

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OPTAR EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO CIRUJANO

**"EFECTIVIDAD DEL BEVACIZUMAB INTRAVÍTREO EN EL
EDEMA MACULAR ASOCIADO A OCLUSIÓN VENOSA
CENTRAL DE LA RETINA"**

Área de Investigación:

Cáncer y enfermedades no transmisibles

Autora:

Br. Saldaña Vásquez, Sofía de los Ángeles

Jurado Evaluador:

Presidente: Cisneros Gomez, Carlos Augusto

Secretario: Pomatanta Plasencia, Jorge

Vocal: Celiz Alarcon, Edwin

Asesor:

Barba Chirinos, Carlos

Código Orcid: <https://orcid.org/0000-0003-0583-199X>

Trujillo – Perú

2021

Fecha de sustentación: 2021/01/13

Dedicatoria:

Para mis padres y mis tres abuelitas: Rosa, Herminia y Juanita.

AGRADECIMIENTO:

En primer lugar, agradezco a Dios por haberme dado siempre la fortaleza necesaria para afrontar cada dificultad que se me presenta.

A mis padres Julio y Noemí, y a mi hermana María Julia por estar a mi lado cuando lo necesitaba, siempre amarme y estar orgullosos de mi.

A la Dra. Alicia Namoc, por su apoyo y sus grandes enseñanzas, considerándola un modelo a seguir en mi día a día.

Al Dr. Barba por su ayuda en la realización de este proyecto y el tiempo dedicado.

A mis mejores amigos, Shirley y Renato por estar conmigo en cada paso de este proceso.

A mis amigos Luz, Fiorella y Axel por su amistad incondicional.

ÍNDICE

| CONTENIDO | Pág. |
|----------------------------------|-------------|
| RESUMEN..... | 3 |
| ABSTRACT | 4 |
| INTRODUCCION..... | 5 |
| MATERIAL Y METODOS | 10 |
| RESULTADOS | 18 |
| DISCUSIÓN..... | 24 |
| CONCLUSIONES | 27 |
| RECOMENDACIONES | 28 |
| REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS | 29 |
| ANEXOS..... | 33 |

RESUMEN

Objetivo: Demostrar la efectividad del tratamiento con bevacizumab intravítreo en el edema macular asociado a oclusión de la vena central de la retina en los pacientes que acudieron al servicio de retina del Instituto Regional de oftalmología "Javier Servat Univazo" en el periodo 2013-2018.

Material y métodos: Este estudio corresponde a un diseño observacional, analítico tipo cohorte retrospectiva única, antes y después. Se incluyeron a 40 pacientes con diagnóstico clínico de edema macular asociado a la oclusión venosa central de la retina atendidos en el servicio de Retina del Servicio de Retina del Instituto Regional de oftalmología "Javier Servat Univazo" en el periodo 2013 – 2018.

Resultados: El tratamiento con 3 dosis mensuales de bevacizumab intravítreo fue efectivo en la mejoría anatómica del edema macular asociado a oclusión de la vena central de la retina, mas no en la mejoría funcional. El número promedio de filas ganadas de agudeza visual tras terminar el tratamiento con 3 dosis mensuales de bevacizumab fue mayor en el adulto masculino, el OVCR fue más prevalente en el grupo etario adulto mayor (70%). El espesor macular antes del tratamiento fue mayor en el grupo etario adulto y en el género masculino.

Conclusiones: El tratamiento con 3 dosis mensuales de bevacizumab intravítreo fue efectivo en la mejoría anatómica del edema macular asociado a oclusión de la vena central de la retina, mas no en la mejoría funcional.

Palabras clave: Edema macular, oclusión venosa central de la retina, bevacizumab, inyección intravítrea.

ABSTRACT

Objective : To demonstrate the effectiveness of intravitreal bevacizumab treatment in macular edema associated with occlusion of the central retinal vein in patients who attended the retina service of the Regional Institute of Ophthalmology "Javier Servat Univazo" in the period 2013- 2018.

Material and methods: This study corresponds to an observational, analytical, retrospective one cohort design. A total of 40 patients with a clinical diagnosis of macular edema associated with central venous occlusion of the retina included in the Retina service of the Retina Service of the Regional Institute of Ophthalmology "Javier Servat Univazo" in the period 2013-2018 were included.

Results: Treatment with 3 monthly doses of intravitreal bevacizumab was effective in the anatomical improvement of macular edema associated with central retinal vein occlusion, but not in functional improvement. The average number of lines of visual acuity gained after finishing treatment with 3 monthly doses of bevacizumab was higher in the male adult, the OVCR was more prevalent in the older adult age group (70%). Macular thickness before treatment was higher in the adult age group and in the male gender.

Conclusions : Treatment with 3 monthly doses of intravitreal bevacizumab was effective in the anatomical improvement of macular edema associated with occlusion of the central retinal vein, but not in functional improvement.

Keywords: macular edema, central retinal vein occlusion, bevacizumab, intravitreal injection

I. INTRODUCCIÓN

La oclusión venosa de la retina (OVR) es la enfermedad vascular oftalmológica más común, después de la retinopatía diabética, con una prevalencia de 16.4 millones de personas en el mundo.

Existen dos tipos de OVR: la oclusión venosa central retiniana (OVCR) y la oclusión venosa de las ramas retinianas (OVRR) (1-3).

La OVCR es una alteración vascular caracterizada por dilatación y tortuosidad de la vena central retiniana, clasificada como isquémica y no isquémica. Las no isquémicas se acompañan de hemorragias en los cuatro cuadrantes de la retina, mientras que en la lesión isquémica habrá presencia de manchas profundas. Se define como OVCR isquémica si hay un área no perfundida de al menos 10 diámetros de disco, siendo esta la de peor pronóstico (4-7).

La prevalencia de la OVCR es de 0,80 casos por 1 000 habitantes, es decir existen 2.5 millones de personas afectadas con esta patología en el mundo; principalmente mayores a 80 años (20 veces más predominante en este grupo etario). En el cruce arteriovenoso central retinal es donde hay mayor probabilidad que ocurra una OVCR (4,7,8).

