

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

*División de Estudios de Posgrado de la Facultad de Medicina*

*Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz*

**RANIBIZUMAB INTRAVÍTREO PARA EL TRATAMIENTO DEL EDEMA  
MACULAR CISTOIDE EN RETINOSIS PIGMENTARIA**

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

CIRUJANO OFTALMÓLOGO

**P R E S E N T A:**

Dr. Arturo Rodríguez Cervantes

Asesores: Dra. Renata García Franco

Dr. Arthur Levine Berevichez

Dr. Benito Celis Suazo

AGOSTO 2009



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.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**RANIBIZUMAB INTRAVÍTREO PARA EL  
TRATAMIENTO DEL EDEMA MACULAR CISTOIDE  
EN RETINOSIS PIGMENTARIA**

**Autor:** Dr. Arturo Rodríguez Cervantes

Asesores: Dra. Renata García Franco

Dr. Arthur Levine Berevichez

Dr. Benito Celis Suazo

## **DEDICATORIA**

*A Dios por dejarme disfrutar de esta vida tan maravillosa,*

*A mis padres por ser la base de mi educación e incondicional apoyo,*

*A mis hermanos por enseñarme a diario las razones importantes de vivir,*

*A mis amigos por estar siempre ahí y haberme orientado cuando lo necesité,*

*A mis maestros por compartir su tiempo y conocimientos.*

# ÍNDICE

- I. PORTADA
- II. ÍNDICE
- III. INTRODUCCIÓN
- IV. OBJETIVOS
- V. DISEÑO EXPERIMENTAL
- VI. MATERIAL Y MÉTODOS
- VII. RESULTADOS
- VIII. DISCUSIÓN
- IX. CONCLUSIONES
- X. BIBLIOGRAFÍA

## INTRODUCCIÓN

**E**l edema macular cistoide (EMC) se presenta en aproximadamente un 10-15% de los pacientes con retinosis pigmentaria (RP), particularmente en estadios avanzados de la enfermedad. Un reciente estudio por Sandberg et al encontró que el 15% de los pacientes con retinosis pigmentaria típica y una agudeza visual entre 20/20 y 20/200 tienen edema macular cistoide.

Mientras que los pacientes con retinosis pigmentaria típicamente disfrutan de una buena visión central, aún con la severa reducción concéntrica del campo visual, el adquirir EMC puede afectar significativamente las medidas de función macular tales como agudeza visual y sensibilidad al contraste.

La génesis exacta del EMC en la RP no es del todo comprendida aunque existen algunas claves sobre el curso natural de este padecimiento, lo que ha llevado a una variedad de tratamientos con resultados variados y elusivos. Una de las múltiples hipótesis propone que el origen reside en una disfunción de la barrera hemato-retiniana externa así como del epitelio pigmentado de la retina, mismos cambios que pueden incrementar la permeabilidad vascular y fuga de fluido a

través del epitelio pigmentado de la retina, dando como resultado un edema macular en los pacientes con retinosis pigmentaria.

Otra hipótesis sugiere que el EMC en RP está asociado con la alta prevalencia de autoanticuerpos antiretinales en pacientes con esta condición. Wolfensberger reportó intentos de tratamiento con inhibidores de anhidrasa carbónica (IACs), los cuales han demostrado cierto beneficio en algunos pacientes con EMC, particularmente en aquellos con RP, como han demostrado Fishman et al y Cox et al.

Otra gama de nuevos tratamientos que han sido objeto de extensas investigaciones durante las últimas 2 décadas han sido los antiangiogénicos. Se ha reportado que la angiogénesis es un complejo coordinado altamente complejo, que requiere de la activación secuencial de una serie de receptores en células endoteliales y murales por numerosos ligandos. En el transcurso de los años, se han identificado varios inhibidores de la angiogénesis. De cualquier manera, aún con toda esa complejidad y redundancia potencial, el factor de crecimiento vascular endotelial (siglas en inglés: VEGF-A) parece ser requerido para el crecimiento de vasos sanguíneos en una variedad de circunstancias normales y patológicas. El VEGF-A es el miembro prototipo de una familia de genes que también incluyen al factor de crecimiento placentario, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D y al VEGF-E.

