



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON BEVACIZUMAB PARA  
MEJORAR LA AGUDEZA VISUAL EN PACIENTS CON  
NEOVASCULARIZACIÓN COROIDEA SECUNDARIA A  
DEGENERACIÓN MACULAR RELACIONADA CON LA EDAD.  
ESTUDIO PILOTO.**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN  
LA ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGÍA:**

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

**DR. JORGE ALEJANDRO BERGANZA ANDERHUB**



**DIRECTOR DE TESIS:  
DR. EN C. VIRGILIO LIMA GÓMEZ**

**MÉXICO, D.F. 2014**



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.



**EFICACIA DEL TRATAMIENTO CON BEVACIZUMAB PARA MEJORAR LA AGUDEZA VISUAL EN PACIENTS CON NEOVASCULARIZACIÓN COROIDEA SECUNDARIA A DEGENERACIÓN MACULAR RELACIONADA CON LA EDAD. ESTUDIO PILOTO.**

Registro de investigación en el Hospital Juárez de México: HJM2360/14R

---

Dr. Carlos Viveros Contreras  
Titular de la División de Enseñanza  
Hospital Juárez de México

---

Dr. Mario Enrique Leonardo Duarte Tortoriello  
Jefe del Servicio de Oftalmología y  
Profesor Titular del curso de posgrado en Oftalmología  
Hospital Juárez de México

---

Dr. Virgilio Lima Gómez  
Asesor de tesis y  
Médico Adscrito al Servicio de Oftalmología  
Hospital Juárez de México

## **Agradecimientos:**

A Marian:

Por ser mi motivación y compañera de vida

A mis padres:

Por su amor incondicional y ejemplo

A mis hermanos:

Por su apoyo incondicional y consejos

A mis maestros:

En especial a Dra. Fanny Mijangos y Dr. Mario Duarte por esa oportunidad, a Dra. Laura Ríos por tomarme en cuenta, Dra. Ingrid Urrutia por sus enseñanzas, Dra. Guadalupe Colás por su ejemplo, Dr. Guillermo García por su amistad, Dr. Manuel Sánchez y Dr. Enrique de la Torre por sus consejos pero sobre todo a Dr. Virgilio Lima por su paciencia.

A mis compañeros residentes:

Por su compañerismo, amistad, ayuda, trabajo, ideas, risas, regaños, clases, órdenes, perdones, consejos y experiencias.

## **Índice**

Introducción	4
Objetivo	7
Justificación	7
Material y Métodos	8
Resultados	10
Conclusiones	14
Bibliografía	16

## Introducción

La enfermedad macular relacionada con la edad (DMRE) es una patología progresiva y degenerativa. La DMRE es la principal causa de ceguera irreversible en el mundo industrializado.<sup>1</sup> Las dos formas de presentación son la variedad no vascular (seca) y el tipo neovascular (húmeda). La forma seca se caracteriza por las drusas, cambios en la melanina del epitelio pigmentado de la retina (EPR) y la atrofia geográfica. La forma húmeda se caracteriza por el desarrollo de neovascularización coroidea en forma de una membrana neovascular debajo del EPR y la membrana de Bruch.<sup>2</sup>

El 90% de los casos es de tipo seco y únicamente el 10% es de tipo húmeda sin embargo el 90% de los casos de pérdida de la visión grave es de tipo húmeda con una prevalencia de más del 30% en pacientes mayores de 70 años.<sup>3,</sup>

4

Las opciones de tratamiento para esta enfermedad son limitadas, pueden ser efectivas para tratar de evitar la progresión y estabilizar las lesiones, mejorando 3 líneas de visión como promedio, pero no evita la aparición de la enfermedad en el ojo contralateral, ni lo lleva a la curación total.<sup>12</sup>

El éxito de tratamiento a menudo se describe como la preservación de la agudeza visual y se ha descrito una asociación de la baja visual con aumento en la morbilidad y mortalidad en estos pacientes. El tratamiento está enfocado a la destrucción de los vasos de neoformación provenientes de la coroides utilizando

fototerapia y últimamente con la aparición de fármacos antiangiogénicos el tratamiento ha cambiado.<sup>2</sup>

*Napoleone Ferrera* en 1989 clona y purifica el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés *Vascular Endothelial Growth Factor*) siendo esto la base del tratamiento antiangiogénico en pacientes con DMRE húmeda.<sup>5</sup>

