

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON

FACULTAD DE MEDICINA



**EFFECTIVIDAD DE BEVACIZUMAB INTRAVÍTREO EN RÉGIMEN
BIMESTRAL VS "TREAT AND EXTEND" EN EL TRATAMIENTO DEL EDEMA
MACULAR DIABÉTICO.**

Por

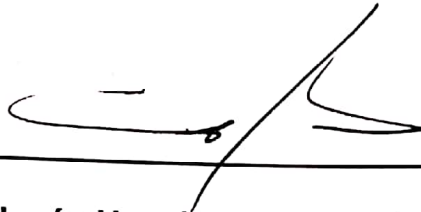
DR. JOSÉ RUBÉN PÉREZ SALAS

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGIA**

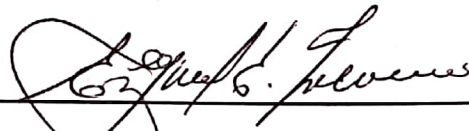
Febrero, 2017

Efectividad de bevacizumab intravítreo en régimen bimestral vs treat and extend en el tratamiento del edema macular diabético.

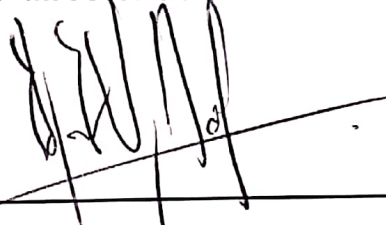
Aprobación de la tesis:



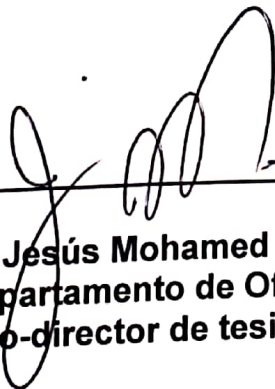
Dr. med. Jesús Hernán González Cortés
Director de tesis



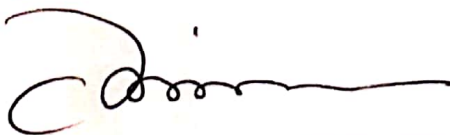
Dr. med. Ezequiel Treviño Cavazos
Co-director de tesis



Dr. Edgar Eliezer Cuervo Lozano
Co-director de tesis



Dr. med. Jesús Mohamed Hamsho
Jefe del Departamento de Oftalmología
Co-director de tesis



Dra. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTOS

TABLA DE CONTENIDO

1. RESUMEN	1
2. INTRODUCCIÓN	4
3. HIPÓTESIS.....	33
4. OBJETIVOS	34
5. MATERIAL Y MÉTODOS.....	35
6. RESULTADOS	40
7. DISCUSIÓN	49
8. CONCLUSIÓN.....	51
9. ANEXOS.....	52
10. BIBLIOGRAFÍA.....	56
11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO.....	¡Error! Marcador no definido.

INDICE DE TABLAS

Tabla 1 Descripción de la población de estudio de total de los pacientes incluidos	42
Tabla 2 Cambios en MAVC y GMC a los 3 meses.....	43
Tabla 3 Descripción demográfica de los pacientes aleatorizados.....	44
Tabla 4 Resultados por semana de OCT macular promedio en grupo de Treat and Extend	45
Tabla 5 Resultados por semana de OCT macular promedio en grupo bimestral...	46
Tabla 6 Resultados por semana de MAVC promedio en grupo T & E	47
Tabla 7 Resultados por semana de MAVC promedio en grupo bimestral.....	47
Tabla 8 Número de inyecciones en un año	48

LISTA DE ABREVIATURAS

DM: Diabetes mellitus

OMS: Organización mundial de la salud

RD: Retinopatía diabética.

EMD: Edema macular diabético

EMCS: Edema macular clínicamente significativo

BHR: Barrera hematorretiniana

IGF1: Insulin-like growth factor-1

EMCS-IC: Edema Macular con involucro central

EMCS-SIC: Edema Macular sin involucro central.

MLI: Membrana limitante interna

DRCRN: Diabetic Retinopathy Clinical Research Network

PRN: Pro re nata.

RPD: Retinopatía diabética

RPDnP: Retinopatía diabética no proliferativa

RPDP: Retinopatía diabética proliferativa

T&E: Treat and extend

DMAE: degeneración macular asociada a la edad

CAPITULO I

1. RESUMEN

Dr. José Rubén Pérez Salas

Fecha de Obtención de Grado:
Febrero, 2017

Universidad Autónoma de Nuevo León

Facultad de Medicina

Título del Estudio: Efectividad de bevacizumab intravítreo en régimen bimestral vs "treat and extend" en el tratamiento del edema macular diabético.

Número de páginas: **XXX**

Candidato para el grado de especialidad en Oftalmología

Área de Estudio: Ciencias de la Salud

- **Propósito, Objetivo y Método del Estudio:**

Es un estudio experimental, longitudinal, comparativo, prospectivo y ciego simple en pacientes con edema macular diabético con involucro central para comparar el tratamiento con 2 diferentes regímenes de Antiangiogenico intravítreo (bevacizumab): "bimestral" contra "treat and extend"

- **Resultados:**

Se incluyeron 11 pacientes en el estudio de los cuales 5 alcanzaron la fase de aleatorización a los dos grupos de estudio (2 en el grupo “bimestral” y 3 en el grupo “treat and extend”. En el analisis de el total de los pacientes incluidos el GMC promedio fue de 409.5 micras y la agudeza visual promedio fue de 20/50 (0.4 LogMAR). En los resultados de OCT macular en el grupo Treat and extend tuvo una reduccion de 80 micras en promedio a 3 meses, Ningun paciente en este grupo requirio acortar sus visitas de seguimiento. Al final del estudio se redujo en promedio 130 micras el grosor macular central respecto del basal.

En el grupo bimestral hubo reduccion de de 41 micras respecto del basal tras 3 inyecciones mensuales, a diferencia de el grupo bajo el regimen treat and extend, este grupo mostro un aumento progresivo en el grosor macular central apartir de la semana 26, llegando a un maximo de 540 micras al final de los 12 meses de seguimiento del estudio. En cuanto a la MAVC, el grupo treat and extend mostro una mejoría en la agudeza visual de 3 líneas, esta mejoría fue sostenida a lo largo de los 12 meses del estudio y en el grupo bimestral mostro una una ganacia de 3 lineas de letras en promedio despues de 3 de 3 dosis mensuales de antiangiogenico, a partir de los 6 meses de seguimiento bajo este regimen la agudeza visual disminuyó hasta niveles mas bajos incluso que los basales.

En ninguno de los dos grupos se reporto algún evento adverso tras las inyecciones de bevacizumab intravítreo.

- **Conclusiones y Contribuciones:**

Los resultados de este estudio apoyan esta aseveración, manteniendo mejorías en la MAVC estables a pesar de recibir menos inyecciones y tener visitas de seguimiento mas extensas, por el contrario en este estudio el régimen bimestral muestra una perdida de la ganancia de MAVC obtenida durante la fase de carga a los 6 meses de iniciado el régimen.

Dr. Med. Jesús Hernán González Cortés

Profesor del Departamento de Oftalmología

Hospital Universitario “Dr. José E. González”

Facultad de Medicina, U.A.N.L.

Director de Tesis

CAPITULO II

2. INTRODUCCIÓN

Diabetes mellitus (DM), una entidad definida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como un trastorno metabólico crónico degenerativo de etiologías múltiples en el que influyen factores hereditarios y ambientales caracterizado por hiperglucemia crónica, y esto se manifiesta cuando el páncreas no puede producir suficiente insulina para mantener niveles normales de glucosa. ^(1,2).

En términos generales podemos dividirla en tres tipos diferentes. En la diabetes tipo 1 hay una pérdida de las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas, lo que lleva a un estado de deficiencia de insulina. En la mayoría de los casos la pérdida de las células beta esta mediada por una reacción autoinmune, específicamente por linfocitos T⁽²⁾. La edad de presentación es mas frecuente en la infancia, pero algunos pacientes son diagnosticados cuando tienen más de 20 años; el tratamiento de elección es con la administración exógena de insulina.

En la diabetes tipo 2 representa la mayoría de los casos de diabetes mellitus, el principal problema metabólico es la resistencia a la insulina, esto quiere decir que los receptores de insulina en todas las células del cuerpo son parcialmente resistentes a la acción de esta hormona. Aunado a esto el páncreas no produce cantidades normales de insulina para mantener los niveles de glucemia normales. Es

mas común en personas adultas, con obesidad y sedentarias. Por lo general tiene un curso asintomático en su inicio, dificultando así su identificación en etapas iniciales, a pesar de ser una enfermedad grave. Existe un aumento en la incidencia de esta enfermedad, se cree que es debido a un aumento en la población de personas de mayor edad, el aumento de la obesidad y al sedentarismo, aunque también se está diagnosticando cada vez más en personas más jóvenes.