El Ranibizumab (Lucentis), un fragmento antigénico recombinante de unión de alta afinidad (Fab) que neutraliza todas las isoformas de VEGF-A (codesarrollado por Genentech, Inc., y Novartis). Ranibizumab fue aprobado por la FDA (US Food and Drug Administration) para el tratamiento de la degeneración macular relacionada a la edad (AMD) en junio de 2006. Después de su administración intravítrea, ranibizumab tiene una vida media vítrea de 2.9 días, con mínima exposición sistémica con una penetración en las capas de la retina desde sus capas externas hasta la coroides interna.

Hasta el día de hoy, existe un solo reporte por Barreto et al con bevacizumab en este tipo de EMC con sólo dos pacientes inyectados en una sola ocasión sin resultados concluyentes. Por otro lado, el ranibizumab nunca ha sido probado en esta enfermedad, razón por la cuál fue seleccionado para nuestro estudio.



## **OBJETIVO DEL ESTUDIO**

El objetivo del presente estudio intenta demostrar si la aplicación de ranibizumab intravítreo resulta eficaz para mejorar el Edema Macular Cistoide en pacientes con Retinosis Pigmentaria.

## **TIPO DE ESTUDIO**

Se realizó un estudio prospectivo, observacional, intervencionista y experimental de una serie de casos.

## MÉTODOS Y MATERIALES

El presente estudio tuvo lugar en el ***Hospital Fundación Nuestra señora de la Luz*** en el servicio de Retina y Vítreo, en el periodo comprendido entre agosto y noviembre del año 2008.

Se estudiaron pacientes de ambos sexos, de cualquier edad, a los cuales se les determinó para su inclusión o exclusión los siguientes parámetros:

### **Criterios de Inclusión:**

- Pacientes diagnosticados con retinosis pigmentaria clínica, fluorangiográfica y electroretinográficamente que acudan al departamento de retina y vítreo.
- Edema Macular Cistoide (EMC) confirmado por OCT
- Medios claros
- Que aceptaran entrar al estudio
- Que cumplieron con el seguimiento requerido

### **Criterios de Exclusión:**

- Pacientes que hayan recibido tratamiento tópico o intravítreo para EMC
- Pacientes que no cumplieron con los criterios diagnósticos para retinosis pigmentaria
- Que no presentaron EMC
- Pacientes con ojo único funcional
- Aquellos que se negaron a firmar el acta de Consentimiento Informado con los riesgos de una inyección intravítrea

### **A todos los pacientes se les realizaron los siguientes estudios paraclínicos:**

- Agudeza visual mejor corregida con cartilla del ETDRS
- Examen de refracción por un mismo optometrista
- Pruebas de sensibilidad al contraste
- Pruebas de sensibilidad al color utilizando las pruebas de Farnsworth
- Electroretinograma de campo total
- Fluorangiografía
- A todos los sujetos aptos se les realizará, bajo midriasis farmacológica, un escaneo macular mediante el uso de un Tomógrafo de Coherencia Óptica 3 Optical (model 3000, Humphrey-Zeiss medical system, San Leandro, CA) con software versión A 2.0, en el cual se utilizara el

protocolo: Retinal Thickness/Volume Tabular, para Mapeo rápido del grosor macular.

- Estudiando los parámetros: grosor mínimo foveal, grosor foveal, grosor macular temporal interno y externo, grosor macular superior interno y externo, grosor macular nasal interno y externo, grosor macular inferior interno y externo, relación grosor superior/inferior externo, relación grosor temporal/nasal interno, relación grosor temporal/nasal externo.

**TÉCNICA DE APLICACIÓN:** Asepsia y antisepsia con yodopovidona al 0.5% de la región orbitaria del ojo escogido para la aplicación. En un cuarto en condiciones estériles, colocación de campos estériles, colocación de blefaróstato, aplicación tópica de 1 gota de moxifloxacino 5mg y clorhidrato de tetracaína 5mg, Se aplicaron 0.5mg/0.05ml de ranibizumab intravítreo, con una aguja de insulina de 29 Gauges. La inyección se hizo a 3.5 mm del limbo en pacientes fáquicos y a 3.0 mm en pacientes pseudofacos, en el cuadrante temporal superior. Se aplicó una segunda dosis al mes con las mismas características antes descritas.

