



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS AVANZADOS Y POSTGRADO
SEDE ARAGUA



**EFICACIA DEL BEVACIZUMAB SEGÚN EL TIEMPO TRANSCURRIDO
DESDE EL FRACCIONAMIENTO DE LA AMPOLLA Y EL MOMENTO DE SU
INYECCIÓN INTRAVÍTREA PARA EL TRATAMIENTO DEL EDEMA
MACULAR DE CUALQUIER ETIOLOGÍA.**

**Autor: Viviana M. Cantero H.
C.I: 17.274.301**

MARACAY, ABRIL DE 2016.



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS AVANZADOS Y
POSTGRADO
SEDE ARAGUA



**EFICACIA DEL BEVACIZUMAB SEGÚN EL TIEMPO TRANSCURRIDO
DESDE EL FRACCIONAMIENTO DE LA AMPOLLA Y EL MOMENTO DE SU
INYECCIÓN INTRAVÍTREA PARA EL TRATAMIENTO DEL EDEMA
MACULAR DE CUALQUIER ETIOLOGÍA.**

**Trabajo Especial de Investigación que se presenta para optar al
Título de Especialista en Oftalmología.**

**Autor: Viviana M. Cantero H.
C.I: 17.274.301**

MARACAY, ABRIL DE 2016.



UNIVERSIDAD DE CARABOBO
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DIRECCIÓN DE ESTUDIOS AVANZADOS Y
POSTGRADO
SEDE ARAGUA



**EFICACIA DEL BEVACIZUMAB SEGÚN EL TIEMPO TRANSCURRIDO
DESDE EL FRACCIONAMIENTO DE LA AMPOLLA Y EL MOMENTO DE SU
INYECCIÓN INTRAVÍTREA PARA EL TRATAMIENTO DEL EDEMA
MACULAR DE CUALQUIER ETIOLOGÍA.**

**Trabajo Especial de Investigación que se presenta para optar al
Título de Especialista en Oftalmología.**

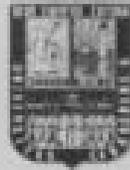
**Autor: Viviana M. Cantero H.
Tutor: Luis F. Rivero C.**

MARACAY, ABRIL DE 2016.

Facultad de Ciencias de la Salud



Dirección de Asuntos Estudiantiles



UNIVERSIDAD DE CARABOBO

ACTA DE DISCUSIÓN TRABAJO DE ESPECIALIZACIÓN

En atención a lo dispuesto en los Artículos 127, 128, 137, 138 y 139 del Reglamento de Estudios de Postgrado de la Universidad de Carabobo, quienes suscribimos como Jurado designado por el Consejo de Postgrado de la Facultad de Ciencias de la Salud, de acuerdo a lo previsto en el Artículo 29 literal "N" del citado Reglamento, para estudiar el Trabajo de Especialización titulado:

"EFICACIA DEL BEVACIZUMAB SEGÚN EL TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE EL FRACCIONAMIENTO DE LA AMPOLLA Y EL MOMENTO DE SU INYECCIÓN INTRAVÍTREA PARA EL TRATAMIENTO DEL EDEMA MACULAR DE CUALQUIER ETIOLOGÍA"

Presentado para optar al grado de **ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGÍA** por el (la) aspirante:

CANTERO HUAMANI VIVIANA MARÍA

C.I 17.274.301

Tutor del trabajo de grado: **Rivero Luis**, C.I.: 6.818.944

Habiendo examinado el trabajo de especialización presentado, decidimos que el mismo está

APROBADO

En Maracay, a los quince días del mes de abril del año dos mil dieciséis.

Prof. Victor Montero
C.I: 7.269.618

Prof. Eduardo Arango
C.I: 5.688.621

Prof. Naty Torres
C.I: 16.436.596

DEDICATORIA

A Dios y a todos los pacientes que Él puso en mis manos a lo largo de estos tres años, a esos que me esperaron largos ratos mientras yo adquiría conocimientos y destreza, y que de alguna forma me enseñaron a ser paciente a mí también, fueron mi escuela y espero que siempre lo sean, que mantengan viva la llama de la curiosidad y las ganas de aprender día a día, y soñar con ser mejor noche a noche.

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por los valores que me enseñaron y que lo son todo en una sociedad como la actual, por su amor y comprensión. A mi tutor: Dr. Luis Rivero por su paciencia, dedicación y exigencia durante sus clases y tutorías, por mostrarnos que al final no importa el esfuerzo si no los resultados. A mi madrina de promoción: Dra. Patricia Sué, por sus consejos, amistad y ejemplo de altruismo. A las licenciadas Reina, René, Omaira, Liz, Ana, Migdalia, Vivina y Wilmar, por regalarme su buena voluntad y sonrisas oportunas. A Henry Castro y Josefina Paredes por su constante ejemplo de trabajo, responsabilidad y puntualidad. Por último a mis hermanos residentes del postgrado de oftalmología, Patricia, Grecher, Lida y José Manuel, por ser las columnas en las que me apoyé en los buenos y malos momentos, porque sus sonrisas fueron siempre contagiosas y sus miradas alentadoras.

“Todas las personas mayores fueron niños alguna vez, pero pocas lo recuerdan”

Tomado de “El Principito”, de Antoine de Saint-Exupéry.

EFICACIA DEL BEVACIZUMAB SEGÚN EL TIEMPO TRANSCURRIDO DESDE EL FRACCIONAMIENTO DE LA AMPOLLA Y EL MOMENTO DE SU INYECCIÓN INTRAVÍTREA PARA EL TRATAMIENTO DEL EDEMA MACULAR DE CUALQUIER ETIOLOGÍA.

