

ISSSTE

Hospital Regional Lic. Adolfo López
Mateos

Universidad Nacional Autónoma de México

**BENEFICIO DEL BEVACIZUMAB EN el
TRATAMIENTO DE LA RETINOPATIA DIABETICA
PROLIFERATIVA**

PROYECTO DE TESIS QUE SE PRESENTA PARA OBTENER EL TITULO DE
LA ESPECIALIDAD DE

OFTALMOLOGIA

DR. ROBERTO DIAZ CARRASCO

ASESOR DE TESIS

DR. ENRIQUE ENG ABADIA

ABRIL DE 2007



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.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por ser los guías de mi vida.

A mis profesores por colaborar en mi formación.

A mi asesor de tesis y buen amigo.

Pero sobre todo a aquellas personas que creyeron en mí.

INDICE

- 1.Introducción
- 2.Índice
- 3.Resumen
- 4.Problema
- 5.Objetivos
- 6.Hipótesis, Hipótesis nula y hipótesis alternativa
- 7.Justificación
- 8.Material y Métodos
- 9.Resultados
- 10.Discusión
- 11.Conclusiones
- 12.Apéndice
- 13.Bibliografía

INTRODUCCION

La Diabetes Mellitus es una enfermedad metabólica muy frecuente en nuestro país

que se expresa en dos formas: Tipo 1 (Insulinodependiente) y Tipo (No insulinodependiente)

La Retinopatía Diabética (RD) es una de las complicaciones más frecuentes de la DM, se clasifica en dos tipos: No Proliferativa y Proliferativa que causa daño a nivel de la vascularidad retiniana, principalmente a nivel de los pericitos provocando un daño en la membrana basal capilar y pérdida de la inhibición de células endoteliales.

(1)

La RD Proliferativa es una de las principales causas de ceguera en nuestro país, por lo que el diagnóstico precoz y el tratamiento debe ser instaurado para modificar toda la historia natural de la enfermedad y evitar las complicaciones desastrosas para la visión del paciente.

La realización de fluorangiografía y aplicación de láser a dichos pacientes es la principal herramienta diagnóstica y terapéutica en los últimos años.

Actualmente existen medicamentos antiangiogénicos complementarios aplicados intravítreo para mejorar la respuesta del láser, aún no existen estudios a largo plazo respecto a dichos medicamentos intravítreos, pero los beneficios a corto plazo son muy exitos en la historia natural de dicha enfermedad y agudeza visual.

Los medicamentos antiangiogénicos tienen la propiedad de, como su nombre lo dice, inhibir la producción de nuevos vasos sanguíneos en condiciones

fisiológicas o patológicas.

Existe un exceso de producción angiogénica en enfermedades como Cáncer, Retinopatía Diabética Proliferativa, Artritis Reumatoide y Psoriasis.

La Angiogénesis se regula por el equilibrio entre factores proangiogénicos [Factor de crecimiento endotelial vascular(FCEV),factor de permeabilidad vascular (FPV),Timidita fosforilasa] y elementos antiangiogénicos (Angiostatina y endostatina,factor plaquetario 4,s-FCEVr) (2)

La familia del FCEV se divide en: FCEV-A, FCEV-B, FCEV-C, FCEV-D, FCEV-E, FCEV-F y factor de crecimiento placentario. FCEV-A es la mejor estudiada y se encarga de regular la neovascularización ocular, la expresión de su gen ,que codifica para seis isoformas (121,145,165,283,289,206), es regulada por varios estímulos, pero el principal es la hipoxia.La isoforma 165 del FCEV parece ser el encargado de la neovascularización patológica de la retina. (3) (4)

Niveles elevados de VEGF-A en la retina es asociado con desarrollo de Edema Macular en pacientes Diabéticos, oclusión venosa y uveítis.Se ha visto que la inflamación juega un papel importante en la patogénesis de la neovascularización en la DMRE y RD.

Existen en el mercado una gran variedad de medicamentos antiangiogénicos, pero muy pocos de uso intraocular y aprobados por la FDA, entre ellos tenemos a:

Pegaptanib sódico que es un aptámero, diseñado para unirse y bloquear a la isoforma 165 del FCEV. Es el primer tratamiento antiangiogénico aprobado por la FDA en 2004.

Ranibizumab es un fragmento FAB pequeño humanizado derivado del

bevacizumab, se une a todas las isoformas del FCEV.

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que actúa sobre todas las isoformas del FCEV aprobado por la FDA para el tratamiento del Cáncer colorrectal por vía sistémica.(3) (5)

RESUMEN

Objetivo: Evaluar los beneficios terapéuticos del Bevacizumab en pacientes con Retinopatía Diabética Proliferativa sin tratamiento con láser previo, sin sustituir el láser.

Métodos: El estudio comprende 40 ojos de pacientes con Retinopatía diabética proliferativa sin tratamiento con láser, de los cuales a 10 se les aplica láser y bevacizumab intravítreo, a 10 se les aplica láser con estudio fluorangiográfico de control antes del tratamiento y al mes, 3 meses y 6 meses después del tratamiento, 11 mujeres y 12 hombres. Se incluyeron aquellos pacientes que no tenían insuficiencia renal y problemas cardíacos, medios transparentes y sin tejido fibrogliar.

Resultados: En los 20 ojos con tratamiento con láser y bevacizumab la proliferación desapareció, el Edema Macular disminuyó notoriamente en el estudio fluorangiográfico, mejoraron 1 o 2 líneas la agudeza visual al mes del tratamiento sin requerir una nueva sesión de láser, 9 no tuvieron proliferación con el láser. A 14 con tratamiento con láser y bevacizumab, en el mes 3, no tenían proliferación, 10 de los que se les aplicó láser no tuvieron proliferación en el mismo mes. 10 no tuvieron proliferación al mes 6 tratados con láser y bevacizumab, 12 con tratamiento con láser no tuvieron proliferación, no hubo complicaciones.

Conclusión: La aplicación de Láser y bevacizumab en pacientes con Retinopatía Diabética Proliferativa es una muy buena opción de tratamiento y beneficia al paciente en su visión y controla la evolución de dicha enfermedad, además, sólo es necesario una sola aplicación de láser en la mayoría

de los pacientes durante los primeros 3 meses, pero aún no es muy claro si se requiriera una nueva aplicación de dicho medicamento y a que tiempo debe hacerse.

Palabras clave:Factor de crecimiento endotelial vascular, bevacizumab, retinopatía diabética proliferativa.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Beneficio del Avastin (Bevacizumab) intravítreo en pacientes con retinopatía diabética proliferativa, ya que el paciente no ha respondido adecuadamente al tratamiento con laser únicamente en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos de Abril a Octubre de 2006.

OBJETIVOS

Primario:

Determinar los beneficios del Avastin en el tratamiento de la retinopatía diabética proliferativa, ya que los pacientes con dicha enfermedad y tratamiento únicamente con panfotocoagulación no han respondido satisfactoriamente.

Secundario:

Determinar el grado de variación de la enfermedad para ver el grado de beneficio del tratamiento con Avastin.