Por último el tercer tipo es la diabetes gestacional, se caracteriza por la presencia de altos niveles de glucemia que se desarrolla en cualquier momento durante el embarazo en una mujer que no tiene diabetes⁽¹⁾.

Retinopatía Diabética (RD).

Se considera un problema de salud publica tanto en México como en el mundo, es causa líder de ceguera en adultos en el mundo^(4, 5). Y es la principal de manifestación del compromiso ocular de la diabetes mellitus.

Se a reportado incidencia 25 veces Mayor en personas con diabetes de lo que lo es en la población general⁽⁵⁾. Estimaciones de la OMS señalan que hay alrededor de 150 millones de pacientes diabéticos en el mundo, y solo la mitad de estos se encuentran diagnosticados.

Las personas de origen México-Estadounidenses tienen un riesgo 1.9 veces mayor de tener diabetes que los caucásicos no latinos. En México la RD es la

primera causa de ceguera adquirida en edad productiva y el 5% de los diabéticos en México tienen ceguera ⁽⁵⁾.

Un análisis reciente de los datos de La Encuesta Nacional de Examen de Salud y Nutrición, informó una prevalencia de RD del 28,5% entre los pacientes diabéticos en los EE.UU, con un 4,4% con RD con una visión muy baja.

Un estudio de EE.UU. a largo plazo reporto que el 64% de las personas con diabetes tipo 1 tenían evidencia de RD al inicio del estudio, la tasa acumulada de progresión de más de 25 años fue del 83%, con el 42% progresa a retinopatía proliferativa⁽⁶⁾.

Estudios sugieren que el número de personas con RD en los EE.UU. se triplicará para el año 2050, ⁽⁷⁾. Debido a que las personas de 40 años de edad son más propensos que los grupos de mayor edad a desarrollar RD indica un mayor impacto sobre la población activamente laboral⁽⁷⁾.

Entre los años setenta y los noventa, se llevaron a cabo los estudios más importantes en lo referente a la evolución y tratamiento de la Retinopatía Diabética: el Diabetic Retinopathy Study (DRS) y el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS). Ambos sentaron las bases para el manejo moderno de la RD, lo cual ha permitido mejorar de forma sustancial el pronóstico de esta enfermedad.

Clasificación.

El ETDRS clasifica la RD en retinopatía diabética no proliferativa (RDnP) y una más avanzada o retinopatía diabética proliferativa (RDP). El edema macular diabético es un evento que no es exclusivo de ninguna etapa de la RD, puede suceder en cualquier momento de la progresión de la RD.^(8, 9).

Retinopatía Diabética No Proliferativa

Se caracteriza por cambios confinados a la retina. En la exploración oftalmológica se pueden apreciar cambios como microaneurismas, hemorragias intrarretinianas, edema retiniano, exudados, dilataciones venosas, anomalías intrarretinianas (IRMAS por sus siglas en ingles) anomalías en las arteriolas y áreas de cierre capilar.⁽¹⁴⁾

Retinopatía Diabética Proliferativa

En esta etapa de la retinopatía diabética, existe una isquemia progresiva debido a un cierre capilar, a su vez esto libera y activa factores pro-angiogénicos con la subsecuente formación de neovasos, estos junto con el tejido fibroso que los acompaña, proliferan más allá de la retina, sobre ella y hacia la cavidad vítrea. La aparición de los Neovasos sanguíneos es el signo distintivo de la retinopatía diabética proliferativa⁽¹⁴⁾. Estos neovasos pueden ser observados en un examen oftalmológico con lupas para fondo de ojo.

La RDP evoluciona en tres etapas de menor a mayor severidad: temprana, de alto riesgo y avanzada. Esto se clasifica según la ubicación y extensión de los

neovasos, la presencia o ausencia de hemovítreo y la presencia o ausencia de desprendimiento de retina con o sin compromiso macular.

Anatomía de la mácula.

Se trata de un área elíptica, de aproximadamente 5.5 mm de diámetro, que se sitúa en el centro del polo posterior, dentro de las arcadas vasculares temporales y en su centro se encuentra depresión de aproximadamente 1.5 mm denominada fovea, de características estructurales especiales en la cual las células ganglionares forman una sola capa y en su centro los únicos fotorreceptores presentes son los conos.

La estructura de esta zona tiene características diferentes para una adecuada transmisión de la luz hacia los fotorreceptores foveolares, se requiere que todos los elementos retinianos sean desplazados lateralmente. Esto altera la disposición normal de sostén de las células de Müller, la retina de esta región pierde su estructura compacta siendo así mas susceptible a la acumulación de líquido extracelular, lo que explica el edema macular en diversas patologías.

Dentro de la Fovea existe un área avascular de 0.5 mm denominada zona avascular foveal, Se encuentra a una distancia de 4 mm temporal a la inserción del nervio óptico y a 0.8 mm por debajo de la línea media horizontal y recibe nutrición exclusiva de la coriocapilar, dentro de esta zona se encuentra la foveola una región de 0,35 mm de diámetro donde los conos son delgados, elongados y

densamente empacados, esta es la zona de máxima discriminación visual.

Edema Macular Diabético (EMD).

La mácula es la retina responsable de la visión de alta resolución. En la RD, el edema de la retina que compromete a la mácula se conoce como EMD, y es una consecuencia importante de la alteración de la permeabilidad vascular que se presenta en esta enfermedad.

Se caracteriza por el acúmulo de líquido intersticial, con el consecuente aumento en el grosor y alteración estructural de la mácula. Estos cambios ocasionan una alteración en la función de la retina q se manifiesta como una disminución de la visión.

Es un problema de salud pública de gran magnitud, es la causa mas común de disminución de la agudeza visual en pacientes diabéticos y es la principal causa de ceguera en la población económicamente activa, Afecta al 29% de los diabéticos de 20 años o mas años de evolución. ⁽⁹⁻¹¹⁾.

Sin tratamiento la OMS estima que el 25-30% de los pacientes diabéticos desarrollará edema macular clínicamente significativo (EMCS) con la subsecuente disminución en su agudeza visual.

Fisiopatología.

La causa principal del edema en la retina es alteración en la permeabilidad vascular que ocurre en los pacientes con retinopatía diabética. El EMD es el resultado de la acumulación de líquido intersticial, aumento del grosor macular y alteración de la estructura anatómica, alterando así la función del área de mayor resolución de la retina. La vía mediante la cual ocurre el EMD es la disrupción de la barrera hematorretiniana (BHR). La BHR tiene dos componentes: la barrera externa y la interna.

La barrera externa está formada por uniones estrechas entre células del epitelio pigmentario retiniano (EPR), e incluye la zonula occludens y los desmosomas.

La barrera interna está formada por uniones complejas entre las células endoteliales vasculares y una red de células gliales muy bien diferenciadas (astrocitos y células de Müller). Varios estudios sugieren que la barrera interna es el sitio primario de fuga vascular que resulta en EMD.

El mecanismo de la falla en la BHR es múltiple entre las causas están los cambios en las uniones celulares, pérdida de células endoteliales, dilatación de vasos retinianos, leucostasis y tracción vitreorretiniana.

Vías bioquímicas.

Al ocurrir una hiperglucemia crónica desencadena procesos bioquímicos que culminan en la acumulación de radicales libres, productos finales de glicosilación, las proteínas quinasas de proteína C, la formación y la posterior activación de los

mediadores vasculares como factores de crecimiento y un aumento en permeabilidad vascular.

El factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF por sus siglas en ingles) se el mas importante angiogénico del cuerpo humano, existen al menos 6 isoformas, VEGF-165 es la formas mas abundante, siendo esta ultima la mas importante a nivel ocular por ser la responsable de la neovascularización y del aumento de la permeabilidad en los vasos sanguíneos en los procesos patológicos, actúa al unirse a dos tipos de receptores de membrana conocidos como VEGFR-1 y VEGFR-2, este último se encuentra involucrado en la mayoría de las funciones pro-angiogénicas^(10,11).

El objetivo principal de VEGF son las células endoteliales, aunque también tiene acción sobre el epitelio pigmentado de la retina. El VEGF es un inductor de mitosis específico para las células endoteliales y un inductor angiogénico⁽¹⁰⁾. Es vital para el desarrollo de colaterales en el corazón de pacientes con angina de pecho y en el proceso normal de cicatrización de heridas⁽¹¹⁾.