La NVC característica de la DMRE húmeda es producida principalmente por el VEGF y como respuesta a la isquemia y otros factores oculares.<sup>6</sup>

Otro factor importante que participa en la angiogénesis de la enfermedad es el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A por sus siglas en inglés), citocina soluble que favorece la angiogénesis y aumenta la permeabilidad.<sup>7</sup>

El bevacizumab (Avastin; Genentech Inc., South San Francisco, California, USA) es un anticuerpo monoclonal recombinante humano que bloquea todas las isoformas de VEGF. Muchos estudios han probado la efectividad de la aplicación intravítrea de bevacizumab en desórdenes neovasculares como la retinopatía diabética, el glaucoma neovascular y la DMRE húmeda.<sup>8</sup>

El bevacizumab fue introducido en la práctica clínica *off label* con buenos resultados en la DMRE húmeda. Las razones que justificaban su uso “*off label*” en la indicación fueron: su menor costo, su fácil disponibilidad y sus similitudes con el ranibizumab, en julio de 2005 aparece la primera publicación de la administración intravítrea de bevacizumab para DMRE.<sup>9</sup>



Actualmente la administración intravítrea de bevacizumab para el tratamiento de la NVC secundaria a DMRE húmeda permite la modificación de la angiogénesis. Sin embargo se requieren de varias aplicaciones del medicamento con un intervalo de aproximadamente 4 semanas entre cada una de ellas lo que conlleva un riesgo de complicaciones derivadas del procedimiento de aplicación de medicamentos intravítreos.

Una revisión sistemática evaluó el uso de bevacizumab en el tratamiento de DMRE y neovascularización intraocular mostró efectos similares a la terapia fotodinámica y ranibizumab con el inconveniente de carecer de autorización para uso intraocular debido a que no existen pruebas sólidas de la eficacia y seguridad a largo plazo.<sup>13, 14</sup>

## **Objetivo**

Determinar la eficacia del tratamiento con bevacizumab para mejorar la agudeza visual en pacientes con neovascularización coroidea secundaria a la degeneración macular relacionada con la edad húmeda tratados en el Servicio de Retina del Hospital Juárez de México.

## **Justificación**

No existe un estudio a nivel nacional que evalúe la eficacia de la terapia con bevacizumab en pacientes con neovascularización coroidea secundaria a degeneración macular relacionada con la edad detectados tardíamente.

## **Material y Métodos**

Se realizó un estudio observacional, longitudinal, retrospectivo y analítico para evaluar la efectividad del tratamiento con bevacizumab intravítreo para mejorar la agudeza visual en pacientes con NVC secundaria a DMRE húmeda tratados en el Departamento de Retina del Hospital Juárez de México de enero del 2012 a Junio del 2014.

Se revisaron los expedientes de los pacientes con NVC secundaria a DMRE húmeda a los que se les aplicó bevacizumab intravítreo en al menos 3 ocasiones con intervalo de 4 semanas entre cada una de las aplicaciones y que cumplieran con los criterios de inclusión.<sup>11</sup>

Se incluyeron los pacientes de cualquier edad y género con NVC secundaria a DMRE húmeda, que hayan sido evaluados después de cada aplicación del medicamento.

No se incluyeron pacientes con otras maculopatías coexistentes ni aquellos en los que no se haya podido evaluar la agudeza visual en alguna de las visitas de seguimiento y se eliminaron los pacientes en los que se identificó otra causa de neovascularización subretiniana diferente a la DMRE durante el seguimiento así como aquellos que desarrollaron opacidad de medios después de la toma de la agudeza visual basal.

Se evaluó la agudeza visual basal en todos los pacientes previa a iniciar el tratamiento, posteriormente se evaluó la agudeza visual después de cada aplicación de bevacizumab intravítreo. El medicamento se aplicó por el mismo

cirujano a una dosis de 0.5 mg/0.05 ml<sup>11</sup> utilizando la misma técnica en todos los casos. Se aplicó anestesia tópica con tetracaína, posteriormente se realizó un aseo con solución de iodopovidona y se instiló una gota de la misma en el fondo de saco. Se colocó un campo estéril y blefarostato, se aplicó el medicamento con una jeringa de 1 ml y aguja de 30 Ga en el sector temporal superior a una distancia de 3.5 mm del limbo para pacientes pseudofáquicos y a 4 mm del limbo para pacientes fáquicos, se corroboró la presión intraocular después de cada aplicación y se aplicó ciprofloxacina con dexametasona tópica con un esquema de dosis reducción durante 20 días posterior a la aplicación del medicamento. Se repitió la misma técnica en cada una de las aplicaciones de bevacizumab intravítreo.