En cuanto a los factores de riesgo, podemos incluir edad avanzada, aterosclerosis, hipertensión, diabetes mellitus, trombofilia, hiperlipidemia, consumo de tabaco, uso de estrógenos en la menopausia, alta sedimentación eritrocitaria, glaucoma y patologías tanto de las paredes de las venas como alteraciones hemodinámicas. También se encuentran relacionadas enfermedades coronarias y renales, hiperhomocisteinemia y deficiencia de proteína C. Lo que no se ha encontrado es la asociación de la OVCR con la alteración del gen que da lugar al factor V de Leiden (4, 7, 9,10).

Existen diversas teorías respecto de la fisiopatología del OVCR, pero la mayoría coinciden en la triada de Virchow conformada por éstasis venosa, endotelio disfuncional y trombofilia; sin embargo, podría haber otras causas de OVCR como una compresión externa sobre la vena central, como la causada por la arteria en el caso de pacientes hipertensos, o secundaria a una formación trombótica (7).

Clínicamente la OVCR se presenta con disminución visual unilateral en días u horas, y con hallazgos fundoscópicos caracterizados por lesiones de la vasculatura retiniana, exudados o hemorragias que conllevan a un edema macular, complicación más común de esta enfermedad (7).

Esta complicación es causada por un aumento de presión intracapilar que crea un obstáculo para la adecuada perfusión, provocando así, un proceso isquémico. La isquemia conduce a formación y liberación de factores inflamatorios como las interleucinas IL-1B e IL-6, factores angiogénicos, factor de necrosis tumoral, prostaglandinas 17, 28, 30 y 32; e incrementa el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), conllevando al aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos, finalmente genera edema macular. El VEGF aumenta de forma súbita y es proporcional a la gravedad de la enfermedad, retornando a valores normales tras algunos días, a diferencia de los factores proinflamatorios que permanecen por un tiempo más prolongado (3, 11, 12).

Secundario al OVCR puede haber también otras complicaciones como un glaucoma neovascular, hemorragias dentro del nervio óptico, neovascularización o maculopatías por isquemia, es por eso que se le debe dar mucha importancia al diagnóstico temprano y a un tratamiento eficaz (7, 13).

La mortalidad en pacientes con OVCR es debida a las enfermedades a las que se asocia, siendo mayor en pacientes de 60-69 años, sin distinción de género (9).

La agudeza visual (AV) es un parámetro que determina la capacidad que tiene el ojo para discriminar detalles en objetos a una distancia determinada. Su valor puede expresarse como una fracción, siendo el numerador la distancia entre el paciente y la cartilla a ser leída, mientras que el denominador es el último reglón de letras que el paciente fue capaz de leer (14).

La OVCR se caracteriza por un pronóstico visual malo, donde 54% de los pacientes con una visión < 20/40 en el momento del episodio, pasados 3 años presentarán una AV < 20/200 (10).

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es uno de los grandes avances de la oftalmología que permite valorar la retina mediante imágenes captadas por medio de una medición interferométrica de la amplitud y del retraso reflejado de la luz (15). Se considera el método diagnóstico de elección para determinar la presencia de edema macular, tomando como parámetro el espesor macular central (EMC), definido como la medida existente entre la capa interna y externa de la retina.

Se considerará edema macular cuando la OCT reporta un EMC $\geq 260 \pm 17$ micras, con presencia de espacios quísticos que incrementan el grosor macular, pudiendo

cursar con desprendimiento de la retina neurosensorial. Estos espacios quísticos suelen ser numerosos y pueden confluir, formando un espacio cistoideo grande y central, similar a lo visto en la retinopatía diabética. Además de servir como herramienta de diagnóstico, la OCT permite evaluar la progresión y la respuesta al tratamiento (5, 16, 17, 18).

La angiografía con fluoresceína es un método diagnóstico que detecta áreas no perfundidas en la retina o con neovascularización, útil en el diagnóstico de la OVCR, sin embargo, conlleva mucho tiempo y presenta algunos efectos adversos como náuseas o reacciones alérgicas, por lo que actualmente se prefiere la OCT para el diagnóstico. (19)

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humano que se une a las formas activas de VEGF-A (1) para inhibirlo, y se emplea en forma de inyección intravítrea a dosis de 1,25mg / 0,05 ml, en patologías como la OVCR (18, 20, 21). Reduciendo el EMC más que al utilizar corticoides; así mismo, tiene menor costo, pero los mismos efectos que el ranibizumab, con una vida media en vítreo humano de 10 días. Los protocolos para el tratamiento con bevacizumab afirman que deben aplicarse en dosis mensuales por 6 meses, pero en la práctica esto varía de acuerdo con la evolución, o costo-beneficio de la terapia, colocándose una inyección cada 6 semanas, sin afectación de su efectividad, reduciendo el riesgo de trauma ocular como de infecciones (22 - 27).

Rahimy y col. analizaron 60 ojos con edema macular secundario a OVCR, tratados con bevacizumab intravítreo, ranibizumab o ambos, por un periodo mínimo de 1 año. Como resultados observaron mejoría en los pacientes que presentaba una AV de 20/302 al iniciar el tratamiento, alcanzando a 12 meses una AV promedio de 20/142, donde 44,9% de ojos ganaron ≥ 15 letras. El EMC mejoró, de 564.7 ± 219.3 micras a 302.8 ± 115.8 micras a los 12 meses; con lo cual concluyeron que el uso de antiangiogénicos estuvo relacionado a la resolución del edema macular secundario a OVCR (26).

En el 2017, en Macedonia se estudió en forma prospectiva la eficacia del bevacizumab en la resolución del edema macular en el OVCR y OVRR, donde después de 1 año de tratamiento 73,86% mejoró la AV inicial de 0.71 ± 0.75 log MAR a 0.28 ± 0.5 log MAR, con reducción del grosor macular de 852.21 ± 298.20 micras a 317.67 ± 207.13

micras (13). Gaitan y col, en el 2008, realizaron un estudio retrospectivo en 57 pacientes tratados con bevacizumab intravítreo encontrando que el tratamiento consiguió una ganancia de 3 líneas en la AV y una disminución de 144 micras en el EMC medido por OCT. Este estudio brindó información adicional sobre la seguridad y eficacia del bevacizumab intravítreo en el OVCR (27).