El VEGF juega un papel crucial en el desarrollo de la RD y del EMCS participa en la angiogénesis y aumento de la permeabilidad vascular produciendo edema de retina y acumulación de liquido subretiniano y proliferación de neovasos que llevara a un aumento en la posibilidad de hemorragias. Es de vital importancia recordar que el VEGF participa en procesos angiogénicos normales. ^(10, 11, 12,).

Factores vasoactivos.

Citosinas, como el factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF-1, por sus siglas en inglés: Insulin-like growth factor-1), por sí solo o en presencia de hiperglucemia, sobrerregula la expresión del VEGF en células del EPR y promueve la ruptura de la BHR.

Otros factores vasoactivos implicados son: las metaloproteasas, factor derivado del epitelio pigmentario, angiotensina II, factor de crecimiento de fibroblastos, y factor de crecimiento derivado de plaquetas.

El VEGF es un potente inductor tanto de la angiogénesis como de la permeabilidad vascular. Actúa como mitógeno en la célula endotelial, quimioatrayente y factor de supervivencia, al mismo tiempo que induce la permeabilidad vascular unas 50,000 veces más activamente que la histamina. Actúa directamente en las células endoteliales resultando en fenestración y disolución de uniones estrechas⁽¹⁰⁾.

El VEGF es producido por células de Müller, las células del EPR, células ganglionares, células gliales, neuronas y musculo liso de la retina. La sobrerregulación del VEGF está producida por la hipoxia, hiperglucemia y diversas citoquinas.

En el EMD está incrementada la expresión de la molécula de adhesión intercelular tipo 1 (ICAM-1, por sus siglas en inglés: Intercellular adhesion molecule-1) en la

retina. La interacción entre esta y otra molécula de adhesión, CD18, en el endotelio de la retina, produce una quimiotaxis de leucocitos a la pared vascular⁽¹⁰⁾.

Diagnóstico y clasificación.

El diagnóstico es principalmente clínico, con la observación directa en la lámpara de hendidura y lentes para fondo de ojo, se han descrito diversas clasificaciones, algunas de las cuales se realizan mediante el apoyo de estudios de imagen⁽¹³⁾.

Definición de edema macular: se trata de un engrosamiento de la retina o presencia de exudados duros dentro de una distancia equivalente a dos diámetros de disco del centro de la mácula.

Edema macular clínicamente significativo: Indica un grado más severo de EMD, se cataloga según el ETDRS cuando se cumple una de las siguientes condiciones: ⁽⁸⁾

EMCS Severo: Engrosamiento retiniano sobre el centro de la mácula, o a no más de 500 μm de distancia de esta.

EMCS Moderado: Exudados duros a no más de 500 μm de distancia de la fóvea, asociados con engrosamiento adyacente de la retina; no deben de existir exudados duros residuales al desaparecer el engrosamiento retiniano

EMCS Leve: Una zona o zonas de engrosamiento retiniano de un tamaño de 1 área de disco ($1,500 \mu\text{m}$ o mayor, y que al menos una parte de este engrosamiento se encuentre a una distancia de 1 diámetro de disco o menos del centro de la fovea.

Cuando el centro de la mácula, la fovea, se encuentra engrosada se habla de un EMCS con involucro central (EMCS-IC), y cuando se encuentra respetada se habla de un EMCS sin involucro central (EMCS-SIC).⁽⁸⁾

Clasificación según su patrón de fuga en la fluorangiografía.

La fluoresceína de sodio es una sustancia de bajo peso molecular (376 Daltons), atraviesa libremente capilares fenestrados y otros vasos más grandes de la coroides. Sin embargo, las estrechas uniones entre las células del EPR y las células endoteliales de los capilares sanos y maduros de la retina bloquean efectivamente su ingreso desde la coroides hacia el espacio subretiniano, o desde los vasos retinianos hacia la retina neurosensorial y el vítreo; todo esto bajo condiciones normales. El valor de la FAG se hace evidente al evaluar patologías que causan una pérdida de estas barreras selectivas.

Al inyectar fluoresceína por medio intravenoso y realizar fotografías con filtros de barrera y excitación apropiados, se pueden obtener imágenes dinámicas de alto contraste de los fluidos y las estructuras retinianas, enfatizando los finos compartimientos intravasculares.

El EMD puede ser clasificado como focal y difuso según la FAG.

Focal: Puntos discretos de hiperfluorescencia en la retina, que corresponden a fugas de microaneurismas. Algunas veces puede existir edema multifocal que puede ser confundido con edema difuso.

Difuso: Áreas homogéneas de hiperfluorescencia debidas a fugas procedentes del lecho capilar, arteriolas, vénulas o IRMAS que resultan por la ruptura extensa de la BHR.

3.- Tomografica (por su patrón morfológico, mediante tomografía de coherencia óptica [OCT, por sus siglas en inglés: Optical Coherence Tomography]):

Espongiforme: Edema retiniano con forma de “esponja”, confinado a las capas más externas, debido a retrodispersión del fluido intrarretiniano acumulado, apreciado como hiporreflectividad en esos niveles.

Quístico: Grandes espacios septados de profundidad retiniana variable, aunque inicialmente confinados a capas más externas. Se observan áreas de hiporreflectividad muy similares a la descripción histológica de un quiste.

Desprendimiento de retina seroso: Invariablemente asociada a una de las dos formas previamente descritas, con separación de la retina neurosensorial. Se observa un área de hiporreflectividad subfoveal.

Traccional: Se observa el vítreo posterior ejerciendo tracción sobre la mácula, lo cual puede resultar en un desprendimiento de la fovea.

Tensión de la hialoides posterior: Este tipo de EMD puede ser recalcitrante, acompañado de desprendimiento foveal. Se puede observar incluso en biomicroscopía como una membrana brillante con estrías retinianas.

Tratamiento.

El enfoque principal para prevenir la aparición y progresión de la RD y el EMD es un control glucémico estricto. El manejo de la hipertensión arterial y la hiperlipidemia también ha sido estudiada a profundidad. Ambas patologías han sido catalogadas como factores de riesgo para la progresión de la RD y el EMD^(8, 15,16).

A la fecha el tratamiento estándar se encuentra lejano a ser el óptimo, el objetivo de las terapéuticas actuales es detener la pérdida de visión y no la de mejorar la visión.

Láser.

La fotocoagulación con láser ha sido la base del tratamiento de DME durante casi los últimos 25 años.

El ETDRS realizó el primer ensayo clínico randomizado que examinó las opciones terapéuticas para el EMD (1985), Demostró que en los pacientes diabéticos con EMCS sin tratamiento, el 25-30% presentarían una disminución de agudeza visual

moderada en los próximos tres años, también demostró que existía una reducción de un 50% en el riesgo de una pérdida moderada de visión al tratar el EMD con láser subumbral (de un 24% a un 12% a 3 años)⁽⁸⁾. A pesar del tratamiento se observó que el 12% seguirá presentando una pérdida igual o mayor a 15 letras logarítmicas usando la cartilla del ETDRS y menos del 3% presentó una mejoría en su visión de la misma magnitud.

El estudio ETDRS indicó una guía estandarizada para el tratamiento con láser, el cual depende del tipo de EMD:

Láser focal: Tamaño del spot de 50 a 100 μm , duración del disparo de 50 a 100 milisegundos (ms) para microaneurismas. Se busca que la energía aplicada “blanquee” la retina con una marca apenas visible, sin dañarla.

Láser difuso: Tamaño del spot de 100 a 200 μm , duración del disparo de 50 a 100 ms para áreas difusas de edema a más de 500 μm del centro macular o del nervio óptico. Se busca que la energía aplicada cause una marca aún menos visible que la anterior (gris claro).

No está claro como el láser retiniano focal ejerce sus efectos. Una teoría es que mejora la oxigenación en la retina al eliminar fotorreceptores altamente dependientes de oxígeno. Otra teoría es que el láser reduce el área capilar de la

retina y por lo tanto reduce las fugas. Algunos otros autores postulan que la fotocoagulación restaura la BHR externa⁽¹⁴⁾, se menciona también como otra teoría que la estimulación de las del epitelio pigmentario retiniano (principalmente de las células peri-lesionales a la quemadura) con el laser estimula la liberación del factor derivado del epitelio pigmentario (PEDF) un antiangiogénico natural.

Se han reportado complicaciones encontradas con este tratamiento, tales como, pérdida de la agudeza visual, percepción alterada de los colores, ceguera nocturna, pérdida de visión periférica, neovascularización coroidea, metaplasia del EPR y quemaduras accidentales de la fovea. Una opción que disminuye el riesgo de complicaciones o efectos colaterales es la fotocoagulación láser subumbral con micropulso de diodo. Se ha demostrado que es tan efectivo como el tratamiento estándar con láser argón, no produce una quemadura visible y permite retratamientos más seguidos⁽¹⁷⁾.

