



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA



**Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud
CIDOCS**

**CAMBIOS EN LA PRESIÓN INTRAOCULAR A
CORTO PLAZO CON EL USO DE
BEVACIZUMAB INTRAVÍTREO**

Tesis para obtener grado de especialista en Oftalmología

Dra. Yolanda Chávez Romero

Médico residente de 3er año de Oftalmología

Dr. Efraín Romo García

Cirujano oftalmólogo. Alta especialidad en Retina y vítreo.
Director de Tesis

Dra. Alba Delia Campaña Salcido

D. en C. Químico Biológicas especialidad en Farmacología Médica
Cuerpo Académico UAS-285 CIDOCS
Co-Directora de tesis

Dr. Felipe de Jesús Peraza Garay
Doctor en Probabilidad y Estadística
Asesor estadístico

Culiacán de Rosales, Sin. 23 de Enero del 2017.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA



**Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud
CIDOCS**

**CAMBIOS EN LA PRESIÓN INTRAOCULAR A
CORTO PLAZO CON EL USO DE
BEVACIZUMAB INTRAVÍTREO**

Tesis para obtener grado de especialista en Oftalmología

Dra. Yolanda Chávez Romero

Médico residente de 3er año de Oftalmología

Dr. Efraín Romo García

Cirujano oftalmólogo. Alta especialidad en Retina y vítreo.
Director de Tesis

Dra. Alba Delia Campaña Salcido

D. en C. Químico Biológicas especialidad en Farmacología Médica
Cuerpo Académico UAS-285 CIDOCS
Co-Directora de tesis

Dr. Felipe de Jesús Peraza Garay
Doctor en Probabilidad y Estadística
Asesor estadístico

Culiacán de Rosales, Sin. 23 de Enero del 2017.

DR. EDGAR DEHESA LÓPEZ
SUBDIRECTOR DE INVESTIGACIÓN CIDOCS

DR. CORONA FERNANDO CORONA SAPIEN
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA CIDOCS

DR. EFRAÍN ROMO GARCÍA
JEFE DE SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA CIDOCS

DR. EFRAÍN ROMO GARCÍA
CIRUJANO OFTALMÓLOGO. ALTA ESPECIALIDAD EN RETINA Y VÍTREO.
DIRECTOR DE TESIS

DRA. ALBA DELIA CAMPAÑA SALCIDO
D. EN C. QUÍMICO BIOLÓGICAS ESPECIALIDAD EN FARMACOLOGÍA
MÉDICA
CUERPO ACADÉMICO UAS-285 CIDOCS
CO-DIRECTORA DE TESIS

DR. FELIPE DE JESÚS PERAZA GARAY
DOCTOR EN PROBABILIDAD Y ESTADÍSTICA
ASESOR ESTADÍSTICO

*Gracias familia, por formar parte de este sueño
que sin ustedes no habría sido posible y sin su
compañía, carecería de sentido.
No fue fácil, pero lo logramos.*

*No es héroe el que carece de miedo. Lo es
quien lo siente, lo enfrenta y lo supera.
Roberto Gómez Bolaños.*

Índice

1. Título	7
2. Resumen	7
3. Marco Teórico	8
4. Planteamiento del problema	26
5. Justificación	27
6. Hipótesis	28
7. Objetivos	29
8. Material y Métodos	30
9. Aspectos Éticos	34
10. Presupuesto y Personal.....	35
11. Cronograma de Actividades	35
12. Resultados.....	36
13. Discusión.....	37
14. Conclusión.....	39
15. Referencias Bibliográficas.....	40
16. Anexos de los Resultados.....	44

TÍTULO: CAMBIOS EN LA PRESIÓN INTRAOCULAR A CORTO PLAZO CON EL USO DE BEVACIZUMAB INTRAVÍTREO.

Resumen

Introducción: La introducción de los inhibidores del Factor de crecimiento endotelial vascular (Anti-VEGF) en la oftalmología, representó un progreso en el tratamiento de numerosas enfermedades retinianas, que antes parecían intratables. El Bevacizumab (Avastin[®], Genentech, Inc., San Francisco, CA, USA) es un anticuerpo monoclonal murino humanizado que va dirigido contra todas las isoformas biológicamente activas del VEGF. Existen múltiples estudios que reportan las complicaciones de las inyecciones intravítreas de los antiangiogénicos. Uno de los efectos adversos mayormente reportados es el aumento de la presión intraocular debido a la inyección intravítrea.

Objetivo: El propósito de este estudio fue valorar la seguridad a corto plazo de la inyección intravítrea de Bevacizumab con una dosis de 2.5 mg (0.1 ml), en cuanto a los cambios en la presión intraocular.

Metodología: Se realizó la toma de la presión intraocular en los pacientes sometidos a la inyección intravítrea de bevacizumab, 30 minutos antes y 24 horas después de la aplicación.

Resultados: Se realizaron 98 aplicaciones. Fue un total de 67 pacientes. Se obtuvo una edad promedio de 65.4 años. La presión intraocular promedio pre-aplicación fue de 13.5+-2.6 mmHg, y la post-aplicación de 13.8+-2.6 mmHg, no se encontró significancia estadística ($p=0.1810$). La agudeza visual fue de 0.763+-0.600 en escala de logMar, antes de la aplicación, en comparación de una media 0.700+-0.589, ($p=0.008$). La PIO se elevó >6 mmHg en un solo paciente (1%). Las enfermedades más comunes fueron: Retinopatía diabética proliferativa con edema macular clínicamente significativo en el 38.8%, Retinopatía diabética no proliferativa con edema macular clínicamente significativo en el 20.9%, Degeneración macular relacionada a la edad húmeda en el 20.9%.

Conclusión: El uso de bevacizumab, en inyección intravítrea, con una dosis de 2.5 mg (0.1 ml) es seguro para los pacientes con alguna patología retiniana en el que se observe edema macular.

Palabras clave: Bevacizumab, presión intraocular, intravítreo, VEGF, anti-VEGF.

MARCO TEÓRICO

Introducción

La angiogénesis es un proceso que es fundamental para diversos procesos fisiológicos como el crecimiento embrionario y postnatal, funciones reproductivas y en las cicatrizaciones de heridas.¹ Múltiples estudios en las últimas décadas han establecido que este proceso requiere una serie de pasos en las células endoteliales y murales donde participan numerosas familias de ligandos. Sin embargo, a pesar de la complejidad, el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, Vascular Endothelial Growth Factor) parece ser necesario para el crecimiento de los vasos sanguíneos en un circunstancias tanto normales como patológicas.²

Antecedentes históricos

El factor de permeabilidad vascular se aisló por primera vez en cerdos de guinea con ascitis en 1983,³ posteriormente fue renombrado como factor de crecimiento del endotelio vascular debido a que se encontró que era un potente estimulador del crecimiento de células endoteliales in vitro y neovascularización in vivo.^{4,5} Tiene suma importancia debido a que la inactivación de un solo alelo del gen del VEGF-A, resulta en letalidad embrionaria humana entre el día 11 y 12 de gestación, indicando en requerimiento crítico durante el desarrollo. Así como su papel importante en la vida postnatal. Se ha visto que administrar inhibidores del VEGF, ya sea de manera parcial o total, incluyendo receptores solubles o anticuerpos monoclonales, resulta en incremento en la mortalidad, decremento en el crecimiento y mal desarrollo en órganos principalmente el hígado, o mal

desarrollo y letalidad, respectivamente, en ratones cuando el tratamiento se ha iniciado entre el día 1 al 8 de vida extrauterina.^{6,7}

Bioquímica

El VEGF-A estimula el crecimiento de las células endoteliales vasculares que derivan de las arterias, venas y vasos linfáticos, es decir induce la angiogénesis². Además, es el mejor representante de la familia de supergenes del VEGF derivado de plaquetas. (Fig. 1). Esta familia incluye al VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E y el factor de crecimiento placentario (FCP). Así mismo, el VEGF-A, (comúnmente llamado sólo VEGF) tiene variantes o isoformas siendo las 4 de mayor dominio las que contienen 121, 165, 189 y 206 aminoácidos. La solubilidad dependerá de sus dominios de unión ⁸.

El VEGF se une a dos receptores de alta afinidad, VEGFR-1 (Flt-1) y VEGFR-2 (KDR). Estos receptores se localizan principalmente en las células del endotelio vascular aunque recientemente se han encontrado en algunas otras células no vasculares ⁹. Estos receptores son miembros de la familia de receptores de tirosina quinasa. Existe un tercer receptor que se denomina neuropilina que es específico para la isoforma VEGF165 ¹⁰. De todos los receptores, actualmente se sabe que el VEGFR-2 es el mayor mediador de los efectos mitógenos, angiogénicos y de permeabilidad del VEGF y es considerado un transductor de señal crucial tanto en la angiogénesis fisiológica como en la patológica ⁸.

