

# **UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ**

**Colegio de Ciencias de la Salud**

## **Tratamiento con Bevacizumab (Avastin) en pacientes con Retinopatía Diabética en la Fundación Oftalmológica del Valle en Yaruquí, Quito-Ecuador en el Periodo 2013-2016**

**Proyecto de Investigación**

**Camila Chiriboga Vega**

**Medicina**

Trabajo de titulación presentado como requisito  
para la obtención del título de  
Médico

Quito, 29 de agosto de 2017

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ  
COLEGIO CIENCIAS DE LA SALUD

**HOJA DE CALIFICACIÓN  
DE TRABAJO DE TITULACIÓN**

**Tratamiento con Bevacizumab (Avastin) en pacientes con Retinopatía  
Diabética en la Fundación Oftalmológica del Valle en Yaruquí, Quito-  
Ecuador en el Periodo 2013-2016**

**Camila Chiriboga Vega**

Calificación:

Nombre del profesor, Título académico

Pablo Endara, Dr.

Firma del profesor

---

Quito, 29 de agosto de 2017

## Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante:

---

Nombres y apellidos:

Camila Chiriboga Vega

Código:

107054

Cédula de Identidad:

1714131693

Lugar y fecha:

Quito, 29 de agosto de 2017

## RESUMEN

**Introducción:** De acuerdo a los últimos datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el mundo hay más de 347 millones de personas con Diabetes Mellitus (DM). Cifra que se duplicará en las siguientes décadas. Entre las complicaciones microvasculares de la DM se encuentra la Retinopatía Diabética (RD). La RD afecta aproximadamente al 20% de los diabéticos y es la tercera causa prevenible de ceguera a nivel mundial. Existen algunas alternativas terapéuticas para la RD entre estas las inyecciones intravítreas con fármacos inhibidores del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF): Bevacizumab y Ranibicizumab. Se cree que la patología retiniana avanzada como son los cambios vasculares proliferativos y la neovascularización en la isquemia retinal son mediados por la acción de VEGF ya que este aumenta la permeabilidad vascular. El objetivo principal de este estudio es medir el efecto, que sobre la visión, tiene el uso de Bevacizumab (Avastin) intravítreo en pacientes con RD.

**Métodos:** Se realizó un estudio retrospectivo analítico de diseño transversal con datos obtenidos de un solo centro, con la aprobación del Comité de Bioética de la Universidad San Francisco de Quito (USFQ). La muestra consta de los pacientes con diagnóstico de RD que fueron tratados con Bevacizumab (Avastin) en los años 2013 y 2014 en la Fundación Oftalmológica del Valle, en Yaruquí, con al menos 6 meses de seguimiento. Se utilizó la agudeza visual mejor corregida (AVMC) para determinar los resultados del tratamiento. La tabulación de datos y el análisis estadístico se realizó usando el software SPSS versión 21® para MacOS y el software STATA versión 14® para Windows.

**Resultados:** Se encontró que existe una mejoría significativa en el promedio de la AVMC (AVMCpre logMAR=1.107 vs. AVMCpost logMAR= 1.001; P <0.0001). después del tratamiento con Bevacizumab. En los ojos que tenían hemorragia vítrea (HV) 39.58% de los pacientes mejoraron su AVMC (p<0.0001). Además se encontró que los pacientes con HV tienen 3.2 (IC 95%: 2.04-7.54; P<0.0001) veces más probabilidad de mejorar después del tratamiento con Bevacizumab que los pacientes que no tienen HV, independientemente de la edad, sexo y años de diabético. En los ojos que tienen edema macular diabético (EMD) no existe una diferencia significativa entre la AVMC pre y post tratamiento (OR=1.10; IC 95%= 0.45-1.09; P= 0.57). Sin embargo en el grupo de pacientes que no tienen EMD se encontró que el 20.14% de ojos mejoraron su AVMC (P=0.0003). En cuanto al número de dosis se encontró que en los ojos que recibieron 1 dosis de Bevacizumab, el porcentaje de ojos que mejoraron después del tratamiento era significativamente mayor que el de los ojos que empeoraron (9.84% vs 5.26%; P=0.0003). Por otro lado en los ojos que recibieron más de 1 dosis el porcentaje de los ojos que empeoraron era significativamente mayor que los ojos que mejoraron (21.55% vs 50%; P =0.009). Finalmente se encontró que si existe una diferencia significativa entre la presión intraocular pre y post tratamiento (15.6mmHg vs 16.7mmHg; P<0.0001).

**Conclusión:** Si existe un cambio significativo en la AVMC posterior al tratamiento con Bevacizumab (Avastin) en pacientes con RD. La mejoría fue significativa sobretodo en el grupo de pacientes con visión deteriorada secundaria a la presencia de hemorragia vítrea. Los resultados obtenidos en cuanto al grupo con EMD no fueron concluyentes, sin embargo puede ser explicado por los distintos mecanismos fisiopatológicos que contribuyen al aumento de la permeabilidad vascular y la generación del edema en la RD. El campo de la RD continúa siendo prometedor para investigación y desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas.

**Palabras Clave:** *Diabetes Mellitus, Retinopatía diabética, Factor de Crecimiento Endotelial Vascular, Bevacizumab, Edema macular diabético, Hemorragia Vítrea*

## ABSTRACT

**Introduction:** According to the latest data from the World Health Organization (WHO), there are more than 347 million people worldwide with Diabetes Mellitus (DM). It is expected that this figure will double in the following decades. Among the microvascular complications of DM is Diabetic Retinopathy (DR). DR affects approximately 20% of diabetics and is the third most common cause of preventable blindness worldwide. There are some therapeutic alternatives for DR, among these intravitreal injections with inhibitors of Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF): Bevacizumab and Ranibicizumab. It is believed that advanced retinal pathology such as proliferative vascular changes and neovascularization in retinal ischemia are mediated by the action of VEGF as it increases vascular permeability. The main objective of this study is to measure the effect of Bevacizumab (Avastin) in the vision of patients with DR.

**Methods:** A retrospective analytical cross-sectional study with data obtained from a single center was carried out with the approval of the Bioethics Committee of the University of San Francisco de Quito (USFQ). The sample consists of patients diagnosed with DR who were treated with Bevacizumab (Avastin) in 2013 and 2014 at the Fundación Oftalmológica del Valle, in Yaruquí, with at least 6 months of follow-up. The Best-Corrected Visual Acuity (BCVA) was used to determine treatment outcomes. Data tabulation and statistical analysis were performed using SPSS version 21® software for MacOS and STATA version 14® software for Windows.

**Results:** It was found that there is significant improvement in the mean BCVA (BCVAPre logMAR = 1,107 vs. BCVApost logMAR = 1,001;  $P < 0.0001$ ) after the treatment with Bevacizumab. In eyes with vitreous hemorrhage (VH), 39.58% of the patients improved their BCVA ( $p < 0.0001$ ). In addition, it was found that patients with VH are 3.2 times (95% CI: 2.04-7.54;  $P < 0.0001$ ) more likely to improve after treatment with Bevacizumab than patients without VH, regardless of age, sex, and years of diagnosed diabetes. In eyes with diabetic macular edema (DME) there is no significant difference between pre and post treatment BCVA (OR = 1.10, 95% CI = 0.45-1.09,  $P = 0.57$ ). However, in the group of patients who did not have DME, it was found that 20.14% of eyes improved their BCVA ( $P = 0.0003$ ). Regarding the number of doses, it was found that in eyes receiving 1 dose of Bevacizumab, the percentage of eyes that improved after treatment was significantly higher than that of the eyes that worsened (9.84% vs 5.26%,  $P = 0.0003$ ). On the other hand, in eyes that received more than 1 dose, the percentage of eyes that worsened was significantly higher than the eyes that improved (21.55% vs 50%,  $P = 0.009$ ). Finally, it was found that there is a significant difference between pre and post treatment intraocular pressure (15.6 mmHg vs 16.7 mmHg,  $P < 0.0001$ ).

**Conclusion:** There is a significant change in BCVA after treatment with Bevacizumab (Avastin) in patients with DR. The improvement was especially significant in the group of patients with impaired secondary vision to the presence of vitreous hemorrhage. The results obtained in the group with DME were not conclusive, but can be explained by the different physiopathological mechanisms that contribute to the increase of vascular permeability and the generation of the edema in the RD. The field of RD continues to be very promising for research and the development of new therapeutic alternatives.

**Key words:** *Diabetes Mellitus, Diabetic Retinopathy, Vascular Endothelial Growth Factor, Bevacizumab, Diabetic Macular Edema, Vitreous Hemorrhage.*

## **TABLA DE CONTENIDO**

<b>Introducción .....</b>	<b>8</b>
<b>Métodos y Materiales.....</b>	<b>14</b>
<b>Resultados.....</b>	<b>23</b>
<b>Discusión .....</b>	<b>35</b>
<b>Trabajos citados .....</b>	<b>47</b>

## ÍNDICE DE TABLAS

**Tabla 1.** Escala de Gravedad de la Retinopatía Diabética

**Tabla 2.** Orientación del manejo de la Retinopatía Diabética

**Tabla 3.** Equivalentes dentro de las diversas notaciones de agudeza visual (basado en Visual acuity measurements, Holladay JT.)

**Tabla 4.** Escala Internacional de Gravedad del Edema Macular Diabético (EMD)

**Tabla 5.** Clasificación de la Hemorragia Vítrea según su Gravedad Clínica

**Tabla 6.** Descripción de la muestra estudiada

**Tabla 7.** Cambios en la agudeza visual post tratamiento con Bevacizumab con la agudeza visual como variable categórica.

**Tabla 8.** Cambios en la agudeza visual post tratamiento con Bevacizumab con la agudeza visual como variable binaria.

**Tabla 9.** Cambios en la agudeza visual (usada como variable binaria) post tratamiento con Bevacizumab estratificado por la presencia de EMD

**Tabla 10.** Cambios en la agudeza visual (usada como variable binaria) post tratamiento con Bevacizumab estratificado por la presencia de HV.

**Tabla 11.** Cambios en la agudeza visual (usada como variable binaria) post tratamiento con Bevacizumab ajustado por el numero de dosis que recibió el paciente durante el seguimiento.

**Tabla 12.** Cambios en la agudeza visual(usada como variable binaria) post tratamiento con Bevacizumab estratificado por los años de diagnostico de diabético del paciente.

**Tabla 13.** Cambio en la Agudeza Visual Mejor Corregida utilizando la escala VAS y un punto de corte de  $\pm 20\%$  como un cambio significativo en la misma

**Tabla 14.** Calculo del OR crudo y OR ajustado para el cambio en la AVMC en los ojos con hemorragia vítrea (HV) y en los ojos con edema macular diabético (EMD)

## INTRODUCCIÓN

De acuerdo a los últimos datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el mundo hay más de 347 millones de personas con Diabetes Mellitus (DM). Según la Federación Internacional de Diabetes se estima que para el año 2035 la cifra de diabéticos a aumentará a 592 millones. Se prevé que para el 2030, la DM será la séptima causa de muerte a nivel mundial. Aún más importante, es el hecho que el 80% de muertes por DM, se registran en países de ingresos económicos bajos y medios, donde el grupo de edad más afectado son las personas entre los 35 y los 64 años.