Autor: Cantero V.

Tutor: Rivero L.

RESUMEN

Objetivo: determinar si la eficacia del bevacizumab disminuye en el tiempo posterior al fraccionamiento de la ampolla **Método:** estudio retrospectivo en el que se evaluó el cambio en el espesor foveal (EF) y el volumen macular total (VMT) medidos por tomografía de coherencia óptica (OCT) de 54 ojos con edema macular por varias etiologías inyectados con bevacizumab previamente fraccionado en una farmacia de fórmulas magistrales. Los ojos fueron divididos en 6 grupos de acuerdo al tiempo transcurrido desde el fraccionamiento a la inyección: 1 a 15 días; 16 a 30; 31 a 45; 46 a 60; 61 a 75 y 76 a 110. Luego fueron redistribuidos en subgrupos por patología y reagrupados mensualmente. Se utilizó la prueba de ANOVA de una vía cuando la distribución fue normal y la de Kruskal-Wallis cuando no. **Resultados:** La menor reducción promedio del EF fue de -6.48% en el grupo 2 y la máxima de -23.54% en el grupo 6; igualmente la del VMT varió desde un mínimo de -3.15% (grupo 2) a un máximo de -17.35% (grupo 6). En ninguno de los casos hubo diferencia estadísticamente significativa $p=0.2441$ y 0.6632 . Hubo 3 subgrupos por patología: edema macular diabético, degeneración macular relacionada a la edad y oclusiones venosas, en los cuales tampoco hubo diferencia significativa entre los meses 1, 2 y 3 respecto al EF ($p= 0.72$; 0.45 y 0.29) ni al VMT ($p= 0.61$; 0.95 y 0.29 respectivamente) lo que hizo los resultados de los grupos y subgrupos comparables. **Conclusión:** el bevacizumab mantiene su eficacia en la reducción del EF y el VMT hasta 110 días posterior a su fraccionamiento.

Palabras Clave: bevacizumab, fraccionamiento, eficacia, espesor foveal, volumen macular total, OCT.

EFFICACY OF BEVACIZUMAB ACCORDING TO THE TIME PASSED SINCE THE DIVISION OF THE VIAL AND ITS INTRAVITREAL INJECTION FOR THE TREATMENT OF MACULAR EDEMA OF ANY ETIOLOGY.

Author: Cantero V.

Tutor: Rivero L.

ABSTRACT

Objective: to determine if the efficacy of bevacizumab decreases posterior to the division of the vial. **Methods:** retrospective study which evaluated the change of foveal thickness (FT) and total macular volume (TMV) measured by optical coherence tomography (OCT) of 54 eyes with macular edema of any etiology injected with bevacizumab before divided in a compounding pharmacy. The eyes were divided in 6 groups according to the time passed since the division of the vial: 1 to 15 days; 16 to 30; 31 to 45; 46 to 60; 61 to 75 and 76 to 110 days. Then they were redistributed in subgroups by pathology and regrouped monthly. One-way ANOVA test was used when the groups had normal distribution, and Kruskal-Wallis when not. **Results:** the minor average reduction of FT was -6.48% in group 2, and the maximum was -23.54% in group 6. For TMV the minimum reduction was -3.15% (group 2) and the maximum - 17.35% (group 6). In none of the cases there was a statistically significant difference ($p=0.2441$ and 0.6632). There were 3 subgroups for pathology: diabetic macular edema, age related macular degeneration and venous occlusion, neither in which was a significant difference between the months 1, 2 and 3 as for the FT ($p= 0.72$; 0.45 and 0.29) or TMV ($p= 0.61$; 0.95 and 0.29 respectively) what made the results comparable. **Conclusion:** bevacizumab maintains its efficacy in the reduction of the FT and TMV up to 110 days posterior to the división of the vial.

Key words: bevacizumab, division, efficacy, foveal thickness, total macular volume, OCT.

INTRODUCCIÓN

El edema macular se produce cuando líquido acelular y proteínas se depositan en el área central de la retina conduciendo a su engrosamiento, lo cual puede llevar a disminución de la agudeza visual. Esta entidad, es una de las manifestaciones de múltiples enfermedades oculares como la retinopatía diabética, oclusiones vasculares retinianas, degeneración macular relacionada con la edad, uveítis, traumatismos oculares, entre otras.

La fisiopatología del edema macular contempla la ruptura de una o ambas barreras hematorretinianas, en la cual los procesos inflamatorios e isquémicos juegan un papel importante al estimular la liberación del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF). El advenimiento de los agentes anti-factor de crecimiento endotelial vascular (anti-VEGF) hizo de ésta la terapia de primera línea para el edema macular.

A nivel mundial el bevacizumab se ha convertido en una opción terapéutica invaluable, dado su menor costo en comparación con otros agentes antiangiogénicos. Debido a que no está disponible para su uso en dosis individuales, la ampolla debe ser fraccionada para su administración, por lo que resulta muy importante conocer por cuanto tiempo estas dosis fraccionadas pueden ser utilizadas.

Bevacizumab (Avastin® Genentech. S.A, South San Francisco, CA, USA) es un anticuerpo monoclonal recombinado humanizado que se adhiere e inhibe todas las isoformas del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)¹. A causa de su actividad antiangiogénica, eficacia y bajo costo, bevacizumab es usado de forma “off-label”² por oftalmólogos para el tratamiento de diferentes patologías del segmento posterior que se caracterizan por edema macular y neovascularización intraocular, como por ejemplo la retinopatía diabética proliferativa (RDP),^{9,10,11} edema macular diabético (EMD),^{3,4,5,6,9,11} edema macular secundario a oclusiones venosas retinianas (OVR),^{7,8,9,12} degeneración macular relacionada con la edad exudativa

(DMRE),^{8,9,13,14,15} glaucoma neovascular (GNV)^{16,17,18} y retinopatía de la prematuridad (ROP)^{19,20,21}.

