



# Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios de  
Posgrado

**“ Vida media de aflibercept intravítreo en pacientes  
operados de vitrectomía ”**

**T e s i s**

Para obtener el título de:  
**Cirujano Oftalmólogo**

**Presenta:**

Dra. María Eugenia González  
Solís

**Asesor de tesis:**

Dr. Geovanni Jassiel Ríos Nequis

Ciudad de México, 2023.





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.

---

**Dr. Alejandro Babayán Sosa**

Profesor Titular ante la UNAM

---

**Dr. Oscar Baca Lozada**

Profesor Adjunto

---

**Dr. José Francisco Ortega Santana**

Jefe de Enseñanza e Investigación

---

**Dr. Alejandro Babayán Sosa**

Director Médico

---

**Dr. Geovanni Jassiel Ríos Nequis**

Asesor de tesis

## **AGRADECIMIENTOS:**

A mis padres por el apoyo incondicional y por siempre motivarme a dar lo mejor de mí durante estos años.

A mis profesores y a mi tutor por su ayuda, paciencia y su dedicación.

A mis amigos de residencia por estar a mi lado y regalarme palabras de aliento y momentos que guardaré por siempre en mi memoria.

## Tabla de contenido

<b>AGRADECIMIENTOS:</b> .....	<b>3</b>
<b>PRESENTACIÓN</b> .....	<b>5</b>
<b>IDENTIFICACIÓN DE INVESTIGADORES</b> .....	<b>5</b>
<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>6</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>9</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:</b> .....	<b>9</b>
<b>JUSTIFICACIÓN:</b> .....	<b>9</b>
<b>HIPÓTESIS:</b> .....	<b>9</b>
<b>OBJETIVOS DEL ESTUDIO:</b> .....	<b>9</b>
OBJETIVO GENERAL .....	9
OBJETIVO ESPECÍFICO.....	10
<b>SELECCIÓN Y CÁLCULO DE MUESTRA</b> .....	<b>10</b>
<b>RECURSOS FINANCIEROS Y DE FACTIBILIDAD</b> .....	<b>11</b>
<b>BIOSEGURIDAD</b> .....	<b>11</b>
<b>VARIABLES</b> .....	<b>11</b>
<b>METODOLOGÍA:</b> .....	<b>12</b>
<b>RESULTADOS:</b> .....	<b>14</b>
<b>DISCUSIÓN:</b> .....	<b>19</b>
<b>CONCLUSIONES:</b> .....	<b>21</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA:</b> .....	<b>22</b>

**Presentación.**

“Vida media de aflibercept intravítreo en pacientes operados de vitrectomía”

**Identificación de investigadores****Investigador responsable:**

Dra. María Eugenia González Solís

Residente de tercer año en Oftalmología Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz I.A.P.

**Asesor:**

Dr. Geovanni Jassiel Ríos Nequis

Cirujano Oftalmólogo.

Jefe del Enseñanza en Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz I.A.P.

**Fecha de inicio y finalización de Investigación.**

Inicio: Marzo 2021    Finalización: Febrero 2023

**Correspondencia.**

Departamento de Retina y Vítreo

Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz I.A.P.

Ezequiel Montes 135 Colonia Tabacalera, Cuauhtémoc, Ciudad de México.

## MARCO TEÓRICO

El desarrollo de fármacos contra el FCVE (Factor de Crecimiento Vascular Endotelial) ha tenido gran impacto en el tratamiento de diversas enfermedades, siendo de gran importancia en enfermedades oftalmológicas. El FCVE es responsable del desarrollo de nuevos vasos sanguíneos y ha logrado ser eficaz en enfermedades oftalmológicas tales como<sup>1</sup>:

1. Retinopatíadiabética.
2. Degeneraciónmacularrelacionadaalaedad.
3. Retinopátíadelprematurado.
4. Oclusionesvascularesretinianas.

El desarrollo de biofármacos contra el FCVE, responsable del desarrollo de nuevos vasos sanguíneos, ha logrado frenar la progresión de la degeneración macular. Existen diversos fármacos tales como bevacizumab, ranibizumab y aflibercept.

El FCVE engloba a un conjunto de proteínas muy relacionadas, de las que las más importantes son: FCVE-A, FCVE-B, FCVE-C y FCVE-D. En el ojo, los genes que codifican FCVE se expresan en diversas estirpes celulares, siendo las más importantes las siguientes: células del endotelio vascular, fibroblastos de la membrana coroidea, células del epitelio pigmentario de la retina y células inflamatorias que se acumulan en ambientes con baja tensión de oxígeno<sup>2</sup>.

El biofármaco anti-FCVE aflibercept es un anticuerpo que neutraliza el FCVE (Trap - Eye) bloqueando su actividad biológica. Fue desarrollado para enfermedades oculares, incluyendo degeneración macular relacionada a la edad y edema macular secundario a oclusiones venosas y retinopatía diabética<sup>3</sup>.