La justificación de este trabajo de investigación recae en que el importante compromiso visual generado por esta patología vascular retinal, prevalente en la práctica clínica, nos motivó a realizar este trabajo de investigación, donde se analizaron datos registrados antes y después del tratamiento con bevacizumab intravítreo, respecto de la agudeza visual, cuantificando el número de filas ganadas, y los hallazgos del espesor macular central en el OCT, para determinar si el tratamiento estuvo relacionado a disminución del edema macular y mejoría la agudeza visual.

E1.1 Enunciado del problema:

¿Fue el bevacizumab intravítreo efectivo en el tratamiento del edema macular asociado a oclusión de la vena central de la retina en los pacientes que acudieron al Servicio de Retina del Instituto Regional de oftalmología "Javier Servat Univazo" en el periodo 2013 - 2018?

1.2 Objetivos

1.2.1 Objetivo General

- Demostrar la efectividad del tratamiento con bevacizumab intravítreo en el edema macular asociado a oclusión de la vena central de la retina en los pacientes que acudieron al servicio de retina del Instituto Regional de oftalmología "Javier Servat Univazo" en el periodo 2013-2018.

1.2.2 Objetivos específicos

- Comparar los valores del espesor macular central por medio de tomografía de coherencia óptica antes y después del tratamiento con bevacizumab intravítreo según edad y género.

- Determinar el número de filas ganadas en la agudeza visual al terminar el tratamiento con 3 dosis mensuales de bevacizumab intravítreo según edad y género.

1.3 Hipótesis

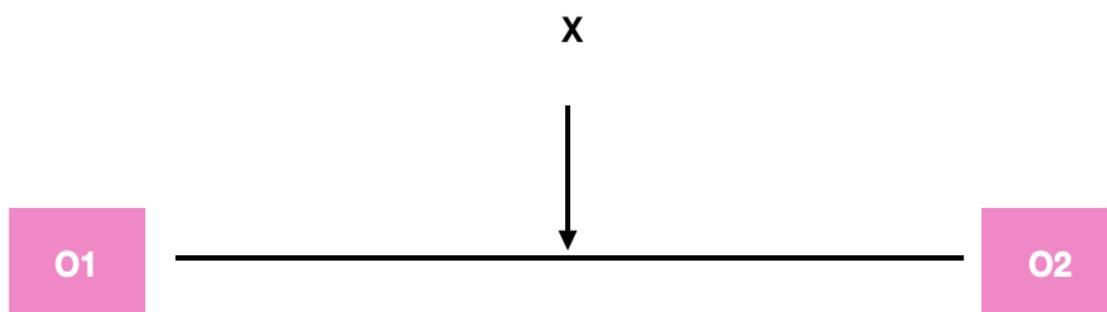
Hipótesis nula (H₀): El bevacizumab intravítreo no es efectivo en el tratamiento del edema macular asociado a oclusión de la vena central de la retina.

Hipótesis alterna (H₁): El bevacizumab intravítreo es efectivo en el tratamiento del edema macular asociado a oclusión de la vena central de la retina.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

2.1. Diseño del estudio: fue un estudio observacional, analítico de cohorte única retrospectiva de antes y después.

Donde:



O1: Hallazgos en la agudeza visual y OCT antes del tratamiento con bevacizumab intravítreo

O2: Hallazgos en la agudeza visual y OCT después del tratamiento con bevacizumab intravítreo

X: Tratamiento completo con bevacizumab intravítreo

2.2 Poblaciones, muestra, muestreo

2.2.1 Población universo:

Pacientes con edema macular asociado a oclusión de la vena central de la retina que fueron en el Instituto Regional de Oftalmología "Javier Servat Univazo".

2.2.2 Población de estudio:

Pacientes con edema macular asociado a oclusión de la vena central de la retina que fueron atendidos en el Instituto Regional de Oftalmología "Javier Servat Univazo" en el periodo enero 2013- diciembre 2018.

2.2.3 Criterios de selección:

a) Inclusión

- Edad \geq de 18 años.
- Ambos géneros.
- Diagnóstico de edema macular asociado a oclusión de la vena central de la retina en historia clínica.
- Tratamiento con 3 dosis mensuales de bevacizumab intravítreo.
- Pacientes tratados o no con fotocoagulación con láser

b) Exclusión:

- Tratamiento con bevacizumab intravítreo por otra enfermedad.
- Diagnóstico de retinopatías de otra etiología.
- Cirugía intraocular 3 meses previa al diagnóstico.
- Tratamiento previo para OVCR.
- Diagnóstico de OVCR con neovascularización.

2.3 Muestra

2.3.1 Tipo de muestreo: fue un muestreo probabilístico aleatorio simple. Se realizó un sorteo aleatorio online de todas las historias clínicas para obtener el tamaño muestral.

2.3.2 Unidad de análisis: estuvo constituido por historias clínicas de pacientes con diagnóstico de edema macular asociado a oclusión de la vena central de la retina.

2.3.3 Unidad de muestreo: estuvo constituido por pacientes que cumplieron los criterios de selección.

2.3.4 Tamaño muestral:

Se determinó mediante la fórmula para comparación de medias con grupos emparejados. (Machin 1997, p.73)

Número de pares:

$$n = \left(\frac{z_{1-\alpha/2} + z_{1-\beta}}{\Delta} \right)^2 + \frac{z_{1-\alpha/2}^2}{2}$$

- $\Delta = \frac{d}{\sigma_d}$ es la diferencia estandarizada de medias,
- d es la diferencia esperada entre las dos medias,
- $\sigma_d = \sqrt{\sigma_1^2 + \sigma_2^2 - 2\rho\sigma_1\sigma_2}$ es la desviación estándar de las diferencias,
- σ_i es la desviación estándar esperada en la población i, i=1,2,
- ρ es el coeficiente de correlación entre ambas poblaciones.
- $Z_{1-\alpha/2} = 1,96$ (Asociado a un nivel de confianza del 95%)
- $Z_{1-\beta} = 1,2816$ (Asociado a una potencia de prueba del 90%)

