

UNIVERSIDAD PRIVADA ANTONOR ORREGO

FACULTAD DE MEDICINA

ESCUELA DE MEDICINA HUMANA



TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE MÉDICO CIRUJANO

**MEJORÍA DE AGUDEZA VISUAL POST INYECCIÓN INTRAVÍTREA
DE BEVACIZUMAB EN EDEMA MACULAR DIABÉTICO**

AUTOR: CÉSAR ANDY ACEVEDO MORALES

ASESOR: Dr. CARLOS AUGUSTO CISNEROS GÓMEZ

TRUJILLO – PERÚ

2019

DEDICATORIA

La presente investigación se lo dedico a mis padres Marly y César, a mi abuela Mina, a mi tía Esther, a mi tía Galy, a mi enamorada Isabel y mis primos Martín y Freddy, quienes depositaron toda su fe en mí; y con sus palabras así como apoyo incondicional lograron que yo logre una de mis principales metas en la vida.

A mis abuelos Micaela, Fausto y Pacífico que a pesar de que ya no están conmigo para ver este logro, ellos siempre me alentaban a cumplir mis sueños.

Finalmente dedico este logro a las personas que me acompañaron en la recolección de datos y me dieron ánimos para continuar.

AGRADECIMIENTO

Por sobre todo a Dios y a la Virgen de Guadalupe que siempre han guiado mis pasos y nunca han dejado que me rinda ante cualquier obstáculo.

Al Dr. Cisneros por haber formado parte de mis últimos años de formación, quien dirigió esta tesis e hizo posible la realización de la misma.

ÍNDICE

PARTE INICIAL

Resumen y Abstract

Índice

ÍNDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	5
II. MATERIAL Y MÉTODO	14
III. RESULTADOS.....	22
IV. DISCUSIÓN.....	28
V. CONCLUSIONES.....	33
VI. RECOMENDACIONES.....	34
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	35
VIII. ANEXOS.....	40

Resumen

Objetivo: Determinar si la agudeza visual mejora en 9 letras o más post inyección intravítrea de bevacizumab en el edema macular diabético.

Método: Este estudio corresponde a un diseño observacional, analítico tipo cohorte retrospectivo. Se incluyó a 78 pacientes con diagnóstico clínico de edema macular diabético atendidos en el servicio de Retina del Instituto Regional Oftalmológico de Trujillo durante 12 meses. Se registraron datos clínicos.

Resultados: La agudeza visual mejoró en 9 letras o más al año de tratamiento con bevacizumab en el 44% de ojos, el 33% de ojos mejoró 1 a 4 letras, el 23% mejoró 5 a 8 letras, y el 30% mejoró como mínimo 15 letras

Previo al tratamiento con bevacizumab 55.1% de ojos tenían déficit visual severo, 29.5% de ojos tenían déficit visual moderado y 15.4% de ojos presentaban déficit visual leve. Al año de tratamiento 23.1% de ojos tenían déficit visual severo, 44.9% presentaban déficit visual moderado, 20.5% tenían déficit visual leve y 11.5% lograron una agudeza visual normal.

Conclusiones: La agudeza visual no mejoró en 9 letras en más del 50% de pacientes, sin embargo en el 55.2% de ojos disminuyó el grado de déficit visual.

Palabras Claves: Agudeza visual, bevacizumab, déficit visual.

Abstract

Objective: To determine if visual acuity improves in 9 letters or more after intravitreal injection of bevacizumab in diabetic macular edema.

Method: This study corresponds to an observational, analytical, retrospective cohort design. A total of 78 patients with a clinical diagnosis of diabetic macular edema treated at the Retina service of the Regional Ophthalmological Institute of Trujillo for 12 months were included. Clinical data was recorded.

Results: Visual Acuity improved in 9 letters or more a year of bevacizumab treatment in 44% of eyes, 33% of eyes improved 1 to 4 letters, 23% gained 5 to 8 letters, and 30% won as minimum 15 letters.

Prior to treatment with bevacizumab 55.1% of eyes had severe visual deficit, 29.5% of eyes had moderate visual deficit and 15.4% of eyes had mild visual deficit. At one year of treatment, 23.1% of eyes had severe visual deficit, 44.9% had moderate visual deficit, 20.5% had mild visual deficit and 11.5% achieved normal visual acuity.

Conclusions: Visual acuity did not improve in at least 9 letters in more than 50% of patients, however in 55.2% of eyes the degree of visual deficit decreased.

Key words: Visual acuity, bevacizumab, visual deficit.

I. INTRODUCCIÓN

El edema macular diabético (EMD) se define como “un cuadro clínico que se caracteriza por la existencia de un engrosamiento de la retina en el área macular que puede ir o no acompañado de la existencia de exudados duros” (1).

La agudeza visual “es la capacidad para discriminar claramente los detalles finos en objetos que están situados a una distancia determinada”. Se registra como una fracción (por ejemplo 20/40). El primer número indica la distancia entre la cartilla y el paciente, mientras que el segundo representa el reglón de letras de menor tamaño que el paciente pudo leer (2).

El bevacizumab es “un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante no selectivo (Ig G1) que se une al factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF-A)”. Ha sido administrado mediante inyección intravítrea desde 2005 en diferentes enfermedades angioproliferativas (3,4).

La retinopatía diabética (RD) tiene distintos grados de severidad, de los cuales los que generan un mayor grado de discapacidad visual son el EMD y la retinopatía diabética proliferativa (RDP) (5).

En pacientes diabéticos el motivo que produce la mayor prevalencia de deterioro de la agudeza visual es el EMD. Alrededor del 2 al 10% de éstos tienen edema macular clínicamente significativo(EMCS). Conforme

avanza el tiempo de enfermedad incrementa el número de pacientes que presentan EMD, de manera que luego de 15 años de enfermedad hay un 15% de pacientes que presentan EMCS (6).

El 5% de los diabéticos cursarán con una visión afectada, ya sea por RDP o por EMD. El 3 a 10% de población diabética tendrá EMD, de éstos presentarán déficit visual severo un 30% (7,8).

En países desarrollados el primer motivo de ceguera de las personas en edad productiva son el EMD y la RD. Según el estudio de Wisconsin a los 5 años de seguimiento la incidencia de EMD era nula en los pacientes con diabetes mellitus 1 y cerca del 3% en diabetes mellitus 2, sin embargo después de 20 años o más de evolución la incidencia de edema macular diabético aumentaba al 29% en diabetes mellitus 1 y al 38% en diabetes mellitus 2. Para prevenir la ceguera el diagnóstico y tratamiento en estadios iniciales son muy importantes (9–11).