Siguiendo la administración sistémica, aflibercept se elimina a través de dos vías: 1) uniéndose de modo irreversible con los receptores para el FCVE, lo que da lugar a un complejo inactivo; y 2) formando un complejo con el receptor para la fracción constante (FC) de la IgG, siendo parte de la compleja proteína de fusión que es el FCVE Trap-Eye.

Este segundo mecanismo de eliminación es el mismo por el cual se metabolizan los anticuerpos.

No hay datos acerca de la vida media de eliminación ( $T_{1/2}$ ) intravítrea del aflibercept, si bien experimentos en primates han estimado una  $T_{1/2}$  de Ranibizumab (otro antagonista del FCVE) de aproximadamente tres días<sup>4</sup>.

El aclaramiento de aflibercept desde la circulación sistémica es muy rápido como resultado de su unión con el VEGF circulante en rango picomolar de concentraciones de aflibercept<sup>5</sup>. La vida media de aflibercept en un modelo de conejo fue de 3.63 días, siendo mayor para bevacizumab (6.99 días) y menor para ranibizumab (2.51 días)<sup>6</sup>.

El gel vítreo contiene colágeno y glucosaminoglicanos, y se cree actúa como barrera molecular en la difusión de los fármacos<sup>7</sup>. La estructura del vítreo, los sistemas de flujo interno, los cambios estructurales por la edad y la presencia de inflamación tienen el potencial de alterar la distribución de los fármacos<sup>8</sup>. La eliminación desde la cavidad vítrea es a través del flujo de humor acuoso vía cámara anterior y por permeabilidad de la retina en su vía retino-coroido-escleral. El aclaramiento del fármaco vía anterior es debido a su alto peso molecular, con mayor vida media, comparado con las moléculas más pequeñas que cruzan por la vía retino-coroido-escleral<sup>9</sup>.

El tratamiento con administración de medicamento intravítreo es una práctica realizada frecuentemente en oftalmología, siendo las dosis repetidas de manera mensual, bimestral o trimestral una práctica habitual. Diversos protocolos han sido de ayuda para conocer la respuesta clínica del fármaco<sup>10</sup>.

Las inyecciones intravítreas son dolorosas y tienen un precio económico elevado, con riesgos en cada aplicación, siendo de interés el predecir su eficacia y la duración del efecto. Actualmente se investiga sobre afinidad de la molécula al FCVE, penetración tisular, vida media y su distribución extra-ocular, aunque aún existen brechas con oportunidad para estudiar la farmacocinética intravítrea de las moléculas<sup>11</sup>.

Los estudios con cirugía de vítreo son realizados en conejos por sus bajos costos y su fácil manejo. Sin embargo, el cristalino de los conejos es muy grande en comparación con la cavidad vítrea, siendo necesaria su remoción y provocando que sea poco aplicable al ser humano.

Existe poca evidencia de la terapia intravítrea en ojos humanos que son sometidos a vitrectomía. Un análisis post hoc de ojos vitrectomizados fue por el Protocolo I del DRCR (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network), donde se observó mejoría visual aún en ojos vitrectomizados, pero requiriendo un mayor número de inyecciones<sup>12</sup>.

En el 2020, Wong y su equipo desarrollaron un meta-análisis para comparar la eficacia de diferentes tiempos perioperatorios de administración de antiangiogénicos en pacientes que serían sometidos a vitrectomía por retinopatía diabética complicada, ya sea por desprendimiento de retina traccional o hemorragia vítrea persistente. Evaluaron la agudeza visual mejor corregida y la recurrencia de hemorragia vítrea postoperatorias. El análisis incluyó 26 estudios, con los que se encontró que la aplicación preoperatoria de anti-FCVE, ya sea de un día a más de 14 días previos, reduce significativamente el riesgo de sangrado en el intraoperatorio. Sin embargo, se encontraron mejores resultados en la agudeza visual y recurrencia de hemorragia vítrea con la inyección 6 - 14 días antes de la cirugía. En los casos de proliferación fibrovascular, se sugiere la aplicación del antiangiogénico 1 - 3 días previos a la cirugía para facilitar la disección de las proliferaciones durante la cirugía al mismo tiempo que se disminuyen los riesgos de desprendimiento de retina traccional<sup>13</sup>.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La vida media de los medicamentos administrados de manera intravítrea sufre un metabolismo diferente, y las dosis repetidas del mismo obligan a investigar sobre su farmacocinética para justificar su aplicación.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:**

¿Cuál es la vida media del aflibercept administrado de manera intravítrea en pacientes sometidos a vitrectomía por retinopatía diabética?