Cirugía vítrea.

La Vitrectomía es una técnica quirúrgica especialmente indicada en el EMD traccional o con una hialoides posterior tensa. Los efectos benéficos se obtienen al remover la tracción mecánica entre la corteza vítrea posterior y la MLI de la mácula. Las complicaciones encontradas con este tratamiento quirúrgico son la formación de cataratas, el posible desprendimiento de retina, la aparición de membrana epirretiniana, glaucoma y el hemovítreo.

Corticoesteroides.

Los corticosteroides intravítreos son otra opción terapéutica. Existe evidencia fuerte que la inflamación juega un papel significativo en el desarrollo de edema macular diabético. Los leucocitos pueden dañar directamente las células endoteliales y aumentar la permeabilidad vascular. Las citocinas asociadas a estos leucocitos que se asocian VEGF incluyen , factor de necrosis tumoral - α (TNF - α) y la interleucina - 6 (IL - 6). Dado el aparente papel de la inflamación en la patogénesis de DME , los esteroides se han utilizado más recientemente para el tratamiento de DME . Su modo de acción puede ser en gran parte a través de su capacidad para inhibir la expresión de VEGF.

En algunos estudios reportaron una mejoría significativa en la reducción del EMCS y una mejoría significativa en la agudeza visual, de 20/165 a 20/105 a los 6 meses⁽¹⁸⁾, en otro estudio se demostró una disminución del grosor macular central de 469 μ m a 207 μ m a los 3 meses, pero la visión no mejoró significativamente⁽¹⁹⁾. Como efectos colaterales se reporto por lo menos en el 30 a 40% de los casos hipertensión intraocular crónica con el consiguiente daño al nervio óptico, además del conocido efecto de los corticosteroides de producir cataratas, así como un riesgo del 1% de endoftalmitis y el desprendimiento de retina.

Terapia Antiangiogénica.

Se sabe que los niveles de VEGF son mayores en ojos de pacientes diabéticos que en ojos sanos.16, 1 El VEGF - A es el miembro de esta familia que es más

importante con respecto a la patogénesis de la enfermedad ocular y su señalización induce la angiogénesis, así como el aumento de permeabilidad vascular. Existen en al menos nueve isoformas debido a corte y empalme alternativo. El VEGF-A 165 es la isoforma predominante y parece ser el más importante en la patogénesis de enfermedades oculares, incluyendo EMD.

La expresión de VEGF-A puede ser inducida por la hipoxia mediante el factor de factor de transcripción inducible por hipoxia y que aumenta la permeabilidad vascular, induce la fosforilación de las uniones estrechas de las proteínas ocludina y zónula occludens⁽¹⁾. También puede inducir la fosforilación y la posterior desestabilización de cadherina endotelial vascular, una molécula de adhesión célula-célula endotelial⁽¹⁸⁾. Cada uno de estos efectos conduce a un aumento de la permeabilidad vascular.

Varios agentes anti -VEGF están disponibles

- Pegaptanib (OSI Pharmaceuticals , Long Island , NY , EE.UU.) El primer agente anti - VEGF utilizado en oftalmología. un aptámero de ácido ribonucleico 19 -son nucleótidos que se une a la isoforma VEGF - A165 y fue aprobado inicialmente para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad.
- Ranibizumab (Genentech , Inc. , South San Francisco , CA , EE.UU.) , un fragmento de unión al antígeno (Fab) agente anti -VEGF que neutraliza todas las isoformas de VEGF – A. 19. Aprobado por FDA y COFEPRIS para uso intraocular en el EMD.

- Bevacizumab (Genentech , Inc. , South San Francisco , CA , EE.UU.) , un anticuerpo monoclonal humanizado que se une a todas las isoformas de VEGF -A , fue desarrollado en 1996 y utilizado por primera vez para el tratamiento de cáncer. No esta aprobado para uso intraocular.
- Otro agente anti- VEGF que se ha desarrollado y está pendiente de la aprobación de la FDA para la degeneración macular neovascular relacionada con la edad es VEGF Trap-Eye . Trampa de VEGF - ojo (Regeneron , Tarrytown, Nueva York , EE.UU.)
- Aflibercept (Eyelea® , Wetlea® en México , Regeneron Pharmaceuticals Inc., Tarrytown, NY) El agente anti-VEGF más reciente. Es una proteína de fusión recombinante, constituida por fracciones de dominios de los receptores humanos de VEGF tipo 1 (VEGFR-1) y tipo 2 (VEGFR-2). Se une al VEGF-A y al Factor de Crecimiento Placentario (P1GF, por sus siglas en inglés: Placental Growth Factor), a modo de "receptor señuelo" y evita su interacción con receptores nativos de VEGF. Aprobado por FDA para uso intraocular en el EMD.

4.- JUSTIFICACIÓN.

La RD es una de las principales causas de ceguera en el mundo y la primera en personas en edad productiva, y el EMD es la principal causa de disminución de la agudeza visual en pacientes diabéticos, por lo que es importante el optimo

tratamiento del mismo⁽²¹⁾.

El EMD impacta en la calidad de vida de una manera muy importante por lo que es necesario profundizar en las terapias actuales y en que se puede mejorar. La fotocoagulación macular con laser fue el primer tratamiento estandarizado para el EMD, y ofrece beneficios limitados: se aspira a detener la progresión del deterioro visual y no se enfoca en recuperar la visión perdida⁽¹⁴⁾.

Muchas veces en el intento se observan efectos colaterales como escotomas centrales, metamorfopsias y discromatopsias. Todo esto debido a que en ocasiones se requieren múltiples tratamientos, y el efecto del láser se logra mediante quemaduras sobre la retina central que pueden originar cambios anatómicos y fisiológicos permanentes⁽²²⁾. Por ello la importancia de estudiar la eficacia de diferentes abordajes terapéuticos.

Los estudios realizados con ranibizumab (RESOLVE y RESTORE), ponen en evidencia la superioridad del antiangiogénico como monoterapia o en combinación con el láser en relación a la monoterapia láser. (Los estudios realizados con el ranibizumab no son específicos para el EMCS-IC (severo) puesto que incluyen todas las formas de presentación (leve, moderado y severo), lo que pudiera causar sesgos en sus resultados anatómicos y visuales). A pesar de estos resultados el tratamiento de elección en el EMCS-SIC sigue siendo el láser⁽²³⁾.

El régimen de tratamiento para ranibizumab en el EMD ha ido modificándose a lo

largo de los años y han mostrado la actividad biológica de este antiangiogénico, este régimen puede ser de las siguientes formas:

a.- Régimen Fijo. Dosis mensuales durante un año consecutivo.

b.- Régimen Variable o pro re nata (PRN). Dosis iniciales (c/4 semanas) en tres ocasiones o hasta lograr el mejor efecto visual y anatómico, se realizan revisiones oftalmológicas completas y OCT cada mes en búsqueda de datos de actividad de la enfermedad, de encontrarse datos de actividad se aplica una dosis y se revisa nuevamente al mes siguiente.

c.- Régimen Treat and Extend. Dosis iniciales (c/4 semanas) en tres ocasiones o hasta lograr el mejor efecto visual y anatómico, al lograr el mejor efecto visual y anatómico se prolonga la cita dos semanas progresivamente. De encontrarse datos de actividad de la enfermedad, se reduce 2 semanas la próxima inyección intravítrea, (hasta un mínimo de cada 4 semanas). Las visitas en caso de encontrarse datos de re-inflamación se darán cada 4 semanas para vigilar el momento de la re-inflamación y de ser necesario inyectar en ese momento.

En general se cree que el último régimen podría ser el más conveniente, seguido por el régimen variable.

Por otro lado los estudios VIVID/VISTA, favorecen aparentemente al aflibercept como una opción de tratamiento del EMD con intervalos más prolongados entre

una dosis y otra, en general cada 8 semanas. Tanto los estudios de ranibizumab como los de aflibercept tienen una metodología fija establecida, sin embargo no existe un estudio comparativo que presente el mismo régimen de tratamiento entre ambos antiangiogénicos, mucho menos para el bevacizumab por lo que sería interesante estudiar la actividad biológica de este último en el EMD.