Las funciones del VEGFR-1 dependen de la célula. Este receptor no sólo recibe al VEGF-A sino también al PlGF y el VEGF-B, y no es tan apto para mediar una señal mitogénica intensa en las células endoteliales. La actividad

no mitógena en el endotelio vascular mediada por este factor incluye: liberar factores de crecimiento, inducción de la MMP-9. Además es mediador hematopoyético y quimiotaxis de los monocitos en respuesta al VEGF-A o PlGF. ²

El VEGFR-2 tiene una alta afinidad al VEGF-A aunque también se liga a las isoformas C y D. Actualmente se sabe que este receptor es el mayor mediador de los efectos angiogénicos del VEGF. Este receptor sufre una dimerización y una fosforilación intensa dependiente de la tirosina en las células intactas, resultando en una señal mitogénica, quimiotáctica y en pro de la supervivencia ².

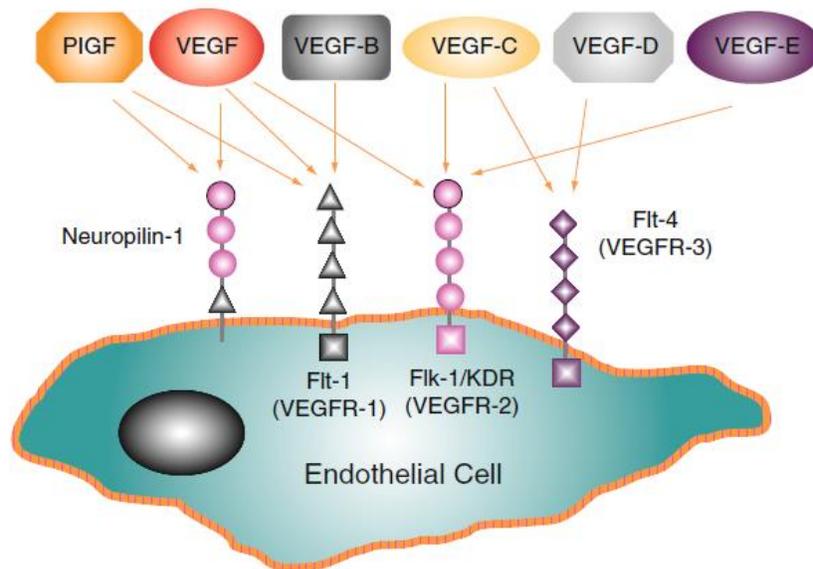


Figura 1. Miembros de la familia de supergenes VEGF-PDFG y sus diferentes receptores.⁽⁸⁾

Terapia antiangiogénica

El crecimiento anormal de los vasos sanguíneos, denominado neovascularización, es una característica central de los desórdenes retinianos

incluidos la retinopatía del prematuro (ROP), oclusiones venosas retinianas (OVR), retinopatía diabética proliferativa (RDP), y degeneración macular neovascular relacionada a la edad (DMREn), las cuales son las principales causas de ceguera tanto en la infancia como en la vida adulta productiva ¹¹. Actualmente se conoce que inhibiendo la cascada angiogénica y la permeabilidad vascular se consigue un tratamiento efectivo en la neovascularización ocular como en las patologías mencionadas ⁸. Es importante mencionar que a nivel sistémico, se conoce que el ARNm VEGF es expresado en una amplia variedad de tumores humanos ¹². Entonces, se sabe que esta terapia se utiliza con éxito para el tratamiento de diferentes tipos de neoplasias como el cáncer de colon, gastrointestinales, renales, entre otros ².

La introducción de los inhibidores del VEGF (Anti-VEGF) en la oftalmología, representó un progreso en el tratamiento de numerosas enfermedades retinianas, que antes parecían intratables. Las cuatro sustancias que han sido más usadas, por mucho, son: Pegaptanib (Macugen, Eyetech, Inc., Florida, USA), Bevacizumab (Avastin® Genentech, Inc., San Francisco, CA, USA), Ranibizumab (Lucentis® Genentech, Inc., San Francisco, CA, USA) y Aflibercept (Eylea® Regeneron Pharmaceuticals, Inc. NY, USA). A pesar de que estos medicamentos se dirigen hacia la misma molécula, difieren en su estructura molecular y por ende en sus propiedades farmacocinéticas ¹¹.

El Pegaptanib sódico es un oligonucleótido de RNA de 28 bases su longitud con extrema alta afinidad para la isoforma VEGF-165 humana. Se liga a esta isoforma mediante una combinación de carga y complementariedad de forma, el secuestro y la prevención de la activación del receptor del VEGF. Fue autorizado por la FDA en diciembre del 2004 como tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) húmeda o exudativa, mediante una vía intravítrea ¹³.

El Ranibizumab (Lucentis) es un fragmento recombinante humanizado de un anticuerpo monoclonal, con especificidad para todas las isoformas del VEGF. Tiene alta afinidad debido a que ejerce su efecto neutralizador inhibiendo la interacción del VEGF y su receptor. Obtuvo la aprobación por la FDA como tratamiento de la DMAE exudativa en el 2007 ¹³.

El Bevacizumab (Avastin) es un anticuerpo monoclonal murino humanizado producido por tecnología de ADN a partir de células ováricas de hámster chino. Este anticuerpo va dirigido contra todas las isoformas biológicamente activas del VEGF, tiene dos sitios de unión para éste factor y al unirse bloquea los efectos del VEGF y actúa como antiangiogénico. El Bevacizumab está aprobado por la FDA para el tratamiento de cáncer colorrectal. Debido a su bajo costo en comparación de otros antiangiogénicos, se ha usado de manera “off-label” o fuera de norma, desde el 2004 para tratar algunas enfermedades retinianas ¹⁴.

El Aflibercept o “VEGF Trap-Eye” es una proteína de fusión que consiste en componentes extracelulares de los receptores VEGF-1 y 2 fusionado con la porción Fc de la IgG, provocando una mayor afinidad que los anti-angiogénicos anteriores ¹⁵.

Farmacocinética de su aplicación intravítrea

La vida media de los fármacos anti-VEGF ha sido medida primariamente en animales como ratones, sin embargo debido a las diferencias de volumen entre los ojos de estos animales y de los humanos, se sabe que las características farmacocinéticas difieren considerablemente. La vida media ocular es aproximadamente la mitad en animales que en humanos. La vida

media (Tabla 1), se mide por muestras de humor acuoso o vítreo, ya que se supone son valores idénticos entre ellos ¹¹.

Tabla 1. Vida media de anti-VEGF en humanos.

Sustancia	Vida media en humanos	Ojos examinados	Referencia
Pegaptanib	8*		Basile et al. 2012 ⁽¹⁶⁾
Ranibizumab	7.19	18	Krohne et al 2012 ⁽¹⁷⁾
Bevacizumab	9*		Xu et al 2013 ⁽¹⁸⁾
	9.82	30	Krohne et al 2008 ⁽¹⁹⁾
	10	18	Csaky et al 2007 ⁽²⁰⁾
	6.7	11	Zhu et al 2008 ⁽²¹⁾
Aflibercept	No hay datos		

**Medido en plasma*

Usos en Oftalmología

Retinopatía del prematuro

Esta enfermedad es la causa número uno de niños ciegos en América Latina. El primer estudio importante, que comparó el tratamiento convencional con láser contra el bevacizumab intravítreo fue el BEAT-ROP, en el cual se vio que la monoterapia con bevacizumab (0.625 mg), comparada con el láser, en infantes con estadio 3+, mostró beneficios para la zona I, no para la zona II. Se

observó además que los vasos retinianos periféricos continuaron creciendo después del tratamiento, contrario en el tratamiento con láser que conduce a una destrucción permanente de la retina periférica ²².

En una revisión sistemática de Cochrane del 2016, se evaluaron los efectos de bevacizumab intravítreo y el pegaptanib en conjunto con terapia láser. Resultó que la monoterapia de bevacizumab no mejoró en resultados estructurales a corto plazo como el desprendimiento de retina parcial o completo, pero redujo el riesgo de errores refractivos a los 30 meses de edad. Se vió además que cuando se utilizó el pegaptanib en conjunto de la terapia con láser, se redujo el riesgo de desprendimiento de retina en infantes con ROP estadio 3+. No se vieron efectos adversos locales con ninguna droga. Sin embargo, los números fueron muy poco significativos para lograr una conclusión significativa ²³.