La DM en caso de no ser tratada tiene varias complicaciones tanto macro como microvasculares. Entre las complicaciones microvasculares de la DM se encuentra la retinopatía diabética y asociado a esta el edema macular diabético. La Retinopatía Diabética (RD), es una de las consecuencias más importantes de la DM que afecta aproximadamente al 20% de los diabéticos. (Fowler MJ, 2008) La RD es la tercera causa prevenible de ceguera a nivel mundial, y es la primera causa de ceguera en personas en edad productiva en países en vías de desarrollo. Según los datos de la OMS de los 37 millones de ciegos en el mundo, el 5% es por RD. La RD es una microangiopatía progresiva que se caracteriza por lesiones y oclusiones vasculares que producen hipoxia en la retina de los pacientes diabéticos que puede resultar en ceguera (Stone J, 1995).

La incidencia de la RD en Estados Unidos y Europa es del 5%, mientras que los países latinoamericanos la incidencia es del 10-15%. En pacientes diabéticos insulino dependientes, con enfermedad de 20 años de evolución, 60% tienen RD proliferativa causando ceguera. Sin embargo, si estos pacientes hubiesen sido tratados



precozmente, la ceguera por RD disminuiría del 60% al 5%. En Latinoamérica el 50% de los pacientes no tienen acceso a un oftalmólogo y buscan ayuda médica, cuando ya existe pérdida irreversible de la visión (Programa Visión 2020 IAPB para America Latina, 2011).

En Ecuador país Suramericano en vías de desarrollo con 14 millones de habitantes, el 5% tienen diabetes lo que refleja una cifra de 750,000 diabéticos. De los diabéticos en Ecuador el 20% tienen algún grado de retinopatía diabética lo cual refleja una cifra de 150,000 diabéticos que podrían ser potencialmente ciegos por afectación en la retina. Se conoce que del total de pacientes en Ecuador con RD, el 5% (7500 diabéticos) va a necesitar tratamiento con láser para prevenir la ceguera (Barría F, 2011).

En 1968 se clasificó la retinopatía diabética en el simposio de Arlie House, sin embargo esta clasificación original se ha ido modificando y se han integrado nuevos conocimientos publicados (Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1981). Los sistemas de clasificación están hechos para calificar fotografías del fondo de ojo según los datos obtenidos en el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS). Hoy en día la clasificación del ETDRS es considerada la regla de oro para los estudios de investigación y epidemiológicos, sin embargo es difícil su uso en la práctica clínica por su sistema de puntuación complicadas y la necesidad de imágenes retinianas estándar (Diabetic Retinopathy Study Research Group, 2003). Por esta razón la Escala de Internacional de Gravedad Clínica de la Retinopatía Diabética publicada por Wilkinson CP, et al., en el 2003, ha sido aceptada internacionalmente y es ampliamente usada. Esta

escala clasifica a la retinopatía diabética en 5 niveles de gravedad como se muestra en la tabla a continuación (**Tabla 1**) (Wilkinson CP & Group., 2003).

**Tabla 1.** Escala de Gravedad de la Retinopatía Diabética

<b>Nivel de Gravedad Propuesto de la Enfermedad</b>	<b>Hallazgos oftalmoscopia con dilatación</b>	<b>Observables en</b>
<b>1. Sin Retinopatía Aparente</b>	Sin anomalías	
<b>2. RD No Proliferativa Leve</b>	Solo microaneurismas	
<b>3. RD No Proliferativa Moderada</b>	Más de simples microaneurismas, pero menos que una RDNP grave.	
<b>4. RD No Proliferativa Grave</b>	Cualquiera de las siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>- 20 hemorragias intraretinales en cada uno de los cuatro cuadrantes</li> <li>- Rosario venoso definido en dos o mas cuadrantes</li> <li>- Anomalías microvasculares intrarretinianas prominentes en <math>\geq 1</math> cuadrantes sin signos de retinopatía proliferativa</li> </ul>	
<b>5. RD Proliferativa</b>	Uno o más de los siguientes: Neovascularización, hemorragia vítrea/prerretiniana	

\*Fuente: (Wilkinson CP & Group., 2003)

RD= retinopatía diabética

RDNP= retinopatía diabética no proliferativa

Hoy en día, existen algunas alternativas terapéuticas para la RD. Entre estas están: a) Fotocoagulación Panretinal o macular con Laser; b) Vitrectomía (procedimiento quirúrgico); c) Medicaciones intravítreas. Estas últimas son medidas farmacológicas que siguen en investigación y son utilizadas como terapia coadyuvante con los tratamientos convencionales. Las inyecciones intravítreas, constan de fármacos inhibidores del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF): Bevacizumab (nombre comercial Avastin) y Ranibicizumab (nombre comercial Lucentis) estos son los más utilizados. También existe el uso de esteroides intravítreos como es la Triamcinolona sin embargo la misma está asociada al aumento de la presión intraocular y al desarrollo de catarata (Schlottmann, 2014). Es importante el entender cuando usar las diferentes alternativas terapéuticas que existen. A continuación se incluye un

resumen de las indicaciones para las diferentes alternativas terapéuticas publicado en la Guía de Práctica Clínica de Retinopatía Diabética para Latinoamérica desarrollada por el programa visión 2020 e IAPB en el 2011 (**Tabla 2**).

**Tabla 2.** Orientación del manejo de la Retinopatía Diabética

<b>Terapia</b>	<b>Recomendación</b>
<b>Panfotocoagulación</b>	Recomendada en patrón completo en pacientes con RD no proliferativa severa o proliferativa sin signos de alto riesgo. Indicada en patrón extenso y en forma inmediata en pacientes con RD proliferativa con signos de alto riesgo
<b>Fotocoagulación macular</b>	En pacientes con EMD de tipo focal. En EMD difuso o mixto, como complemento de antiangiogénicos intravítreos . Siempre use angiografía para descartar isquemia macular.
<b>Esteroides intravítreos</b>	Triamcinolona como coadyuvante del manejo de edema macular, sólo en el EMD difuso en pseudofáquicos seguido de Laser focal y/o rejilla. Riesgo de hipertensión ocular, no substituye al laser y aumenta el riesgo de Catarata.
<b>Agentes anti-angiogénicos</b>	Tratamiento del edema macular difuso y mixto asociado a laser focal + rejilla. Reducen la neovascularización en la retina. Requiere inyecciones repetidas.
<b>Vitrectomía</b>	Vitrectomía precoz (no más de tres meses) en pacientes con hemorragia vítrea, RD proliferativa sin respuesta a fotocoagulación o sin fotocoagulación previa. Tratamiento de elección en casos de edema macular difuso y con evidencia de tracción Vitreo –macular

\*Fuente: (Programa Visión 2020 IAPB para America Latina, 2011)

Se cree que la patología retiniana avanzada como son los cambios vasculares proliferativos y la neovascularización en la isquemia retinal son mediados por la acción de VEGF ya que este aumenta la permeabilidad vascular. Como fue mencionado anteriormente, los fármacos anti-VEGF son el Bevacizumab y el Ranibizumab. El Bevacizumab inicialmente se usó en el tratamiento del cáncer de colon y cáncer de pulmón de células no pequeñas. Sin embargo ha mostrado ser beneficioso en el tratamiento de la degeneración macular y el edema macular diabético. Por el otro lado, el Ranibizumab es el único aprobado para uso a nivel intraocular para el tratamiento de la degeneración macular y el edema macular diabético. Existe una marcada diferencia de costos entre el Bevacizumab y el Ranibizumab, nombres comerciales Avastin y

Lucentis respectivamente, para el tratamiento a nivel oftalmológico siendo mucho mayor el costo del segundo fármaco. La única ventaja que se ha encontrado del Ranibizumab sobre el Bevacizumab es que se administra en forma de moléculas más pequeñas (38kDa vs. 149kDa) por lo que penetra de mejor manera la retina deteniendo el crecimiento anormal de los vasos. Aun cuando los dos fármacos son producidos por la misma compañía, Genentech, solo el Ranibizumab (Lucentis) tiene aprobación de la FDA para uso intravítreo. Esto se debe a que en el 2005 la FDA advirtió que el uso de Bevacizumab en el tratamiento del cáncer de colon y pulmón aumentaba significativamente el riesgo de accidentes cerebro vasculares (ACV) e infarto agudo de miocardio (IAM). En el estudio prospectivo aleatorizado publicado por Nepomuceno AB, et al., en el 2013 en el American Journal of Ophthalmology se comparó el Bevacizumab intravítreo (en dosis de 1.5mg) con el Ranibizumab intravítreo (en dosis de 0.5mg) en 63 ojos que tenían edema macular diabético (EMD) con afectación central. Los resultados tras un año de seguimiento mostraron eficacia similar con respecto a la agudeza visual mejor corregida (AVMC) y al grosor del subcampo central de la retina. No obstante el Ranibizumab condujo a una disminución más rápida del grosor del subcampo central de la retina y a una recuperación más rápida de la AVMC. Por otro lado el promedio de inyecciones (retratamientos) fue mayor en el grupo tratado con Bevacizumab (Nepomuceno AB, 2013).

El British Journal of Ophthalmology en el 2006 reportó una encuesta realizada a médicos oftalmólogos los cuales reportaron que no habían tenido dentro de su práctica médica ningún efecto adverso relacionado al uso del Avastin (Becavizumab), probablemente explicado por las dosis pequeñas que se utilizan del fármaco en las inyecciones intravítreas. Por otro lado, en el American Journal of Ophthalmology en el

2006, Philip J. Rosenfeld MD, PhD del Miami's Bascom Palmer Eye Institute escribió que el tratamiento con Avastin (Bevacizumab) en inyecciones intravítreas tiene potenciales efectos adversos mínimos y que el costo-beneficio de la droga es tan obvio que debería ser utilizado ampliamente. El estudio CATT que finalizó en el 2010 y fue reportado en Mayo del 2011, llegó a la conclusión que las dos drogas son casi iguales en su eficacia y la tasa de complicaciones mayores (IAM y ACV) eran similares en ambos grupos, sin embargo los efectos adversos oculares eran mayores con el uso de Avastin (The CAAT Research Group, 2011). Es importante considerar que en las diversas regiones de América Latina existen desequilibrios en la atención médica, en los recursos humanos y financieros los cuales afectan las preferencias, opciones y decisiones terapéuticas tanto de los médicos como de los pacientes (Schlottmann, 2014).

El objetivo principal de este estudio es medir el efecto, que sobre la visión, tiene el uso de Bevacizumab (Avastin) en pacientes con Retinopatía Diabética. Los objetivos específicos de nuestro estudio son los siguientes:

1. Comparar la agudeza visual de forma pre y post tratamiento con Bevacizumab (Avastin) en pacientes con retinopatía diabética.
2. Determinar si la presencia o no de hemorragia vítrea en el diagnóstico inicial afecta de manera estadísticamente significativa el cambio en la agudeza visual post tratamiento con Bevacizumab (Avastin) en pacientes con Retinopatía Diabética.
3. Determinar si la presencia o no de edema en el diagnóstico inicial afecta de manera estadísticamente significativa el cambio en la agudeza visual post tratamiento con Bevacizumab (Avastin) en pacientes con Retinopatía Diabética

4. Determinar si el número de dosis que recibe un paciente del tratamiento afecta de manera estadísticamente significativa el cambio en la agudeza visual post tratamiento con Bevacizumab (Avastin) en pacientes con Retinopatía Diabética.
5. Determinar si los años de diabético que tiene un paciente desde el diagnóstico afecta de manera estadísticamente significativa el cambio en la agudeza visual post tratamiento con Bevacizumab (Avastin) en pacientes con Retinopatía Diabética.
6. Determinar si existe un cambio estadísticamente significativo entre la presión intraocular pre y post tratamiento con las inyecciones intravítreas con Bevacizumab(Avastin) en pacientes con retinopatía diabética.