## **JUSTIFICACIÓN:**

Siendo la aplicación de aflibercept intravítreo un procedimiento realizado frecuentemente, es necesario conocer la concentración del mismo en la cavidad intravítrea en un modelo humano. La frecuencia de aplicaciones está basada en la respuesta al tratamiento, sin tener una base farmacológica de su vida media en la actualidad. La determinación y concentración de aflibercept en un modelo humano puede modificar la frecuencia y dosificación del medicamento, teniendo una base farmacológica sólida.

## **HIPÓTESIS:**

La concentración de aflibercept en vítreo tendrá una relación inversamente proporcional con respecto al tiempo de su aplicación.

## **OBJETIVOS DEL ESTUDIO:**

### Objetivo general:

Conocer la vida media de aflibercept en vítreo de pacientes con diabetes mellitus operados de vitrectomía al día 1, 3, 7, 14 y 30 posterior a la aplicación del antiangiogénico.

### Objetivo específico:

1. Cuantificar la concentración de FCVE en vítreo al día 1, 3, 7, 14, 30.
2. Determinar la concentración de aflibercept en vítreo al día 1, 3, 7, 14, 30.
3. Conocer la relación que existe entre la edad y la concentración intravítrea de aflibercept.
4. Comparar la concentración de aflibercept en vítreo y humor acuoso al día 1, 3, 7, 14, 30.

## SELECCIÓN Y CÁLCULO DE MUESTRA

### Criterios de inclusión

- Pacientes diabéticos con hemovítreo y/o proliferaciones fibrovasculares pequeñas sin tracción.
- Pacientes de cualquier género con edad entre 18 a 80 años.
- Pacientes que deseen participar en el estudio.

### Criterios de exclusión

- Pacientes pseudofacos.
- Pacientes con aplicación previa de esteroide intravítreo.
- Pacientes con episodio inflamatorio activo (uveítis).
- Pacientes con insuficiencia renal que requieran tratamiento sustitutivo.
- Mujeres embarazadas.
- Pacientes con vitrectomía previa.
- Pacientes con ojo único funcional.

### Criterios de eliminación

- Pacientes con pérdida de seguimiento.
- Imposibilidad de obtención de muestra durante transoperatorio.
- Pacientes sin consentimiento informado firmado.

Al ser un estudio piloto, se dejó a consideración del investigador reclutar al menos 5 pacientes por grupo.

## **RECURSOS FINANCIEROS Y DE FACTIBILIDAD**

La Fundación Hospital de Nuestra Señora de la Luz, I.A.P. cuenta con la infraestructura y los conocimientos requeridos para la realización del estudio. Se solicitará apoyo para el desarrollo del protocolo de investigación.

## **BIOSEGURIDAD**

A todos los pacientes se les dio un consentimiento informado. Todo el protocolo se llevó a cabo de acuerdo con los lineamientos de la Declaración de Helsinki y contó con la aprobación del Comité de Ética correspondiente.

El fármaco aflibercept es una molécula aprobada para su uso oftalmológico en inyección intravítrea por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS). Al ser un biofármaco, puede tener una respuesta inmunológica variable entre individuos, siendo baja su incidencia de efectos adversos.

## **VARIABLES**

Variables dependientes:

- Concentración de aflibercept en vítreo.
- Concentración de FCVE en vítreo.
- Concentración aflibercept en humor acuoso.
- Concentración de FCVE en humor acuoso.

Variable independiente:

- Momento de aplicación preoperatoria de 2 mg / 0.05 ml de aflibercept intravítreo

## **METODOLOGÍA:**

Se realizó un estudio piloto, transversal e intervencional en el Servicio de Retina y Vítreo, en colaboración con el Centro de Investigación Biomédica (C.I.B.) de la Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz, I.A.P., ubicada en la calle Ezequiel Montes #135, colonia Tabacalera, delegación Cuauhtémoc.

Se valoraron a los pacientes de manera preoperatoria en el departamento de Retina y Vítreo de la Institución, que serían sometidos a cirugía de vitrectomía secundario a retinopatía diabética. Bajo consentimiento informado, se les explicó a los pacientes la participación en el protocolo de investigación de acuerdo con las normas impartidas por la Declaración de Helsinki, que, además, fue aprobado por el consejo de Bioética de la Institución para la realización del proyecto.

Se incluyó a todo paciente entre 18 y 80 años con diagnóstico de diabetes mellitus con retinopatía diabética proliferativa y hemorragia vítrea o proliferaciones fibrovasculares pequeñas sin tracción que se presentaron en el periodo que abarca del 1o de mayo de 2021 al 31 de diciembre de 2022. Estos pacientes estuvieron de acuerdo con el consentimiento informado y mostraron su interés en participar en el estudio.