La agudeza visual fue medida con cartilla de Snellen y se convirtió a números decimales para poder realizar el análisis estadístico de los datos. Se obtuvo la edad y género de cada paciente así como la coexistencia de hipertensión arterial sistémica en cada uno de los casos.

Finalmente se comparó la agudeza visual de los ojos con mejoría visual con la agudeza visual de los ojos que no mejoraron tras la aplicación del medicamento utilizando las pruebas estadísticas de  $X^2$  y razón de momios.

## Resultados

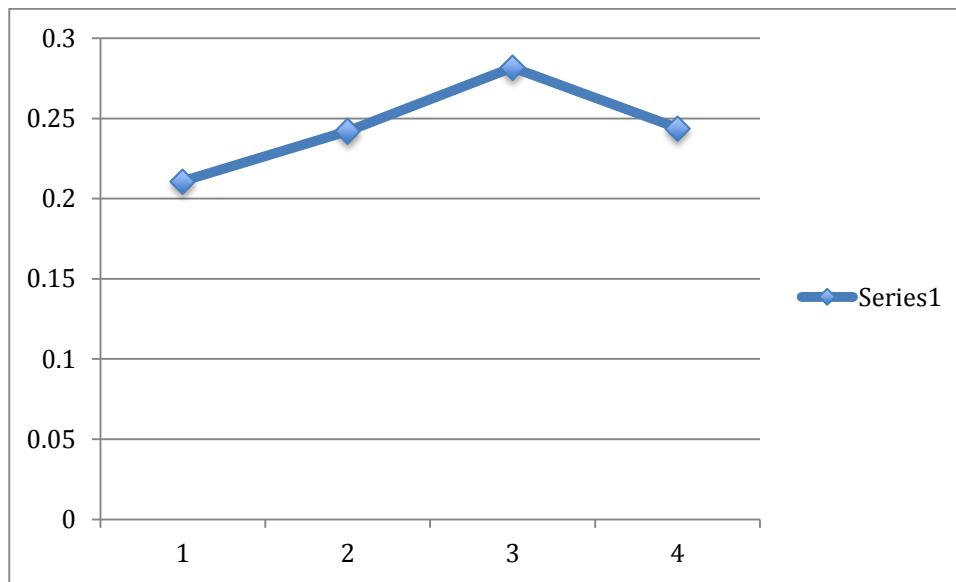
Se obtuvo una muestra de 24 ojos con neovascularización coroidea secundaria a degeneración macular relacionada con la edad de 22 pacientes con un rango de edad de 60 a 88 años con un promedio de 72.1 años para el total de la población en pacientes tratados en el Departamento de Retina del Hospital Juárez de México de enero del 2012 a junio del 2014.

Del total de pacientes 11 (50%) fueron mujeres de entre 60 a 83 años de edad con un promedio de 73 años y 11 (50%) fueron hombres de entre 65 a 88 años de edad con un promedio de 71.2 años. Se encontró hipertensión arterial sistémica en 13 pacientes (59%).

El promedio de agudeza visual basal fue de 0.21086 (20/100)  $\pm$  0.237 (20/85), el promedio de agudeza visual después de la primera aplicación fue de 0.2411 (20/80)  $\pm$  0.2196 (20/95), el promedio de agudeza visual después de la segunda aplicación fue de 0.28 (20/70)  $\pm$  0.2293 (20/88) y el promedio de agudeza visual después de la tercera aplicación fue de 0.2440 (20/82)  $\pm$  0.1915 (20/105).

Se encontró que el 45.83% de los pacientes tuvo una mejoría de la agudeza visual después de la primera aplicación de bevacizumab intravítreo, el 33.3% tuvo una mejoría después de la segunda aplicación y después de la tercera aplicación hubo una mejoría de la agudeza visual con relación a la basal en 45.8% de la muestra. Se encontró que solo el 33% de la muestra tuvo una mejoría de la agudeza visual basal hasta después de la tercera aplicación del medicamento y un 37.5% de los pacientes no tuvo ninguna mejoría después de las 3 aplicaciones del medicamento intravítreo.