HIPOTESIS

Si el Avastin intravítreo mejora la evolución de la retinopatía diabética proliferativa, entonces los beneficios son mayores que únicamente con la panfotocoagulación.

HIPOTESIS NULA

Si el Avastin intravítreo mejora la evolución de la retinopatía diabética proliferativa, entonces los beneficios no son mayores que únicamente con la panfotocoagulación.

HIPOTESIS ALTERNA

Si el Avastin intravítreo no mejora el curso de la retinopatía diabética proliferativa, entonces no existe beneficio si se aplica o no.

JUSTIFICACION

Se ha visto que a pesar del tratamiento de primera línea que es la panfotocoagulación en pacientes con retinopatía diabética proliferativa, este no es suficiente y el organismo del paciente no responde adecuadamente, por lo que al agregársele al tratamiento de 1 dosis intravítrea de un antiangiogénico, en este caso Avastin (Bevacizumab), mejora notoriamente el curso de la enfermedad, aunque como sabemos la clave de todo es el control de la glucemia basal.

MATERIAL Y METODOS

Este estudio comprende 40 ojos de 23 pacientes a los que se les diagnosticó Retinopatía Diabética Proliferativa sin tratamiento previo con láser, teniendo 6 meses de seguimiento con fluorangiografía previa al tratamiento, al mes 3 y 6 meses del mismo. 20 pacientes fueron tratados únicamente con láser y los otros 20 se les aplicó láser y una inyección intravítrea de bevacizumab. Se realizó exploración oftalmológica completa que incluyó historia clínica completa, agudeza visual, biomicroscopía, toma de presión intraocular (PIO), Oftalmoscopia indirecta y fluorangiografía, teniendo como criterio de inclusión aquellos pacientes con Retinopatía diabética proliferativa, sin tratamiento previo con láser, medios transparentes, sin Insuficiencia renal o problemas cardiovasculares, que no tuvieran tejido fibrovascular en alguna parte de la retina y que aceptaron los riesgos que pudieran presentarse firmando una carta de consentimiento informado (endoftalmitis, hipertensión ocular y desprendimiento de retina).

Se excluyó a aquellos pacientes que no cumplieran con los criterios de inclusión.

Se revisaron 11 mujeres (47.82%) y 12 hombres (52.17%). Con un promedio de edad de 56 años y un rango de 36 a 74 años.

Aplicándose una inyección de bevacizumab 2.5mg/0.1cc de acuerdo con las recomendaciones de las guías de manejo de inyección intravítrea y se dio

tratamiento profiláctico con timolol y moxifloxacino por una semana,
recomendando a cada paciente acudir en cualquier momento que ellos notaran
disminución de la agudeza visual o dolor.

RESULTADOS

Los 20 ojos (100%) que se les aplicó láser y bevacizumab no tenían algún dato de proliferación en la fluorangiografía de control del primer mes, mejoraron de 1 a 2 líneas de visión sin presencia de alguna molestia. A los 20 ojos que sólo se les aplicó láser en 11 (55%) de ellos aún persistía la proliferación y los otros 9 (45%) ya no la tenían, sin mejoría en la agudeza visual.

A los 3 meses de los 20 ojos que se les aplicó láser y bevacizumab 14 de ellos no había datos de proliferación y la agudeza visual permanecía igual, los 6 restantes tenían nuevamente datos de proliferación. 10 de los que sólo se les aplicó láser ya no tenían proliferación y los otros 10 aún la tenían.

A los 6 meses 10 de los que se les aplicó láser y bevacizumab aún continuaban sin datos de proliferación pero los otros 10 nuevamente tenían neovasos, a 12 de los que sólo se les aplicó láser permanecían ya sin proliferación pero 8 de ellos aún la tenían.

DISCUSIÓN

El bevacizumab es un antiangiogénico usado en el tratamiento de cáncer de colón, dentro de la Oftalmología juega un papel como medicamento “off label” (fuera de etiqueta), actualmente en el mercado ya se cuenta con un antiangiogénico para uso oftalmológico (ranibizumab), pero los resultados más espectaculares se siguen viendo con la aplicación del bevacizumab, así como el menor costo y mayor beneficio para la mayoría de la población que no pueden costear la aplicación del ranibizumab, no existen estudios a largo plazo que nos den alguna respuesta fidedigna sobre qué efectos secundarios o margen de seguridad tiene dicho medicamento, pero a corto plazo es un medicamento seguro para su uso intravítreo.

CONCLUSIONES

La terapia con láser sigue siendo el tratamiento de primera elección en la Retinopatía diabética proliferativa. Actualmente existen medicamentos que mejoran la respuesta a dicho tratamiento evitando más de dos sesiones con láser y mejorando la agudeza visual.

Cabe mencionar que aún queda mucho por saber sobre los antiangiogénicos pero le brinda una gran expectativa al paciente para mejorar en el pronóstico de su patología, no obstante, el control de la glucemia es el principal factor para determinar en la mayoría de los casos el curso de la Retinopatía diabética. La vida media del bevacizumab intravítreo es de 8 a 12 semanas, aún no queda establecido con que intervalo de tiempo se debe aplicar, por lo que probablemente sería a dosis-respuesta.

Un adecuado control metabólico es un factor determinante en la respuesta al tratamiento con laser o bien con antiangiogénico.

El tratamiento únicamente con laser mostro una mejor respuesta a largo plazo que la terapia con antiangiogénico.

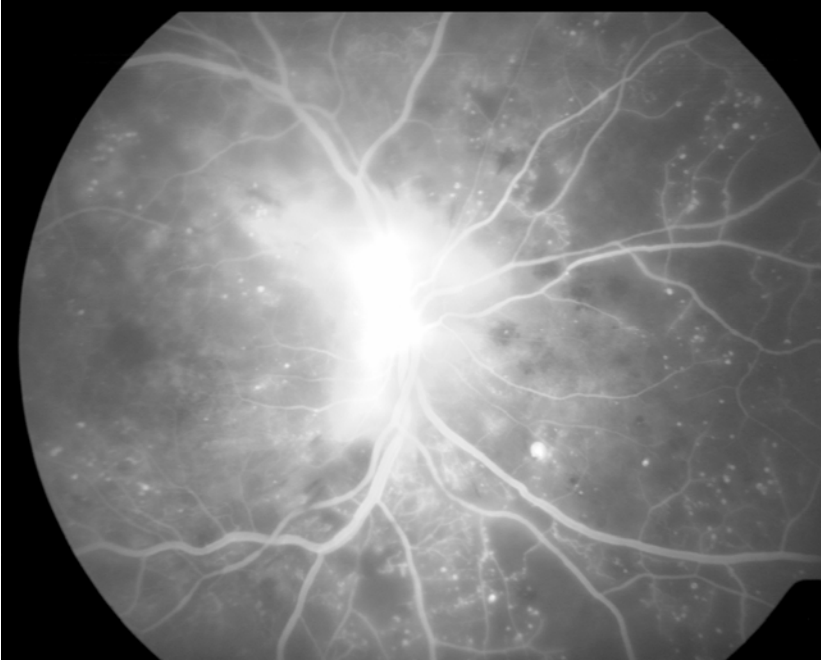
Con todo esto surgen dos preguntas:

¿Qué papel juegan los antiangiogénicos en el tratamiento de la RD proliferativa?