Se realizó una exploración oftalmológica completa con toma de agudeza visual, exploración con oftalmoscopio indirecto y lente condensadora de +20 D (Volk optical) y biomicroscopía, así como toma de presión intraocular. Se tomó registro de los datos obtenidos, así como de los efectos adversos que se presentaron durante el estudio.

Los pacientes seleccionados fueron pacientes que requerían cirugía de vitrectomía pars plana, con la finalidad de mejorar la opacidad de medios. Se aleatorizaron en 5 grupos dependiendo del tiempo de aplicación de aflibercept intravítreo previo a su cirugía.

<b>GRUPO 1</b>	<b>GRUPO 2</b>	<b>GRUPO 3</b>	<b>GRUPO 4</b>	<b>GRUPO 5</b>
1 día post-aplicación	3 días post-aplicación	7 días post-aplicación	14 días post-aplicación	30 días post-aplicación

*Tabla 1. Grupos a analizar.*

Se aplicaron 2mg / 0.05 ml de aflibercept en el quirófano, previa asepsia y antisepsia, a 4 mm del limbo del ojo a estudiar con una jeringa de insulina 31 G. Se aplicaron gotas de antibiótico tópico después del procedimiento.

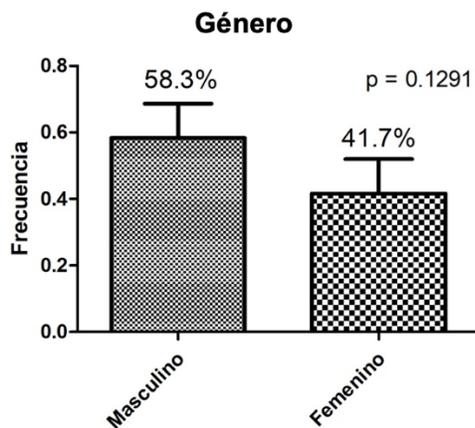
Para la toma de muestra, se tomaron 0.2 mL de humor acuoso y vítreo de manera controlada a través de paracentesis transquirúrgica y un puerto de vitrectomía previo a abrir la infusión de solución salina balanceada en cavidad o a la realización de cirugía de facoemulsificación + lente intraocular. No se tomó muestra de sangre periférica.

Se midió y analizó la cantidad de aflibercept mediante ELISA con el kit proporcionado por Eagle Biosciences Nashua Nh. Asimismo, se analizó la concentración de FCVE en vítreo mediante ELISA.

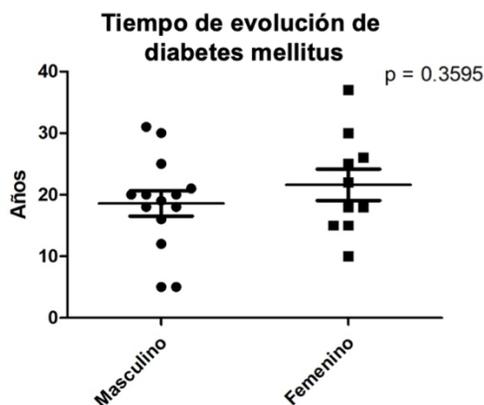
Para el análisis estadístico, se utilizaron estadísticos descriptivos, media y desviación estándar para los datos sociodemográficos. Los análisis de las variables clínicas entre los grupos de estudio se llevaron a cabo mediante ANOVA o prueba de t-student. Los niveles de proteína de ELISA se calcularon mediante ANOVA de una vía, en GraphPad Prism 5 (software GraphPad).

## RESULTADOS:

Se incluyeron 35 pacientes, de los cuales 11 fueron eliminados debido a imposibilidad de obtención de muestra por complicaciones transquirúrgicas y pérdida de seguimiento por parte de los pacientes. Por lo tanto, se utilizaron los datos de los 24 pacientes restantes para el análisis. De ellos, cuatro (16.6%) correspondieron al grupo 1, cuatro (16.6%) al grupo 2, seis (25.0%) al grupo 3, seis (25.0%) al grupo 4 y cuatro (16.6%) al grupo 5. La distribución de género fue de 58.3% masculinos y 41.7% femeninos. El rango de edad de los pacientes se encontró entre 43 y 77 años, con una media de 63.5 años. El tiempo promedio de evolución de diabetes mellitus tipo 2 fue de 19.8 años, con una mínima de 5 y una máxima de 37 años. La longitud axial promedio fue de 23.1 mm, con una desviación estándar de 0.9. Se encontró una incidencia ligeramente mayor de ojo izquierdo.



Gráfica 1. Frecuencia por género.