Se ha demostrado en múltiples estudios la seguridad de las opciones terapéuticas que se utilizan en este proyecto, por lo que no se expone a nuestros sujetos de estudio a efectos adversos desconocidos⁽²³⁾. A pesar de que el bevacizumab no está aprobado para uso intraocular por FDA o COFEPRIS, es el antiangiogénico intraocular más utilizado en el mundo, además de que el costo del bevacizumab es mucho menor al de los demás antiangiogénicos, no se ha demostrado hasta la fecha una superioridad significativa (seguridad y eficacia) entre este y los demás antiangiogénicos aprobados, lo cual le confiere al bevacizumab una importancia especial como opción terapéutica en el mundo y por razones económicas, en nuestro medio.

2.1 ANTECEDENTES

El primer artículo publicado sobre el uso de bevacizumab intravítreo aparece en el 2005, en el cual se utilizó este medicamento para tratar el EMCS que no había respondido a los métodos de primera línea para este padecimiento, en este estudio se observó una mejoría tanto en el grosor macular, como en la agudeza visual, este estudio evaluó los efectos de una sola dosis intravítrea de

bevacizumab de 1,25 mg. Los efectos se perdían al paso de 3 meses de haber recibido el medicamento, regresando a sus niveles basales de agudeza visual.⁽²⁰⁾

Fang y cols. evaluaron la eficacia de una sola aplicación intravítrea de 1 mg de bevacizumab en 38 ojos (29 ojos no habían recibido ningún tratamiento previo y 9 ojos ya habían recibido algún tipo de tratamiento. Este estudio reportó una mejoría significativa en la MAVC y GMC en las primeras visitas, se observó que a los 12 semanas hubo regresión de estos parámetros de tal manera que no hubo diferencia significativa con los valores basales al año de tratamiento. ningún evento adverso fue reportado en este estudio, por lo cual se concluyó que una inyección intravítrea de bevacizumab parece ser efectiva y segura como tratamiento para el EMD, pero que su efecto terapéutico es temporal.⁽²¹⁾

En 2007 Arevalo y cols. Publicaron los resultados del grupo colaborativo panamericano para el estudio del EMD, incluyó un total de 78 pacientes (110 ojos) sin tratamientos previos, tratados con al menos una dosis de bevacizumab intravítreo 1.25mg o 2.5mg y re-inyecciones si había recurrencia del EMD. En los resultados se mostro que el 20.5% de los pacientes necesitaron una segunda inyección a las 13.8 semanas y 7.7% necesitaron una tercera inyección a un promedio de 11.5 semanas. Al término del estudio se observó que en el 41% de los ojos se mantuvo estable su agudeza visual, en el 55% mejoró dos líneas de visión y en el 4% empeoró dos líneas de visión a los 6 meses de seguimiento. Los resultados del OCT en promedio mostraron una disminución del GMC que fue de

387 μ m antes del tratamiento a 275 μ m a los 6 meses. no reportaron ningún evento adverso sistémico y solo 5 casos de inflamación intraocular leve a moderada⁽²²⁾

La Red de Investigación Clínica en Retinopatía Diabética (DRCRN por sus siglas en ingles; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network), el objetivo principal del estudio fue evaluar el efecto a corto plazo de diferentes terapias para el EMD. Se publicó en el año 2007, fue un ensayo clínico fase 2, prospectivo, randomizado; se incluyeron 109 ojos con EMD los cuales se randomizaron en alguno de los 5 brazos de estudio; fotocoagulación macular con láser, bevacizumab intravítreo 1.25mg al inicio y a las 6 semanas, bevacizumab intravítreo 2.25mg al inicio y a las 6 semanas, bevacizumab intravítreo al inicio y placebo a las 6 semanas o bevacizumab intravítreo al inicio y a las 6 semanas y fotocoagulación macular con láser a las tres semanas del inicio. La agudeza visual basal medida en cartilla snellen fue de 20/50 y el GMC fue de 411 μ m. Los grupos que recibieron como tratamiento bevacizumab mostraron una mayor disminución en el GMC a las 3 semanas y mejoraron una línea más a los 3 meses al compararlos con el grupo de fotocoagulación macular láser. El 43% de los pacientes tratados con bevacizumab tuvieron una disminución del GMC mayor al 11% a las 3 semanas y en el 28% a las 6 semanas y el grupo del láser macular 37% a las 3 semanas y 50% a las 6 semanas. No encontraron diferencia entre las diferentes dosis utilizadas convencionalmente y tampoco encontraron ventaja a corto plazo en utilizar el láser y el bevacizumab juntos.

Un metaanálisis publicado en el 2010 acerca del tratamiento del EMD con bevacizumab intravítreo donde se concluye que existe una mejoría visual y disminución del edema macular pero su efecto disminuye de manera importante después de 6 semanas regresando prácticamente a los valores basales⁽²³⁾.

En abril 2011 se publicó el estudio RESTORE, en el cual se compara ranibizumab en monoterapia o combinado con laser contra la monoterapia con laser para el tratamiento del EMD, se incluyeron 345 pacientes, en este estudio se asignaron aleatoriamente a los pacientes a 3 brazos de estudio: ranibizumab + laser simulado (n116), ranibizumab + laser (n 111) y ranibizumab simulado + laser (n 111), la periodicidad de aplicación de la inyección de ranibizumab fue de 1 inyección mensual por 3 meses después pro re nata, es decir por razón necesaria. Los resultados de este estudio mostraron una superioridad de ranibizumab solo o combinado con laser sobre la monoterapia con laser en la mejoría de la MAVC de la medición basal a el mes 1- 12. Una proporción significativamente mayor de pacientes mostraron una ganancia mayor de 15 letras y una MAVC de 20/40 en los grupos de ranibizumab solo (22% y 53%) o combinado con laser (22 y 44%) comparado con laser solo (8 y 23%). El grosor macular central también fue visto reducido significativamente más en los grupos ranibizumab (-118 μm) y ranibizumab + laser (128 μm) comparado con la monoterapia de laser (-61.3 μm). Este estudio concluyó que el tratamiento con ranibizumab solo o combinado con

laser es mas efectivo en mejoría de agudeza visual si como en disminución de grosor macular que la monoterapia con laser.

El estudio RESOLVE publicado en noviembre 2010 en el se buscaba evaluar la seguridad y eficacia de ranibizumab en el tratamiento del EMD con involucro central, se les dio seguimiento de 12 meses a 2 brazos de estudio: ranibizumab intravitreo (0.3 o 0.5mg) o inyecciones simuladas. El esquema de inyecciones incluía 3 dosis mensuales de inyección intravítrea con ranibizumab, después de lo cual se podían detener o reiniciar las dosis mensuales con la posibilidad de rescate con fotocoagulación con laser, a el mes 12 la MAVC promedio mejoro de los niveles basales a $+10.3 \pm 9.1$ letras con ranibizumab y disminuyo 1.4 ± 14.2 letras con inyecciones simuladas.

En mayo del 2012 se publico el estudio CATT (por sus siglas en ingles: randomized Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials) en el cual se evalua la eficacia y seguridad de ranibizumab y se compara con bevacizumab en pacientes con DMAE con neovascularización coroidea activa, además evalua por primera vez si el regimen "por razon necesaria" compromete la agudeza visual a largo termino comparandolo contra el regimen recomendado en ese momento de inyecciones mensuales. Se enrolaron 1208 pacientes en 4 grupos de estudio , ranibizumab mensual, bevacizumab mensual, ranibizumab PRN, y bevacizumab PRN. En los resultados a un año bevacizumab tuvo resultados equivalentes a ranibizumab (8.0 y 8.5 letras ganadas respectivamente) tambien fue equivalente en el regimen PRN (5.9 y 6.8 letras ganadas)

ranibizumab mensual fue superior en disminuir el grosor macular que los otros 3 grupos. la proporcion de pacientes con eventos adversos sistemicos serios fue mayor en el grupo de bevacizumab.

En noviembre del 2014 se publico el estudio VIVID^(DME) /VISTA^(DME) en el cual se realizaba una comparacion entre la terapia con bloqueo del VEGF con aflibercept vs fotocoagulacion macular con laser para el tratamiento del EMD, se enrolaron 872 pacientes con EMD con involucro central, se randomizaron los pacientes a tres brazos de estudio: aflibercept 2mg cada 4 semanas, aflibercept 2 mg cada 8 semanas despues de 5 dosis mensuales de carga, o laser macular. El punto principal de eficacia en este estudio fueron los cambios en la MAVC en letras ETDRS de los niveles basales a 52 semanas, las ganancias de letras fue de +12.5, +10.7 vs 0.2 para los grupos aflibercept cada 4 semanas, aflibercept cada 8 semanas y fotocoagulacion macular con laser respectivamente.

