

**EVALUACIÓN CLÍNICA DE LA ACTIVIDAD DEL BEVACIZUMAB  
SUBCONJUNTIVAL EN LA CIRUGÍA FILTRANTE PARA GLAUCOMA**

**CHRISTIAN JAVIER CASTRO CÁRDENAS**

**CODIGO 05-598114**

**Trabajo de grado presentado para optar al título de  
Especialista en Oftalmología**

**DIRIGIDO POR:**

**GABRIEL ENRIQUE ORTIZ ARISMENDI, MD**

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA**

**Bogotá, enero de 2011**

## **PÁGINA DE ACEPTACIÓN**

**DR. JUAN MANUEL PARDO CASTAÑEDA**

DOCENTE UNIDAD DE OFTALMOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

FACULTAD DE MEDICINA

**DR. CRISANTO DE JESÚS MORENO**

DOCENTE UNIDAD DE OFTALMOLOGÍA

JEFE POSTGRADO UNIDAD DE OFTALMOLOGÍA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

FACULTAD DE MEDICINA

**DR. RUBEN E. CAYCEDO BELTRÁN**

JEFE DE DEPARTAMENTO

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

FACULTAD DE MEDICINA

BOGOTÁ, JUEVES 27 DE ENERO DE 2011

## CONTENIDO

	pág.
<b>MARCO TEÓRICO</b>	
1.1 Glaucoma y cirugía filtrante.....	6
1.2 Fibrosis y cicatrización.....	9
1.3 Métodos para evitar la cicatrización de la ampolla de filtración.....	12
1.3.1 Antimetabolitos.....	12
1.3.2 Métodos alternativos.....	13
1.3.2.1 Radiación.....	14
1.3.2.2 Terapia Fotodinámica.....	15
1.3.2.3 Inhibición de los factores de crecimiento.....	15
1.4 Bevacizumab.....	15
1.4.1 Indicaciones y mecanismo de acción.....	15
1.4.2 Farmacocinética y farmacodinámica.....	17
1.4.3 Presentación.....	18
1.4.4 Contraindicaciones.....	18
1.4.5 Efectos adversos en uso sistémico.....	19
1.4.6 Bevacizumab en Oftalmología.....	19
1.4.7 Bevacizumab en cirugía filtrante.....	21
<b>OBJETIVOS</b>	
2.1 Objetivo general.....	26

2.2 Objetivos específicos.....	26
--------------------------------	----

## **MARCO METODOLÓGICO**

3.1 Formulación de la hipótesis.....	27
3.2 Diseño del estudio.....	27
3.3 Definición de las variables.....	27
3.4 Selección de la muestra.....	28
3.5 Indicación de la cirugía.....	28
3.6 Contraindicaciones para la cirugía.....	29
3.7 Consentimiento informado.....	29
3.8 Registro quirúrgico.....	29
3.9 Técnica quirúrgica.....	30
3.10 Dosis empleada de Bevacizumab.....	30
3.11 Evaluación preoperatoria y registro preoperatorio.....	31
3.12 Evaluación y seguimiento postoperatorio.....	31
3.13 Plan de análisis e interpretación de los datos.....	31

## **ASPECTOS ÉTICOS**

4.1 Aspectos generales.....	34
4.2 Declaración de intereses por los autores.....	36

## **COMPLEMENTARIOS**

Bibliografía.....

**DOCUMENTOS ANEXOS**

A. Modelo Consentimiento informado.....

B. Escala de clasificación de Moorfields.....

## **MARCO TEÓRICO**

### **1.1 Glaucoma y cirugía filtrante**

El glaucoma es una neuropatía óptica con un aspecto característico de la papila y patrones específicos de defecto en el campo visual que suele asociarse (aunque no invariablemente) con una presión intraocular (PIO) aumentada.<sup>1</sup>

La prevalencia del Glaucoma fluctúa entre el 0.4 % y el 2% en estudios de diferentes poblaciones en el mundo.<sup>2</sup> Se calcula que para el año dos mil diez hay en el mundo sesenta millones de personas aquejadas por algún tipo de Glaucoma y que aproximadamente 8.7 millones están bilateralmente ciegas a causa de esta patología.<sup>2</sup> Para el año 2020 la primera cifra ascenderá a 79.6 millones de personas.<sup>2</sup> Para Colombia, se calcula que cuatrocientos cincuenta mil colombianos pueden padecer la enfermedad.<sup>3</sup> El estudio de tamizaje realizado por el Doctor Rueda en el departamento de Santander con 17.000 personas en 10 municipios mostró un 5.7% de prevalencia para nuestra población.<sup>3</sup> Dado que en la gran mayoría de casos es una enfermedad de curso asintomático en estados iniciales, se estima que el 50% de los casos no están diagnosticados en países desarrollados y esta cifra se eleva a 80% a países en vías de desarrollo. El programa “Visión 2020” de la OMS, ha encontrado

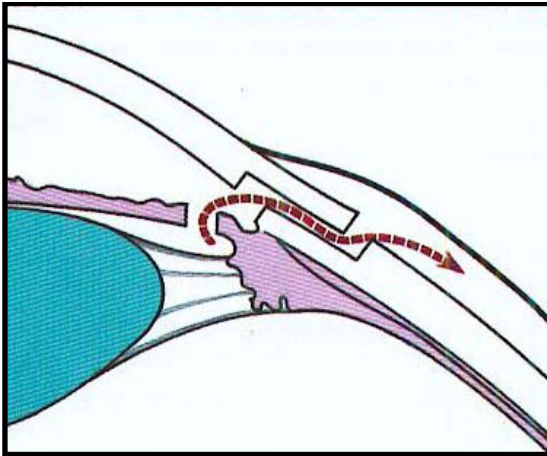
el Glaucoma como la primera causa de ceguera irreversible en América Latina y al 24% de los pacientes con este diagnóstico bilateralmente ciegos.<sup>4</sup>

Actualmente las alternativas terapéuticas para el control del Glaucoma logran detener el avance del daño sin lograr recuperar el campo visual perdido. Para tal objetivo se requiere disminuir la presión intraocular a un nivel de normalidad.<sup>5,6</sup>

Para reducir la PIO contamos con terapia médica, terapia laser (Trabeculoplastia laser) y las opciones quirúrgicas.<sup>5,6</sup> Las diferentes técnicas quirúrgicas tienen diferentes indicaciones dependiendo del tipo de Glaucoma. La cirugía de elección para el glaucoma primario de ángulo abierto y cerrado es la trabeculectomía y su técnica moderna ha sido descrita desde 1968.<sup>7</sup> Esta supone la creación de una fístula entre el ángulo de la cámara anterior y el espacio subconjuntival, lo que permite la salida de humor acuoso de la cámara anterior a una “ampolla” de drenaje cubierta por el párpado superior. El daño progresivo sobre las fibras del nervio óptico es menos probable que ocurra después de la cirugía que con tratamiento médico, porque el nivel de PIO normalmente es significativamente menor y las fluctuaciones son menores.<sup>1</sup> El porcentaje de éxito de la cirugía filtrante (sola o con terapia médica coadyuvante) está cerca del 90% en manos de cirujanos experimentados. El momento de cirugía depende de la cantidad de pérdida visual, la rapidez del deterioro visual y la esperanza de vida del paciente.<sup>1,5,6</sup> Las principales indicaciones de la cirugía

incluyen el fracaso del tratamiento médico y/o de la trabeculoplastia laser o una enfermedad avanzada que requiera una PIO meta muy baja.<sup>1,5,6</sup>

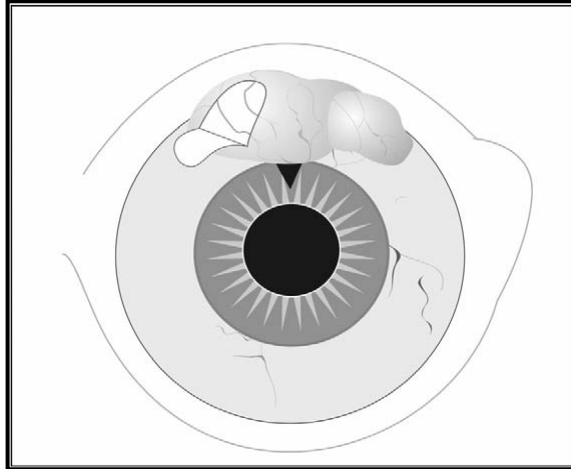
**Figura 1. Vía de salida del humor acuoso después de la trabeculectomía**