Dashti-Khavidaki y cols²² realizaron un estudio sobre los pros y los contras de la administración de bevacizumab, llevando a cabo la evaluación de las inyecciones preparadas (fraccionadas) por 11 laboratorios farmacéuticos los cuales no mostraron contaminación microbiana, sin embargo, hubo diferencias significativas en la concentración de bevacizumab de las diferentes alícuotas, incluso en las preparadas en la misma farmacia.

Chen y cols²³ en 2009 llevaron a cabo un estudio sobre la esterilidad, estabilidad y actividad del bevacizumab luego de su fraccionamiento (por medio de cultivos, MALDI-TOF MS (desorción/ionización láser asistida por matriz) y ELISA (ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas) respectivamente, luego de su almacenamiento hasta por 6 meses a 4°C siendo estudiados a los 1, 3 y 6 meses con las técnicas mencionadas. No hubo crecimiento bacteriano ni cambios del peso molecular en ninguna de las muestras en ningún periodo de tiempo, el nivel de degradación (actividad) del bevacizumab a los 1, 3 y 6 meses fue comparado con un grupo control (de 0 meses) mostrando menos del 10% de degradación.

Yannuzzi N y cols²⁴ estudiaron la variabilidad de la eficacia de la inyección de bevacizumab asociada al proceso de fraccionamiento y manipulación de la misma, mediante el análisis prospectivo de 21 jeringas provenientes de 11 diferentes laboratorios farmacéuticos. 81% tuvieron una menor concentración de proteínas comparado con el bevacizumab adquirido directamente de Genentech. Las implicaciones clínicas de estos niveles variables de proteína permanecieron inciertas.

En Venezuela, el bevacizumab está disponible únicamente en viales de 400 mg en 16 ml. Puesto que la dosis para uso intraocular es de 1,25 a 2,5 mg se debe fraccionar (servirse en jeringas) previo a su inyección. Se han descrito varios métodos para preparar la inyección intravítrea de bevacizumab (IVB) incluyendo múltiples tomas del mismo vial en el mismo día o en días diferentes bajo condiciones de antisepsia tomadas por el médico oftalmólogo, o bien,

fraccionando el vial en jeringas de un sólo uso en un laboratorio de formulación magistral²². De igual forma, existen estudios que han demostrado la estabilidad y la esterilidad in vitro del bevacizumab a 4°C hasta 15 días e incluso hasta 6 meses luego de su preparación. Dicha separación en jeringas individuales permite facilitar el manejo de las dosis para ser administradas al momento de ser necesarias, así como para reducir el riesgo de contaminación del medicamento y por tanto disminuir el riesgo de endoftalmitis.

Puesto que se desconoce en cuanto tiempo, posterior al fraccionamiento del vial completo, disminuye la eficacia de este antiangiogénico, nos planteamos como objetivos a) evaluar la eficacia del bevacizumab hasta 120 días posterior a su fraccionamiento en dosis individuales para el tratamiento de edema macular de cualquier etiología. b) comparar la eficacia de la inyección intravítrea del bevacizumab en los primeros 15 días del fraccionamiento de la ampolla, con la eficacia entre los días 16 al 30, 31 al 45, 46 al 60, 61 al 75, y a los 76 días o más post fraccionamiento, midiendo el espesor foveal (EF) y el volumen macular total (VMT) mediante Tomografía de Coherencia Óptica (OCT). c) analizar si existe diferencia en la eficacia de la inyección intravítrea del bevacizumab de acuerdo a la patología en el transcurso del tiempo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio clínico, analítico, observacional y transversal, retrospectivo, en el periodo comprendido entre junio de 2013 y diciembre del 2015, en pacientes de la consulta de retina del Centro Clínico de Ojos Maracay, en el estado Aragua que presentaron edema macular de cualquier etiología. Se obtuvo una población de 273 ojos de los cuales se extrajo una muestra no probabilística “intencional” o “por conveniencia” de 54 ojos que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión, que representó un 19,78% de los ojos en estudio. Los criterios de inclusión fueron: tener 18 años o más, ambos sexos, diagnóstico de edema macular de cualquier etiología (DMREE, OVCR, OVR, EMD, etc.), que tuvieran indicación para tratamiento con antiangiogénicos; con o sin tratamiento antiangiogénico previo. En caso de haber un ojo sano y el otro afectado, debía haber una diferencia de espesor foveal (EF) con el ojo

sano mayor a 75 μm y/o una diferencia de volumen macular total (VMT) superior a 1,000 mm^3 . Cuando ambos ojos estuvieron afectados debían presentar un EF mayor a 300 μm y/o un VMT superior a 9,000 mm^3 . Estos valores fueron seleccionados basados en un análisis previo de la reducción promedio cuando se aplicaba una inyección dentro de los primeros 15 días de su preparación, ya que mientras más cercano a la normalidad es el valor del EF/VMT, menos evidente es el efecto del tratamiento. Los pacientes inyectados se mantuvieron dentro del protocolo mientras tuvieron un EF de 300 μm o más y/o el VMT fue superior a 9,000 mm^3 .

