

## Cambio de grosor macular central con la administración de Bevacizumab Intravítreo

Martin Barrios Fernández, José Manuel del Cid

Facultad de Medicina. Universidad Francisco Marroquín. Hospital de Ojos y Oídos Rodolfo Robles  
Valverde.

Guatemala

Ref. UFM: 04-16

**Fecha de envío:** 08/01/2016

**Fecha de aceptación:** 11/02/2016

**Fecha de publicación:** 03/07/2017

**Citación:** Barrios, M., del Cid, M., (2017), Cambio de grosor macular central con la administración de Bevacizumab Intravítreo. *Rev. Fac. Med*, 1(23): II Época, Jul-Dic. pp. 42-48

**Tipo de revisión:** con revisión por dos pares revisores externos

**Palabras clave:** Retinopatía, bevacizumab, anti-VEGF, intravítreo

### RESUMEN:

**Antecedentes:** El bevacizumab pertenece a una familia de medicamentos que inhiben la acción de los factores endoteliales de crecimiento vascular (VEGF, por sus siglas en inglés) aprobado por la FDA para el tratamiento de varios tipos de cáncer. Es un anticuerpo monoclonal que se une a todas las isoformas del VEGF evitando que la molécula se una a su receptor y active sus vías efectoras, disminuyendo así la proliferación de nuevos vasos inestables que por medio de fugas y rupturas que causan la acumulación de líquido en el espacio subretiniano. Se ha utilizado de manera off-label para el tratamiento de las patologías proliferativas de la retina o coroides, con resultados prometedores. **Objetivo:** Determinar el efecto de la administración de 3 dosis de bevacizumab intravítreo sobre el grosor macular central medido por tomografía de coherencia óptica (OCT) después de 1 mes. Establecer una base de datos de las características epidemiológicas de los pacientes – edad, género, indicación de tratamiento, historia de diabetes e historia familiar de ceguera – y la respuesta al tratamiento con bevacizumab intravítreo. **Metodología:** Es un estudio cuasi-experimental retrospectivo de antes y después de una intervención. Se revisaron 261 expedientes clínicos para obtener los datos generales del paciente así como la medida de grosor macular central antes y 1 mes después de la administración de bevacizumab intravítreo por cualquier indicación. Los resultados luego fueron comparados utilizando la prueba T de Student para la diferencia de dos medias. **Resultados:** Al analizar a toda la población del estudio, se obtuvo una reducción de grosor macular central antes y después de la administración de bevacizumab de 19% ( $p < 0.0001$ ). Esta diferencia no se observó en todos los grupos de pacientes al compararlos según la indicación de tratamiento. **Conclusión:** Se pudo observar un cambio significativo en la reducción del grosor macular central tras la administración de 3 dosis de bevacizumab intravítreo.

**Palabras Clave:** Retinopatía, bevacizumab, anti-VEGF, intravítreo.

## Change in Central Macular Thickness after Administration of Intravitreal Bevacizumab

### ABSTRACT

**Background:** Bevacizumab belongs to a group of monoclonal antibodies that act by binding to all isoforms of vascular endothelial growth factors (VEGF) thus preventing the activation of effector pathways that lead to formation of new and unstable blood vessels in the retina. It has been used off-label for the treatment of proliferative pathologies of the retina, with promising results. **Objective:** To determine the effect of a 3 doses administration of intravitreal bevacizumab on central macular thickness measured by optical coherence tomography (OCT) 1 month after the last injection and also to establish a database of the epidemiologic characteristics of the patients and their response to treatment with intravitreal bevacizumab. **Method:** This is a quasi-experimental retrospective design of before and after an intervention. A population of 261 cases reviewed to obtain general data of each patient as well as the central macular thickness measured by OCT before and 1 month after treatment with intravitreal bevacizumab. Results were then compared using Student's T test for the difference of two means. **Results:** A reduction of 19% ( $p < 0.0001$ ) in central macular thickness measured by OCT was observed in the overall population of the study. These results did not apply to all patients when classified by indication of treatment (base pathology). **Conclusion:** Results suggest that a 3 dose treatment of intravitreal bevacizumab is effective in the reduction of mean central macular thickness measured by OCT 1 month after intervention.