## **MÉTODOS Y MATERIALES**

### ***Diseño del Estudio:***

Se realizó un estudio retrospectivo analítico de diseño transversal con datos obtenidos de un solo centro. La muestra consta de los pacientes que fueron tratados con Bevacizumab (Avastin) en los años 2013 y 2014 en la Fundación Oftalmológica del Valle, en Yaruquí, con al menos 6 meses de seguimiento. Los pacientes fueron diagnosticados de retinopatía diabética por un oftalmólogo especialista en retina tanto con el examen fundoscópico y con tomografía óptica de coherencia (TOC), y que por indicación médica fueron tratados con inyecciones intravítreas de Bevacizumab (Avastin).

Se utilizó la agudeza visual mejor corregida (AVMC) para determinar los resultados del tratamiento, la misma tomada en una cartilla de Snellen y posteriormente cambiada

a sus equivalentes en la Escala logMAR y Escala VAS para propósitos de análisis estadístico (explicadas a mayor profundidad en la sección: *variables a analizar*). Se analizó si existía una diferencia significativa entre la AVMC pre y post tratamiento con inyecciones intravítreas con Bevacizumab de las siguientes maneras:

1. Se realizó una prueba T de student para comparar el si el promedio de la agudeza visual usando la escala de LogMAR pre-tratamiento es diferente a la agudeza visual usando la escala de LogMAR post-tratamiento con Bevacizumab, tomando en cuenta la naturaleza pareada de los datos.
2. Se recodifico la variable “agudeza visual” que tenía una naturaleza continua en una variable categórica (Visión Buena, Visión Baja y Visión Deficiente). Se definió como “visión buena” a una AVMC mayor a 20/60, como una “visión baja” a una AVMC entre 20/60 y 20/200, y como una “visión deficiente” a una AVMC menor a 20/200. Se realizó una prueba de  $\chi^2$  pareada para determinar si existía una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes que cambian de categoría después del tratamiento.
3. Se recodifico la variable “agudeza visual” que era continua en una variable binaria: visión menor o igual a 20/80 vs visión mayor a 20/80. Se comparó usando la prueba de McNemar para determinar si las proporciones pareadas son diferentes y saber si se puede atribuir el resultado al tratamiento. De esta manera se logró conocer qué porcentaje de ojos mejoran y que porcentaje empeora después del tratamiento y si el resultado es estadísticamente significativo.
4. Usando la variable AVMC como variable binaria (bajo los mismos parámetros establecidos anteriormente) se usó la prueba de McNemar para determinar si existía una diferencia significativa en la AVMC posterior al tratamiento con Bevacizumab, pero esta vez se estratificó para las siguientes variables:

- a. Presencia de edema macular diabético (EMD) (variable binaria: si tiene EMD vs no tiene EMD)
  - b. Presencia de hemorragia vítrea o hemovitreo (HV) (variable binaria: si tiene HV vs no tiene HV)
  - c. Numero de dosis que recibió el paciente (variable binaria: 1 dosis vs más de 1 dosis)
  - d. Años de diabético del paciente desde el diagnóstico (variable binaria: menor o igual a 10 años de diabético vs más de 10 años de diabético)
5. Con el fin de poder determinar de una manera más precisa el cambio de la agudeza visual y poder caer en cuenta de cambios más sutiles en la misma se utilizo la variable AVMC en su equivalente en la escala VAS (Visual Acuity Scale) la cual expresa la agudeza visual en porcentajes. Se recodificó la variable continua en una variable categórica (No Cambia, Mejora, Empeora). Se definió un cambio de  $\pm 20\%$  como un cambio significativo. Un cambio de 20% o más significaba una mejoría y un cambio de -20% o menos significaba una disminución de la visión post-tratamiento. Si la diferencia en la AVMC estaba entre 19 y -19 se consideraba que no existía un cambio en la misma. Con la variable recodificada de esta manera se realizaron pruebas de regresión logística para determinar el Odds Ratio Crudo (OR) tanto en los ojos con edema macular diabético (EMD) como en los ojos con hemorragia vítrea (HV). Además se obtuvo el OR ajustado para edad, sexo y años de diabético.
6. Finalmente se realizó una prueba T de student para comparar la presión intraocular (PIO) pre y post tratamiento con Bevacizumab y determinar si hay una diferencia estadísticamente significativa entre ambas.



La tabulación de datos y el análisis estadístico se realizó usando el software SPSS versión 21 para MacOS y el software STATA versión 14® para Windows.

***Criterios de Inclusión:***

La muestra constó de los pacientes tratados con inyecciones intravítreas con Bevacizumab (Avastin) entre los años 2013 y 2014 en La Fundación Oftalmológica del Valle en Yaruquí en los que se tenía tanto agudeza visual y presión intraocular tomados pre y post tratamiento, el grado de retinopatía diabética, la presencia o no de edema macular diabético, la presencia o no de hemorragia vítrea, el número de dosis que recibió cada ojo durante este tiempo, y la duración de la diabetes mellitus.

***Criterios de Exclusión:***

No se incluyeron pacientes que fueron tratados con Bevacizumab (Avastin) para otras patologías que no sean la retinopatía diabética.

***Variables a analizar:***

**1. Agudeza Visual Mejor Corregida:**

La función visual en un paciente se puede determinar de diferentes maneras como son el mínimo perceptible, la discriminación de alineamiento (agudeza de Vernier), el mínimo separable y por medio de la agudeza visual. La agudeza visual se refiere específicamente al mínimo legible. El sistema fue desarrollado por Snellen en 1862, y se basa en el mínimo separable tomando un ángulo visual umbral 1 minuto de arco. Aun cuando este sistema tiene una parcial subjetividad ya que está altamente influenciado por factores psicofísicos y de experiencia del paciente, sigue siendo uno de los elementos principales para la valoración de la función visual y para determinar

conductas quirúrgicas sobre todo en segmento anterior, cirugía refractiva y condiciones en la retina como es la retinopatía diabética (Colenbrander A, 2009). Usando principios matemáticos Snellen desarrollo el optotipo de 20/20 el cual es una cartilla que mide la agudeza visual a 20 pies. La misma está basada en la siguiente definición propuesta por su autor “ a una distancia de 20 pies una persona normal debe poder ver un optotipo de tamaño horizontal y vertical igual a 5 minutos de arco”. De aquí viene la interpretación del 20/20 donde el numerador es la distancia en pies a la que el ojo del paciente ve un objeto y el denominador es la distancia en pies a la que un ojo normal podría ver el mismo objeto (ej. 20/100: el paciente puede ver a 20 pies lo que un ojo normal puede a 100 pies). Estos valores se pueden expresar en notación con base en 6 si se quiere convertir de pies a metros o puede ser expresado mediante decimales, sistema que es utilizado principalmente en Europa (Bailey IL, 1982). En nuestro estudio la agudeza visual en los pacientes tanto antes como después del tratamiento con Bevacizumab (Avastin) fue determinada mediante el uso del optotipo de 20/20 de Snellen. Sin embargo, la notación de Snellen tiene el inconveniente que los valores no se pueden promediar aritméticamente ni ser usados con el propósito de análisis estadístico en investigación. Por esta razón se utilizó la escala Logaritmo del Mínimo Ángulo de Resolución (LogMAR) para convertir los valores en notación de Snellen a su equivalente en una escala lineal por medio del logaritmo en base 10 y de esta manera poder realizar análisis estadístico de los mismos (Ferris DL, 1982). Además existe la escala VAS (Visual Acuity Scale) que muestra la agudeza visual en porcentajes (**Tabla 3**) (Holladay JT, 2004) .Es importante mencionar que la cartilla ETDRS ( denominada así por ser utilizada en el Early Treatment Diabetic Retinopathe Study) es el gold estándar para determinar la agudeza visual según el Consejo Internacional de Oftalmología, la cual tiene algunas diferencias con el optotipo de Snellen como es la

progresión logarítmica del tamaño de las letras (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group, 1985). Sin embargo, sigue siendo la cartilla de Snellen la más popular y ampliamente utilizada. En nuestro estudio, la agudeza visual mejor corregida se encontraba en notación de Snellen y para propósitos del análisis estadístico se cambió la misma a sus equivalentes en la Escala logMAR y Escala VAS.

**Tabla 3.** Equivalentes dentro de las diversas notaciones de agudeza visual (basado en Visual acuity measurements, Holladay JT.)

SNELLEN		Decimal	MAR	logMAR	VAS
Pies	Metros				
20/200	6/60	0.10	10	1.0	50%
20/160	6/48	0.13	8.0	0.9	55%
20/125	6/38	0.16	6.25	0.8	60%
20/100	6/30	0.20	5.0	0.7	65%
20/80	6/24	0.25	4.0	0.6	70%
20/63	6/19	0.33	3.0	0.48	75%
20/50	6/15	0.40	2.5	0.4	80%
20/40	6/12	0.50	2.0	0.3	85%
20/32	6/9.5	0.67	1.5	0.18	90%
20/25	6/7.5	0.80	1.25	0.1	95%
20/20	6/6.0	1.00	1.00	0.0	100%
20/16	6/4.8	1.25	0.80	-0.1	105%
20/12.5	6/3.8	1.60	0.63	-0.2	110%
20/10	6/3.0	2.00	0.50	-0.3	115%

\*Fuente: (Holladay JT, 2004)

## 2. Presión Intraocular (PIO):

La presión intraocular (PIO) es la presión que ejercen las estructuras intraoculares sobretodo los medios líquidos contra las paredes del ojo y se mide en milímetros de mercurio (mmHg). La medición de la presión intraocular es esencial en la consulta oftalmológica debido a que la elevación de la misma sobre los valores normales es patológica y puede llevar a la ceguera irreversible. Los valores normales de la PIO en una adulto sano se sitúan entre los 10 y 21 mmHg. La tonometría es la técnica que se utiliza para medir la PIO, la misma está basada en la relación entre la PIO y la

fuerza necesaria para deformar la forma natural de la cornea. Existen varios tonómetros en la práctica clínica, sin embargo el “gold standar” continúa siendo el tonómetro de Goldman el cual mide la PIO mediante la aplanación. (Centro Oftalmológico Barraquer, 2015) En ciertas patologías retinianas donde se utilizan inyecciones intravítreas de factores anti-VEGF como es la retinopatía diabética, se ha observado una elevación transitoria de la presión intraocular posterior a la administración del fármaco que desaparece dentro de la primera hora. Sin embargo existen casos reportados de elevación de la presión intraocular sostenida posterior a la administración de inyecciones intravítreas de fármacos anti-angiogénicos. El mecanismo de por qué esto ocurre no se conoce en su totalidad. Algunos estudios proponen que puede deberse a que los anticuerpos monoméricos, las proteínas agregadas al igual que otras moléculas de alto peso molecular desencadenan un proceso inflamatorio de la malla trabecular que lleva subsecuentemente a una elevación de la presión intraocular. (Matthew S., 2010) Por esta razón es importante el control de la PIO tanto antes como después de cada dosis del tratamiento con Bevacizumab.