Se tomó la agudeza visual mejor corregida (siglas en inglés: BCVA) con cartilla del ETDRS antes y después de la aplicación del ranibizumab por un único optometrista pre-aplicación, al mes y a los dos meses post-aplicación.

Se utilizó un OCT (Stratus 4.0.4) midiendo el grosor con el protocolo “Macular Thickness Map” antes y después de la aplicación a la semana, al primer y segundo mes.

## RESULTADOS

Se incluyeron un total de 6 pacientes, el 100% fueron del sexo masculino y la edad promedio fue de 35.4 años. Sólo en 4 de los 6 pacientes se pudo aplicar la segunda dosis de ranibizumab, mientras que el resto tuvieron una sola aplicación. El seguimiento tomográfico demostró una tendencia hacia la disminución del grosor macular pre y post aplicación, ya sea con una o dos dosis de manera similar.

Tabla 1. Comparación del grosor macular antes y después de la segunda aplicación

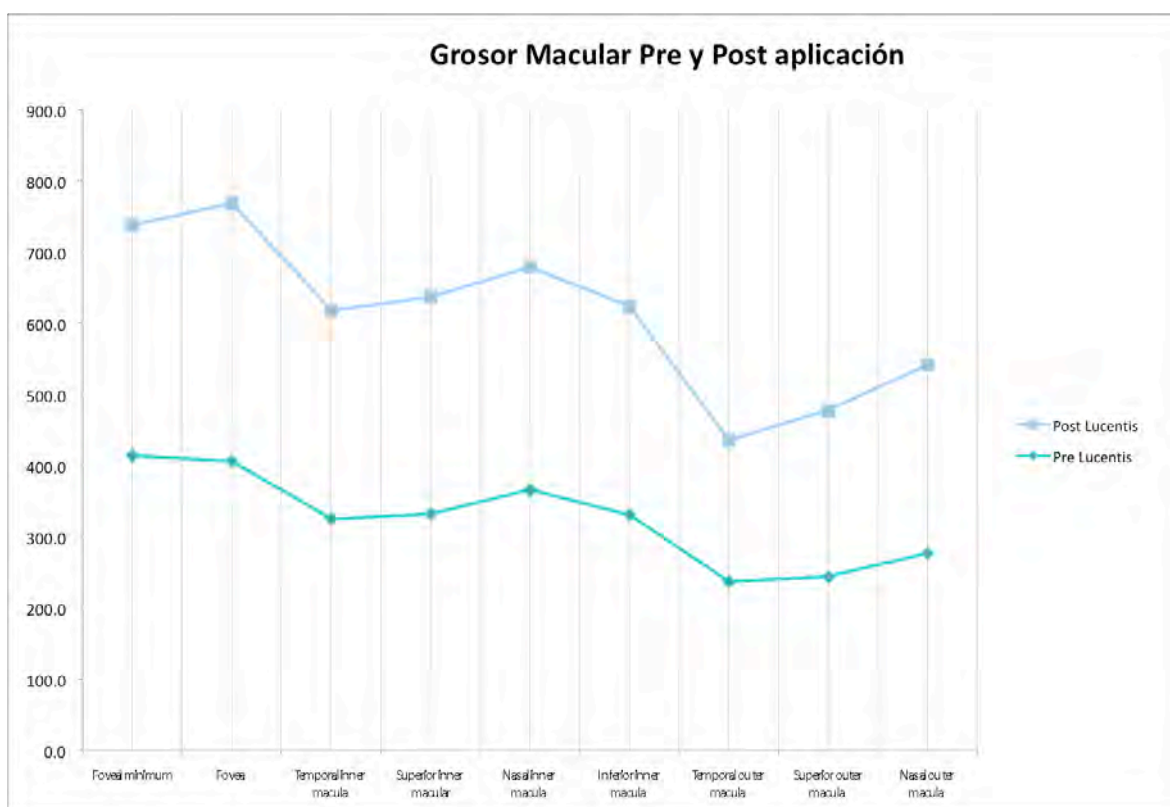
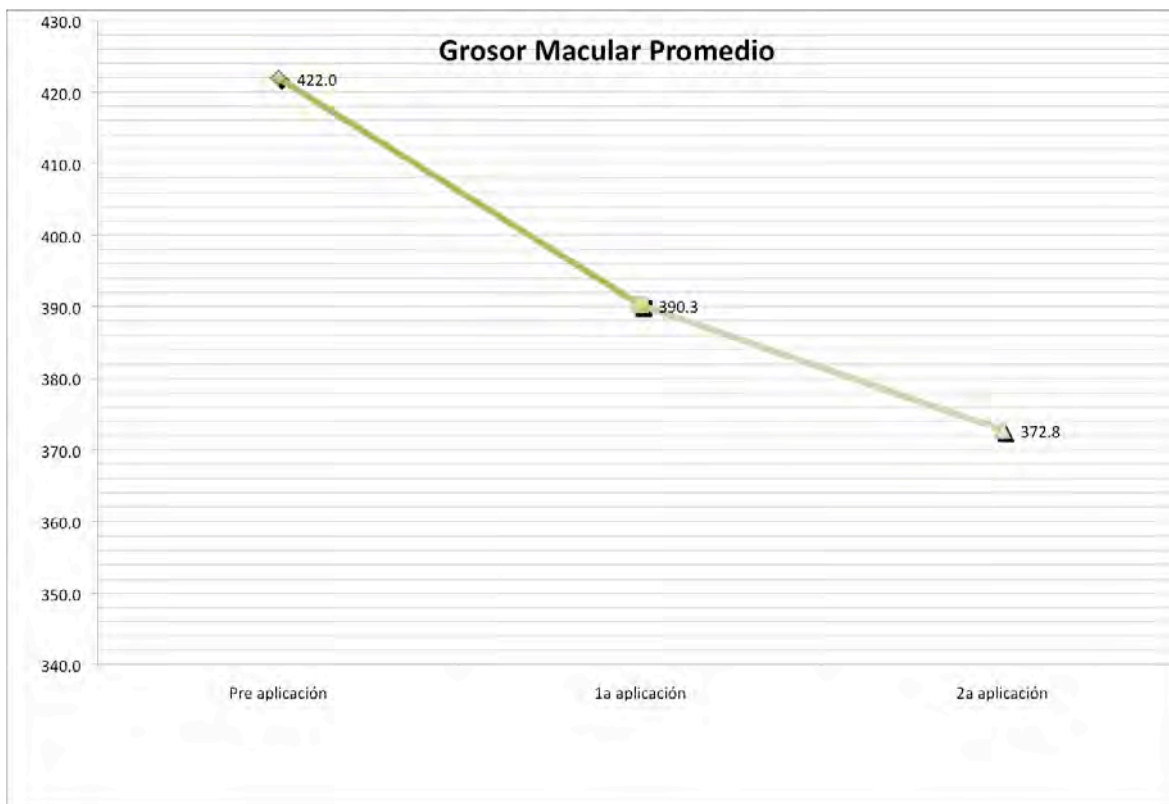


Tabla 2. Muestra la caída en el grosor macular conforme se aplica el ranibizumab.



El promedio del grosor macular pre-aplicación fue de 414.5 $\mu$  y 323.5 $\mu$  post aplicación al segundo mes. Se encontró que el promedio de la reducción fue de un 9.6% en ambos grupos.

La medición de la BCVA mostró que no hubo mejoría más allá de una línea de visión en sólo dos de los pacientes en la primera aplicación, misma que se mantuvo sin cambios en los 4 pacientes reinyectados al mes. El resto de los pacientes no mostraron mejoría en las líneas de visión.



De igual manera se midió el volumen macular tanto en el grupo de pacientes con una y dos dosis. Se encontró también una reducción de  $0.35 \text{ mm}^2$  en el grupo con una aplicación; mientras que en el grupo con las dos dosis, hubo un incremento de  $0.07 \text{ mm}^3$  al primer mes, pero una considerable reducción hasta los  $5.63 \text{ mm}^3$  ( $0.15 \text{ mm}^3$ ).