**Keywords:** Retinopathy, bevacizumab, anti-VEGF, intravitreal

### INTRODUCCIÓN

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado derivado de inmunoglobulina-G que se une a todas las isoformas de VEGF previniendo su unión al receptor, causando inhibición de la activación de sus vías efectoras<sup>(2, 3)</sup>. Adicionalmente, se ha observado que disminuye la permeabilidad microvascular tan temprano como 24 horas después de su administración<sup>(3)</sup>. De estas características parte la idea de utilizarlo de manera local para el tratamiento de diversas patologías proliferativas de la retina, cuyo rasgo distintivo es la formación de nuevos vasos inestables y con permeabilidad aumentada<sup>(3)</sup>. Agentes anti-angiogénicos como el bevacizumab han revolucionado el tratamiento de las patologías oculares mediadas por VEGF en los últimos años. Esta molécula fue aprobada por la FDA para inhibir el crecimiento tumoral en ciertos tipos de cáncer. Sin embargo, se han encontrado resultados prometedores con el uso "off-label" de bevacizumab intravítreo para el tratamiento de patologías proliferativas de la retina.

Varios investigadores han puesto a prueba la terapia anti-VEGF para reducción de la neo vascularización y sus complicaciones. Un estudio retrospectivo conducido por Arévalo y colaboradores<sup>(5)</sup> demostró la eficacia de una inyección única de 1.25 mg o 2.5 mg de bevacizumab intravítreo con una mejoría anatómica y funcional en el 51.1% de 78 ojos analizados. El estudio demostró una disminución significativa en el riesgo de disminución de agudeza visual en el 96.2% de ojos con edema macular diabético tratados con

bevacizumab. Se observó que los beneficios anatómicos y funcionales aparecen durante el primer mes después de la inyección y se mantienen por un período de 6 meses.

Este estudio pretende evaluar el cambio en el grosor macular central 1 mes tras la administración de 3 dosis de bevacizumab intravítreo medido por tomografía de coherencia óptica (OCT). Este es un método no invasivo que utiliza emisiones de luz de longitud de onda relativamente larga para obtener imágenes tridimensionales de resolución micrométrica a través del principio de interferometría <sup>(6)</sup>. Se incluirá a pacientes que hayan recibido el medicamento por cualquier indicación en la clínica de Retina del Hospital de Ojos y Oídos Rodolfo Robles Valverde para evaluar de manera objetiva la efectividad del medicamento en la población descrita.

## METODOLOGÍA

El objetivo primordial del estudio fue el determinar el efecto de la administración de 3 dosis de bevacizumab intravítreo sobre el grosor macular central medido por OCT, y en forma específica el de establecer una base de datos de las características epidemiológicas de los pacientes y la respuesta al tratamiento con bevacizumab intravítreo y, determinar si existe un cambio en el grosor macular central 1 mes post administración de 3 dosis de bevacizumab intravítreo. Se realizó una comparación de datos con la prueba T de Student de las medias de grosor macular central antes y después de la administración de 3 dosis de bevacizumab intravítreo en pacientes de la clínica de retina del Hospital de Ojos y Oídos Rodolfo Robles Valverde del año 2014. La población incluida fue de todos los pacientes a los cuales se les administró al menos 3 dosis de bevacizumab intravítreo por cualquier indicación a partir del año 2014. Se calculó una muestra de 250 pacientes utilizando el programa estadístico de cálculo de muestra Raosoft®. Se incluyeron todos los pacientes de la clínica de retina del Hospital de Ojos y Oídos Rodolfo Robles Valverde a quienes se administró al menos 3 dosis de bevacizumab intravítreo por cualquier indicación durante el año 2014 y que cuenten con OCT previo y 1 mes posterior a la administración del medicamento. Se excluyeron aquellos pacientes con administración de bevacizumab intravítreo (Avastin®; Genetech; San Francisco, CA) previo a la realización de OCT basal, pacientes en quienes no se completó la administración de 3 dosis de bevacizumab intravítreo y pacientes con retinopatía de cualquier tipo adicional a la indicación para administrar bevacizumab intravítreo. Se utilizó el diseño de tipo cuasi-experimental retrospectivo de antes y después de una intervención.