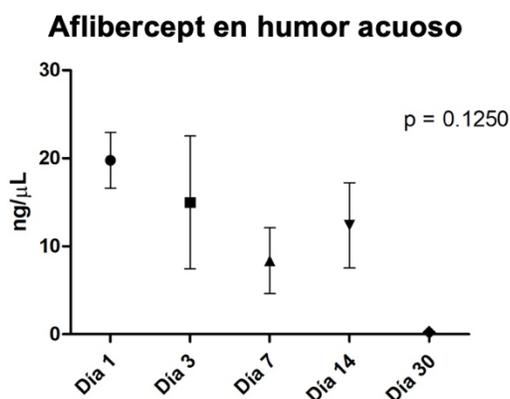
Gráfica 2. Tiempo de evolución en años de diabetes mellitus por género.

En el análisis estadístico, se determinó normalidad por medio de la prueba Kolmogórov-Smirnov. En pruebas paramétricas, se utilizó la prueba t no pareada, mientras que en las no paramétricas se utilizaron U de Mann Whitney y Kruskal-Wallis. Se tomó como resultado estadísticamente significativo una  $p < 0.05$ .

La concentración de aflibercept mostró un comportamiento distinto en humor acuoso y en vítreo. En humor acuoso, se encontró una alta concentración del antiangiogénico al día 1, con un promedio de 19.76 ng/ $\mu$ L. Posteriormente, se demostró una disminución progresiva de la concentración, alcanzando niveles prácticamente indetectables al día 30. Sin embargo, la concentración de proteínas para analizar en el último grupo fue tan pequeña, que no se consideró estadísticamente significativo para el análisis ( $p = 0.1250$ ).

Aflibercept en humor acuoso					
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5
<b>Número de valores</b>	4	3	5	4	3
<b>Mínimo</b>	10.53	0.1049	0.2751	0.1751	0.07784
<b>Percentil 25%</b>	13.19	0.1049	0.2846	2.395	0.07784
<b>Mediana</b>	21.89	20.42	10.39	14.59	0.3211
<b>Percentil 75%</b>	24.2	24.42	15.41	20.14	0.3454
<b>Máximo</b>	24.75	24.42	20.25	20.15	0.3454
<b>Media</b>	19.76	14.98	8.357	12.38	0.2481
<b>Desviación estándar</b>	6.328	13.04	8.38	9.666	0.148
<b>Error estándar</b>	3.164	7.528	3.748	4.833	0.08542

Tabla 3. Resultado de aflibercept en humor acuoso.

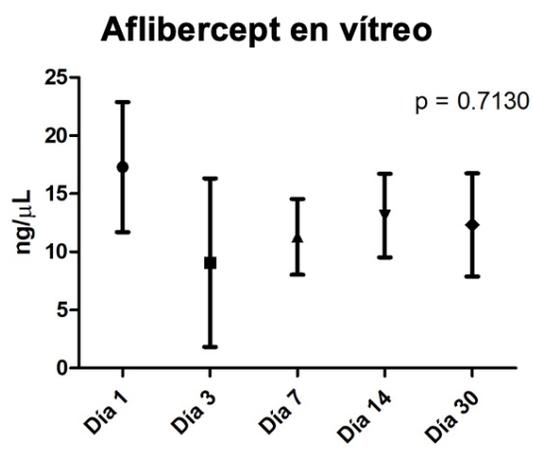


Gráfica 3. Concentración de aflibercept en humor acuoso.

En humor vítreo, la concentración de aflibercept fue elevada al día 1, con un promedio de 17.29 ng/ $\mu$ L y, a partir de esta fecha, la concentración disminuye lentamente hasta alcanzar un nivel en el cual se mantiene constante a lo largo del mes, teniendo un promedio de 12.32 ng/ $\mu$ L al día 30. Los cambios en la concentración a nivel vítreo no se consideraron estadísticamente significativos a lo largo del estudio ( $p = 0.7130$ ).

Aflibercept en vítreo					
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5
Número de valores	4	3	6	5	4
Mínimo	0.586	1.778	0.9211	0.167	1.049
Percentil 25%	5.746	1.778	3.562	5.956	3.201
Mediana	22.45	1.88	11.74	14.92	13.69
Percentil 75%	23.68	23.56	18.51	19.39	20.07
Máximo	23.69	23.56	21.37	21.13	20.85
Media	17.29	9.072	11.29	13.12	12.32
Desviación estándar	11.2	12.54	7.975	8.026	8.873
Error estándar	5.599	7.242	3.256	3.589	4.437

Tabla 4. Resultados de aflibercept en vítreo.

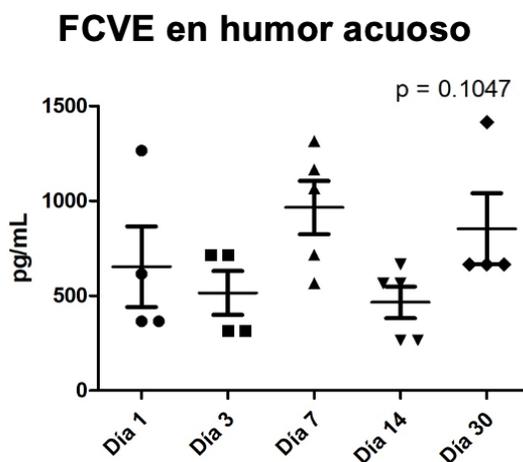


Gráfica 4. Concentración de aflibercept en vítreo.