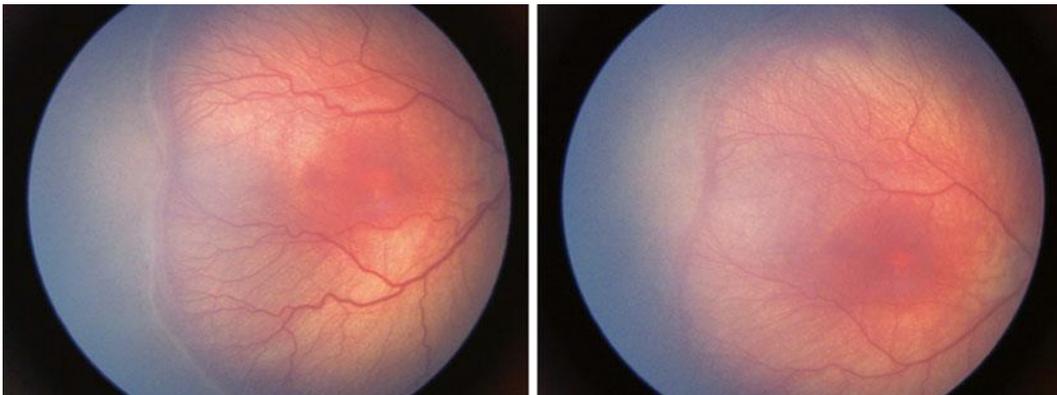


Figura 2. Estadio 3+, antes, (izq) y tres días después (der) del tratamiento con anti-VEGF. Nótese la rápida reducción en enfermedad plus, visible con la reducción de la dilatación y tortuosidad de la vasculatura retiniana ¹¹.

DMRE neovascular

Se conoce la efectividad de los agentes anti-VEGF (pegaptanib, ranibizumab y bevacizumab) en términos de estabilidad y mejoría en la agudeza visual después de 1 a 2 años de tratamiento. Ranibizumab y Bevacizumab han

resultado en una mejoría comparable entre sí, además los efectos visuales benéficos, son consistentes con los efectos en los cambios estructurales en el tamaño de la lesión en los estudios de fluorangiografía y por tomografía de coherencia óptica (OCT) ²⁴.

Telangiectasia macular tipo 2

Es una enfermedad degenerativa macular que se caracteriza por una atrofia de los fotorreceptores lentamente progresiva y alteraciones vasculares peculiares dentro de la retina, las cuales podrían convertirse en membranas neovasculares, resaltando que estas membranas provienen de la vasculatura retiniana y no de la coroidea como en la degeneración macular relacionada a la edad entre otras. Actualmente se ha visto que en pacientes con telangiectasia macular tipo 2 quienes desarrollan membrana neovascular activa y pérdida visual reciente, tienen beneficio de la terapia intravítrea de anti-VEGF (Ver Figura 3). Sin embargo no hay evidencia suficiente para poder seguir un régimen de tratamiento específico. Diferente al caso de la enfermedad no-proliferativa, en los que la inhibición prolongada del VEGF, que puede predisponer para el empeoramiento funcional y morfológico ¹¹.

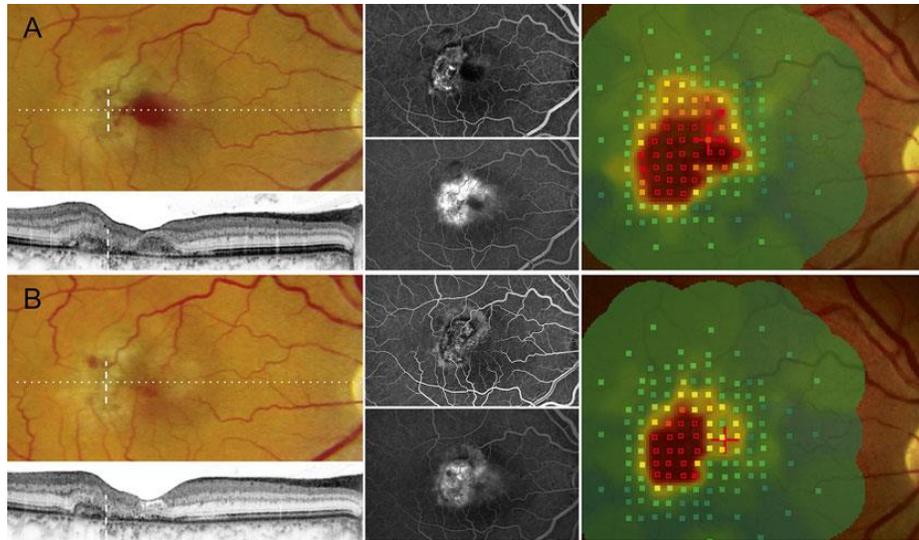


Figura 3. Efectos de la terapia anti-VEGF en la telangiectasia macular tipo 2 neovascular. A) Inicial. B) 4 meses después de una sola dosis de Bevacizumab, nótese disminución del a hemorragia y la fuga. El OCT muestra disminución del grosor. La agudeza visual mejoró de 20/80 a 20/50.⁽²⁵⁾

Retinopatía diabética

Para el edema macular diabetico, hay evidencia de alta calidad sobre las drogas antiangiogénicas que proveen mayor beneficio en comparación con las demás opciones terapéuticas, como la fotocoagulación con láser en rejilla. No se conoce actualmente una dosis ni un régimen de tratamiento específicos hasta el momento ²⁶.

En cuanto a la Retinopatía diabética proliferativa (RDP), se ha visto evidencia de pobre calidad que ayude a definir la eficacia y la seguridad de los agentes anti-VEGF cuando se compara con otros tipos de tratamientos actuales. Sin embargo, los resultados sugieren que los anti-VEGF pueden disminuir el riesgo de hemorragia intraocular en pacientes con RDP ²⁷.

Oclusión venosa retiniana

La disminución visual debido al edema macular es generalmente tratado con anti-inflamatorios y agentes anti-angiogénicos intravítreos disminuyendo la permeabilidad vascular y la fuga de líquido al espacio subretiniano. Lo más usado actualmente son los corticoesteroides o terapia anti-VEGF ¹¹.

La evidencia sugiere que el tratamiento repetido del edema macular no isquémico secundario a oclusión de rama venosa (ORVR) con ranibizumab podría mostrar mejoría clínica y resultados visuales a las 6 y 12 semanas. Sin embargo la frecuencia del retratamiento no ha sido determinada, y el impacto del tratamiento en combinación con la fotocoagulación con láser aún no es claro ²⁸.

En comparación con no tratar, la inyección de anti-VEGF repetida en ojos con edema macular por oclusión de la vena central de la retina (OVCR), mejora los resultados visuales a los 6 meses. Todos los agentes fueron bien tolerados y hubo una baja incidencia de efectos adversos ²⁹.

Coriorretinopatía serosa central

Los medicamentos anti-VEGF tienen un número de efectos que teóricamente beneficiarían en la CRSC, como el aumento en la regulación de las uniones estrechas entre las células endoteliales y la reducción de las fenestraciones vasculares. Se han realizado estudios donde se apliquen estos agentes en pacientes con CRSC persistente o crónica, mostrando efectos de mejoría en la agudeza visual, resolución de los desprendimientos de la retina neurosensorial y disminución de la fuga del epitelio pigmentario de la retina en la fluorangiografía. Sin embargo los reportes no son consistentes ³⁰.

Glaucoma neovascular

La principal causa de glaucoma neovascular es la RDP. Es una complicación no curable y que causa ceguera debido al aumento de la presión intraocular por neovascularización en el ángulo iridocorneal, ocasionando así una neuropatía óptica. En caso de que los neovasos se encuentren en el ángulo y se detectan de manera temprana, el tratamiento con agentes anti-VEGF puede conseguir una regresión temporal de los neovasos. Aun cuando existan sinequias y membranas fibrovasculares pretrabeculares, estas drogas podrían ofrecer una disminución de la perturbación de la barrera. Existe limitada evidencia por lo que no se justifica el uso de los inhibidores del VEGF como monoterapia ¹¹.

Usos en segmento anterior

La avascularidad de la córnea es un privilegio esencial para su transparencia y una visión adecuada. El daño corneal severo puede superar este privilegio angiogénico corneal y provocar crecimientos internos de vasos sanguíneos y linfáticos desde el limbo hasta la córnea ¹¹.

La neovascularización corneal puede reducir la transparencia corneal y la agudeza visual; es el riesgo más importante para rechazo de trasplante corneal; (Figura 4) y recientemente ha mostrado que contribuye a desarrollar patologías corneales severas, como el síndrome de ojo seco ¹¹.

Es por ello que la inhibición de la neovascularización corneal como un abordaje terapéutico ha mostrado resultados prometedores ³¹.