Cálculo: Usando EPIDAT 4.2: Tomados de la referencia del artículo 27

Datos:

Desviación estándar esperada:

Población 1: 279,000

Población 2: 204,000

Coefficiente de correlación: 0,400

Diferencia de medias a detectar: 144,000

Nivel de confianza: 95,0%

Resultados:

| Potencia (%) | Número de pares |
|---------------------|------------------------|
| 90,0 | 40 |

2.4 Definición operacional de variables:

| Variable | Tipo | Escala | Indicador | Índice | |
|---|------------------|--------------|---|--|---|
| INDEPENDIENTE | | | | | |
| Tratamiento con bevacizumab intravítreo | cuantitativa | continua | Número de dosis | 3 dosis | |
| DEPENDIENTE | | | | | |
| Efectividad del tratamiento con bevacizumab intravítreo | Mejora anatómica | cuantitativa | Continua | Disminución del espesor macular central de la retina | - ≥ 144 micras - < 144 micras |
| | Mejora funcional | cuantitativa | Continua | Ganancia en n° de filas en la agudeza visual | - ≥ 3 filas - < 3 filas |
| INTERVINIENTES | | | | | |
| Edad | Cuantitativa | Continua | N° años vividos al momento del diagnóstico. | - Años | |
| Género | Cualitativa | Nominal | Fenotipo sexual registrado en historia clínica. | - Masculino - Femenino | |

Definición operacional:

- **Tratamiento con bevacizumab intravítreo:** esquema de 3 inyecciones intravítreas mensuales de bevacizumab.
- **Efectividad del tratamiento con bevacizumab intravítreo:** se consideró que el tratamiento fue efectivo ante el hallazgo de alguna de las siguientes:
 - **Mejora anatómica:** disminución del espesor macular central medido por OCT ≥ 144 micras en $\geq 80\%$ de los pacientes (25).
 - **Mejora funcional:** ganancia ≥ 3 filas en la AV en $\geq 60\%$ de los pacientes (25).
- **Edad:** número de años vividos al momento del diagnóstico de edema macular asociado a OVCR.
- **Género:** fenotipo sexual en base a características biológicas que diferencian al hombre de la mujer.

2.5 Procedimiento y técnicas:

Se solicitó la aprobación del trabajo de investigación al Comité Institucional de Ética en Investigación del Instituto Regional de Oftalmología "JSU". La Dirección del Instituto autorizó mediante resolución directoral, el acceso de los investigadores a las historias clínicas de los pacientes con el diagnóstico de OVCR en el periodo de estudio.

Las historias revisadas fueron seleccionadas por muestreo probabilístico simple, hasta alcanzar la muestra planificada que cumpliera con los criterios de selección, previa coordinación con los encargados del Servicio de Retina y Unidad de Estadística, en los horarios pertinentes para el acceso a las mismas.

Los datos fueron recolectados en un formato elaborado por los autores, donde fueron registrados los hallazgos de edad, género, agudeza visual y espesor central de la retina de los pacientes, antes y después del tratamiento con 3 dosis mensuales de bevacizumab intravítreo;

2.6 Plan de análisis de Datos

Los datos recopilados fueron ingresados a una matriz de datos en el programa Microsoft Excel 2016, y luego importados al Paquete Estadístico IBM SPSS STATISTICS 25 para su respectivo procesamiento.

2.6.1 Estadística Descriptiva

Para obtener los resultados se usaron medias y desviaciones estándar, frecuencias y porcentajes para variables cuantitativas y cualitativas respectivamente.

2.6.2 Estadística Analítica

Para las variables cuantitativas se usó la prueba T-Student para muestras emparejadas. Para determinar si existe correlación entre las variables cualitativas se aplicó la prueba chi cuadrado. La significancia estadística se determinó de acuerdo al valor-p, considerándose un valor menor o igual a 0,05.

2.6.3 Estadígrafo:

Se determinaron media, desviaciones estándar y proporciones.

2.7 Consideraciones Éticas:

Los datos obtenidos durante este proceso fueron de uso exclusivo del personal investigador, manteniéndose en anonimato al momento de mostrar los resultados obtenidos (28). En el presente trabajo se aplicó los principios N° 9, 21 y 27 de la Declaración de Helsinki - Seúl 2008(29) y el artículo 25 de la Ley General de Salud (30).

No se solicitó consentimiento informado por tratarse de datos obtenidos de los registros en historias clínicas. Se solicitó la aprobación del protocolo de investigación por el Comité de Ética en Investigación del Instituto Regional Oftalmológico "Javier Servat Univazo".

2.8 Limitaciones:

Considerando que el estudio fue una cohorte retrospectiva, no pudo ser evaluada la mejoría anatómica ni funcional del edema macular después de cada dosis mensual de bevacizumab intravítreo, debido a que solo existe registro de OCT en historia clínica, después de la tercera dosis del medicamento, por protocolo institucional.

Se trabajó con una cohorte única debido a que no contábamos con grupo control, ya que, durante el periodo de estudio analizado, la única terapia antiangiogénica

disponible en la institución para tratar el edema macular por OVCR fue el bevacizumab, no pudiendo plantear grupo comparativo con otro tratamiento. Por otro lado, no se consideró grupo control sin tratamiento o placebo, ya ante el diagnóstico de edema macular, todos los pacientes recibían la indicación de antiangiogénico, no siendo ético tener un grupo control placebo, así hubiera sido un estudio prospectivo.

Se consideraron datos registrados por múltiples observadores para los hallazgos de agudeza visual y toma de OCT, pudiendo existir un sesgo de medición por variabilidad en los observadores, no controlable, debido a la naturaleza de nuestro diseño de investigación, sin embargo, todas las mediciones fueron realizadas por personal entrenado del Instituto Regional de Oftalmología.