En cuanto al FCVE, se observó un comportamiento estable de la citocina a nivel del humor acuoso, teniendo concentraciones entre 465 pg/mL y 965 pg/mL a lo largo del mes, independientemente del momento de la aplicación del antiangiogénico. Dichos niveles no mostraron una relación estadísticamente significativa ( $p = 0.1047$ ) al compararse con la concentración del antiangiogénico en cámara anterior.

FCVE en humor acuoso					
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5
<b>Número de valores</b>	4	4	5	5	4
<b>Mínimo</b>	365	315	565	265	665
<b>Percentil 25%</b>	365	315	640	265	665
<b>Mediana</b>	490	515	1065	656	665
<b>Percentil 75%</b>	1103	715	1240	615	1228
<b>Máximo</b>	1265	715	1315	665	1415
<b>Media</b>	652.5	515	965	465	852.5
<b>Desviación estándar</b>	425	230.9	314.2	187.1	375
<b>Error estándar</b>	212.5	115.5	140.5	83.67	187.5

Tabla 5. Resultados de factor de crecimiento vascular endotelial (FCVE) en humor acuoso.



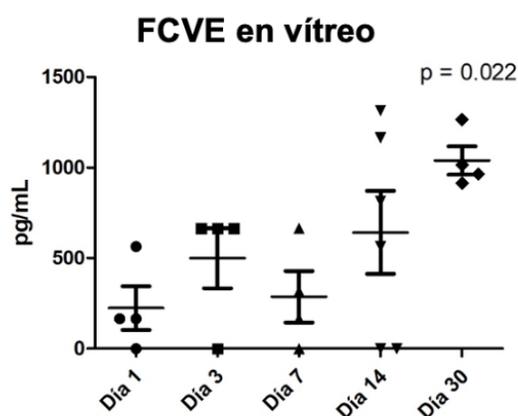
Gráfica 5. Concentración de factor de crecimiento vascular endotelial (FCVE) en humor acuoso.

Por otro lado, los niveles de FCVE en vítreo presentaron mayor relación con la concentración intravítrea del aflibercept. Se observó una disminución notoria de la concentración del angiogénico desde el día 1 de la aplicación, con un promedio de 223 pg/mL. Posteriormente, los valores se mantienen estables con niveles similares a lo largo del mes, presentando un

incremento importante al día 30, momento en el que se alcanza una concentración promedio de 1040 pg/mL. Este aumento se consideró estadísticamente significativo ( $p = 0.0220$ ) al compararse con el comportamiento en los días previos del mes.

FCVE en vítreo					
	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3	Grupo 4	Grupo 5
Número de valores	4	4	4	6	4
Mínimo	0	0	0	0	915
Percentil 25%	41.25	166.3	41.25	0	927.5
Mediana	165	665	240	690	990
Percentil 75%	465	665.8	577.5	1203	1203
Máximo	565	666	665	1315	1265
Media	223.8	499	286.3	643.3	1040
Desviación estándar	240.4	332.7	283.4	563.3	155.5
Error estándar	120.2	166.3	141.7	230	77.73

Tabla 6. Resultados de factor de crecimiento vascular endotelial (FCVE) en vítreo.



Gráfica 6. Concentración de factor de crecimiento vascular endotelial (FCVE) en vítreo.

Se demostró una mayor producción de FCVE en pacientes entre 55 y 65 años de edad. No existió relación entre la concentración de FCVE según el tiempo de evolución de diabetes mellitus, el tratamiento sistémico ni el tratamiento con láser panretiniano previo. Asimismo, no se encontró relación entre la edad y la concentración intraocular de aflibercept.

No se presentaron efectos adversos relacionados a la aplicación de aflibercept intravítreo durante la realización del estudio.

## DISCUSIÓN:

Al analizar los resultados obtenidos, no fue posible determinar la vida media de eliminación del antiangiogénico aflibercept debido a que su comportamiento en vítreo se mantuvo estable a lo largo de los 30 días. Esto fue distinto a lo observado en humor acuoso, puesto que la disminución progresiva de su concentración refleja el flujo constante de eliminación del humor acuoso en cámara anterior. Si bien se ha descrito que la eliminación de los fármacos intravítreos es por medio del flujo del humor acuoso además de la vía retino – coroido – escleral, estos resultados demuestran que la primera tiene un rol de menor porcentaje al compararse con la permeabilidad retiniana para este tipo de fármacos.