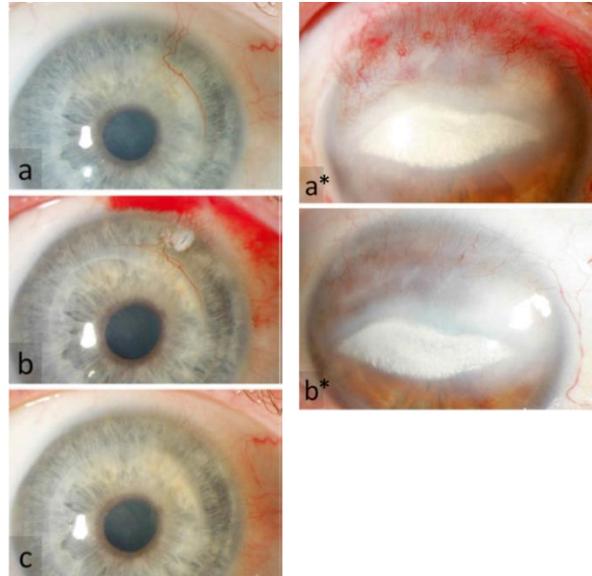


Figura 4. a) Paciente con neovascularización eneal injerto corneal después de queratoplastia penetrante, b) Un día posterior a aplicación de diatermia con aguja fina y Bevacizumab. c) Dos meses después de la aplicación, se observa ausencia de vasos sanguíneos. Esto reduciría el riesgo de rechazo. a) Queratopatía lipídica y neovascularización corneal. b*) Evolución después de 1 mes de aplicación de diatermia con aguja fina con Bevacizumab tópico. Agudeza visual mejoró de movimiento de manos a 20/100. Esto mejoraría la supervivencia del injerto después de un futuro trasplante de córnea. ⁽¹¹⁾*

Efectos adversos y complicaciones

Existen múltiples estudios que reportan las complicaciones de las inyecciones intravítreas de los antiangiogénicos. Además de reportar los efectos sistémicos que se no se saben con exactitud que estén asociados al uso de inhibidores del VEGF. En las siguientes tablas se engloban las complicaciones oculares de los diferentes antiangiogénicos según algunas revisiones sistemáticas. (Tabla 2 a la 4)

Tabla 2. Complicaciones en DMREn ⁽²⁴⁾

Complicación	Pegaptanib	Ranibizumab	Bevacizumab
Endoftalmitis	<1%	<1%	<1%
Desprendimiento de retina	<1%	<1%	<1%
Catarata	<1%	7-11%	<1%
Hemorragia retiniana	<1%	<1-1%	ND
Hemorragia vítrea	<1%	<1%	ND
Uveítis	<1%	<1%	<1%
PIO elevada	<1%	3-8%	ND
Celularidad 4+	ND	4-13%	ND
Desgarro retiniano	ND	ND	<1%

Tabla 3. Complicaciones en EM secundario a OVCR ⁽²⁹⁾

Complicación	Frecuencia
Endoftalmitis	0.1%
Desprendimiento de retina	0%
Catarata	1%
Glaucoma neovascular	0.2%
PIO elevada	9.6%
Neovascularización iris/retina	1.3%
Glaucoma (no neovascular)	0%
Hemorragia vítrea	3.5%
Oclusión arterial de la retina	0.7%
Desgarro retiniano	0.1%
Dolor ocular	11%
Inflamación ocular	1.6%
Hemorragia subconjuntival	16%

Tabla 4. Complicaciones en EMD ⁽²⁶⁾

Complicación	Frecuencia
Endoftalmitis	0%
Desprendimiento de retina	8%
Catarata	0%
Glaucoma neovascular	0.8%
PIO elevada	10%

Presión intraocular y anti-VEGF

Fisiología de la presión intraocular y drenaje

Originalmente se pensaba que el humor acuoso se encontraba estático. Fue Seidel, (1921) quien probó que circulaba y comprobó que se formaba y drenaba constantemente. Dos décadas después, Ascher, demostró que el humor acuoso entraba al sistema venoso del limbo. Actualmente se sabe que el humor acuoso es un fluido relativamente libre de células, libre de proteínas, que se forma en el epitelio del cuerpo ciliar en la cámara posterior, pasa entre el iris y el cristalino y pasa a la cámara anterior, a través de la pupila, y que sale del ojo por el ángulo de la cámara anterior a través de la malla trabecular, el canal de Schlemm y las venas acuosas ³².

El humor acuoso tiene numerosas funciones. Le da al ojo, nutrientes esenciales como el oxígeno, glucosa, aminoácidos, y remueve metabolitos y sustancias potencialmente tóxicas, como el ácido láctico y el dióxido de carbono. Además sirve para dar tono al ojo y mantener una adecuada presión intraocular (10 – 21 mmHg), proporcionando una adecuada integridad ³².

La presión intraocular que es muy alta puede ocasionar daño irreversible al nervio óptico y esto es uno de los factores de riesgo más importantes para desarrollar Glaucoma. La formación del humor acuoso, la facilidad de drenaje y la presión episcleral son las mayores determinantes intraoculares para la presión intraocular. La tasa de producción del humor acuoso varía entre 2 y 4 microlitros/minuto ³².

Como ya se mencionó anteriormente, el drenaje del humor acuoso se lleva a cabo por 2 mecanismos: la vía canalicular y la vía uveoescleral. El 85-96% del humor acuoso, se drena por esta vía que también se le conoce como convencional, el resto drena por la vía uveoescleral, que se conoce también como no convencional y consta del drenaje a través del músculo ciliar, iris, esclera y demás estructuras del segmento anterior. La vía convencional, se lleva a cabo en el ángulo iridocorneal a través de la malla trabecular, la cual consta de 3 capas que son: uveal, corneoescleral y yuxtacanalicular. (Figura 5) Al pasar el humor acuoso por esta malla trabecular, pasará al canal de Schlemm donde conectará con el sistema venoso para finalmente llegar a la circulación venosa corporal ³².

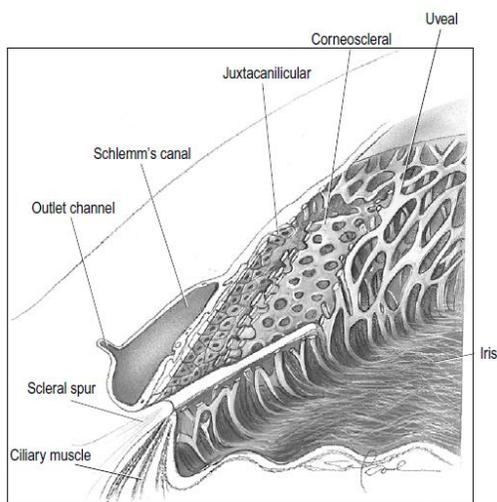


Figura 5. Malla trabecular.

Anti-angiogénicos y presión intraocular

Existen múltiples estudios que han demostrado que el bevacizumab inyectado vía intravítrea, pasa al humor acuoso. Es por ello que se ha relacionado la inyección intravítrea a un incremento de la presión intraocular a corto plazo, esto debido a una relación con el aumento de volumen del globo ocular y la rigidez escleral. ⁽³³⁾

Es importante saber que este aumento de la presión intraocular podría disminuir la presión de perfusión ocular media, que se define como la diferencia entre la presión media de la arteria oftálmica y la presión intraocular, teniendo un rango de normalidad de entre 40 y 55 mmHg. Esto podría afectar negativamente la perfusión de la retina y el nervio óptico. Lee y colaboradores³⁴, realizaron un estudio en el que analizaron los cambios a corto plazo en la presión intraocular y la presión de perfusión ocular media al inyectar bevacizumab 0.05 ml y ranibizumab 0.07 ml, midiendo antes de la inyección, inmediatamente, 30 minutos, 1 día y 1 semana después, a lo que encontraron cambios significativos inmediatamente después pero reestableciéndose antes de 30 minutos, tanto en la presión intraocular como en la presión de perfusión ocular media.

Se podría pensar que un daño así en repetidas ocasiones como en pacientes con múltiples inyecciones, podría acarrear daño a nivel retiniano y de nervio óptico. Con dicha hipótesis, Sari y colaboradores ³⁵, analizaron en ojos de conejos, la histología de tejido corneal y retiniano, después de 3 dosis de bevacizumab intravítreo con una separación de 25 días, sin encontrar diferencias significativas. Así mismo, Sobaci y colaboradores ³⁶, revisaron la correlación de la presión intraocular antes y después de aplicación intravítrea de antiangiogénicos y por medio de tomografía de coherencia óptica, la capas

de fibras nerviosas, en pacientes con múltiples dosis de Bevacizumab y/o Ranibizumab intravítreos, sin encontrar tampoco diferencias significativas entre el antes y el después de la inyección. También se ha pensado que el inyectar un volumen extra al del globo ocular, podría repercutir en la morfología del segmento anterior. Dicho lo anterior, Güler y colaboradores ³⁷, analizaron el grosor central de la córnea, la queratometría simulada, la profundidad de cámara anterior, el ángulo iridocorneal y la presión intraocular, en pacientes a quienes se les aplicó una sola dosis de 2.5 mg (0.1 ml) de bevacizumab, en quienes no se encontró ninguna diferencia significativa antes y después de la aplicación. Cabe resaltar que, a pesar de que fue una dosis mayor a la comúnmente utilizada, no se encontró cambio.