En junio del 2016 se publico en el british journal of ophtalmology el estudio RETAIN por Christian Prünke et al. Este estudio buscaba demostrar la no inferioridad del régimen treat and extend con ranibizumab en pacientes con o sin tratamiento laser comparado con el tratamiento pro re nata para el edema macular diabético, se evaluaron 3 brazos de estudio: treat and extend mas laser (N=121), treat and extend solo (N=128) y régimen PRN (N=123), los resultados de este estudio mostraron que los grupos treat and extend fueron no inferiores a el régimen PRN basado en el promedio del cambio en la MAVC de los valores basales a el mes 12: T&E+laser: +5.9 y T&E: +6.1 vs PRN: +6.2 letras), los

resultados a el mes 24 fueron similares +8.3, +6.5 y +8.1 letras respectivamente, el numero de inyecciones fue de 12.4 y 12.8 para los grupos de T&E+laser y T&E solo, y de 10.7 en el grupo de PRN. Las visitas al consultorio se vieron reducidas en un 46% en el grupo T&E. Alrededor de 70% de los pacientes se mantuvieron estable su MAVC con intervalos de 2 meses o mas.

2.2 JUSTIFICACIÓN

La RD es una de las principales causas de ceguera en el mundo y la primera en personas en edad productiva, y el EMD es la principal causa de disminución de la agudeza visual en pacientes diabéticos, por lo que es importante el optimo tratamiento del mismo⁽²¹⁾.

El EMD impacta en la calidad de vida de una manera muy importante por lo que es necesario profundizar en las terapias actuales y en que se puede mejorar. La fotocoagulación macular con laser fue el primer tratamiento estandarizado para el EMD, y ofrece beneficios limitados: se aspira a detener la progresión del deterioro visual y no se enfoca en recuperar la visión perdida⁽¹⁴⁾.

Muchas veces en el intento se observan efectos colaterales como escotomas centrales, metamorfopsias y discromatopsias. Todo esto debido a que en ocasiones se requieren múltiples tratamientos, y el efecto del láser se logra mediante quemaduras sobre la retina central que pueden originar cambios anatómicos y fisiológicos permanentes⁽²²⁾. Por ello la importancia de estudiar la

eficacia de diferentes abordajes terapéuticos.

Los estudios realizados con ranibizumab (RESOLVE y RESTORE), ponen en evidencia la superioridad del antiangiogénico como monoterapia o en combinación con el láser en relación a la monoterapia láser. (Los estudios realizados con el ranibizumab no son específicos para el EMCS-IC (severo) puesto que incluyen todas las formas de presentación (leve, moderado y severo), lo que pudiera causar sesgos en sus resultados anatómicos y visuales). A pesar de estos resultados el tratamiento de elección en el EMCS-SIC sigue siendo el láser⁽²³⁾.

El régimen de tratamiento para ranibizumab en el EMD ha ido modificándose a lo largo de los años y han mostrado la actividad biológica de este antiangiogénico, este régimen puede ser de las siguientes formas:

a.- Régimen Fijo. Dosis mensuales durante un año consecutivo.

b.- Régimen Variable (PRN). Dosis iniciales (c/4 semanas) o hasta lograr el mejor efecto visual y anatómico, se realizan revisiones oftalmológicas completas y OCT cada mes en búsqueda de datos de actividad de la enfermedad, de encontrarse datos de actividad se aplica una dosis y se revisa nuevamente al mes siguiente.

c.- Régimen Tratar y extender (Treat and Extend). Dosis iniciales (c/4 semanas) o hasta lograr el mejor efecto visual y anatómico, al lograr el mejor efecto visual y anatómico se prolonga la cita dos semanas progresivamente. De encontrarse

datos de actividad de la enfermedad, se reduce 2 semanas la próxima inyección intravítrea, (hasta un mínimo de cada 4 semanas). Las visitas en caso de encontrarse datos de re-inflamación se darán cada 4 semanas para vigilar el momento de la re-inflamación y de ser necesario inyectar en ese momento.

2.3 ORIGINALIDAD

No existen estudios que comparen la eficacia de inyecciones intravítreas de bevacizumab aplicada en un régimen bimestral ó “treat and extend”.

CAPITULO III

3. HIPÓTESIS

El tratamiento para el edema macular diabético con involucro central con bevacizumab bimestral es igual de efectivo que el régimen “treat and extend”.

CAPITULO IV

4. OBJETIVOS

Objetivo general

Evaluar la efectividad de bevacizumab bimestral vs bevacizumab régimen “treat and extend” en el tratamiento del edema macular diabético.

Objetivos específicos

Evaluar los cambios en la mejor agudeza visual corregida (MAVC).

Evaluar cambios en el grosor macular (OCT).

Evaluar el número de re-tratamientos utilizados en cada sujeto.

CAPÍTULO V

5. MATERIAL Y MÉTODOS

A.- Diseño metodológico del estudio

Se llevará a cabo un estudio experimental, longitudinal, comparativo, prospectivo y no ciego

B.- Tipo de estudio

Ensayo clínico

C.- Población de estudio:

Cálculo de la muestra: Debido a la ausencia de datos epidemiológicos del padecimiento en estudio, se realizó un muestreo por conveniencia.

Número de la muestra: Se incluyeron 12 ojos, de 12 pacientes,

Características de la población: Hombres y mujeres mayores de 18 años, que aceptaran participar y firmaran consentimiento informado.

Lugar de reclutamiento: Departamento de Oftalmología del Hospital Universitario “José Eleuterio González”, en Monterrey, Nuevo León, México.

Método de reclutamiento: Al identificarse un probable sujeto de estudio en alguna de las clínicas del departamento, se le invitaba a participar y se

realizaban estudios diagnósticos complementarios. Si el sujeto cumplía con los criterios de inclusión y había aceptado participar, se le pedía que firmara el consentimiento informado y se le incluía en el estudio.

D.- Criterios de inclusión y exclusión

- Hombres y Mujeres mayores de 18 años, sin tratamiento previo
- Diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 1 o 2.
- Agudeza visual entre 20/32 - 20/320 equivalencia Snellen utilizando la cartilla ETDRS.
- Diagnóstico de EMCS-IC (severo), corroborado mediante OCT y FAG.
- OCT: Grosor macular en zona central, mayor a 300 micras.
- FAG: EMCS-IC Focal o Difuso

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

- Diagnóstico previo de glaucoma.
- Presencia de algún proceso infeccioso o inflamatorio en globo ocular.
- Tratamiento previo con láser en un periodo menor a 6 meses al comenzar el estudio.
- Tratamiento previo con antiangiogénico en un periodo menor a 3 meses al comenzar el estudio.
- Disminución de agudeza visual debido a otra causa que no sea EMD según el criterio del investigador.

E.- Descripción del diseño

Después de haber firmado el consentimiento informado y que haya cumplido con todos los criterios de inclusión y ninguno de los de exclusión, se incluirá al sujeto en el estudio. Se tomarán mediciones basales (MAVC, grosor macular, presión intraocular (PIO) y realización de FAG) al momento de la inclusión. Los sujetos serán asignados a uno de los 2 grupos de tratamiento mediante el método de: 1:1. En los 2 grupos se tomará la PIO posterior a la aplicación del tratamiento de estudio. Se revalorará al paciente al día siguiente en busca de efectos adversos y se tomará nuevamente la PIO. Se valorará la MAVC, el grosor macular y la PIO según su brazo de estudio y se repetirá la FAG a las 24 y 48 semanas. Todo esto durante 12 meses consecutivos.

Como tratamiento inicial o basal se aplicará una inyección de 1.25 mg de bevacizumab intravítreo cada 4 semanas en ambos grupos hasta completar 3 dosis iniciales y/o estabilidad anatómica y visual. Al completar esta carga inicial se dará el seguimiento dependiendo el brazo de estudio en el cual se encuentre el paciente.

- GRUPO 1- Se le inyectará una dosis de bevacizumab cada 8 semanas hasta completar los 12 meses del inicio del tratamiento.

- GRUPO 2- Se le inyectara bevacizumab bajo el régimen “treat and extend” hasta completar los 12 meses del inicio del tratamiento.

F.- Definir evento de interés y diferentes variables

Criterios de éxito

- Mejoría o estabilidad en la agudeza visual
- Mejoría anatómica macular basada en el oct
- Estabilidad de la barrera hematorretiniana basada en FAG

Criterios de fracaso

- No mejoría o pérdida en la disminución visual (deterioro mayor de 0.1 LogMAR equivalente a pérdida de más de 5 letras) en la MAVC
- No mejoría anatómica macular basada en el oct (aumento en el grosor macular central mayor a 20 μ m)
- No estabilidad de la barrera hematorretiniana basada en FAG (aumento o persistencia de las áreas de fuga observadas en la AF)
- Presión intraocular: Aumento en los niveles de presión intraocular al compararlo con los valores basales; a excepción del día de la inyección.
- Eventos Adversos: La presencia de eventos adversos serios asociados a el medicamento de estudio o al procedimiento de la inyección y que conlleven un deterioro significativo en la agudeza visual.