La falla en la ampolla es un factor determinante en el éxito de la trabeculectomía como cirugía filtrante en el manejo del paciente con glaucoma.<sup>9</sup> El primer factor determinante para el fallo de la ampolla es la fibrosis.<sup>10</sup>



**Figura 2. Esquema de la ampolla que muestra los septos que se crean en el espacio subconjuntival**



## **1.2 Fibrosis y cicatrización**

La cicatrización de una herida es un proceso complejo pero sistematizado.<sup>10</sup> Se han establecido bien los factores solubles de crecimiento que regulan la migración ordenada, proliferación y diferenciación de las células, y también la síntesis y descomposición de las proteínas de la matriz extracelular (MEC).<sup>11</sup> Esta a su vez afecta de manera directa los eventos celulares y modula la sensibilidad de las células a los factores de crecimiento. Los factores de crecimiento incluyen al factor de crecimiento epidérmico (EGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factores de crecimiento de fibroblastos (FGF), factor  $\beta$  transformador del crecimiento (TGF- $\beta$ ), citocinas (p.ej., Interleucina -1, Factor de

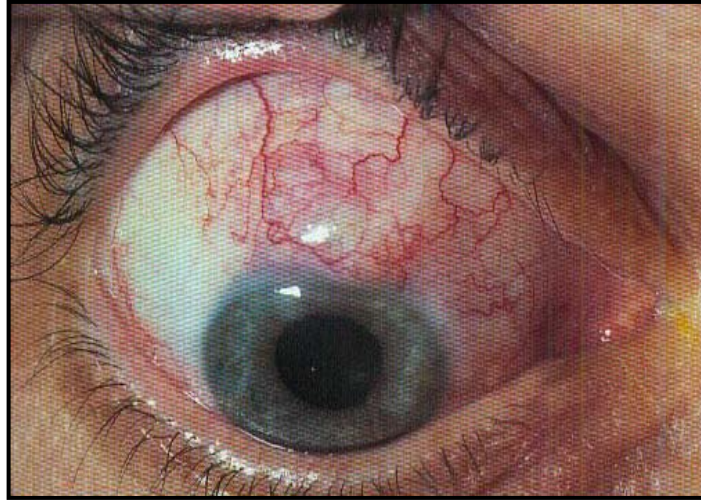
necrosis tumoral) y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEFG). La MEC abarca una proporción significativa de cualquier tejido y proporciona un sustrato para la adhesión de la célula y regula de manera decisiva el crecimiento, movimiento, y diferenciación de las células vivientes que contiene. Existen tres componentes en la mayor parte de las matrices extracelulares: Colágeno, glucoproteínas adhesivas (fibronectina, laminina y trombospondina) y proteoglucanos (p. ej., sulfato de dermatán y sulfato de heparán).<sup>11</sup> Factores físicos, incluyendo las fuerzas generadas por los cambios en la forma de la célula, también contribuyen al proceso total. La cicatrización de las heridas implica procesos que han sido bien descritos: 1) inducción de una respuesta inflamatoria aguda por la lesión inicial; 2) regeneración de las células parenquimatosas; 3) migración y proliferación de las células parenquimatosas y tejido conectivo; 4) síntesis de las proteínas de la matriz extracelular; 5) remodelación de los elementos parenquimatosos para restablecer la función del tejido, y 6) remodelación del tejido conectivo para conferir resistencia a la herida.<sup>11</sup>

La fibrosis ocurre sobre el armazón de los vasos nuevos del tejido de granulación y de la matriz extracelular laxa (MEC) que se desarrolla inicialmente en el sitio de reparación. El proceso de fibrosis ocurre en dos pasos: 1) migración y proliferación de fibroblastos en el sitio de la lesión y, 2) depósito de MEC por estas células. El reclutamiento y la estimulación de fibroblastos están controlados por los diferentes factores de crecimiento ya nombrados.<sup>11</sup>

Aunque la cirugía se realice perfectamente, existen un grupo de variables relacionadas con la cicatrización post-operatoria de la herida.<sup>12</sup> En muchos pacientes no es posible determinar porque se presenta la cicatrización excesiva. La cicatrización comienza en la superficie epiescleral y procede a sellarse debajo del colgajo de la trabeculectomía.<sup>12</sup> El problema no está en mantener la apertura en la esclera sino en la cicatrización subsecuente de la interfase epiescleral-subconjuntival. Por lo tanto, la cicatrización externa parece dar un mal pronóstico después de la cirugía.<sup>10</sup>

Los factores de riesgo para la cicatrización redundante de la ampolla en la trabeculectomía incluyen la cirugía ocular previa, medicaciones tópicas empleadas a largo plazo, sobre todo aquellas que originan enrojecimiento ocular, personas jóvenes, raza negra, uveítis, glaucoma neovascular y otros.<sup>1,12,13</sup>

### **Figura No. 3 Ampolla no filtrante vascularizada**



### **1.3 Métodos para evitar la cicatrización de la ampolla de filtración**

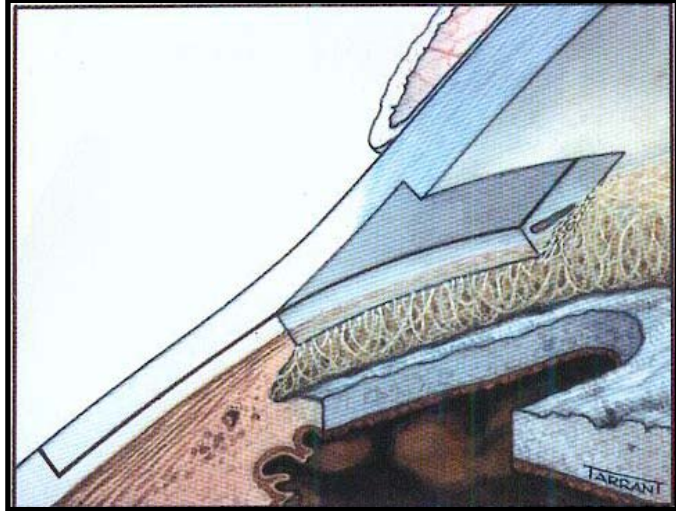
#### **1.3.1 Antimetabolitos**

Los dos principales medicamentos que pueden mejorar el éxito de la trabeculectomía son 1) el 5-Fluoracilo (5-FU) el cual puede ser administrado mediante inyección subconjuntival durante el período postoperatorio inmediato como dosis única aplicada en el área del colgajo escleral<sup>21</sup> y 2) la Mitomicina la cual es administrada en una dosis única aplicada con una esponja en el lecho escleral del colgajo ya disecado de la trabeculectomía o sobre

el área de espesor total de la esclera por debajo del colgajo conjuntival, antes de disecar el colgajo conjuntival.<sup>16,17,18</sup> Las técnicas pueden variar entre cirujanos, así como también, la concentración de la droga utilizada. El advenimiento y el éxito del 5-FU y de la Mitomicina, fueron consideradas como el avance más significativo en la terapia quirúrgica del glaucoma durante la década de los 90 y es esencialmente debido a que fue el primer uso clínico útil en la medicación anti-cicatrizante en el tratamiento del glaucoma.<sup>1</sup>

El uso de antimetabolitos ha mostrado PIO más bajas a corto y largo plazo y la presencia de ampollas verdaderas.<sup>15</sup> El estudio de Perkins publicado en 1998 mostró que el uso de antimetabolitos asociado a facotrabeculectomía disminuye significativamente el promedio de PIO post-quirúrgico y la necesidad de medicamentos hipotensores.<sup>16</sup> Diversas publicaciones muestran mejor control de la presión con Mitomicina C. Este es el medicamento de mayor uso clínico actual con este objetivo.<sup>1,5,6</sup>