Existen múltiples estudios, donde se observa una elevación transitoria de la presión intraocular, la cual se reestablece entre los primeros 30 a 60 minutos, observándose mayor tiempo en ojos con glaucoma que en no glaucomatosos ³⁸. También Agard y colaboradores ³⁹, encontraron que con un promedio de 6.7-7.1 inyecciones intravítreas, 4.6% de los pacientes tendrían una elevación de más de 25 mmHg y requerirían tratamiento médico. Además que en pacientes con glaucoma existe mayor prevalencia de hipertensión ocular cuando se someten a múltiples inyecciones por lo que sugieren revisión estricta durante el seguimiento.

En un estudio, de casos y controles, realizado por Lemos-Reis y colaboradores ⁴⁰, se encontró que la presión intraocular con la inyección intravítrea de bevacizumab con una dosis de 0.05 mL, alcanzaba cifras de 50 mmHg o más en una tercera parte de los pacientes y que se observaba un menor reflujo subconjuntival del antiangiogénico. Se ha buscado si las diferentes técnicas para la aplicación de los antiangiogénicos intravítreos, podría tener repercusión en la presión intraocular dependiendo del reflujo

observado en cada una de ellas, encontrando que no hay diferencias significativas en cuanto a la elevación de la presión intraocular ⁴¹.

También existen los estudios que han encontrado cambios sostenidos en la presión intraocular, con la teoría de que podría acumularse a nivel trabecular tanto el medicamento en sí, como células inflamatorias por el mismo proceso de la aplicación ³³.

Hoang y colaboradores ⁴², encontraron que un mayor número de inyecciones intravítreas de anti-VEGF (0.05 ml de bevacizumab o ranibizumab), se asocia con un incremento en el riesgo de elevación de la presión intraocular de >5 mmHg en 2 revisiones consecutivas en pacientes con DMREn, ya que observaron que el 11.6% de los pacientes tratados experimentaron elevación de la presión intraocular, contra un 5.3% de los no tratados.

Se han sugerido múltiples maniobras para disminuir la incidencia de elevación de la presión intraocular, como por ejemplo la paracentesis de cámara anterior cuando se realiza antes ⁴³, o después del procedimiento, sin embargo esto en sí, acarrearía más riesgos de complicaciones como endoftalmitis, catarata, hipema, entre otros ⁴⁴. Un método menos invasivo es el masaje ocular, sin embargo no ha evitado la elevación rápida de la presión intraocular ⁴⁵. Por su parte, Kim y colaboradores ⁴⁶, emplearon medicamentos antiglaucomatosos previo a la aplicación de antiangiogénicos intravítreos, usando dorzolamida/timolol o brinzolamida/timolol 1 hora antes del procedimiento, encontrando que existía menor elevación de la presión intraocular, comparando con ojos sin aplicación de los medicamentos antiglaucomatosos. Por lo que podría ser una alternativa benéfica y de preferencia en pacientes con historia de glaucoma.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Será segura la dosis de 2.5 mg (0.1 ml) de Bevacizumab vía intravítrea en cuanto a los cambios en la presión intraocular a corto plazo?

JUSTIFICACIÓN

Los medicamentos antiangiogénicos son, en la actualidad, el tratamiento de elección para el edema macular. Es por ello que se necesita evaluar constantemente la seguridad en diversos aspectos, tanto oftalmológicos como sistémicos, de la aplicación intravítrea de estos medicamentos.

El presente estudio, busca evaluar el efecto de dichas aplicaciones, a la presión intraocular a corto plazo. En la literatura mundial existen múltiples estudios que evalúan los cambios en presión intraocular a corto, mediano y largo plazo con la dosis de 1.25 mg (0.05 ml) de la mayoría de los antiangiogénicos, siendo pocos los estudios que hacen referencia a una dosis mayor, como la de nuestro estudio, de 2.5 mg (0.1 ml). Además, en México no se cuenta con algún estudio publicado al respecto.

HIPÓTESIS

La dosis de la inyección intravítrea de Bevacizumab de 2.5 mg (0.1 ml), no repercute, a corto plazo, en cambios significativos para la presión intraocular.

OBJETIVO GENERAL

- Valorar la seguridad a corto plazo de la inyección intravítrea de Bevacizumab en cuanto a los cambios en la presión intraocular.

OBJETIVO ESPECÍFICO

- Medir la PIO 30 minutos antes y 24 horas después de la aplicación intravítrea de Bevacizumab a una dosis de 2.5 mg (0.1 ml) y comparar los cambios de la PIO basal y 24 horas después de la aplicación del Bevacizumab.
- Describir las características demográficas, clínicas y diagnósticas de los pacientes sometidos a inyección intravítrea de bevacizumab en el Hospital civil de Culiacán.
- Determinar las complicaciones oftalmológicas potenciales a la aplicación del Bevacizumab.

MATERIAL Y MÉTODOS

➤ Diseño del estudio

Estudio transversal, prospectivo, observacional, no aleatorizado.

➤ Universo del estudio

Todos los pacientes sometidos a inyección intravítrea de 2.5 mg (0.1 ml) de Bevacizumab en el Hospital civil de Culiacán que acudan a la revisión de 24 horas posteriores a la aplicación.

➤ Lugar de realización

Servicio de Oftalmología del Hospital Civil de Culiacán.

➤ Periodo de tiempo de realización

Fecha de inicio: 1° de abril del 2015.

Fecha de finalización: 31 de marzo del 2016.

➤ Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años. Pacientes de ambos sexos. Pacientes con consentimiento informado.

➤ Criterios de exclusión

Pacientes antecedente de cirugía de vitrectomía y pacientes con diagnóstico y/o tratamiento previo de glaucoma y sospecha de glaucoma.

➤ Criterios de eliminación

Pacientes que no acudieron a la revisión de las 24 horas posteriores a la aplicación.

➤ Análisis estadístico propuesto

Prueba t para muestras dependientes. (T de student)

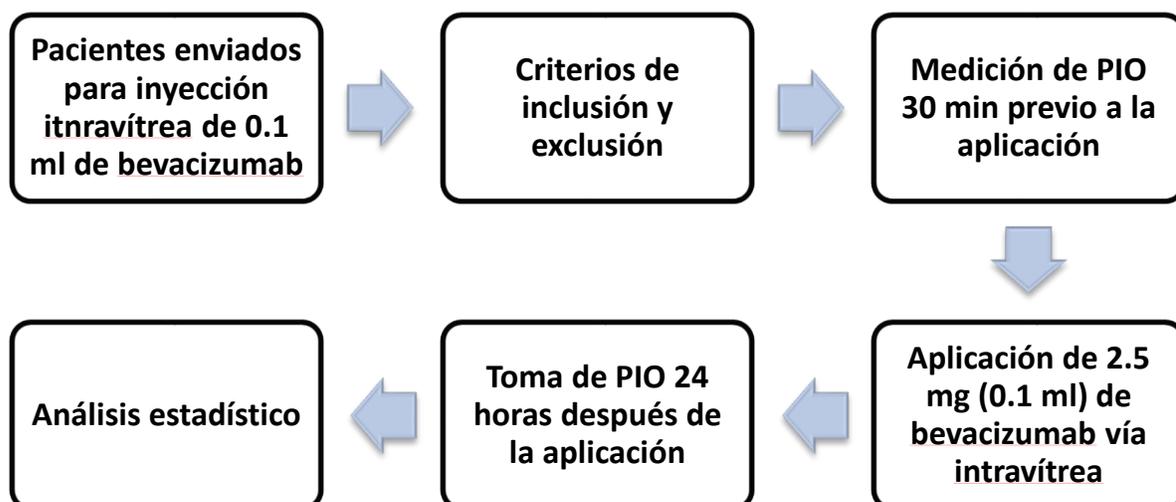
➤ Descripción general del estudio: Descripción y gráfico

Se midió la presión intraocular 30 minutos antes y 24 horas después de la aplicación de 0.1 ml de Bevacizumab en inyección intravítrea, bajo técnica estéril en sala de quirófano, con anestesia tópica de tetracaína, a 3.5 mm del limbo corneoescleral. Los pacientes habrán llenado un consentimiento

informado previamente. Los procedimientos se llevaron a cabo por los médicos residentes del servicio de Oftalmología del Hospital civil de Culiacán. Posterior a la inyección, los pacientes se aplicaron gotas oftálmicas de ciprofloxacino/dexametasona en gotas cada 4 horas por los siguientes 7 días en cada ojo inyectado.

Se definió elevación de la presión intraocular cuando rebasara 21 mmHg o existiera una diferencia igual o mayor a 6 mmHg en el valor de la presión, entre la toma previa y la toma posterior.