Y en el futuro ¿Qué papel jugará la terapia con láser en el tratamiento de la RD proliferativa?

FIGURA 1

A



B

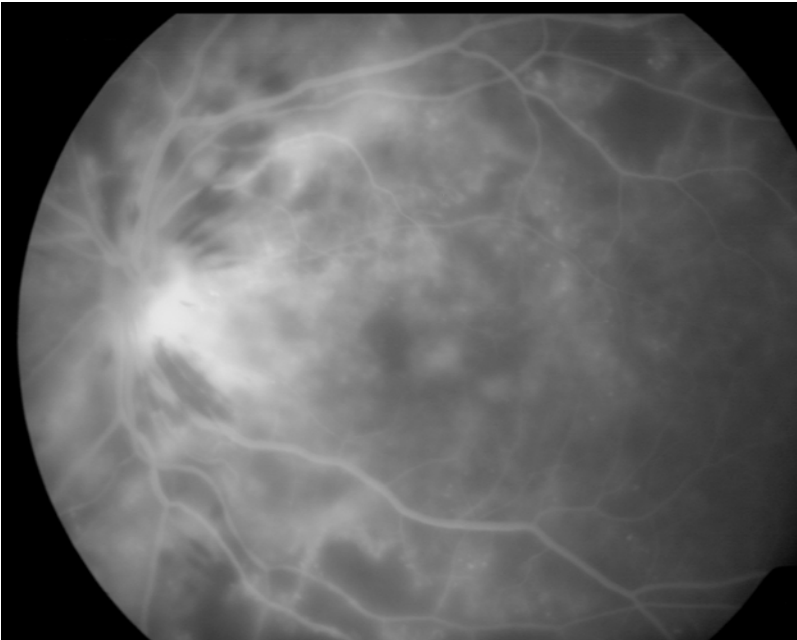
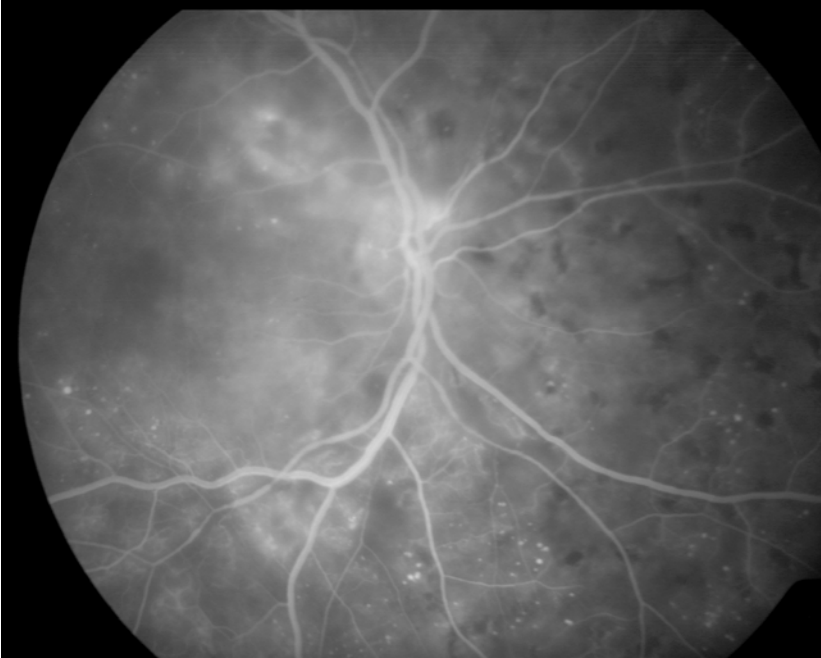


FIGURA 1

C



D

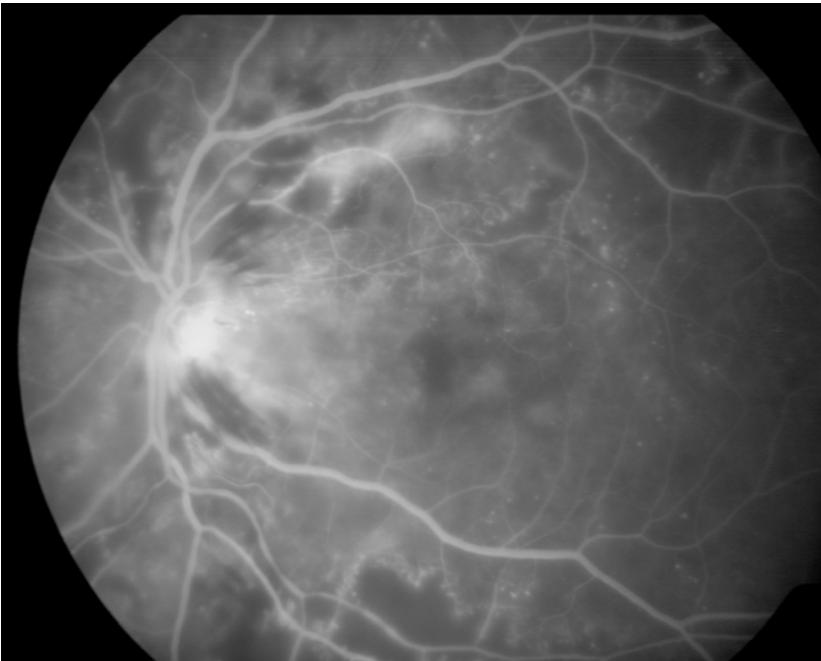
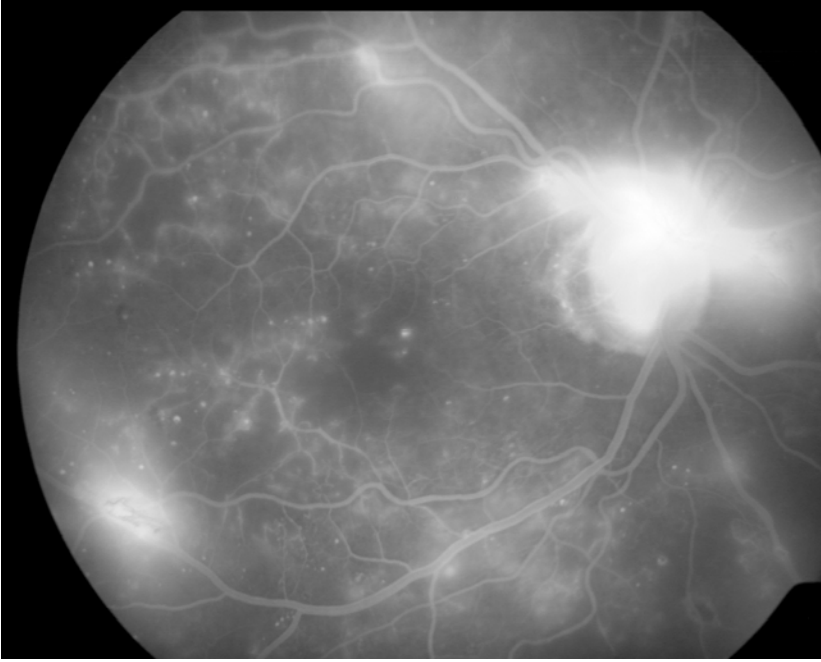


Figura 2

A. Existe hiperfluorescencia en el disco y arcada temporal inferior. B. Se observa hiperfluorescencia en arcada temporal superior e inferior y peripapilar. C. a los tres meses de la aplicación del láser persiste la hiperfluorescencia aunque en menor grado. D. Ya no existe hiperfluorescencia después de 3 meses de la aplicación de bevacizumab y láser.