**Procedimiento:** Se seleccionaron pacientes de la clínica de retina según los criterios de inclusión y exclusión. Se tomaron los datos requeridos en la hoja de recolección. Se consultó la base de datos del departamento de diagnóstico para obtener la medida de grosor macular central en el OCT previo y 1 mes posterior a la administración de bevacizumab intravítreo. Se compararon las medias del grosor macular central previo y posterior al tratamiento, utilizando la prueba T de Student pareada con un intervalo de confianza de 95%.

## RESULTADOS

La población estudiada fue de 272 pacientes, de los cuales 11 fueron excluidos debido a que no contaban con registros de OCT previos o posteriores a la aplicación de bevacizumab. La población de los 261 pacientes restantes está distribuida de la siguiente manera (Tabla 1):

**Tabla 1. Descripción y Distribución de la Población**

<i>Característica</i>	<i>Masculino</i>	<i>Femenino</i>	<i>Total</i>
<i>n (%)</i>	90 (34.5)	171 (65.5)	261 (100)
<i>Edad (min, max)</i>	63 (25, 86)	64 (24, 95)	64 (24, 95)
<i>Diabéticos (%)</i>	45 (50)	83 (48.5)	128 (49)

Al comparar las medias de grosor macular central pre y 1 mes post administración de bevacizumab intravítreo de todos los pacientes de la población, se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa de 19%, con un intervalo de confianza de 95% ( $p < 0.0001$ ) (tabla 2).

**Tabla 2. Prueba T de Student para la diferencia de dos medias en todos los pacientes de la población**

<i>Variable</i>	<i>Muestra</i>	<i>Pre (Media)</i>	<i>Post (Media)</i>	<i>t</i>	<i>p</i>
<i>GMC (<math>\mu\text{m}</math>)</i>	N = 261	459.6475	11.77778	9.92	$p < 0.0001$

GMC: Grosor macular central. Pre: Previo a la administración de bevacizumab. Post: Posterior a la administración de bevacizumab.

Al comparar la diferencia de la media del grosor macular central de los pacientes divididos por patología, observamos que el cambio no fue significativo para todos (tabla 3).

**Tabla 3. Prueba T de Student para la diferencia de dos medias en pacientes agrupados por diagnóstico.**

DMHAE: Degeneración Macular Húmeda Asociada a la Edad. EM: Edema Macular. EMCS: Edema Macular Clínicamente

Patología	n	GMC Pre ( $\mu\text{m}$ )	GMC Post ( $\mu\text{m}$ )	t	p
DMHAE	31	400.74	329.00	-5.8662	< 0.0001
EM	27	489.4444	420.3704	-1.4208	0.1673
EMCS	24	466.5417	399.0833	-2.5949	0.0162
EMD	15	512.8	439.0667	-3.7316	0.0022
EMQ	7	431.75	360.625	-2.0902	0.0749
MNV	31	445.6774	367.9355	-3.8567	0.0006
ORV	17	549.1765	434.2353	-3.7805	0.0016
OVCR	19	488.8947	358.1579	-3.8360	0.0012
RDP	83	447.1446	351.5301	-6.1742	< 0.0001

Significativo. EMD: Edema Macular Diabético. EMQ: Edema Macular Quístico. MNV: Membrana Neo vascular. ORV: Oclusión Retineana Venosa. OVCR: Oclusión de la Vena Central de la Retina. RDP: Retinopatía Diabética Proliferativa

Al comparar las medias de grosor macular antes y después en la población de diabéticos y no diabéticos, observamos que en ambos grupos la diferencia es significativa (tabla 5).