Tabla 3. Volumen macular ( $\text{mm}^3$ ) pre y post aplicación.

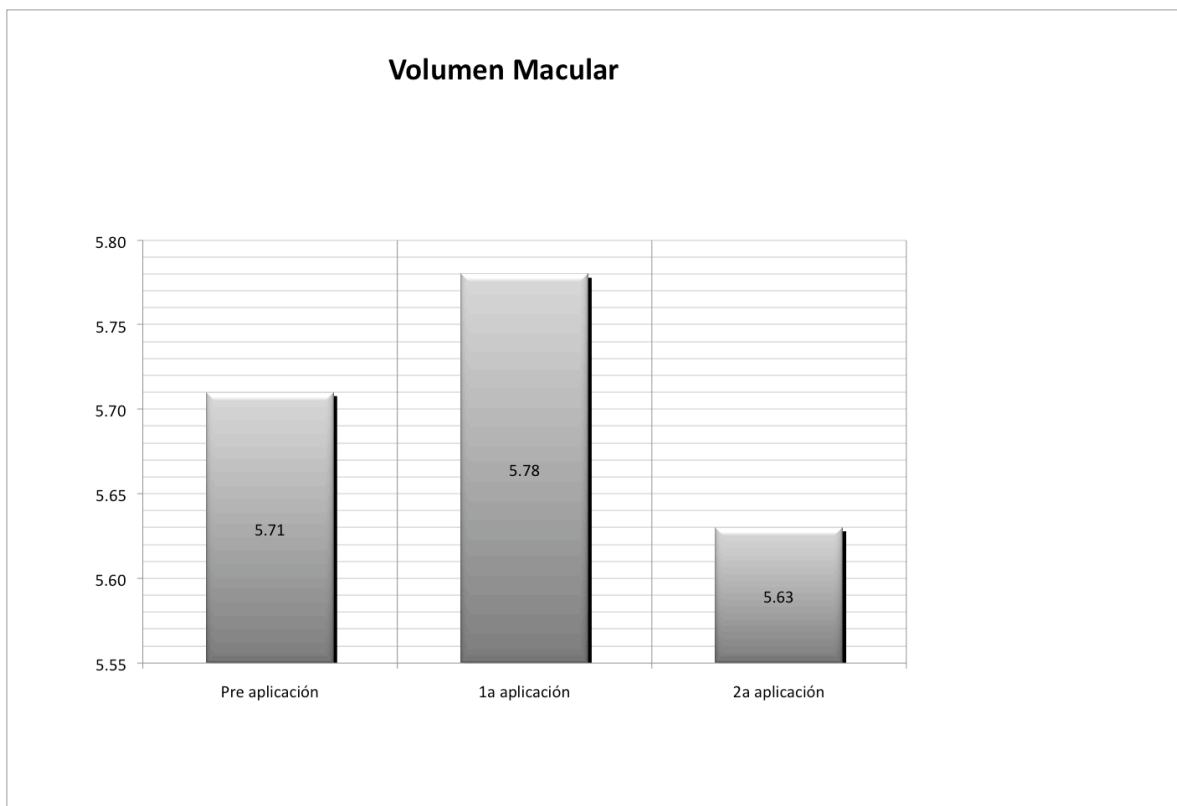