### 3. Edema Macular Diabético (EMD)

El edema macular diabético se define como el engrosamiento de la retina dentro del diámetro de dos discos de la fovea central, el mismo se evalúa de mejor manera tridimensionalmente realizando un examen de biomicroscopía con dilatación. Es importante recordar que el mismo puede estar presente en cualquier etapa de la enfermedad (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group, 1985). Por esta razón existe la Escala Internacional de Gravedad Clínica de la Retinopatía Diabética y por otro lado la Escala Internacional de Gravedad del Edema Macular Diabético ambas publicadas en el 2003. En la escala utilizada para evaluar el edema

macular diabético se quiere categorizar el mismo en: aparentemente ausente, leve, moderado o grave (**Tabla 4**). Se define como EMD aparentemente ausente cuando en el examen de fondo de ojo no se observan engrosamiento de la retina ni presencia de exudados duros en el polo posterior. Por EMD leve cuando se observa al examen algo de engrosamiento de la retina o exudados duros en el polo posterior, pero distantes la centro de la macula. El EMD Moderado se define como el engrosamiento de la retina o exudados duros cerca del centro de la macula, sin afectarla. El EMD grave es cuando se observa un engrosamiento de la retina o exudados duros que afectan el centro de la macula. Los exudados duros son un signo de edema macular actual o anterior. (Wilkinson CP & Group., 2003). Para el propósito de este estudio se definió solo la presencia o no de edema macular diabético sin importar el grado del mismo.

**Tabla 4.** Escala Internacional de Gravedad del Edema Macular Diabético (EMD)

<b>Nivel de Gravedad Propuesto de la enfermedad</b>	<b>Hallazgos Observables en Oftalmoscopia con dilatación</b>
<b>EMC aparentemente ausente</b>	Sin engrosamiento de retina aparente ni exudados duros en el polo posterior
<b>EMD leve</b>	Algo de engrosamiento de retina o exudados duros en el polo posterior, pero distantes del centro de la macula
<b>EMD moderado</b>	Engrosamiento de retina o exudados duros cerca del centro de la macula, sin afectarlo
<b>EMD grave</b>	Engrosamiento de retina o exudados duros que afectan el centro de la macula.

\*Fuente: Schlottmann P. et al., Definición de estándares de buenas prácticas para el diagnóstico y tratamiento de la retinopatía diabética y el edema macular diabético en América Latina (2016).

\* (Wilkinson CP & Group., 2003)

#### 4. Hemorragia Vítrea (HV):

La hemorragia vítrea o hemovitreo es una de las complicaciones de la retinopatía diabética proliferativa y es una causa importante de pérdida de visión. (Sharma R, 2010) Como se mencionó antes la hemorragia vítrea está desencadenada por la isquemia de la retina y la producción del factor inducido por hipoxia que lleva al aumento en la

expresión de los factores angiogénicos (Mohan N, 2012). La importancia del diagnóstico y tratamiento del HV reside en que una de sus complicaciones es el desprendimiento de retina. El hemovitreo se puede clasificar según su gravedad dependiendo de los hallazgos clínicos al momento del examen oftalmológico. Se puede usar una clasificación en cinco grados que va de mínimo a severa (**Tabla 5**). (Aráujo D., 2013). Para el propósito de este estudio la variable HV se utilizó de manera binaria definiendo solo la presencia o no de la misma.

**Tabla 5.** Clasificación de la Hemorragia Vítrea según su Gravedad Clínica

Puntaje	Descripción	Hallazgos Clínicos
1	Mínimo	Polo posterior claramente visible
2	Leve	Detalles del polo posterior levemente borrosos
3	Moderado	Detalles del polo posterior muy borrosos
4	Marcado	Detalles del polo posterior apenas visibles
5	Severo	Detalles del fondo de ojo no visibles.

FUENTE: Aráujo D et al. Revista Brasileira de Oftalmologia 2013

#### 5. Años de Diabético:

La variable años de diabético hace referencia a la duración de la enfermedad. Es importante el tomar en cuenta que el diagnóstico muchas veces se retrasa sobre todo en la diabetes no-insulina dependiente (tipo II). Los pacientes muchas veces son diagnosticados de diabetes mellitus una vez que tienen alguna manifestación sistémica de la enfermedad o daño a órgano blanco como es la retinopatía. (Mason OJ, 2008). Para el propósito de nuestro estudio se recodificó la variable años de diabético en que se encontraba como continua en una variable binaria: menor o igual a 10 años de diabético vs más de 10 años de diabético.

#### 6. Numero de Dosis:

Esta variable continua hace referencia al número de dosis que recibió cada ojo durante el tiempo de seguimiento. Como se ha mencionado previamente no existe un

conceso sobre el numero optimo de dosis y la frecuencia que deben ser aplicadas (Programa Visión 2020 IAPB para America Latina, 2011) Para el propósito de nuestro estudio se recodifico la variable numero de dosis de ser continua a una variable binaria: una sola dosis vs más de una dosis.

## **RESULTADOS**

### *Descripción de la muestra*

La muestra consta de 275 ojos que corresponden a 185 pacientes. De los pacientes de la muestra 104 son mujeres que corresponden al 56.2% mientras 81 son hombres lo que corresponde al 43.8%. La edad promedio de los pacientes es de 61.66 años con una desviación estándar de 9.8 años. El rango de edad va de 34 a 88 años. El 71% de los pacientes de la muestra tienen entre 51 y 70 años y el 50% de los pacientes son mayores a 60 años.

De los pacientes en la muestra el rango de años de diabético (duración de la enfermedad de base) van de 1 a 50 años desde el diagnostico lo que da un promedio de 14.2 años con una desviación estándar de 8.3 años. Es más fácil el visualizar estos datos como frecuencias: el 15.4% de los pacientes (n=28) tenían entre 1 a 5 años de diabéticos desde el diagnostico, el 22.7% de los pacientes (n=42) tenían entre 6 y 10 años de diabéticos, el 45.41% de los pacientes (n=84) entre 11 y 20 años de diabéticos y el 16.76% de los pacientes (n=31) más de 20 años de diabéticos desde el diagnostico. En resumen, la mayoría de pacientes (62%) tienen mas de 10 años de evolucion de diabetes, mientras que alrededor de un tercio tienen la enfermedad por menos de 10 años.. El mínimo de número de dosis administradas del fármaco fue de 1 y el máximo

11 en el mismo ojo. Aproximadamente un poco más de la mitad de los pacientes (51%)(n=141) recibieron solo 1 dosis, mientras que el 48.73% pacientes (n=134) recibieron 2 o más dosis. La gran mayoría (92.36%) de los pacientes (n=254) recibieron entre 1 a 5 dosis.

**Tabla 6.** Descripción de la muestra estudiada

DATOS DEMOGRÁFICOS			
Número de Pacientes	185		
Numero de Ojos	275		
Edad			
Rango			
Mínimo	34		Años
Máximo	88		Años
Promedio	61.66		Años
Desviación Estándar	9.8		Años
Sexo			
Mujeres	104		56.2%
Hombres	81		43.8%
Años de Diabético			
Rango			
Mínimo	1		Años
Máximo	50		Años
Promedio	14.2		Años
Desviación Estándar	8.3		Años
Numero de Dosis			
Rango			
Mínimo	1		Dosis
Máximo	11		Dosis
Diagnostico			
No Proliferativa	108		39.3%
Leve	13		4.7%
Moderada	81		29.5%
Severa	14		5.1%
Proliferativa	167		60.7%
Presencia de EMD			
Si	115		41.8%
No	160		58.2%
Presencia de HV			
Si	54		19.6%
No	221		80.4%

EDM= edema macular diabético

HV= hemorragia vítrea



En cuanto a la clasificación de la retinopatía diabética en los “ojos” participantes en el estudio el 39.3% (n=108) tenían algún grado de retinopatía diabética no proliferativa mientras el 60.7% (n=167) tenían retinopatía diabética proliferativa. Dentro de los que tenían de retinopatía diabética no proliferativa el 4.7% (n=13) tenía un grado leve, el 29.5% (n=81) tenía un grado moderado y el 5.1% (n=14) un grado severo. Por otro lado había presencia de edema macular diabético (EMD) en 41.8% (n=115) de los ojos y hemorragia vítrea (HV) en 19.6% (n=54) de los ojos de la muestra **(Tabla 6)**.

***Diferencia del promedio de la agudeza visual mejor corregida (AVMC) pre y post tratamiento con Bevacizumab***

Se encontró que el promedio (LogMAR) de la agudeza visual pre-tratamiento era de 1.107 mientras que el de la agudeza visual post-tratamiento era de 1.001, con una diferencia de 0.1065, la cual se mostro estadísticamente significativa en la prueba de dos colas con un valor-P <0.0001 y en la prueba de 1 cola (>0) un valor-P <0.0001. La agudeza visual pre tratamiento fue estadísticamente inferior a la agudeza visual post tratamiento o dicho de otro modo la agudeza visual post-tratamiento fue estadísticaente superior o mejor con respecto de la agudeza visual pre-tratamiento (valor P para T-test<0.0001). En notación de Snellen el promedio de la agudeza visual pre-tratamiento es de 20/250 y de la agudeza visual post-tratamiento de 20/200 siendo esta una diferencia estadísticamente significativa, y la agudeza visual post-tratamiento mejor (valor-P <0.0001).

***Cambio en la agudeza visual mejor corregida (AVMC) pre y post tratamiento usando la AVMC como variable categórica. Prueba de Chi<sup>2</sup>***

Se utilizó la AVMC como variable categórica encontrando que el 31.35% (n=42) de los pacientes que tenían una visión deficiente (menor a <20/200) mejoraron en cierto grado. De los cuales el 24.63% (n=33) mejoraron de visión deficiente a baja visión (entre 20/60 y 20/100) y el 6.72% (n=9) mejoraron de una agudeza visual deficiente a una buena (>20/60). Por el otro lado el 25.92% (n=7) de los pacientes que tenían una visión buena (>20/60) empeoraron en algún grado. De los cuales el 22.22% (n=6) empeoraron de una buena visión a una visión baja (entre 20/60 y 20/200) y el 3.70% (n=1) empeoraron de una buena visión a una deficiente (<20/200). El 74.04% (n=20) de los pacientes que tenían una buena visión se mantuvieron con una buena visión después del tratamiento y el 64.91% (n=74) de los que tenían una visión baja previo al tratamiento, el 20.18% (n=23) tuvieron una visión buena después de la aplicación del mismo (**Tabla 7**).

**Tabla 7.** Cambios en la agudeza visual post tratamiento con Bevacizumab con la agudeza visual como variable categórica.