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) está vinculado directamente con la génesis de la RD. El desequilibrio del factor de crecimiento endotelial en la retina de los diabéticos produce un daño en la barrera hematorretiniana debido a la falta de control de los factores inflamatorios y angiogénicos generando un aumento de la permeabilidad vascular, con lo cual los fármacos anti-VEGF son el tratamiento gold standard del EMD (12–14).

La maculopatía diabética ya sea por alteración de la fovea secundario a edema, isquemia o exudados duros es el motivo más común de deterioro visual en los diabéticos especialmente los que tienen diabetes tipo 2 (15).

En la patogénesis del EMD intervienen diversas citosinas, entre las que resalta el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), responsable de la angiogénesis, que genera la proliferación de las células endoteliales y el incremento de la permeabilidad vascular (16,17).

La angiogénesis producida por el VEGF es mediada por el edema intersticial y exudados que generan la presencia de proteínas plasmáticas. La afeción de la visión central en forma de escotoma y una menor agudeza visual son los síntomas principales del edema macular (18).

En el edema macular diabético la manifestación clínica más trascendente es una disminución visual central, acompañada de imágenes deformadas, que se puede presentar en etapas tempranas de la enfermedad. Este edema puede producirse asociado a distintos grados de retinopatía (19,20).

La ceguera legal abarca el 83% del déficit visual en pacientes con Diabetes juvenil y 33% entre los pacientes con diabetes de mayor edad. En la mayor parte de la población con diabetes tipo 2 es más común que la complicación sea EMD que RDP. Luego de 10 años de evolución en pacientes con diabetes tipo 2 el 40 % desarrollará EMD, mientras que

un 20 % de pacientes con diabetes tipo 1, desarrollará EMD. Debido a la mayor incidencia de diabetes tipo 2, el EMD es el primer motivo de deterioro de la agudeza visual y ceguera de toda la población diabética (21,22).

El EMCS está más vinculado a una más grave pérdida visual. Las características descritas por el Estudio de Retinopatía Diabética Tratamiento Temprano (ETDRS) son las siguientes: “ engrosamiento retinal dentro de las 500 μ (1/3 diámetro papilar) del centro de la macula, engrosamiento retinal asociado a exudados duros dentro de las 500 μ del centro de la macula o engrosamiento retinal de tamaño igual o superior a 1 diámetro papilar a una distancia de 1 diámetro papilar o menos en relación con el centro de la macula ” (23,24).

El tratamiento que se ha estado usando (la fotocoagulación láser focal o en rejilla) no mejora la visión e incluso sigue empeorando, por lo que el tratamiento con bevacizumab puede suponer una disminución del coste socio-sanitario (25).

El Instituto contra la Ceguera de Estados Unidos informó que un diabético tiene una posibilidad de ceguera 20 veces mayor en relación a un no diabético. El EMD es el primer motivo de ceguera de las sociedades industrializadas en personas con menos de 60 años y la tercera causa en mayores de 60 años(26) .

El estudio BOLT mostró que a pesar que la fotocoagulación con láser disminuye el riesgo de pérdida visual moderada en pacientes con edema macular clínicamente significativo (EMCS) en aproximadamente un 50% (de 24% a 12%) a los 3 años, la agudeza visual (VA) solo mejoró en menos del 3% de los casos (aumento de 15 letras a los 3 años) (27).

En un estudio de la Diabetic Clinical Research Network en el 2012 se evaluó 141 ojos por un periodo de 24 meses, y se les aplicó como mínimo una inyección intravítrea de 1.25 mg o 2.50 mg de bevacizumab. La agudeza visual promedio antes del tratamiento con bevacizumab era 20/160(0.87log mar) y post tratamiento fue de 20/100 y se encontró que el 25,4% de ojos mejoraron 2 o más líneas, 71% permanecieron estables y 3,6% mejoraron 2 o más líneas.(28)

En otro estudio realizado por Crescencio H et al. en el 2013, se evaluaron 185 ojos con edad promedio de 57 ± 13 años, de los cuales 57% eran mujeres y 43% hombres y se les hizo un seguimiento de 24 meses, a éstos se les aplicó al menos una inyección de bevacizumab de 2.50 mg, su agudeza visual promedio pre inyección fue 20/100 (0.87log mar) y luego de 32 semanas de seguimiento la agudeza visual promedio fue 20/40 (29).

Molina T et al. realizó un estudio en 2013 en el que se evaluaron 32 ojos con bevacizumab para la evaluación de la eficacia. En relación a la agudeza visual promedio, los valores máximos de mejora media de

agudeza visual mejor corregida ocurrieron en la semana 48 mejorando hasta 11 letras (30).

Parada R et al realizó un estudio en 2013 a 41 pacientes, de los cuales eran 16 hombres (39%) y 25 mujeres (61%), con diagnóstico de edema macular diabético a los que se les aplicó bevacizumab; a los cuales se les hizo una evolución a un año. Se analizaron 63 ojos (29 derechos y 34 izquierdos), siendo la agudeza visual promedio antes de la aplicación de bevacizumab 20/60 en el 64% y se observó que después de la primera y segunda inyección no hubo cambios de la agudeza visual manteniéndose una agudeza visual promedio de 20/60 (31).

El estudio BOLT analizó el tratamiento con bevacizumab (1.25 µg/50 µL) y el tratamiento laser en un seguimiento de dos años en el que se aplicó 13 inyecciones vs. cuatro tratamientos laser, en los que se aplicó bevacizumab se evidenció un promedio de 8.6 letras ganadas y un 32%, ganaron 15 letras como mínimo y en los pacientes que recibieron tratamiento laser se encontró pérdida de 0.5 letras y ganancia de 15 letras en el 4% (32).

Debido a la alta incidencia de edema macular diabético y deterioro progresivo de la agudeza visual asociado a éste y al alto costo de otros antiangiogénicos como Ranibizumab o Eylea, este proyecto busca determinar si bevacizumab mejora la agudeza visual y en que grado en pacientes con edema macular diabético, permitiéndole a la población un

mayor acceso por su menor costo y buena eficacia, para evitar una mayor cantidad de población diabética con ceguera y deterioro visual progresivo, así mismo se puede ejecutar con gran facilidad, debido a que toma poca cantidad de tiempo, no es lesiva, se cuenta con apoyo del centro de salud y hay una gran población disponible para aplicar la investigación.

A nivel local no se ha realizado un estudio de esta naturaleza, por lo que es de gran interés realizar este proyecto, ya que el edema macular diabético es una de las principales causas de déficit visual severo y ceguera a nivel nacional, siendo importante brindar un tratamiento precoz evitando complicaciones como la ceguera y el deterioro visual progresivo.

ENUNCIADO DEL PROBLEMA

¿ La agudeza visual mejora en 9 letras o más post inyección intravítrea de bevacizumab en pacientes con edema macular diabético en el IRO durante el periodo comprendido entre enero – diciembre 2016?