**Figura 4. Aspecto después de completar la trabeculectomía**



### **1.3.2 Métodos alternativos**

#### **1.3.2.1 Radiación**

Diferentes tipos de radiación se han empleado durante los años 70 y han probado ser efectivos. Sin embargo, los efectos a largo plazo sobre el cristalino y los vasos retinianos (retinopatía por radiación) deben tenerse en consideración. No son de uso clínico actual.<sup>1</sup>

### **1.3.2.2 Terapia Fotodinámica**

Se inyecta un contraste subconjuntival en el lugar de la cirugía, de tal forma que este contraste se incorpora dentro de los fibroblastos del área de la ampolla de filtración. Se emplea entonces una luz azul que destruirá selectivamente esos fibroblastos. No es de uso clínico rutinario actualmente. <sup>1</sup>

### **1.3.2.3 Inhibición de los factores de crecimiento**

Recientemente, se ha dado atención especial al papel de las citoquinas en el proceso de reparación de las heridas. Se ha identificado el TGFb2 como una citoquina clave en la cicatrización post-trabeculectomía pero los estudios de uso de anticuerpos directos contra este factor no han mostrado diferencias estadísticas.<sup>24,25,26,27</sup>

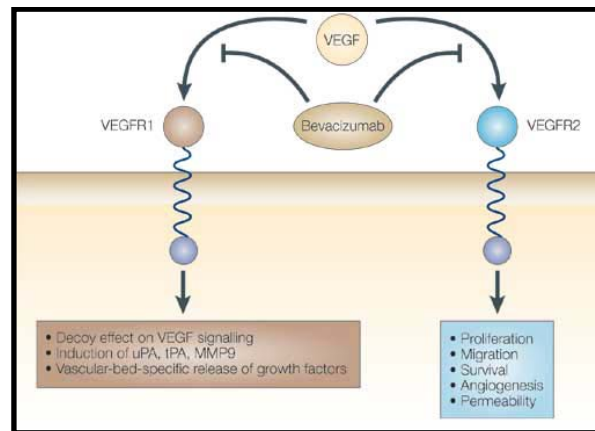
## **1.4 Bevacizumab**

### **1.4.1 Mecanismo de acción e indicaciones.**

El Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado producido por tecnología de ADN en células ováricas de hámster chino.<sup>28</sup> Un anticuerpo monoclonal es una proteína que reconoce y se une de forma específica y única a otra proteína.

El Bevacizumab se une al factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), inhibiendo así la unión de este a sus receptores Flt-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2) situados en la superficie de las células endoteliales. Al neutralizar la actividad biológica del VEGF se reduce la vascularización de los tumores y, por tanto se inhibe el crecimiento del tumor.<sup>28</sup>

**Figura 4. Esquema de acción Bevacizumab**



Estudios en animales transplantados han puesto de manifiesto que el Bevacizumab muestra una gran actividad antitumoral frente a diversos cánceres humanos, incluyendo el cáncer de colón, mama, páncreas y próstata.<sup>28</sup>

El Bevacizumab está indicado y aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) de los Estados Unidos en combinación con el 5-Fluoracilo por vía intravenosa o con la combinación 5-fluoracilo/ácido folínico/ irinotecan, intravenosos en pacientes con



carcinoma metastásico de colón o recto.<sup>29</sup> En 2006, la FDA aprobó su uso en cáncer de pulmón en combinación con la quimioterapia estándar de primera línea. En 2008 fue inicialmente aprobado en el cáncer de seno y posteriormente revocada y en el año 2009 llegó la autorización para su uso en carcinoma de células renales y en glioblastoma multiforme.<sup>29</sup>

#### **1.4.2 Farmacocinética y farmacodinámica**

El metabolismo del Bevacizumab en el conejo después de ser marcado con Yodo 125, muestra que se manifiesta como una IgG nativa no unida al factor de crecimiento endotelico. El fármaco se aclara a razón de 0,231 l /día. Las semividas de eliminación inicial de 1.4 días y final de unos 20 días son similares a la IgG humana endógena. En los pacientes con niveles plasmáticos bajos de albúmina ( $\leq 29$  g /L) y con fosfatasa alta ( $\geq 483$  UI) el aclaramiento es un 20% mayor que en los pacientes con valores de laboratorios normales.<sup>28</sup>

La farmacocinética del Bevacizumab no varía con la edad de los pacientes.<sup>28</sup> Se desconoce la farmacocinética en niños y pacientes con insuficiencia hepática o renal. Se clasifica dentro de la categoría C de riesgo en el embarazo.<sup>28</sup> Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad reproductiva incluyendo malformaciones. Se sabe que las IgGs atraviesan la placenta y es de suponer que el Bevacizumab inhiba la angiogénesis en el feto.

En consecuencia, el Bevacizumab está contraindicado durante el embarazo y este hasta seis meses después de terminado cualquier tratamiento con este medicamento.<sup>28</sup>

### **1.4.3 Presentación**

El Bevacizumab es un medicamento ético (sólo se vende bajo prescripción médica) y su presentación es en ampolla (Bevacizumab 25 mg/ ml). Cada ampolla contiene 100 mg de Bevacizumab en 4 ml o 400 mg en 16 ml. Es producido por el laboratorio Genentch en California, Estados Unidos. En Colombia se encuentra disponible por fraccionamiento que realizan diferentes laboratorios y se comercializa en jeringas prellenadas con 2 mg en 40 µl. con un costo actual de ciento veinte mil pesos (\$120.000) por ampolla (aproximadamente U\$60 dólares).

### **1.4.4 Contraindicaciones**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Hipersensibilidad a productos derivados de células de ovario de hámster chino (CHO), o a otros anticuerpos recombinantes humanos o humanizados.
- Embarazo
- Bevacizumab está contraindicado en pacientes con metástasis no tratadas localizadas en el sistema nervioso central.<sup>29</sup>

#### **1.4.5 Efectos adversos en uso sistémico**

El Bevacizumab ha sido utilizado en dosis sistémica de 5 mg/kg cada 2 semanas hasta por seis por meses encontrado como principal efecto adverso un aumento en el riesgo de eventos tromboembólicos de 1.9% a 4.4%. Se han descrito casos de perforación intestinal, hemorragia de vías digestivas bajas en pacientes con cáncer colorectal y hemorragia pulmonar intersticial en pacientes con cáncer de pulmón en al menos 1 de cada 100 pacientes tratados. Otros efectos a nivel sistémico frecuentes (1 en 10 pacientes utilizado) incluyen crisis hipertensiva, estreñimiento y dolor abdominal.<sup>29,30,31</sup>

La dosis común utilizada en Oftalmología varia en el rango de 1 a 2.5 mg en administración intravítrea con un tiempo de intervalo mínimo de cuatro semanas. Esta dosis representa una concentración 150 a 400 veces menor que la utilizada en forma sistémica de pacientes con cáncer.

#### **1.4.6 Bevacizumab en Oftalmología**

Aunque fuera el Pegaptanib (Macugen, OSI Eyetech) el primer medicamento de uso intravítreo comercialmente disponible desde el año 2005 para el tratamiento de la neovascularización coroidea asociada con la degeneración macular relacionada con la edad (DMRE), hoy en día es el Bevacizumab el antiangiogénico con mayor número de dosis intravítreas en el mundo.<sup>30</sup> Su uso se inicio en forma “off-label” en forma intravenosa para

la DMRE con resultados “prometedores” luego del año 2000.<sup>47,48</sup> Posteriormente se dio un paso trascendental al iniciar su administración en forma intravítrea en diferentes patologías oculares mostrando resultados muy positivos, en particular en DMRE en su forma húmeda y el glaucoma neovascular.<sup>32,33,34,35,36</sup>

El uso intravítreo de Bevacizumab ha crecido enormemente desde su introducción. Para el año 2008 la revisión del uso del Bevacizumab en Oftalmología reveló 51 enfermedades oculares en las cuales estaría indicado su uso.<sup>37</sup> La mayoría de publicaciones consisten en reportes de casos o series de casos retrospectivos y el número de participantes en cada estudio crece rápidamente. Actualmente se esperan los resultados finales del tan esperado “cabeza a cabeza” entre Bevacizumab y Ranibizumab en degeneración macular relacionada con la edad.