No se encontraron pacientes con complicaciones inherentes al procedimiento. Todos los pacientes incluidos en la muestra acudieron de manera regular a revisión y ninguno cursó con opacidad de medios o alguna otra causa a la que se pueda atribuir una baja visual.



**Gráfica No. 1** Mejoría de la agudeza visual expresada en números decimales comparada con la AV basal (1) después de cada aplicación de bevacizumab intravítreo (2-4). Se observa una disminución de la media posterior a la 3ª aplicación de bevacizumab.

Número de pacientes	22
Número de ojos	24
Masculino	11
Femenino	11
Edad masculino	65 a 88 años
Edad femenino	60 a 83 años

**Tabla No. 1** Número de pacientes y ojos distribuidos por género y rango de edad

	Recorrido	Promedio	Desviación estándar
AV inicial	0.01 a 1	0.2108	0.2375
AV 1 aplicación	0.025 a 1	0.2411	0.2186
AV 2 aplicación	0.0125 a 1	0.2817	0.2293
AV 3 aplicación	0.008 a 0.666	0.2440	0.1901

**Tabla No. 2** Recorrido, promedio y desviación estándar de la agudeza visual basal, posterior a la primera, a la segunda y a la tercera aplicación de bevacizumab intravítreo expresada en números decimales.

AV inicial	1a aplicación	2a aplicación	3a aplicación
0.2108 ± 0.2375	0.2411 ± 0.2186	0.2817 ± 0.2293	0.2440 ± 0.1901

**Tabla No. 3** Agudeza visual promedio y desviación estándar de acuerdo a la agudeza visual basal, después de la primera aplicación, segunda y tercera respectivamente.

	2a aplicación	3a aplicación	
Total con mejoría vs 1a aplicación	25% (6 ojos)	33.3% (8 ojos)	

**Tabla No. 4** Porcentaje de ojos con mejoría de la agudeza visual comparado con la mejoría de la agudeza visual después de la primera aplicación de bevacizumab.

	3a aplicación
Total con mejoría vs 2a aplicación	37.5% (9 ojos)
Total sin mejoría	37.5% (9 ojos)

**Tabla No. 5** Porcentaje de ojos con mejoría de la agudeza visual comparado con la mejoría de la agudeza visual después de la segunda aplicación de bevacizumab y porcentaje de ojos sin mejoría visual después de las tres aplicaciones de bevacizumab intravítreo.



## Conclusiones

Recientemente la aplicación de medicamentos anti-factor de crecimiento endotelial vascular se ha convertido en el tratamiento preferido para la neovascularización coroidea secundaria a la degeneración macular relacionada con la edad húmeda.

En este estudio se evaluó la eficacia de la aplicación intravítrea de bevacizumab para la mejoría de la agudeza visual en pacientes con neovascularización coroidea secundaria a DMRE húmeda.

Encontramos 24 ojos de 22 pacientes a los que se les aplicaron 3 dosis de bevacizumab intravítreo de manera mensual y se evaluó la agudeza visual previa al tratamiento y después del mismo. En nuestro estudio encontramos que un total de 9 ojos (37.5%) no tuvo ninguna mejoría de la agudeza visual después de la aplicación del medicamento. Un 45.8% tuvo mejoría visual después de la 1a aplicación, 33.3% mejoría con la 2a aplicación y 45.8% mejoró en la 3a aplicación sin embargo, solo el 37.5% del total de la muestra tuvo mejoría visual después de las 3 aplicaciones de medicamento intravítreo.

También identificamos que aproximadamente el 70% de pacientes que no tuvieron mejoría después de la primera aplicación nunca lograron una mejoría visual respecto a la agudeza visual basal.

Actualmente el uso *off label* de bevacizumab está justificado por la similitud que tiene con Ranibizumab (Lucentis) o Aflibercept (Wetlia) así como una mejor disponibilidad y menor costo.<sup>9</sup> Sin embargo la aplicación de medicamentos

intravítreos no se encuentra exenta de riesgos y complicaciones y varias aplicaciones aumentan la probabilidad de que sucedan estos eventos.<sup>18</sup> En nuestro estudio observamos que una gran parte de la muestra no mejoró después de la primera aplicación de bevacizumab intravítreo y un 37.5% de los ojos tratados no mejoró con ninguna de las tres aplicaciones del medicamento.