Hipótesis

H0: La agudeza visual no mejora en 9 letras o más post inyección intravítrea de bevacizumab en pacientes con edema macular diabético.

H1: La agudeza visual si mejora en 9 letras o más post inyección intravítrea de bevacizumab en pacientes con edema macular diabético.

Objetivos

Objetivo General

- Observar si la agudeza visual mejora en 9 letras o más post inyección intravítrea de bevacizumab en pacientes con edema macular diabético.

Objetivos específicos

- Observar el grado en que mejoro la agudeza visual después del tratamiento
- Observar cuántos ojos mejoraron y cuántos no mejoraron su agudeza visual después del tratamiento con bevacizumab y después de cuantas inyecciones
- Observar la edad, el sexo y el tiempo de enfermedad de los pacientes con edema macular diabético.
- Observar si la mejora de agudeza visual varía por la presencia de fotocoagulación con láser y edema macular clínicamente significatvo.

I. MATERIAL Y MÉTODO

Población universo:

Pacientes con edema macular diabético del Instituto Regional de Oftalmología.

Población de estudio:

Pacientes con edema macular diabético que acudieron al Instituto Regional de Oftalmología en Trujillo, al servicio de retina en el periodo Enero 2016 - Diciembre 2016.

Criterios de selección

a) Inclusión

- Edad mayor de 18 años
- Diagnóstico de edema macular diabético.
- Tratamiento con bevacizumab
- Fotocoagulación con láser previa o post tratamiento o no fotocoagulación.

b) Exclusión:

- Tratamiento con bevacizumab por otra enfermedad
- Pacientes con otra patología que altere la visión como catarata, glaucoma, retinopatías de otra etiología, entre otras.

Muestra

Unidad de análisis

Pacientes mayores de 18 años que acudieron al servicio de retina en el Instituto Regional de Oftalmología entre el 1 de Enero del 2016 - 31 de Diciembre del 2016, que cumplieron los criterios de inclusión.

Unidad de muestreo

Ojos de pacientes mayores de 18 años que acudieron al servicio de retina en el Instituto Regional de Oftalmología entre el 1 de Enero del 2016 - 31 de Diciembre del 2016, que cumplieron los criterios de inclusión.

Tamaño de Muestra

Se empleará la fórmula de tamaño de muestra para estudios de proporciones y una sola casilla

Muestra preliminar:

$$n = \frac{Z^2 P(1-P)}{E^2}$$

Donde :

Z = 1,96 para una seguridad de la prueba del 95%

P = 0,25 proporción de éxito en la prueba (28)

1-P = 0,75 proporción complemento de P

E = 0,05 Error dispuesto a tolerar

Luego:

$$n = \frac{(1,96)^2 (0,25)(0,75)}{(0,05)^2} = 288$$

Muestra Ajustada

$$n = \frac{n_o}{1 + \frac{n_o}{N}} = \frac{288}{1 + \frac{288}{107}} = 78$$

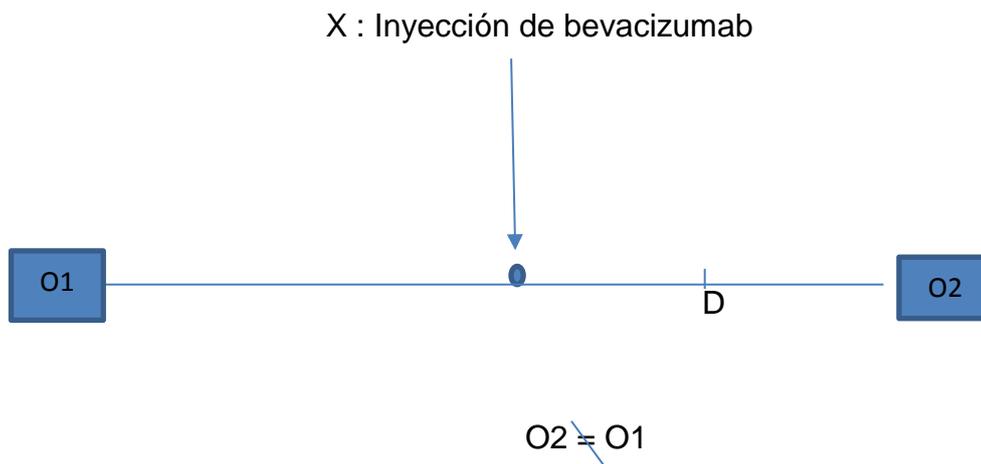
Donde N : N° de casos en el año reportado por la unidad de estadística del IRO.

Se ha utilizado una proporción de éxito del 25 % en la muestra obtenida del estudio realizado por la Diabetic Clinical Research Network (28).

La muestra será obtenida del registro del servicio de retina del IRO, las historias clínicas serán seleccionadas con un inicio aleatorio y en forma consecutiva hasta completar el tamaño de la muestra.

Diseño del estudio

Este estudio correspondió a un diseño observacional, analítico tipo cohorte retrospectivo.



Donde :

O1: Agudeza visual preinyección de bevacizumab

O2: Agudeza visual al año de tratamiento de bevacizumab

X : Inyección de bevacizumab

D : agudeza visual al mes de cada dosis de bevacizumab

Variables y Operacionalización de Variables

Variables:

VARIABLE	TIPO	ESCALA	INDICADOR	ÍNDICE
Agudeza visual (Dependiente)	Cuantitativa	Ordinal	Proyector de Optotipos	- Si presenta mejoría - No presenta mejoría
COVARIABLE	TIPO	ESCALA	INDICADOR	ÍNDICE
Edad	Cuantitativa	Ordinal	Ficha de recolección de datos	• Años cumplidos por el paciente.
Sexo	Cualitativa	Nominal Dicotómica	Ficha de recolección de datos	• Masculino • Femenino
Tiempo de Enfermedad	Cuantitativa	Ordinal	Ficha de recolección de datos	• Años desde el diagnóstico
Fotocoagulación con láser	Cualitativa	Nominal	Ficha de recolección de datos	• Si /No
Edema macular	Cualitativa	Nominal	Ficha de recolección de datos	• Significativo • No significativo

Definición operacional:

Agudeza visual (Dependiente)	Es la capacidad del ojo para distinguir como diferentes dos objetos, luminosos o iluminados, situados relativamente próximos entre sí. La agudeza visual será evaluada a 6 pies del paciente por el personal técnico y registrada en la historia clínica, de la cual se tomarán los valores	Agudeza visual normal : 20/20 – 20/30 Déficit visual leve: 20/40-20/60 Déficit visual moderado: 20/70- 20/200 Déficit visual severo o ceguera legal : 20/200-20/400 Ceguera : 20/400 o peor
-------------------------------------	--	---