Tres aspectos de riesgo han sido considerados por la FDA para la aprobación del uso intravítreo del medicamento: el procedimiento como tal, los efectos intraoculares y el potencial para efectos sistémicos. El riesgo de endoftalmitis por inyección ha sido estimado en 0.16%, de catarata traumática en 0.07% y de desprendimiento de retina en 0.17% por inyección. Con estas frecuencias el procedimiento en si ha sido considerado seguro y actualmente se inyectan en forma intravítrea otros medicamentos como el Ranibizumab o la Triamcinolona. Con respecto a la toxicidad ocular esta ha sido evaluada

en estudios con modelos animales, tejidos de modelos y cultivos celulares. El Dr Shahar y sus colaboradores reportaron una adecuada penetración del medicamento en la retina después de una inyección intravítrea de 5 mg en ratones, bovinos y conejos. Así mismo demostraron mediante electrofisiología la no evidencia de efectos tóxicos. Los cultivos celulares de epitelio pigmentado de la retina (EPR) de humano, células endoteliales microvasculares humanas y retina neurosensorial de ratón no han mostrado efectos tóxicos a las dosis empleadas del Bevacizumab en forma clínica. El único efecto reportado en animales posterior a la administración de 5 mg fue el de algún grado de reacción inflamatoria en el vítreo. En humanos no hay evidencia de efectos oculares tóxicos en seguimiento a un año e incluso pacientes con degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) han mostrado disminución en las medidas de células y proteínas en cámara anterior indicando otro potencial efecto antiinflamatorio del medicamento.

#### **1.4.7 Bevacizumab en cirugía filtrante**

Jonas y colaboradores describieron el efecto en la cirugía filtrante de la aplicación del Bevacizumab intravítreo. Los resultados muestran que puede ser un adyuvante, especialmente útil en casos de glaucoma neovascular.<sup>38</sup>

Malik Kahook y colaboradores del *UPMC Eye Center* de la Universidad de Pensilvania (Estados Unidos) propusieron por primera vez el uso del Bevacizumab intraampolla en

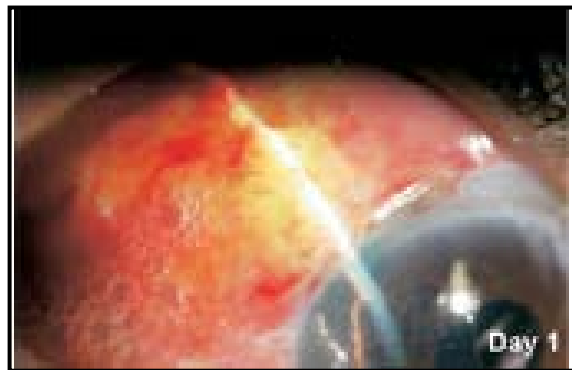
marzo de 2006. Publicaron un reporte de caso con el uso de 1 mg de Bevacizumab como antifibrótico en la revisión de una ampolla en la cual se había utilizado Mitomicina C y que había fallado postquirúrgicamente. Su reporte mostró un efecto positivo del Bevacizumab y planteó la utilidad de su uso en las ampollas que mostraran alta vascularización.<sup>39</sup>

En octubre de 2008 el Dr. Coote y colaboradores reportaron un caso en *Journal of Glaucoma*, en el cual se había realizado una trabeculectomía 3 meses antes con uso de Mitomicina C como antifibrótico (0.3 mg por tres minutos), y ha quien se realizó una extracción de catarata por facoemulsificación con evidencia de fibrosis en el postoperatorio. Ante tal situación aplicaron 1 mg de Bevacizumab subconjuntival con cambios vasculares favorables mantenidos en los seis meses de seguimiento.<sup>40</sup>

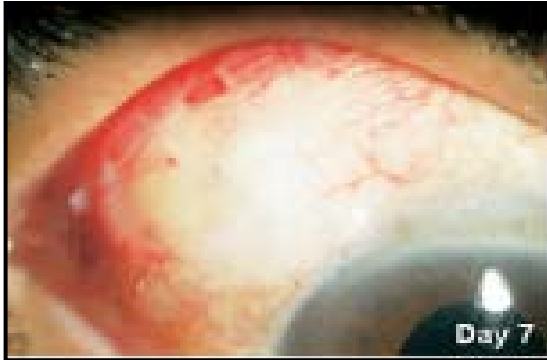
En diciembre de 2008, el Dr. Dilraj Grewal y colaboradores del *Grewal Eye Institut* de Chandigarh, India, presentaron en la revista *Ophthalmology* de la Academia Americana de Oftalmología, un estudio piloto tipo intervención en serie de casos, en el cual aplicaron 1.25 mg de Bevacizumab subconjuntival en 12 pacientes con diagnóstico de glaucoma primario de ángulo abierto o cerrado a quienes se realizó trabeculectomía unilateral por primera vez con seguimiento a seis meses. El trabajo sugirió la utilidad del medicamento en dosis subconjuntival como tratamiento adjunto para reducir la incidencia de falla de la ampolla después de la trabeculectomía.<sup>41</sup>

En julio de 2009 investigadores del *Doheny Eye Institute* y la Universidad de California publicaron en *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, la evaluación de la eficacia del Bevacizumab como agente antifibrótico en la cirugía filtrante para glaucoma en conejos. Su modelo de investigación mostró que el uso de este agente está asociado a un mejor resultado de supervivencia de la ampolla y plantea la posible utilidad de este para limitar la formación de cicatriz en la trabeculectomía en humanos.<sup>42</sup>

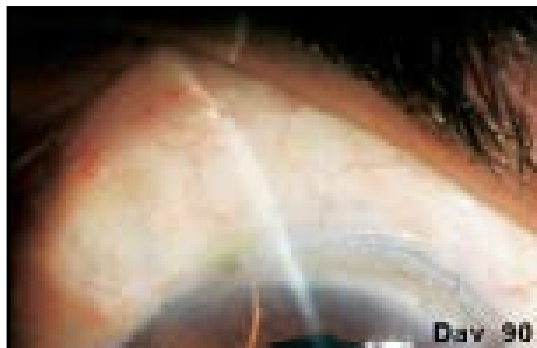
**Figura 6. Seguimiento post Bevacizumab día 1**<sup>41</sup>



**Figura 7. Seguimiento post Bevacizumab día 7** <sup>41</sup>



**Figura 7. Seguimiento post Bevacizumab día 90** <sup>41</sup>



Esta misma revista publicó en noviembre de 2009 el trabajo del Laboratorio de Oftalmología y el departamento de Biología de la Universidad Católica de Leuven, (Leuven, Bélgica). En este trabajo los autores midieron mediante método ELISA los niveles



del VEGF en muestras de humor acuoso y mediante Western Blot la expresión de receptores Flt-1 y KDR en cultivos de fibroblastos de la cápsula de Tenon. El efecto del VEGF y el Bevacizumab sobre los fibroblatos in vitro fue determinado utilizando un ensayo de proliferación. El efecto in vivo del anticuerpo fue investigado en un modelo de trabeculectomía en conejos midiendo la presión intraocular y el área de la ampolla. Por análisis inmunohistoquímico midieron la angiogénesis, la inflamación y la fibrosis. Los resultados mostraron niveles significativamente aumentados del VEGF en pacientes con Glaucoma. Fueron encontrados receptores de ambos tipos en los fibroblastos de la Tenon. La proliferación de fibroblastos fue estimulada por la administración del VEGF y fue inhibido por el Bevacizumab. Este estudio concluyó que el Bevacizumab reduce la proliferación de fibroblastos in vitro y puede mejorar los resultados de la cirugía.<sup>43</sup>

El último estudio publicado sobre el tema por la Dra. Alicia How y colaboradores del *Singapore National Eye Center* en *Investigative Ophthalmology & Visual Science* en febrero de 2010 mostró mejores resultados de la combinación de 5-FU con Bevacizumab en dosis subconjuntival que cada agente solo en monoterapia antifibrótica en conejos.<sup>44</sup>

## **OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo general**

- Describir el grado de fibrosis de la ampolla filtrante mediante la escala de Moorfields posterior a la aplicación intraoperatoria subconjuntival de una dosis de Bevacizumab en ojos ciegos de pacientes con Glaucoma.