FIGURA 2
A



B

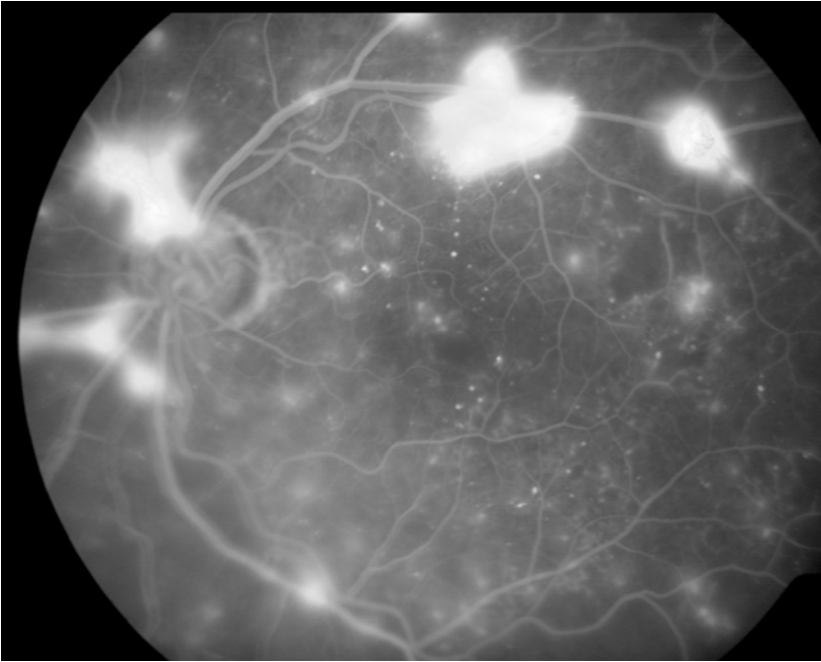


FIGURA 2
C



D

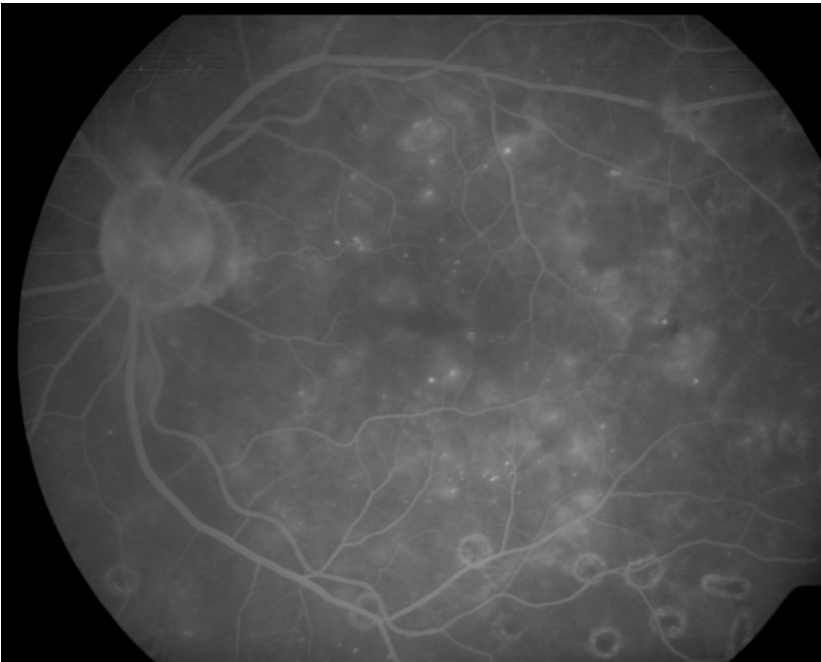
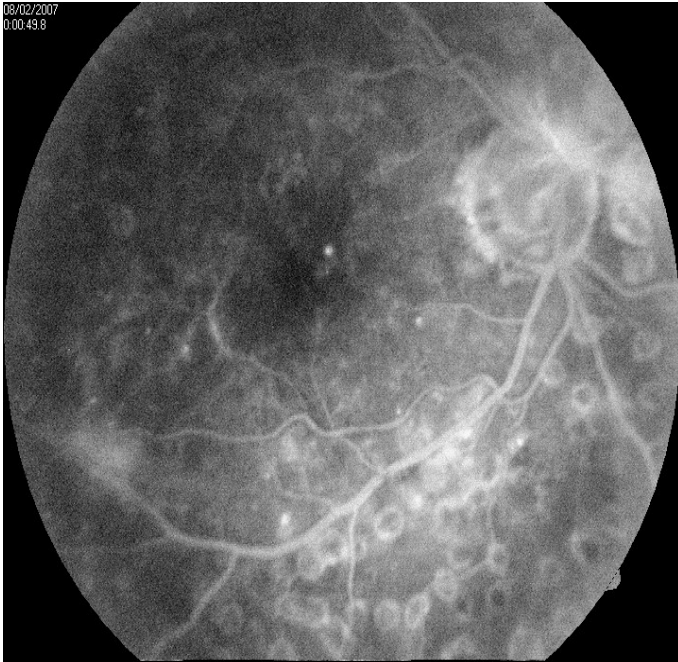