III. RESULTADOS

Tabla N° 1. Edad promedio de la población con edema macular asociado a oclusión de la vena central de la retina. Instituto Regional de Oftalmología "JSU". 2013-2018.

| Estadísticos descriptivos | | | |
|----------------------------------|----------|--------------|-------------|
| | n | Media | D.E. |
| Edad | 40 | 66,2 | 11,5 |

Tabla N° 2. Frecuencia de casos por género en la población con edema macular asociado a oclusión de la vena central de la retina. Instituto Regional de Oftalmología "JSU". 2013-2018.

| Género | Frecuencia | % |
|---------------|-------------------|----------|
| Femenino | 18 | 45 % |
| Masculino | 22 | 55 % |
| Total | 40 | 100 % |

Tabla N° 3. Agudeza visual de pacientes con edema macular por OVCR tratados con bevacizumab intravítreo según grupo etario y género. Instituto Regional de Oftalmología "JSU"

| Agudeza visual | | Grupo etario | | | |
|---|--------|--------------|---------|--------------|---------|
| | | Adulto | | Adulto mayor | |
| | | Frecuencia | % | Frecuencia | % |
| Agudeza visual, antes del tratamiento | 20/160 | 2 | 16,7 % | 3 | 10,7 % |
| | 20/200 | 3 | 25,0 % | 1 | 3,6 % |
| | 20/400 | 4 | 33,3 % | 12 | 42,9 % |
| | 20/800 | 3 | 25,0 % | 12 | 42,9 % |
| Agudeza visual, después del tratamiento | 20/160 | 0 | 0,0 % | 2 | 7,1 % |
| | 20/200 | 7 | 58,3 % | 8 | 28,6 % |
| | 20/400 | 4 | 33,3 % | 11 | 39,3 % |
| | 20/800 | 1 | 8,3 % | 7 | 25,0 % |
| Total | | 12 | 100,0 % | 28 | 100,0 % |

| Agudeza visual | | Género | | | |
|---|--------|------------|--------|------------|--------|
| | | Femenino | | Masculino | |
| | | Frecuencia | % | Frecuencia | % |
| Agudeza visual, antes del tratamiento | 20/160 | 2 | 11,1 % | 3 | 13,6 % |
| | 20/200 | 3 | 16,7 % | 1 | 4,5 % |
| | 20/400 | 4 | 22,2 % | 12 | 54,5 % |
| | 20/800 | 9 | 50,0 % | 6 | 27,3 % |
| Agudeza visual, después del tratamiento | 20/160 | 2 | 11,1 % | 0 | 0,0 % |
| | 20/200 | 5 | 27,8 % | 10 | 45,5 % |
| | 20/400 | 9 | 50,0 % | 6 | 27,3 % |
| | 20/800 | 2 | 11,1 % | 6 | 27,3 % |

| | | | | |
|-------|----|---------|----|---------|
| Total | 18 | 100,0 % | 22 | 100,0 % |
|-------|----|---------|----|---------|

Tabla N° 4. Espesor macular central de pacientes con OVCR tratados con bevacizumab intravítreo según grupo etario y género. Instituto Regional de Oftalmología "JSU"

| Grupo etario | Espesor macular central | | n | p |
|---------------|-------------------------|-------------------------|----|-------|
| | Antes del tratamiento | Después del tratamiento | | |
| Adulto | 480,3 ± 127,3 | 284,5 ± 112,7 | 12 | 0,000 |
| Adulto mayor | 434,4 ± 112,8 | 222,6 ± 54,1 | 28 | 0,000 |
| Genero | | | | |
| Femenino | 424,2 ± 110,4 | 216,3 ± 63,1 | 18 | 0,000 |
| Masculino | 467,7 ± 121,0 | 261,5 ± 88,2 | 22 | 0,000 |
| Total | 448,2 ± 117,0 | 241,2 ± 80,2 | 40 | 0,000 |

Media ± DS, T-Student emparejados, $p \leq 0,05$ significativo

FUENTE: Instituto Regional Oftalmológico "JSU": Fichas de recolección de datos: enero 2013 - diciembre 2018.

Tabla N° 5. Ganancia promedio en la agudeza visual según grupo etario y género en el edema macular asociado a oclusión de la vena central de la retina. Instituto Regional de Oftalmología "JSU". 2013-2018.

| Agudeza visual | Grupo Etario | | | | p |
|---------------------------|--------------|------|--------------|-----|-------|
| | Adulto | | Adulto mayor | | |
| | Media | D.S. | Media | D.S | |
| | 1,0 | 0,9 | 0,5 | 0,7 | 0,092 |
| Ganancia n° líneas leídas | Genero | | | | p |
| | Femenino | | Masculino | | |
| | Media | D.S. | Media | D.S | |
| | 0,6 | 0,7 | 0,7 | 0,9 | 0,652 |

Media ± DS., T-Student independientes, $p \leq 0,05$ significativo.

Tabla N° 6. Reducción promedio del espesor macular de pacientes con OVCR tratados con bevacizumab intravítreo según grupo etario y género. Instituto Regional de Oftalmología "JSU". 2013-2018.

| Estadísticas de grupo | | | | | |
|-----------------------|--------------|--------|--------|--------|-------|
| Grupo etario | | N | Media | D.S | p |
| Reducción en micras | Adulto | 1 2 | 195,83 | 57,358 | 0,604 |
| | Adulto mayor | 2 8 | 211,75 | 97,989 | |

| Género | | N | Media | D.S | p |
|---------------------|-----------|----|--------|---------|-------|
| Reducción en micras | Femenino | 18 | 207,89 | 66,253 | 0,952 |
| | Masculino | 22 | 206,23 | 103,031 | |

Media \pm d.e. , T-Student independientes, $p \leq 0,05$ significativo

La reducción del espesor macular alcanzada tras el tratamiento con bevacizumab intravítreo no mostró ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los grupos al ser analizados por edad o género.