Los criterios de exclusión fueron: reflujo igual o mayor a un estimado de $\frac{3}{4}$ partes del volumen inyectado, presencia de membrana epirretiniana (MER) o tracción vítreo macular (TVM) significativa, pacientes vitrectomizados, pacientes sometidos a otro tipo de tratamiento ocular durante el periodo de inyecciones intravítreas (fotocoagulación retiniana con láser, uso de prostaglandínicos, etc), opacidades de medios que impidieran la realización de la OCT de calidad adecuada, que la OCT previa hubiese sido realizada más de un mes antes de la inyección y la OCT postinyección más de 10 días posterior a la misma y taquifilaxia (definida como la ausencia de mejoría del edema luego de 3 inyecciones intravítreas consecutivas en pacientes que habían mostrado mejoría del edema macular con inyecciones intravítreas anteriormente).

La recolección de los datos se realizó por medio de una historia clínica electrónica. Los datos seleccionados fueron transcritos a tablas de Microsoft Excel, especificándose: paciente, ojo inyectado, sexo, edad, espesor foveal y volumen macular total previo a la inyección, fecha de OCT previa a la inyección, espesor foveal y volumen macular total posterior a la inyección, fecha de OCT posterior a la inyección, diferencia de espesor foveal, diferencia de volumen macular total, reflujo, agudeza visual previa a la inyección, agudeza visual posterior a la inyección, diferencia de agudeza visual, diagnóstico, tiempo de preparación o fraccionamiento del vial de bevacizumab y espesor foveal/volumen macular total del ojo contralateral.

Los ojos fueron divididos en 6 grupos quincenales de acuerdo al tiempo transcurrido desde el fraccionamiento del bevacizumab, sin tomar en cuenta la etiología del edema macular: grupo 1: menos de 15 días; grupo 2: 16 a 30 días; grupo 3: 31 a 45 días; grupo 4: de 46 a 60 días; grupo 5: de 61 a 75 días; grupo 6: 76 a 110 días. En cada caso se calculó la reducción porcentual del espesor foveal y del volumen macular total. Posteriormente los ojos fueron redistribuidos en 3 subgrupos de acuerdo a la patología que presentaban (EMD, DMRE y OVR), y éstos a su vez fueron divididos en subgrupos de acuerdo al tiempo de fraccionamiento. Puesto que el número de ojos resultó muy pequeño para una distribución quincenal, se decidió hacerla mensual de la siguiente forma: subgrupo 1: menos de 31 días del fraccionamiento; subgrupo 2: de 31 a 60 días y subgrupo 3: de 60 a 110 días. De nuevo se procedió al cálculo de la reducción porcentual del espesor foveal y del volumen macular total en cada subgrupo.

Para el estudio general de la muestra se comenzó el análisis estadístico con la prueba de Shapiro-Wilk para establecer la normalidad de los datos. Puesto que la distribución presentó un sesgo positivo, se utilizó el Test de Levene para comprobar la homogeneidad de las varianzas y la prueba de Kruskal-Wallis para determinar si había diferencias significativas entre los grupos. Posteriormente, para reforzar los resultados, se realizó una transformación logarítmica de los datos, excluyéndose los valores negativos, con lo que se obtuvo una distribución normal. Se confirmó la normalidad con la prueba de Shapiro-Wilk y la homogeneidad de las varianzas con la prueba de Barlett. Seguidamente se aplicó el ANOVA de una vía. Se fijó una significancia estadística con un valor de $p \leq 0.05$. Para los subgrupos por patología se utilizó la prueba de Kruskal-Wallis o el ANOVA dependiendo de si la distribución había sido normal o no. Los cálculos de las pruebas estadísticas se hicieron mediante las calculadoras online disponibles en <http://scistatcalc.blogspot.com>

Finalmente los resultados se expresaron en gráficos de barra obtenidos igualmente en Microsoft Excel.

RESULTADOS

No hubo ningún paciente con complicaciones o endoftalmitis.

Cuando analizamos la reducción porcentual del espesor foveal quincenalmente, observamos que la reducción mínima fue de -6.48% para el grupo 2 y la máxima de -23.54% para el grupo 6 (tabla 1). La diferencia entre ninguno de los grupos fue estadísticamente significativa por el test de Kruskal-Wallis ($K = 5.685969$, $p = 0.33$). Al realizar la transformación logarítmica de los datos tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa por la prueba de ANOVA de una vía ($F = 2.417$, $P = 0.2441$).

Para el análisis quincenal de la reducción porcentual del volumen macular total (tabla 1) la reducción promedio estuvo entre -3.15% (grupo 2) y -17.35% (grupo 6) lo cual concordó con el análisis del espesor foveal. No hubo diferencia estadísticamente significativa entre ninguno de los grupos ($K = 5.88$, $p = 0.31$). Al realizar la transformación logarítmica de los datos tampoco hubo diferencia estadísticamente significativa por la prueba de ANOVA de una vía ($F = 0.650$, $P = 0.6632$).