FIGURA 2
D



E

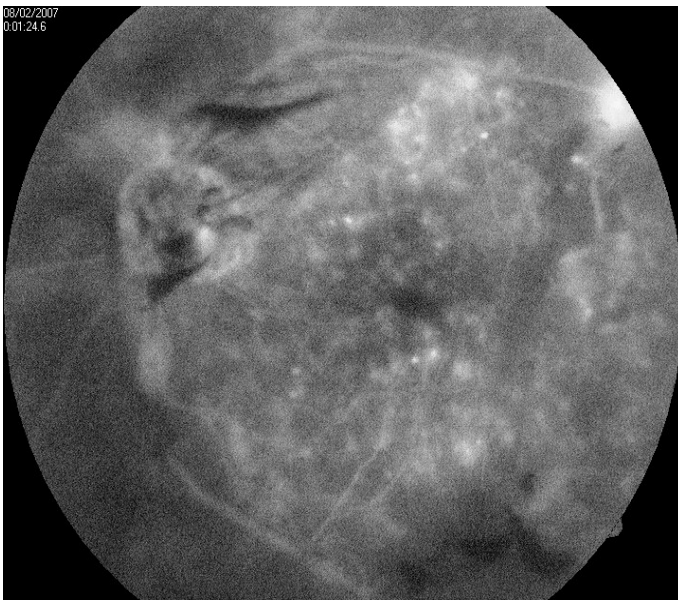
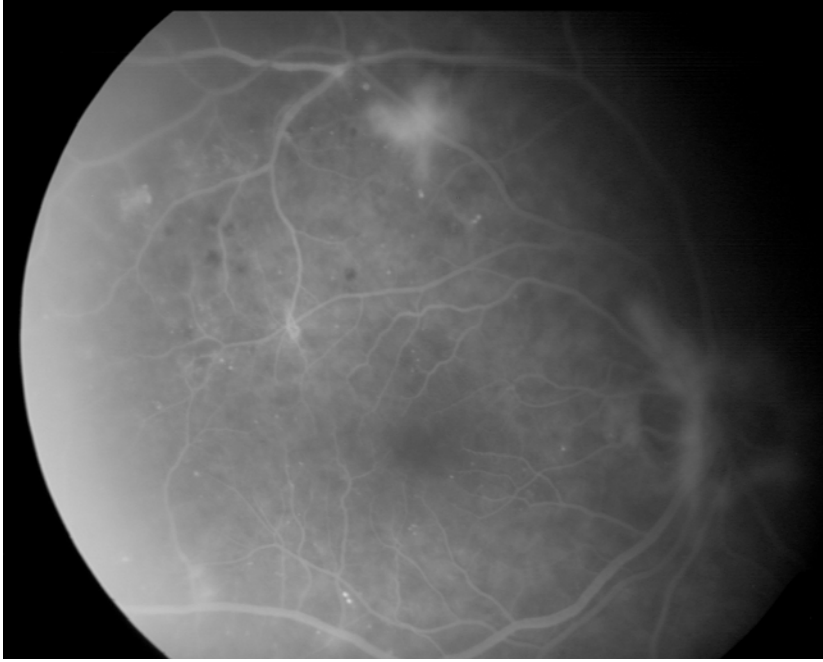


Figura 2

A. Existe hiperfluorescencia en el disco y arcada temporal inferior. B. Se observa hiperfluorescencia en arcada temporal superior e inferior y peripapilar. C. a los tres meses de la aplicación del láser persiste la hiperfluorescencia aunque en menor grado. D. Ya no existe hiperfluorescencia después de 3 meses de la aplicación de bevacizumab y láser. E y F. A los 8 meses el paciente persiste con zonas de hiperfluorescencia ya que se encuentra con muy mal control metabólico, a pesar del tratamiento.

FIGURA 3
A



B

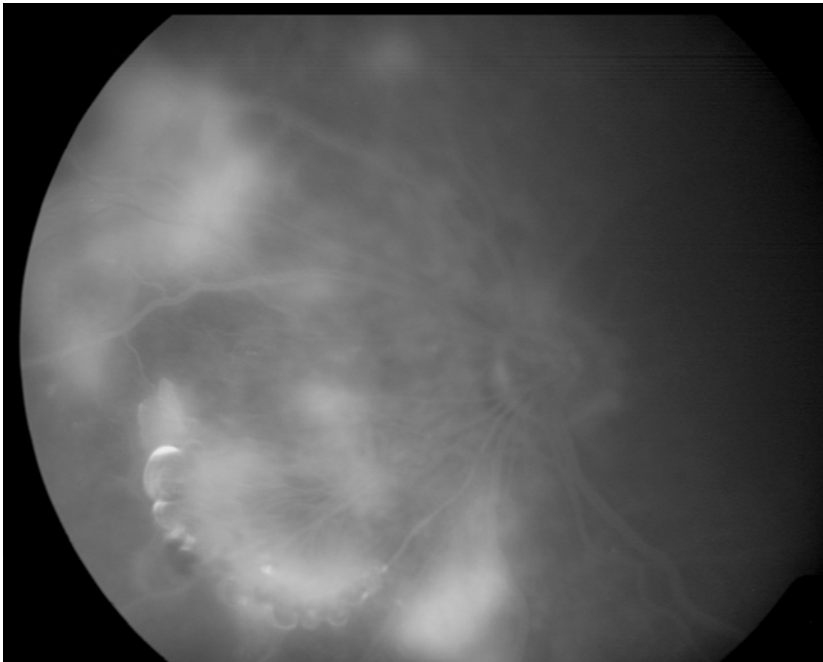
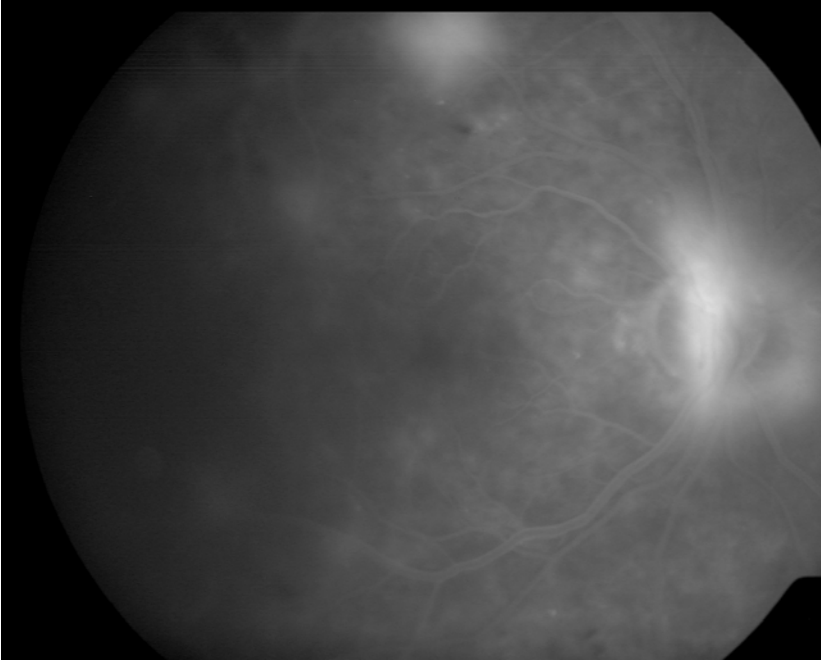