Variables

- Mejor agudeza visual corregida
- Grosor macular
- Presión intraocular
- Eventos Adversos

G.- Métodos de Evaluación

- Mejor agudeza visual corregida (MAVC): Se obtuvo la MAVC por medio de una refracción subjetiva lejana a 6 metros utilizando la cartilla de ETDRS, posteriormente los resultados fueron convertidos al logaritmo del ángulo mínimo de resolución (LogMAR) para su adecuada comparación y análisis estadístico
- Grosor Macular: se utilizó el equipo OCT Cirrus HD de Carl Zeiss
- PIO: Tonómetro de Goldmann
- Eventos adversos: Valoración de segmento anterior y fondo de ojo con lupa de 90 dioptrías y con lámpara de hendidura de Carl Zeiss

CAPÍTULO VI

6. RESULTADOS

Se incluyeron pacientes que acudieron a buscar atención a nuestro centro oftalmológico, que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión y que firmaron el consentimiento informado. en nuestro estudio se incluyeron un total de 11 pacientes, de los cuales 6 fueron eliminados en el transcurso del año de duración del estudio, a la fecha 3 pacientes terminaron los 12 meses de duración del estudio, y 2 pacientes continúan en seguimiento.

El análisis demográfico que realizamos es en base a los 11 pacientes incluidos, 7 masculinos (63.6%), y 4 femeninos (36.3%); se incluyó el ojo derecho en solo 3 pacientes (27.2%) y el ojo izquierdo en 8 pacientes (72.7%), en ningún paciente incluido en este estudio se inyectaron los 2 ojos.

Todos los pacientes incluidos en este estudio aprecian diabetes tipo 2 con EMCS-IC, de ellos 7 tenían RPDnP (63.6%) y 4 RPDP de ellos todos habían recibido panfotocoagulación periférica (36.3%), ningún paciente había recibido con anterioridad láser macular. (Tabla 1)

El 54.5% de los pacientes incluidos en este estudio presentaba algún grado de

catarata (5 pacientes) solo 1 paciente era pseudofaco con lente en camara posterior (9%). La prebalencia de hipertension arterial en este estudio fue de 45.4% (5 pacientes) y la pio inicial promedio fue de 13.9 mmhg.

En el analisis de el total de los pacientes incluidos en este estudio el grosor macular central promedio fue de 409.5 micras y la agudeza visual promedio fue de 20/50 (0.4 LogMAR), en el seguimiento a 7 pacientes despues de la inyeccion mensual de antiangiogenico por 3 meses presentaban un grosor macular promedio de 319 micras y una agudeza visual 20/25 (0.1 LogMAR) (tabla 2).

Tabla 1 Descripción de la población de estudio de total de los pacientes incluidos

	N	%
Hombres	7	63.6
Mujeres	4	36.3
Diabetes tipo 1	0	0
Diabetes tipo 2	15	100
EMD focal	4	36.3
EMD difuso	7	63.6
Pseudofaco	1	9
Catarata	6	54.5
RPDnP	7	63.6
RPDP	4	36.3
MAVC promedio basal	20/50 (0.4LogMAR)	
GMC promedio basal	409.5 μ	

Tabla 2 Cambios en MAVC y GMC a los 3 meses.

	Basal (n=11)	3 meses (n=7)
MAVC	20/50 (0.4LogMAR)	20/25 (0.1LogMAR)
GMC	409.5 μ	319 μ

Al termino de la fase de carga se lograron aleatorizar 5 pacientes, 3 al grupo bimestral y 2 al grupo treat and extend, la MAVC promedio para ambos grupos fue de 20/40 (0.3 LogMAR), el grupo bimestral mostro un GMC promedio de 361micras mientras que en el grupo treat and extend fue de 350 micras. (tabla 3)

Tabla 3 Descripción demográfica de los pacientes aleatorizados

□	Grupo bimestral	Grupo T&E
Genero N %	2	0
Hombres		
Genero N %	1	2
Mujeres		
Diabetes tipo 1	0	0
Diabetes tipo 2	3	2
EMD focal		
EMD difuso	3	2
MAVC promedio basal	20/40	20/40
Grosor macular promedio basal	361 μ	350 μ

En el analisis de los resultados de este estudio se evaluo el resultado de el OCT y MAVC por semana asi como su agrupacion en un conjunto de semanas para facilitar su comparacion entre los dos grupos.

En los resultados de OCT macular en el grupo Treat and extend se observó una reducción de 80 micras en promedio tras 3 meses de administración mensual de antiangiogénico intravítreo, una vez iniciada la fase de extensión del esquema treat and extend los pacientes fueron prolongando sus citas de seguimiento 2 semanas progresivamente hasta un máximo de 13 semanas. Ningún paciente en este grupo requirió acortar sus visitas de seguimiento, reduciendo así el número de inyecciones totales en un año (Tabla 8). Al final del estudio se redujo en promedio 130 micras el grosor macular central respecto del basal (tabla 4).

Tabla 4 Resultados por semana de OCT macular promedio en grupo de Treat and Extend

Basal	S. 4	S. 8	S. 14	S. 22 - 24	S. 32-34	S. 44
361	284	281	271	255	250	231

En los resultados del grupo bimestral se observó una reducción de 41 micras respecto del basal tras 3 inyecciones mensuales de la fase de carga del esquema bimestral, a diferencia de el grupo bajo el régimen treat and extend, en este grupo de inyecciones bimestrales mostró un aumento progresivo en el grosor macular central a partir de la semana 26, llegando a un máximo de 540 micras al final de los

12 meses de seguimiento del estudio (tabla 5)

Tabla 5 Resultados por semana de OCT macular promedio en grupo bimestral

Basal	S. 4	S. 8	S. 12-16	S. 22	S. 26-28	S. 34	S. 42-44
350	361	301	309	247	346	388	540

Los resultados en la MAVC son equiparables a los obtenidos en los resultados en el OCT macular, el grupo treat and extend mostro una mejoría en la agudeza visual de 3 líneas, esta mejoría fue sostenida a lo largo de los 12 meses del estudio (tabla 6)

Tabla 6 Resultados por semana de MAVC promedio en grupo T & E

	Basal	S. 4	S. 8	S. 14	S. 22	S. 24	S. 32	S. 34	S. 44
LogMar	.350	.160	.100	.100	.000	.100	.100	.100	.100
Snellen	20/40	20/32	20/25	20/25	20/20	20/25	20/25	20/25	20/25

En cuanto a los resultados en MAVC en el grupo bimestral mostro una ganancia de 3 lineas de letras en promedio despues de 3 dosis de carga de antiangiogénico intraviteo aplicadas mensualmente, a partir de los 6 meses de seguimiento bajo este regimen la agudeza visual disminuyó hasta niveles mas bajos incluso que los basales. (tabla 7).

Tabla 7 Resultados por semana de MAVC promedio en grupo bimestral

	Basal	S. 4	S. 8	S. 12	S. 16	S. 26	S. 34	S. 42
LogMAR	.300	.200	.167	.167	.200	.300	.300	.500
Snellen	20/40	20/32	20/25	20/25	20/32	20/40	20/40	20/60

Tabla 8 Número de inyecciones en un año

	Total
Grupo bimestral	8
Grupo T&E	7

En ninguno de los dos grupos se reporto algún evento adverso tras las inyecciones de bevacizumab intravítreo.

Un paciente fue eliminado de el estudio por ser caso no respondedor a la terapia con antiangiogénicos, fue canalizado a la clínica de retina del hospital universitario para iniciar tratamiento alternativo.

5 pacientes fueron eliminados de este estudio por un mal apego de los pacientes a las citas de seguimiento.

CAPÍTULO VII

7. DISCUSIÓN

La cantidad de estudios que existen publicados sobre el tratamiento para EMD es muy grande, así como variada en cuanto a tamaño de muestra, resultados y conclusiones.

El laser macular ha sido el tratamiento de eleccion para el EMD desde que se publico el estudio ETDRS en 1985 pero sus resultados visuales han dsido subóptimos por lo que otras terapias se han estudiado.

Rosenfelt, P.J. en el 2005 publico un estudio llamado SANA⁽²⁴⁾ con la primer aplicación de bevacizumab enfocada en oftalmología al tratar pacientes con DMAE pero por vía intravenosa. Este mismo autor publicó en el año 2005 la primera aplicación de bevacizumab intravítreo y En septiembre del 2006, Haritoglou, publicó el primer artículo sobre el uso de bevacizumab en el EMD.