Definiciones Conceptuales

Procedimiento

Primero se elaborará una hoja de registro de datos en la cuál se colocarán los valores de agudeza visual pre inyección y post inyección de bevacizumab luego de 1 mes de cada dosis durante un año; además se colocará la agudeza visual al año de tratamiento obtenida de las historias clínicas y el número de inyecciones aplicado a cada paciente atendido durante el periodo Enero 2016 - Diciembre 2016. Además se registrará la edad, el sexo, el tiempo de enfermedad, la presencia o no de edema macular clínicamente significativo y si hubo fotocoagulación con láser previa o post inyección de bevacizumab. Luego para la respectiva recolección de datos se gestionará la autorización respectiva al Instituto Regional Oftalmológico, anexo 1; que brindará permiso para el acceso a las instalaciones, uso de las historias clínicas y recolección de datos de los pacientes del servicio de oftalmología-retina, paralelamente se coordinará en dicha área los horarios donde se podrá hacer uso de dichas historias clínicas, estas serán seleccionadas con un inicio aleatorio y en forma consecutiva hasta completar el tamaño de la muestra. Las historias se encuentran en uso debido a que son pacientes de consultorio externo, las cuales se analizaran para obtener los datos necesarios del estudio. Al paciente se le informará del contenido de la ficha de recolección de datos y a su vez se le brindará un consentimiento informado (Anexo N°3).

Técnicas e Instrumentos de Recolección de Datos

Se anotaron los valores de agudeza visual pre y post tratamiento con bevacizumab, además de la edad, sexo, tiempo de enfermedad y la presencia de fotocoagulación con láser o edema macular clínicamente significativo en una ficha de recolección de datos (ANEXO N°2).

Procesamiento y Análisis de Datos

Los datos serán procesados empleando el paquete estadístico IBM SPSS Statistics 25 previa elaboración de la base de datos correspondiente en el programa EXCEL:

Estadística Descriptiva

Los resultados serán presentados en cuadros de doble entrada con número de casos en cifras absolutas y porcentuales asignados a las categorías de las variables.

Para las variables cuantitativas se obtendrá el promedio con su correspondiente desviación estándar.

Para facilitar la comprensión de algunos resultados se presentará gráficos de líneas.

Estadística Analítica

Para determinar si hay una diferencia significativa en la agudeza visual pre inyección y post inyección se aplicó la prueba T para muestras relacionadas. Si p fue < 0.05 la diferencia se consideró significativa esperando se confirme la hipótesis planteada. Para determinar si existe correlación entre las variables cualitativas se aplicó la prueba chi cuadrado.

Consideraciones Éticas:

El presente proyecto se realizará respetando los lineamientos éticos y morales que guían las investigaciones biomédicas según el código de ética y deontología del colegio médico y la ley general de salud.

Nuestra base de datos estará conformada por los resultados obtenidos de las encuestas correspondientes, de acuerdo al artículo 113 de la ley

general de salud se procederá a solicitar la autorización para acceder a archivos y recolectar la información necesaria que será utilizada en la investigación.

El artículo 42 del código de ética y deontología del colegio médico nos indica que se debe respetar la normativa internacional y nacional que regula la investigación con seres humanos tales como la Declaración de Helsinki.

Por ello que se tomará el principio de privacidad y confidencialidad promulgado por la Declaración de Helsinki, porque no se utilizarán o mostrarán los nombres del paciente. Se considerará el principio de costos y beneficios, promulgado por el mismo ya que el objetivo de la investigación es encontrar un beneficio para la comunidad.

Se tomará también el principio de derecho a la información veraz y completa, ya que las personas que lean la publicación tienen derecho a conocer los objetivos, métodos y todos los procedimientos que involucren nuestra investigación, y es nuestro deber ofrecerles toda la información que requieran.

Los datos recolectados que contengan información personal de los encuestados, serán de carácter confidencial y privado para disminuir el riesgo de cualquier daño que pudiera ocurrir al manipularse esta información, la misma a la que sólo tendrá acceso el personal investigador designado, cumpliendo con el principio de beneficencia.

De acuerdo al artículo 46 de la ley general de salud se presentará la información obtenida de la investigación independientemente de los resultados, sin incurrir en la falsificación ni plagio.

II. RESULTADOS

TABLA N° 01: Covariables de pacientes con edema macular diabético

Covariables		Frecuencia	%
Edad	Adulto	30	38.5%
	Adulto mayor	48	61.5%
Sexo	F	43	55.2%
	M	35	44.8%
Fotocoagulación	No	32	41.0%
	POST	10	12.8%
	PRE	36	46.1%
Tiempo de enfermedad en años	< 10	16	20.5%
	10 - 19	52	66.6%
	20 a +	10	12.8%
Total		78	100.0%

TABLA N° 02: Agudeza visual según Letras promedio al año

Variable	n	Media	Desv. Desviación	p
Letras al año	78	9.47	8.026	0.321

($p > 0,05$) No significativo

TABLA N° 03: Agudeza visual según letras al año

Letras al año	Frecuencia	%
1 - 4	26	33%
5 - 8	18	23%
9 - 14	11	14%
15 a +	23	30%
Total	78	100%

GRÁFICO N° 01: Mejoría de agudeza visual según letras al año

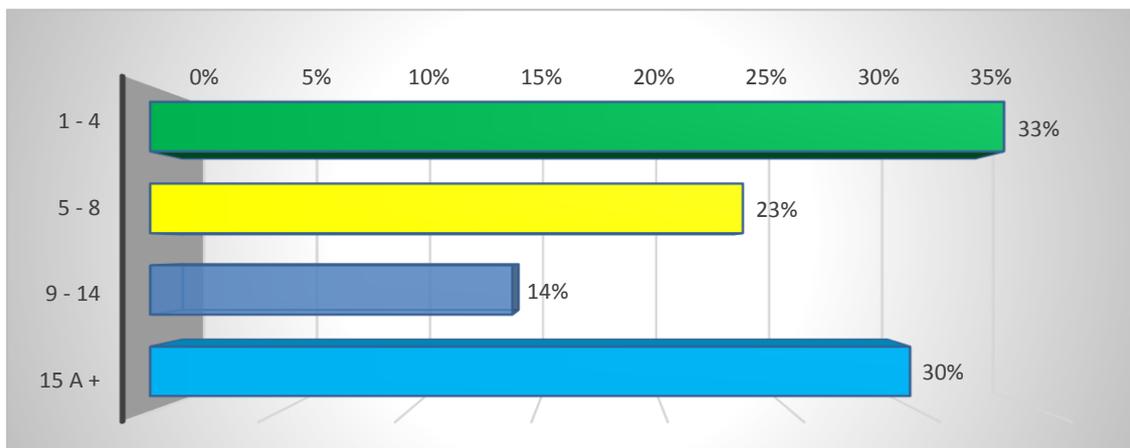


TABLA 4: EVOLUCIÓN DE DÉFICIT VISUAL PRE Y POST TTO

	EVOLUCIÓN AL AÑO DE TTO			DÉFICIT AL AÑO
	LEVE	MODERA	SEVERO	
NORMAL	5	4	0	9
LEVE	6	7	3	16
MODERADO	1	9	23	33
SEVERO	0	3	17	20
DÉFICIT PRE TTO	12	23	43	78