### **2.2 Objetivos específicos**

- Medir y estimar mediante escala de Moorfields el grado de vascularización, altura y área de la ampolla filtrante posterior a la aplicación intraoperatoria de una dosis de Bevacizumab subconjuntival en pacientes con Glaucoma.
- Medir y estimar las características demográficas de la población estudiada.
- Medir y estimar el porcentaje de éxito en la supervivencia de las ampollas filtrantes hasta seis meses de seguimiento.

## **MARCO METODOLÓGICO**

### **3.1 Diseño del estudio**

Tipo de investigación. Serie de casos. 10 casos

### **3.2 Formulación de la hipótesis**

El Bevacizumab es un medicamento con actividad antiangiogénica probada en forma experimental y clínica. Se ha probado su efecto modulador en la actividad de fibroblastos en cultivos celulares. Dado que la razón más frecuente para la falla de la trabeculectomía es el desarrollo de fibrosis en la conjuntiva y la epiesclera debida a la proliferación progresiva de fibroblastos y el depósito de colágeno en el sitio de filtración de la ampolla, deseamos evaluar en forma clínica la utilidad del Bevacizumab en la cirugía filtrante para pacientes con Glaucoma.

### **3.3 Definición de las variables**

- Características clínicas de la conjuntiva en la etapa preoperatoria
- Presión intraocular en milímetros de Mercurio en tomas con tonómetro de Goldman en la lámpara de hendidura.

- Clasificación de las características de la ampolla con base en la clasificación de Moorfields publicada por Wound Healing Research Unit, Institute of Ophthalmology and Moorfields Eye Hospital, Londres en 2004.<sup>13</sup>

### **3.4 Selección de la muestra**

Pacientes asistentes a la consulta subespecializada de Glaucoma del Servicio de Oftalmología de la Clínica Universitaria Carlos Lleras Restrepo con las siguientes características:

- Diagnóstico de Glaucoma primario de ángulo abierto o de ángulo cerrado con indicación de cirugía filtrante.
- Agudeza visual: No percepción de luz

### **3.5 Indicaciones para cirugía**

**Las indicaciones de la cirugía están dadas por:**

- Presión intraocular asociada con alta probabilidad de progresión del Glaucoma a desorganización de estructuras intraoculares.
- Dolor ocular asociado a hipertensión ocular<sup>1,5,6</sup>

### **3.6 Contraindicaciones para la cirugía**

- Glaucoma con hipertensión ocular controlable con hipotensores tópicos
- Glaucoma secundario
- Patología conjuntival de base que altere el proceso de cicatrización
- Agudeza visual en ojo a intervenir diferente a “No percepción de luz”<sup>1,5,6</sup>

### **3.7 Consentimiento informado**

El consentimiento informado será presentado para aprobación por el Departamento de Cirugía de la Facultad de Medicina Universidad Nacional de Colombia, Comité de ética médica de la Facultad, comités de ética de la Clínica Carlos Lleras Restrepo y explicado personalmente por el cirujano al paciente y su familiar. Este documento explica el interés de la investigación, posibles beneficios, riesgos y complicaciones derivados de la intervención. La voluntariedad de su participación y la garantía del manejo de la información derivada del estudio. Está sujeto a la Resolución 008430 de 1993, del Ministerio de Salud. Se anexa al final de este documento.

### **3.8 Registro quirúrgico**

Hoja de descripción quirúrgica en el sistema electrónico actual de la Clínica Carlos Lleras Restrepo que incluye datos de identificación del paciente, nombre del procedimiento,

descripción del procedimiento, personal asistencial, tiempo quirúrgico y complicaciones presentadas.

### **3.9 Técnica quirúrgica**

- Trabeculectomía convencional. Anestesia local subtenoniana con Lidocaína (3cc). Incisión con base fornix de conjuntiva y cápsula de Tenon en cuadrante superior. Diseño de tapa escleral a 2/3 de profundidad.
- No se administraran otros antifibróticos como Mitomicina C o 5-Fluoracilo.
- Cirugía realizada en los quirófanos de la Clínica Universitaria Carlos Lleras Restrepo por un mismo cirujano (Dr Gabriel Ortiz) y con una misma técnica (Trabeculectomía convencional)

### **3.10 Dosis aplicada**

- Bevacizumab en dosis única subconjuntival de 1.25 mg aplicada con jeringa de aplicación de insulina.

### **3.11 Evaluación preoperatoria**

#### **La evaluación oftalmológica preoperatoria incluirá**

- Anamnesis completa
- Registro de antecedentes patológicos, quirúrgicos, familiares, farmacológicos, alérgicos y tóxicos
- Toma de agudeza visual (Snellen) en ojo contralateral.
- Biomicroscopia con registro de hallazgos normales y anormales para párpados, superficie ocular, segmento anterior y posterior
- Toma de presión intraocular mediante tonómetro de aplanación (Tonómetro de Goldman)
- Registro fotográfico preoperatorio de la conjuntiva superior (área quirúrgica)

### **3.12 Evaluación y seguimiento postoperatorio**

- Clasificación de las características de la ampolla filtrante con base en la clasificación de Moorfields en los días 1, 7, 30, 60 y 90 postoperatorio por parte de dos evaluadores diferentes en cada paciente.
- Registro de presión intraocular en milímetros de Mercurio con tonómetro de Goldman en los días 1, 7, 30, 60 y 90 postoperatorio.

- Registro fotográfico de la ampolla filtrante en los días 1, 7, 30, 60 y 90 postoperatorio.
- Manejo postoperatorio: Acetato de Prednisolona. 1% tópico 8 veces al día por dos semanas y disminución progresiva de la dosis hasta completar 8 semanas.
- Ciprofloxacino 3%. Solución oftálmica tópica. 1 gota cada 3 horas por 7 días.
- Ciprofloxacino Cápsulas 500 mg. 1 cápsula cada 12 horas por 5 días.
- Acetaminofen. Tableta 500 mg. 1 tableta cada 6 horas por 3 días
- Registro de reducción en el número de medicamentos antihipertensivos oculares.

### **3.13 Plan de análisis e interpretación de los datos**

- Clasificación en categoría de actividad satisfactoria o no satisfactoria con base en la clasificación de Moorfields.



- Análisis de resultados mediante seguimiento fotográfico individual para cada paciente.

## **ASPECTOS ÉTICOS**

Este proyecto de investigación se clasifica en la categoría de riesgo mayor que el mínimo según la normatividad establecida en el artículo 11 de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, dado que se emplea un procedimiento quirúrgico el cual está indicado en forma independiente al estudio. La variable que difiere es el uso del Bevacizumab como agente antifibrótico.

### **4.1 Aspectos generales**

El Bevacizumab es un antiangiogénico con millones de dosis intraoculares a nivel mundial desde hace más de 5 años. Actualmente su uso a nivel intraocular se realiza en forma “off-label” en los Estados Unidos con indicación principalmente para la degeneración macular relacionada con la edad en su forma húmeda, la retinopatía diabética proliferativa y el glaucoma neovascular.<sup>47,48</sup>

Actualmente se desarrollan más de 60 proyectos de investigación en los Estados Unidos con Bevacizumab en Oftalmología. A nivel subconjuntival se han presentado ya diferentes reportes de casos y series de hasta 12 casos sin efectos secundarios con la misma dosis que

se plantea utilizar en este protocolo. Como se describió previamente con una dosis 4 veces mayor a nivel intravítreo no se ha demostrado toxicidad retiniana.

Se reclutarán únicamente pacientes con ojo a intervenir en estado funcional de ceguera (Agudeza visual de No percepción de luz) para no tener el riesgo de disminución de la agudeza visual.

El protocolo se presentó ante los comités de ética de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Colombia, Clínica Carlos Lleras Restrepo y el pleno de docentes de la Unidad de Oftalmología de la Universidad.

Se diligenciará un consentimiento informado único para las dos instituciones en las cuales se adelantará el estudio. Será explicado por los investigadores individualmente a cada paciente con su familiar o acompañante el día de la consulta de programación de la intervención dejando claro la total voluntariedad de su participación, los beneficios, riesgos o secuelas posibles derivados de la intervención per se y los debidos o atribuidos al medicamento. El consentimiento informado incluirá en forma clara el compromiso por parte de los investigadores de manejar la información en forma confidencial y con un propósito académico únicamente.