Los estudios VIVID/VISTA, favorecen aparentemente al aflibercept como una opción de tratamiento del EMD con intervalos más prolongados entre una dosis y otra, en general cada 8 semanas.

el estudio RETAIN sugiere una superioridad del régimen treat and extend frente al régimen bimestral en los cambios obtenidos en MAVC, conservando su mejoría en

una extensión de visitas de hasta dos meses, esto es concordante con lo encontrado en nuestro estudio.

Tanto los estudios de ranibizumab como los de aflibercept tienen una metodología fija establecida, sin embargo no existe un estudio comparativo que presente el mismo régimen de tratamiento entre ambos antiangiogénicos.

CAPÍTULO VIII

8. CONCLUSIÓN

Actualmente la terapia con antiangiogénicos es la mas aceptada y usada para el tratamiento de el EMD junto con la fotocoagulación macular subumbral con laser, pero no existe un consenso claro acerca de la periodicidad de la aplicación intravítrea de estos medicamentos así como las visitas de seguimiento de estos pacientes.

En general se cree que el régimen treat and extend podría ser el mas conveniente, seguido por el régimen variable. Los resultados de este estudio apoyan esta aseveración, manteniendo mejorías en la MAVC estables a pesar de recibir menos inyecciones y tener visitas de seguimiento mas extensas, por el contrario en este estudio el régimen bimestral muestra una perdida de la ganancia de MAVC obtenida durante la fase de carga a los 6 meses de iniciado el régimen.

Es importante señalar la falta de apego al tratamiento y seguimiento por parte de los pacientes para la terapia intravítrea con antiangiogenicos. Estudios posteriores con optimización de el método de seguimiento, métodos para favorecer el apego al tratamiento asi como un mayor numero de estos pacientes son importantes para demostrar con mayor claridad la superioridad del régimen treat and extend.

CAPÍTULO IX

9. ANEXOS

9.1 Carta de aprobación del Comité de ética en Investigación

9.2 Listado de procedimientos de estudio (Checklist)

9.3 Marco teórico

Autor	Journal	Año	No. px	Resultados	Tiempo	Observaciones
Pascale Massin <u>Resolve</u>	Diabetes Care	2010	151	AV respecto valores basales R +7,8 letras Placebo -0,1 letras	1 año	Controlado, doble ciego, multicentrico
Paul Mitchell, MD, PhD, Restore	Oph.	2011	345	R 0.5 mg: 6.16 +-43 R + L: 5.9+-7.9 Laser: 0.8 +-8.56	1 año	Randomizado, Doble ciego, multicentrico
<u>Nguyen,OD</u> Rise/Ride	Ophthalmology	2012	Rise 377 Ride 382	Pacientes que ganas > 15 letras respecto de basal rise ride Placebo 18,1% 12,3% R 0,3mg 44,8% 33,6% R 0,5mg 39,2% 45,7%	2 años	Ensayos paralelos, multicentricos

Autor	Journal	Año	No. px	Resultados	Tiempo	Observaciones
Pascale Massin <u>Resolve</u>	Diabetes Care	2010	151	AV respecto valores basales R +7,8 letras Placebo -0,1 letras	1 año	Controlado, doble ciego, multicentrico
Paul Mitchell, MD, PhD, Restore	Oph.	2011	345	R 0.5 mg: 6.16 +43 R + L: 5.9+7.9 Laser: 0.8 +8.56	1 año	Randomizado, Doble ciego, multicentrico
<u>Nguyen OD</u> <u>Rise/Ride</u>	Ophthalmol ogy	2012	Rise 377 Ride 382	Pacientes que ganas > 15 letras respecto de basal rise ride Placebo 18,1% 12,3% R 0,3mg 44,8% 33,6% R 0,5mg 39,2% 45,7%	2 años	Ensayos paralelos, multicentricos

CAPÍTULO X

10. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization Department of Noncommunicable Disease Surveillance (1999). "Definition, Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications".
2. Rother, Kristina I. Focus on Research: Diabetes Treatment -Bridging the Divide. New England Journal of Medicine. 356(15):1499-1501, April 12, 2007.
3. Centers for Disease Control. www.cdc.gov/diabetes/news/docs/dpp.htm.
4. Federación Mexicana de Diabetes A.C.
http://www.fmdiabetes.org/v2/paginas/d_numeros.php
5. Harris M, Flegal KM, Cowie CC, et al: Prevalence of diabetes, impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance in US adults. The Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. Diabetes Care 1998;21:518–524.
6. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabética retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabética retinopathy. Archives of ophthalmology. 1994 Sep;112(9):1217-28. PubMed PMID: 7619101.

7. Boscia F. Current approaches to the management of diabética retinopathy and diabética macular oedema. *Drugs*. 2010 Nov 12;70(16):2171-200. PubMed PMID: 20964459.
8. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. ETDRS Study Report Number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796–806.
9. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Four risk factors for severe visual loss in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1979;97:654–5.
10. Ferrara, VEGF: Basic Science and Clinical Progress, *Endocrine Reviews*, August 2004, 25(4):581–611.
11. Peter van Wijngaarden, MBBS, Douglas J. Coster, MBBS, FRCS, FRANZCO, Keryn A. Williams, PhD, Inhibitors of Ocular Neovascularization, Promises and Potential Problems, *JAMA*, March 23/30, 2005—Vol 293, No. 12 (Reprinted) ©2005 American Medical Association.
12. Spaide, R. F., & Fisher, Y. L. (2006). Intravitreal bevacizumab (avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina*, 26(3), 275-8.
13. Goyal S, Lavalley M, Subramanian ML. Meta-analysis and review on the effect of bevacizumab in diabética macular edema. *Graefe's archive for clinical and experimental ophthalmology* = *Albrecht von Graefes Archiv fur klinische und*

experimentelle Ophthalmologie. 2011 Jan;249(1):15-27. PubMed PMID: 20665044.

14. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Four risk factors for severe visual loss in diabetic retinopathy. Arch Ophthalmol 1979;97:654–5

15. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulindependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993;329:977–86.

16. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998;317:703–13.

17. González Cortés J. Tratamiento del edema macular diabético clínicamente significativo con láser Nd:Yag subumbral de doble frecuencia. Medicina universitaria. 2008;10:10. spanish.

18. Nauck M, Karakiulakis G, Perruchoud AP, Papakonstantinou E, Roth M. Corticosteroids inhibit the expression of the vascular endothelial growth factor gene in human vascular smooth muscle cells. Eur J Pharmacol 1998;341:309–15.

19. Massin P, Audren F, Haouchine B, Erginay A, Bergmann JF, Benosman R, et

al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema: preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology* 2004;111:218-24.

20. Haritoglou, C., Kook, D., Neubauer, A., Wolf, A., Priglinger, S., Strauss, R., et al. (2006). Intravitreal bevacizumab (avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina*, 26(9), 999-1005.

21. Fang X1, Sakaguchi H, Gomi F, Oshima Y, Sawa M, Tsujikawa M, Ikuno Y, Kamei M, Kusaka S, Acta Ophthalmol. 2008 Nov;86(7):800-5. doi: 10.1111/j.1755-3768.2008.01254.x. Epub 2008 Jun 11.

22. Arevalo, J. F., Fromow-Guerra, J., Quiroz-Mercado, H., Sanchez, J. G., Wu, L., Maia, M., et al. (2007). Primary intravitreal bevacizumab (avastin) for diabetic macular edema: Results from the pan-american collaborative retina study group at 6-month follow-up. *Ophthalmology*, 114(4), 743-50.

23 Goyal, S., Lavalley, M., & Subramanian, M. L. (2011). Meta-Analysis and review on the effect of bevacizumab in diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 249(1), 15-27.

24. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration 12-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 2005;112(6):1035- 47.

CAPÍTULO XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

José Rubén Pérez Salas

Candidato para el Grado de

Especialidad en Oftalmología

Tesis: **Efectividad de bevacizumab intravítreo en régimen bimestral vs "treat and extend" en el tratamiento del edema macular diabético.**

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos Personales: Nacido en Monterrey, Nuevo Leon , el 20 de Mayo de 1986, hijo de José Rubén Perez Moreno y Maricela Salas Salazar.

Educación: Egresado de la Universidad Autonoma de Nuevo Leon, grado obtenido Medico Cirujano y Partero en 2009

Experiencia Profesional: Actualmente residente de 3er grado de oftalmologia en el Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio Gonzalez"