TABLA 5: EVOLUCIÓN EN EL GRADO DE DÉFICIT VISUAL AL AÑO DE TTO

	Mejoría Visual	Frecuencia	%
DÉFICIT PRE INYECCIÓN	LEVE	12	15.4%
	MODERADO	23	29.5%
	SEVERO	43	55.1%
DEFICIT AL AÑO	NORMAL	9	11.5%
	LEVE	16	20.5%
	MODERADO	35	44.9%
	SEVERO	18	23.1%
	Total	78	100.0%

TABLA N° 06: Mejoría según grado de déficit visual al año de Tto

Mejoría	Frecuencia	%
si	43	55.2%
no	35	44.8%
Total	78	100.0%

GRÁFICO N° 02: Mejoría según grado de déficit visual al año de Tto

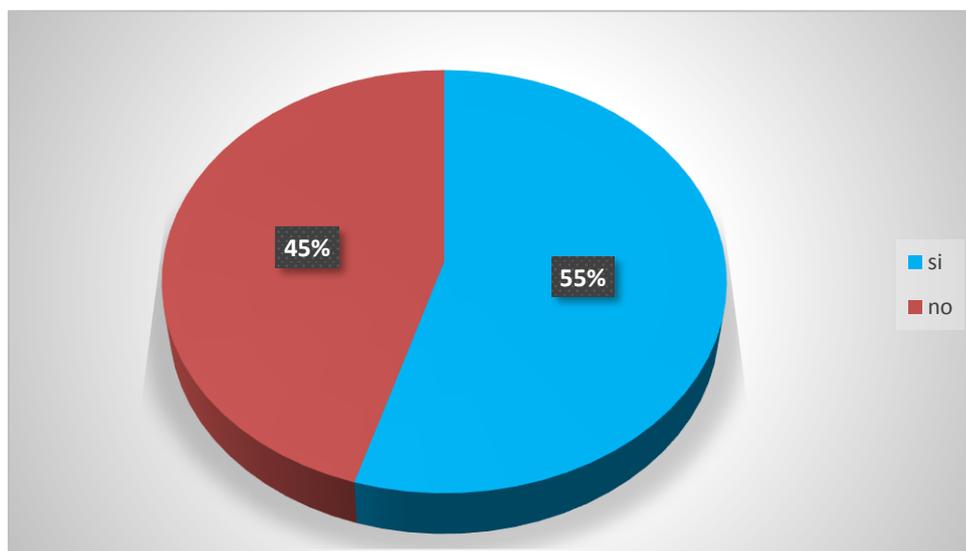


TABLA N° 07: Mejoría de agudeza visual según dosis de inyección

Dosis de inyección		Frecuencia	%
Dosis 1	No mejoría	37	47%
	Mejoría	41	53%
Total		78	100%
Dosis 2	No se aplicó	1	1%
	No mejoría	40	51%
	Mejoría	37	48%
Total		78	100%
Dosis 3	No se aplicó	10	13%
	No mejoría	24	31%
	Mejoría	44	56%
Total		78	100%
Dosis 4	No se aplicó	52	67%
	No mejoría	10	13%
	Mejoría	16	20%
Total		78	100%
Dosis 5	No se aplicó	72	92%
	No mejoría	2	3%
	Mejoría	4	5%
Total		78	100%

GRÁFICO N° 03: Mejoría de agudeza visual según dosis de inyección

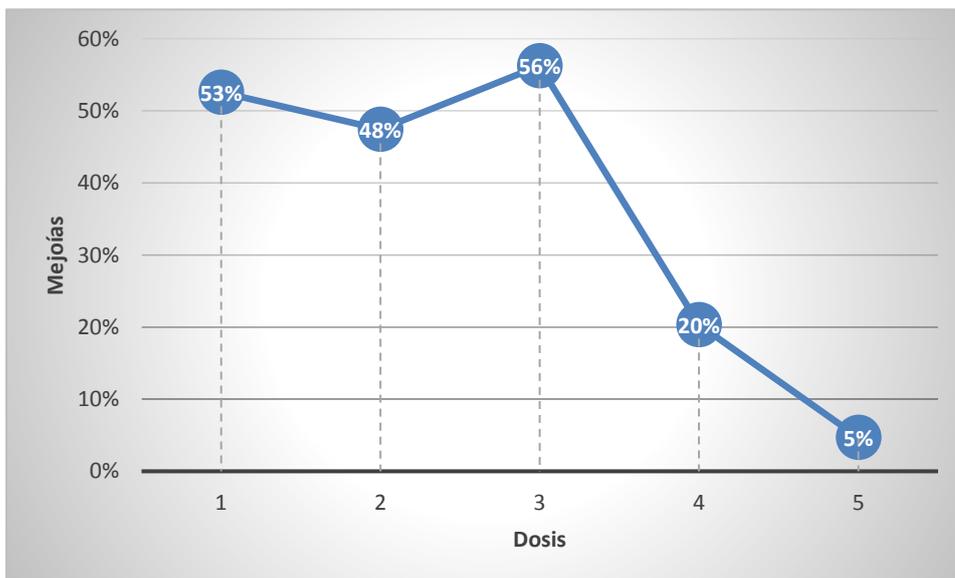


TABLA N° 08: Mejoría de agudeza visual según fotocoagulación

Mejoría	Fotocoagulación			
	No		Si	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
si	13	41.9%	30	63.8%
no	18	58.1%	17	36.2%
Total	31	100.0%	47	100.0%

Chi Cuadrado = 2,707 p = 0,10

TABLA N° 09: Mejora de A.V según momento de fotocoagulación

Mejoría	Fotocoagulación							
	No		POST		PRE		PRE Y POST	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%	Frecuencia	%
si	13	41.9%	5	50.0%	17	60.7%	7	77.8%
no	18	58.1%	5	50.0%	11	39.3%	2	22.2%
Total	31	100.0%	10	100.0%	28	100.0%	9	100.0%

Chi Cuadrado = 4,753
p = 0,191

TABLA N° 10: Mejoría de agudeza visual según edema macular

Mejoría	Edema macular			
	Significativo		No significativo	
	Frecuencia	%	Frecuencia	%
si	5	23.8%	38	66.7%
no	16	76.2%	19	33.3%
Total	21	100.0%	57	100.0%

Chi Cuadrado = 9,07 p = 0,003

III. DISCUSIÓN

En pacientes diabéticos el motivo que produce la mayor prevalencia de deterioro de la agudeza visual es el edema macular diabético (EMD). El 5% de los diabéticos cursarán con una visión afectada, ya sea por retinopatía diabética proliferativa o por EMD. El 3 a 10% de población diabética tendrá EMD, de éstos presentarán déficit visual severo un 30%. El desequilibrio del factor de crecimiento endotelial en la retina de los diabéticos produce un daño en la barrera hematorretiniana debido a la falta de control de los factores inflamatorios y angiogénicos generando un aumento de la permeabilidad vascular, con lo cual los fármacos anti-VEGF como el bevacizumab son el tratamiento gold standard del EMD (6,7,8,12,14).

