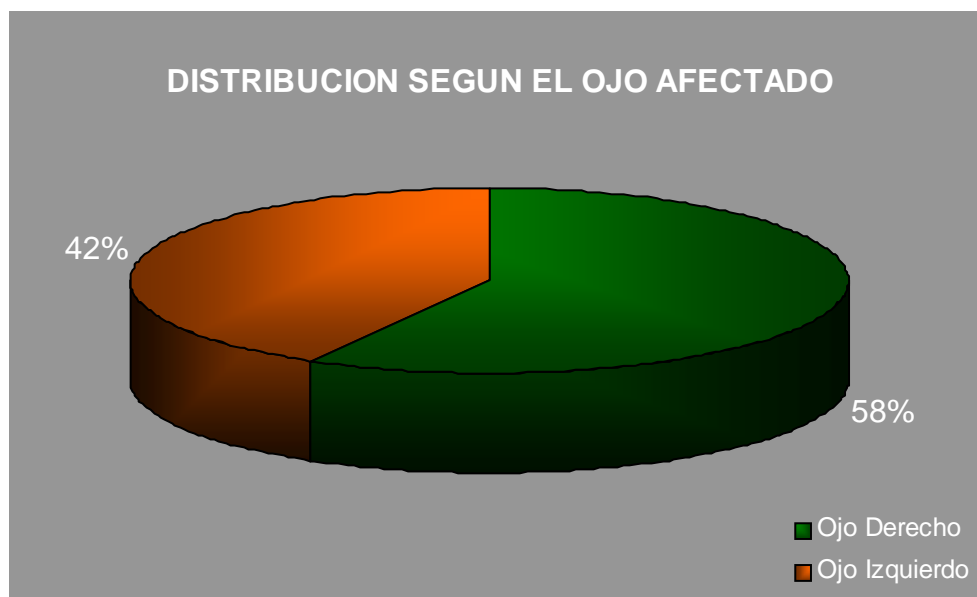


Observamos en la FAG que posterior al tratamiento aumentaron las áreas de cierre capilar y la fuga de fluoresceína.

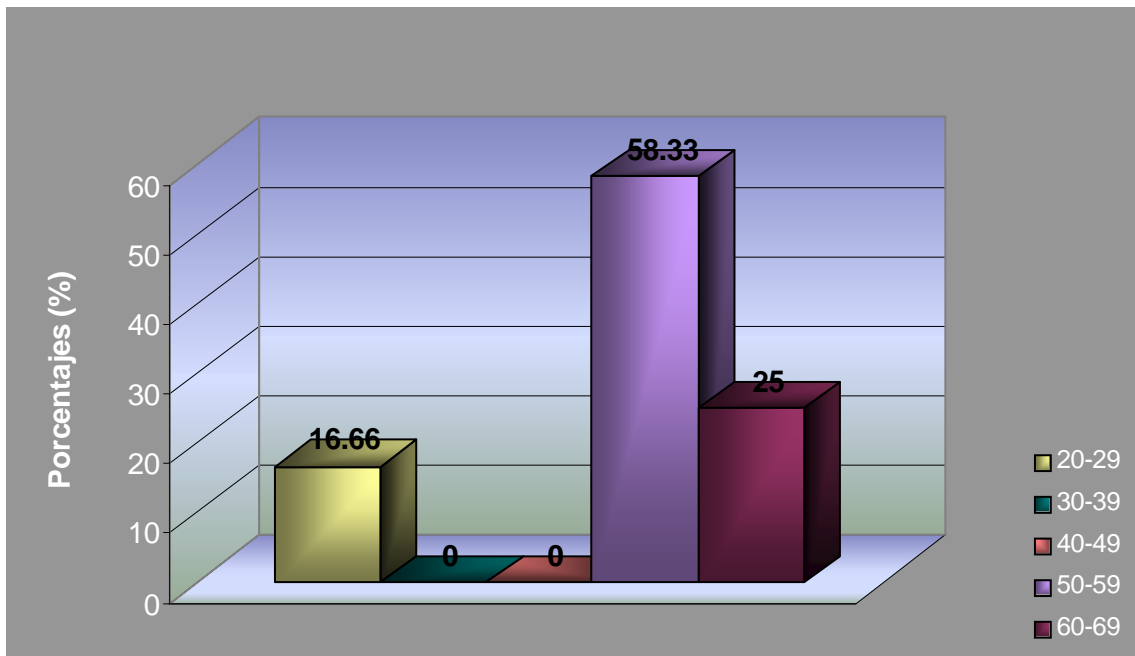


Con respecto al electroretinograma estándar de esta paciente, previo al tratamiento la respuesta ya se encontraba disminuida, sin embargo diez días posterior a la inyección de bevacizumab intravítreo hay mayor depresión en la respuesta de conos, en la respuesta de bastones el trazo es plano y en la respuesta mesópica ya no evidenciamos trazo de ondas.

De acuerdo a la distribución según el sexo, el 58% correspondió al sexo femenino y el 42% al sexo masculino, con predominio en el ojo derecho.



DISTRIBUCION SEGÚN GRUPOS DE EDAD

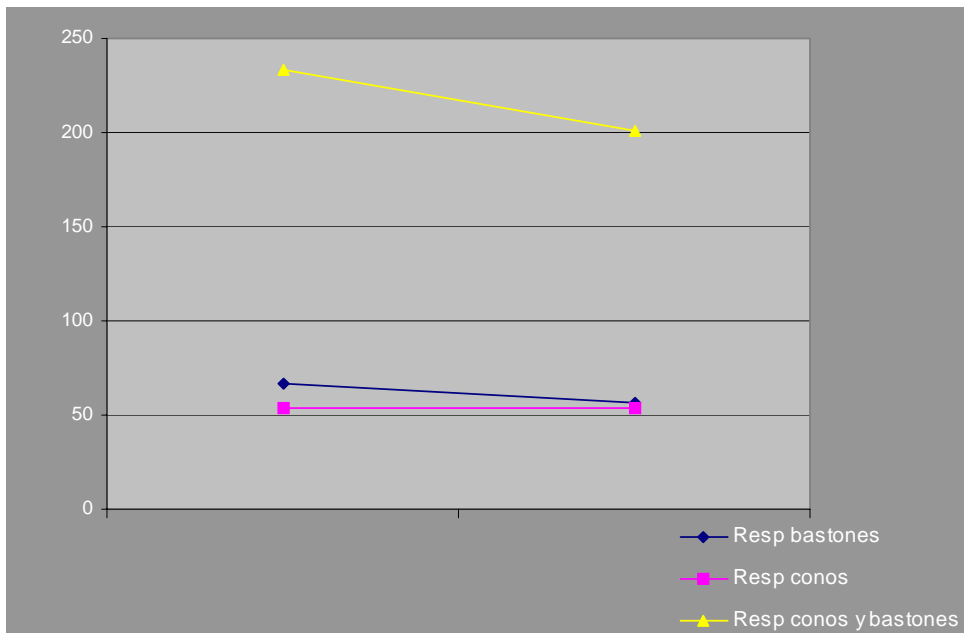


Según el grupo de edad, predomino el grupo entre 50-59 años de edad

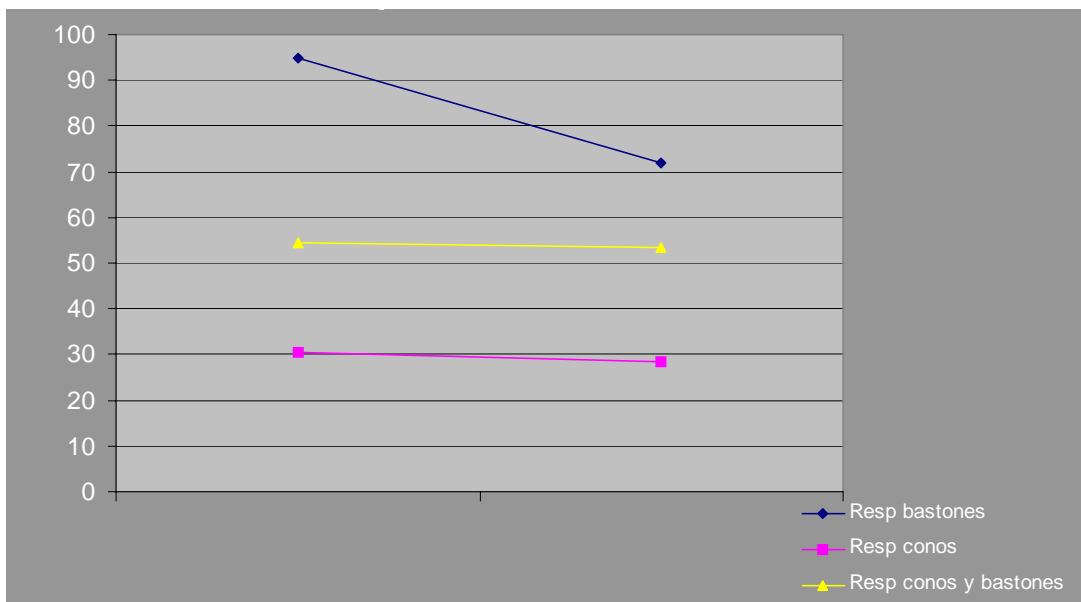
PROMEDIOS EN LA RESPUESTA DEL ERG-St PRE Y POST TRATAMIENTO

Respuesta en el ERG St	Pre- Tratamiento	Pos- Tratamiento
Resp de bastones nV	66.74	56.38
Resp de bastones ms	94.93	72.06
Resp de conos nV	53.72	53.54
Resp de conos ms	30.40	28.53
Resp mesópica nV	233.36	201.21
Resp mesópica ms	54.53	53.53

VARIACION EN LA AMPLITUD (nV) DE LA RESPUESTA EN EL ERG -St



VARIACION EN EL TIEMPO DE LATENCIA (ms) EN LA RESPUESTA EN EL ERG St



De acuerdo a la variación tanto en la amplitud como en el tiempo de latencia, observamos que se mantienen igual antes y después del tratamiento, sólo una leve disminución de la amplitud en la respuesta mesópica y mayor disminución del tiempo implícito en la respuesta de bastones posterior al tratamiento.

La prueba estadística que utilizamos fue el test de Wilcoxon, el cual reflejó que el único valor estadísticamente significativo fue la respuesta de bastones en ms de la onda b cuyo valor fue de 0.015, las otras variaciones no resultaron estadísticamente significativas.

TEST DE WILCOXON

	Resp bastones pre y post (nV)	Resp bastones pre y post (ms)	Resp conos pre y post (nV)	Resp conos pre y post (ms)	Resp premesópica pre y post (nV)	Resp mesópica pre y post (ms)
P=	1.82	0.015	0.937	0.919	1.0	0.245

P < 0.05 estadísticamente significativo

DISCUSION

Existen diversos estudios que evalúan la respuesta electrofisiológica en diferentes patologías posterior al tratamiento con bevacizumab intravítreo y estudios que reportan su no toxicidad:

Luke M y col (2006) reportaron los efectos del bevacizumab a corto plazo en la función retiniana encontrando que la aplicación de 0.25 mg/ml de bevacizumab no presenta efectos adversos en el electroretinograma a corto plazo.

Maturi y col (2006) publicaron los hallazgos en el electroretinograma posterior a bevacizumab intravítreo en pacientes con membrana neovascular. Concluyen que posterior a la inyección de bevacizumab intravítreo mejoró la respuesta en el ERG multifocal y se mantuvo estable en el ERG Ganzfeld.

Manzano y col (2006) evaluaron la toxicidad del bevacizumab intravítreo mediante el uso de electroretinograma pretratamiento y 14 días después en conejos, utilizaron diferentes dosis y concluyeron que a una dosis de 2.5mg/ml no hay efectos tóxicos de la droga, sin embargo a dosis de 5mg algunas células inflamatorias se encontraron en el vítreo.

Sin embargo no hay estudios publicados en pacientes con retinopatía diabética proliferativa y los cambios electrofisiológicos. Luego de haber realizado el estudio

podemos decir que el bevacizumab intravítreo parece ser selectivo para vasos anormales.

CONCLUSIONES

- El Bevacizumab intravítreo no aumenta la isquemia retiniana (amplitud y tiempo de onda b en ERG St)
- Hubo mejoría en el tiempo implícito, lo que nos indica una mejor respuesta en el ERG-ST lo que podemos atribuir a una mayor perfusión retiniana
- Dos pacientes presentaron DRT post avastin
- Si pensamos utilizar bevacizumab intravítreo previo a cirugía debemos colocarlo una semana antes
- El bevacizumab intravítreo parece ser relativamente seguro

BIBLIOGRAFIA

1. Aiello LP et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. N Engl J Med. 1994 Dec 1;331(22):1480-7.
2. Cunningham ET Jr et al. Ophthalmology. 2005 Oct;112(10):1747-57.
3. Adamis AP et al. Ophthalmology. 2006 Jan;113(1):23-8. Epub 2005 Dec 15
4. Luke M et al. Effects of bevacizumab ((R)) on retinal function in isolated vertebrate retina. Br J Ophthalmol. 2006 Jun 5
5. Maturi RK et al. Electrophysiologic findings after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. Retina. 2006 Mar;26(3):270-4
6. Shahar J et al. Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). Retina. 2006 Mar;26(3):262-9

7. Manzano RP et al. Testing intravitreal toxicity of bevacizumab (Avastin).

Retina. 2006 Mar;26(3):257-61.