| Espesor Foveal pre inyección, post inyección y diferencia porcentual de reducción | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|-------|---------------|-----------------|-------|--------------|-----------------|-------|---------------|-----------------|-------|---------------|-----------------|-------|---------------|-------------|-------|---------------|
| EF <15 DIAS | | | EF 16 A 30 DIAS | | | EF 31 A 45 DIAS | | | EF 46 A 60 DIAS | | | EF 61 A 75 DIAS | | | EF >75 DIAS | | |
| Pre | Post | Dif % | Pre | Post | Dif % | Pre | Post | Dif % | Pre | Post | Dif % | Pre | Post | Dif % | Pre | Post | Dif % |
| 484 | 437 | -9,71 | 411 | 332 | -19,22 | 426 | 411 | -3,52 | 418 | 355 | -15,07 | 358 | 300 | -16,20 | 567 | 329 | -41,98 |
| 576 | 399 | -30,73 | 364 | 364 | 0,00 | 359 | 266 | -25,91 | 354 | 304 | -14,12 | 565 | 398 | -29,56 | 451 | 465 | 3,10 |
| 578 | 207 | -64,19 | 488 | 472 | -3,28 | 461 | 316 | -31,45 | 332 | 316 | -4,82 | 844 | 809 | -4,15 | 940 | 427 | -54,57 |
| 308 | 288 | -6,49 | 623 | 563 | -9,63 | 428 | 284 | -33,64 | 364 | 335 | -7,97 | 316 | 298 | -5,70 | 491 | 492 | 0,20 |
| 337 | 432 | 28,19 | 324 | 313 | -3,40 | 521 | 515 | -1,15 | 427 | 297 | -30,44 | 315 | 234 | -25,71 | 492 | 451 | -8,33 |
| 445 | 428 | -3,82 | 367 | 343 | -6,54 | 394 | 324 | -17,77 | 619 | 445 | -28,11 | 375 | 327 | -12,80 | 1393 | 733 | -47,38 |
| 334 | 296 | -11,38 | 334 | 323 | -3,29 | 451 | 447 | -0,89 | 321 | 267 | -16,82 | 322 | 248 | -22,98 | 372 | 250 | -32,80 |
| | | | | | | 491 | 477 | -2,85 | 367 | 306 | -16,62 | 642 | 360 | -43,93 | 379 | 354 | -6,60 |
| | | | | | | 399 | 260 | -34,84 | 304 | 291 | -4,28 | 477 | 480 | 0,63 | | | |
| | | | | | | 399 | 340 | -14,79 | | | | 337 | 310 | -8,01 | | | |
| | | | | | | 437 | 376 | -13,96 | | | | 348 | 270 | -22,41 | | | |
| | | | | | | | | | | | | 421 | 276 | -34,44 | | | |
| 437,4 | 355,3 | -14,02 | 415,9 | 387,1 | -6,48 | 433,3 | 365,1 | -16,43 | 389,6 | 324,0 | -15,36 | 443,3 | 359,2 | -18,77 | 635,6 | 437,6 | -23,54 |

| Volumen Macular Total foveal pre inyección, post inyección y diferencia porcentual de reducción | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|-------|---------|------------------|--------|-------|------------------|--------|---------|------------------|--------|---------|------------------|--------|---------|--------------|--------|---------|
| VMT <15 DIAS | | | VMT 16 A 30 DIAS | | | VMT 31 A 45 DIAS | | | VMT 46 A 60 DIAS | | | VMT 61 A 75 DIAS | | | VMT >75 DIAS | | |
| Pre | Post | Dif % | Pre | Post | Dif % | Pre | Post | Dif % | Pre | Post | Dif % | Pre | Post | Dif % | Pre | Post | Dif % |
| 9,283 | 8,854 | -4,62% | 11,111 | 10,299 | -7,31 | 10,629 | 10,594 | -0,33% | 9,015 | 8,366 | -7,20% | 9,231 | 9,216 | -0,16% | 9,626 | 8,794 | -8,64% |
| 10,137 | 8,205 | -19,06% | 10,316 | 9,949 | -3,56 | 12,535 | 11,945 | -4,71% | 8,183 | 8,098 | -1,04% | 13,508 | 11,057 | -18,14% | 10,315 | 10,289 | -0,25% |
| 9,903 | 6,835 | -30,98% | 12,068 | 11,650 | -3,46 | 11,299 | 9,952 | -11,92% | 10,299 | 9,798 | -4,86% | 12,637 | 11,720 | -7,26% | 14,640 | 9,700 | -33,74% |
| 9,166 | 8,706 | -5,02% | 13,346 | 12,608 | -5,53 | 10,031 | 9,148 | -8,80% | 9,949 | 10,059 | 1,11% | 9,952 | 9,73 | -2,23% | 23,111 | 22,149 | -4,16% |
| 9,677 | 9,422 | -2,64% | 9,364 | 9,214 | -1,60 | 9,143 | 9,114 | -0,32% | 9,158 | 8,589 | -6,21% | 10,934 | 9,787 | -10,49% | 22,149 | 20,663 | -6,71% |
| 9,068 | 8,854 | -2,36% | 9,564 | 9,599 | 0,37 | 9,787 | 9,448 | -3,46% | 10,645 | 9,068 | -14,81% | 10,746 | 10,499 | -2,30% | 28,596 | 15,516 | -45,74% |
| 9,141 | 9,073 | -0,74% | 10,226 | 10,131 | -0,93 | 20,663 | 20,792 | 0,62% | | | | 9,323 | 8,492 | -8,91% | 10,830 | 8,425 | -22,21% |
| 10,017 | 8,362 | -16,52% | | | | | | | | | | 10,294 | 8,954 | -13,02% | | | |
| | | | | | | | | | | | | 11,945 | 10,588 | -11,36% | | | |
| | | | | | | | | | | | | 9,141 | 9,073 | -0,74% | | | |
| 9,549 | 8,539 | -10,24% | 10,856 | 10,493 | -3,15 | 12,012 | 11,570 | -4,13% | 9,542 | 8,996 | -5,50% | 10,771 | 9,912 | -7,46% | 17,038 | 13,648 | -17,35% |

Tabla 1. Reducción Porcentual Promedio del EF y VMT Quincenal.