Gráfico



➤ Definición operacional de variables

Variable	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Género	Condición orgánica que distingue de cada sexo.	Cualitativa/nominal	Femenino Masculino
Edad	Tiempo transcurrido desde su nacimiento hasta la fecha de inclusión al estudio.	Cuantitativa/continua	Años
Diagnóstico	Enfermedad que padece cada paciente	Cualitativa	RDP+EMCS RDNP+EMCS DMREn OVCR ORVR CRSC NVC
PIO previa	Presión intraocular 30 minutos antes del procedimiento.	Cuantitativa	Milímetros de mercurio (mmHg)
PIO post	Presión intraocular 24	Cuantitativa	Milímetros de mercurio (mmHg)

Agudeza visual mejor corregida	horas antes del procedimiento. Mayor capacidad de visión	Cuantitativa	LogMAR
Complicaciones	Efectos adversos presentados después de la aplicación del medicamento	Cualitativa	Hemorragia subconjuntival PIO elevada Dolor

➤ **Estandarización de instrumentos de medición**

Presión intraocular: Tonometro de aplanación de Goldmann, marca Haag-Streit.

Biomicroscopía: Lámpara de hendidura. Cualquiera de los modelos existentes en el servicio de oftalmología del HCC.

ASPECTOS ÉTICOS

El protocolo será sometido para evaluación y aprobación por parte del comité de investigación del Centro de investigación y ciencias de la salud (CIDOCS) del Hospital civil de Culiacán y se recabará en todos los casos la firma del consentimiento informado. La investigación corresponde a una investigación con riesgo mayor que el mínimo para el paciente, según el artículo 17 de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud de nuestro país (Capítulo I, Título segundo: De los aspectos éticos de la investigación en seres humanos).

PRESUPUESTO Y PERSONAL

Se involucrará en la realización del presente protocolo a médicos residentes de primer, segundo y tercer año de Oftalmología del Hospital civil de Culiacán. Así como personal de enfermería, médicos del servicio de Patología de Hospital Civil de Culiacán y personal de trabajo social. Los costos de la intervención quirúrgica y las consultas de seguimiento correrán por parte del paciente ya que no serán costos distintos a los necesarios para una intervención de este tipo:

Aplicación intravítrea de Bevacizumab: \$ 2,100.00.

Toma de presión intraocular: incluida en el costo de la aplicación.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

<i>Actividad</i>	<i>Fecha</i>
Intervenciones	1° de Abril del 2015 al 31 de Marzo del 2016
Seguimiento de pacientes	Finaliza 1 de abril del 2016
Reporte y redacción	Agosto del 2016
Reporte final	Septiembre del 2016

Resultados

En total se realizaron 98 aplicaciones, en un total de 67 pacientes. Un total de 35 mujeres, representando un 52.2% de la muestra y 32 hombres, siendo el 47.8% de la muestra. Se obtuvo una edad promedio de 65.4 años con una desviación estándar de 12.9 años, un rango de edad de 31 a 89 años. (Ver Tabla 1 de resultados)

Los diagnósticos por los que se indicó el tratamiento antiangiogénico con bevacizumab fueron: Retinopatía diabética proliferativa con edema macular clínicamente significativo en 26 pacientes (38.8%), Retinopatía diabética no proliferativa con edema macular clínicamente significativo en 14 pacientes (20.9%), Degeneración macular relacionada a la edad húmeda en 14 pacientes (20.9%), Oclusión de la vena central de la retina en 3 pacientes (4.5%), oclusión de rama de vena de la retina en 3 pacientes (4.5%), Coriorretinopatía serosa central en 2 pacientes (4.5%), Neovascularización coroidea (No DMRE) en 2 pacientes (3%), Edema macular quístico en 2 pacientes (3%) (Ver Tabla 2 de resultados).

La presión intraocular promedio pre-aplicación fue de 13.5+-2.6 mmHg, y la post-aplicación de 13.8+-2.6 mmHg, por lo que no se encontró significancia estadística ($p=0.1810$) (Ver Tabla 3 de resultados y Gráfica 1).

La agudeza visual se midió en la última consulta antes de la aplicación y al mes posterior de la aplicación. Se observó una media de 0.763+-0.600 en escala de logMar, antes de la aplicación, en comparación de una media 0.700+-0.589, encontrándose un resultado estadísticamente significativo ($p=0.008$) (Ver Tabla 4 de resultados y Gráfica 2).

Las complicaciones que se encontraron fueron hemorragia subconjuntival en 39 eventos (39.8%), la PIO se elevó >6 mmHg en un solo paciente (1%).

Discusión

En nuestro estudio no se encontró cambio significativo en la presión intraocular antes y después de la aplicación de 2.5 mg (0.1 ml) de bevacizumab intravítreo. Esto es equiparable a los resultados que presentó Güler y colaboradores, quienes analizaron el grosor central de la córnea, la queratometría simulada, la profundidad de cámara anterior, el ángulo iridocorneal y la presión intraocular, en pacientes a quienes se les aplicó una sola dosis de 2.5 mg (0.1 ml) de bevacizumab ³⁷. En la búsqueda realizada, este fue el único estudio en el que se utilizó la misma dosis que en nuestra investigación.

Múltiples estudios, relacionan una elevación transitoria de la presión intraocular, la cual se reestablece entre los primeros 30 a 60 minutos, observándose mayor tiempo en ojos con glaucoma que en no glaucomatosos ³⁸. Tal fue lo encontrado por Lee y colaboradores ³⁴, quienes realizaron un estudio en el que analizaron los cambios a corto plazo en la presión intraocular y la presión de perfusión ocular media al inyectar bevacizumab 1.25 mg (0.05 ml) y ranibizumab 0.7 mg (0.07 ml), midiendo antes de la inyección, inmediatamente, 30 minutos, 1 día y 1 semana después, a lo que encontraron cambios significativos inmediatamente después pero reestableciéndose antes de 30 minutos, tanto en la presión intraocular como en la presión de perfusión ocular media.

Se ha observado que un mayor número de inyecciones intravítreas de anti-VEGF (0.05 ml de bevacizumab o ranibizumab), se asocia con un incremento en el riesgo de elevación de la presión intraocular de >5 mmHg en

2 visitas consecutivas en pacientes con DMREn, ya que aproximadamente el 11.6% de los pacientes tratados experimentan elevación de la presión intraocular, contra un 5.3% de los no tratados ⁴². En un estudio realizado por Agard y colaboradores ³⁹, se encontró que en promedio después de 6.7-7.1 inyecciones intravítreas, 4.6% de los pacientes tendrían una elevación de más de 25 mmHg y requerirían tratamiento médico y que en pacientes con glaucoma existe mayor prevalencia de hipertensión ocular cuando se someten a múltiples inyecciones por lo que sugieren revisión estricta durante el seguimiento. En el caso de nuestro estudio, no se incluyeron pacientes con diagnóstico previo de glaucoma o sospecha de glaucoma.

Kiddee y colaboradores ⁴⁷, realizaron mediciones de presión intraocular después de 1.25 mg (0.05 ml) de Bevacizumab o 0.5 mg (0.05 ml) de Ranibizumab, a la primera hora, primera semana, primer, tercer y sexto mes posterior a la inyección. Se observó una elevación >21 mmHg en sólo el 5.8% de los ojos en la primera hora después de la aplicación. ≥5 mmHg de elevación de la presión intraocular, se observó en el 5.8% en la primera semana, en el 5.1% al primer mes, 1.9% a los tres meses y 2.2% a los seis meses de la aplicación.

Existen autores que sugieren que la ausencia de reflujo del vítreo es el mayor predictor conocido para el aumento de la presión intraocular inmediata, sin embargo no se sabe con exactitud si a largo plazo sea de importancia ⁴⁸.

En cuanto a los datos demográficos, Kiddee ⁴⁷ observó que el edema macular diabético fue observado en el 48% de los casos, lo cual se puede comparar con nuestro estudio en el que se encontró un 59.7%. A diferencia del estudio realizado por Hollands ⁴⁹ en el que analizó que el diagnóstico más frecuente para la aplicación de Bevacizumab intravítreo fue la degeneración

macular neovascular relacionada a la edad 84.6% resultando diferente en nuestro estudio donde se presentó en un 20.9%.

Nuestro estudio cuenta con pacientes que ya han sido tratados anteriormente, lo que podría causar variabilidad con respecto a la presión intraocular previo a cualquier inyección intravítrea.

El nivel de evidencia científica no logra ser alto debido a que nuestro estudio es una serie de casos, sin embargo se logra evidenciar que el medicamento usado en nuestro hospital, para uso antiangiogénico en enfermedades oculares, resulta seguro en cuanto a complicaciones y se encuentra mejoría visual. No se puede saber en comparación a otros antiangiogénicos pero resulta útil este tipo de investigación.