		AVMC Post-Tratamiento		
		Deficiente	Baja	Buena
AVMC Pre-Tratamiento	Deficiente	<b>92</b> 68.66%	<b>33</b> 24.63%	<b>9</b> 6.72%
	Baja	<b>17</b> 14.91%	<b>74</b> 64.91%	<b>23</b> 20.18%
	Buena	<b>1</b> 3.70%	<b>6</b> 22.22%	<b>20</b> 74.07%

AVMC= agudeza visual mejor corregida  
 Deficiente= agudeza visual menor a 20/200  
 Baja= agudeza visual entre 20/60 y 20/200  
 Buena= agudeza visual mayor a 20/60  
 Valor P <0.0001

Usando la prueba del  $\text{Chi}^2$  se encontró diferencia significativa entre el porcentaje de los pacientes con RD que mejoran después del tratamiento con Bevacizumab comparado con el porcentaje de personas que empeoran (31.35% vs 25.92%) con un valor-P  $<0.0001$ . En esta prueba se agrupó por paciente debido a que dos ojos pueden pertenecer a una misma persona.

***Cambio en la agudeza visual mejor corregida (AVMC) pre y post tratamiento usando la AVMC como variable binaria. Prueba de McNemar.***

Recodificando la AVMC en una variable binaria se encontró que el 15.55% de los pacientes que tenían una visión menor o igual a 20/80 previo al tratamiento con Bevacizumab tuvieron una visión mejor a 20/80 después del tratamiento. Sin embargo el 27.03% de los pacientes con una visión mayor a 20/80 previo a la colocación del tratamiento tuvieron una visión menor a 20/80 después del tratamiento. Por otro lado el 72.97% de los pacientes con una visión mayor a 20/80 mantuvieron su visión dentro de la misma categoría (**Tabla 8**).

En la prueba de McNemar para muestras pareadas, el valor-P es  $<0.0001$ . Esto demuestra que si hay una diferencia significativa entre el número de pacientes que mejoran y los que empeoran después del tratamiento. Después del tratamiento el porcentaje de pacientes con una visión adecuada que empeoran a una visión deficiente es estadísticamente superior al porcentaje de pacientes que mejoran.

**Tabla 8.** Cambios en la agudeza visual post tratamiento con Bevacizumab con la agudeza visual como variable binaria.

		AVMC Post-Tratamiento	
		≤20/80	>20/80
AVMC Pre-Tratamiento	≤20/80	<b>201</b> 84.45%	<b>37</b> 15.55%
	>20/80	<b>10</b> 27.30%	<b>27</b> 72.97%

AV= agudeza visual

20/80: el paciente ve a 20 metros lo que debería ver a 80 metros de distancia. >20/80 es una mejor visión que el <20/80.

Valor P <0.0001

***Cambio en la agudeza visual mejor corregida (AVMC) pre y post tratamiento usando la AVMC como variable binaria estratificado para la presencia de edema macular diabético (EMD). Prueba de McNemar***

En los pacientes que tenían edema el 8.51% (n=8) de pacientes con una visión menor o igual a 20/80 pre-tratamiento mejoraron a una agudeza visual mayor a 20/80 post-tratamiento. El 33.33% (n=7) de los pacientes que tenían edema y con una agudeza visual mayor a 20/80 pre-tratamiento empeoraron a una agudeza visual menor o igual a 20/80 post-tratamiento. El valor-P para la prueba de McNemar es igual a 1.00 por lo cual no hay una diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con EMD que mejoran y empeoran su visión post-tratamiento (**Tabla 9**).

En los pacientes que no tenían edema el 20.14% (n=29) de pacientes con una visión menor o igual a 20/80 pre-tratamiento mejoraron a una agudeza visual mayor a 20/80 post-tratamiento. El 18.75% (n=3) de los pacientes que no tenían edema y con una agudeza visual mayor a 20/80 pre-tratamiento empeoraron a una agudeza visual menor o igual a 20/80 post-tratamiento. El valor-P para la prueba de McNemar es

menor a 0.001 por lo que el porcentaje de pacientes sin EMD que mejoran post-tratamiento es estadísticamente superior al porcentaje de pacientes que empeoran. (Tabla 9).

**Tabla 9.** Cambios en la agudeza visual (usada como variable binaria) post tratamiento con Bevacizumab estratificado por la presencia de EMD.

		EMD		No EMD	
		AVMC Post-Tratamiento *		AVMC Post-Tratamiento**	
		≤20/80	>20/80	≤20/80	>20/80
AVMC Pre-Tratamiento	≤20/80	<b>86</b> 91.49%	<b>8</b> 8.51%	<b>115</b> 79.86%	<b>29</b> 20.14%
	>20/80	<b>7</b> 33.33%	<b>14</b> 66.67%	<b>3</b> 18.75%	<b>13</b> 81.25%

AV= agudeza visual

EMD= edema macular diabético

\*valor P- para la prueba de McNemar: p=1.000

\*\*valor P para la prueba de McNemar: p< 0.0001

*Cambio en la agudeza visual mejor corregida (AVMC) pre y post tratamiento usando la AVMC como variable binaria estratificado para la presencia hemorragia vítrea (HV). Prueba de McNemar*

En los pacientes que tenían HV el 39.58% (n=19) de pacientes con una visión menor o igual a 20/80 pre-tratamiento mejoraron a una agudeza visual mayor a 20/80 post-tratamiento. El 16.67% (n=1) de los pacientes que tenían HV y con una agudeza visual mayor a 20/80 pre-tratamiento empeoraron a una agudeza visual menor o igual a 20/80 post-tratamiento. El valor-P para la prueba de McNemar es menor a 0.001 por lo cual el porcentaje de pacientes con HV que mejoran posterior al tratamiento es estadísticamente superior al porcentaje de pacientes que empeoran (Tabla 10).

En los pacientes que no tenían HV el 9.47% (n=18) de pacientes con una visión menor o igual a 20/80 pre-tratamiento tuvieron una agudeza visual mayor a 20/80 post-tratamiento. El 29.03% (n=9) de los pacientes que no tenían HV y con una agudeza visual mayor a 20/80 pre-tratamiento tuvieron una agudeza visual menor o igual a 20/80 post-tratamiento. El valor-P para la prueba de McNemar es menor a 0.1221 por lo que en los pacientes sin HV no existe una diferencia estadísticamente significativa entre los que mejoran y empeoran. Sin embargo el 70.97% de los pacientes con agudeza visual mayor a 20/80 mantienen esta visión luego del tratamiento con Bevacizumab (Tabla 10).

**Tabla 10.** Cambios en la agudeza visual (usada como variable binaria) post tratamiento con Bevacizumab estratificado por la presencia de HV.

		HV		No HV	
		AVMC Post-Tratamiento*		AVMC Post-Tratamiento**	
		≤20/80	>20/80	≤20/80	>20/80
AVMC Pre-Tratamiento	≤20/80	<b>29</b> 60.42%	<b>19</b> 39.58%	<b>172</b> 90.53%	<b>18</b> 9.47%
	>20/80	<b>1</b> 16.67%	<b>5</b> 83.33%	<b>9</b> 29.03%	<b>22</b> 70.97%

AVMC= agudeza visual mejor corregida

HV= hemorragia vítrea

\*valor P- para la prueba de McNemar: p=1.000

\*\*valor P- para la prueba de McNemar: p< 0.0001

***Cambio en la agudeza visual mejor corregida (AVMC) pre y post tratamiento usando la AVMC como variable binaria estratificado por el numero de dosis que recibió cada ojo durante el seguimiento. Prueba de McNemar***

En el grupo de los pacientes que recibieron 1 dosis el 9.84% (n=12) de pacientes con una visión menor o igual a 20/80 pre-tratamiento mejoraron a una agudeza visual mayor a 20/80 post-tratamiento. El 5.26% (n=1) de los pacientes que tenían edema y con una agudeza visual mayor a 20/80 pre-tratamiento empeoraron a

una agudeza visual menor o igual a 20/80 post-tratamiento. El valor-P para la prueba de McNemar es igual a 0.003 por lo que el porcentaje de pacientes que recibieron solamente una dosis y mejoraron su visión es estadísticamente superior al porcentaje que empeoraron. (**Tabla 11**).

En los pacientes que recibieron más de una dosis el 21.55% (n=25) de pacientes con una visión menor o igual a 20/80 pre-tratamiento mejoraron a una agudeza visual mayor a 20/80 post-tratamiento. El 50% (n=9) de los pacientes que recibieron más de 1 dosis y con una agudeza visual mayor a 20/80 pre-tratamiento empeoraron a una agudeza visual menor o igual a 20/80 post-tratamiento. El valor-P para la prueba de McNemar es menor a 0.009 por lo que en los pacientes que recibieron más de una dosis el porcentaje de pacientes que empeoran su visión es estadísticamente superior al porcentaje que mejoran. (**Tabla 11**).

**Tabla 11.** Cambios en la agudeza visual (usada como variable binaria) post tratamiento con Bevacizumab ajustado por el numero de dosis que recibió el paciente durante el seguimiento.

		1 Dosis		> 1 Dosis	
		AVMC Post-Tratamiento*		AVMC Post-Tratamiento**	
		≤20/80	>20/80	≤20/80	>20/80
AVMC Pre-Tratamiento	≤20/80	<b>110</b> 90.16%	<b>12</b> 9.84%	<b>91</b> 78.45%	<b>25</b> 21.55%
	>20/80	<b>11</b> 5.26%	<b>18</b> 94.74%	<b>9</b> 50%	<b>9</b> 50%

AVMC= agudeza visual mejor corregida

\*valor P- para la prueba de McNemar: p=0.003

\*\*valor P- para la prueba de McNemar: p< 0.009

***Cambio en la agudeza visual mejor corregida (AVMC) pre y post tratamiento usando la AVMC como variable binaria estratificado por los años de diabético (duración de la enfermedad de base). Prueba de McNemar.***

En los pacientes que tenían diagnóstico de diabetes mellitus de 10 o menos años el 18.6% (n=16) de pacientes con una visión menor o igual a 20/80 pre-tratamiento mejoraron a una agudeza visual mayor a 20/80 post-tratamiento. El 20% (n=2) de los pacientes que tenían diagnóstico de diabetes mellitus de 10 o menos años y con una agudeza visual mayor a 20/80 pre-tratamiento empeoraron a una agudeza visual menor o igual a 20/80 post-tratamiento. El valor-P para la prueba de McNemar es igual a 0.0013 por lo que el porcentaje de los pacientes con 10 o menos años de diabetes que empeoran la visión post-tratamiento es estadísticamente superior que los que mejoran. **(Tabla 12).**

En los pacientes que tenían diagnóstico de diabetes mellitus de más de 10 años el 13.82 % (n=21) de pacientes con una visión menor o igual a 20/80 pre-tratamiento mejoraron a una agudeza visual mayor a 20/80 post-tratamiento. El 29.63% (n=8) de los pacientes que tenían diagnóstico de diabetes mellitus de más de 10 años y con una agudeza visual mayor a 20/80 pre-tratamiento empeoraron a una agudeza visual menor o igual a 20/80 post-tratamiento. El valor-P para la prueba de McNemar es menor a 0.024 por lo que el porcentaje de pacientes con diagnóstico de diabetes de más de 10 años que empeoran post-tratamiento es estadísticamente superior que el porcentaje de pacientes que mejora. **(Tabla 12).**



**Tabla 12.** Cambios en la agudeza visual(usada como variable binaria) post tratamiento con Bevacizumab estratificado por los años de diagnostico de diabético del paciente.