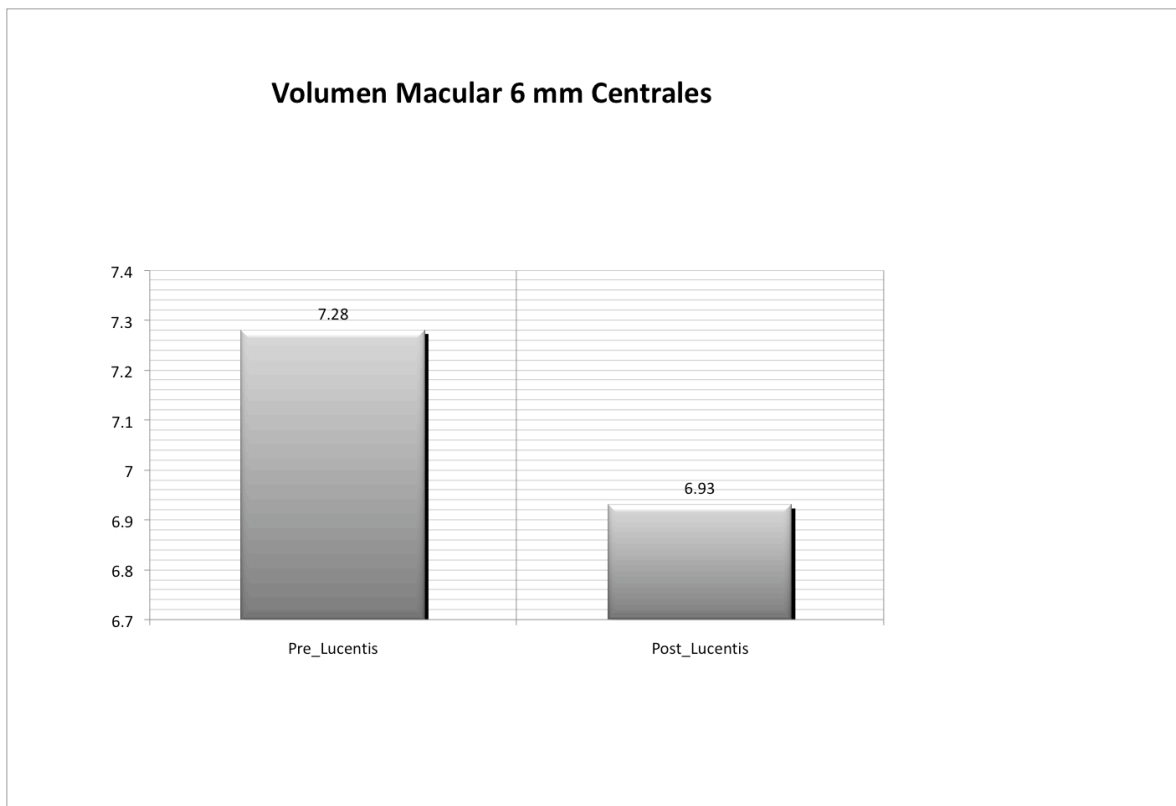
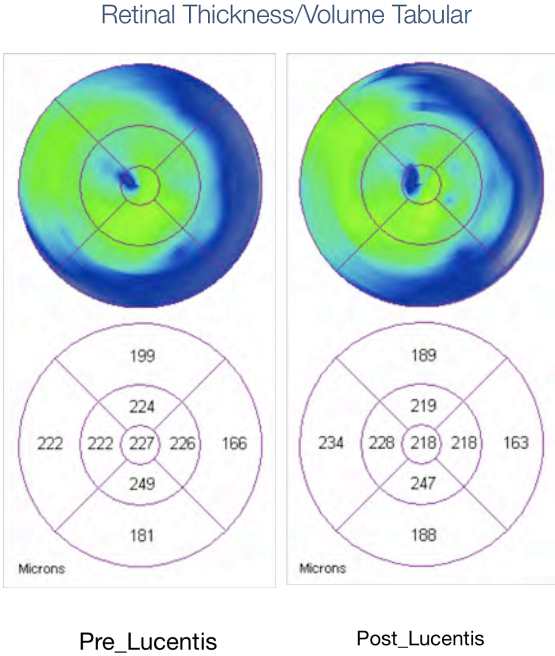
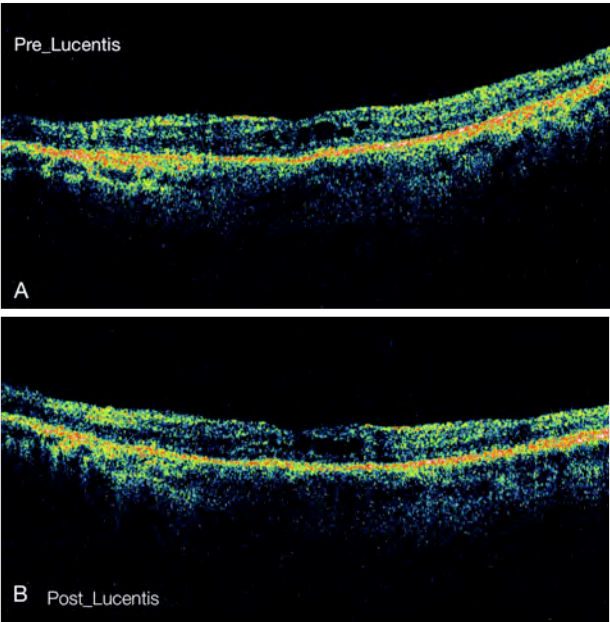