La edad y el tiempo de enfermedad son un factor asociado al riesgo de progresión en el déficit visual, mientras mayor es la edad y tiempo de diabetes mellitus mayor es la probabilidad de desarrollar edema macular diabético y deterioro visual por el mismo.

Se observó que nuestra población tuvo una media de edad de 61.5 ± 8 años, donde el 31.2% fueron adultos (30 a 59 años) y el 68.8% fueron adultos mayores (de 60 años a más). La media y la desviación estándar del tiempo de enfermedad en desarrollar edema macular diabético fue de 13.4 ± 5 años, observándose que el 20.5% de pacientes desarrollan edema macular diabético en menos de 10 años, 66.6% lo desarrolló entre 10 y 19 años; y el 12.8% lo desarrolla en 20 o más años; estos resultados coinciden con el estudio de María Soledad Pighin y cols.(5), donde la media de edad fue de 60.18 años y el 77% de los pacientes con edema macular diabético tenían más de 10 años de diabetes mellitus. Pascual y cols.(22), realizaron otro estudio donde luego de 10 años de evolución en pacientes con diabetes tipo 2 el 40

% desarrollará EMD. En el estudio de Crescencio y cols (29), en México en el año 2014, se encontró una media de edad de 57 ± 13 años. (Tabla 1)

En el estudio que realizó Michaelides y cols.(27) comparó el tratamiento con bevacizumab vs la fotocoagulación en el edema macular diabético, observándose una media de edad de 64.2 y el tiempo de enfermedad de diabetes mellitus tuvo una media de 11 años. En otro estudio de Parada y cols. se analizó a 41 pacientes con diagnóstico de edema macular diabético, obteniendo como resultado una media de edad de 68 años.

En cuanto al sexo a pesar de no ser un factor determinante para la mejora de la agudeza visual en los pacientes con edema macular diabético, se clasificó epidemiológicamente a nuestra población según el sexo, siendo 43 pacientes del sexo femenino (55.2%) y 35 pacientes del sexo masculino (44.8%), tendencia similar al estudio realizado por Crescencio y cols (29) en el 2013, donde se evaluaron 185 ojos de los cuales 57% eran mujeres y 43% hombres. (Tabla 1)

Parada R y sus cols. (31) realizaron un estudio en 2013 a 41 pacientes, con diagnóstico de edema macular diabético a los que se les aplicó bevacizumab; de los cuales eran 16 hombres (39%) y 25 mujeres (61%), predominando también el sexo femenino; mientras que en el estudio realizado por María Soledad Pighin y cols.(5) se evaluaron 176 pacientes, los cuales tuvieron una leve tendencia a pertenecer al sexo masculino 51.7% en comparación con el sexo femenino 48.3%. Se puede observar que las tendencias epidemiológicas varían de acuerdo a la zona de estudio, siendo más prevalente en nuestro estudio en el sexo femenino.

El promedio de letras mejoradas al año de tratamiento fue de 9.47 con una media de inyecciones aplicadas a nuestros pacientes de 3.23. Del total de ojos, 33% mejoraron 1 a 4 letras, el 23% mejoró 5 a 8 letras, el 44% mejoró 9 letras o más y el 30% mejoró como mínimo 15 letras, similar al estudio realizado por Carrasco y cols.(32) en el año 2013 donde se hizo un seguimiento por 2 años al tratamiento con bevacizumab observándose una mejora de al menos 15 letras en 32% de pacientes y un promedio de 8.6 letras mejoradas. (Tabla 2 y 3)

En otro estudio realizado por Michaelides y cols.(27) en el año 2010, se aplicó bevacizumab a un grupo de 42 pacientes por un periodo de 12 meses con un mínimo de 3 inyecciones y un máximo de 9, en el cual se encontró una ganancia de al menos 15 letras en el 11.9% de pacientes y una ganancia de mínimo 10 letras en el 31% de pacientes. En el estudio de Ubago y cols.(30) en el año 2014, en Andalucía, España; se aplicó bevacizumab a 32 ojos durante 12 meses, evidenciándose que el 39% de pacientes mejoraron 15 letras o más, mientras el 61% de pacientes mejoró de 3 a 11 letras, similar a nuestro estudio donde aunque en menor cantidad de letras se evidenció una ganancia de 1 a 8 letras en el 56% de pacientes.

En cuanto a la evolución de la agudeza visual al año de tratamiento, se obtuvo que 43 ojos tenían déficit visual severo antes de empezar el tratamiento, de los cuales 23 ojos pasaron a tener un déficit visual moderado, 3 ojos a un déficit visual leve y 17 ojos se mantuvieron en déficit visual severo. Con respecto a los ojos que tenían déficit visual moderado antes del tratamiento eran 23, de los cuales 9 se mantuvieron en déficit visual moderado, 7 pasaron a déficit visual leve, 3 a déficit visual severo y 4 lograron una agudeza visual normal. Los ojos que tenían déficit visual leve fueron 12 previo al tratamiento y luego de un año 6 ojos permanecieron en déficit visual leve, un ojo

pasó a déficit visual moderado y 5 ojos alcanzaron una agudeza visual normal. (Tabla 4)

Con relación al porcentaje de nuestra población en que cambio el grado de déficit visual, podemos observar que antes del tratamiento 55.1% de ojos tenían déficit visual severo, 29.5% de ojos tenían déficit visual moderado y 15.4% de ojos presentaban déficit visual leve. Al año de tratamiento 23.1% de ojos tenían déficit visual severo, 44.9% presentaban déficit visual moderado, 20.5% tenían déficit visual leve y 11.5% lograron una agudeza visual normal; lo cual nos indica que el 55.2% de ojos mejoraron disminuyendo su grado de déficit visual y el 44.8% de ojos no mejoraron. (Tabla 5 y 6)