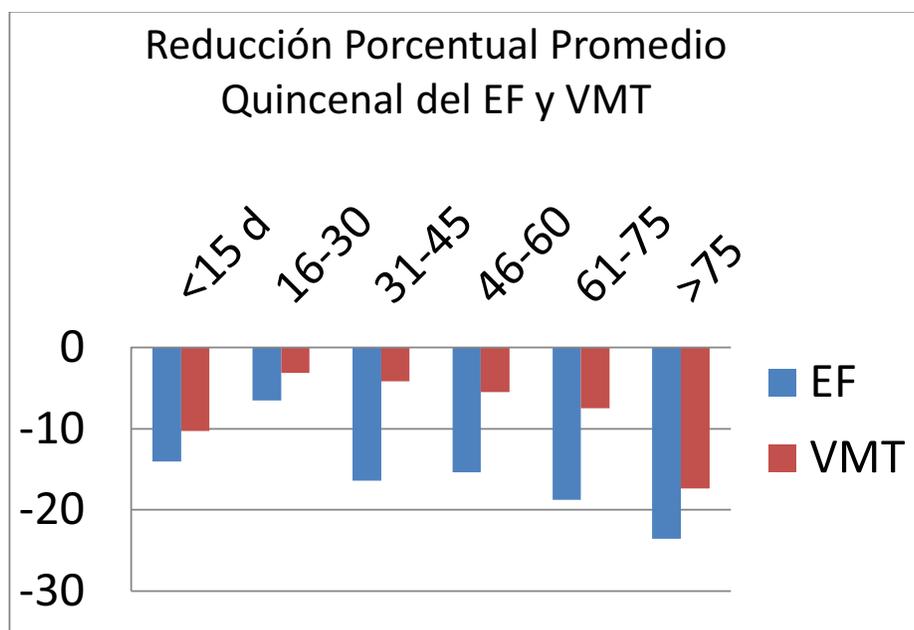


Figura 1. Reducción Porcentual Promedio del EF y VMT Quincenal.

En el subgrupo de EMD, la reducción porcentual promedio del espesor foveal fue de -15.42% entre 0 y 30 días; -20.96%; entre 31 y 60 días y -13.54% entre 61 y 110 días. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa con el Test de ANOVA (F = 0.321, valor p = 0.7292) (ver tabla 2). La reducción

porcentual promedio del volumen macular total (tabla 3) para esta misma patología fue de -10.18% para el subgrupo 1; -5.90% para el 2; y -5.06% para el 3. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa luego del análisis con el Test de Kruskal-Wallis ($K = 0,97$ $p=0.61$).

En el caso de la DMREE, la reducción porcentual promedio del espesor foveal fue -17.27% en el subgrupo 1; de -10.96% en el subgrupo 2; y de -20.69% para el 3 (tabla 2). Tal diferencia no fue estadísticamente significativa con Test de ANOVA ($F = 0.849$, valor $p = 0.45$). Por su parte, la reducción porcentual del VMT fue de la siguiente forma; subgrupo 1: -8.20%; subgrupo 2: -6.45%; y subgrupo 3: -6.89%) (tabla 3) sin diferencia estadísticamente significativa luego del análisis con el Test de ANOVA ($F = 0.04$, $p = 0.95$).

La diferencia de los subgrupos tampoco fue estadísticamente significativa con el Test de ANOVA en el análisis de las oclusiones vasculares, encontramos que la reducción porcentual promedio del espesor foveal fue de -4.97% en el subgrupo 1; de -9.33% para el 2; y de -17.12% para el 3. ($F = 2.002$, $p = 0.19$). Para la reducción del VMT en esta patología encontramos que la reducción promedio del subgrupo 1 fue -8.08%; -1.42% para el 2; y -19.21% para el subgrupo 3 (tabla 3). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa luego de aplicar el test de ANOVA ($F = 1.44$, $p = 0.29$).

| Tabla de Reducción Porcentual Promedio de EF Mensual por Subgrupos | | | |
|---|--------|--------|--------|
| | <31d | 31-60d | >60 |
| EMD | -15,42 | -20,96 | -13,54 |
| DMRE | -17,27 | -10,96 | -20,69 |
| OV | -4,97 | -9,33 | -17,12 |

Tabla 2.- Reducción Porcentual Promedio de EF Mensual por Subgrupos.

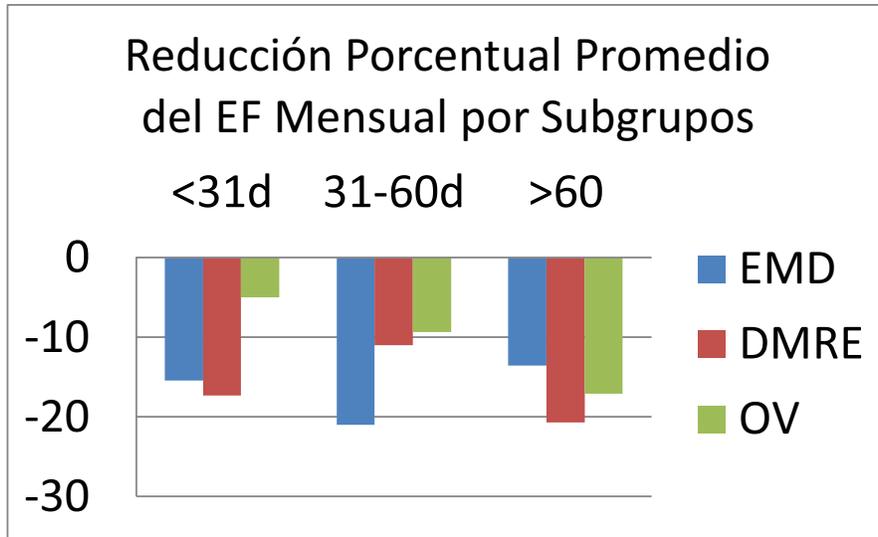


Figura 2.- Reducción Porcentual Promedio de EF Mensual por Subgrupos.

| Tabla de Reducción Porcentual Promedio de VMT Mensual por Subgrupos | | | |
|---|--------|--------|--------|
| | <31d | 31-60d | >60 |
| EMD | -10,18 | -5,9 | -5,06 |
| DMRE | -8,2 | -6,45 | -6,89 |
| OV | -8,08 | -1,42 | -19,21 |

Tabla 3.- Reducción Porcentual Promedio de VMT Mensual por Subgrupos.