Tabla 7. Efectividad del tratamiento con bevacizumab intravítreo en el edema macular asociado a oclusión de la vena central de la retina según criterio mejoría anatómica. Instituto Regional de Oftalmología "JSU"

| Mejoría anatómica | Frecuencia | % | Z | p |
|-------------------|------------|---------|-------|-------|
| Si | 38 | 95,0 % | 2,372 | 0,009 |
| No | 2 | 5,0 % | | |
| Total | 40 | 100,0 % | | |

Ho: $P \leq 80\%$ vs. H1: $P > 80\%$, $p \leq 0,05$ significativo.

FUENTE: Instituto Regional Oftalmológico "JSU": Fichas de recolección de datos: enero 2013 - diciembre 2018.

Se encontró que 95% de las historias reportaban en la OCT control, después de la tercera inyección de bevacizumab, una disminución del espesor macular central ≥ 144 micras, resultado estadísticamente significativo.

Tabla N° 8. Efectividad del tratamiento con bevacizumab intravítreo en el edema macular asociado a oclusión de la vena central de la retina según criterio mejoría funcional. Instituto Regional de Oftalmología "JSU"

| Mejoría funcional | Frecuencia | % | Z | p |
|--------------------------|-------------------|----------------|----------|----------|
| Si | 1 | 2,5 % | -7,423 | 1 |
| No | 39 | 97,5 % | | |
| Total | 40 | 100,0 % | | |

Ho: $P \leq 60\%$ vs. H1: $P > 60\%$, $p \leq 0,05$ significativo.

FUENTE: Instituto Regional Oftalmológico "JSU": Fichas de recolección de datos: enero 2013 - diciembre 2018.

La agudeza visual mostró ganancia de 3 o más filas de letras tras culminar el esquema de tratamiento solo en 1 caso, no siendo estadísticamente significativo.

IV. DISCUSIÓN

La OVCR es una patología caracterizada por pérdida visual secundaria a lesiones vasculares que originan exudados, hemorragias y edema macular; este último ocasionado por el aumento de la permeabilidad de los vasos sanguíneos secundaria a la liberación de VEGF; por ello, el uso intravítreo de inhibidores de este factor endotelial, como lo es el bevacizumab, se considera el tratamiento estándar (1, 3,11,12).

Este estudio valoró 40 historias clínicas de pacientes atendidos entre los años 2013 a 2018 que presentaron diagnóstico de edema macular secundario a OVCR en al menos uno de los ojos, y que fueron tratados con un esquema de tres dosis de inyecciones intravítreas mensuales de bevacizumab. Se considerando los hallazgos de espesor macular central medido por OCT y número de filas leías con cartilla de Snellen, comparando los valores medidos antes y después del esquema de tratamiento, para determinar si existió una mejora anatómica como funcional.

La población estudiada tuvo una edad promedio de 66,2 años, en un rango de 42 a 84 años. Se dividió en dos grupos etarios, teniendo en cuenta la clasificación de la OMS, que define como adulto a la persona entre 30 y 59 años de edad, y adulto mayor ante una edad ≥ 60 años (31), encontrándose con que la OVCR fue más frecuente en el grupo adulto mayor, resultado esperado según la prevalencia reportada por estudios previos en esta patología, donde el riesgo de presentarla se multiplicó con la edad (8). En cuanto a la frecuencia de casos por género, en nuestro estudio se encontró que el 55% de pacientes fueron masculinos y el 45% femeninos, esto se puede contrastar con el estudio de Rodríguez Gaspar y col. donde se estudiaron a 84 pacientes, de los cuales el 52 % fueron hombres y el 48 % mujeres, también en el estudio de Ivanovska Adjjevska y col. las pacientes femeninas fueron el 48.86% y los masculinos el 51.14%, por lo que se deduce que la OVCR predomina en el género masculino pero no tiene una gran diferencia respecto a las pacientes femeninas (13, 32).

La OCT es un examen imagenológico que evalúa la actividad de la enfermedad, su progresión y respuesta al tratamiento (5). El grupo etario adulto presentó mayor espesor macular central antes del tratamiento que el grupo adulto mayor, sin embargo, la reducción del espesor macular tras el tratamiento fue estadísticamente significativa

en ambos grupos. En cuanto al género, se encontró que los pacientes masculinos presentaban mayor espesor macular central antes del tratamiento, siendo la reducción del espesor significativa en ambos grupos después del tratamiento.

Se consideró como parámetro de mejora anatómica una reducción del espesor macular central \geq a 144 micras, encontrando este resultado en 95% de los casos, porcentaje superior al 80% considerado como criterio de efectividad ($Z= 2,372$, $p = 0,009$). En cuanto a la mejora funcional, se estableció como criterio de efectividad una agudeza visual con ganancia \geq 3 filas de letras leídas, encontró solo un caso donde se cumplió este criterio (2.5%), estableciendo que el tratamiento no fue efectivo funcionalmente.

Sangroongruangsri y col, reportaron una reducción promedio del espesor macular de de 346.49 micras con el uso de bevacizumab intravítreo, valor superior al encontrados en nuestro estudio (207 micras). Respecto de la ganancia en agudeza visual, informan que fue evidente a partir de los 6 meses de tratamiento en el OVCR y 3 meses en los casos de OVRR, a diferencia de lo reportado por nosotros, donde no se evidenció mejora en la agudeza visual a los 3 meses de tratamiento, pudiendo esperarse una mejora funcional si se prolongara el mismo (2).

En los estudios de Bravo y Cruise se registró que 23% de los pacientes presentaba edema residual (>250 micras) después de seis meses de inyección, resultado similar a lo hallado en nuestro estudio, donde se encontró edema macular residual en 27,5% de historias clínicas analizadas (1).

El estudio presentado por **Qian T y col**, considera al aflibercept como superior al bevacizumab, en la mejoría funcional del edema macular por OVCR, ya que el bevacizumab obtuvo una ganancia inicial en la agudeza visual desde el sexto mes de tratamiento lo que se puede contrastar con nuestro estudio, ya que a los 3 meses solo hubo 1 paciente con mejora funcional (4). Otro estudio realizado en el 2019 indica que, durante el período de tratamiento 48 semanas antes de cambiar a aflibercept, solo el 11% de los pacientes tratados con solo bevacizumab y/o ranibizumab tenían \geq 3 filas de letras leídas de mejora de AV, en comparación con el 77% de los mismos pacientes después del cambio a aflibercept (2, 33).