**Tabla 4. Prueba T de Student para diferencia de dos medias para pacientes agrupados por diagnóstico de Diabetes**

	n	GMC Pre (media)	GMC Post (media)	t	p
No diabéticos	133	462.5489	379.8195	-7.0657	< 0.0001
Diabéticos	128	456.6328	367.1484	-6.9557	< 0.0001

GMC Pre: Grosor macular central previo a la administración de bevacizumab. GMC Post: Grosor macular central posterior a la administración de bevacizumab

## DISCUSIÓN

Los datos obtenidos muestran una reducción estadísticamente significativa del grosor macular central en la población estudiada. Se encontró una diferencia media de 86 $\mu$ m, similar a la diferencia media observada en estudios conducidos en pacientes con degeneración macular húmeda relacionada a la edad <sup>(7)</sup> y edema macular diabético <sup>(8)</sup>, de 90 $\mu$ m y 76  $\mu$ m, respectivamente. Se identificó como la indicación más común para el tratamiento a la retinopatía diabética proliferativa (n = 83), lo que habla del mal control glicémico que llevan los pacientes diabéticos de la población estudiada. Las condiciones menos comunes, que fueron agrupadas dentro de la categoría de “otros”, no contaban con muestra suficiente para realizar análisis estadísticos.

Al analizar la diferencia del grosor macular central en pacientes agrupados según el diagnóstico, se encontró que no hubo una diferencia significativa en los pacientes con dos patologías de base: edema macular y edema macular quístico. Las razones por las que esto pudo haber ocurrido son una muestra pequeña y no significativa, o una falta de respuesta al tratamiento. Cabe aclarar que durante la recolección de datos, varios diagnósticos pudieron haber sido omitidos por traslapes de entidades clínicas o variabilidad terminológica. Por ejemplo, un paciente con edema macular (EM) secundario a obstrucción de la vena central de la retina (OVCR), solo pudo ser catalogado en una de las entidades, aunque ambas fueran indicaciones de tratamiento.

Al comparar el cambio del grosor macular central entre pacientes agrupados por su condición de diabéticos o no diabéticos, pudo determinarse que en ambos se dio una reducción estadísticamente significativa, lo que sugiere que la condición de diabético no implica un cambio en la respuesta al tratamiento.

Como conclusión del estudio, pudo observarse una disminución significativa del grosor macular central tras la aplicación de 3 dosis de bevacizumab intravítreo en la población estudiada, apoyando los resultados de la literatura consultada que muestran un beneficio en el uso de anti-VEGF intravítreo, aunque su uso oftálmico continúa como “off-label” según la FDA. Deberá realizarse estudios posteriores para correlacionar el cambio del grosor macular central con el beneficio clínico de cada paciente, y analizar las posibles complicaciones o efectos adversos para poder evaluar la relación costo-beneficio del uso de esta terapia.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Yang CS, Hung KC, Huang YM, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) and panretinal photocoagulation in the treatment of high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics : the official journal of the Association for Ocular Pharmacology and Therapeutics* 2013; 29(6): 550–555.
2. Michels S, Collet L, Larson TA, et al. Bevacizumab for ophthalmic diseases. *US Expert Review of Ophthalmology* 2007; 2(3): 369–378.
3. Arévalo J, García-Amaris R. Intravitreal Bevacizumab for Diabetic Retinopathy. *Current Diabetes Reviews* 2009; 5(1): 39-46.
4. Huang D, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991; 254 (5035): 1178–1181.
5. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113: 363–372.
6. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, et al., Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2006; 26: 999–1005.

7. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006; 113: 363–372.
8. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, et al., Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2006; 26: 999–1005

***Conflicto de intereses: No existen conflictos de intereses con terceros. Los autores declaran no tener vínculo alguno con compañías farmacéuticas productoras o comercializadoras. No hubo patrocinio alguno para efectuar el presente estudio***