#### **4.2 Declaración de intereses por los autores**

Los coinvestigadores declaran no tener ningún interés comercial en el proyecto, así como no tener ninguna relación económica con el laboratorio productor del medicamento.

El trabajo es adelantado por el Grupo de Investigaciones en Oftalmología básica y clínica de la Universidad Nacional de Colombia avalado por la Universidad y reconocido por Colciencias como grupo de investigación Categoría C.

## BIBLIOGRAFÍA

1. **Terminology and Guidelines for Glaucoma.** European Glaucoma Society EUGS. Third Edition 2009. [www.eugs.org](http://www.eugs.org)
2. Quigley HA, **The number of people with Glaucoma worldwide in 2010 and 2020.** Br J Ophthalmol 2006;90:262-267.
3. Rueda JG et al. **Glaucoma Screening in Colombian Population.** Invest Ophthalmol Vis Sci 2003;44: E-Abstract 3414.
4. Foster A. **The impact of Vision 2020 on global blindness.** Eye (Lond). 2005 Oct;19(10):1133-5.
5. International Council of Ophthalmology. **International Clinical Guidelines: Primary Open-Angle Glaucoma.** <http://www.icoph.org/guide/guideprifu.html> Diciembre 2010
6. Japan Glaucoma Society. **Guidelines for Glaucoma.** Second Edition. September 2006. [http://www.ryokunaisho.jp/english/Guidelines\\_for\\_Glaucoma.pdf](http://www.ryokunaisho.jp/english/Guidelines_for_Glaucoma.pdf) 12 Agosto 2010
7. Cairns JE. **Trabeculectomy: preliminary report of a new method.** Am J Ophthalmol. 1968;66:831–845.
8. Broadway DC, Chang LP. **Trabeculectomy, risk factors for failure and the preoperative state of the conjunctiva.** J Glaucoma. 2001;10:237–249.
9. Sinnreich Z, Barishak R, Stein R. **Leaking filtering blebs.** Am J Ophthalmol. 1978;86:345–349.
10. Addicks EM, Quigley HA, Green WR. **Histologic characteristics of filtering blebs in glaucomatous eyes.** Arch Ophthalmol 1983;101:795– 8
11. Shen-Lih H et al. **Control of Filtering Bleb Structure through Tissue Bioengineering: An Animal Model.** Investigative Ophthalmology & Visual Science, December 2006, Vol. 47, No. 12
12. Dao-Yi Yu et al. **The critical role of the conjunctiva in glaucoma filtration surgery.** Progress in Retinal and Eye Research 28 (2009) 303–328

13. Wells AP, Crowston JG, Marks J, et al. **A pilot study of a system for grading of drainage blebs after glaucoma surgery.** J Glaucoma 2004;13:454–60.
14. Lama PJ, Fechtner RD. **Antifibrotics and wound healing in glaucoma surgery.** Surv Ophthalmol 2003;48:314–46.
15. Khaw PT, Chang L, Wong TT, et al. **Modulation of wound healing after glaucoma surgery.** Curr Opin Ophthalmol 2001;12:143– 8.
16. Perkins TW, Gangnon R, Ladd W, et al. **Trabeculectomy with mitomycin C: intermediate-term results.** J Glaucoma 1998;7:230–6.
17. Watanabe J, Sawaguchi S, Fukuchi T, et al. **Effects of mitomycin C on expression of proliferating cell nuclear antigen after filtering surgery in rabbits.** Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 1997;35:234–40.
18. Cillino S, Di Pace F, Casuccio A, et al. **Deep sclerectomy versus trabeculectomy with low-dosage mitomycin C: fouryear follow-up.** Ophthalmologica 2008;222:81–7.
19. Cheung JC, Wright MM, Murali S, Pederson JE. **Intermediateterm outcome of variable dose mitomycin C filtering surgery.** Ophthalmology 1997;104:143–9.
20. Kitazawa Y, Kawase K, Matsushita H, et al. **Trabeculectomy with mitomycin. A comparative study with fluorouracil.** Arch Ophthalmol 1991;109:1693– 8
21. Rockwood EJ, Parrish RK II, Heuer DK. **Glaucoma filtering surgery with 5-fluorouracil.** Ophthalmology. 1987;94:1071–1078.
22. Palmer SS. **Mitomycin as adjunct chemotherapy with trabeculectomy.** Ophthalmology. 1991;98:317–321.
23. Katz GJ, Higginbotham EJ, Lichter PR. **Mitomycin C versus 5-fluorouracil in high-risk glaucoma filtering surgery.** Ophthalmology. 1995;102:1263–1269.
24. CAT-152 0102 Trabeculectomy Study Group. **A Phase III Study of Subconjunctival Human Anti-Transforming Growth Factor 2 Monoclonal Antibody (CAT-152) to Prevent Scarring after First-Time Trabeculectomy.** Ophthalmology 2007;114:1822–183

25. CAT-152 Trabeculectomy Study Group. **Factors Affecting the Outcome of Trabeculectomy. An Analysis Based on Combined Data from Two Phase III Studies of an Antibody to Transforming Growth Factor 2.** *Ophthalmology* 2007;114:1831–1838
26. Meyer-ter-Vehn T, Gebhardt S, Sebald W, et al. **p38 inhibitors prevent TGF-beta-induced myofibroblast transdifferentiation in human tenon fibroblasts.** *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006; 47:1500–9.
27. Mead AL, Wong TT, Cordeiro MF, et al. **Evaluation of anti-TGF-beta2 antibody as a new postoperative anti-scarring agent in glaucoma surgery.** *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 44:3394–40.
28. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, et al. **Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin).** *Ophthalmology* 2007;114:855–9.
29. Sanborn RE et al. **The safety of Bevacizumab.** *Expert Opin Drug Saf.* 2006 Mar;5(2):289-301.
30. Michels S. **Is intravitreal bevacizumab (Avastin) safe?** *Br J Ophthalmol.* 2006 November; 90(11): 1333–1334.
31. Manzano RP et al. **Testing intravitreal toxicity of bevacizumab (Avastin).** *Retina.* 2006 Mar;26(3):257-61.
32. Yazdani S, Hendi K, Pakravan M. **Intravitreal bevacizumab (Avastin) injection for neovascular glaucoma.** *J Glaucoma* 2007;16:437–9
33. Chalam KV, Gupta SK, Grover S, et al. **Intracameral Avastin dramatically resolves iris neovascularization and reverses neovascular glaucoma.** *Eur J Ophthalmol* 2008;18:255– 62.
34. Gheith ME, Siam GA, de Barros DS, et al. **Role of intravitreal bevacizumab in neovascular glaucoma.** *J Ocul Pharmacol Ther* 2007;23:487–91.
35. Kahook MY, Schuman JS, Noecker RJ. **Intravitreal bevacizumab in a patient with neovascular glaucoma.** *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2006;37:144–6.
36. Grisanti S, Biester S, Peters S, et al. **Intracameral bevacizumab for iris rubeosis.** *Am J Ophthalmol* 2006;142:158–60.