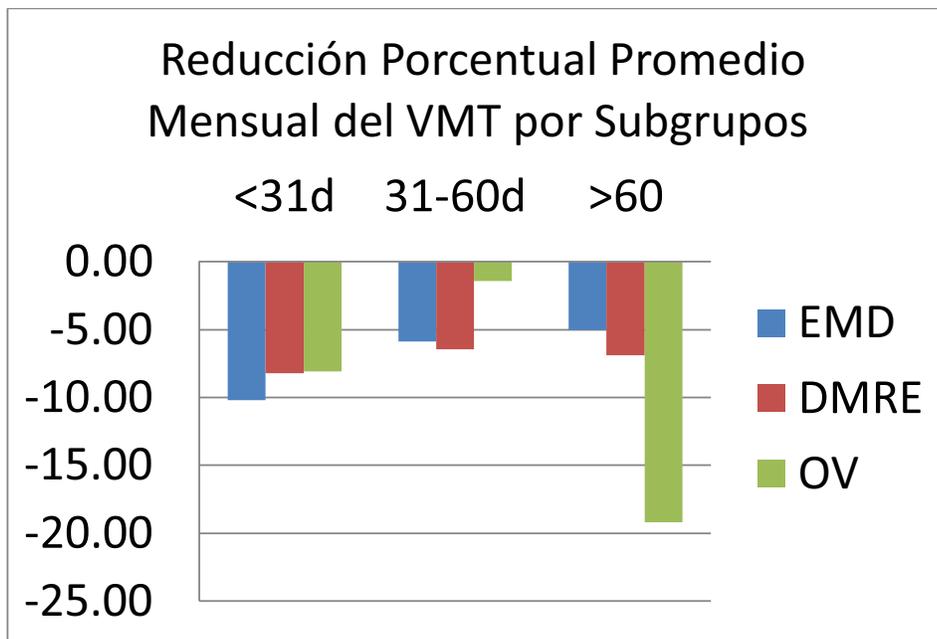


Figura 3.- Reducción Porcentual Promedio de VMT Mensual por Subgrupos.

DISCUSIÓN

Chen y cols²³ en 2009 compararon el nivel de degradación (actividad) del bevacizumab luego de su almacenamiento por 6 meses con un grupo control (de 0 meses de fraccionado) mostrando menos del 10% de degradación, en nuestro estudio encontramos que la eficacia del Bevacizumab no disminuye luego de su almacenamiento por 110 días.

Cuando el análisis de la reducción porcentual del EF se realizó quincenalmente, observamos que la menor reducción promedio ocurrió en el grupo 2, y la máxima en el grupo 6. Los resultados del grupo 2 no fueron nunca consecuentes con los demás grupos, ya que siempre experimentó la menor reducción del EF, evaluamos todas las OCT de dicho grupo sin lograr determinar las causas de tales resultados, posiblemente se debió al azar o a lo escaso de la muestra. En el análisis quincenal de la reducción del VMT, la reducción promedio mínima fue vista en el grupo 2 y la máxima en el grupo 6, lo cual fue consecuente con el análisis del EF (siendo que en la revisión de las OCT del grupo 2 no se encontró la causa de estos resultados). El grupo 6 obtuvo los mejores resultados en cuanto a reducción del EF y VMT, entendiendo que este grupo tuvo la mayor cantidad de oclusiones vasculares y los valores iniciales más altos de EF y VMT de todos los pacientes del estudio. Es bien conocido que la respuesta que este tipo de edema macular suele tener a la inyección intravítrea de antiangiogénicos es favorable.

Una vez los datos fueron agrupados mensualmente, la reducción porcentual promedio tanto para EF como para VMT en cuanto al EMD fueron más comparables en los 3 subgrupos. Esto fue probablemente debido al mayor volumen de pacientes con EMD en comparación con las otras patologías, las cuales tuvieron menor cantidad de pacientes.

En el caso de la DMREE, la reducción porcentual fue igualmente comparable en los 3 subgrupos.

La reducción porcentual promedio mensual del EF y VMT para las oclusiones vasculares fue mayor en el subgrupo 3, esto probablemente se debió a lo que fue mencionado en el análisis por grupos; la mayor cantidad de

oclusiones vasculares y los valores iniciales más altos de EF y VMT que se presentó en este subgrupo, siendo que la respuesta de este tipo de edema macular a la inyección intravítrea de antiangiogénicos es muy buena.

Las limitaciones del estudio fueron: su carácter retrospectivo, el tamaño de la muestra, el intervalo entre la OCT realizada previa a la inyección y la inyección, así como el intervalo entre la inyección y la OCT posterior a la misma, los cuales fueron muy variables de un paciente a otro pudiendo representar una fuente de error al momento de evaluar la potencia del bevacizumab, por lo que debieron ser excluidos del estudio y redujeron aún más la muestra. A pesar de todas las limitaciones el grupo >76 días continuó presentando buenos resultados a pesar del tiempo de preparación.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Nuestros hallazgos sugieren que la eficacia del bevacizumab en el tratamiento del edema macular se mantiene hasta 110 días luego de su fraccionamiento en jeringas, por lo que recomendamos su uso dentro de este período. Nuestras principales limitaciones fueron el tamaño de la muestra, la diversidad de las patologías, el carácter retrospectivo del estudio y los tiempos de realización de las OCTs, por lo que recomendamos realizar un estudio prospectivo que tome en cuenta estas observaciones. Igualmente se podría estudiar si la eficacia del bevacizumab se mantiene por lapsos de tiempo mayores.