Conclusión

El uso de bevacizumab, en inyección intravítrea, con una dosis de 2.5 mg (0.1 ml) es seguro para los pacientes con alguna patología retiniana en el que se observe edema macular.

Es importante saber que con este análisis, nos damos cuenta que su uso con nuestros pacientes en el Hospital Civil de Culiacán, es seguro.

Bibliografía

1. Folkman J, Klagsbrun M. Angiogenic factors. *Science* 1987; 235:442–7.
2. Ferrara, N. Vascular endothelial growth factor: basic biology and clinical applications. *Current Clinical Oncology: From Local Invasion to Metastatic Cancer* Edited by: S.P.L. Leong, DOI 10.1007/978-1-60327-087-8_2, Humana Press, a part of Springer Science+Business Media, LLC 2009
3. Senger DR, et al. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* 1983;219:983–985.
4. Leung DW, Cachianes G, Kuang WJ, Goeddel DV, Ferrara N. Vascular endothelial growth factor is a secreted angiogenic mitogen. *Science* 1989; 246:1306 –1309.
5. Keck PJ, et al. Vascular permeability factor, an endothelial cell mitogen related to PDGF. *Science* 1989; 246:1309 –1312.
6. Gerber HP, et al. VEGF is required for growth and survival in neonatal mice. *Development* 1999;126:1149–59.
7. Malik AK, et al. Redundant roles of VEGF-B and PlGF during selective VEGF-A blockade in mice. *Blood* 2006;107:550–7.
8. Holz. F. Age-Related Macular Degeneration. Second edition. Berlin, Springer; 2013.
9. Kim I, et al. Constitutive expression of VEGF, VEGFR-1, and VEGFR-2 in normal eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999;40: 2115–2121.
10. Adamis, A., Shima, D. T. The role of vascular endothelial growth factor in ocular health and disease. *Retina*. 2005; 25:111–118.
11. Stahl, A. *Anti-Angiogenic Therapy in Ophthalmology*, Essentials in Ophthalmology. Switzerland: Springer; 2016 173. DOI 10.1007/978-3-319-24097-8_11
12. Dvorak HF. Vascular permeability factor/vascular endothelial growth factor: a critical cytokine in tumor angiogenesis and a potential target for diagnosis and therapy. *J Clin Oncol* 2002;20(21):4368–80.
13. Van Wijngaarden, P., et al. Inhibitors of Ocular Neovascularization, Promises and Potential Problems, *JAMA*, 2005;293, (12) 23-30.
14. Shahsuvaryan ML. Pharmacovigilance in Intraocular Antiangiogenic Therapy. *International Journal of Ophthalmic Research* 2015; 1(1): 5-10.
15. Sarwar, S., et al. Fusion proteins: Aflibercept (VEGF Trap-Eye) Retinal Pharmacotherapeutics. *Dev Ophthalmol*. Karger, 2016;55;282-294.
16. Basile AS, et al. Population pharmacokinetics of pegaptanib in patients with neovascular, age-related macular degeneration. *J Clin Pharmacol*. 2012;52:1186–99.
17. Krohne TU, et al. Intraocular pharmacokinetics of ranibizumab following a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol*. 2012; 154;682-686.

18. Xu L, et al. Pharmacokinetics of ranibizumab in patients with neovascular age-related macular degeneration: a population approach. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2013;54:1616–24.
19. Krohne TU, et al. Intraocular pharmacokinetics of bevacizumab after a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol.* 2008;146:508–12.
20. Csaky KG, et al. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab in humans. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48: E-Abstract 4936.
21. Zhu Q, et al. Vitreous levels of bevacizumab and vascular endothelial growth factor-A in patients with choroidal neovascularization. *Ophthalmology.* 2008;115:1750–1755.
22. Mintz-Hittner HA, et al. Efficacy of intravitreal bevacizumab for stage 3+ retinopathy of prematurity. *N Engl J Med.* 2011;364(7):603–15.
23. Sankar MJ, et al. Anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs for treatment of retinopathy of prematurity. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016; 2; (CD009734).
24. Solomon SD, Lindsley K, Vedula SS, Krzystolik MG, Hawkins BS. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;8(CD005139).
25. Charbel I.P., et al. Macular telangiectasia type 2. *Prog Retin Eye Res.* 2013;34:49–77.
26. Virgili G, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;10(CD007419).
27. Martinez-Zapata MJ, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014;11(CD008721).
28. Mitry D, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013; 1; (CD009510).
29. Braithwaite T, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for macular oedema secondary to central retinal vein occlusion. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014; 5. (CD007325).
30. Pitcher JD, et al. CSCR: Diagnosis and Treatment. Published 7 July 2014. Online: <https://www.reviewofophthalmology.com/article/cscr-diagnosis-and-treatment>.
31. Gal-Or O et al. Efficacy of Subconjunctival Aflibercept Versus Bevacizumab for Prevention of Corneal Neovascularization in a Rat Model. *Cornea.* 2016 Jul;35(7):991-6.

32. Stamper, R.L., Lieberman, M.F., Drake, M.V. Becker-Shaffer's Diagnosis and Therapy of the Glaucomas. 8th edition. Mosby Elsevier. 2009.
33. George Kampougeris et al. Intraocular Pressure rise after Anti-VEGF Treatment: Prevalence, Possible Mechanisms and Correlations. Journal of Current Glaucoma Practice, January-April 2013;7(1):19-24.
34. Lee et al. Short-term changes of intraocular pressure and ocular perfusion pressure after intravitreal injection of bevacizumab or ranibizumab. BMC Ophthalmology 2016; 16:69.
35. Sari A, et al. Effects of intravitreal bevacizumab in repeated doses: an experimental study. Retina. 2009;29(9):1346-1355.
36. Sobaci et al. Effects of multiple intravitreal anti-VEGF injections on retinal nerve fiber layer and intraocular pressure: a comparative clinical study. Int J Ophthalmol, 2013; 6(2).
37. Güler et al. Short-term Effects of Intravitreal Bevacizumab on Cornea and Anterior Chamber. Current Eye Research, 2014. 1–5.
38. Kim JE, et al. Short-term intraocular pressure changes immediately after intravitreal injections of anti-vascular endothelial growth factor agents. Am J Ophthalmol. 2008;146(6):930-934.
39. Agard, E. et al. Repeated intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections can induce iatrogenic ocular hypertension especially in patients with open-angle glaucoma. Can J Ophthalmol 2015;50:127–131.
40. Lemos-Reis et al. Immediate effect of intravitreal injection of bevacizumab on intraocular pressure. Clinical Ophthalmology 2014;8 1383–1388.
41. Özkaya, A. Et al. Comparing the Effects of Three Different Intravitreal Injection Techniques on Vitreous Reflux and Intraocular Pressure. Journal of ocular pharmacology and therapeutics. 2013;29(3).
42. Hoang, Q.V. et al. Effect on Intraocular Pressure in Patients Receiving Unilateral Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Injections. Ophthalmology 2012;119:321–326.
43. Ichiyama, Y. et al. Anterior Chamber Paracentesis Might Prevent Sustained Intraocular Pressure Elevation after Intravitreal Injections of Ranibizumab for Age-Related Macular Degeneration. Ophthalmic Res 2014;52:234–238
44. Cheung MG, et al. The safety of anterior chamber paracentesis in patients with uveitis. Br J Ophthalmol 2004;88:582–583.
45. Seong HK, et al. Immediate postoperative course of IOP after IVTA and the effect of preoperative ocular massage. J Korean Ophthalmol Soc 2007;48:808–814.

46. Kim, G-N. et al. Effect of Dorzolamide/Timolol or Brinzolamide/ Timolol Prophylaxis on Intravitreal Anti-VEGF Injection-Induced Intraocular Hypertension. *Seminars in Ophthalmology*, 2013; 28(2): 61–67.
47. Kiddee W, Intraocular Pressure Changes in Non-Glaucomatous Patients Receiving Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Agents. *PLoS ONE*. 2015; 10(9): e0137833 doi:10.1371/journal.pone.0137833
48. Arıkan G, Saatci AO, Oner FH. Immediate intraocular pressure rise after intravitreal injection of ranibizumab and two doses of triamcinolone acetonide. *Int J Ophthalmol*, 2011;4(4):402-405.
49. Hollands, H., et al. Short-term intraocular pressure changes after intravitreal injection of bevacizumab *Can J Ophthalmol* 2007;42:807-11.