		≤10 años		> 10 años	
		AVMC Post-Tratamiento*		AVMC Post-Tratamiento**	
		≤20/80	>20/80	≤20/80	>20/80
AVCM Pre-Tratamiento	≤20/80	<b>70</b> 81.4%	<b>16</b> 18.6%	<b>131</b> 86.18%	<b>21</b> 13.82%
	>20/80	<b>2</b> 20%	<b>8</b> 80%	<b>8</b> 29.63%	<b>19</b> 70.37%

AVMC= agudeza visual mejor corregida

\*valor P- para la prueba de McNemar: p=0.0013

\*\*valor P- para la prueba de McNemar: p=0.024

### *Asociación entre la Agudeza Visual, Edema Macular Diabético y Hemovitreo*

Como se mencionó anteriormente se recodificó la variable agudeza visual en su equivalente en la escala VAS (Visual Acuity Scale). Se determino un cambio de  $\pm 20\%$  como un cambio significativo (**Tabla 13**). De esta manera se lograron realizar pruebas de regresión logística para obtener el OR crudo tanto en los ojos con hemorragia vítrea como en los ojos con edema. Además se calculó el OR ajustado en estos dos grupos para el sexo, edad y años de diabético.

**Tabla 13.** Cambio en la Agudeza Visual Mejor Corregida utilizando la escala VAS y un punto de corte de  $\pm 20\%$  como un cambio significativo en la misma.

		Frecuencia	Porcentaje	Acumulado
AVMC Post-Tratamiento	No cambia	195	70.91%	70.91%
	Mejora	59	21.45%	92.36%
	Empeora	21	7.64%	100%

AVMC= agudeza visual mejor corregida

No cambia = cambio en la agudeza visual menor al  $\pm 20\%$

Mejora= cambio en la agudeza visual mayor o igual al 20%

Empeora= cambio en la agudeza visual mayor o igual al -20%

Se encontró que los ojos con presencia de hemorragia vítrea (HV) tienen 3.92 (IC 95%: 2.04- 7.54; P< 0.0001). veces mas probabilidad de mejorar significativamente con el tratamiento con Bevacizumab intravítreo que los ojos que no tienen hemorragia vítrea. Cuando se ajusta esta variable para el sexo, edad y años de diabético del paciente se sigue viendo la misma relación (OR ajustado 4.019, valor P<0.0001) Por el otro lado se encontró que los ojos con edema macular diabético (EMD) tienen 1.105 veces mas probabilidad de empeorar con el tratamiento intravítreo con Bevacizumab que los ojos que no tienen EMD, sin embargo esto no es estadísticamente significativo (P= 0.57). Esta relación se mantiene cuando se ajusta para la edad, sexo y años de diabético del paciente (OR= 0.55; valor P= 0.04) (**Tabla 14**).

**Tabla 14.** Calculo del OR crudo y OR ajustado para el cambio en la AVMC en los ojos con hemorragia vítrea (HV) y en los ojos con edema macular diabético (EMD)

		Hemorragia Vítrea							
		No tiene	Si tiene	OR crudo	Valor- P	IC 95%	OR ajustado*	Valor- P	IC 95%
AV	POST								
TRATAMIENTO									
no cambia		85.13%	14.87%	--	--	--	--	--	--
mejora		59.32%	40.68%	3.92	0.0001	2.045 - 7.536	4.019	0.0001	2.066 - 7.819
empeora		95.24%	4.67%	0.286	0.231	0.037 - 2.216	0.264	0.204	0.034 - 2.058
		Edema Macular Diabético							
		No tiene	Si tiene	OR crudo	Valor- P	IC 95%	OR ajustado*	Valor- P	IC 95%
AV	POST								
TRATAMIENTO									
no cambia		54.87%	45.13%	--	--	--	--	--	--
mejora		71.19%	28.81%	0.492	0.041	0.262 - 0.924	0.551	0.041	0.258 - 0.973
empeora		52.38%	47.62%	1.105	0.57	0.449 - 1.090	1.316	0.57	0.511 - 3.392

\*Ajustado para edad, sexo y años de diabético

No cambia = cambio en la agudeza visual menor al  $\pm 20\%$

Mejora= cambio en la agudeza visual mayor o igual al 20%

Empeora= cambio en la agudeza visual mayor o igual al -20%

***Diferencia entre la presión intraocular (PIO) pre y post tratamiento con inyecciones intravítreas:***

Se realizó una prueba T- student para comparar si el promedio de la PIO pre-tratamiento es diferente al promedio de la PIO post-tratamiento con Bevacizumab. Se encontró que el promedio de la PIO antes del tratamiento es de 15.6mmHg (IC 95% entre 14.86 -16.35mmHg) mientras que el promedio de la PIO después del tratamiento es de 16.7mmHg (IC 95% entre 15.76- 17.63mmHg) la diferencia es estadísticamente significativa ( $p < 0.0001$ ).

## **DISCUSIÓN**

La retinopatía diabética (RD) es la primera causa de ceguera en personas en edad productiva en países en vías de desarrollo, que puede ser prevenido con diagnóstico oportuno y un manejo adecuado. El tratamiento de elección en la RD depende del estadio de la enfermedad y la presencia de edema macular diabético o de hemorragia vítrea. En las últimas décadas se ha estudiado el mecanismo fisiopatológico por el cual se producen los cambios vasculares proliferativos y la neovascularización en la isquemia de la retina que aumentan la permeabilidad vascular; y aunque no se conoce con exactitud se cree que es multifactorial, donde los factores angiogénicos juegan un papel importante. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) es el más estudiado de estas citoquinas, y a partir de éste se han desarrollado varias terapias farmacológicas anti-VEGF como son el Ranibizumab y el Bevacizumab. El segundo fue

el objetivo de estudio en esta tesis, donde se quiso medir el efecto sobre la vision que tiene el uso de Bevacizumab (Avastin) en pacientes con Retinopatía Diabética.

Los principales hallazgos de este estudio fueron: 1). Existe una mejoría significativa en el promedio de la agudeza visual mejor corregida (AVMC) previa al tratamiento (AVMC logMAR=1.107) comparada con la AVMC después del tratamiento (ACMV logMAR= 1.001) valor  $P < 0.0001$ . 2). Usando un punto de corte del  $\pm 20\%$  como cambio significativo en la AVMC, se encontró que después del tratamiento con Bevacizumab el 70.91% no tenían un cambio significativo en la AVMC, el 21.45% mejoraban al menos en 20% su AVMC y el 7.46% empeoran en 20% o más su AVMC. 3). En los ojos que si tenían hemorragia vítrea (HV) 39.58% de los pacientes con una visión  $\leq 20/80$  mejoraron a una visión  $> 20/80$  ( $p < 0.0001$ ). Además los pacientes con HV tienen 3.2 veces mas probabilidad de mejorar después del tratamiento con Bevacizumab que los pacientes que no tienen HV ( $P < 0.0001$ ), independientemente de la edad, sexo y años de diabético. 4). En los ojos que tienen edema macular diabético (EMD) no existe una diferencia significativa entre la AVMC pre y post tratamiento, se encontró que los ojos con EMD tienen 1.105 veces mas probabilidad de empeorar después del tratamiento que los pacientes que no tienen EMD, esto no es estadísticamente significativo ( $P = 0.57$ ) . Sin embargo en el grupo de pacientes que no tienen EMD se encontró que el 20.14% de ojos con una visión  $\leq 20/80$  mejoraron a una visión  $> 20/80$  que comparado con el porcentaje de ojos que empeoran su visión (18.75%) en el si existe una diferencia significativa ( $p = 0.0003$ ). 5). Se encontró que tanto en el grupo de  $\leq 10$  años de diabéticos como en los  $> 10$  años de diabéticos el porcentaje de ojos que empeoraban después del tratamiento era significativamente mayor que los que mejoraban ( $P = 0.0013$ ;  $P = 0.024$ ). Sin embargo el porcentaje de los ojos que

empeoraban era mayor en el grupo con >10 años de duración de la enfermedad de base (29.63% vs 20.0%). 6). En cuanto al número de dosis se encontró que en los ojos que recibieron 1 dosis de Bevacizumab, el porcentaje de ojos que mejoraron después del tratamiento era significativamente mayor que el de los ojos que empeoraron (9.84% vs 5.26%;  $P=0.0003$ ). Por otro lado en los ojos que recibieron más de 1 dosis el porcentaje de los ojos que empeoraron era significativamente mayor que los ojos que mejoraron (21.55% vs 50%;  $P=0.009$ ). 7) Finalmente se encontró que si existe una diferencia significativa entre la presión intraocular pre y post tratamiento (15.6mmHg vs 16.7mmHg;  $P<0.0001$ ).

Se conoce que la RD evoluciona desde el engrosamiento de la retina a una enfermedad que afecta la macula que finalmente llega a la afectación de la agudeza visual. En el estudio ETDRS se encontró que si no se trata la RD el deterioro visual llevará a una pérdida de 15 letras en el transcurso de tres años con un pronóstico malo (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group, 1985). La mejora significativa que existe en la AVMC después del tratamiento con Bevacizumab que se encontró en nuestro estudio es consistente con lo encontrado en el estudio BOLT (Becavizumab Or Laser Therapy) que es el estudio más grande disponible en la actualidad sobre el uso del Bevacizumab comparado con el tratamiento con fotocoagulación laser (FCL). En el estudio BOLT los resultados demostraron una ganancia de +8.6 letras en pacientes tratados con Bevacizumab intravítreo comparados con -0.5 letras en los pacientes tratados con laser. Además la proporción de pacientes que ganaron  $\geq 10$  letras fue significativamente superior en los pacientes tratados con Bevacizumab que con laser, 49% comparado con 7% ( $P=0.001$ ). Es importante mencionar que en el estudio BOLT ninguno de los pacientes tratados con Bevacizumab

perdió  $\geq 15$  letras. Por el otro lado el 14% de los pacientes tratados con láser si tuvieron una pérdida de  $\geq 15$  letras ( $P=0.03$ ) (Rajendram R, 2012). Vale la pena resaltar que en muchos casos no se trata solo de la mejoría de la AVMC con el tratamiento, una meta de la terapia con agentes anti-angiogénicos es prevenir la progresión de la enfermedad y ayudar a resolver las complicaciones de la retinopatía diabética, ya que la terapia anti-VEGF es un complemento a las otras terapias como es la fotocoagulación laser (Schlottmann, 2014). Esto se vio en nuestro estudio ya que el 70.91% de ojos mantuvieron su AVMC o tuvieron un cambio  $< \pm 20\%$ . Sin embargo el 21.45% mejoraron al menos en 20% su AVMC y solo el 7.46% empeoran en 20% o más su AVMC.