Se debe mencionar que el bevacizumab es el fármaco elegido principalmente por su bajo costo.

Jumper y col, determinaron una ganancia de 1.4 a 2.3 filas leídas de agudeza visual tras 16 inyecciones de bevacizumab intravítreo, donde 60% de los pacientes alcanzaron una AV de 20/40 o mejor, y un espesor macular ≤ 250 micras. Nuestro estudio consideró como punto de corte para diagnosticar edema macular, un espesor retinal central ≥ 260 micras ± 17 micras, encontrando después del tratamiento que 72.5 % de los pacientes estudiados lograron alcanzar un espesor normal de mácula. Según este mismo estudio, la causa por la cual el porcentaje de pacientes que tuvo una mejora anatómica fue mayor al porcentaje con mejora funcional, estaría determinado por diversas teorías como la isquemia, o por otras complicaciones de la OVCR u enfermedades oculares que no permitan una ganancia visual, pero sobre todo por isquemia (1). **Koki G y col**, en su estudio realizado en 2020 sugiere que la recuperación funcional no siempre estaba presente, a pesar de la disminución del espesor macular (34).

En 2017, Vaz-Pereira y col, realizaron un estudio observacional, retrospectivo, multicéntrico en Portugal con 200 pacientes, donde se dio tratamiento por seis meses, tras los cuales solo se obtuvieron cambios anatómicos, postulando como explicación de la ausencia de mejoría funcional a la duración del edema previo al tratamiento y los subsecuentes daños producidos en los fotorreceptores, como limitantes de la recuperación de la agudeza visual, por lo que concluyen que el resultado estructural reflejó mejor el efecto del tratamiento que el resultado funcional y que en la OVCR, la mejora anatómica no implica una mejora funcional (21).

V. CONCLUSIONES

1. El tratamiento con 3 dosis mensuales de bevacizumab intravítreo fue efectivo en la mejoría anatómica del edema macular asociado a oclusión de la vena central de la retina, mas no en la mejoría funcional
2. El espesor macular central presentó una disminución estadísticamente significativa al comparar los valores medidos por tomografía de coherencia óptica, antes y después del tratamiento con bevacizumab intravítreo, en el resultado global como según edad y género.
3. El número promedio de filas ganadas de agudeza visual tras terminar el tratamiento con 3 dosis mensuales de bevacizumab, según el criterio de ganancia mayor o igual a tres filas, se encontró solo en 1 caso.
4. El OVCR fue más prevalente en el grupo etario adulto mayor (70%).
5. El espesor macular antes del tratamiento fue mayor en el grupo etario adulto y en el género masculino.

VI. RECOMENDACIONES

- Se considera conveniente realizar estudios prospectivos respecto de esta patología, con un periodo de observación más prolongado, considerando diferentes grupos en cuanto al número de dosis aplicadas, para poder establecer si el tratamiento con bevacizumab por mayor tiempo estaría relacionado a una mejora funcional.
- Comparar el efecto del bevacizumab frente a otros antiVEFG como ranibizumab o aflibercept en esta patología.
- Considerar realizar estudios multicéntricos, para obtener una mayor población que permita encontrar diferencias en los resultados respecto de mejora funcional y anatómica post tratamiento con bevacizumab.
- Evaluar si las presencias de comorbilidades relacionadas a la OVCR influyen en la respuesta a los antiangiogénicos.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Jumper J, Dugel P, Chen S, Blinder K, Walt J. Anti-VEGF treatment of macular edema associated with retinal vein occlusion: patterns of use and effectiveness in clinical practice (ECHO study report 2). *Clinical Ophthalmology*. 2018;Volume 12:621-629.
2. Sangroongruangsri S, Ratanapakorn T, Wu O, Anothaisintawee T, Chaikledkaew U. Comparative efficacy of bevacizumab, ranibizumab, and aflibercept for treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion: a systematic review and network meta-analysis. *Expert Review of Clinical Pharmacology*. 2018;11(9):903-916.
3. Loukianou E, Brouzas D, Chatzistefanou K, Koutsandrea C. Clinical, anatomical, and electrophysiological assessments of the central retina following intravitreal bevacizumab for macular edema secondary to retinal vein occlusion. *International Ophthalmology*. 2015;36(1):21-36.
4. Qian T, Zhao M, Wan Y, Li M, Xu X. Comparison of the efficacy and safety of drug therapies for macular edema secondary to central retinal vein occlusion. *BMJ Open*. 2018;8(12):e022700.
5. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Gerendas B, Midena E, Sivaprasad S, Tadayoni R et al. Guidelines for the Management of Retinal Vein Occlusion by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2019;:1-40.
6. Ashraf M, Souka A, Singh R. Response to: 'Central retinal vein occlusion: modifying current treatment protocols'. *Eye*. 2016;30(10):505-514.
7. Pineda Ocampo S, Murcia M. Aspectos clínicos relevantes en el diagnóstico de las oclusiones venosas retinianas: revisión. *Ciencia & Tecnología para la Salud Visual y Ocular*. 2017;15(1):91.
8. Chiang Rodríguez C, Toledo González Y, González Díaz R, Lapidó Polanco S, Velázquez Villares Y. Estudio clínico y epidemiológico de las oclusiones venosas retinianas. *Revista Cubana de Oftalmología*. 2018;31(1):25-37.
9. Bertelsen M, Linneberg A, Christoffersen N, Vorum H, Gade E, Larsen M. Mortality in Patients with Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2013;121(3):637-642.