Tabla 4. Volumen macular ( $\text{mm}^3$ ) de los 6 mm centrales antes y después de la aplicación.

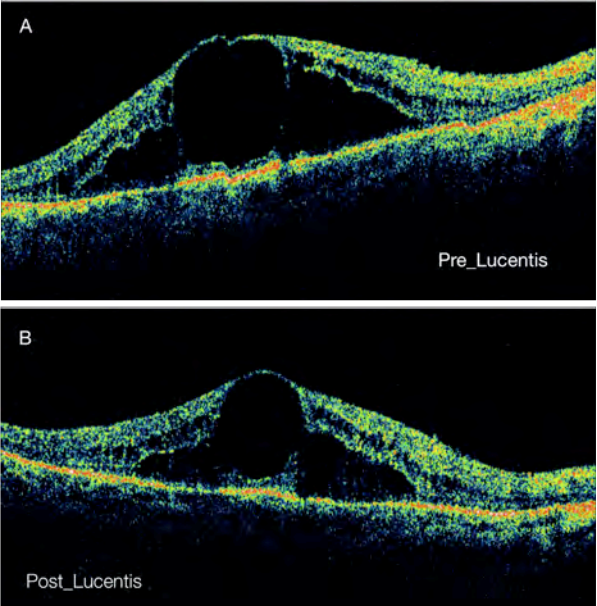


A CONTINUACIÓN SE MUESTRAN LOS RESULTADOS TOMOGRÁFICOS DE DOS DE LOS PACIENTES INYECTADOS.

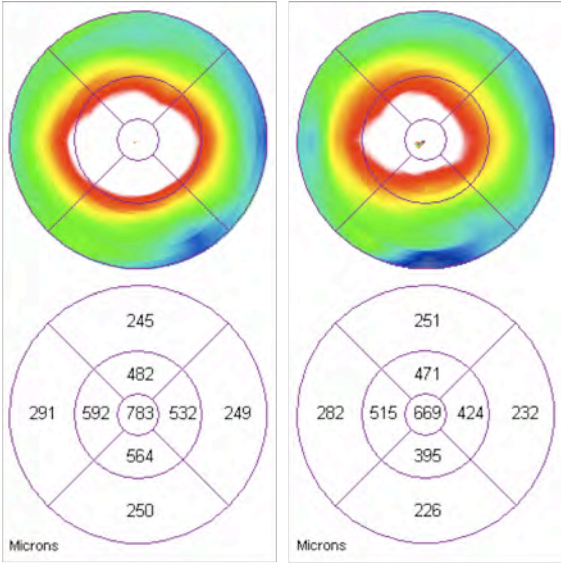
**PACIENTE No. 1**



**PACIENTE No. 2**



Retinal Thickness/Volume Tabular



Pre\_Lucentis

Post\_Lucentis

## DISCUSIÓN

Los resultados obtenidos demuestran que sí existe una reducción tanto del grosor como del volumen macular, lo que pudiera en cierto modo demostrar que el ranibizumab es eficiente, hasta cierto punto, en la reducción del EMC. Pero para poder considerarlo como un resultado eficiente necesitaríamos de una mejoría significativa de al menos 2 líneas de visión, lo cuál no sucedió en ninguno de los pacientes.