En cuanto al FCVE, llama la atención la diferencia en comportamiento que muestra en cámara anterior en comparación con cavidad vítrea. En el primero, presenta una variabilidad en su concentración que no parece estar relacionada a la concentración progresivamente menor del antiangiogénico. Esto puede indicar que la cantidad de aflibercept en este espacio es insuficiente para inhibir dicha citocina debido a su rápida saturación, o bien, que presenta una producción constante e independiente de la cavidad vítrea por la misma patología sistémica. Se esperaba que la respuesta de dicha citocina fuera equivalente a la que presentó aquella en vítreo debido a la presencia del antiangiogénico y su difusión en la totalidad del globo ocular. Sin embargo, se observó que su inhibición efectiva sucede únicamente en el sitio primario de la aplicación de aflibercept.

Comparando los resultados obtenidos con otros estudios, Christofordis y su equipo utilizaron emisión radioactiva para calcular la vida media de dicho fármaco en ojos de conejos. Ellos encontraron que el aflibercept aún era detectable en cavidad vítrea a los 28 días, con lo que estimaron una vida media de 4.58 días<sup>14</sup>. Por otro lado, Stewart y colaboradores realizaron un experimento en conejos para medir la actividad de aflibercept a distintas dosis, demostrando que la dosis de 2 mg / 0.05 ml aún demostraba unión a los 83 días. Con esto, hicieron un estimado de la vida media de aflibercept intraocular en humanos, siendo éste de 7.13 días<sup>15</sup>.

En cuanto al tiempo de diagnóstico de la patología, se esperaba encontrar mayor concentración de FCVE en los pacientes con mayor evolución de diabetes mellitus; sin embargo, se observó que no existía una relación significativa entre ambos factores. Se sabe que la concentración de mediadores pro-inflamatorios y angiogénicos se correlaciona con el grado de retinopatía diabética, por lo que un mayor tiempo de patogenia inflamatoria podría reflejarse de manera proporcional con los niveles de FCVE. De acuerdo con Kastelan y su equipo, los biomarcadores de retinopatía diabética que mejor reflejan la patología ocular son los obtenidos de humor acuoso y vítreo. En estos medios, se han demostrado altas concentraciones de proteína C reactiva, interleucinas 6 y 8, factor de necrosis tumoral alfa, además de FCVE y factor de crecimiento placentario que se correlacionaban con la severidad de la patología<sup>16</sup>.

Tagawa y su equipo encontraron que la progresión de retinopatía diabética tenía relación con el estado de adherencia vítrea. Su estudio arrojó que la presencia de desprendimiento de vítreo posterior parcial o completo se asociaba a una menor progresión de la retinopatía, teniendo mayor severidad en pacientes más jóvenes que aún presentaban adherencia vítrea<sup>17</sup>. Lo anterior también se observó en el estudio de Veloso, en el que se observó mayor edema macular en pacientes que no tenían desprendimiento de vítreo posterior. En este caso, los autores sugirieron que el mismo ambiente proinflamatorio favorece la mayor adhesión vítrea además de la progresión de la retinopatía<sup>18</sup>. Si bien el estado del vítreo no fue uno de los factores estudiados en este trabajo, se observó que los pacientes entre 55 y 65 años tuvieron mayor concentración de FCVE en comparación con los de mayor edad. Con lo anterior se considera que los factores de edad pudieran tener importancia pronóstica para esta patología, lo que debe tomarse en cuenta en el abordaje de los pacientes.

Se ha propuesto que la aplicación de láser, al generar fibrosis y atrofia de la zona fotocoagulada, puede reducir la eficacia del tratamiento antiangiogénico independientemente del estado del vítreo<sup>19</sup>. En este estudio, 62.5% de la muestra había recibido tratamiento láser; sin embargo, no se demostró una diferencia estadísticamente significativa al compararse con los no tratados. Por lo tanto, no puede corroborarse la propuesta antes descrita con los resultados de este estudio.

Dentro de las limitaciones de este trabajo, se tuvo una muestra pequeña, por lo que el análisis estadístico de algunos factores no era significativo por el tamaño de datos. Asimismo, no pudo compararse el comportamiento del FCVE en condiciones no patológicas, debido a que no se tuvo un grupo control con pacientes sanos o con estadios más tempranos de retinopatía diabética. Por último, el tiempo entre la dosis de aflibercept intravítreo y la cirugía de vitrectomía no pudo ampliarse para determinar una vida media como se tenía planeado. Por un lado, prolongar el tiempo de cirugía en los pacientes con los cuales se trabajó disminuía la probabilidad de apego de los mismos a su tratamiento y seguimiento. Por otro lado, el comportamiento del FCVE que se observó en este trabajo justifica que el manejo haya sido a más tardar a los 30 días, puesto que su elevación podía generar mayor progresión de la patología intraocular, lo que a su vez pudo haber dificultado más el abordaje quirúrgico y su pronóstico.