En un estudio multicéntrico que evaluó 92 726 inyecciones de ranibizumab se observó que los resultados en cuanto a la mejoría visual y preservación de la visión en pacientes con NVC secundaria a DMRE no concuerdan con los resultados de los estudios clínicos controlados que evalúan la eficacia de ranibizumab y se observó que solo el 30% de los ojos evaluados conservan una agudeza visual mejor a 20/40 después de 2 años del tratamiento.<sup>10, 17</sup> Si bien el estudio evaluó la eficacia de ranibizumab para controlar la NVC en estos pacientes se podría esperar que la eficacia del bevacizumab sea menor puesto que tiene menor afinidad por el VEGF.

Se requiere mayor evidencia para tratar de identificar los factores que limitan la mejoría y la preservación de la agudeza visual después de la aplicación de bevacizumab para evitar inyecciones y aplicaciones de medicamentos intravítreos innecesarias que aumentan los riesgos de eventos adversos y complicaciones<sup>18</sup> derivados de la misma.

## Bibliografía

1. Cano, R., Ruiz-Healy, F., Amador, N., et al. Tratamiento de la neovascularización coroidea secundaria a degeneración macular relacionada con la edad, con bevacizumab intravítreo. *Rev Mex Oftalmol*; Marzo-Abril 2007; 81 (2):71-77.
2. Camacho, L., Chávez, K., Lemus, A., Eficacia clínica de ranibizumab en el tratamiento de la degeneración macular relacionada con la edad: Revisión sistemática. *Rev Mex Oftalmol* 2013;87(1) 38-49
3. Diagnóstico y Tratamiento de la Degeneración Macular Relacionada con la Edad. Evidencias y Recomendaciones. Consejo de Salubridad General. División de Excelencia Clínica. Coordinación de Unidades Médicas de Alta Especialidad. Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), 2009.
4. Klein R, Klein BE, Linton KL. Prevalence of age-related maculopathy. The Beaver Dam Eye Study. *Ophthalmology* 1992;99:933-943.
5. Arias Barquet L. Actualización de terapia anti-VEGF en enfermedades de la retina y coroides. Barcelona: Elsevier; 2010.
6. 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;109:227-241.
7. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endocr Rev* 2004;25:581-611.

8. MA, Giust MJ. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113(3):363–372.
9. Rosenfeld P, Moshfeghi A. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration: *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36(4):331-335.
10. The Neovascular Age-Related Macular Degeneration Database: Multicenter Study of 92 976 Ranibizumab Injections *Ophthalmology: Journal of the AAO* , Volume 121 , Issue 5 , 1092 – 1101.
11. Guía de Práctica Clínica Diagnóstico y Tratamiento de la Degeneración Macular Relacionada con la Edad, México; Instituto Mexicano del Seguro Social, 2009.
12. Colquitt JL, Jones J, Tan SC, Takeda A, Clegg AJ, Price A. Ranibizumab and pegaptanib for the treatment of age-related macular degeneration: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2008;12(16):iii-iv, ix-201.
13. Guidance for the treatment of neovascular age-related macular degeneration European Society for Retina Specialists' Guidelines Committee (EURETINA) 2007
14. Brown DM, Michels M, Kaiser PK, et al. Ranibizumab versus Verteporfin Photodynamic Therapy for Neovascular Age-Related Macular Degeneration: Two-Year Results of the ANCHOR study. *Ophthalmology* 2009;116:57-65.
15. Subramanian ML, Ness S, Abedi G, et al. Bevacizumab vs Ranibizumab for

- Age-Related Macular Degeneration: Early Results of a Prospective Double-Masked, Randomized Clinical Trial. *Am J Ophthalmol* 2009;148:875-882.
16. Regillo CD, Brown DM, Abraham P, et al. Randomized, Double-Masked, Sham-Controlled Trial of Ranibizumab for Neovascular Age-related Macular Degeneration: PIER Study Year 1. *Am J Ophthalmol* 2008;145:239-248.
17. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al. For the MARINA Study Group. Ranibizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med* 2006;355:1419-1431.
18. Ladas ID, Karagiannis DA, Rouvas AA, et al. Safety of repeat intravitreal Injections of bevacizumab versus Ranibizumab. Our Experience After 2,000 Injections. *Retina* 2009;29:313-318.