10. Stem M, Talwar N, Comer G, Stein J. A Longitudinal Analysis of Risk Factors Associated with Central Retinal Vein Occlusion. *Ophthalmology*. 2013;120(2):362-370.
11. González-Castellanos M, Espósito E, Crim N, Martinez D, Barroscenteno M, Serra H. Bevacizumab intravítreo en el tratamiento de las oclusiones venosas de la retina. *Methodo Investigación Aplicada a las Ciencias Biológicas*. 2017;2(2):59-64.
12. Valášková J, Popov I, Krásnik V. Combination of intravitreal corticosteroid with anti-vegf in macular edema secondary to retinal vein occlusion. *Čes a slov Oftal*. 2017;73:183-188.
13. Ivanovska Adjievaska B, Boskurt S, Orovcanec N, Dimovska-Jordanova V. The outcome of low-frequency intravitreal bevacizumab therapy for macular edema in retinal vein occlusions. *Clinical Ophthalmology*. 2017;Volume 11:1183-1190.
14. Emmett T. Cunningham Jr. PR-E. Vaughan y Asbury. 18.a ed. 2012. 29- 30 p.
15. Spaidea R, Fujimoto J, Waheed N, Sadda S, Staurengi G. Optical coherence tomography angiography. *Progress in Retinal and Eye Research*. 2018;64:1-55.
16. Jonas J, Monés J, Glacet-Bernard A, Coscas G. Retinal Vein Occlusions. *Dev Ophthalmol Basel*. 2017;58:139-167.
17. Spaide R. Volume-Rendered Optical Coherence Tomography of Retinal Vein Occlusion Pilot Study. *American Journal of Ophthalmology*. 2016;165:133-144.
18. Khan M, Mallika V, Joshi D. Comparison of immediate versus deferred intravitreal Bevacizumab in macular oedema due to branch retinal vein occlusion: a pilot study. *International Ophthalmology*. 2017;38(3):943-949.
19. Nobre Cardoso J, Keane P, Sim D, Bradley P, Agrawal R, Addison P et al. Systematic Evaluation of Optical Coherence Tomography Angiography in Retinal Vein Occlusion. *American Journal of Ophthalmology*. 2015;163:93-107.e6.
20. Kourakos V, Rauscher A, Schmidbauer J. Prognostischer Wert des frühen OCT-kontrollierten Ansprechens des konsekutiven Makulaödems der retinalen venösen Verschlüsse nach intravitrealer Gabe von Bevacizumab. *Klinische Monatsblätter für Augenheilkunde*. 2018.
21. Vaz-Pereira S, Marques I, Matias J, Mira F, Ribeiro L, Flores R. Real-World Outcomes of Anti-VEGF Treatment for Retinal Vein Occlusion in Portugal. *European Journal of Ophthalmology*. 2017;27(6):756-761.

22. Qian T, Zhao M, Xu X. Comparison between anti-VEGF therapy and corticosteroid or laser therapy for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: A meta-analysis. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2017;42(5):519-529.
23. Pham B, Thomas SM, Lillie E, et al. Anti-vascular endothelial growth factor treatment for retinal conditions: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 2019;9:1-11.
24. Nguyen QD, Rodrigues EB, Farah ME, Mieler WF, Do DV (eds): *Retinal Pharmacotherapeutics*. Dev Ophthalmol. Basel, Karger, 2016, vol 55, pp 147–153
25. Epstein D, Algvere P, von Wendt G, Seregard S, Kvanta A. Bevacizumab for Macular Edema in Central Retinal Vein Occlusion: A Prospective, Randomized, Double-Masked Clinical Study. *Ophthalmology*. 2012;119(6):1184-1189.
26. Rahimy E, Rayess N, Brady C, Regillo C. Treat-and-Extend Regimen for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion: 12-Month Results. *Ophthalmology Retina*. 2016;1(2):118-123.
27. Gregori N, Gaitan J, Rosenfeld P, Puliafito C, Feuer W, Flynn H et al. Long-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (avastin) for the management of central retinal vein occlusion. *Retina*. 2008;28(9):1325-1337.
28. Antomás J, Huarte del Barrio S. Confidencialidad e historia clínica: Consideraciones ético-legales. *An Sist Sanit Navar*. 2011 Apr;34(1):73–82.
29. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. 2017.
30. Gobierno del Perú. Decreto Legislativo 26842. Ley General de Salud. 1997 p27.
31. Varela Pinedo, L., 2016. Salud y calidad de vida en el adulto mayor. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 33(2), p.199.
32. Rodríguez Gaspar M, Borregero León JM, González Reimers E, Viña Rodríguez JJ, Serrano García M, Santolaria Fernández F. Factores de riesgo vascular y enfermedad obstructiva microvascular de la retina. *Med Clin*. 2010;134(3):95-100.
33. Spooner K, Fraser-Bell S, Hong T, Chang A. Prospective study of aflibercept for the treatment of persistent macular oedema secondary to retinal vein occlusions in eyes not responsive to long-term treatment with bevacizumab or ranibizumab. *Clinical & Experimental Ophthalmology*. 2019;48(1):53-60.

34. Koki G, Aboubakar H, Biangoup Nyamsi P, Teperesna P, Nomo A, Epée E et al. Occlusions veineuses rétiniennees traitées par injections intra-vitréennes de bécacizumab à l'hôpital d'instruction, d'application et de référence des armées de Yaoundé. *Journal Français d'Ophtalmologie*. 2020;43(1):51-58.

ANEXO N° 1
FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

“Efectividad del bevacizumab intravítreo en el edema macular asociado a la oclusión de la vena central de la retina”

Fecha:

Ficha N°:

I. FILIACIÓN:

1. Número de historia clínica: _____
2. Edad: _____ años
3. Género: Masculino () Femenino ()
4. Diagnóstico: _____
5. Ojo afectado: Ojo derecho () Ojo izquierdo ()
6. Fecha de inicio del tratamiento: _____
7. Fecha del final del tratamiento: _____

| Parámetro | Antes del inicio de bevacizumab intravítreo | Después del bevacizumab intravítreo | Mejoría |
|-------------------------|---|-------------------------------------|-----------------------|
| Agudeza visual | | | N° filas ganadas |
| Espesor macular central | ____micras | micras | N° micras disminuídas |

Mejoría funcional

- ≥ 3 filas ganadas : si hubo mejoría ()
 ≤ 3 filas ganadas : no hubo mejoría ()

Mejoría anatómica

- ≥ 144 micras disminuídas: si hubo mejoría ()
 ≤ 144 micras disminuídas: no hubo mejoría ()