FIGURA 3

C



D

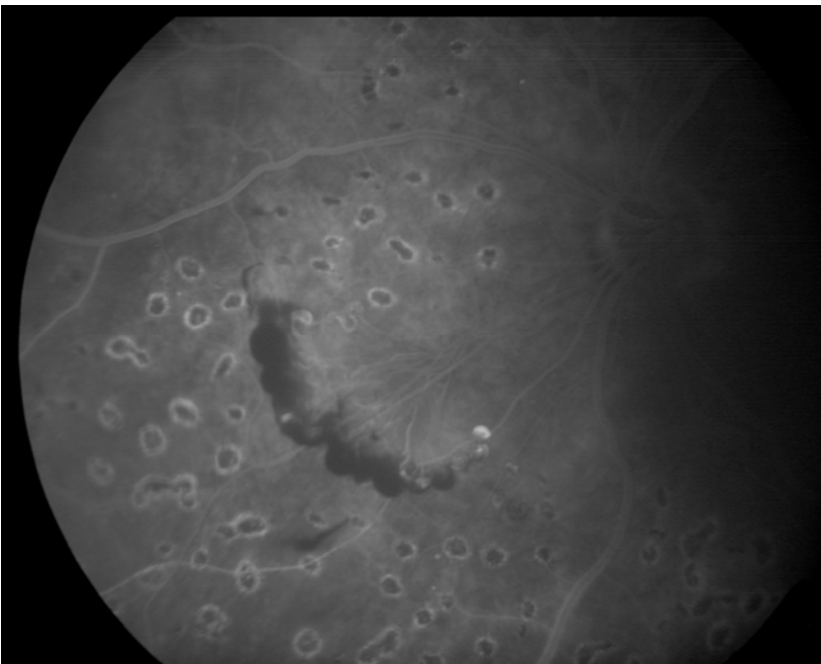
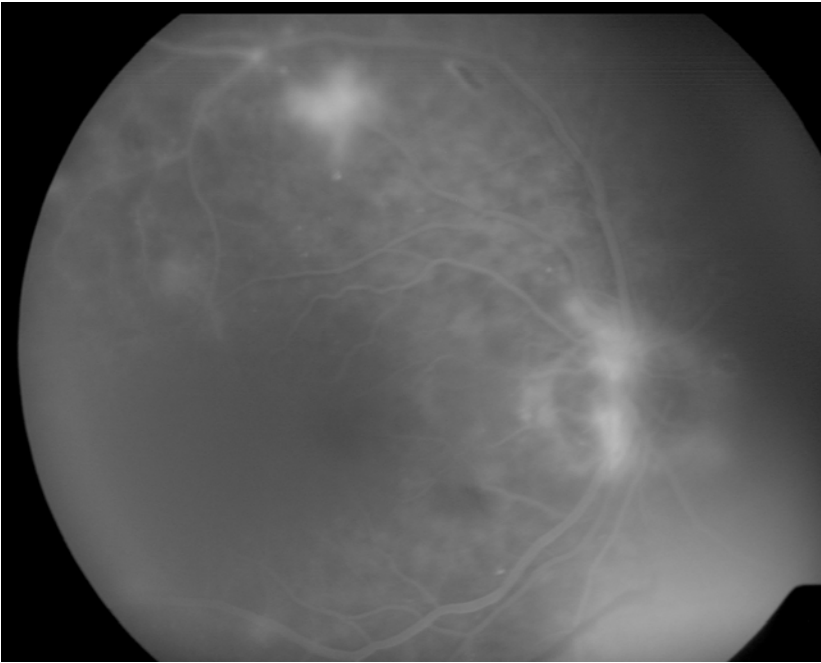


FIGURA 3

E



F

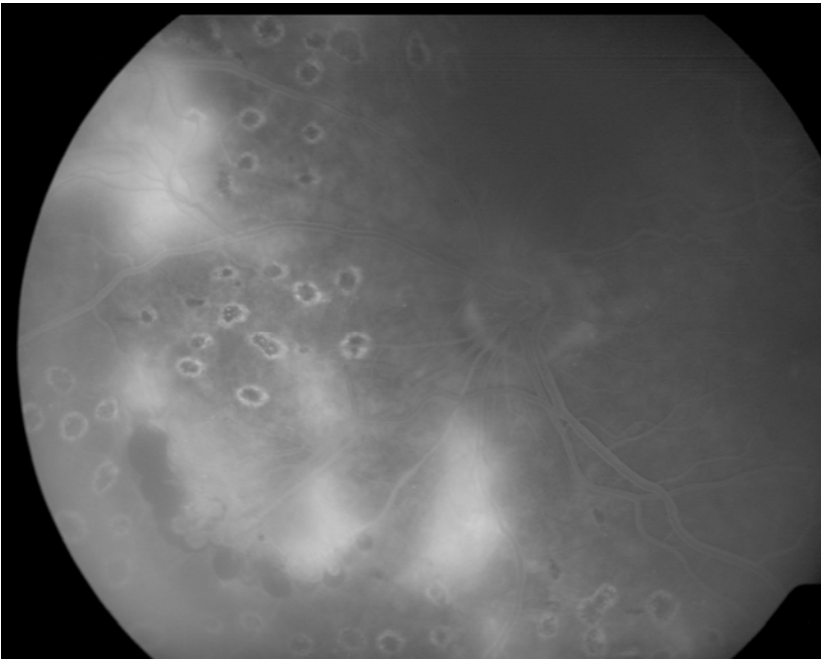
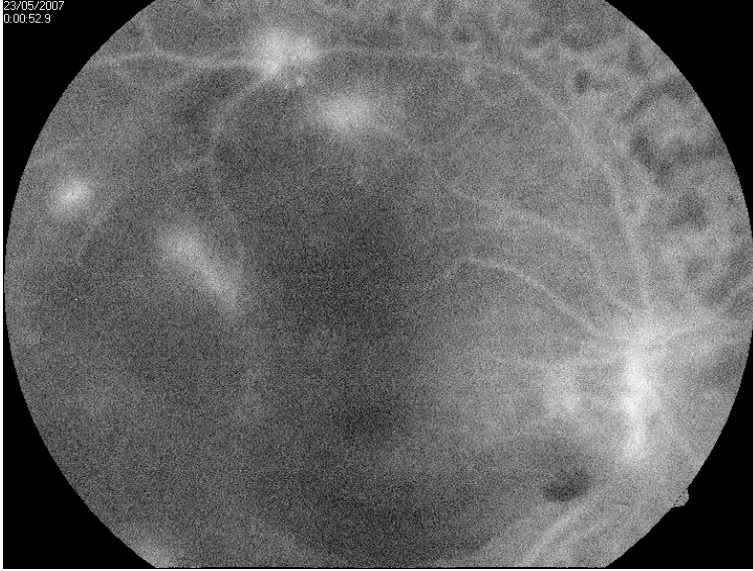