37. Ichhpujani P. **Bevacizumb in Glaucoma: a review.** Can J Ophthalmol. Vol 42. No 6, 2007.
38. Jonas JB, Spandau UH. **Intravitreal Bevacizumab for filtering surgery.** Ophthalmic Res 2007; 39: 121-22
39. Kahook M et al. **Needle Bleb Revision of Encapsulated Filtering Bleb With Bevacizumab.** Ophthalmic Surgery, Lasers and Imaging; Mar/Apr 2006; 37, 2; Career and Technical Education pg. 148
40. Coote M. et al. **Vascular Changes After Intra-bleb Injection of Bevacizumab.** J Glaucoma Volume 17, Number 7, October/November 2008
41. Grewal D. et al. **Evaluation of Subconjunctival Bevacizumab as an Adjunct to Trabeculectomy.** Ophthalmology 2008;115:2141–214.
42. Memarzadeh F. et al. **Postoperative Use of bevacizumab as an Antifibrotic Agent in Glaucoma Filtration Surgery in the Rabbit.** Invest Ophthalmol Vis Sci 2009;50:3233-3237
43. Zhongqiu Li et al. **Inhibition of Vascular Endothelial Grow Factor Reduces Scar Formation after Glaucoma Filtration Surgery.** Invest Ophthalmol Vis Sci 2009; 50:5217-5225.
44. How A. et al. **Combined Treatment with bevacizumab and 5-Fluoracil Attenuates the Postoperative Scarring response after Experimental Glaucoma Filtration Surgery.** Invest Ophthalmol Vis Sci 2010; 51:928 –932.
45. Spitzer M et al. **Antiproliferative and cytotoxic properties of bevacizumab on different ocular cells.** Br. J. Ophthalmol. 2006;90;1316-1321
46. Jampel HD, McGuigan LJ, Dunkelberger GR, et al. **Cellular proliferation after experimental glaucoma filtration surgery.** Arch Ophthalmol 1988;106:89 –94.
47. Khaw PT, Occleston NL, Schultz G, et al. **Activation and suppression of fibroblast function.** Eye 1994;8:188 –95
48. Wong J, Wang N, Miller JW, Schuman JS. **Modulation of human fibroblast activity by selected angiogenesis inhibitors.** Exp Eye Res 1994;58:439 –



49. Wong D et al. **Some ethical considerations for the “off-label” use of drugs such as Avastin. Br. J. Ophthalmol.** 2006;90;1218-1219doi:10.1136/bjo.2006.102426
50. Grisanti S, Ziemssen K. **Bevacizumab: Off label use in ophthalmology. Indian J Ophthalmol 2007;** 55: 417-20

#### ANEXOS

- A. Modelo Consentimiento informado aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina. Universidad Nacional de Colombia.
- B. Escala de clasificación de Moorfields.

Consentimiento informado

Protocolo de investigación

**Evaluación clínica de la actividad del Bevacizumab en la cirugía filtrante para  
Glaucoma**

Unidad de Oftalmología

Universidad Nacional de Colombia

Fecha

Nombre del paciente:

**¿Qué es el Glaucoma?**

El Glaucoma es una enfermedad que afecta al nervio óptico (estructura anatómica que lleva la información del ojo al cerebro) produciendo un deterioro irreversible del mismo, con la consiguiente pérdida de visión. La causa o factor de riesgo más relacionado y conocido es la presión elevada dentro del ojo. Cuando se diagnostica se debe iniciar el tratamiento sin demora, ya sea médico (con gotas oftálmicas), o mediante cirugía dependiendo el concepto del especialista para cada caso.

**¿Por qué está indicada la cirugía en mi caso?**

Aunque el ojo que se va a operar ya no tiene función visual, es decir usted no ve por ese ojo, está indicado realizar una cirugía denominada Trabeculectomía para disminuir la presión dentro del ojo y así evitar o reducir el dolor. El adecuado control de la presión evita un proceso de desordenamiento de las estructuras anatómicas del globo ocular y permite mantener su función estética. Esta cirugía consiste en crear una vía de drenaje para el líquido que dentro del ojo aumenta la presión.

### **¿Qué es el Bevacizumab? Medicamento que se va a utilizar en mi cirugía**

El Bevacizumab es un medicamento que se utiliza en enfermedades donde la generación por parte del organismo de nuevos vasos sanguíneos (Arterias y venas) es parte del proceso de la enfermedad. Este medicamento detiene la formación de arterias y en el caso de esta cirugía lo emplearemos para evitar un exceso en la cicatrización en la zona de la cirugía

### **¿Cuáles son los beneficios de operarme y utilizar el Bevacizumab en la cirugía?**

El mayor beneficio atribuible a la cirugía es la normalización de la presión dentro del ojo obtenida en la mayoría de los pacientes, y consecuentemente el evitar el dolor producido cuando la presión aumenta. El Bevacizumab al utilizarse como reductor de la cicatrización permite una mejor evolución y pronóstico de éxito en la cirugía, esto ha sido probado en este mismo tipo de cirugía en diferentes partes del mundo. Este medicamento es utilizado durante la cirugía una sola vez y no requerirá dosis adicionales en el futuro.

Otra ventaja es que en la mayoría de casos después de la cirugía no tendrá que aplicarse gotas oftálmicas para reducir la presión porque esto se lograra mediante la cirugía.

### **¿Qué alternativas de tratamiento para mi enfermedad tengo?**

Cuando decidimos realizar esta cirugía hemos ya agotado la posibilidad de disminuir la presión dentro del ojo mediante el uso de medicamentos como tabletas y gotas oftálmicas. En este caso la única forma de disminuir la presión es crear una vía de salida para el líquido que se encuentra dentro del ojo y así disminuir el dolor y evitar su daño progresivo.

## **¿Existe alguna opción de tratamiento de la cicatrización derivada de la cirugía diferente al Bevacizumab?**

Si. Habitualmente el especialista puede tomar la decisión de no utilizar ningún medicamento durante la cirugía para evitar la cicatrización excesiva o emplear otro (Ejemplo: Mitomicina C ó el 5 Fluoracilo), los cuales ha mostrado ser efectivos pero con efectos no deseados importantes por lo cual investigamos otras opciones.

### **Posibles riesgos**

La cirugía es realizada anestesiando únicamente el ojo disminuyendo así los riesgos propios de la anestesia general.

Los riesgos propios de la cirugía no aumentan por la utilización de este medicamento.

Los riesgos propios de la cirugía incluyen:

- La infección (a pesar de realizarse en un ambiente de máxima limpieza, suele ser excepcional).
- El sangrado excesivo (hemorragia) cuya importancia dependerá de su localización.
- Filtración excesiva o por el contrario falta de filtración de líquido a través de la comunicación creada durante la cirugía del interior del ojo al exterior.
- Todos estos casos son manejados mediante el uso de medicamentos (tabletas o gotas oftálmicas) o en determinados casos, cuando así lo considere el especialista, puede requerir una nueva cirugía.

Así pues, en forma voluntaria, doy mi consentimiento:

Para que se me realice dicho procedimiento quirúrgico **TRABECULECTOMIA** con uso de **BEVACIZUMAB** (medicamento para evitar la cicatrización excesiva) en el ojo \_\_\_\_\_, así como las maniobras u operaciones que sean necesarias durante la intervención.

- Para que se me administre la anestesia que se considere adecuada para la operación, así como las medidas complementarias oportunas.
- Para que se puedan realizar fotografías y/o grabar la intervención, así como su utilización con fines académicos o científicos. Nunca se identificará el nombre del paciente o sus familiares en las grabaciones.
- Para que pueda asistir personal autorizado a la cirugía.
- Para que, en caso de que exista un contacto accidental (pinchazo o salpicadura) de mi fluido biológico (sangre, orina, etc) con uno de los profesionales de la Clínica Carlos Lleras, una extracción de sangre y un posterior análisis para determinar VIH, Hepatitis B y Hepatitis C.

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

Documento de identidad: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Nombre del familiar: \_\_\_\_\_

Documento de identidad: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Nombre del médico: \_\_\_\_\_

Documento de identidad: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Nombre del testigo: \_\_\_\_\_

Documento de identidad: \_\_\_\_\_

Teléfono: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

Se entrega copia al paciente y su familiar y se conserva una copia en la historia clínica del paciente

## **Escala de Clasificación de Moorfields**

Wound Healing Research Unit, Institute of Ophthalmology and Moorfields Eye Hospital,  
Londres 2004.

### **Principios**

Este sistema de graduación de la ampolla se basa en la evaluación tres aspectos: área, altura y vascularización. Se deben evaluar seis criterios repartidos así, 2 de área, 1 de altura y tres de vascularidad.