La mejoría de agudeza visual respecto a las dosis, se evaluó al mes de cada inyección, post primera dosis mejoraron 41 ojos (53%) y no mejoraron 37 ojos (47%), de los cuales 29 se mantuvieron estables y 8 empeoraron. Luego de la segunda dosis mejoraron 37 ojos (48%) y 40 ojos no mejoraron(51%), de los cuales 32 ojos se mantuvieron estables y 8 empeoraron; un paciente no recibió segunda dosis (1%). En la tercera dosis 68 ojos reciben bevacizumab, de los cuales 36 mejoran (56%) y 24 no mejoran (31%), de los cuales 19 ojos se mantienen estables y 5 empeoran; hubo 10 ojos (13%) que no recibieron tercera dosis. La cuarta dosis solo la recibieron 26 ojos (33%), de los cuales mejoraron 16 ojos (20%) y 10 no mejoraron (13%), de los cuales 9 se mantuvieron estables y 1 ojo empeoró; mientras que la quinta dosis la recibieron 6 ojos (8%) de los cuales 4 mejoraron y 2 se mantuvieron estables. (Tabla 7)

Los ojos que no recibieron fotocoagulación con láser fueron 31 y los ojos que si recibieron fueron 47. De los ojos fotocoagulados, mejoraron

el 63.8%. y el 36.2% no mejoraron; mientras que de los ojos no fotocoagulados, el 41.9% mejoró y el 58.1% no mejoró. (Tabla 8)

Con respecto al momento en que se realizó la fotocoagulación, se observó que 10 pacientes recibieron fotocoagulación post inyección de bevacizumab, de los cuales el 50% mejoró y el 50% no mejoró; 28 ojos recibieron fotocoagulación previo al tratamiento, de los cuales el 60.7% mejoró (17 ojos) y el 39.3% no mejoró (11 ojos); y a 9 ojos se les aplicó fotocoagulación antes y después del tratamiento con bevacizumab, mejorando 7 ojos y no mejorando dos ojos. Con estos resultados se evidencia que la mejoría de la agudeza visual no está afectada por el momento de la fotocoagulación ni por la presencia o ausencia de fotocoagulación ($p>0.05$). Al contrario, el bevacizumab y la fotocoagulación como terapia complementaria podrían disminuir el edema macular diabético y el consiguiente deterioro visual que conlleva, como observamos en el estudio realizado por Moreno y cols. donde a un varón de 48 años se le aplicó inyecciones de bevacizumab seguidas de láser focal, antes de la primera inyección el paciente presenta una agudeza visual de 20/60, la cual luego de 1 inyección de bevacizumab mejora a 20/30, y después de una segunda inyección y fotocoagulación con láser logra una agudeza visual normal mejorando más de 9 letras. (Tabla 9)

En relación a la mejoría de agudeza visual con respecto al tipo de edema macular se evidenció que 21 ojos presentaron edema macular clínicamente significativo, de los cuales solo 5 ojos mejoraron su agudeza visual (24%); mientras que 57 ojos presentaron edema macular clínicamente no significativo, de los cuales 38 ojos mejoraron (66.7%) y 19 ojos no mejoraron(33.3%), lo cual nos demuestra una diferencia significativa ($p<0.05$) según el tipo de edema. (Tabla 10)

IV. CONCLUSIONES

1. La mejoría de agudeza visual al año de tratamiento con bevacizumab es igual o mayor a 9 letras en el 44% de ojos y en el 56% es menor a 9 letras, por lo que no es estadísticamente significativa.
2. El grado de déficit visual mejoró en el 55% de ojos tratados con bevacizumab.
3. A mayor grado de déficit visual, la mejoría de agudeza visual es menor.
4. La fotocoagulación con láser no afecta la mejoría de agudeza visual post tratamiento con bevacizumab en pacientes con edema macular diabético.
5. El edema macular clínicamente significativo si afecta la mejoría de agudeza visual post tratamiento con bevacizumab en pacientes con edema macular diabético.

V. RECOMENDACIONES

Sería conveniente realizar un estudio multicéntrico, y por un periodo de tiempo más largo para observar si el tratamiento con bevacizumab en el edema macular diabético permite una evolución favorable en cuanto al déficit visual.

Evaluar la posibilidad de estudiar la respuesta frente a otros angiogénicos como ranibizumab o aflibercept en el edema macular clínicamente significativo.

Se podría realizar estudios con una mayor cantidad de población para determinar si la mejora de agudeza visual post tratamiento con bevacizumab varía de acuerdo al control de la diabetes mellitus, presión arterial, perfil lipídico y a los fármacos que se utilizan para su tratamiento.

Evaluar si la insuficiencia renal produce complicaciones en los pacientes con edema macular diabético.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. López-Gálvez MI, García-Campos JM. De la evidencia científica a la práctica clínica: pautas de tratamiento del edema macular diabético. Arch Soc Esp Oftalmol. 2012;87:38–45.
2. Emmett T. Cunningham Jr. PR-E. Vaughan y Asbury. 18.^a ed. 2012. 29-30 p.
3. Fernando Arévalo J. ¿Quién debe aplicar las inyecciones intravítreas? Arch Soc Esp Oftalmol. marzo de 2011;86(3):71-2.
4. González-Cortés JH. Treatment of Diabetic Macular Edema (DME): Shifting paradigms. Med Univ. octubre de 2015;17(69):243-7.
5. Pighin MS, Penniecook-Sawyers JA, Martínez-Domínguez P, Espinoza-Galaviz J, Gómez-Bastar PA, Lansingh VC. Bevacizumab, uso e indicaciones oftalmológicas para retinopatía diabética en el Instituto de la Visión, Montemorelos, Nuevo León. Rev Mex Oftalmol. 2013;87(1):25–31.
6. Muñoz de Escalona-Rojas JE, Quereda-Castañeda A, García-García O. Actualización de la retinopatía diabética para médicos de atención primaria: hacia una mejora de la medicina telemática. SEMERGEN - Med Fam. abril de 2016;42(3):172-6.
7. von-Bischhoffshausen FB, Castro FM. Guía práctica clínica de retinopatía diabética para latinoamérica. Rev Méd Oftalmólogo [Internet]. 2011

[citado 22 de junio de 2017];2011. Disponible en:

<http://v2020la.org/images/Guia%20Final%20de%20Reti%20Diab.pdf>

8. Man REK, Fenwick EK, Sabanayagam C, Li L-J, Tey CS, Soon HJT, et al. Differential Impact of Unilateral and Bilateral Classifications of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema on Vision-Related Quality of Life. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 7 de septiembre de 2016;57(11):4655.
9. del Cañizo Gómez FJ, Fernández Pérez C, Moreno Ruiz I, de Gorospe Pérez-Jáuregui C, Silveira Rodríguez B, González Losada T, et al. Microvascular complications and risk factors in patients with type 2 diabetes. *Endocrinol Nutr*. abril de 2011;58(4):163-8.
10. Vila L, Viguera J, Alemán R. Retinopatía diabética y ceguera en España. *Epidemiología y prevención*. *Endocrinol Nutr*. 2008;55(10):459–475.
11. Martínez Rubio M, Moya Moya M, Bellot Bernabé A, Belmonte Martínez J. Cribado de retinopatía diabética y teleoftalmología. *Arch Soc Esp Oftalmol*. diciembre de 2012;87(12):392-5.
12. Martínez Fernández DA. Cambios anatómicos y patológicos basados en la tomografía óptica coherente en el tratamiento del edema macular diabético con láser Nd: Yag subumbral de doble frecuencia [Internet]. Universidad Complutense de Madrid; 2013 [citado 22 de junio de 2017]. Disponible en: <http://eprints.ucm.es/21290/>
13. Wu L. Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *World J Diabetes*. 2013;4(6):290.