## **CONCLUSIONES:**

En conclusión, aunque no fue posible determinar la vida media de eliminación del antiangiogénico aflibercept, se puede justificar la necesidad de una nueva dosis de tratamiento en pacientes con retinopatía diabética de manera mensual al observar el comportamiento del FCVE, el cual mostró una elevación significativa a los 30 días. Esto respalda el abordaje que se ha planteado para los pacientes diabéticos en quienes no es posible la aplicación de fotocoagulación láser. Además, se concluye que el comportamiento del fármaco es significativamente más efectivo a nivel vítreo en comparación con cámara anterior. Esto probablemente tenga relación con otros factores que pudieran influenciar la efectividad del fármaco y que a su vez expliquen la opción de tratar a los pacientes de manera mensual o bimensual con aflibercept. Estos factores no fueron determinados por medio de este estudio, lo que abre la puerta a nuevas investigaciones.

## **BIBLIOGRAFÍA:**

1. Sinha R, Choudhary S, Sinha S, Vashisht N, Kumar C. Anti-vascular endothelial growth factor in ophthalmology. *Indian J Ophthalmol*. 2009;57(4):330-335.
2. Gupta N, Mansoor S, Sharma A, et al. Diabetic Retinopathy and VEGF. *The Open Ophthalmology Journal*. 2013; 7:4-9.
3. Holash J, Davis S, Papadopoulos N, Croll SD, Ho L, Russell M et al. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 11393–11398.
4. Gaudreault J, Frei D, Rusit J, et al. Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab after a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2005; 46(2): 726-33.
5. Rudge JS, Holash J, Hylton D, et al. Inaugural article: VEGF Trap complex formation measures production rates of predicting efficacious angiogenic blockade. *Proc Natl Aca Sci, USA* 2007; 104(47): 18363-70.
6. Park S, Oh J, Kim Y, et al. Intraocular pharmacokinetics of intravitreal vascular endothelial growth factor-Trap in a rabbit model. *Eye*. 2015; 29, 561-568.
7. Gisladdottir S, Loftsson T, Stefansson K, et al. Diffusion characteristics of vitreous humour and saline solution follow the Stokes Einstein equation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009; 247: 1677-1684.
8. Mains J, Wilson CG. The Vitreous Humor as a Barrier to Nanoparticle Distribution. *Journal of Ocular Pharmacology and Therapeutics*. 2013; 29 (2): 143-150.
9. Awwad S, Lockwood A, Brocchini S, et al. The PK-Eye: A Novel in Vitro Ocular Flow Model for Use in Preclinical Drug Development. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015; 104: 3330-3342.
10. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *N Engl J Med*. 2015; 372:1193-1203.
11. Michael W. Stewart. The study of intravitreal drug pharmacokinetics: does it matter? and if so, how?, *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2018; 14:1, 5-7.

12. Bressler SB, Melia M, Glassman AR, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Ranibizumab plus prompt or deferred laser for diabetic macular edema in eyes with vitrectomy before anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Retina*. 2015;35(12): 2516-2528.
13. Wang, D., Zhao, X., Zhang, W., et al. Perioperative anti-vascular endothelial growth Factor Agents treatment in patients Undergoing Vitrectomy for Complicated proliferative Diabetic Retinopathy: a Network Meta-Analysis. *Scientific Reports*, 2020; 10(1).
14. Christoforidis JB, Williams MM, Kothandaraman S, et al. Pharmacokinetic properties of intravitreal I-124-aflibercept in a rabbit model using PET/CT. *Curr Eye Res*. 2012; 37: 1171–1174.
15. Edington, M., Connolly, J., & Chong, N. V. Pharmacokinetics of intravitreal anti-vegf drugs in vitrectomized versus non-vitrectomized eyes. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2017; 13(12), 1217–1224.
16. Kaštelan, S., Orešković, I., Bišćan, F., Kaštelan, H., & Gverović Antunica, A. Inflammatory and angiogenic biomarkers in diabetic retinopathy. *Biochemia Medica*. 2020; 30(3), 385– 399.
17. Tagawa, H., McMeel, J. W., & Trempe, C. L. Role of the vitreous in Diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 1986; 93(9), 1188–1192.
18. Veloso, C. E., Brocchi, D. N., Singh, R. P., & Nehemy, M. B. (2021). Vitreomacular interface after anti-VEGF injections in diabetic macular edema. *International Journal of Retina and Vitreous*. 2021; 7(1).
19. Laugesen CS, Ostri C, Brynskov T, et al. Intravitreal ranibizumab for diabetic macular oedema in previously vitrectomized eyes. *Acta Ophthalmol*. 2017; 95(1):28-32.