La hemorragia vítrea diabética secundaria a la RDP es una causa de pérdida de visión severa. Por mucho tiempo el esperar que el HV se resuelva espontáneamente o realizar una vitrectomía por pars plana eran las únicas líneas de tratamiento. Sin embargo existen algunos estudios que demuestran que el uso de inyecciones intravítreas con Bevacizumab puede mejorar la pérdida de visión causada por el HV dentro de la primera semana de seguimiento (Amaya A, 2012). Spaide y Fisher en el año 2006 describieron el uso de inyecciones intravítreas de Bevacizumab para el tratamiento del HV y notaron una disminución de la neovascularización y la resolución del HV con una mejora de 2 a 5 líneas en la agudeza visual después de 1 mes de tratamiento (Spaide RF, 2006). En el estudio realizado por Moradian et., al., en el 2008 en el que se estudio 38 pacientes con retinopatía diabética proliferativa que presentaban HV, donde los ojos recibieron de 1 a 3 dosis con un intervalo de 6 a 12 semanas, se encontró una mejoría significativa de la hemorragia y con regresión del tejido fibrovascular, además de una ganancia de visión dentro de la primera semana de aplicado el tratamiento (Moradian S,

2008). Los hallazgos en este estudio son semejantes a los encontrados por nosotros donde se observó que los pacientes con HV tienen 4.19 veces más probabilidad de mejorar que los pacientes que no tienen HV independientemente de la edad, el sexo o los años de diabéticos ( $P < 0.0001$ ). Huang et.al., en 2009 publicaron un estudio en la revista Retina, en el que se estudió 40 pacientes donde encontraron regresión de la hemorragia vítrea en 38% de los ojos después de 2 semanas. Los autores de este estudio concluyeron que 1 o 2 dosis de Bevacizumab inducen una mejoría rápida del hemovítreo y disminuyen la necesidad de vitrectomía (Huang YH, 2009).

La mejoría significativa en la AVMC en los pacientes con HV que son tratados con Bevacizumab se puede ver explicada por el rol fundamental de los factores angiogénicos en el mecanismo de la enfermedad. Dentro de la fisiopatología del HV se conoce que la isquemia retinal resulta en hipoxia la cual resulta en la producción del factor inducido por hipoxia (HIF en inglés hypoxia induced factor). El HIF hace que aumenten la expresión de factores angiogénicos entre estos IGF-1, factor de crecimiento de los fibroblastos, eritropoyetina y VEGF (Mohan N, 2012) (Aiello LP, 1994). Estos factores angiogénicos se encuentran en toda la retina, vítreo y membranas fibrovasculares de los pacientes con retinopatía diabética (Sivalingam A, 1990). Además en estos pacientes se tienden a formar yemas neovasculares desde los vasos sanguíneos. El tejido neovascular tiende a proliferar e invadir el espacio potencial que existe entre la retina y las lamellas posteriores del vítreo cortical, produciendo una adhesión firme que se vuelve más fibroso a medida que los vasos continúan proliferando. Esto genera una tracción del tejido neovascular friable y de la retina lo que producen la hemorragia vítrea. La presencia de HV estimula aun más la fibrosis y contracción de la retina por lo que puede desencadenar un desprendimiento de retina

(Shweiki D, 1992) (Davis MD, 1965). Es importante mencionar que en los estudios citados la única complicación reportada fue el desprendimiento de retina por tracción en pacientes con proliferación fibroide moderada que empeoraba con la administración de la inyección intravítrea con Bevacizumab (Amaya A, 2012).

Hay que considerar que los resultados visuales pueden ser limitados por la isquemia macular, un edema macular diabético de larga data, exudados severos y endurecidos y la presencia de glaucoma neovascular (Jaafar E., 2014). Aunque se ha visto que la inyecciones intravítreas con Bevacizumab resultan en una regresión rápida de la neovascularización tan temprano como dentro de las primeras 24 horas de aplicado el tratamiento el efecto se ha visto ser transitorio y la neovascularización tiende a recurrir (Avery RL, 2006). Se ha observado que en pacientes con visiones de 5/200 o menos por hemorragia vítrea diabética la visión no mejora aún con un año de tratamiento. El aclaramiento de la hemorragia espontaneo es del 20% en 1 año. Si no hay una mejoría de la hemorragia después de 4 semanas de observación el 80% de los pacientes se beneficiarían de una vitrectomía. Aun así la complicación más común de la vitrectomía vía pars-plana es la recurrencia de la hemorragia vítrea. Se ha visto que se puede reducir la recurrencia con una fotocoagulación agresiva de la retina y también con el uso de anti-VEGF intraoperatorio (Jaafar E., 2014).

La prevalencia del EMD varía según el grado de la retinopatía diabética, se ha observado que el EMD puede estar presente en un 3% de los pacientes con enfermedad no proliferativa leve y puede estar presente hasta en 71% de los pacientes con enfermedad proliferativa avanzada (Klein R, 1984). Además se ha observado que el



edema macular diabético es más prevalente en las poblaciones hispanas y de raza negra en comparación con las poblaciones asiáticas o caucásicas (Emanuele N & Group., 2009). En los diabéticos tipo 2 en América del Sur la prevalencia del EMD varía entre 3.4 y 5.5% (Williams R, 2004). Dentro de nuestra muestra el 41.8% de los ojos tuvieron presencia de EMD. En el estudio Los Angeles Latino Eye Study realizado en el 2004 que estudio 1263 personas con diagnóstico de diabetes, se encontró que el 37.4% de los diabéticos en América Latina tienen algún grado de retinopatía diabética y de estos el 10.7% tienen EMD (Varma R & Group, 2004). Nuestro estudio no encontró datos estadísticamente significativos sobre la mejoría de la AVMC con el uso de Bevacizumab intravítreo en los pacientes con EMD. Esto se puede ver explicado ya que existen varias vías para la generación del EMD dentro lo que se conoce sobre la fisiopatología de la enfermedad. Aunque no se conoce en su totalidad el mecanismo por el cual la hiperglicemia sostenida lleva al desarrollo de la retinopatía diabética y el edema macular diabético se cree que es multifactorial el proceso por el cual la barrera hematorretiniana (BHR) interna se ve afectada. Se cree que los productos finales de la glicación avanzada (AGES) afectan a la BHR de tal manera que aumenta la vasopermeabilidad y movimiento del agua. A manera que avanza la patología se producen cambios en la unión estrecha, pérdida de las células endoteliales, leucostasis de los vasos retinianos, pérdida de pericitos, sobrerregulación del transporte vesicular y tracción vitreoretiniana que llevan a la ruptura de la BHR (Do carmo A, 1998). Se conoce también que la pérdida de la continuidad de la BHR esta mediada por factores vasoactivos que son expresados como respuesta a la hiperglicemia sostenida. Entre estos factores se encuentran: el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), proteína quinasa C (PKC), heparina angiotensina II y el factor derivado del epitelio pigmentario (FDEP). El VEGF es una de las citocinas más estudiadas y se conoce que

el mismo se expresa en respuesta a la hipoxia y lleva a un aumento de la permeabilidad vascular por lo que genera el EMD (Stone J, 1995). Sin embargo es importante el mencionar que el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) no es la única vía por la que se produce el edema macular diabético como se pudo observar en los estudios RIDE y RISE realizados en el 2013 donde se observó una progresión de la enfermedad en dos años de seguimiento aun con la eliminación total del VEGF (Brown DM, 2013).

Se ha visto que entre más años de evolución de la diabetes en una persona la prevalencia de una maculopatía diabética aumenta. Aquí hay cambio de letra?Y aunque en el estudio realizado por El Haddad et al., la edad del paciente parecía estar relacionada a la ocurrencia de retinopatía. Al momento de aplicar el modelo logístico perdió significancia cuando se ajusto la variable edad para los años de duración de la diabetes, ya que las dos variables relacionados entre si y no se podían analizar como factores de riesgo independientes (El Haddad OAW, 1998). Por esta razón se quiso estratificar los cambios en la AVMC para los años de diabético del paciente y observar si existía una diferencia significativa. Se encontró tanto en el grupo de 10 años mas de diabéticos como en los de 10 años o menos un empeoramiento de la visión estadísticamente significativo. Sin embargo el porcentaje en el que empeoraban los diabéticos de más de 10 años de evolución era mayor que el de los de 10 o menos años. La duración promedio de diabetes en nuestro estudio fue de 14.2 años con una desviación estándar de 8.3 y un rango de 1 a 50 años. En el estudio realizado por Mason et al. la duración de diabetes en los pacientes era un promedio de 18.4 años con un rango de 3 a 27 años, se encontró que la duración de la diabetes era significativa en el modelo logístico múltiple sobre el desarrollo de cualquier grado de retinopatía (Mason OJ, 2008). Sin embargo es importante tener en mente que existe una parcialidad

al momento de estimar los años reales de diabetes en los pacientes con retinopatía diabética, sobre todo en pacientes con diabetes tipo II (diabetes no-insulino-dependiente) ya que el diagnóstico puede haber sido retrasado (SJ., 2002). En varios países de Latinoamérica se conoce que el 50% de los pacientes no tienen acceso a un oftalmólogo y buscan ayuda médica, cuando ya existe pérdida irreversible de la visión y recién en este momento se tiene el diagnóstico de diabetes mellitus (Schlottmann, 2014). Por lo que en países como Ecuador la cifra de los años de diabético es subestimada y es una posible explicación para nuestros resultados.

El número óptimo de dosis y la secuencia para las inyecciones intravítreas con Bevacizumab es aún indeterminado como se muestra en el estudio multicéntrico realizado por Arevalo J., y colaboradores presentado en el AAO y publicado en el AAO Journal. En el estudio realizado por ellos se intentó diferir las reinyecciones hasta que haya recurrencia, la cual se definía como disminución en la agudeza visual mejor corregida asociada a un aumento del fluido intraretiniano explicado por la presencia de edema macular en OCT o AF luego de que existió una resolución parcial o total en la visita previa. En nuestro estudio no tenemos los datos sobre el tiempo que se espera entre una dosis y otra. Sin embargo encontramos que existía una mejoría significativa en el grupo que recibió solo una dosis, mientras que existía un empeoramiento significativo en el grupo que recibió más de una dosis. Las posibles explicaciones para esto pueden ser muchas debido a que no se conoce la razón exacta por la que los pacientes recibieron más de una dosis o si los pacientes que recibieron solo una dosis fueron luego tratados con otra terapia como puede ser la fotocoagulación láser. Se podrían aclarar estas dudas en un estudio prospectivo. Por otro lado en el estudio de Arevalo y colaboradores no

siguieron un horario programado de inyecciones cada 12 semanas cayendo en sub-tratamiento. Sin embargo encontraron que el número de pacientes que necesitan reinyecciones disminuyó de 20.5% a 7.7% haciendo pensar que tal vez el Bevacizumab tiene un efecto beneficioso acumulado para el edema macular diabético, sin embargo se necesitan más estudios (Arevalo J, 2016).

Como ya se mencionó anteriormente, se ha observado una elevación transitoria de la presión intraocular posterior a la administración del fármaco que desaparece dentro de la primera hora. Sin embargo existen casos reportados de elevación de la presión intraocular sostenida posterior a la administración de inyecciones intravítreas de fármacos anti-angiogénicos. Nuestro estudio encontró que si existe una elevación estadísticamente significativa de la PIO después de la administración de Bevacizumab intravítreo. Sin embargo el promedio de la PIO post-tratamiento con su intervalo de confianza del 95% (16.7mmHg IC95%: 15.76-17.63) se encuentra dentro de los valores normales de la PIO en adultos (10-21mmHg). El mecanismo por el cual se eleva la PIO de manera sostenida sin que los mecanismos de autoregulación del ojo puedan compensar el aumento de volumen que se da con la administración de sustancias intravítreas se desconoce. Sin embargo algunos estudios proponen que puede deberse a que los anticuerpos monoméricos, las proteínas agregadas al igual que otras moléculas de alto peso molecular desencadenan un proceso inflamatorio de la malla trabecular que lleva subsecuentemente a una elevación de la presión intraocular por una posible disminución en el drenaje del humor acuoso. (Matthew S., 2010)

Existen factores relacionados significativamente al desarrollo de retinopatía diabética como son la duración de la diabetes, la presencia de síndrome coronario, la presencia de hipertensión arterial, la glicemia capilar en ayunas elevada, niveles elevados de urea, creatinina, colesterol y triglicéridos. Sin embargo en el estudio realizado por El Haddad et al., cuando se ajusta para todas estas variables se encontró que la duración de la diabetes era el único factor de riesgo asociado a la retinopatía diabética no proliferativa, mientras que la hipertensión arterial diastólica y los niveles de creatinina, colesterol y triglicéridos séricos elevados estaban asociados a la ocurrencia de retinopatía diabética proliferativa (El Haddad OAW, 1998). En el estudio prospectivo del Reino unido se encontró datos similares, donde control intensivo de la glicemia y de la presión arterial reduce el riesgo de sufrir complicaciones de la diabetes, sobre todo en las complicaciones microvasculares. En este estudio no se encontró grandes diferencias entre las farmacoterapias utilizadas tanto para el control de la hipertensión arterial como para el control de la diabetes mellitus (King P, 1999).