Chung et al proponen que un cambio en el grosor macular que exceda 3.3%, 8.9%, o 12% sería significativo, mientras que un cambio significativo es considerado >31%. Podríamos considerar este reporte para la evaluación de nuestros resultados, lo cuál demostraría que el ranibizumab provoca una disminución considerada como “significativa” según la referencia antes citada.

Desafortunadamente, el medicamento usado en esta serie fueron inhibidores de la anhidrasa carbónica tópicos, mismos que han sido reportados como los más efectivos, pero transitorios, para el tratamiento del EMC en RP. Existieron varios inconvenientes que pudieron haber modificado los resultados, tales como: la mala fijación central que tienen al medir los grosores en el OCT, y uno de los pacientes presentaba nistagmo, mismos que pueden reflejar resultados sesgados.

## CONCLUSIONES

Al parecer el ranibizumab resulta eficaz en la disminución del EMC, pero sin cambios significativos en los resultados visuales en nuestra serie. Estos malos resultados visuales se deben quizá a los cambios estructurales que demuestra el epitelio pigmentario de la retina en los pacientes con retinosis pigmentaria y a la cronicidad del EMC en estos pacientes.

Aunque existió una reducción del grosor y volumen macular favorables, los pacientes continúan mostrando grosores mayores a los de la población mexicana normal ( $192 \pm 20.6$ ) como reporta Illa et al. Barreto et al, reportan dos casos de EMC en RP tratados con bevacizumab, sin demostrar resultados positivos, siendo este el único reporte de antiangiogénicos aparte del nuestro.

Creemos que dista mucho para concluir como totalmente inefectivos a los antiangiogénicos para el tratamiento de este tipo de EMC, sin embargo, son las únicas dos series reportadas y ambas demuestran su ineficiencia para mejorar la calidad visual en estos pacientes.

## **BIBLIOGRAFÍA**

<sup>1</sup> Sandberg MA, Brockurst RJ, Gaudio AR, et al. The association between visual acuity and central retinal thickness in retinitis pigmentosa. *IOVS* 2005;46:3349-3354.

<sup>1</sup> Adackapara C, Zuñes J, Dibernardo C, et al. Prevalence of cystoid macular edema and stability in OCT retinal thickness in eyes with retinitis pigmentosa during a 48 week lutein trial. *Retina* 2008;28:103-110.

<sup>1</sup> Newsome DA. Retinal fluorescein leakage in retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 1986;101:354-360.

<sup>1</sup> Cox SN, Hay E, Bird AC. Treatment of chronic macular edema with acetazolamide. *Arch Ophthalmol* 1988;101:354-360.

<sup>1</sup> Heckenlively JR, Jordan BL, Aptsiauri N. Association of antiretinal antibodies and cystoid macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Am J Ophthalmol* 1999;127:565-573.

<sup>1</sup> Wolfensberger TJ. The role of carbonic anhydrase inhibitors in the management of macular edema. *Doc Ophthalmol* 1999;97:387-397.

<sup>1</sup> Fishman GA, Gilbert LD, Anderson RJ, Marmor MF, Weleber RG, Viana MA. Effect of methazolamide on chronic macular edema in patients with retinitis pigmentosa. *Ophthalmology* 1994;101:867-983.

<sup>1</sup> Cox SN, Hay E, Bird AC. Treatment of chronic macular edema with acetazolamide. *Arch Ophthalmol* 1988;106:1190-1195.

<sup>1</sup> Ferrara N. VEGF and the quest for tumour angiogenesis factors. *Nat Rev Cancer* 2002;2:795-803.

<sup>1</sup> Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: Basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004;25:581-611.

<sup>1</sup> Gaudreault J, Fei D, Beyer J, et al. Pharmacokinetics and retinal distribution of ranibizumab, humanized antibody fragment directed against VEGF-A, following intravitreal administration in rabbits. *Retina* 2007;27:1260-1266.

<sup>1</sup> Chung H, Hwang J, Kim J, et al. Optical Coherence Tomography in the diagnosis and monitoring of cystoid macular edema in Patients withh retinitis pigmentosa. Retina 2006; 26: 922-927.