FIGURA 3

G



H

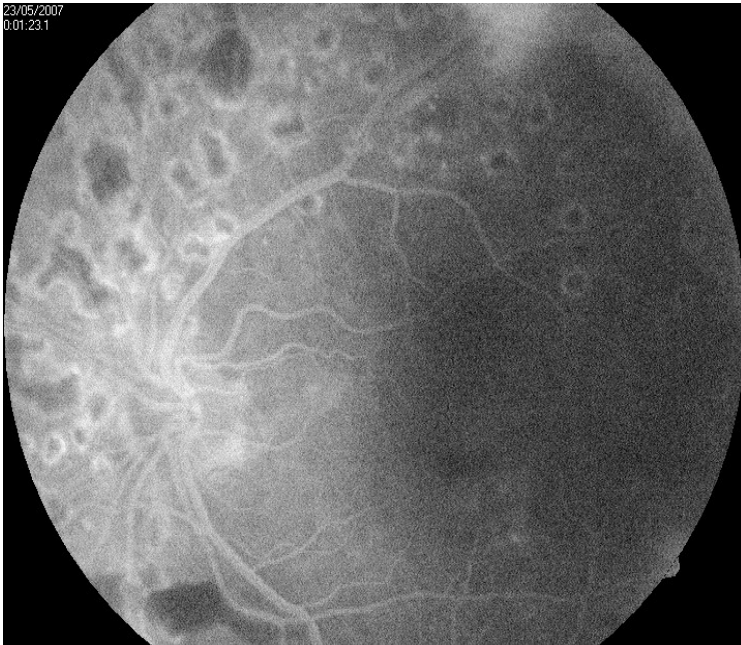
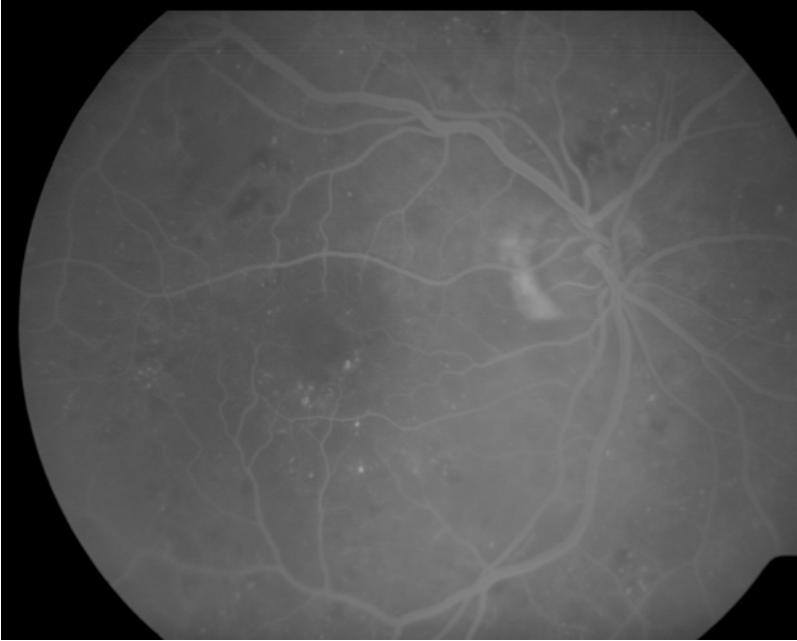


Figura 3

A. Se muestra hiperfluorescencia a nivel del disco y en arcada temporal superior. B. existe una zona de hiperfluorescencia marcada a nivel de las arcadas nasales y hemorragia. C. Después del mes de aplicación de láser aún se observa hiperfluorescencia en la arcada temporal y disco. D. No se observa ninguna zona de hiperfluorescencia al mes de aplicación de láser y bevacizumab. E. A los 3 meses se observa aún la hiperfluorescencia después de una segunda aplicación de láser. F. Reaparece la hiperfluorescencia en las arcadas nasales después de 3 meses. G y H. Después de de 1 año el paciente aún persiste con hiperfluorescencia y hemorragia ya que se encuentra en mal control de la glucemia .

FIGURA 4

A



B

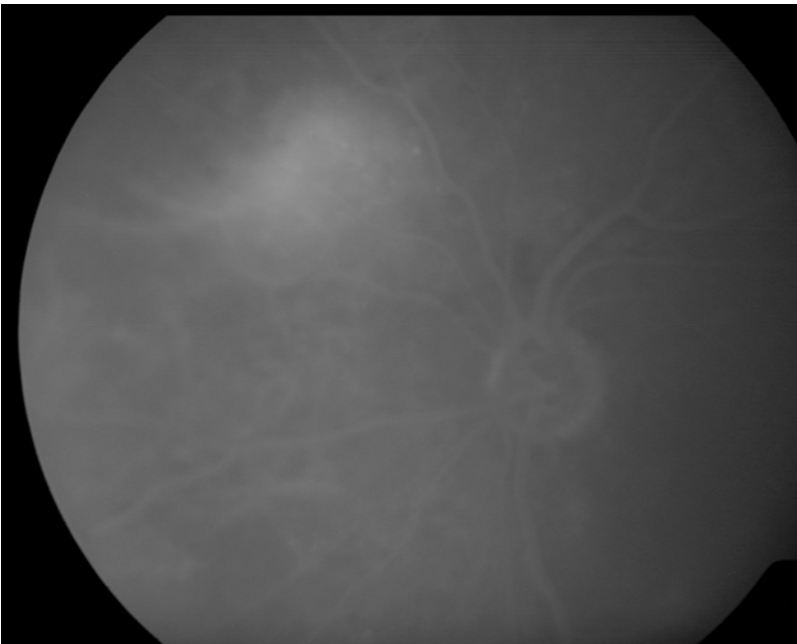
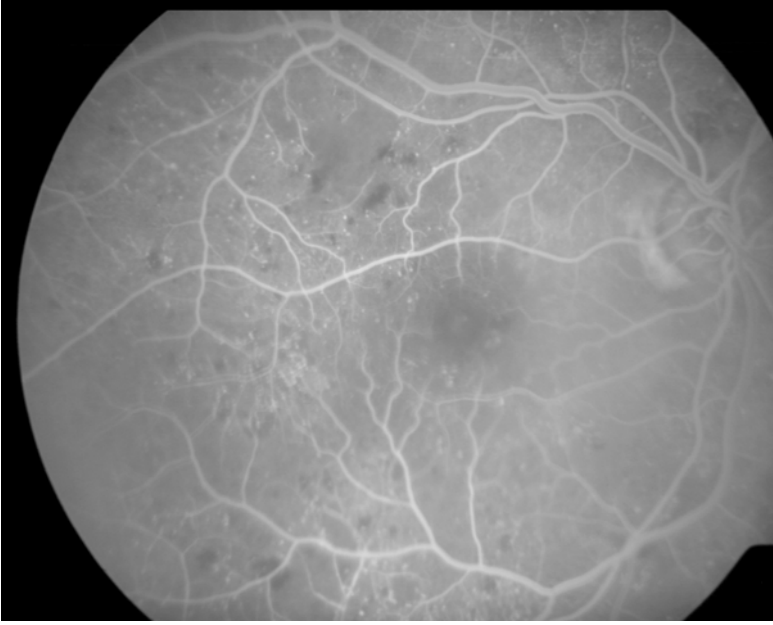