### **Área**

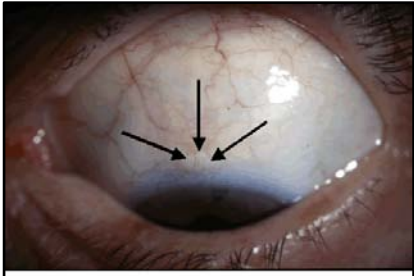
Se evaluarán los márgenes periféricos (área máxima) de la ampolla y el área central levantada (tal como se muestra en las imágenes señalado por la flechas)

### **Área central**

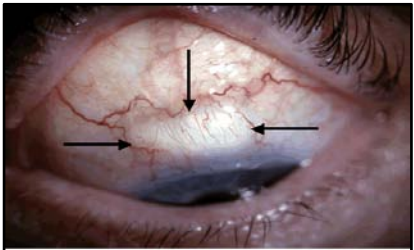
1a: El área central demarcada de la ampolla es comparado con el total de la conjuntiva visible en la fotografía. Usualmente, esta área está localizada sobre la tapa escleral. En algunos casos la ampolla completa es uniforme y no es posible diferenciar la zona “demarcada” de los bordes de la ampolla.

Al área se le da un puntaje de acuerdo a su extensión de la siguiente forma:

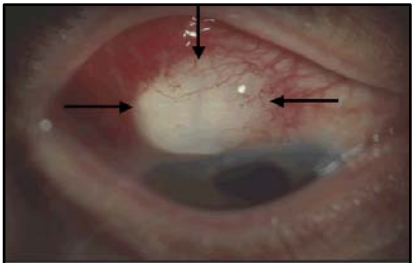
- 1 punto: 0% (cuando el área demarcada es muy pequeña)
- 2 puntos: 25%
- 3 puntos: 50%
- 4 puntos 75%
- 5 puntos 100%



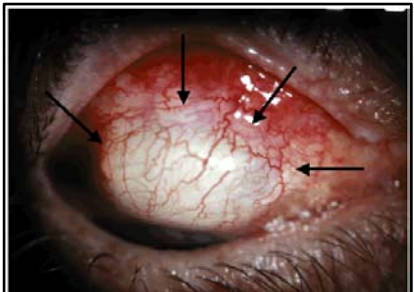
1 (0%)



2 (25%)

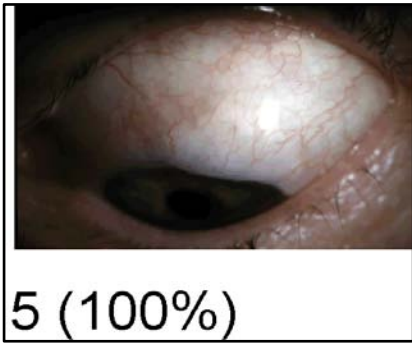


3 (50%)



4 (75%)

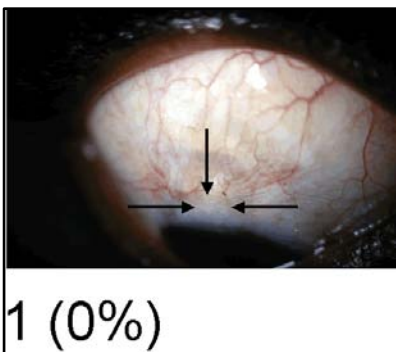


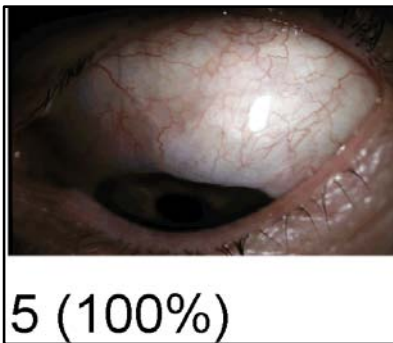
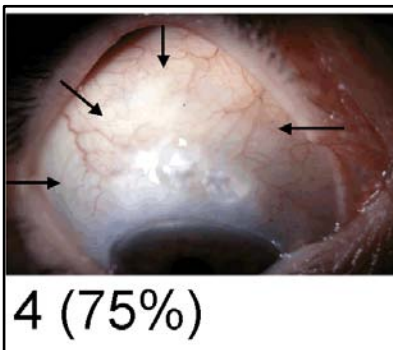
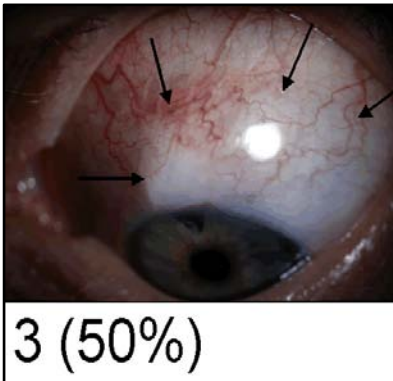
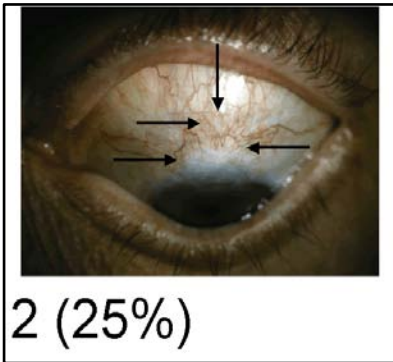


### Área total

Se le da un puntaje al total de la ampolla comparada con el total de la conjuntiva visible en la fotografía.

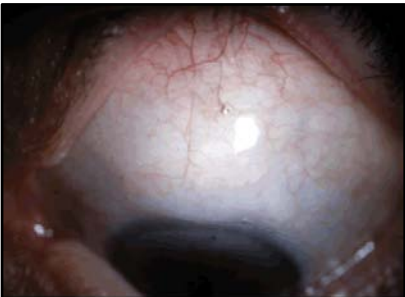
- 1= 0%
- 2= 25%
- 3= 50%
- 4= 75%
- 5= 100%



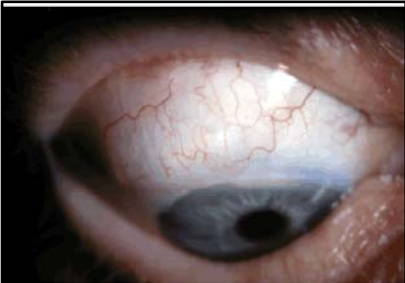


**Altura**

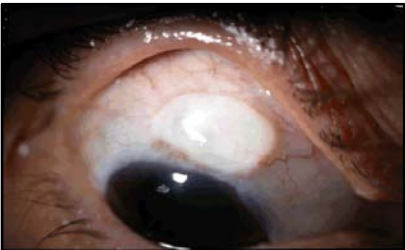
La altura debe ser comparada con la referencia provista por la escala. Se asigna un puntaje de 1 a 4.



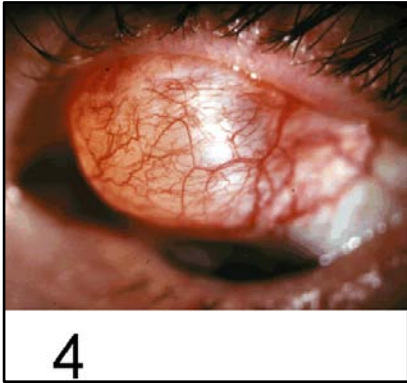
1



2



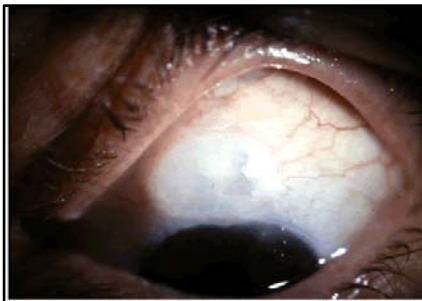
3



### **Vascularidad**

La vascularidad se define de acuerdo al área de la ampolla a evaluar. Así definimos tres zonas. Zona 3a o zona levantada o demarcada de la ampolla. Zona 3b dada por los alrededores o periferia de la ampolla y zona 3c o conjuntiva que no hace parte de la ampolla. Se darán entonces las siguientes calificaciones

- 1: avascular
- 2: vascularización normal
- 3: Inflamación media de los vasos
- 4: Inflamación moderada de los vasos
- 5: Inflamación severa de los vasos



**Avascular**



**Normal**



**Moderado**



**Severo**

**Wells AP, Crowston JG, Marks J, et al. A pilot study of a system for grading of drainage blebs after glaucoma surgery. J Glaucoma 2004;13:454–60.**