Anexos de los Resultados

Tabla 1. Datos demográficos

	N	%
Número de aplicaciones	98	
Pacientes	67	
Género		
F	35	52.2
M	32	47.8
Edad	65.4±12.9	
Min	31	
Max	89	

Tabla 2. Diagnósticos

Diagnóstico	N	%
RDP+EMCS	26	38.8
RDNP+EMCS	14	20.9
DMREn	14	20.9
ORVR	3	4.5
OVCR	3	4.5
CRSC	3	4.5
EMC	2	3
NVC	2	3
Total	67	100

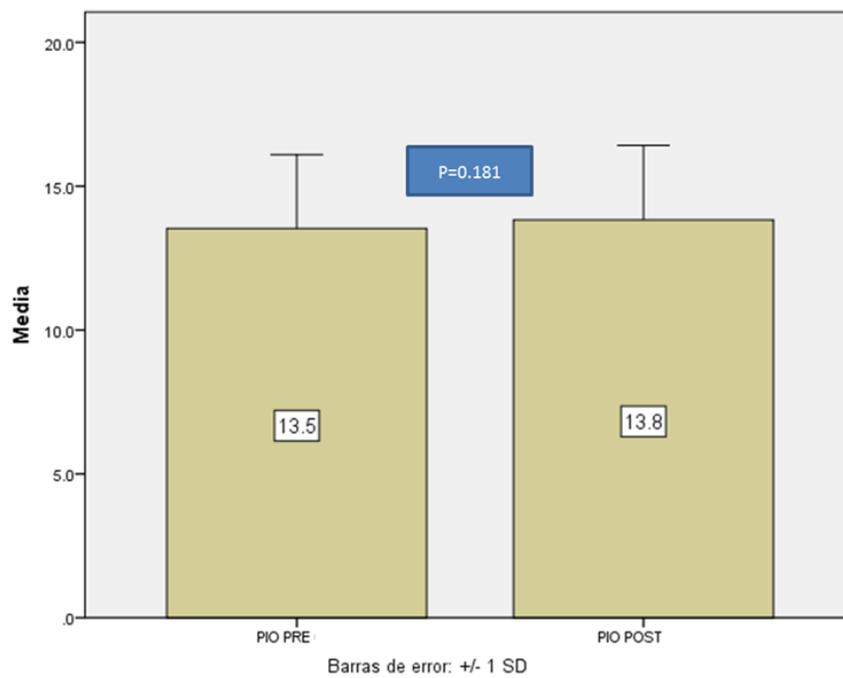
Tabla 3. Presión intraocular

	Media (mmHg)	p
PIO PRE	13.5±2.6	0.1810
PIO POST	13.8±2.6	

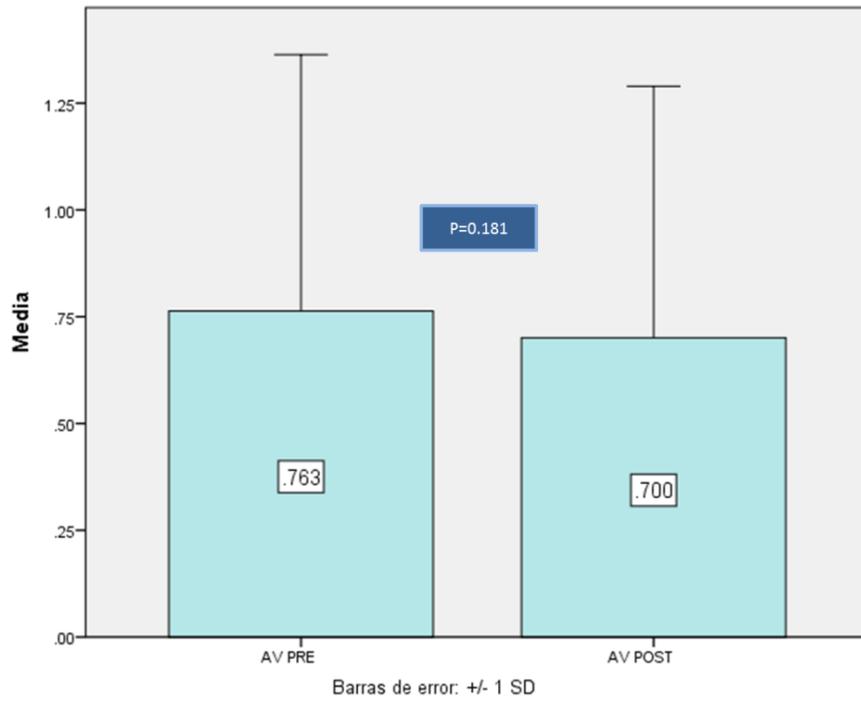
Tabla 4. Agudeza visual

	AV logMar	p
AV PRE	0.763±0.6	0.008
AV POST	0.70±0.589	

Gráfica 1. Presión intraocular.



Gráfica 2. Agudeza visual.



FORMATO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Documento de consentimiento informado para aplicación de antiangiogénico (Bevacizumab) mediante inyección intravítrea

Paciente:

.....de.....años de edad con domicilio
en.....y en calidad
de.....

(Representante legal, familiar o allegado) (Nombre y dos apellidos del paciente).

DECLARO:

Que el /la Doctor/a :.....me ha explicado que es conveniente proceder, en mi situación, al tratamiento de INYECCIÓN DE ANTIANGIOGÉNICO DE MEDICAMENTO INTRAVÍTREO.

1.-Mediante este procedimiento se pretende resolver el cuadro de edema macular por múltiples causas.

2.-El médico me ha advertido que el procedimiento requiere la administración de anestesia, sea local con o sin sedación, o excepcionalmente general.

3.- CONSIDERACIONES GENERALES

Se realiza una inyección de vía transescleral para llegar a la cavidad vítrea e inyectar el medicamento, dicho medicamento será útil para disminuir el líquido que se encuentre debajo de la retina. Se retira la aguja y la jeringa y se aplica medicamento antibiótico tópico para evitar las infecciones.

4.- RIESGOS/ COMPLICACIONES Comprendo que a pesar de la adecuada elección de la técnica y de su correcta realización pueden presentarse efectos indeseables, tanto los comunes derivados de cualquier intervención y que pueden afectar a todos los órganos y sistemas, como otros específicos del procedimiento: Infección extra e intraocular, hemorragia subconjuntival, dolor, catarata, desprendimiento de retina.

Hay otros riesgos o complicaciones derivados de la anestesia, ya sea local o general, muy importantes aunque muy poco frecuentes, pudiendo ocurrir una reacción alérgica al anestésico, coma irreversible por depresión del sistema nervioso central e, incluso, fallecimiento por fallo cardio-respiratorio (estadísticamente estas complicaciones ocurren en la proporción de uno por cada 25.000 a 1 de cada 100.000 intervenciones).

5.- El médico me ha indicado la necesidad de advertir de mis posibles alergias medicamentosas, alteraciones de la coagulación, enfermedades cardiopulmonares, existencia de prótesis, marcapasos, medicaciones actuales o de cualquier otra circunstancia. Por mi situación vital actual (diabetes, obesidad, hipertensión, anemia, edad avanzada) puede aumentar la frecuencia o la gravedad de riesgos y complicaciones como

.....

.....
.....
Por las características propias de mi proceso, estado oftalmológico previo y las relacionadas con mi calidad de piel, tiempo de evolución, causa del proceso u otras enfermedades o cirugías previas o intercurrentes puede aumentar la frecuencia de riesgos como.....
.....

....
6- ALTERNATIVAS RAZONABLE. El médico me ha explicado que para el tratamiento del edema macular existen tratamientos alternativos. En caso de no realizar la inyección intravítrea, puede permanecer igual o empeorar el edema macular, deteriorando mi calidad visual. Sin embargo también se me informó que a pesar del tratamiento puede continuar el deterioro.

7- DECLARO Que he comprendido la información recibida en un lenguaje claro y sencillo y he podido formular todas las preguntas que he considerado oportunas. Que el procedimiento descrito, es una de las indicaciones establecidas en Oftalmología para la solución de mi problema no existiendo contraindicación para su realización, siendo consciente de que no existen garantías absolutas de que el resultado de la cirugía sea el más satisfactorio, existiendo la posibilidad de fracaso. Por ello manifiesto que estoy satisfecho con la información recibida y que comprendo el alcance y los riesgos del tratamiento.

8- AUTORIZO: a que la realización del procedimiento sea filmada o fotografiada con fines didácticos o científicos, no identificando en ningún caso el nombre del paciente o de sus familiares. A que participen en la intervención, en calidad de observadores, médicos en formación o personal autorizado. A que los tejidos o muestras obtenidos en mi intervención o los datos sobre mi enfermedad podrán ser utilizados en comunicaciones científicas o proyectos de investigación o docentes. Y en tales condiciones

CONSIENTO QUE SE ME REALICE LA INYECCIÓN INTRAVÍTREA DE BEVACIZUMAB así como las maniobras u operaciones que sean necesarias durante la intervención quirúrgica

En.....a.....de.....2015

Firma del paciente, familiar o allegado

Firma del Médico