FIGURA 4
C



|

D

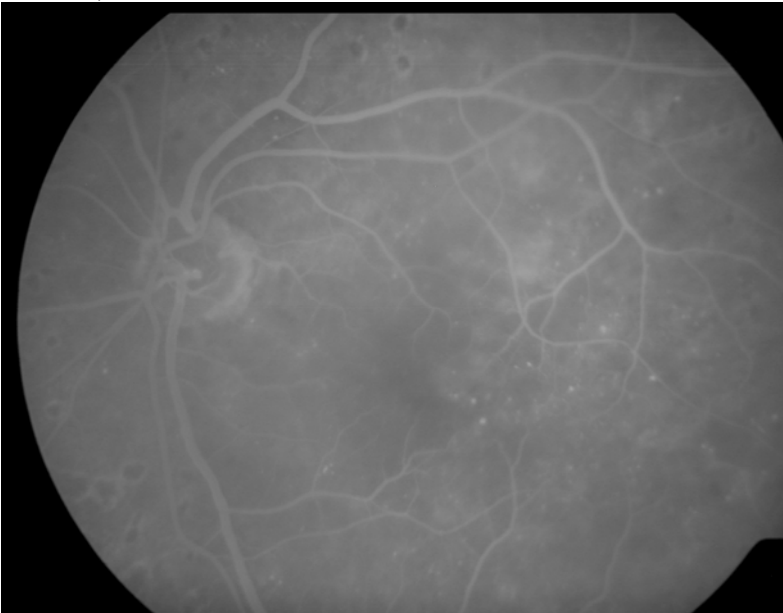
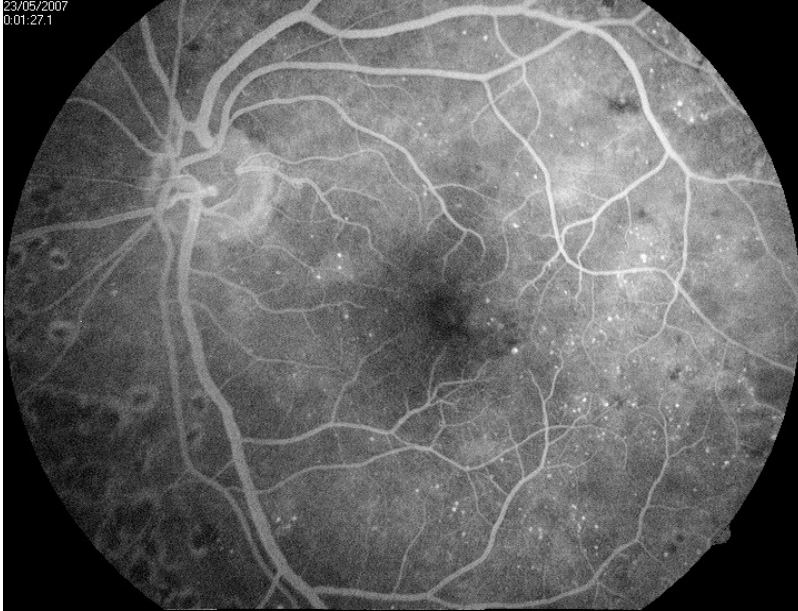


FIGURA 4
E



F

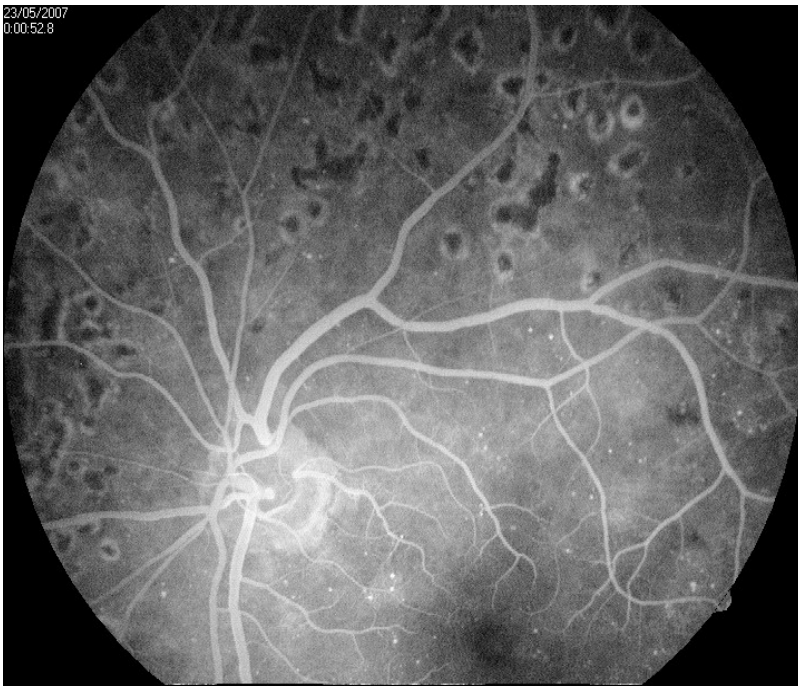


Figura 4

A. No muestra hiperfluorescencia. B. Existe una zona de hiperfluorescencia. C. Persiste después del 3 meses sin hiperfluorescencia. D. No existe ya una zona de hiperfluorescencia después del tratamiento. E y F. Después de 1 año de control aún persiste sin zonas de hiperfluorescencia, cabe mencionar que la paciente se encuentra en adecuado control metabólico.

BIBLIOGRAFIA

1. Retina Diagnóstico y Tratamiento.

Hugo Quiroz Mercado, Daniel Ochoa, Virgilio Morales Cantón, José Dalma Weiszhausz, Juan M. Jiménez Sierra
Segunda edición
Mc Graw Hill
Pg:323-337

2. Ferrara N. **Role of vascular endothelial growth factor in physiologic and pathologic angiogenesis: therapeutic implications. [Review] [34 refs]** [Journal Article. Review] *Seminars in Oncology*. 29(6 Suppl 16):10-4, 2002 Dec.
3. Middleton G. Lapka DV. **Bevacizumab (Avastin).** [Journal Article] *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 8(6):666-9, 2004 Dec.
4. Ratner M. **Genentech discloses safety concerns over Avastin.** [News] *Nature Biotechnology*. 22(10):1198, 2004 Oct.
5. Venkatraman AS. **Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study.** [Case Reports. Clinical Trial. Journal Article] *Ophthalmology*. 112(6):1035-47, 2005 Jun.
6. Ellis LM. **Bevacizumab. [Review] [13 refs]** [Journal Article. Review] *Nature Reviews. Drug Discovery. Suppl:S8-9, 2005 May.*
7. Ellis LM. **Bevacizumab. [Review] [13 refs]** [Journal Article. Review] *Nature Reviews. Drug Discovery. Suppl:S8-9, 2005 May.*
8. Rosenfeld PJ. Moshfeghi AA. Puliafito CA. **Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration.[see comment].** [Case Reports. Journal Article] *Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging*. 36(4):331-5, 2005 Jul-Aug.
9. Rosenfeld PJ. Moshfeghi AA. Puliafito CA. **Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration.[see comment].** [Case Reports. Journal Article] *Ophthalmic Surgery, Lasers & Imaging*. 36(4):331-5, 2005 Jul-Aug.
10. A. Soff G. **Update on angiogenesis inhibitors. [Review] [43 refs]** [Journal Article. Review] *Current Opinion in Oncology*. 17(6):578-83, 2005 Nov.