Dentro de las limitaciones importantes de nuestro estudio fue el no conocer las cifras de glicemia basal y la glicemia capilar o hemoglobina glicosilada al momento de la consulta. Además no se tenía información acerca del tipo de diabetes que tenía el paciente, y aunque se podría asumir dependiendo de los años de evolución, este dato podría brindar información importante. Otra limitación de nuestro estudio fue el no conocer si existía el diagnóstico de hipertensión arterial además del de diabetes o conocer las cifras de presión arterial basales los pacientes de la muestra ya que la elevación de la presión arterial es un factor de riesgo importante para la RD (El Haddad OAW, 1998). El no conocer la etnia de los pacientes de la muestra fue otra limitación ya que se conoce que existe una predisposición genética al desarrollo de RD y EMD (Schlottmann, 2014). Es importante reconocer como limitación de nuestro estudio en no

tener acceso a toda la información sobre la mejoría anatómica (neovascularización, resolución de la hemorragia vítrea) que es igual de importante que la mejoría clínica (AVMC) (El-Batarny AM, 2007). Finalmente aunque se conocen los resultados de la AVMC después del tratamiento dentro del periodo de seguimiento establecido, no se tiene un seguimiento a corto plazo, la cual es otra limitación del estudio, ya que a corto plazo podría ser más útil para evaluar el efecto directo que tiene el Bevacizumab en la AVMC (Avery RL, 2006).

En conclusión este estudio demostró que si existe un cambio significativo en la agudeza visual mejor corregida posterior al tratamiento con Bevacizumab (Avastin) en pacientes con retinopatía diabética. La mejoría fue significativa sobretodo en el grupo de pacientes con visión deteriorada secundaria a la presencia de hemorragia vítrea. Los resultados obtenidos en cuanto al grupo con edema macular diabético no fueron concluyentes, sin embargo puede ser explicado por los distintos mecanismos fisiopatológicos que contribuyen al aumento de la permeabilidad vascular y la generación del edema en la retinopatía diabética. Aunque el campo de la retinopatía diabética ha sido ampliamente estudiado en las últimas décadas y continua siendo de gran interés, aun se necesitan más investigaciones que nos ayuden a entender de mejor manera el rol de las otras citoquinas involucradas en la fisiopatología de la enfermedad, y el rol de los potenciales factores de riesgo que predisponen a la misma. Además sería importante el realizar un estudio prospectivo con un seguimiento más cercano, en el que se reporten tanto los cambios clínicos como los anatómicos, y que se puedan determinar también las posibles complicaciones dosis dependiente.

## Trabajos citados

1. Wilkinson CP, F. F., & Group., G. D. (2003). Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*, *110* (9), 1677-1682.
2. Williams R, A. M.-M. (2004). Epidemiology of diabetic retinopathy and macular edema: a systematic review. *Eye (Lond)*, *10* (18), 963-983.
3. Varma R, T. M., & Group, L. A. (2004). Prevalence of diabetic retinopathy in adult Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study . *Ophthalmology*, *7* (111), 1298-1306.
4. Avery RL, P. J. (2006). Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, *10* (113), 1695.
5. Aiello LP, A. R. (1994). Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*, *22* (331), 1480-1487.
6. Amaya A, B. G. (2012). Intravitreal Bevacizumab for Vitreous Hemorrhage Secondary to PDR. *Retina Today*.
7. Araújo D., M. C. (2013). Use of intravitreal bevacizumab or triamcinolone acetate as a preoperative adjunct to vitrectomy for vitreous haemorrhage in diabetics. *Revista Brasileira de Oftalmologia*, *72*.
8. Arevalo J, e. a. (2016). Primary intravitreal Bevacizumab (Avastin) for Diabetic Macular Edema. *American Academy of Ophthalmology*. Las Vegas.
9. Bailey IL, L. J. (1982). New design principles for visual acuity letter charts. *American Journal of Optometry*, *53*, 740.
10. Barría F, M. F. (2011). Guía práctica clínica de retinopatía diabética para latinoamérica. *Pan- American Association of Ophthalmology*.
11. Brown DM, N. Q. (2013). Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*, *10* (20), 2013-2022.
12. Centro Oftalmológico Barraquer. (2015). *La Presión Intraocular (PIO)*. Obtenido de <http://www.barraquer.com/que-tratamos/glaucoma/>
13. Colenbrander A. (2009). Capítulo: Measuring Vision and Vision Loss. En J. E. Tasman W (Ed.), *Duane's Ophthalmology*. Lippincott Williams & Wilkins.
14. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. (1985). Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmology*, *103* (12), 1796-1806.
15. El Haddad OAW, S. M. (1998). Prevalence and risk factors for diabetic retinopathy among Omani diabetics. *Br J Ophthalmol.*, *82*, 901-906.
16. El-Batarny AM. (2007). Intravitreal bevacizumab treatment for retinal neovascularization and vitreous hemorrhage in proliferative diabetic retinopathy. *Clinical Ophthalmology*, *1* (2), 149-155.
17. Emanuele N, M. T., & Group., V. A. (2009). Ethnicity, race, and clinically significant macular edema in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). *diabetes Res Clin Pract*, *2* (82), 104-110.
18. Davis MD. (1965). Vitreous Contraction in Proliferative Diabetic Retinopathy. *Arch Ophthalmol*, *4* (6), 741-751.
19. Diabetic Retinopathy Study Research Group. (1981). Diabetic Retinopathy Study report number 7: A modification of the Arlie House Classification of diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, *2* (21), 201-226.

20. Diabetic Retinopathy Study Research Group. (2003). Grading Diabetic Retinopathy from stereoscopic color fundus photographs- an extension of the modified Arlie House classification . *Ophthalmology* , 98, 786-806.
21. Do carmo A, R. P.-v. (1998). Breakdown of the inner and outer blood retinal barrier in streptozocin-induced diabetes. *Exp eye Res* , 5 (67), 569-575.
22. Ferrara, N. H. (2004). Discovery and development of bevacizumab, an anti-VEGF antibody for treating cancer. *Nat Rev Drug Discov* , 3, 391-400.
23. Ferris DL, K. A. (1982). New Visual Acuity Charts for Clinical Research. *American Journal of Ophthalmology* , 94, 91-96.
24. Fowler MJ. (2008). Microvascular and Macrovascular Complications of Diabetes. *Clinical Diabetes* , 2 (26), 77-82.
25. Huang YH, Y. P. (2009). Intravitreal bevacizumab and panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy associated with vitreous hemorrhage. *Retina* , 8 (29), 1134-1140.
26. Holladay JT. (2004). Visual Acuity Measurements. *Journal of Cataract Refractive Surgery* , 2 (30), 287-289.
27. Jaafar E., P. C. (2014). Current Management of Vitreous Hemorrhage due to Proliferative Diabetic Retinopathy. *Int Ophthalmol Clin.* , 2 (54), 141-153.
28. King P, P. I. (1999). The UK prospective diabetes Study [UKPDS]: clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol* , 5 (48), 643-648.
29. Klein R, K. B. (1984). The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* , 12 (91), 1464-1474.
30. Nepomuceno AB, T. E. (2013). A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab versus ranibizumab for the management of diabetic macular edema. *American Journal of Ophthalmology* , 3 (156), 502-510.
31. Mason OJ, Y. J. (2008). Intravitreal bevacizumab (Avastin) Prevention of panretinal Photocoagulation-induced complications in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. *Retina* , 1 (28), 319-1324.
32. Matthew S., N. M. (2010). Sustained Intraocular Pressure Elevation After Intravitreal Injection of Bevacizumab and Ranibizumab Associated with Trabeculitis. *Open Ophthalmol Journal* , 4, 28-29.
33. MD., D. (1965). Vitreous contraction in proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol.* , 6 (74), 741-751.
34. Mohan N, M. F. (2012). Imbalanced levels of angiogenic and angiostatic factors in vitreous, plasma and postmortem retinal tissue of patients with proliferative diabetic retinopathy. *J Diabetes Complications* , 5 (26), 435-441.
35. Moradian S, A. H. (2008). Intravitreal bevacizumab in active progressive proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* , 12 (246), 1699-1705.
36. Programa Visión 2020 IAPB para America Latina. (2011). *Guía de Práctica Clínica de Retinopatía Diabética para Latinoamérica*. Obtenido de <https://www.iapb.org/sites/iapb.org/files/Guia%20Practica%20Clinica%20de%20Retinopatia%20Diabetica%20para%20Latinoamerica.pdf>
37. Schachat, A. C. (2003). Safe and Effective. *Ophthalmology* , 110, 2073-2074.



38. Schlottmann, P. A.-G. (2014). Definición de estándares de buenas prácticas para el diagnóstico y tratamiento de la retinopatía diabética y el edema macular diabético en América Latina. *Vision Pan-America*, 13, 20-43.
39. Sivalingam A, K. J. (1990). Basic fibroblast growth factor levels in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*, 6 (108), 869-872.
40. Shweiki D, I. A. (1992). Vascular endothelial growth factor induced by hypoxia may mediate hypoxia-initiated angiogenesis. *Nature*, 359 (6398), 843-845.
41. Sharma R, J. S. (2010). Etiology of vitreous hemorrhage in a tertiary eye care center in Nepal. *Nepal J Ophthalmol.*, 2 (4), 121-126.
42. SJ., S. (2002). *Diabetic retinopathy; overview, risk factors, signs and symptoms*. Obtenido de Health Communities: <http://vision.healthcommunities.com/diabeticretinopathy/index.html>.
43. Spaide RF, F. Y. (2006). Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina*, 3 (26), 275-278.
44. Stone J, I. A.-I. (1995). Development of retinal vasculature is mediated by hypoxia-induced vascular endothelial growth factor (VEGF) expression by neuroglia. *Journal of Neuroscience*, 7 (15), 4738-4747.
45. Rajendram R, F.-B. S. (2012). A 2-year prospective randomized controlled trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy (BOLT) in the management of diabetic macular edema 24-month data report 3. *Arch Ophthalmol*, 8 (130), 972-979.
46. The CAAT Research Group. (2011). Ranibizumab and Bevacizumab for Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *New England Journal of Medicine*, 364, 1897-1908.