14. González-Cortés JH, Toledo-Negrete JJ, Butrón-Valdez K, Zapata-Elizondo V, Martínez-Gamero BO, Treviño-Cavazos EE, et al. Combined therapy in diabetic macular edema. *Med Univ.* julio de 2015;17(68):153-7.
15. Jack J. Kanski. *Oftalmología Clínica. Séptima.* 455-456 p.
16. Martínez F, Barría F, Verdaguer J. *Actualización de la Guía Clínica de Retinopatía Diabética.* 2016.
17. Arias L. Papel del factor de crecimiento del endotelio vascular en las enfermedades de la retina. 2015. 90:3-5.
18. Abrales MJ, Pareja A, Roura M. Análisis de los costes asociados al manejo y morbilidad del edema macular diabético y el edema macular secundario a oclusión venosa de la retina. *Arch Soc Esp Oftalmol.* junio de 2016;91(6):273-80.
19. Moreno-López M, Regueras A. Bevacizumab intravítreo seguido de láser focal en el edema macular diabético difuso de progresión reciente: Caso clínico. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2009;84(4):209–212.
20. Carmona-Moxica LR, Hernández-Núñez F. Revisión bibliográfica: edema macular diabético, repercusiones y tratamiento. *Rev Médica Inst Mex Seguro Soc.* 2015;53(5):600–607.
21. Shrestha GS, Kaiti R. Visual functions and disability in diabetic retinopathy patients. *J Optom.* enero de 2014;7(1):37-43.
22. Pascual CH, Josa JG, Canonge RS. Tratamiento de la retinopatía diabética. *Endocrinol Nutr.* 2008;55:92–98.

23. Pareja-Ríos A, Serrano-García M, Quijada-Fumero E, Marrero MD, Cabrera-López F, Abreu-Reyes P, et al. Revisión del protocolo para el tratamiento de la retinopatía diabética. Arch Soc Esp Oftalmol. 2009;84(2):65–74.
24. Blanco-Hernández DMR, Lima-Gómez V, García-Rubio YZ. Features associated with retinal thickness extension in diabetic macular oedema. Cir Cir Engl Ed. 2015;83(3):183–187.
25. Piñero A. Introducción. ARCH SOC ESP OFTALMOL. 2012;1-2.
26. Rangel Gálvez I. Reflexiones sobre la retinopatía diabética. 2013 [citado 16 de mayo de 2017]; Disponible en: <http://ri.uaemex.mx/handle/20.500.11799/58839>
27. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, Fraser-Bell S, Rajendram R, Quhill F, et al. A Prospective Randomized Trial of Intravitreal Bevacizumab or Laser Therapy in the Management of Diabetic Macular Edema (BOLT Study). Ophthalmology. junio de 2010;117(6):1078-1086.e2.
28. Wu L. Bevacizumab Intravítreo (Avastin®) en Retinopatía Diabética: Resultados del Grupo Panamericano de Estudio Colaborativo de Retina (PACORES). Vis Pan-Am Pan-Am J Ophthalmol. 2012;11(3):70–79.
29. Crescencio DIB, Pérez HV, Rodríguez ADM. Medidas terapéuticas en el restablecimiento de la agudeza visual en pacientes con retinopatía diabética avanzada con edema. Rev Médica Univ Veracruzana. 2014;14(1):20–26.

30. Ubago R, Navarro C, Márquez S, Molina T, Aguilar M, García J. Ranibizumab y bevacizumab en el tratamiento del edema macular diabético. 1:12-4.
31. Parada Vásquez RH, de León Ortega JE. Efecto del bevacizumab intravítreo en el edema macular diabético. 8:39-46.
32. Carrasco MA, Zas M. Cuidado ocular del paciente con diabetes: opiniones y recomendaciones de la Sociedad Argentina de Retina y Vítreo (SARyV). [citado 18 de mayo de 2017]; Disponible en: <http://oftalmologos.org.ar/oce/items/show/68>
33. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Disponible en: <http://www.bioeticanet.info/documentos/HELSINKI2000.pdf>.

VII. ANEXOS

ANEXO 01

“Año del Buen Servicio al Ciudadano”

Trujillo, 17 de octubre del 2017

Solicito: Aprobación Para Ejecución de Proyecto de Tesis

Señor
Dr. Edy Wilfredo de La Cruz Amador
Presidente
Comité de Ética en Investigación
Instituto Regional de Oftalmología
Presente. –

Es grato dirigirme a usted para hacer llegar un saludo cordial y a la vez hacer de su conocimiento que estoy realizando un proyecto de investigación titulado “**MEJORÍA DE AGUDEZA VISUAL POST INYECCIÓN INTRAVÍTREA DE BEVACIZUMAB EN EDEMA MACULAR DIABÉTICO**”, requisito para optar el **título profesional de Médico Cirujano** por la Universidad Privada Antenor Orrego. Por tal motivo, acudo a usted para solicitar aprobación del proyecto de tesis en mención. Asimismo, presento los documentos para la revisión respectiva. Esta investigación es realizada por:

Apellidos Nombres	yInstitución - Facultad	Rol	DNI/código	e-mail
Acevedo Morales César Andy	UPAO – Humana	MedicinaInvestigado r	48571042/ 97227	andy_am_9 4@hotmail. com

Agradezco su atención a la presente

Atentamente,

CÉSAR ANDY ACEVEDO MORALES

DNI. 48571042

ANEXO 02:

FICHA CLINICA DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha:

Edad: _____

Sexo : _____

Ojo	NºInyecciones de Bevacizumab	Agudeza Visual Pre Inyección	Agudeza Visual Post Inyección	Tiempo de Enf.	Fotocoagulación con láser previa o post tto	EMCS
OI						
OD						

Déficit visual Pre Tto con Bevacizumab	Déficit visual al año de Tto

Motivo de consulta:
