



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
FUNDACIÓN HOSPITAL "NUESTRA SEÑORA DE LA LUZ"
DEPARTAMENTO DE RETINA Y VÍTREO

BEVACIZUMAB (AVASTIN) EN HEMORRAGIA VÍTREA SECUNDARIA A RETINOPATÍA DIABÉTICA PROLIFERATIVA

TESIS DE POSTGRADO
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE CIRUJANO
OFTALMÓLOGO

P R E S E N T A :

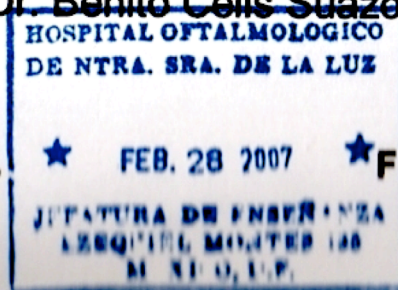
Dra. Carla Rocio Pérez Montaña

ASESORES:

Dr. Arthur Levine Berebichez

Dr. Benito Celis Suazo

MÉXICO, D.F.



FEBRERO 2007

Vo. So. Arthur Levine Berebichez

Vo. So. Benito Celis Suazo



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

INDICE

Introducción.....	3
Resumen.....	5
Marco teórico.....	6
Objetivos.....	16
Materiales y métodos.....	17
Resultados.....	20
Discusión.....	27
Conclusiones.....	32
Tablas y gráficos.....	33
Bibliografía.....	37

BEVACIZUMAB (AVASTIN) EN HEMORRAGIA VÍTREA SECUNDARIA A RETINOPATÍA DIABÉTICA PROLIFERATIVA.

INTRODUCCIÓN:

En los países en vías de desarrollo la incidencia de diabetes se incrementa de forma alarmante. En la Retinopatía diabética proliferativa (RDP), el crecimiento de nuevos vasos desde la retina o el nervio óptico, es una respuesta a la hiperglucemia crónica que causa oclusiones microvasculares y subsecuente hipoperfusión e isquemia.

La isquemia retiniana es el mayor estímulo para la secreción del Factor de crecimiento endotelial vascular desde las células ganglionares, de Muller y del EPR, él cual es el principal factor de la angiogénesis. Acompañando a éstos vasos de nueva formación se encuentra tejido fibrogial, que junto con el vítreo, puede contraerse y provocar una hemorragia vítrea debido a la tracción de los neovasos.

Actualmente la Panfotocoagulación retiniana es la principal terapia para la RDP con características de alto riesgo de baja visual severa, pero si el paciente ya presenta una hemorragia vítrea extensa, ésta imposibilita en tratamiento con láser.

Por lo tanto, una de las principales complicaciones de la RDP, inhibe su propio tratamiento.

Una hemorragia vítrea complicando una RDP es manejada de 2 formas:

1. Observación: esperando que la sangre se reabsorba lo suficiente para permitir la PFC.
2. Intervención quirúrgica. Remover la sangre y tejido fibrovascular y al mismo tiempo endofotocoagulación con láser.

Sin embargo una tercera opción puede ser la utilización de un Anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular (Bevacizumab, Avastin, Genetech), esperando la regresión de los neovasos sangrantes, deteniendo la continua entrada de sangre a la cavidad vítrea, y aclaración de la sangre existente por salida continua y reabsorción.

BEVACIZUMAB (AVASTIN) EN HEMORRAGIA VÍTREA SECUNDARIA A RETINOPATÍA DIABÉTICA PROLIFERATIVA.

Resumen

Introducción: La hemorragia vítrea (HV) secundaria a retinopatía diabética proliferativa (RDP) es manejada de dos formas: observación o intervención quirúrgica. Una tercera opción de tratamiento es la utilización del anticuerpo dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular, produciendo regresión de neovasos, y así detener la continua entrada de sangre a la cavidad vítrea, logrando su aclaramiento por reabsorción. Objetivo: comparar la mejoría clínica de HV entre grupos con y sin bevacizumab intravítreo (IV). Materiales y métodos: estudio prospectivo, longitudinal, comparativo y experimental, realizado en FHONSL, de Julio a Noviembre del 2006. Se incluyeron pacientes con HV grado II, III y IV, evolución menor a 6 meses. Grupo 1 (30 ojos): bevacizumab IV 1.75 mg/0.075cc. Grupo 2 (29 ojos): control. Seguimiento al 1er día, 2 semanas y al mes con valoración clínica y fotos de fondo de ojo. Resultados: 73.3% de mejoría clínica en ojos del grupo 1 contra un 41.3% en el grupo 2. Al comparar el grado de HV al inicio y al final del estudio entre grupos 1 y 2, se encontró diferencia estadísticamente significativa en grupo de HVGIV ($p=0.0183$). Conclusiones: Bevacizumab IV es efectivo en aclarar HV diabéticas, y así visualizar la retina para iniciar panfotocoagulación y estabilizar la retina.

BEVACIZUMAB (AVASTIN) EN HEMORRAGIA VÍTREA SECUNDARIA A RETINOPATÍA DIABÉTICA PROLIFERATIVA.

MARCO TEÓRICO

Diabetes mellitus (DM) es un problema médico principal en todo el mundo. Causa una gran variedad de complicaciones sistémicas, afectando individuos en edad productiva. La complicación ocular más común y causante de ceguera es la Retinopatía diabética (RD) ¹.

Así mismo, la RD es la alteración vascular retiniana más común y es la 2da causa de ceguera legal en EEUU. ²

De igual manera, en el Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR), se encontró que el 3.6% de los diabéticos tipo 1 y el 1.6% de los diabéticos tipo 2 tenían ceguera legal.

Se sabe que es la principal causa de ceguera en adultos de 25 a 74 años de edad, con 8000 nuevos casos de ceguera por año. ²

Aproximadamente el 98% de los diabéticos tipo 1 y el 78% de los diabéticos tipo 2 presentan algún tipo de RD en los primeros 15 años después del diagnóstico de DM. ²

La RD se relaciona estrechamente con la hiperglucemia crónica, ya que su incidencia y severidad se reducen con un buen control metabólico.

Las complicaciones de la DM son consecuencia de una hiperglucemia mantenida por años con variaciones según factores genéticos y adquiridos.

La RD progresa de anomalías leves no proliferativas, caracterizadas por un aumento de la permeabilidad vascular retiniana, a una RD no proliferativa (RDNP) moderada o severa, que está caracterizada por microoclusiones vasculares, y a su vez puede progresar a una RD proliferativa (RDP), que es cuando encontramos nuevos vasos sanguíneos en la retina y en el vítreo posterior.

Las complicaciones de la RD pueden prevenirse en gran parte pero, desafortunadamente, muchos pacientes diabéticos no son evaluados ni tratados de una manera adecuada. De acuerdo al Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), la ceguera producida por la RD podría reducirse del 50% al 5% con un tratamiento adecuado de la RDP y de la RDNP severa y muy severa.

Aproximadamente, hasta el 21% de los pacientes con DM tipo 2 tienen algún grado de retinopatía en el momento de realizarse el diagnóstico de DM. La fisiopatología de la RD es extensa pero, el mecanismo fisiopatológico exacto se desconoce, se sabe que intervienen e influyen múltiples factores genéticos y adquiridos; dentro de los cuales podemos enunciar a: la hormona de

crecimiento, las plaquetas y la viscosidad sanguínea; así como al metabolismo anormal de la glucosa (a través de la vía del sorbitol) y de factores vasoproliferativos.

El estado de hiperglucemia prolongada hace que se active la vía del sorbitol, que convierte al azúcar en alcohol. Por consecuencia se acumula el sorbitol en las células lo cual produce un aumento de la presión osmótica, favoreciendo el paso de agua al interior de la célula, produciendo un edema intracelular. Este estado también favorece a la afección de los pericitos intramurales y eventualmente pierden su función primaria, que es la autorregulación de capilares retinianos. Que a su vez produce un debilitamiento de las paredes de los capilares, formándose dilataciones saculares (microaneurismas).

También hay una modificación de la membrana basal capilar y con la consiguiente inhibición de las células endoteliales. A medida que avanza la enfermedad, hay un cierre eventual de los capilares retinianos que, a su vez, provoca una hipoxia retiniana. Una hipoxia retiniana más extensa genera mecanismos compensatorios, tales como: arrosamiento venoso, asas y dilataciones venosas; que por lo general representan una hipoxia importante. Las anomalías intrarretinianas microvasculares (AMIR) representan, ya sea, el crecimiento de nuevos vasos o el remodelamiento de vasos preexistentes a través de proliferación celular endotelial dentro del tejido retiniano y sirve como una comunicación (shunt) a través de las áreas de no perfusión. Con tal grado de isquemia hace que se inicie la producción de factores vasoproliferativos, tales como el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF por sus siglas en inglés), el cual estimula la formación de neovasos; y así se pasa de una RDNP a una RDP.

Los neovasos se originan en los tramos venosos situados en las zonas de no perfusión, son capilares sin uniones estrechas entre sus células endoteliales. Primero crecen dentro de la retina y luego atraviesan la membrana limitante interna y continúan creciendo a lo largo de la hialoides posterior. Proliferan rápidamente sobre la superficie de la retina y aumentan de diámetro.

El tejido glial prolifera en un intento de proveer soporte a los neovasos, aumentando las adherencias entre los neovasos y entre el tejido neovascular y la hialoides posterior.

El tejido fibroso madura, y las estructuras vasculares pueden regresar y hacerse fibrosas, ocluyéndose totalmente y ser reemplazados por tejido cicatrizal.

La contracción del vítreo y de las proliferaciones fibrosas son fundamentales en la génesis de las **hemorragias vítreas**. El vítreo posterior está frecuentemente engrosado en sus puntos de adherencia a los vasos retinales y en las zonas de proliferación fibrovascular. Al producirse desprendimiento de vítreo posterior, las fibrillas vítreas se contraen y se

desplazan hacia el interior de la cavidad, junto con el tejido neovascular adherido a la hialoides posterior, produciendo hemorragias.

Pueden formarse hemorragias prerretinales o subhialoidea, las cuales aclaran en semanas o meses según el tamaño o hemorragias vítreas cuando la sangre atraviesa la membrana imitante interna o hialoides posterior y penetra en la cavidad vítrea. Las hemorragias liberan hierro de los glóbulos rojos y aceleran el desarrollo de sinéresis y contracción del cuerpo vítreo. Estos cambios favorecen la aparición de nuevas hemorragias a partir de neovasos, estableciéndose un círculo vicioso que favorece **hemorragias recidivantes**.

Las hemorragias tienden a presentarse en la parte inferior de la cavidad vítrea. En ocasiones se reabsorben rápidamente, pero si son densas, la reabsorción es lenta y puede requerir meses o años o no hacerlo nunca.

Las hemorragias se reabsorben antes si se localizan en el vítreo fluido posterior en ojos con DVP, que cuando se localizan en el vítreo denso.

Las hemorragias densas de vítreo deben tratarse con vitrectomía si no muestran tendencia a aclararse y la visión es menor a 0.05.

Las hemorragias vítreas son la principal indicación de vitrectomía en pacientes diabéticos. Sin embargo no son indicación absoluta de cirugía, ya que a pesar de que disminuyan la agudeza visual a 5/200 o peor, el aclaramiento espontáneo ocurre en aproximadamente el 17% de los casos.

La reabsorción espontánea de las hemorragias densas de vítreo es más frecuente en diabéticos tipo 2 (29.2%) y el grupo mixto (20.7%) que en los diabéticos tipo 1 (16.4%).

El tratamiento conservador es posponer la vitrectomía 6 meses para esperar aclaramiento espontáneo. La vitrectomía temprana (< de 6 meses, promedio 4 meses), resulta en mejor recuperación visual leve en DM tipo 1.

El tiempo de espera antes de realizar vitrectomía no influye en los resultados visuales y anatómicos (a los 2 y 4 años) en los pacientes con DM2 o grupo mixto. En estos pacientes se puede esperar de 6 a 12 meses para observar un aclaramiento espontáneo de la hemorragia. En este periodo los pacientes deben dormir con la cabeza elevada y evitar realizar esfuerzos. Se debe controlar la presión arterial sistémica. Se deben realizar controles ecográficos a intervalos mensuales y si aparece desprendimiento traccional macular se realizará vitrectomía urgente.

Si la hemorragia vítrea diabética se mantiene en observación y no aclara por largo tiempo, pueden ocurrir complicaciones, la mayoría no evidentes clínicamente por opacidad de medios:

- Daño retiniano directo o indirecto por hierro liberado de la hemoglobina. El hierro penetra la paredes celulares por vía secundaria lisosomal, con la liberación de enzimas.

- Proliferaciones fibrovasculares progresivas que ocasionan tracciones antero-posteriores o tangenciales, produciendo desprendimientos de retina traccionales, regmatógenos o mixtos.
- Glaucoma de células fantasmas
- Neovascularización del segmento anterior con Glaucoma neovascular.

The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study (DRVS), es un importante estudio que demostró el valor de la vitrectomía precoz en ojos con hemorragia vítrea y RDP muy severa. En 660 ojos con hemorragias de vítreo recientes que reducían la visión a 0.025 o menos, como mínimo durante 1 mes (1-6 meses), se realizó vitrectomía precoz o se retrasó de forma convencional (1 año). Después de 2 años de seguimiento, un 25% de los ojos sometidos a vitrectomía precoz tenían una agudeza visual de 0.5 o mejor comparado con un 15% en el grupo de tratamiento convencional. En los diabéticos tipo 2 y el grupo mixto la probabilidad de recuperar una buena visión (0.5 o mejor) es similar con la vitrectomía precoz (16%) o con la convencional (18%).

Con la vitrectomía precoz para hemorragias densas de vítreo, los resultados visuales son mejores tanto a los 3 meses como a los 2 años y los casos con pérdida visual severa o total son menos frecuentes.

La vitrectomía precoz ofrece la posibilidad de adelantar la recuperación visual, pero también presenta el riesgo de adelantar la pérdida de percepción luminosa.

El Estudio de la Retinopatía Diabética (DRS), demostró que la fotocoagulación retiniana con láser es el único tratamiento efectivo para estabilizar la retinopatía y prevenir la pérdida visual severa en pacientes con Retinopatía diabética proliferativa.

Las hemorragias prerretinales o vítreas recientes localizadas, deben ser tratadas con panfotocoagulación urgente, pues si se dispersan o recidivan pueden dificultar o impedir un tratamiento adecuado.

En hemorragias densas de vítreo es imposible tratar con panfotocoagulación con láser la retina, y se necesita esperar su aclaramiento espontáneo.

Gran parte de las hemorragias vítreas densas por retinopatía diabética, que no aclaran con el tiempo son rojas, no cambian a color amarillo-cobrizo como en los sangrados por macroaneurismas o por neovascularización coroidea, lo que sugiere que en este tipo de hemorragias existe sangrado constante desde los neovasos traccionados, con constante reabsorción de la hemorragia en la cavidad vítrea.

Es sabido que en la RDP la isquemia retiniana produce El Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF).

Datos establecen un rol causal del VEGF en la neovascularización ocular. En cultivos celulares, múltiples tipos celulares retinianos producen VEGF e incrementan su producción cuando el microambiente es hipóxico. De todos los factores producidos por células retinianas hipóxicas, VEGF es el único mitogénico para células endoteliales. Si el VEGF es inhibido, la capacidad mitógena desaparece.⁸

Cuando la retina se hace isquémica, los niveles de VEGF se incrementan en el humor acuoso y vítreo. Los niveles se elevan y disminuyen con el crecimiento y regresión de vasos patológicos.⁸

La principal fuente de VEGF son células neuronales, incluyendo células ganglionares, de Muller y del EPR. Cuando la retina isquémica recibe panfotocoagulación, los niveles de VEGF bajan.

La relación entre niveles de VEGF y neovascularización han sido observados en modelos experimentales de neovascularización en la córnea, iris, retina y coroides.⁸

Cuando en estos modelos, los niveles de VEGF son selectivamente inhibidos, el crecimiento de vasos sanguíneos en éstos tejidos se suprime. De forma contraria, al incrementar los niveles de VEGF experimentalmente en tejidos normales, el VEGF es suficiente para iniciar neovascularización patológica que es normalmente vista en enfermedades.⁸

En ojos de primate, la inyección intravítrea de VEGF es capaz de producir un fenotipo de RD severa, incluyendo rubeosis y glaucoma neovascular.⁸

Todos estos datos indican que el VEGF es necesario y suficiente para la ocurrencia de neovascularización ocular patológica en múltiples tejidos oculares.⁸

Existe un nuevo medicamento, el cual inicialmente se utilizó en otras especialidades para tratar metástasis de cáncer colorrectal, Bevacizumab (Avastin), el cual es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el VEGF. Limita la interacción del VEGF con sus receptores evitando que sea captado por las células endoteliales de los capilares, inhibiendo la proliferación de éstas, dando como resultado una actividad antiangiogénica.

Su aplicación intravítrea ha demostrado regresión de los neovasos y en retinopatía diabética proliferativa complicada con Hemorragia vítrea, podría detener el sangrado. Esto detendría la entrada de sangre a la cavidad vítrea, mientras que la reabsorción concomitante de la hemorragia permanecería sin alteración, lográndose en teoría el aclaramiento de la hemorragia.

BEVACIZUMAB (AVASTIN) EN HEMORRAGIA VÍTREA SECUNDARIA A RETINOPATÍA DIABÉTICA PROLIFERATIVA

Objetivo: observar la respuesta clínica a corto plazo, en pacientes con retinopatía diabética proliferativa complicada con hemorragia vítrea, después de inyección intravítrea de bevacizumab (Avastin, Genentech).

Comparar el tiempo de aclaramiento de hemorragias vítreas secundarias a retinopatía diabética proliferativa entre pacientes con y sin administración Avastin intravítreo.

BEVACIZUMAB (AVASTIN) EN HEMORRAGIA VÍTREA SECUNDARIA A RETINOPATÍA DIABÉTICA PROLIFERATIVA.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, longitudinal, comparativo y experimental.
Realizado en el Departamento de Retina de la Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz, de Julio a Noviembre del 2006.

Población: Pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 del Departamento de Retina de la Fundación Hospital Nuestra Señora de Luz con Hemorragia vítrea densa secundaria a Retinopatía diabética proliferativa con características de alto riesgo y avanzada.

Criterios de inclusión

Pacientes con Hemorragia vítrea secundaria a RDP grado II, III y IV.
Hemorragia vítrea de menos de 6 meses.
Hemorragia vítrea que impedía el tratamiento con PFC retiniana.

Criterios de exclusión

Hemorragias vítreas grado I .
Hemorragias vítreas con apariencia antigua.
Desprendimiento de retina traccional observado por Ecografía.
Pacientes con Glaucoma neovascular.
Pacientes con seguimiento incompleto.

A cada paciente se le realizó historia clínica y examen oftalmológico completo que incluyó agudeza visual mejor corregida, biomicroscopía, examen de fondo de ojo con oftalmoscopia indirecta, presión intraocular, fotos de fondo de ojo y ecografía ocular.

Se recolectaron datos de cada paciente como: tiempo de evolución de Diabetes Mellitus tipo 2, tiempo de evolución de la hemorragia vítrea, ojo afectado, tratamientos previos como panfotocoagulación retiniana con láser o vitrectomía, número de sesiones de láser en el ojo en estudio.

Se estadificó la hemorragia vítrea en Grado II,III o IV, de forma clínica por medio de oftalmoscopia indirecta, dependiendo del grado visualización de vasos retinianos y disco óptico.

Los pacientes se dividieron en 2 grupos de forma aleatoria Grupo 1: administración intravítrea de Avastin. Grupo 2: control.

A los pacientes del Grupo 1: se les administró una inyección intravítrea de bevacizumab 1.75 mg/0.075 cc, en condiciones estériles, vía pars plana a 3.5 mm del limbo esclerocorneal.

Cada paciente del Grupo 1 aceptó firmar hoja de consentimiento informado, con la información del procedimiento y sus posibles complicaciones.

Los pacientes de cada Grupo se citaron al día, a la semana, a las 2 semanas y al mes del procedimiento. En cada visita se estadificó la hemorragia vítrea y se tomaron fotos de fondo de ojo.

Se reportó cualquier efecto secundario posterior a la inyección intravítrea como inflamación intraocular, hipertensión ocular, desgarros retinianos, desprendimientos de retina, endoftalmitis o algún problema sistémico.

BEVACIZUMAB (AVASTIN) EN HEMORRAGIA VÍTREA SECUNDARIA A RETINOPATÍA DIABÉTICA PROLIFERATIVA.

RESULTADOS

Se incluyeron 59 ojos de 59 pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, con Hemorragia vítrea secundaria a RDP.

- Edad promedio 59 años (44-79)
- Mediana: 52 años
- Cronicidad promedio de DM2: 16.2 años

- Grupo 1 (Con Avastin): 30 ojos
- Grupo 2 (Sin Avastin): 29 ojos

En las tablas 1, 2, 3, 4 se muestra el número de ojos y medias del número de años de DM2, así como la cronicidad de la hemorragia vítrea en días de cada grupo.

Grupo 1 HVGII: 8 ojos.

Edad media: 56.8 años (52-63)
Cronicidad de DM2 promedio: 14.1 años (8-20)
Evolución de HV promedio: 62.5 días (10-210)
PFC previa: 62.5% (5 ojos)

Grupo 1 HVGII. Mejoría 1 mes post-Avastin

PFC	No HV	HVGI
Tx previo	2 ojos	2 ojos
Sin Tx previo		2 ojos

Mejoría de HVGII, 1 mes post-Avastin: 6 ojos (75%)

PFC previa: mejoría 50%

Sin PFC previa: mejoría 25%

En la relación entre evolución de la HV en días y el grado de HV al mes post-Avastin, se observa ligera tendencia a mejoría en HV menores a 60 días de evolución. (gráfico 1)

Grupo 2 HVGII: 8 pacientes
Edad media: 60.1 (50-72 años)

Cronicidad DM2 promedio: 15 (11-19 años)
Evolución HV promedio: 42.8 (7-180 días)
PFC previa: 87.5% (7 ojos)

Grupo 2 : HVGII

PFC	No HV	HVGI
Tx previo	2 ojos	1 ojos
Sin Tx previo	0 ojos	0 ojos

Mejoría de HVGII, 1 mes observación: 3 ojos (37.5%)
Con PFC previa: 37.5%
Sin PFC previa: 0%
Empeoraron 3 ojos (37.5%)

El Grupo control de HVGII, no existe relación entre la cronicidad de DM2 y evolución de HV con el grado de mejoría clínica, el grupo control de HVGII.

Grupo 1 HVGIII: 12 ojos
Edad media: 58 (45-65años)
Cronicidad DM2 promedio: 16.5 (2-37 años)
Evolución HV promedio: 51.7 (15-150 días)
PFC previa: 66.6% (8 ojos)
Empeoró 1 ojo

Grupo 1 HVGIII. Mejoría 1 mes post-Avastin

PFC	No HV -HVGI	HVGII
Tx previo	4 ojos	2 ojos
Sin Tx previo	2 ojos	0 ojos

Mejoría de HVGIII, 1 mes post-Avastin: 8 ojos (66.6%)
PFC previa: mejoría 50%
Sin PFC previa: mejoría 16.6%

Al relacionar la cronicidad de la DM2 con el grado de HV al mes post-Avastin se observa ligera tendencia a mejoría clínica en ojos con menos de 20 años de DM2. (gráfico 2)

Al relacionar la Evolución de la HV con el Grado de HV al mes post Avastin se observa tendencia a mejoría clínica en ojos con HV menores a 40 días de evolución. (gráfico 3)

Grupo 2 HVGIII: 11 pacientes

Edad media: 60 (50-73 años)
 Cronicidad de DM2 promedio: 16.54 (4-25 años)
 Evolución HV promedio: 54.4 (7-180)
 PFC previa: 45.4% (5 ojos)

Grupo 2 HVGIII. Mejoría 1 mes observación

PFC	No HV -HVGI	HVGII
Tx previo	2 ojos	0 ojos
Sin Tx previo	2 ojos	1 ojo

Mejoría de HVGIII, 1 mes post-Avastin: 8 ojos (66.6%)

PFC previa: mejoría 18.1%

Sin PFC previa: mejoría 27.2%

Empeoró: 1 ojo

Al relacionar la Evolución de la HVIII con el Grado de HV al mes de observación, existe tendencia a mejoría clínica en HV de menos de 50 días de evolución; no se observa relación con la cronicidad de DM2. (gráfico 4)

Grupo 1 HVGIV: 10 ojos

Edad media: 62.6 (51-79 años)

Cronicidad de DM2 promedio: 20 (10-36 años)

Evolución de HVGIV promedio: 59.7 (7-150 días)

PFC previa: 50% (5 ojos)

Grupo 1 HVGIV. Mejoría 1 mes post- Avastin

PFC	No HV –HVGI	HVGII	HVGIII
Tx previo	3 ojos	0 ojos	1 ojo
Sin Tx previo	0 ojos	2 ojos	2 ojos

Mejoría de HVGIV, 1 mes post-Avastin: 8 ojos (80%)

PFC previa: mejoría 40%

Sin PFC previa: mejoría 40%

Al relacionar la cronicidad de DM2 con el Grado de HVGIV al mes post Avastin se observa tendencia a mejoría en ojos con menos de 25 años de DM2; también se observa ligera tendencia a mejoría en ojos con menos de 50 días de HV. (gráfico 5 y 6)

Grupo 2 HVGIV: 10 ojos

Edad promedio: 59.5 (52-69 años)

Cronicidad de DM2 promedio: 15.5 (8-28 años)

Evolución de HVGIV promedio: 56.4 (15-120 días)

PFC previa: 30% (3 ojos)

Grupo 2 HVGIV. Mejoría 1 mes observación

PFC	HVGIII
Tx previo	1 ojo
Sin Tx previo	3 ojos

Mejoría de HVGIV, 1 mes observación: 4 ojos (40%)

PFC previa: mejoría 10%

Sin PFC previa: mejoría 30%

En la relación de la evolución de la HVGIV con el Grado de HV al mes de observación, se observa ligera tendencia de mejoría en ojos con menos de 60 días de evolución. No se observa relación con la cronicidad de la DM2.

Se realizó una Prueba estadística paraclínica de Mann-Whitney para comparar la mejoría clínica de las HV al mes de estudio entre los diferentes grados de HV con y sin tratamiento

Grupo1 HVGII	Grupo 2 Tx HVGII	P
3.00	4.0	0.2128
Grupo1 HVGIII	Grupo 2 HVGIII	P
1.5	3.0	0.2387
Grupo 1 HVGIV	Grupo 2 HVGIV	P
2.5	4.0	0.0183

Al comparar las medianas del Grupo 1 y 2 de las HVGII y III se encontró una $p=$ no estadísticamente significativa.

En la comparación de las medianas del Grupo 1 y 2 de las HVGIV se encontró una $p=$ estadísticamente significativa ($p= 0.0183$).

Se realizó una prueba de χ^2 para comparar si el tratamiento previo con PFC en el Grupo 1 y 2, era un adyuvante en el grado de mejoría clínica en el grado de HV al mes del estudio: se obtuvo una p no estadísticamente significativa ($p>0.05$).

DISCUSIÓN

- En el número de ojos incluídos en cada grupo de HV con y sin tratamiento es similar.
- La cronicidad promedio de la DM2 en cada grupo es similar (> Grupo 1 HVGIV)
- La evolución promedio de la HV de cada grupo es similar, excepto en el Grupo 2 de HVGII que es ligeramente menor.
- Al relacionar con gráficas de dispersión la cronicidad de la DM2 con el grado de HV al mes de estudio en cada grupo observamos tendencia a mejoría en la apariencia clínica de la HV en:
 - Grupo 1 HVGII con < de 15 años de DM2 (ligera)
 - Grupo 1 HVGIII con <de 20 años de DM2
 - Grupo 1 HVGIV con < de 25 años de DM2
- Al relacionar con gráficas de dispersión la evolución en días de HV con el grado de HV al mes de estudio en cada grupo observamos tendencia a mejoría en apariencia clínica de la HV en:
 - Grupo 1 HVGII con < de 60 días de HV (ligera)
 - Grupo 1 HVGIII con < de 40 días de HV
 - Grupo 2 HVGIII con < de 50 días de HV
 - Grupo 2 HVGIV con < de 60 días de HV (ligera)

Mejoría clínica de HV al mes de estudio.

AVASTIN (30 ojos)		CONTROL (29 ojos)	
HVGII (8)	6	HVGII (8)	3
HVGIII (12)	8	HVGIII (11)	5
HVGIV (10)	8	HVGIV (10)	4
22 (73.3%)		12 (21.3%)	

- Se ha reportado que las hemorragias vítreas a pesar de que disminuyan la agudeza visual a 5/200 o peor, el aclaramiento espontáneo ocurre en aproximadamente el 17% de los casos.
- La reabsorción espontánea de las hemorragias densas de vítreo es más frecuente en diabéticos tipo 2 (29.2%) y el grupo mixto (20.7%) que en los diabéticos tipo 1 (16.4%).

- En este estudio se obtuvo un 73.3% de mejoría clínica en los ojos del Grupo 1 contra un 21.3% de los ojos del Grupo 2.
- Al realizar la prueba estadística de Mann-Whitney donde se compara el grado de HV al inicio y al final del estudio entre los grupos 1 y 2, solo encontramos una diferencia estadísticamente significativa en el Grupo de HVGIV (p 0.0183).

Grado de mejoría clínica al mes de estudio. Grupo1 y 2.

	AVASTIN			CONTROL		
	HVGO-I	HVGII	HVGIII	HVGO-I	HVGII	HVGIII
Gpo HVGII	6			3		
GpoHVGIII	6	2		4	1	
Gpo HVGIV	3	2	3			4
	15	4	3	7	1	4

- Como se observa en la tabla, se obtuvo mejor evolución clínica en el Grupo 1, ya que un mayor número de ojos con HVGIII y IV al inicio del estudio, alcanzan mejoría clínica a HVGO o HVGI al mes de seguimiento.
- Aunque no se obtuvo diferencia estadísticamente significativa en la mejoría clínica entre los Grupos 1 y 2 de HVGIII, en este grupo observamos el mayor beneficio de la aplicación de Avastin, ya que 8 de 12 ojos mejoran a HVGO, HVGI, HVGII. Grado de HV con la cual es posible iniciar tratamiento con Panfotocoagulación y así estabilizar la RDP.
- Entre el Grupo 1 y 2 de HVGIV se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa al mes de seguimiento, con 5 de 10 ojos alcanzando mejoría de HV grado 0,1 y 2 en el Grupo 1, contra 0 ojos que alcancen esta mejoría en el Grupo 2.

	AVASTIN		CONTROL	
GRUPO	PFC	Sin PFC	PFC	Sin PFC
HVGII	4	2	3	0
HVGIII	6	2	2	3
HVGIV	4	4	1	3
	14	8	6	6

- Al comparar el número de ojos con mejoría clínica entre el Grupo 1 y 2 con o sin panfotocoagulación previa, observamos un mayor número de ojos con mejoría en el Grupo 1 con PFC previa, pero en la prueba estadística χ^2 , no se observó diferencia estadísticamente significativa.
- La muestra de estudio en cada Grupo es pequeña para asegurar que el tratamiento con Bevacizumab sea de elección en disminuir la hemorragia vítrea, se necesita un estudio con mayor número de pacientes y con mayor tiempo de seguimiento para ofrecer este tratamiento.
- La razón por la cual creemos que el Bevacizumab funciona en el aclaramiento de las hemorragias vítreas secundarias a RDP es debido a que son hemorragias debidas a neovasos traccionados que están sangrando de forma recidivante, y al introducir un anticuerpo contra el mayor estímulo de neovascularización (VEGF), producimos cierre de estos neovasos sangrantes, logrando bloquear la entrada de sangre a la cavidad vítrea y esperando su aclaramiento en función de reabsorción por las vías de salida de humor vítreo.
- En un reporte de casos publicado en Marzo del 2006, donde se aplicó bevacizumab en 2 pacientes con RDP complicada con HV, se observó marcada regresión de la neovascularización con rápida resolución de la HV al mes de seguimiento.

BEVACIZUMAB (AVASTIN) EN HEMORRAGIA VÍTREA SECUNDARIA A RETINOPATÍA DIABÉTICA PROLIFERATIVA.

CONCLUSIONES

- En el Grupo1 se observó mejoría clínica de la hemorragia vítrea, en el 73.3% de los ojos, a diferencia del 21.3% del Grupo en observación.
- El tratamiento intravítreo con Bevacizumab, es efectivo en aclarar las Hemorragias vítreas secundarias a RDP, a un grado en el cual se logre la visualización de la retina para iniciar el tratamiento con Panfotocoagulación y así estabilizar la retina.
- Con menos años de evolución de DM2, se observa mayor tendencia a mejoría clínica en las HV grado II,III y IV del Grupo 1.
- Con menor tiempo de evolución de la HV, se observa mayor tendencia a mejoría clínica en las HV grado II, III del Grupo 1.
- Estos resultados son prometedores y muestran la necesidad de más investigación.

Tabla 1

Grupo 1	Número de ojos
HVGII	8
HVGIII	12
HVGIV	10

Tabla 2

Grupo 2	Número de ojos
HVGII	8
HVGIII	11
HVGIV	10

Tabla 3

Años de DM2 años			
	HVGII	HVGIII	HVGIV
Grupo1	14.1	16.5	20.0
Grupo2	15.0	16.5	15.5

Tabla 4

Evolución de HV en días			
	HVGII	HVGIII	HVGIV
Grupo1	62.5	51.7	59.7
Grupo2	42.8	54.4	56.4

Gráfico 1. Relación de la evolución del grupo 1 HVGII con mejoría clínica al mes

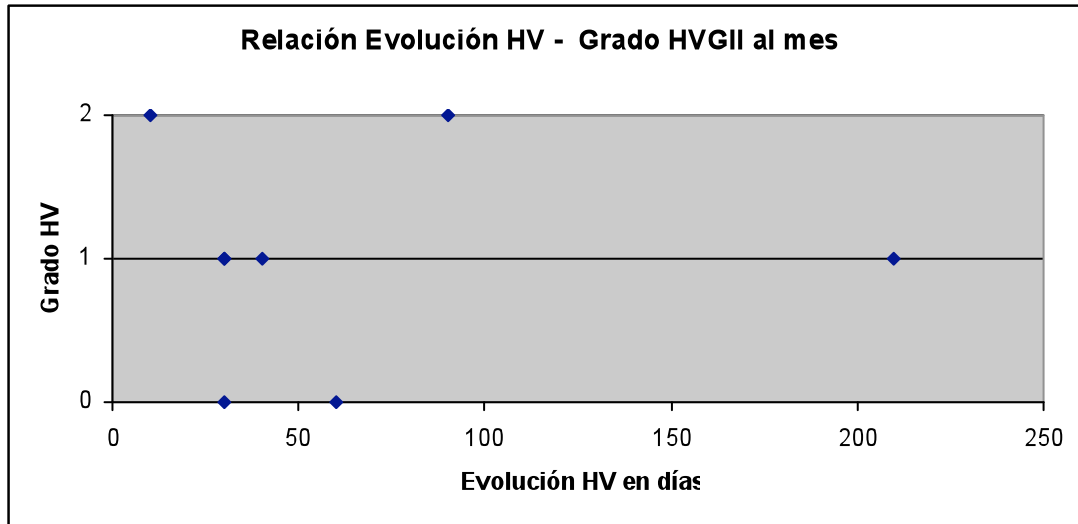


Gráfico 2. Relación cronicidad de DM2 con mejoría clínica del grupo 1 HVGIII

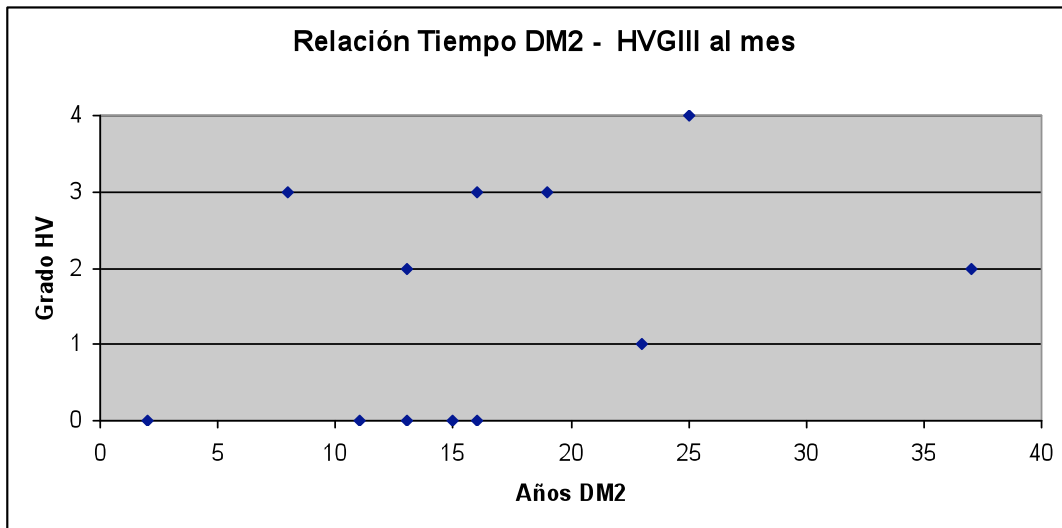


Gráfico 3. Relación evolución del grupo 1 HVGIII con mejoría clínica al mes.

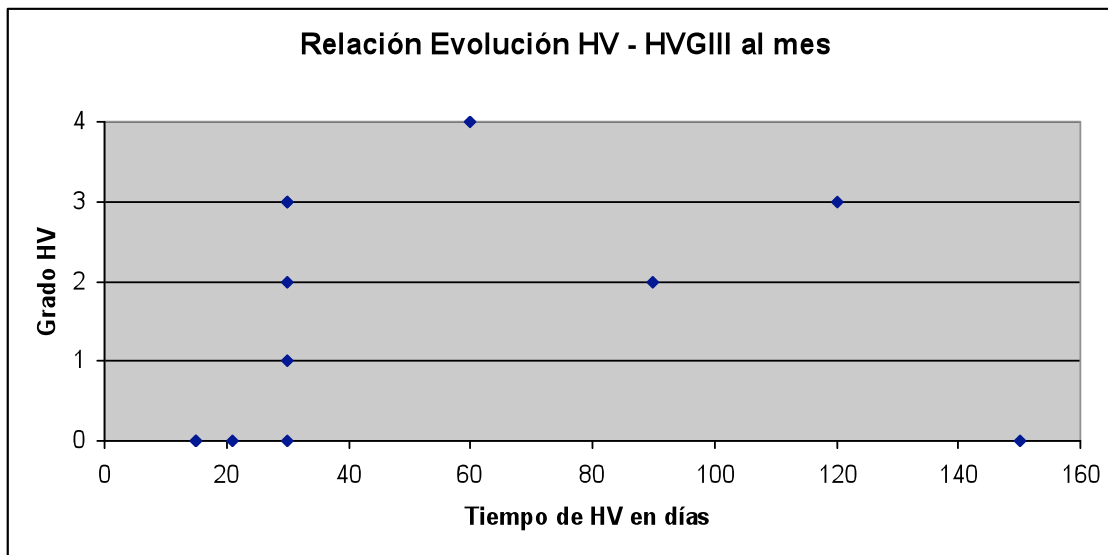


Gráfico 4. Relación evolución de grupo 2 HVGIII con mejoría clínica al mes.

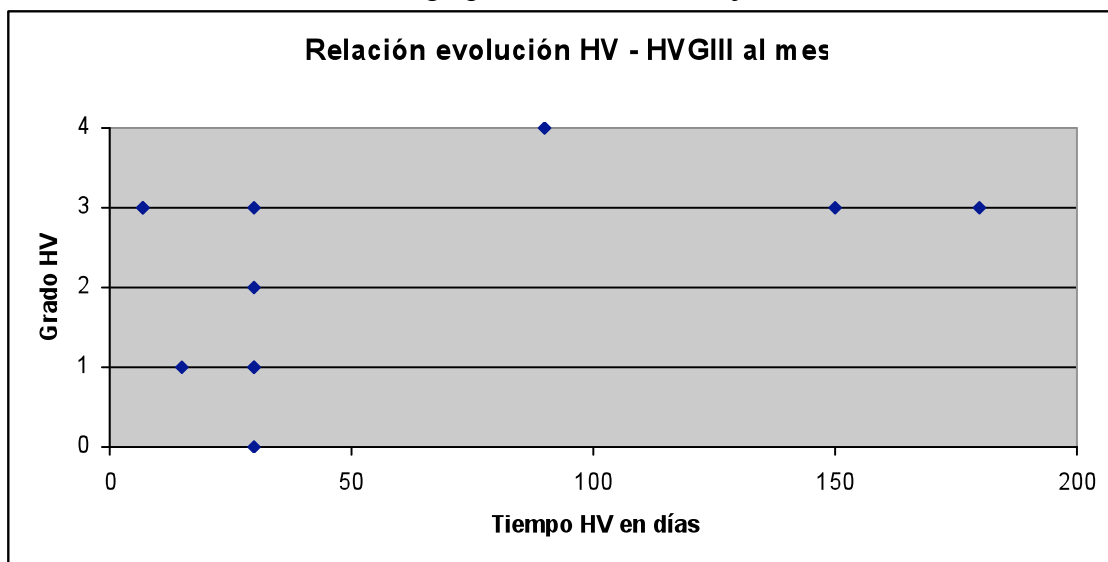


Gráfico 5. Relación de cronicidad DM2 con mejoría del grupo 1 HVGIV.

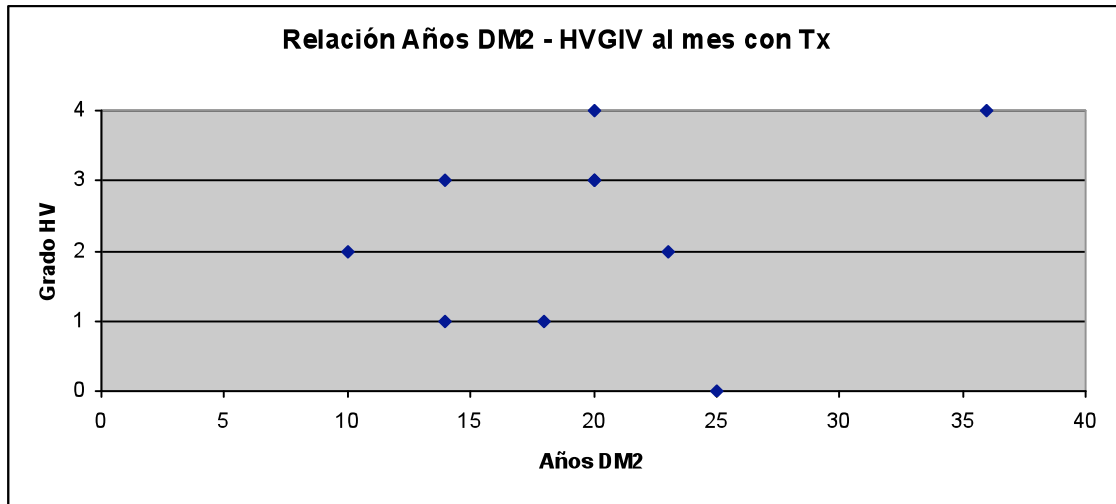
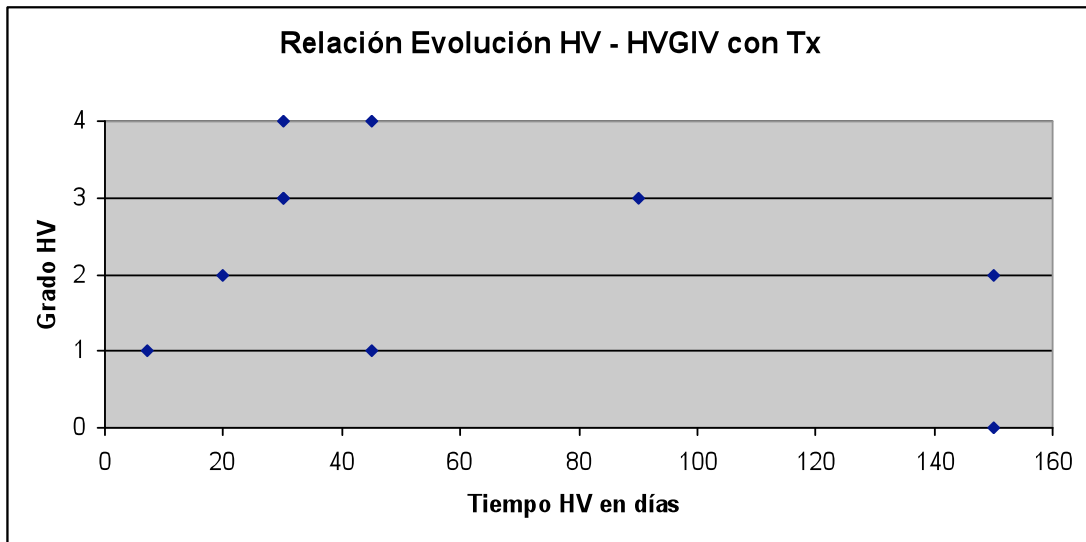


Gráfico 6. Relación evolución del grupo 1 HVGIV con mejoría clínica al mes.



BIBLIOGRAFÍA

1. GUPTA, et.al. Angiogenesis: a curse o cure? Postgrad Med J. 2005; 81:236-42
2. FERRARA N. Vascular endotelial growth factor: Basic Science and Clinical Progress. Endocrine review; 25(4):581-611
3. DUH E., et.al. Pigment epithelium derived factor suppresses ischemia-induced retinal neovascularization and VEGF-induced migration and growth. IOVS; 2002;43:821-29
4. GRAGOUDAS, et.al. Pegaptanib for neovascular age related vascular degeneration. N. England J Med. 2004; 351:2805-16
5. AVERY, R. Regression of retinal and iris neovascularization alter intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. Retina 2006;26:352-54
6. ITURRALDE. Intravitreal bevacizumab treatment of macular edema in central retinal vein occlusion. Retina 2006; 26:279-84
7. SPAIDE R. Intravitreal bevacizumab treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. Retina 2006; 26: 275-78
8. AIELLO, et.al. Supression of retinal neovascularization in vivo by inhibition of vascular endothelium growth factor using soluble VEGF –receptor chimeric proteins- PNAS. 1995;92:1457-61
9. DRIXLER, T. Angiostatin inhibits pathological but not physiological retinal angiogenesis. IOVS 2001;42:3325-30
10. LUTHRA, et.al. Evoluation of in Vitro effects of bevacizumab on retinal epithelial, neurosensory retinal and microvascular endotelial cells. Retina 2006;26:512-16
11. HÉRNANDEZ,et.al. Nitric oxide and vascular endotelial growth factor concentrations are increased but not related in vitreous fluid of patients with proliferative diabetic retinopathy. Diabet Med 2002;19:655-60