REFERENCIAS

1. American Academy of Ophthalmology, Retina and Vitreous 2008-2009, Regillo C, Holekamp N, Johnson M. ed. Elsevier, Barcelona, España 2009.
2. Rich RM, Rosenfeld, PJ, Puliafito CA, Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. Published at Retina. May/June 2006 - Volume 26 - Issue 5 - pp 495-511.
3. Arévalo JF, Sanchez JG, Wu L. Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. Ophthalmology. 2009 Aug; 116(8): 1488-97, 1497.e1. doi 10.1016.
4. Arévalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H, et al; Pan-American Collaborative Retina Study Group. Primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-month follow-up. Ophthalmology, 2007; 114: 743-750.
5. Nepomuceno AB, Takaki E. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab for the management of diabetic macular edema. Am J Ophthalmol 2013 sept: 156 (3): 502-10.e2. doi: 10.1016/j.ajo.2013. Epub.2013 jun 21.
6. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Aiello LP. Aflibercept, Bevacizumab and Ranibizumab for diabetic macular edema. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. N. Engl Jmed. 2015 mar. 26;372(13):1260-1
7. Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study. Retina, 2006; 26:279- 284.17. Velpandian T, Sharma,

Mandal S, and Ghose S. Safety and cost-effectiveness of single dose dispensing of bevacizumab for various retinal pathologies in developing countries.

8. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2006; 113:363-72.
9. Wu L, Martínez-Castellanos MA, Quiroz H. Twelve month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin®): results of the Pan American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 2007 Aug 3.
10. Manabe A, Shimada H, Hattori T, Nakashisuka H, Yuzawa M. Randomized controlled study of intravitreal bevacizumab 0.16 mg injected one day before surgery for proliferative diabetic retinopathy. *Retina*. 2015 Apr 29.
11. Arévalo JF, García AR. Bevacizumab intravítreo en Retinopatía Diabética. 2008. PACORES.
12. Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005; 36:336-339.
13. The CATT Research Group. Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *N Engl J Med*. 2011 May 19; 1897-1908. doi: 10.1056/NEJMoa1102673.
14. Rosenfeld PJ, Moshfegui AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005; 36:331-5

15. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2006; 113:363-72.
16. Kahook MY, Schuman JS, Noecker RJ. Intravitreal bevacizumab in a patient with neovascular glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2006; 37:144-146.
17. Davidorf FH, Mouser JG, Derick RJ. Rapid improvement of rubeosis iridis from a single bevacizumab (Avastin) injection. *Retina* 2006; 26:354-356.
18. Iliiev M, Domig D, Wolf S, Sarra GM. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of neovascular glaucoma. Jun 2006. Department of Ophthalmology, University of Bern, Inselspital; Bern, Switzerland.
19. Mintz-Hittner H, Kennedy K, Chuang A. for the BEAT-ROP Cooperative Group. Efficacy of intravitreal Bevacizumab for Stage 3+ Retinopathy of Prematurity. *N Engl J Med* Author. 2011 Aug 17.
20. Chung EJ, Kim JH, Ahn HS, Koh HJ. Combination of laser photocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin) for aggressive zone I retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2007; 245:1727-30.
21. Honda S, Hirabayashi H, Tsukahara Y, Negi A. acute contraction of the proliferative membrane after intravitreal injection of bevacizumab for advance retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008; 246:1061-3. [PubMed: 18320201]
22. Dashti-Khavidaki S, Abdollahi M. Intravitreal administration of bevacizumab: pros and cons.

23. Chen YH, Wu PC, Shiea J, Lo LH, Wu YC, Kuo HK. Evaluation of the sterility, stability, and efficacy of bevacizumab stored in multiple-dose vials for 6 months. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2009 Feb;25(1):65-9. doi: 10.1089/jop.2008.0043.
24. Yannuzzi N, Klufas M, Quach L, Beatty L, Kaminsky S, D'Amico D. Evaluation of Compounded bevacizumab Prepared for Intravitreal Injection. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133(1):32-39.

ANEXOS

Ficha de datos del paciente:

Paciente N°: _____

Datos personales:

Nombres y Apellidos: _____

C.I: _____

Edad: _____

Sexo: F ___ M ___

Antecedentes patológicos:

| | |
|--------------------|--|
| Patologías de base | |
|--------------------|--|

Antecedentes oftalmológicos:

| | |
|-----------------------|--|
| Patologías oculares | |
| Cirugías/traumatismos | |
| Medicamentos | |

Observaciones:

Examen Oftalmológico:

AV s/c: OD: _____ OI: _____ AV c/c: OD: _____ OI: _____

PIO OD: _____ mm de Hg. OI: _____ mm de Hg.

Biomicroscopía:

| | |
|-------------------|-----|
| OD: | OI: |
| Cristalino. OD: | OI: |
| Fondo de ojo. OD: | OI: |

OCT Macular Previa.

Fecha: _____

| | |
|-----------------------------|---------------------|
| Espesor Foveal (EF) | _____ μm |
| Volumen Macular Total (VMT) | _____ μm |

Fecha de la inyección intravítrea de bevacizumab: _____

Reflujo semicuantitativo: _____

OCT Macular posterior a inyección intravítrea:

Fecha: _____

| | |
|-----------------------------|---------------------|
| Espesor Foveal (EF) | _____ μm |
| Volumen Macular Total (VMT) | _____ μm |

