

**UNIVERSIDAD AUTONOMA DE NUEVO LEON**

**FACULTAD DE MEDICINA**



**EVALUACIÓN TERAPÉUTICA DEL BEVACIZUMAB, INTRAVÍTREO,  
EN EL TRATAMIENTO DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO DIFUSO**

**Por**

**KARIM MOHAMED NORIEGA**

**Como requisito parcial para obtener el Grado de  
DOCTORADO EN MEDICINA**

**A b r i l , 2 0 1 1 .**

### **Director de Tesis Doctoral**

**Dr. Med. Jesús Hernán González Cortés**

Profesor del Departamento de Oftalmología,  
Hospital Universitario, Facultad de Medicina,  
Universidad Autónoma de Nuevo León.

### **Co-Director de Tesis Doctoral**

**Dr. Med. Jesús Mohamed Hamsho**

Profesor y Jefe del Departamento de Oftalmología,  
Hospital Universitario, Facultad de Medicina,  
Universidad Autónoma de Nuevo León.

### **Miembros de la Comisión de Tesis Doctoral**

**Dr. Med. José Gerardo González González**

Profesor del Servicio de Endocrinología,  
Hospital Universitario, Facultad de Medicina,  
Universidad Autónoma de Nuevo León.

**Dr. C. Mario Alberto Garza Elizondo**

Profesor y Jefe del Servicio de Reumatología,  
Hospital Universitario, Facultad de Medicina,  
Universidad Autónoma de Nuevo León.

**Dr. C. Roberto Montes de Oca Luna**

Profesor del Departamento de Histología,  
Facultad de Medicina,  
Universidad Autónoma de Nuevo León.

### **Sustentante**

**Karim Mohamed Noriega**

**EVALUACIÓN TERAPÉUTICA DEL BEVACIZUMAB, INTRAVÍTREO,  
EN EL TRATAMIENTO DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO DIFUSO**

Aprobación de Tesis:

---

Dr. med. Jesús Hernán González Cortés  
Director de Tesis

---

Dr. med. Jesús Mohamed Hamsho  
Co-Director de Tesis

---

Dr. med. José Gerardo González González  
Miembro de la Comisión de Tesis

---

Dr. C. Mario Alberto Garza Elizondo  
Miembro de la Comisión de Tesis

---

Dr. C. Roberto Montes de Oca Luna  
Miembro de la Comisión de Tesis

---

Dr. med. Gerardo E. Muñoz Maldonado  
Subdirector de Estudios de Posgrado

## AGRADECIMIENTOS

Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a:

Dr. Med Jesús Hernán González Cortes, por motivarme a iniciar este doctorado, por sus valiosas sugerencias, interés y apoyo

Dr. Med. José Gerardo González González, por su continuo e incondicional apoyo, su paciencia, por siempre tener tiempo y por sus valiosas sugerencias, comentarios y enseñanzas que siempre fueron más haya del doctorado.

Dr. C. Mario Alberto Garza Elizondo, por sus valiosas sugerencias, interés y apoyo a lo largo de todo esta tesis doctoral.

Dr. C. Roberto Montes de Oca Luna, por sus valiosas sugerencias, interés y apoyo a lo largo de toda esta tesis doctoral.

A mi Padre, Dr. Med Jesús Mohamed Hamsho, co-director de mi tesis y jefe del departamento de oftalmología, por su amor, , por creer en mi, por sus enseñanzas, interés, paciencia, apoyo incondicional y ayuda que siempre me ha brindado las cuales me han formado para bien, han sido la diferencia y me ha hecho ser una mejor persona.

A mi Madre, por su amor, apoyo incondicional y entendimiento; por nunca dejar de motivarme a dar un paso más y por nunca dejar de creer en mi, por sus oraciones y buenas vibras y sus pláticas que hicieron la diferencia para hacerme un hombre de bien.

A mis queridos hermanos y hermana, porque la unidad y amor de nuestra familia nos da la fuerza para hacer grandes cosas y por que con su ejemplo también me motivan a ser mejor.

A mis queridos amigos y todas aquellas persona, profesores, colegas; que con su ayuda, genuino apoyo, comentarios, buenos deseos, comprensión, ánimos e interés de alguna forma u otra participaron en el inicio, desarrollo y/o culminación de este doctorado.

A Dios, por permitir que las cosas sucedan, por darnos la oportunidad y darnos rumbo, sin su ayuda y protección nada sería posible.

## **DEDICATORIA**

A Dios, a mi padre, mi madre, mis hermanos, mi hermana y a mi mismo.

Por creer en mi, por haberme apoyado, aguantado, motivado, inspirado y por no claudicar. Por haber sembrado y cultivado en mi la semilla del bien y de querer hacer cosas que trasciendan.

## TABLA DE CONTENIDOS

### CAPITULO I

1. RESUMEN .....	1
------------------	---

### CAPITULO II

2. INTRODUCCIÓN.....	2
2.1. Antecedentes.....	2
2.1.1. Generalidades sobre Diabetes Mellitus.....	2
2.1.2. Complicaciones de la Diabetes.....	4
2.2. Retinopatía Diabética.....	4
2.2.1. Epidemiología.....	5
2.2.2. Fisiopatología.....	9
2.2.3. Clasificación.....	10
2.2.4. Retinopatía Diabética No Proliferativa.....	10
2.2.5. Retinopatía Diabética Proliferativa.....	11
2.3. Edema Macular Diabético.....	13
2.3.1. Fisiopatología del Edema Macular Diabético.....	13
2.3.1.1. Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF)...	14
2.3.2. Definición del Edema Macular Diabético.....	17
2.3.3. Definición del Edema Macular Clínicamente Significativo (EMCS).....	17
2.3.4. Tomografía de Coherencia Óptica en el EMD.....	18
2.3.5. Opciones de Tratamiento para el EMD.....	21
2.3.5.1. Láser Macular.....	21
2.3.5.2. Corticosteroides Intravítreos.....	25
2.3.5.3. Vitrectomía.....	26
2.3.5.4. Antiangiogénicos.....	27
2.3.5.4.1. Pegaptanib Sódico (Macugen®).....	28
2.3.5.4.2. Ranibizumab (Lucentis®).....	29
2.3.5.4.3. Bevacizumab (Avastin®).....	31
2.3.5.4.3.1. Generalidades.....	31
2.3.5.4.3.2. Historia, DMAE y RDP.....	33
2.3.5.4.3.3. Bevacizumab en el EMD.....	36
2.3.5.4.3.4. Comparación del Bevacizumab	

	contra otras opciones terapéuticas y tratamientos combinados.....	42
2.3.5.4.3.5.	Seguridad y eventos adversos.....	46
Capítulo III		
3	IMPORTANCIA Y JUSTIFICACIÓN.....	48
Capítulo IV		
4	ORIGINALIDAD.....	50
Capítulo V		
5	HIPÓTESIS.....	52
Capítulo VI		
6.	OBJETIVOS.....	53
6.1	Objetivo general.....	53
6.2	Objetivos particulares.....	53
Capítulo VII		
7.	SUJETOS Y MÉTODOS.....	54
7.1	Recursos Biológicos.....	54
7.1.1	Criterios de inclusión de los pacientes.....	55
7.1.2	Criterios de Exclusión de los pacientes.....	55
7.1.3	Tratamiento.....	55
7.1.3.1	Inyección intravítrea de Bevacizumab.....	55
7.1.3.2	Criterios de re-tratamiento (re-inyección).....	56
7.1.3.3	Tratamiento adjunto con láser macular.....	57
7.2	Recursos Materiales.....	57
7.2.1	Área de trabajo.....	57
7.2.2	Métodos de evaluación.....	57
7.2.2.1	Agudeza visual (Mejor agudeza visual corregida [MAVC]).....	57
7.2.2.2	Edema macular (Grosor macular central [GMC]).....	58
7.2.2.3	Fuga de líquido vascular (fuga) en angiografía fluoresceínica (AF) retiniana.....	58
7.2.2.4	Inspección de fondo de ojo bajo midriasis.....	59
7.2.2.5	Presión intraocular (TIO).....	59
7.2.2.6	Eventos Adversos Intraoculares.....	59
7.3	Recursos financieros.....	60

7.4 Recursos metodológicos.....	60
7.4.1 Tipo de investigación.....	60
7.4.2 Duración del estudio.....	60
7.4.3 Tamaño de la muestra.....	61
7.4.4 Análisis de datos (Análisis de variables).....	61
7.4.4.1 Información demográfica.....	61
7.4.4.2 Agudeza visual (Mejor agudeza visual corregida [MAVC]).....	62
7.4.4.3 Edema macular (Grosor macular central [GMC]).....	62
7.4.4.4 Fuga de líquido vascular (fuga) en angiografía fluoresceínica (AF) retiniana.....	63
7.4.4.5 Presión intraocular (TIO).....	63
7.4.4.6 Eventos adversos intraoculares.....	64
7.4.4.7 Revisión de la literatura.....	64
7.5 Análisis estadístico.....	65
7.6 Descripción del diseño.....	66
7.6.1 Criterios de éxito.....	67
7.6.2 Criterio de fracaso.....	68
7.7 Descripción de actividades.....	69

## Capítulo VIII

8. RESULTADOS.....	71
8.1. Población de estudio.....	71
8.1.1. Antecedentes patológicos relevantes.....	72
8.2 Evaluación de la eficacia.....	74
8.2.1 Mejor agudeza visual corregida (MAVC).....	74
8.2.2 Grosor macular central (GMC).....	76
8.2.3 Fuga de Líquido Vascular (FLV).....	79
8.2.4 Tratamientos y re-tratamientos.....	79
8.2.5 Correlación entre las variables de eficacia.....	81
8.3 Evaluación de la Seguridad.....	82
8.3.1 Presión Intraocular (TIO).....	82
8.3.2 Eventos adversos (EA).....	84

## Capítulo IX

9. DISCUSIONES.....	85
9.1 Evaluación de la eficacia.....	86
9.2 Evaluación de Seguridad.....	92



Capítulo X	
10. CONCLUSIONES Y PLANES FUTUROS.....	93
Capítulo XI	
11. BIBLIOGRAFÍA.....	95
Capitulo XII	
12. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO.....	102

## LISTA DE TABLAS

Tabla	Página
1. Resumen de algunos artículos relacionados con el bevacizumab intravítreo y el edema macular diabético . . . . .	41
2. Descripción del Diseño . . . . .	67
3. Descripción de Actividades . . . . .	70
4. Demográficos 1 . . . . .	71
5. Edad. . . . .	71
6. Población de estudio: características clínicas . . . . .	73
7. Años con diabetes . . . . .	73
8. Cambios en el MAVC . . . . .	76
9. Proporción de casos con mejoría, estabilidad o deterioro en la MAVC. . . . .	76
10. Cambios en el GMC . . . . .	78
11. Proporción de casos con mejoría, estabilidad o deterioro del GMC. . . . .	78
12. Proporción de casos con mejoría, estabilidad o deterioro de la FLV . . . . .	79
13. Inyecciones y re-inyecciones . . . . .	80
14. Presión intraocular (TIO) mmHg . . . . .	83
15. Variación en la Presión Intraocular (TIO) . . . . .	84

## LISTA DE ABREVIATURAS

Abreviatura	Significado
AO	Ambos Ojos
AV	Agudeza visual
BHR	Barrera hematorretiniana
CDC	Centro de control de enfermedades (Centers disease control)
DE	Desviación Estándar
DM	Diabetes Mellitus
DMAE	Degeneración macular asociada a la edad
DRS	Estudio sobre la retinopatía diabética (de sus siglas en ingles Diabetic Retinopathy Study)
EA	Evento(s) Adverso(s)
EM-ISQ	Edema macular isquémico
EMCS	Edema macular clínicamente significativo
EMCS-IC	Edema macular clínicamente significativo con involucro central
EMD	Edema macular diabético
EMQ	Edema macular quístico
EPR	Epitelio pigmentado de la retina
ETDRS	Estudio del tratamiento temprano de la retinopatía diabética (Early treatment diabetic retinopathy study)
EUA	Estados Unidos de America
FA	Fluorangiografía de retina, angiografía fluoresceínica o angiografía retiniana
FCFb	Factor de crecimiento de fibroblastos básico
Fem	Femenino

FLV	Fuga de líquido vascular observado en angiografía
fuga	Fuga de líquido vascular observado en angiografía
GMC	Grosor macular central
HAS	Hipertensión arterial sistémica
HSC	Hemorragia subconjuntival
HTIO	Hipertensión intraocular
HV	Hemovítreo
IDF	Federación internacional de diabetes ( de sus siglas en ingles International Diabetes Federation)
IRMAS	Anomalías microvasculares intrarretinianas (intraretineal microvascular anomalies)
LogMAR	Logaritmo del ángulo mínimo de resolución
Masc	Masculino
MAVC	Mejor agudeza visual corregida
NVC	Neovascularización coroidea
OCT	Tomografía de coherencia óptica (Optical coherence tomography)
OD	Ojo Derecho
OI	Ojo Izquierdo
OMS	Organización Mundial de la Salud
PFC	Panfotocoagulación retiniana
px	Pacientes
RDnP	Retinopatía diabética no proliferativa
RDP	Retinopatía diabética proliferativa
RDVP	Retinopatía diabética vítreo-proliferativa
RPD	Retinopatía diabética

TFD	Terapia fotodinámica
TIO	Presión intraocular (de tensión intraocular)
VAS	Puntaje de agudeza visual (Visual acuity score) o conteo de letras identificadas
VEGF	Factor de crecimiento endotelial vascular (vascular endothelial growth factor)
WESDR	Estudio epidemiológico de Wisconsin sobre la retinopatía diabética (de sus siglas en inglés)

### **Ubicación del Trabajo**

Departamento de Oftalmología del Hospital Universitario “José Eleuterio González” de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León.

### **Fecha de Inicio y de Terminación**

De Enero del 2009 a Abril del 2011.

# CAPÍTULO I

## 1. RESUMEN

Karim Mohamed Noriega

Fecha de Obtención de Grado:  
Abril, 2011

Universidad Autónoma de Nuevo León

Facultad de Medicina

**Título del Estudio:** Evaluación terapéutica del Bevacizumab, intravítreo, en el tratamiento del edema macular diabético difuso.

Número de páginas: 102

Candidato para el grado de  
Doctorado en Medicina

**Área de Estudio:** Ciencias de la Salud, Oftalmología

- **Propósito, Objetivo y Método del Estudio:** La diabetes es un problema de salud en México, el edema macular diabético (EMD) es la principal causa de pérdida visual; el tratamiento de elección, el láser macular así como las opciones terapéuticas actuales brindan resultados limitados y no están exentos de eventos adversos. Este estudio prospectivo evalúa el efecto terapéutico del Bevacizumab (Avastin®) intravítreo en el EMD difuso. Se evalúa el cambio en la mejor agudeza visual corregida (MAVC), grosor macular central (GMC), fuga de líquido vascular (FLV) y presión intraocular (TIO) a 6 meses después del tratamiento con dosis única y posibilidad de re-inyección si cumple criterios y con opción de rescate con láser macular.
- **Resultados:** Se incluyeron 74 ojos de 57 pacientes. La MAVC logró una ganancia media de 6.5 letras, estabilidad o mejoría en el 92.54% y mejoría en el 47.76% de los casos a los 6 meses. El GMC disminuyó una media de 72  $\mu\text{m}$ , con mejoría o estabilidad en el 95.08% y con mejoría en el 63.93% de los casos a los 6 meses. Con mejoría clínica y estadística significativa desde el primer mes y que se mantuvo así hasta por lo menos los 6 meses del estudio tanto en MAVC como para GMC. Lo anterior con poca cantidad de re-inyecciones; (media de 1.49). Sin modificaciones significativas en la TIO y sin EA significativos.
- **Conclusiones y Contribuciones:** El bevacizumab intravítreo es efectivo y seguro al mejorar la MAVC y disminuir el GMC y la FLV de pacientes con EMD difuso, sin eventos adversos. Aparentemente más efectivo a lo publicado con láser macular, similar a la triamcinolona y de mucho menor costo que los otros antiangiogénicos. Debe ser considerada una herramienta terapéutica valiosa para el manejo del EMD difuso.

---

Dr. med. Jesús H. González Cortés  
Profesor del Departamento de Oftalmología,  
Hospital Universitario, Facultad de Medicina,  
U.A.N.L.  
Director de la Tesis

---

Dr. med. Jesús Mohamed Hamsho  
Profesor y Jefe del Departamento  
de Oftalmología, Hospital Universitario,  
Facultad de Medicina, U.A.N.L.  
Co-Director de Tesis

## **CAPÍTULO II**

### **2. INTRODUCCIÓN**

#### **2.1 Antecedentes**

##### **2.1.1 Generalidades sobre Diabetes Mellitus**

El término diabetes mellitus, generalmente llamado simplemente diabetes, según la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS) se refiere a un trastorno metabólico crónico degenerativo de etiologías múltiples en el que influyen factores hereditarios y ambientales caracterizado por hiperglucemia crónica, es decir niveles altos de glucosa en sangre, con alteración en el metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas; que se produce cuando el páncreas es incapaz de producir suficiente insulina como para prevenir el desarrollo de hiperglucemia. Puede ser causada por poca producción de insulina en el páncreas, por resistencia a los efectos de la insulina en el cuerpo o por ambos<sup>(1, 2)</sup>.

En términos generales podemos dividirla en tres tipos diferentes. En la diabetes tipo 1 hay una pérdida de las células productoras de insulina, las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas, lo que lleva a un estado de



deficiencia de insulina. En la mayor parte de los casos la pérdida de las células beta se debe a un ataque autoinmune producido por linfocitos T<sup>(2)</sup>. Generalmente se diagnostica en la infancia, pero algunos pacientes son diagnosticados cuando tienen más de 20 años; el tratamiento es con inyecciones de insulina. En la diabetes tipo 2, que corresponde a la mayoría de todos los casos de diabetes, tienen una deficiencia relativa de insulina, en donde el principal problema metabólico es la resistencia a la insulina, es decir, los receptores de insulina distribuidos en el cuerpo no responden de forma adecuada a la insulina porque son relativamente resistentes a ella. Además el páncreas no produce suficiente insulina para mantener los niveles de glucemia normales. Generalmente se presenta en la edad adulta, en personas sedentarias, con obesidad o con porcentajes elevados de grasa distribuidos en la región abdominal. Muchas personas con este tipo de diabetes, incluso no saben que la tienen, a pesar de ser una enfermedad grave. Este tipo de diabetes se está volviendo más común debido al creciente número de personas mayores, 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, que consiste en la presencia de altos niveles de glucemia que se desarrolla en cualquier momento durante el embarazo en una mujer que no tiene diabetes<sup>(1)</sup>.

Existen muchos factores de riesgo para esta enfermedad, como son, un progenitor o hermanos con diabetes, obesidad, edad mayor a 45 años, algunos grupos étnicos (particularmente afroamericanos, nativos americanos, asiáticos, isleños del pacífico e hispanoamericanos), diabetes gestacional o parto de un

bebé con un peso mayor a 4 Kg. (9 libras), nivel alto de colesterol en la sangre, sedentarismo, deterioro previo de la tolerancia a la glucosa<sup>(3, 4)</sup>.

### **2.1.2 Complicaciones de la Diabetes**

Existen dos tipos de complicaciones diabéticas, las agudas o de emergencia y las crónicas o de largo plazo. Las complicaciones agudas son principalmente, el coma hiperosmolar hiperglucémico y la cetoacidosis diabética. Las principales complicaciones a largo plazo son, la retinopatía diabética, la nefropatía diabética, la neuropatía diabética, la enfermedad coronaria, la enfermedad vascular periférica, la hiperlipidemia, la hipertensión y la aterosclerosis.

## **2.2 Retinopatía Diabética**

La Retinopatía Diabética (RPD) es la principal manifestación del compromiso ocular en los pacientes diabéticos. Es un problema de salud pública de gran magnitud tanto en México como en el mundo, es una de las principales causas de ceguera en adultos en el mundo<sup>(4, 5)</sup>. Durante muchos años

los pacientes diabéticos estuvieron condenados irremediablemente a la ceguera. En 1967 Duke Elder describió a la Retinopatía Diabética como una enfermedad “no prevenible” y “relativamente intratable”. Recién en la década de los setenta se iniciaron los que serían los precursores de los tratamientos actuales: la fotocoagulación con láser de Argón y la vitrectomía por pars plana. 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 Retinopatía Diabética, lo cual ha permitido mejorar de forma sustancial el pronóstico de esta enfermedad.

### **2.2.1 Epidemiología**

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que existen más de 150 millones de pacientes diabéticos en el mundo y más de 15 millones en los Estados Unidos (EUA); de los cuales solo la mitad están diagnosticados<sup>(3)</sup>. A su vez el Centro de Control de enfermedades (CDC) estima que 18.2 millones de personas en EUA tienen diabetes mellitus (DM), de los cuales el 90% es tipo 2<sup>(3, 4)</sup>. Sin embargo la Federación internacional de diabetes (IDF) indica una mayor prevalencia y es de 246 millones de casos en el mundo y hasta la mitad de los casos no sabe que la tiene<sup>(6)</sup>. También indica que en EUA del 25-33% de los

hispano-americanos o latinos mayores de 40 años tienen diabetes y el 18% de los mayores de 40 años en el caso de blancos no hispanos. Los México-estadounidenses tienen 1.9 veces mayor riesgo de tener diabetes que los caucásicos no latinos<sup>(6)</sup>.

México es el décimo país con mayor prevalencia de diabetes en el mundo. Para el año 2007 había alrededor de 6.1 millones de casos de diabetes en la población entre 20 y 79 años lo que equivale a una prevalencia del 10.6% en dicha población. En la frontera norte de México la prevalencia es del 15%<sup>(6)</sup>.

La incidencia de ceguera es 25 veces superior en personas con diabetes de lo que lo es en la población general<sup>(6)</sup>. La retinopatía diabética es la principal causa de pérdida visual en adultos en edad laboral (entre 20 y 65 años de edad) en países industrializados<sup>(6, 7, 8)</sup>. Es la principal causa de nuevos casos de ceguera legal entre los estadounidenses con edades entre los 20 y 74 años<sup>(4, 9, 10)</sup>. En ese país causa entre 12,000 y 24,000 casos nuevos de ceguera al año<sup>(4)</sup> representa el 8% de la totalidad de los casos de ceguera legal y el 12% de los casos nuevos de ceguera<sup>(3)</sup>. El 3.6% de los diabéticos tipo 1 y el 1.6% de los diabéticos tipo 2 son legalmente ciegos<sup>(10, 11, 12)</sup>.

En México la retinopatía diabética es la primera causa de ceguera adquirida en edad productiva y el 5% de los diabéticos en México tienen ceguera<sup>(6)</sup>.

La retinopatía diabética es una complicación común de la diabetes Tipo 1 y Tipo 2, pero también se puede presentar en mujeres con diabetes gestacional. El 25% de la población diabética padece algún grado de retinopatía y el 5% la

padece en un grado avanzado<sup>(11, 12)</sup>. Se estima que la retinopatía diabética afecta a más de 2.5 millones de personas en el mundo, con una prevalencia para la diabetes tipo 1 que va del 10.8% al 79.0% y para la tipo 2 va del 10.1% al 65.4%<sup>(6)</sup>.

La edad, la raza, los años con el diagnóstico de diabetes, el tipo de diabetes y el país inciden significativamente en la prevalencia y severidad de la retinopatía diabética<sup>(3, 4, 6)</sup>.

Los porcentajes de prevalencia de diabetes varían también entre los diferentes autores. En México, la prevalencia de retinopatía diabética en diabetes tipo 2 va del 23.1% al 49.5% de la población<sup>(6)</sup>. En EUA afecta a más del 2.5% de la población<sup>(3, 13)</sup>, la prevalencia va del 68.4% al 79% en la diabetes tipo 1 y del 16.7% al 55% en la tipo 2<sup>(6)</sup>. Es más frecuente y más severa en afroamericanos y México-Americanos que en blancos no hispanos con diabetes tipo 2 en los Estados Unidos<sup>(3, 14)</sup>. La prevalencia en México-Americanos es del 33.4%, en negros no hispanos del 26.5% y en blancos no hispanos 18.2%<sup>(6)</sup>. Afecta a más de 5.3 millones de estadounidenses mayores de 18 años y a más de 4.1 millones de personas mayores de 40 años<sup>(3, 13)</sup>.

A los 15 años del diagnóstico de diabetes tres cuartas partes de las personas tendrán al grado de retinopatía diabética<sup>(15)</sup>.

En la diabetes tipo 1 a los 20 años de evolución prácticamente todos tendrán algún grado de retinopatía diabética y en el caso de la diabetes tipo 2 alrededor del 60% la tendrá<sup>(3, 10)</sup>,

Según el Estudio epidemiológico de Wisconsin sobre la retinopatía diabética (WESDR); en el caso de la diabetes tipo 1, puede existir involucro ocular tan pronto como a los 3 años después del diagnóstico pero es poco frecuente (8%); a los 5 años el 25%; 60% a los 10 años y 80% a los 15 años. Después de 15 años con el diagnóstico alrededor del 28% tienen RDP y 15% tiene edema macular diabético (EMD); para los 20 años con el diagnóstico la prevalencia de cualquier tipo de RPD es alrededor del 98%<sup>(3, 10, 11, 12)</sup> a los 25 años la prevalencia de edema macular diabético es del 28%<sup>(16)</sup>.

En el caso de la diabetes tipo 2, hasta el 15% de los pacientes presentan algún grado de RPD al momento del diagnóstico, e incluso en algunos casos este es el primer signo de diabetes; a los 15 años del diagnóstico el 25% de los que usa insulina y el 14% de los que no usa insulina tendrá (edema macular clínicamente significativo) EMCS; a los 20 años con el diagnóstico el 50-80% tiene algún grado de RPD y el 10-30% tiene retinopatía diabética proliferativa (RDP)<sup>(3, 11, 12, 17)</sup>.

El edema macular diabético es la causa más común de disminución de la visión en los pacientes diabéticos<sup>(6, 9, 18)</sup>, está presente en el 9% de los pacientes diabéticos<sup>(15)</sup>, afecta aproximadamente al 29% de los pacientes con diabetes de 20 años o más de duración<sup>(9, 19)</sup>. La OMS estima que sin tratamiento el 25-30% de los pacientes diabéticos desarrollará EMCS, pero si se de tratamiento se puede reducir este riesgo un 50%<sup>(3, 9)</sup>. La prevalencia del EMCS es de alrededor del 38% en pacientes con RDnP moderada o severa y del 71% en pacientes con RDP<sup>(18)</sup>.

### 2.2.2 Fisiopatología

Las alteraciones de la retinopatía diabética se producen por daño microangiopático. La causa exacta de esta microangiopatía no está esclarecida del todo, sin embargo, la teoría más aceptada menciona que la hiperglucemia produce alteraciones del metabolismo intracelular que llevan, como resultado, a un aumento del sorbitol, lo que produce el engrosamiento de la membrana basal endotelial y la pérdida de los pericitos, los cuales son células que envuelven a los capilares de la retina, proporcionándoles soporte y actuando como parte de la barrera hematorretiniana. La pérdida de pericitos produce, a su vez, dos secuencias de eventos paralelos:

a) Alteración de la barrera hematorretiniana, que produce filtración de suero al espacio extravascular, denominándosele a esto edema de retina. Esta filtración de suero contiene lípidos que pueden depositarse en el espacio intercelular formando lo que se conoce como exudados duros.

b) Formación de microaneurismas por debilidad estructural de la pared de los capilares de la retina, y las subsecuentes trombosis intracapilar, obstrucción y cierre capilar secundarios a la activación de la cascada de la coagulación que sucede por la turbulencia producida dentro de los microaneurismas; lo que produce isquemia retiniana y micro infartos de la capa de fibras nerviosas que se observan como exudados blandos en la retina. Todo lo anterior libera factores pro-angiogénicos, entre ellos el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento de fibroblastos básico

(FCFb), que promueven la formación de neovascularización, hemorragias, edema macular, desprendimiento de retina seroso y/o traccional, glaucoma neovascular y por último, ceguera irreversible.

### **2.2.3 Clasificación**

De acuerdo al ETDRS la retinopatía diabética (RD) se puede clasificar en una etapa temprana o retinopatía diabética no proliferativa (RDnP) y una más avanzada o retinopatía diabética proliferativa (RDP). La RDnP se subdivide a su vez en leve, moderada, severa y muy severa. La RD se subdivide en temprana, de alto riesgo y avanzada. El edema macular diabético (EMD) es un evento que puede suceder en cualquier momento de la progresión de la RD<sup>(20, 21)</sup>.

### **2.2.4 Retinopatía Diabética No Proliferativa**

Los cambios que se producen en la RDnP están limitados a la retina. Los elementos característicos que se pueden apreciar en el examen oftalmoscópico comprenden microaneurismas, hemorragias intrarretinianas en flama y puntiformes, edema de retina, exudados duros, dilataciones venosas que pueden adoptar la forma de arrosamientos venosos, anomalías microvasculares intrarretinianas (IRMAS, por sus siglas en ingles), exudados



blandos, anormalidades arteriolares y áreas de cierre capilar<sup>(21)</sup>. Estas alteraciones pueden ser observadas durante una exploración de fondo de ojo con oftalmoscopia directa o indirecta.

No detallaremos las características oftalmoscopias específicas de cada una de las subdivisiones de la RDNP. Sin embargo, basta decir que a mayor número de hemorragias intrarretinianas, aparición de dilataciones venosas o de anormalidades microvasculares intrarretinianas, la RDNP aumenta en su severidad y empeora en su pronóstico.

Según el ETDRS, los pacientes con RDNP severa tienen un 15% de posibilidades de progresar a RDP de alto riesgo en un año y los que padecen RDNP muy severa tienen un 45% de posibilidades de progresar a RDP de alto riesgo en un año<sup>(22)</sup>.

### **2.2.5 Retinopatía Diabética Proliferativa**

La isquemia progresiva que se produce en la retinopatía diabética, debido al cierre capilar, tiene como consecuencia la liberación y activación de factores pro-angiogénicos y la subsecuente formación de neovasos, los cuales junto con la cama de tejido fibroso que los acompaña, proliferan más allá de la retina, sobre ella y hacia la cavidad vítrea. La aparición de estos neovasos es lo que define a la retinopatía diabética proliferativa<sup>(21)</sup>. Los neovasos se observan con mayor frecuencia en el nervio óptico o cerca de ese y cercanos a las arcadas

vasculares, pero se pueden encontrar en cualquier parte del fondo de ojo. Es posible ver los neovasos mediante oftalmoscopia directa o indirecta.

La progresión de la neovascularización aumenta el riesgo de hemorragias prerretinianas y hemovítreos. En etapas más avanzadas esta proliferación fibrovascular que se ha anclado en el humor vítreo puede traccionar la retina produciendo desprendimiento de retina traccional o romper la retina periférica en los puntos de adherencia al vítreo, es decir un desgarro periférico de la retina con el subsecuente desprendimiento de retina regmatógeno. También pueden producirse desprendimientos de retina combinados en donde coexisten ambos mecanismos. La presencia de un desprendimiento de retina crónico en un paciente con RDP es un factor de riesgo para la formación de neovasos en el iris (rubeosis iridis) y glaucoma neovascular secundario, cuyo pronóstico es muy sombrío<sup>(21)</sup>.

La RDP evoluciona en tres etapas de menor a mayor severidad: temprana, de alto riesgo y avanzada. Esto está dado por 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.

## **2.3 Edema Macular Diabético**

### **2.3.1 Fisiopatología del Edema Macular Diabético**

El edema de retina que compromete la mácula es una consecuencia importante de la alteración de la permeabilidad vascular que ocurre en la retinopatía diabética, se conoce como edema macular diabético y se caracteriza por el acumulo de liquido intersticial, aumento en el grosor macular y la subsecuente alteración anatómica estructural de la zona central de la retina responsable de la visión de alta resolución, que es la mácula<sup>(3, 9)</sup>. Se puede producir pérdida de visión por la presencia de edema macular tanto en la RDnP como en la RDP.

El EMD se produce a partir del daño en la barrera hematorretiniana (BHR) que da lugar tanto a la acumulación de fluidos como de macromoléculas en la retina. La BHR posee componentes retinianos internos y externos: las uniones estrechas del endotelio vascular retiniano se denominan BHR interna, y las uniones estrechas del epitelio pigmentario retiniano (EPR) se denominan a su vez BHR externa.

El EPR también participa muy activamente en el transporte de fluidos hacia afuera de la retina, con un flujo neto de salida de fluidos que contribuye a que no se desprenda la retina neurosensorial. Si bien en teoría la ruptura tanto de la BHR interna como externa o la disfunción del EPR podrían provocar edema macular, en el caso de EMD la mayor parte de la evidencia clínica que surge de las

angiografías con fluoresceína de sodio (AF) apunta al compromiso de la BHR interna como la mayor responsable<sup>(23)</sup>. Una vez que la BHR se ve comprometida, el grado de inflamación retiniana queda determinado por la Ley de Starling, que describe el movimiento del flujo como la resultante del equilibrio entre las presiones hidrostáticas y oncóticas en tejidos y compartimientos intravasculares.

En el EMD el deterioro en la BHR interna puede ocurrir de dos formas; focal o difusa. Cuando sucede de la primera forma se le llama EMD focal y la filtración o fuga localizada de plasma y macromoléculas como lipoproteínas plasmáticas puede surgir de uno o varios microaneurismas y frecuentemente se producen exudados duros. Cuando sucede de la segunda manera se le llama EMD difuso y la filtración difusa surge de las paredes capilares en un área extensa de incompetencia de la BHR interna, a menudo distribuida en forma dispersa en el área macular, dando una imagen de filtración difusa, que no permite individualizar el o los orígenes de la filtración y se asocia a menudo con la formación de espacios quísticos intrarretinianos a nivel de la mácula<sup>(3, 9, 18)</sup>.

Por otro lado, el cierre de capilares retinianos en esta misma área, puede producir isquemia macular, lo que se conoce como maculopatía isquémica, la que también produce pérdida de visión y de peor pronóstico. En algunos casos, pueden presentarse simultáneamente el edema macular y la maculopatía isquémica.

### **2.3.1.1 Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF)**

El VEGF es el principal angiogénico en el cuerpo humano, tanto en procesos normales como patológicos, es un péptido que tiene por lo menos 6 isoformas conocidas, la más abundante en la mayoría de los tejidos humanos es la isoforma VEGF-165. La más importante a nivel ocular por ser responsable de la neovascularización patológica ocular y de la permeabilidad vascular también es la isoforma VEGF165, su gen se ubica en el cromosoma 6p21 y ejerce sus efectos al unirse a dos receptores de membrana disponibles, VEGFR-1 y VEGFR-2, siendo el último el que se encuentra involucrado en la mayoría de las funciones pro- angiogénicas<sup>(24, 25)</sup>. Es producido por diferentes líneas celulares, entre ellas cabe mencionar el músculo liso vascular, diferentes células tumorales, macrófagos, células epiteliales de diferentes tejidos y el epitelio pigmentado de la retina. En este último tejido se sabe que se aumenta la expresión del VEGF en condiciones de hiperglucemia y en condiciones de hipoxia<sup>(26)</sup>. Las células endoteliales son su blanco principal, pero también lo es el epitelio pigmentado de la retina. El VEGF es un inductor de mitosis específico para las células endoteliales y un inductor angiogénico<sup>(24)</sup>. Para promover el crecimiento vascular endotelial de arterias, venas y linfáticos se induce en las células endoteliales su migración y proliferación para así formar nuevas estructuras similares a capilares; previene la apoptosis endotelial producida por la falta de nutrientes e hipoxia y promueve el aumento de la permeabilidad vascular que induce la formación de fenestraciones endoteliales en algunas redes vasculares. También produce la salida de trasudado y participa en los procesos inflamatorios<sup>(24, 25)</sup>.

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<sup>(25)</sup>. En la neovascularización retiniana intervienen varias citocinas y el VEGF es el más importante; juega un papel central en el desarrollo de la RPD y el EMCS participando en la angiogénesis y en el aumento de la permeabilidad vascular que se encuentra en estas enfermedades. Produce edema de retina y acumulación de líquido subretiniano, proliferación de neovasos y hemorragias. En la RDP el hemovítreo y los sangrados submaculares son perpetuados debido a continuos resangrados a partir de los neovasos anormales. Sin embargo no hay que olvidar que su participación en los procesos angiogénicos normales también es crucial<sup>(8, 25, 24, 27)</sup>.

El VEGF se ha identificado en las membranas neovasculares, en la cámara anterior y en el vítreo de los pacientes con RDP y sus niveles intraoculares se han correlacionado con la severidad de la neovascularización de la RPD. El aumento de los niveles del VEGF en el vítreo es el resultado de la isquemia retiniana producida por la oclusión de la microvasculatura que presentan los pacientes con retinopatía diabética y este aumento en el VEGF produce un aumento de la perfusión vascular, detectable como edema macular y zonas de fuga en las AF<sup>(25, 28, 29, 30)</sup>. Lo anterior se pudo comprobar en el laboratorio cuando introdujeron VEGF en el vítreo de primates sanos y obtuvieron como resultado cambios en la retina similares a los observados en pacientes con retinopatía diabética<sup>(29, 30, 31)</sup>.

### **2.3.2 Definición del Edema Macular Diabético**

El EMD se define como un engrosamiento de la retina que se encuentra dentro del equivalente a un diámetro de dos discos del centro de la mácula (3,000µm aproximadamente)<sup>(3, 9)</sup>. Cuando el EMD compromete directamente el centro de la mácula, la fovea, o se está en riesgo elevado de hacerlo por que la zona de edema macular se encuentra dentro de una distancia de un diámetro de disco de la fovea (1500µm aproximadamente) se considera que existe EMCS; cuando está más lejos implica un riesgo bajo para presentar disminución de la agudeza visual y se considera sin significancia clínica<sup>(20)</sup>. Cuando el EMCS compromete el centro de la fovea se denomina EMCS difuso o con involucro central (EMCS-IC) y cuando no es así se denomina EMCS focal o local <sup>(32)</sup> clasificación que puede realizarse fácilmente con ayuda de estudios como la tomografía de coherencia óptica (OCT) y/o fluorangiografía de retina (FA).

### **2.3.3 Definición del Edema Macular Clínicamente Significativo (EMCS)**

El EMCS es un tipo de edema macular específico de la retinopatía diabética; se define, según el ETDRS, como cualquiera de las siguientes tres opciones:

1. Engrosamiento de la retina dentro de un radio de 500µm del centro de la fovea.
2. Exudados duros dentro de un radio de 500µm del centro de la fovea pero con engrosamiento retiniano adyacente.

3. Engrosamiento retiniano en cualquier ubicación pero que mida al menos un diámetro de disco (1500µm aprox.) y que la parte más cercana a la fovea se encuentre por lo menos a un diámetro de disco del centro de la fovea<sup>(3, 20)</sup>.

Debido a que el diagnóstico de EMD y de EMCS es eminentemente clínico, es esencial el uso de lentes especiales que permiten la evaluación estereoscópica de la retina como es el lente de contacto de Ruby. Sin embargo existen dos estudios diagnósticos auxiliares que son muy útiles. La fluorangiografía de retina (FA) es uno de ellos y nos permite apreciar la vasculatura retiniana, su integridad o falta de ella y la fuga de medio de contraste a través de zonas dañadas de la vasculatura, como sucede en la retinopatía diabética y el EMCS. Dependiendo del patrón de filtración el edema macular se puede dividir en focal (local) o difuso (central), siendo el primero cuando la fuga no compromete la fovea y solo sucede en áreas específicas y en el patrón difuso es cuando compromete la fovea y hay una área mayor y generalizada de fuga.

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es el segundo estudio y realiza cortes ópticos de la mácula donde podemos ver y determinar cuantitativamente la cantidad de edema macular así como la evolución de la enfermedad; más adelante explicaremos como funciona.

#### **2.3.4 Tomografía de Coherencia Óptica en el EMD**



La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una técnica de imagen tomográfica óptica, no invasiva e interferométrica, que ofrece una penetración milimétrica a los tejidos (aproximadamente 2-3 mm) con resolución axial y lateral de escala micrométrica; ideado primero en 1991 por Huang y otros. La OCT se ha convertido en una prominente técnica biomédica de imagen de tejidos particularmente adecuada a las aplicaciones oftalmológicas y otras imágenes de tejidos que requieren resolución micrométrica y profundidad de penetración milimétrica

La OCT está basada en la interferometría de baja coherencia. En la interferometría convencional con la longitud de coherencia larga (interferometría láser), la interferencia de la luz ocurre sobre una distancia de metros. En la OCT, esta interferencia es acortada a una distancia de micrómetros gracias al uso de fuentes de luz de banda ancha (fuentes que pueden emitir luz sobre una amplia gama de frecuencias). La luz con ancho de banda amplio puede ser generada usando diodos superluminiscentes (LEDs superbrillantes) o láser con pulsos extremadamente cortos (láser de femtosegundo). La luz blanca es también una fuente de banda ancha con energías más bajas.

La luz en un sistema de OCT es dividida en dos rayos; un rayo de muestra (conteniendo el objeto de interés) y un rayo de referencia (usualmente un espejo). La combinación de la luz reflejada del rayo de muestra y la luz del rayo de la referencia da lugar a un patrón de interferencia, pero solamente si la luz de ambos rayos ha viajado la "misma" distancia óptica ("misma" significando una diferencia de menos que una longitud de coherencia). Explorando el espejo en el rayo de

referencia, puede ser obtenido un perfil de reflectividad de la muestra (éste es dominio de tiempo de OCT). Las áreas de la muestra que reflejan de vuelta mucha luz crearán mayor interferencia que las áreas que no lo hacen. Cualquier luz que esté fuera de la corta longitud de coherencia no interferirá. Este perfil de reflectividad, llamado A-scan, contiene información sobre las dimensiones y la localización espaciales de estructuras dentro del objeto de interés. Un tomógrafo de corte transversal (B-scan) puede ser alcanzado al combinar lateralmente una serie de éstas exploraciones de profundidad axial (A-scan). Dependiendo del motor de imagen usado, es posible la imagen de cara (C-scan) a una profundidad adquirida.

En oftalmología, está es una herramienta diagnostica muy útil, específicamente, la OCT de mácula, nos permite obtener imágenes de cortes transversales similares a cortes histológicos de la retina pero in-vivo, con una resolución axial de  $10\mu\text{m}$  o menos según el equipo utilizado y con capacidad para realizar un análisis cuantitativo del grosor retiniano y poder evaluar cada una de las capas de la retina y el epitelio pigmentado de la retina y coriocapilaris. Se pueden identificar diferentes cambios maculares, desde acumulación de líquido subretiniano o intrarretiniano, edema difuso, trabeculado o quístico, desprendimiento seroso de la retina, tracción de la hialoides posterior y patrones mixtos. Es ampliamente utilizado en la práctica diaria oftalmológica para evaluar y medir de forma cuantitativa el grosor macular. El estándar de oro para realizar OCT macular es el Stratus OCT de Carl Zeiss; de las múltiples mediciones que se pueden hacer tenemos la medición del grosor macular central (GMC) el cual mide

el grosor macular del primer milímetro de diámetro central. Se considera como valor promedio normal del grosor macular central (GMC) de  $170\pm 20\mu\text{m}$ , valor limítrofe  $190\text{-}230\mu\text{m}$  y edema cuando es mayor de  $230\mu\text{m}$ . Se ha demostrado una correlación moderada entre el grosor macular y la agudeza visual<sup>(3, 9, 33, 34, 35)</sup>.

### **2.3.5 Opciones de Tratamiento para el EMD**

Existen múltiples publicaciones sobre las opciones terapéuticas del EMD difuso y tanto el tratamiento estándar como las nuevas opciones distan de ser óptimos ya que su objetivo no es mejorar la visión sino disminuir el riesgo de pérdida visual. Las opciones actuales aprobadas para tratar de disminuir el riesgo de pérdida de la agudeza visual por EMD son fotocoagulación láser<sup>(20)</sup>, control intensivo de la glicemia<sup>(36)</sup> y control de la presión arterial<sup>(37)</sup>. Si bien la fotocoagulación focal o en rejilla con láser ocupa un lugar importante y es considerado el tratamiento de primera línea y el único aceptado para el manejo de pacientes con EMD, su efecto suele ser transitorio, inadecuado y subóptimo. Además actualmente existen otras opciones no aprobadas, como los esteroides y los antiangiogénicos intravítreos.

#### **2.3.5.1 Láser Macular**

Actualmente el tratamiento establecido para la retinopatía diabética es la panfotocoagulación retiniana periférica con láser y para el EMCS es la

fotocoagulación macular con láser la cual se puede dividir en términos generales en dos técnicas. Para el EMCS focal la técnica de fotocoagulación con láser utiliza pequeñas quemaduras de intensidad moderada dirigidas a el microaneurisma intrarretiniano, cerrando y deteniendo la fuga; para el EMCS difuso la técnica de fotocoagulación con láser se aplica con un patrón en rejilla de quemaduras más grandes pero de baja intensidad a nivel del EPR<sup>(3, 9, 20, 25, 29)</sup>.

Si bien se cree que el mecanismo de acción del tratamiento con láser focal es directo por que produce un cierre físico de un microaneurisma con fuga, el mecanismo de acción del tratamiento láser en rejilla aún no se comprende con claridad pero la hipótesis más aceptada propone que el láser dirigido al EPR lo estimula de alguna manera para mejorar la integridad de la BHR externa y así mejorar la capacidad del EPR para eliminar fluido de la retina, o ambos<sup>(23)</sup>. La mayoría de los pacientes con EMD presentan una combinación de fuga focal y difusa, y por lo tanto requieren un tratamiento láser focal y difuso combinado.

El “Estudio sobre la Retinopatía Diabética” (DRS en sus siglas en ingles) indicó que la fotocoagulación reduce el riesgo de pérdida visual severa en pacientes con RDP<sup>(38)</sup>.

El “Estudio sobre el Tratamiento Temprano de la Retinopatía Diabética” (ETDRS en sus siglas en ingles) demostró que de los pacientes con EMCS sin tratamiento, el 25-30% presentará una pérdida de agudeza visual moderada en los próximos tres años (lo que significa doblara su ángulo de visión inicial o perderá tres o más líneas logarítmicas). Si los pacientes son tratados de forma precoz con fotocoagulación macular con láser este riesgo se disminuirá a la

mitad, es decir habrá una disminución del riesgo de presentar pérdida moderada de la visión en los próximos tres años del 50% (de 24% sin tratamiento a 12% con tratamiento precoz); sin embargo 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. Aproximadamente el 40% de los ojos tratados en el estudio del ETDRS tenía EMCS-IC y de ellos el 25% continuó con el EMCS-IC al término de los tres años del estudio<sup>(3, 9, 20, 39)</sup>. El ETDRS ha demostrado la utilidad del láser en el EMCS focal, pero en cuanto al subgrupo EMCS-IC no lo pudo comprobar del todo ya que si bien los pacientes que fueron asignados a recibir tratamiento precoz de fotocoagulación macular con láser presentaron menor probabilidad de perder 15 o más letras a los 3 años que aquellos que no (13% vs. 33%), el láser aún deja al 13% de los pacientes con una pérdida de visión de más de 15 letras al cabo de 3 años y el objetivo actual continúa siendo el disminuir la cantidad de pérdida visual y no el mejorar la agudeza visual<sup>(32)</sup>. El 40% de los pacientes con EMCS-IC seguía con edema macular a los 12 meses y el 25% a los 3 años<sup>(40)</sup>. Algunos autores han reportado que la fotocoagulación láser en ojos con EMCS-IC tiene peor pronóstico<sup>(20, 23)</sup> y el tratamiento de estos casos con láser es menos eficaz y a mostrado peores resultados<sup>(40)</sup>.

Aunque el objetivo del láser macular es tratar de detener la progresión de la pérdida visual, aumentando así las posibilidades de tener alguna mejoría visual, este es un tratamiento destructivo y suele provocar escotomas paracentrales sintomáticos que pueden provocar discapacidad, después de múltiples

tratamientos incluso puede disminuir la visión a expensas de intentar frenar la progresión y a pesar de todo la retinopatía puede seguir progresando <sup>(3, 8, 20, 25)</sup>.

En algunas publicaciones actuales reportan que al utilizar Fotocoagulación macular láser en rejilla se observó una mejoría significativa en MAVC y GMC de 0.06 LogMAR (aproximadamente 3 letras) y 40 $\mu$ m respectivamente a los 3 meses<sup>(41)</sup>; mejoría en MAVC de 2.4 letras a los 6 meses, con mejoría de más de 5 letras o con estabilidad en el 84% pero pérdida de más de 5 letras en el 16% y sin cambios significativos en GMC ni en FLV<sup>(42)</sup>; no mejoría significativa en la agudeza visual a los 3 meses de seguimiento<sup>(43)</sup>, deterioro de la MAVC de 0.5 letras en el grupo de láser macular a los 12 meses y con una media de 3 sesiones<sup>(44)</sup>; el 15.7% de los casos perdió visión a los 6 meses de seguimiento con tratamiento de láser macular en rejilla modificada<sup>(45)</sup>.

Otra técnica de tratamiento con láser, es en la que se utiliza fotocoagulación muy suave apenas perceptible a la vista y la que utiliza micropulsos de fotocoagulación que no es visible ni detectable en angiografías de retina y se llama sub-umbral. El resultado obtenido según algunas publicaciones fue una estabilidad de la visión a los 12 meses con una mejoría no significativa de 0.04 LogMAR y una disminución de GMC de casi todos los pacientes<sup>(46)</sup>; una estabilidad en la MAVC dentro de +/- 0.2 LogMAR en el 94% de los casos a los 12 meses; pero no hubo diferencia estadística significativa en la MAVC a los tres meses de seguimiento<sup>(47)</sup>; mejoría significativa en la MAVC de 0.11 LogMAR pero sin cambio significativo en el GMC a los tres meses<sup>(48)</sup>, Mejoría en la MAVC en el 48.8%, estabilidad en el 35.8% y deterioro en el 16.7%; disminución del

edema macular en el 85.7% y sin disminución en el 14.4% de los casos a los 12 meses de seguimiento; empleando de una a cuatro sesiones de láser<sup>(49)</sup>.

En publicaciones donde comparan el láser macular contra la triamcinolona o contra el bevacizumab, se ha observado que son más efectivos los últimos dos en mejorar la agudeza visual y disminuir el grosor macular central<sup>(43, 44, 45, 50, 51, 52, 53)</sup>. También se ha evaluado la utilidad de tratamientos combinados con láser macular pero no se ha observado una diferencia significativa al efecto propio de la triamcinolona o el bevacizumab al combinarlo con el láser macular<sup>(43, 45, 50)</sup>.

### **2.3.5.2 Corticosteroides Intravítreos**

Otra opción de tratamiento no aprobada para el EMCS y que fue utilizada hace algunos años es la administración de corticosteroides intravítreos, en particular la triamcinolona (Kenalog®), con el fundamento biológico de probablemente inhibir la expresión génica del VEGF<sup>(54)</sup>. Produce 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<sup>(54)</sup>, en otro estudio se demostró una disminución del grosor macular central de 469µm a 207µm a los 3 meses, pero la visión no mejoró significativamente<sup>(55)</sup>. En estos y otros estudios esta mejoría se acompañó por lo menos en el 30 a 40% de los casos de hipertensión intraocular (HTIO) crónica con el consiguiente daño al nervio óptico (la cual en algunos casos necesito vitrectomía para retirar el medicamento del vítreo y trabeculectomía para controlar la presión intraocular) además del conocido efecto de los corticosteroides de producir cataratas, en particular del tipo subcapsular posterior; además presenta

un riesgo del 1% de complicaciones como la endoftalmitis y el desprendimiento de retina<sup>(3, 54, 55, 56)</sup>. En los últimos años salieron al mercado nuevas formulaciones de triamcinolona diferentes en su composición al Kenalog®; con el objetivo de no producir el tan elevado porcentaje de HTIO, los cuales se han venido utilizando también sin registro (off-label) para el tratamiento del EMD.

En una revisión sistemática de la literatura se observó que la inyección intravítrea de triamcinolona producía mejoría significativa pero transitoria de la agudeza visual a los 3 meses pero sin presentar mejoría a los 6 meses y algunos reportaron aumento en la TIO<sup>(57)</sup>.

Se han publicado comparaciones de la respuesta terapéutica de la triamcinolona contra el láser, lo cual ya comentamos en la sección de láser macular, y contra el bevacizumab en tratamiento solo o combinado lo cual comentaremos más adelante en la sección de bevacizumab.

### **2.3.5.3 Vitrectomía**

La vitrectomía suele reservarse para los casos más refractarios de EMD que no han mejorado con láser o medicamentos intravítreos y que están asociados con tracción y hemovítreo. También conlleva riesgos quirúrgicos (formación de cataratas, desprendimiento de retina y endoftalmítis) y ofrece mejoría visual limitada a una minoría de pacientes (38%) y con probabilidad de deterioro visual en hasta la quinta parte de los casos (22%)<sup>(58, 59)</sup>.



#### **2.3.5.4 Antiangiogénicos**

Los antiangiogénicos son un grupo de agentes con la capacidad de disminuir, detener o incluso causar regresión de vasos sanguíneos; una de las formas para lograr esto es inhibiendo a uno de los más potentes agentes pro-angiogénicos que se encuentran en el cuerpo humano, el VEGF. El antagonismo terapéutico del VEGF en modelos animales a mostrado disminución de la neovascularización retiniana y coroidea así como disminución de la permeabilidad vascular<sup>(25)</sup>.

Debido a los limitados beneficios que los tratamientos actuales ofrecen para las enfermedades que cursan con neovascularización retiniana y/o coroidea, fue necesario ir en la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas que fueran dirigidas a inhibir las formaciones neovasculares patológicas. Y así en los últimos años se han estado utilizado agentes que bloquean los efectos del VEGF en la angiogénesis para tratar de forma experimental diferentes enfermedades que presentan anomalías vasculares retinianas y coroideas, como es el caso de la degeneración macular asociada a la edad, las obstrucciones venosas de la retina, la retinopatía diabética y el edema macular clínicamente significativo<sup>(60)</sup>.

Estas nuevas opciones de tratamiento se centran en inhibir los efectos a nivel ocular del VEGF ya sea neutralizando, secuestrando o bloqueando a dicho agente o a su receptor.

El primero de ellos fue el Bevacizumab, a este le siguieron el Pegaptanib y el Ranibizumab<sup>(25)</sup>, de estos solo los últimos dos están aprobados para uso intraocular y únicamente para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad en su variedad húmeda, la cual es una patología que involucra a la

retina y a la coroides en la zona macular y que produce neovascularización coroidea secundaria a procesos degenerativos del epitelio pigmentado de la retina. Vale mencionar que el precio de el bevacizumab sobre los otros dos es mucho menor y los tres han sido utilizados sin registro (off-label) para tratar el EMD.

#### **2.3.5.4.1 Pegaptanib Sódico (Macugen®)**

El Pegaptanib sódico es un heptámetro inhibidor; es un oligonucleótido de RNA específico para solo una de las isoformas del VEGF llamado VEGF-165, al cual se une con gran afinidad. Ha mostrado una inhibición significativa de la permeabilidad vascular y de la neovascularización retiniana en modelos animales y en humanos<sup>(25, 60)</sup>. Fue autorizado por la FDA en diciembre del 2004 como tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) húmeda o exudativa; la vía de administración es inyección intravítrea. Se ha convertido en el primer medicamento anti-VEGF en ser autorizado para uso intraocular por la FDA. En un esquema de dosis cada 6 semanas por un año y el objetivo es disminuir la tasa de pérdida de agudeza visual; logró disminuir éste riesgo al 50%, el grupo en tratamiento perdió 8 líneas en un año y el grupo placebo perdió 15 líneas en un año<sup>(61)</sup>.

Los pacientes con DMAE con NVC mostraron modesta mejoría en su visión en comparación con placebo, el paciente promedio continúa perdiendo visión, ya que solo una minoría de los pacientes tratados presenta estabilidad o mejoría en la visión.

En un estudio Fase II, doble ciego y controlado con simulación llevado a cabo en el 2005 se incluyeron 172 pacientes con EMD; el 73% de los que

recibieron 0,3 mg pegaptanib estabilizaron o mejoraron su visión (definida como una pérdida de menos de 15 letras) a la semana 36 comparado con el 51% de aquellos que recibieron placebo, también necesitaron en menor medida (50%) de fotocoagulación láser en comparación con el placebo. La agudeza visual promedio al final en el grupo tratado fue de 20/50 y en el grupo placebo 20/63, también mostró mejoría en la agudeza visual de al menos una línea el 59% de los tratados contra el 34% de los no tratados y el 34% mostró ganancia de al menos dos líneas de visión contra 10% de los no tratados, y el 18% mostró ganancia de al menos tres líneas de agudeza visual contra el 7% de los no tratados. El grupo tratado disminuyó en promedio 68 $\mu$ m y el grupo placebo aumento 4 $\mu$ m, además disminuyó al menos 100 $\mu$ m el 42% del grupo tratado contra el 16% del grupo no tratado. Al finalizar requirió tratamiento con láser macular el 25% del grupo tratado contra el 48% del grupo no tratado<sup>(62)</sup>. Sin embargo actualmente este medicamento a sido desplazado casi totalmente del mercado por uno más reciente, más efectivo, y de costo similar llamado Ranibizumab.

#### **2.3.5.4.2 Ranibizumab (Lucentis®)**

El Ranibizumab es un fragmento recombinante humanizado de un anticuerpo monoclonal completo (el mismo del que se originó el bevacizumab) dirigido contra todas las isoformas del VEGF, y fue recortado con la finalidad de facilitar su paso a través de las diferentes capas de la retina. Tiene un solo sitio de unión (el Bevacizumab tiene dos sitios de unión), pero es 140 veces más específico que el

bevacizumab, tiene mayor afinidad a su receptor y mayor penetrancia en la retina pero dura menos tiempo en el vítreo que el bevacizumab, aproximadamente la mitad<sup>(60, 63)</sup>.

Obtuvo la aprobación por la FDA como tratamiento de la DMAE exudativa en el 2007 y ha probado ser estadísticamente mejor que la terapia fotodinámica (TFD) en tratamiento de pacientes con DMAE y neovascularización coroidea (NVC) predominantemente clásica. El 25-33% de los pacientes mostró una mejoría significativa en la agudeza visual (19,38). Actualmente también se utiliza, sin registro (off-label) para el tratamiento del EMD y a mostrado mejoría en la agudeza visual y disminución en el grosor macular. En el estudio "READ-2"; con inyecciones repetidas de ranibizumab con o sin láser adyuvante hubo mejoría en la MAVC de entre 4-7 letras a los 6 meses y entre 5 y 7 letras a los 24 meses y con una cantidad de re-inyecciones de entre 3 y 5 según la dosis<sup>(64)</sup>. En otro estudio usando una media de 7 inyecciones de ranibizumab y un seguimiento medio de 11 meses el 43.75% de los casos tuvo mejoría significativa en la MAVC, el 50% se mantuvo estable y el 6.25 presentó deterioro. Con disminución del GMC de 137µm también significativa<sup>(65)</sup>. En el estudio "RESOLVE"; usando una media de 10 inyecciones de ranibizumab y un seguimiento de 12 meses hubo mejoría significativa en la MAVC de 10.3 letras, con disminución del GMC de 194µm también significativa<sup>(66)</sup>.

El principal problema con este medicamento es el elevado costo, lo cual limita su accesibilidad a una parte muy pequeña de la población mundial e incluso

significa un problema de gastos para los seguros médicos ya sean privados o gubernamentales.

#### **2.3.5.4.3 Bevacizumab (Avastin®)**

Se utiliza ampliamente en la oftalmología alrededor del mundo, para diferentes patologías neovasculares oculares y para el tratamiento del EMD desde el 2006 con resultados favorables. A diferencia de los otros antiangiogénicos con uso en la oftalmología este es de mucho menor costo y se utiliza sin registro (off-label) para uso ocular, pero a demostrado ser seguro y efectivo motivos por los cuales se ha generalizado su uso en la oftalmología.

##### **2.3.5.4.3.1 Generalidades**

Fue desarrollado como tratamiento antineoplásico y está aprobado en Estados Unidos por la FDA únicamente en combinación con el 5-fluorouracilo por vía intravenosa o con la combinación 5-fluorouracilo/ácido folínico/irinotecan intravenosos como tratamiento para pacientes con carcinoma metastásico de colon y/o recto<sup>(67, 68)</sup>.

El bevacizumab (Avastin; Genentech, Inc., South San Francisco, CA) es un anticuerpo monoclonal murino humanizado producido por tecnología de ADN a partir de células ováricas de hámster chino<sup>(63, 69)</sup>. Este anticuerpo va dirigido contra todas las isoformas biológicamente activas del VEGF, tiene dos sitios de unión para éste factor y al unirse bloquea los efectos del VEGF y actúa como antiangiogénico<sup>(60, 67)</sup>.

Si bien en un principio, en estudios preclínicos con primates, no se consideró que el bevacizumab intravítreo pudiera penetrar las capas de la retina, debido a su alto peso molecular y gran tamaño<sup>(70)</sup>; después de observar efectos intraoculares en humanos tratados por vía intravenosa se decidió realizar estudios electrofisiológicos para conocer su farmacodinamia en la retina y se demostró que si existe penetrancia retiniana completa, que no hubo cambios en el electroretinograma, que no es tóxico para la retina de conejos y que no produjo inflamación en cámara anterior ni en vítreo<sup>(63, 67)</sup>, que no es tóxico para el epitelio pigmentado de la retina humana ni para la retina neurosensorial de ratas ni para las células endoteliales de la microvasculatura humana a las concentraciones usadas actualmente y a dosis mayores<sup>(27)</sup> ni tóxico para los fotorreceptores de la retina humana por lo menos en el corto plazo<sup>(71)</sup>.

Es tres veces más largo que el ranibizumab, dura más tiempo en el vítreo, aproximadamente el doble<sup>(72)</sup>.

Las posibles causas del éxito del bevacizumab en aplicación intravítrea son que la penetración limitada a la retina es suficiente para ejercer su efecto antiangiogénico, inhibe el VEGF que está en el vítreo y con eso es suficiente para ofrecer mejoría clínica significativa y por último que los estudios preclínicos no fueran correctos del todo.

El uso de bevacizumab intravítreo tiene además ventajas sobre el uso sistémico y sobre los otros antiangiogénicos, se usa 400 veces menos medicamento, es más seguro y cuesta menos<sup>(60, 63, 67)</sup>.

#### **2.3.5.4.3.2 Historia, DMAE y RDP**

Cuando se observó regresión de la patología neovascular retiniana en pacientes con cáncer que eran tratados con este medicamento, se empezó a utilizar por vía intravenosa como tratamiento experimental y humanitario en casos de retinopatías que cursaban con neovascularización y que no existiera alguna otra opción de tratamiento o que no habían mejorado con los tratamientos disponibles en aquél entonces; después se empezó a utilizar sin registro (off-label) en aplicación intravítrea.

Se usó por vía intravenosa en 9 pacientes con DMAE que no habían respondido al tratamiento convencional de aquél entonces, que era la terapia fotodinámica ya que el macugen no había salido al mercado, en un estudio llamado SANA cuyos resultados fueron publicados en junio del 2005, a dosis de 5mg/Kg. de peso, dosis única con opción de uno o dos retratamientos a la misma dosis si no había mejoría a las dos semanas, el seguimiento fue por 3 meses; se observó mejoría en la agudeza visual (AV) de 12 letras, en el grosor macular central medido con OCT macular hubo una disminución de 177  $\mu\text{m}$  y disminución de fuga en la AF, encontrando de efecto adverso elevación de la presión arterial, la cual al final del estudio ya no era significativa y no hubo eventos tromboembólicos<sup>(73)</sup>.

Se ha usado en inyección intravítrea en diferentes pacientes y estudios pequeños para evaluar su efectividad como tratamiento de la RPD y a mostrado mejoría en la agudeza visual, disminución del GMC medido con OCT y disminución de la fuga vascular en la AF<sup>(22, 60, 63, 73, 74)</sup>.

La dosis que se ha utilizado en los artículos publicados va de 1.25 mg a 2,5mg, la primera dosis recomendada fue de 1.25mg diluidos en 0.05ml de solución, según lo publicado por Rosenfeld et al.<sup>(75)</sup>. En la mayoría de las publicaciones no se ha notado una diferencia significativa en la mejoría con las diferentes dosis <sup>(60, 63, 75)</sup>.

La primera publicación de aplicación intravítrea del bevacizumab fue en Julio del 2005 por Rosenfeld et al. en un reporte de caso de un paciente con DMAE que seguía empeorando a pesar de uso de terapia fotodinámica, triamcinolona intravítrea y pegaptanib intravítreo. El paciente tenía una MAVC (mejor agudeza visual corregida) de 20/125 y edema macular demostrado por OCT y AF; a las 4 semanas del tratamiento la agudeza visual se mantuvo estable, el edema macular se resolvió y la fuga que se observaba en las AF también se resolvió, la dosis fue de 1.25mg en 0.05ml<sup>(75)</sup>.

Un estudio retrospectivo analizó 81 casos de DMAE tratados con una sola dosis de bevacizumab intravítreo y la MAVC mejoró a los dos meses de 20/200 a 20/125, una tercera parte de los casos mostró resolución del edema macular por OCT, con una disminución promedio de 67 $\mu$ m a los dos meses y fue bien tolerado<sup>(22)</sup>.

A pesar de no tener aprobación de uso por la FDA para esta enfermedad ni para alguna otra enfermedad ocular; la Academia Americana de Oftalmología lo consideró como una opción de tratamiento válida para la DMAE y de mucho menor costo que los otros anti-VEGF que existen en el mercado como el



Pegaptanib y el Ranibizumab; ambos avalados por la FDA exclusivamente para su uso intraocular en la degeneración mácula asociada a la edad y no en el EMCS<sup>(63)</sup>.

En un estudio publicado en el 2006 con 266 casos y con duración de tres meses en pacientes con DMAE húmeda fueron tratados con 3 dosis de bevacizumab intravítreo; la agudeza visual al inicio fue de 20/184 y al termino de 20/109 en promedio, pero solo el 38% mostró mejoría en su agudeza visual, el grosor macular central fue al inicio de 340µm y al final 213µm, no se reportaron eventos adversos, no hubo casos de endoftalmitis, hipertensión intraocular, desprendimiento de retina, ni iritis y los pacientes previamente tratados también mostraron mejoría<sup>(60)</sup>.

Fue en el año 2006 cuando se empezaron a publicar los primeros resultados de series de casos en pacientes con retinopatía diabética proliferativa. En marzo del 2006 se reportaron dos casos de pacientes con retinopatía diabética complicada con hemovítreo (HV) que fueron tratados con bevacizumab intravítreo (1.25mg/0.05ml) los cuales mostraron una mejoría significativa de su visión (de 20/70 a 20/25 y de 20/60 a 20/40) y se mantuvo hasta por lo menos 3 meses, se observó reabsorción del hemovítreo, regresión de la neovascularización y no se observaron secuelas oculares ni sistémicas<sup>(18)</sup>. También en el 2006 se reportó una serie de 45 casos de RDP tratados con bevacizumab intravítreo para reportar el efecto biológico durante tres meses, en quienes se observó resolución de la fuga e

involución de la neovascularización en las fluorangiografías, demostrando así su efecto biológico<sup>(74)</sup>.

Para cuando se inició este proyecto de tesis doctoral, septiembre del 2008, existían 37 artículos publicados relacionados con el manejo de la RPD con Bevacizumab intravítreo, principalmente como un adyuvante a la panfotocoagulación con láser y a las vitrectomías.

#### **2.3.5.4.3.3 *Bevacizumab en el EMD***

En septiembre del 2006 se publicó por primera vez (según la información disponible en los buscadores de revistas indexadas) un artículo sobre el tratamiento del EMCS con bevacizumab intravítreo, fue un estudio prospectivo, consecutivo, no comparativo realizado en Alemania donde incluyeron 51 pacientes con EMCS difuso que no había mejorado con otras opciones de tratamiento y fueron tratados con bevacizumab 1.25mg intravítreo una sola dosis y se evaluó el efecto terapéutico a las 6 semanas en todos y a los 3 meses en el 45%, hubo una disminución significativa en el grosor macular central de 501  $\mu\text{m}$  antes del tratamiento a 416  $\mu\text{m}$  a las 6 semanas; la agudeza visual mostró una mejoría significativa de 20/140 al inicio a 20/110 a las 6 semanas, pero a los tres meses la visión regresó a 20/140, quedando la visión del paciente estable<sup>(76)</sup>.

En abril del 2007 se publicó el resultado del grupo Panamericano para el estudio del tratamiento del EMD con Bevacizumab como tratamiento primario, fue un estudio multicéntrico (6 sitios), retrospectivo (citando textualmente el artículo) e

incluyó un total de 78 pacientes consecutivos sin tratamientos previos, tratados con al menos una dosis de bevacizumab intravítreo 1.25mg o 2.5mg y reinyecciones si había recurrencia del EMCS. 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 $\mu$ m antes del tratamiento a 275 $\mu$ m a los 6 meses. El 20% de los pacientes necesitó 2 inyecciones, el 7% tres inyecciones y el resto solo una inyección; lo que supuso probablemente un efecto acumulativo benéfico aún no descrito y que necesitaría mayores estudios, no observaron diferencia significativa entre las dos dosis utilizadas y no reportaron ningún evento adverso sistémico y solo 5 casos de inflamación intraocular leve a moderada<sup>(39)</sup>.

En octubre del 2007 (E.U.A.) la Red de Investigación Clínica en Retinopatía Diabética (DRCRN; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network) publicó los resultados de un ensayo clínico fase 2, prospectivo, randomizado; donde se analizaron 109 casos de EMD tratados con alguno de los siguientes cinco brazos terapéuticos; fotocoagulación macular con láser al inicio, 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. El objetivo fue obtener datos de su efecto a corto plazo en estos pacientes. La agudeza visual basal fue de 20/50 y el GMC fue de 411 $\mu$ m. Los grupos tratados con bevacizumab tuvieron mayor disminución en el

GMC a las 3 semanas y mejoraron una línea más a los 3 meses en comparación con el grupo de fotocoagulación macular láser. Los grupos tratados con bevacizumab tuvieron una disminución del GMC mayor al 11% en el 43% de los casos 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<sup>(50)</sup>.

En diciembre del 2007 Kumar et al. (India) publicó un estudio prospectivo con duración de 6 meses de serie de casos de 20 ojos con EMCS-IC que no había mejorado con fotocoagulación con láser macular, fueron tratados con dos inyecciones de bevacizumab intravítreo de 1.25mg en 0.05ml, con seis semanas de diferencia entre las dos inyecciones, donde reportaron disminución significativa del grosor macular medido por OCT macular de 492µm a 369µm y mejoría en la agudeza visual, de 20/494 a 20/295 en un seguimiento a seis meses. No reportaron ningún evento adverso<sup>(77)</sup>.

En Junio del 2008 Fang et al. (Japón) publicaron un estudio prospectivo no randomizado de 38 casos consecutivos con EMCS con tratamiento previo (29 casos) o sin tratamientos previos (7 casos) tratados con una dosis de 1.25mg de Bevacizumab intravítreo. La MAVC Log-MAR fue de 0.62±0.30 basal y tuvo una mejoría significativa a las 2-4 semanas 0.53±0.33 para luego regresar a casi los valores basales en la semana 8 y 12 que fue 0.55±0.35 y 0.60±0.35 en el grupo con tratamientos previos. En el grupo sin tratamientos previos la MAVC tuvo un comportamiento similar, la basal fue 0.76± 0.33, a las 2-4, 8 y 12 semanas fue,

0.57± 0.30, 0.54± 0.27 y 0.56± 0.29 sin diferencia significativa a las 12 semanas. La mejoría significativa en la MAVC se mantuvo por 8 semanas en el grupo sin tratamiento previo y por 2-4 semanas en el grupo con tratamiento previo<sup>(78)</sup>.

En Agosto del 2008 Mi In Roh et al. (Corea) publicaron un estudio retrospectivo en Corea de 31 casos de EMCS-IC que recibieron al menos 2 tratamientos con bevacizumab intravítreo 1.25mg (entre 2 y 5 tratamientos) uno al inició y el segundo por lo menos después de tres meses de la primera inyección. Se observó mejoría significativa en la AV a las 6 semanas después de la primera y segunda inyección de 3.72±8.02 letras y un deterioro gradual a los 3 meses llegando casi a los valores basales, necesitando re-tratamiento. En relación al GMC observaron cambios similares a la AV, hubo una disminución de 21% a las 6 semanas después de la primera y segunda inyecciones, pero un aumento a los 3 meses llegando casi a los valores basales. No hubo diferencia significativa entre la AV, GMC y PIO antes del tratamiento y tres meses después de la última inyección. No hubo diferencia significativa en la mejoría y el deterioro que se

observaron a la semana 1, 6 y 12 después de la primera y segunda inyecciones<sup>(79)</sup>.

En Octubre del 2008 Kook et al. (Alemania) publicaron los resultados de la evaluación prospectiva de 126 casos con EMCS difuso crónico tratados con dosis repetidas de Bevacizumab a 1.25mg y los revisaron cada 4-12 semanas por 6-12 meses, la AV mejoró 1.6 letras a los 6 meses y 5.1 letras a los 12 meses, el GMC disminuyó de 463µm basales a 374µm a los 6 meses y a 357µm a los 12 meses; los cambios en AV y GMC no se correlacionaron<sup>(80)</sup>.

En el 2010 se publico un metaanálisis sobre el tratamiento del EMD con bevacizumab intravítreo donde concluyen sugiriendo que aunque hay mejoría visual y disminución del edema macular su efecto se termina o disminuye después de 6 semanas para prácticamente regresar a los valores basales y mencionan sobre la necesidad de conducir más estudios para definir el verdadero rol que tiene el bevacizumab en el manejo del EMD<sup>(81)</sup>.

En la tabla 1. se resumen algunos de los artículos relevantes relacionados con el bevacizumab intravítreo y el EMD comentados previamente en el texto:

<b>Tabla 1. Resumen de algunos artículos relacionados con el bevacizumab intravítreo y el EMD.</b>					
<b>Autor</b>	<b>N=</b>	<b>Fecha</b>	<b>Resultados</b>	<b>Seguimiento</b>	<b>Observaciones</b>
Michels S et al	9	2005	AV mejoría 12 letras y GMC disminución 177 u AF disminución de fuga	3 m	SANA, Bevacizumab <b>intravenoso</b> DMAE, pacientes resistentes al tratamiento
Rosenfeld PJ et al	1	2005	Disminución de GMC , disminución de fuga y MAVC: 20/125 estable	1 m	<b>1er. reporte de Bevacizumab intravítreo en humanos.</b> DMAE, resistente a tratamiento con TFD, y Macugen®
Bresnicdk GH et al	2	2006	Reabsorción del HV, y de neovasos, AV de 20/70 a 20/25 y de 20/60 a 20/40	3 m	RD con HV, 1.25mg,
Avery RL et al	45	2006	Resolución de la fuga, involución de	3 m	RD, solo para demostrar el efecto biológico, <b>retrospectivo</b>

			neovascularización		
--	--	--	--------------------	--	--

Tabla 1. Resumen de algunos artículos relacionados con el bevacizumab intravítreo y el EMD. (continuación)							
Autor	N=	Fecha	Resultados	T=	Observaciones	Limitantes	Ventajas
Chistos H et al	51	2006	GMC: 501 a 416 y AV 20/140 a 20/110 6 sem, pero regresó a 20/140 a los 3 meses	6 sem: 100 % 3 mes 45%	Prospectivo, consecutivo, EMCS difuso resistente a tratamientos previos, dosis única 1.25mg,	Pérdidas Una inyección Solo resistente a tratamientos previos No comparativo T=3m	Prospectivo
Arevalo JF et al	78	2007	AV 41% estable, 55% mejoró, 2 líneas y 4% empeoró 2 líneas OCT 378 a 275 20% 2 iny, no diferencia entre las dosis, no EA	6 mes	EMCS sin tratamiento previo, multicéntrico, retrospectivo, avastin 1.25 o 2.50 1 dosis o más si hay recidiva del EMCS.	Retrospectivo Solo sin tratamiento previo	n= 78 t= 6m Retratamiento si no mejora, multicéntrico
DRCR N	109	2007	Avastin mayor disminución del GMC que el láser a las 3 sem y una línea más de mejoría en la AV que láser a los 3 m. No diferencia entre dosis	3 mes	Fase 2 randomizado, prospectivo, multicéntrico, Láser macular vs ava 1.25x2 vs ava 2.25x2 vs ava 1.25 y placebo a la 6 sem vs ava 1.25x2 + láser a la 3 sem	t=3 mes	Multicéntrico Prospectivo comparativo n=109

Tabla 1. Resumen de algunos artículos relacionados con el bevacizumab intravítreo y el EMD. (continuación)							
Autor	N=	Fecha	Resultados	T=	Observaciones	Limitantes	Ventajas

Kumar A et al	20	2007	OCT: 492 a 369, AV: 20/494 a 20/295 No EA	6 mes	EMCS-IC, prospectivo que no mejoran con tratamiento láser, 2 dosis avastin separado por 6 sem, 1.25mg	n=20 Solo resistente a tratamiento No comparativo	Prospectivo t= 6m
Fang et al.	38	2008	Mejoría en AV por 8 sem en grupo sin tratamiento previo y por 2-4 sem en grupo con tratamiento previo.	3 mes	EMD, prospectivo no randomizado, 1 dosis 1.25mg compara con y sin tratamiento previo	n=38 T=3m 1 inyección	Prospectivo Comparativo : con y sin tratamiento previos
Mi In Roh et al.	31	2008	AV: > 3.72±8.02 letras y GMC < 21% a 6 sem en 1ra y 2da inyección. Y deterioro gradual a los 3 meses llegando casi a valores basales	6 mes	EMCS-IC, retrospectivo , al menos 2 tratamientos 1.25mg, Con o sin tratamiento previo	n=31 retrospectivo	t= 6m Al menos dos tratamientos Comparativo: 1er y 2da inyección
Kook et al.	126	2008	AV > 1.6 y 5.1 letras a 6 y 12 meses respectivamente. GMC < de 463 a 374 y 357µm a 6 y 12 meses respectivamente	6-12 mes (12 m 47%)	EMCS difuso resistente al tratamiento, dosis repetidas 1.25mg, retrospectivo No comparativo	No comparativo Solo resistentes tratamiento	prospectivo n= 126 t= 6-12m Al menos dos tratamientos

#### 2.3.5.4.3.4 Comparación del Bevacizumab contra otras opciones terapéuticas y tratamientos combinados

Se han realizado comparaciones del bevacizumab contra el láser macular, resultando ser más efectivo el primero al mejorar la MAVC y disminuir el GMC y



cuando comparan la combinación de bevacizumab con láser macular no observan una diferencia significativa al bevacizumab solo<sup>(43, 44, 45, 50, 51, 52, 53)</sup>.

En el estudio “BOLT” publicado en 2010, comparan el láser macular en múltiples sesiones contra bevacizumab en múltiples inyecciones encontrando mejoría en la MAVC de 8 letras con bevacizumab intravítreo a 12 meses pero con una media de 9 inyecciones. Deterioro de la MAVC de 0.5 letras en el grupo de láser macular a los 12 meses y con una media de 3 sesiones; es decir se observó superioridad del bevacizumab intravítreo con múltiples inyecciones sobre el láser macular múltiples sesiones<sup>(44)</sup>.

Se compara fotocoagulación en rejilla modificada sola contra bevacizumab solo y combinado. A los tres meses hubo mejoría significativa en la MAVC solo en el grupo de bevacizumab y en el combinado, a los 6 meses no hubo mejoría significativa en la MAVC en ningún grupo pero se observó estabilidad de la visión en todos los casos de bevacizumab solo y combinado; en el grupo de láser macular el 15.7% perdió visión<sup>(45)</sup>.

Se han publicado comparaciones de la respuesta terapéutica del bevacizumab contra la triamcinolona con resultados un tanto variados; algunos sin mostrar diferencias significativas entre ambos y otros mostrando superioridad de la triamcinolona. Al comparar el efecto del bevacizumab solo contra el tratamiento combinados con triamcinolona, no encontraron una mejoría significativa en MAVC ni GMC<sup>(43, 51, 52, 53, 82)</sup>.

En el estudio “IBEME” se comparó bevacizumab contra triamcinolona dosis única. Evaluaron un total de 21 ojos. Aunque la mejoría en el GMC se observó en ambos grupos, esta fue significativa en el grupo de triamcinolona desde la semana 1 hasta los 3 meses y en el grupo de bevacizumab lo fue solo hasta la semana 8 para después dejar de ser estadísticamente significativo; mejoró 16.14 y 42.25  $\mu\text{m}$  en el grupo de bevacizumab y triamcinolona respectivamente a los 6 meses. La diferencia entre ambos grupos fue significativa durante los 6 meses de seguimiento. La mejoría en agudeza visual fue significativa solo en el mes 1 en el grupo de bevacizumab y en los meses 1, 2 y 3 en el grupo de triamcinolona para dejar de serlo a los 6 meses; la diferencia entre ambos grupos fue significativa solo a los 2 y 3 meses para dejar de serlo a los 6 meses; la MAVC mejoró 0.025 y 0.013 LogMAR en el grupo de bevacizumab y triamcinolona respectivamente a los 6 meses. Se observó un aumento significativo de la TIO en el grupo de la triamcinolona a los 3 meses<sup>(52)</sup>.

Produjo mejores resultados el bevacizumab que el láser macular solo y al combinar el bevacizumab con triamcinolona no produjo un cambio significativo; la mayoría ocupando solo una inyección. Con mejoría del MAVC a los 6 meses de 0.23, 0.07 y -0.01 LogMAR en bevacizumab, bevacizumab con triamcinolona y láser respectivamente; siendo significativa durante los 6 meses en el grupo de bevacizumab y a los 3 meses en el grupo combinado. Con mejoría del GMC a los 6 meses de 24, 14 y 15  $\mu\text{m}$  en bevacizumab, bevacizumab con triamcinolona y láser respectivamente; siendo significativa durante los 6 meses en el grupo de

bevacizumab y en el combinado. Sin cambios significativos en el GMC entre los grupos<sup>(51)</sup>.

Se compró bevacizumab solo, bevacizumab con triamcinolona y láser macular solo, a 3 meses, hubo mejoría en la agudeza visual significativa en el grupo de bevacizumab solo y combinado con triamcinolona, pero no mejoría significativa en el grupo de láser macular (cambio en agudeza visual LogMAR: -0.22, -0.13, +0.08 respectivamente). No hubo cambio significativo entre el grupo de bevacizumab solo y el combinado<sup>(43)</sup>.

Se comparó el efecto de bevacizumab contra el de triamcinolona intravítreos dosis única a 6 meses del tratamiento, ambos mostraron mejoría significativa en agudeza visual y GMC pero transitoria, sin embargo el grupo de triamcinolona mostró mejores resultados que el de bevacizumab. (522 $\mu$ m, 0.64 LogMAR antes del tratamiento contra a 6 meses 410 $\mu$ m, 0.47 LogMAR con TCL) (527 $\mu$ m, 0.61 LogMAR antes del tratamiento contra a 6 meses con bevacizumab 501.6 $\mu$ m , 0.61 LogMAR)<sup>(53)</sup>.

Se comparó bevacizumab solo en tres dosis, contra combinado con triamcinolona y dos dosis más de bevacizumab, contra placebo. Se observó hubo disminución del GMC en el grupo solo de 95.7  $\mu$ m y de 92.1 en el grupo combinado, hubo mejoría significativa de ambos grupos al compararlo contra placebo, hubo mejoría significativo a los 6 meses en la mejoría de la agudeza visual en los dos grupos cuando fueron comparados contra placebo, pero no hubo cambio significativo entre el grupo se bevacizumab solo contra el combinado tanto para MAVC como para GMC<sup>(82)</sup>.

#### **2.3.5.4.3.5 Seguridad y eventos adversos**

La principal limitante de este tratamiento, al igual que con los demás antiangiogénicos intravítreos disponibles y la triamcinolona es la limitada duración del efecto terapéutico y necesidad de repetir el tratamiento, es decir que necesitaran varias inyecciones.

Cada vez que se realiza una inyección intravítrea existe riesgo, aunque bajo, de presentar algún evento adverso. Endoftalmitis (0-0.16%), progresión de catarata (0.07-0.5%), desprendimiento de retina (0.08-0.16%), uveítis anterior severa (0.09-0.5%), elevación de la presión intraocular (0-0.5%), desprendimiento del epitelio pigmentado de la retina (0-0.6%), nueva hemorragia en vítreo (0-0.1%), nueva hemorragia subretiniano (0-0.5%), náusea y vómito (0-0.5%), cefalea (0-1%), empeoramiento de la hipertensión arterial (0.6-1%), evento tromboembólico (0%), accidente cerebro-vascular (0-0.5%), infarto cardiaco (0-0.4%) y muerte (0-%). Según lo que reportan diferentes publicaciones<sup>(25, 77, 83, 84)</sup>.

Cuando fue aplicado vía intravenosa fue para tratar pacientes con DMAE la complicación sistémica principal fue hipertensión arterial leve que fue tratada con medicamentos<sup>(73)</sup>. El riesgo de presentar problemas tromboembólicos es el doble en pacientes con cáncer de colon tratados con bevacizumab, en estos pacientes se utilizan dosis mucho mayores que las administradas para uso oftalmológico, sin embargo es un riesgo que permanece latente y no puede olvidarse<sup>(25, 60)</sup>.

En general todas las publicaciones mencionan una buena tolerancia al tratamiento con bevacizumab intravítreo y una incidencia baja o nula de eventos adversos. (22, 25, 39, 50, 60, 76, 77, 83, 84)

## CAPÍTULO III

### 3. IMPORTANCIA Y JUSTIFICACIÓN

La retinopatía diabética es la primera causa de ceguera legal en los Estados Unidos entre los 55 y los 74 años de edad y se espera que esta prevalencia aumente en los próximos años. La Organización Mundial de la Salud estima que existen más de 150 millones de pacientes diabéticos en el mundo y en Estados Unidos más de 15 millones y su incidencia es mayor en las personas de origen hispano. El 25% de la población diabética padece algún grado de retinopatía y de este el 5% la padece en un grado avanzado. El edema macular diabético es la causa más común de pérdida de visión en los pacientes diabéticos, está presente en el 9% de los pacientes diabéticos, afecta a aproximadamente al 29% de los pacientes con diabetes de 20 años o más de duración. La prevalencia de EMCS es de alrededor del 38% en pacientes con RDNP moderada o severa y del 71% en pacientes con RDP, la Organización Mundial de la Salud prevé que sin tratamiento entre el 25 y 30% de los pacientes diabéticos desarrollara EMCS con la subsecuente disminución de su agudeza visual. Según el ETDRS de los pacientes con EMCS no tratado entre el 25 y 30% presentarán una pérdida visual moderada en los próximos tres años.

Los tratamientos actuales solo pueden ofrecer beneficios limitados. La primera opción de tratamiento para el EMCS es la fotocoagulación macular con láser,

disminuye el riesgo de pérdida visual moderada en un 50%, sin embargo de ellos el 12% presentará una pérdida igual o mayor a 15 letras logarítmicas (usando la cartilla del ETDRS) y menos del 3% mostrará una mejoría en su visión de la misma magnitud. Por lo tanto nos damos cuenta que el tratamiento va dirigido a disminuir la velocidad de la progresión de la pérdida visual, más que a estabilizarla o buscar una mejoría en la visión.

Con el advenimiento de los medicamentos antiangiogénicos se abre la puerta a una nueva opción de tratamiento para estos pacientes. Actualmente no existe ningún antiangiogénico autorizado para el tratamiento del EMCS, sin embargo se han venido utilizando desde el 2005 con este fin.

La administración intravítrea de bevacizumab propone una nueva posibilidad en el manejo, control y tratamiento de los pacientes con EMCS, y a mucho menor costo que los otros antiangiogénicos intraoculares como el pegaptanib y el ranibizumab. Su utilización no ha sido evaluada significativamente en nuestra población, y a nivel mundial solo publicaciones con resultados a corto plazo, y de comprobarse la hipótesis se tendría evidencia científica en nuestra población de un tratamiento que si está al alcance de la población.

Basados en lo anterior nos proponemos la siguiente pregunta:

¿El tratamiento del edema macular clínicamente significativo diabético, con el Bevacizumab, en aplicación intravítrea, es eficaz para el manejo de este padecimiento?

## CAPÍTULO IV

### 4. ORIGINALIDAD

El tratamiento del EMCS con anti-angiogénicos es una práctica común en todo el mundo, a pesar de ser medicamentos que se utilizan sin registro (off-label) y nuestro país no es la excepción. Debido a que el tratamiento estándar actual está lejos de ser la opción ideal y a que los antiangiogénicos aprobados para la DMAE no están aprobados para el EMCS y son mucho más costosos que el Avastin® y por lo tanto, por cuestiones económicas, no están disponibles para la mayoría de la población mexicana; además no existe a la fecha evidencia científica que documente la superioridad de alguno de estos anti-angiogénicos en el tratamiento del EMCS. Actualmente existen solo algunos reportes en la literatura de tratamientos del EMCS con aplicaciones intravítreas de bevacizumab (Avastin®); la mayoría son estudios no controlados, retrospectivos y a corto plazo o con número de pacientes limitado. Hasta donde pude encontrar aun no se han publicado resultados de esta modalidad de tratamiento en la población mexicana. La originalidad e importancia de este estudio radica precisamente en poder evaluar el efecto terapéutico del bevacizumab (Avastin®) en el EMCS en la población mexicana que es atendida en el Departamento de Oftalmología del Hospital Universitario para luego comparar nuestros resultados contra los del resto



del mundo y de comprobarse la hipótesis se tendría evidencia científica en nuestra población de un tratamiento que si está al alcance de la población.

## **CAPÍTULO V**

### **5. HIPÓTESIS**

El tratamiento del edema macular clínicamente significativo diabético, con la administración intravítrea de Bevacizumab (Avastin®), es eficaz en el manejo de este padecimiento, estabilizando o incrementando la agudeza visual y disminuyendo el grosor macular central.

## **CAPÍTULO VI**

### **6. OBJETIVOS**

#### **6.1 Objetivo general:**

Evaluar el efecto terapéutico de la administración intravítrea de Bevacizumab (Avastin®), en el edema macular clínicamente significativo diabético en pacientes diagnosticados con dicho padecimiento en el Departamento de Oftalmología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González” de julio del 2008 a enero del 2009.

#### **6.2 Objetivos particulares:**

- Determinar los cambios en la MAVC con el tratamiento
- Determinar los cambios del GMC con el tratamiento
- Determinar si la presión intraocular (TIO) se mantiene estable a lo largo del estudio y después del tratamiento.
- Determinar los cambios en las FA retinianas con el tratamiento.
- Seguridad

## **CAPÍTULO VII**

### **7. SUJETOS Y MÉTODOS**

#### **7.1 Recursos Biológicos**

##### **7.1.1 Criterios de inclusión de los pacientes**

Pacientes tratados en el Departamento de Oftalmología del H.U. de la U.A.N.L.

Mayores de 18 años.

Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.

Diagnóstico de RPD (proliferativa o no proliferativa).

Diagnóstico de edema macular clínicamente significativo con involucro central (EMCS-IC).

Edema macular diabético difuso por angiografía.

Grosor macular central (primer milímetro central) medido con OCT mayor de 230 micras.

Mejor agudeza visual corregida (MAVC) medida con refracción subjetiva y cartilla de Snellen, entre 20/25 y 20/400.

### **7.1.2 Criterios de Exclusión de los pacientes**

EMCS sin involucro central.

MAVC más baja que 20/400 o más alta que 20/25.

GMC menor que 230  $\mu\text{m}$ .

Retinopatía diabética vitreoproliferativa (RDVP).

Membrana epirretiniana.

Hemovítreo .

Cataratas en evolución.

Glaucoma.

Tratamiento previo con láser macular o triamcinolona intravítrea hace menos de tres meses de su inclusión al estudio.

### **7.1.3 Tratamiento**

El tratamiento consistió en la aplicación de una inyección intravítrea de Bevacizumab. Se inyectó a todos los pacientes por lo menos en una ocasión durante la visita basal, posteriormente se volvió a inyectar a quienes cumplieron con los criterios de re-tratamiento. También se realizaron tratamientos adjuntos en algunos casos con láser macular (el estándar de oro de tratamiento para esta enfermedad) cuando lo considero necesario el médico examinador.

#### **7.1.3.1 Inyección Intravítrea de Bevacizumab**

El nombre de la sustancia activa es Bevacizumab , el nombre comercial es Avastin®, fue desarrollado por Genentech y es distribuido en México por Roche. El medicamento se administró con una inyección intravítrea en el cuadrante supero-externo del globo ocular a 4 mm del limbo en pacientes fáquicos y a 3.5 mm de limbo en pacientes pseudofáquicos a una dosis de 0.05ml que equivale a 1.25mg.

La inyección intravítrea del medicamento se realizó previa técnica de asepsia y antisepsia aplicando solución de betadine al 5% por 5 minutos, posteriormente se irrigó con solución salina y por último se aplicó una gota del antibiótico moxifloxacino solución oftálmica (Vigamoxi®). Inmediatamente después de la inyección se administró una gota de moxifloxacino y posteriormente cada 6 horas por 3 días como profiláctico de infección ocular. Media hora después de la inyección se tomó la presión intraocular, se revisó fondo de ojo y segmento anterior en busca de eventos adversos. Al día siguiente de cada inyección se volvió a tomar la presión intraocular, revisar fondo de ojo y segmento anterior en busca de eventos adversos.

#### **7.1.3.2 Criterios de re-tratamiento (re-inyección)**

Más de 6 semanas después de la última inyección; acompañado de alguna de las siguientes tres opciones:

Disminución de MAVC, más de 1 línea.

Aumento en GMC, más de 100 micras.

### **7.1.3.3 Tratamiento adjunto con láser macular**

El láser macular, solo se utilizó en algunos casos cuando así lo consideró el médico examinador. Nunca en la visita basal, ni en las primeras seis semanas.

## **7.2. Recursos Materiales**

### **7.2.1 Área de trabajo**

Todas las revisiones y métodos de evaluación fueron realizadas en el Departamento de Oftalmología del Hospital Universitario de la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León (UANL).

### **7.2.2 Métodos de evaluación**

#### **7.2.2.1 Agudeza visual (Mejor agudeza visual corregida [MAVC])**

Se obtuvo la MAVC por medio de una refracción subjetiva lejana a 6 metros utilizando la cartilla de Snellen, posteriormente los resultados fueron convertidos al logaritmo del ángulo mínimo de resolución (LogMAR) para su adecuada comparación y análisis estadístico, después fueron convertidos de nuevo a Snellen y a VAS (Visual acuity score) para representar los resultados de una forma más clara y fácil de comprender.

#### **7.2.2.2 Edema macular (Grosor macular central [GMC])**

Se obtuvo la medición del GMC con el equipo de OCT “Stratus OCT, Versión 4.0, Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA”. Se utilizó la modalidad de escaneo llamada “macular thickness map” (mapa de grosor macular). El resultado fue presentado utilizando el reporte “Retinal map analysis report” (Reporte del análisis del mapa retiniano). El valor del grosor macular que se tomó para esta investigación fue el del primer milímetro central macular.

#### **7.2.2.3 Fuga de líquido vascular (fuga) en angiografía fluoresceínica (AF) retiniana**

Se realizó la angiografía fluoresceínica (AF) para identificar la presencia o ausencia de fuga de líquido vascular retiniano.



Para tomar las fotografías de la angiografía se utilizó la cámara de fondo de ojo “Visucam lite, Carl Zeiss, Jena, GER” y el medio de contraste fluoresceína de sodio al 10% en 5ml vía intravenosa.

#### **7.2.2.4 Inspección de fondo de ojo bajo midriasis**

Se llevó a cabo utilizando el lente de contacto de Goldmann y/o lupa de 90 dioptrías

#### **7.2.2.5 Presión intraocular (TIO)**

Se midió utilizando el tonómetro de aplanación de Goldmann.

#### **7.2.2.6 Eventos Adversos Intraoculares**

Se evaluó al paciente usando lámpara de hendidura, lupa de 90 dioptrías y tonómetro de Goldmann para explorar segmento anterior, fondo de ojo y presión intraocular.

Los eventos adversos intraoculares asociados al medicamento de estudio o al procedimiento de la inyección que se buscaron fueron: catarata traumática, desprendimiento de retina, endoftalmítis, hemorragia subconjuntival (HSC), hemovítreo, hipertensión intraocular, iritis y vitritis.

### **7.3. Recursos financieros**

Este estudio fue financiado por el Departamento de Oftalmología, Hospital Universitario, Facultad de Medicina, U.A.N.L.

### **7.4. Recursos metodológicos**

#### **7.4.1 Tipo de Investigación**

Estudio prospectivo, longitudinal, intervencional, experimental.

#### **7.4.2 Duración del estudio**

Seguimiento de 6 meses como punto primario de terminación y posteriormente un seguimiento libre fuera de protocolo que pudo llegar, según el caso, hasta los 24 meses.

### **7.4.3 Tamaño de la muestra**

El tamaño de muestra fue de 74 casos. Analizando el promedio de casos por año con edema macular diabético con involucro central en el Departamento de Oftalmología del Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, encontramos una prevalencia anual de 260 casos, siendo este nuestro universo a representar, a una confiabilidad del 95%, una máxima variabilidad de los datos del 50% y un error máximo aceptado del 10% se obtuvo una muestra estadísticamente significativa de 64 casos. Considerando cada ojo ingresado al estudio como un caso, el tamaño de la muestra se mide en número de casos y no en número de pacientes.

### **7.4.4 Análisis de datos (Análisis de variables)**

#### **7.4.4.1 Información demográfica**

Se emplearon tablas y gráficos para los datos demográficos. De la población en estudio se describió, la edad, sexo, ojo de estudio, años con diabetes, antecedentes personales patológicos y tratamientos previos.

#### **7.4.4.2 Agudeza visual (Mejor agudeza visual corregida [MAVC])**

La información de MAVC obtenida con la cartilla de Snellen a 6 metros se convirtió a LogMAR para hacer el análisis estadístico y posteriormente se expresó en LogMAR, Snellen y VAS para mostrar los resultados de una forma más clara y fácil de comprender.

Se comparó la MAVC basal contra la obtenida en los meses 1, 3 y 6.

Se analizó la media de MAVC basal contra la posterior al tratamiento, utilizando la prueba T de Student pareada; considerando una confiabilidad del 95% ( $p < 0.05$ ) como estadísticamente significativa. Los resultados fueron expresados en Snellen, LogMAR y VAS.

Se analizó la proporción de casos en que mejoró, se quedó sin cambio o empeoró la MAVC; se consideró un cambio clínico significativo a aquel que fue mayor de 0.1 en LogMAR (5 Letras) en relación con el valor basal. Para el análisis de diferencia de proporciones se utilizaron tablas cruzadas y prueba de hipótesis para diferencia de proporciones con una confiabilidad del 95% ( $p < 0.05$ ) como estadísticamente significativo.

#### **7.4.4.3 Edema macular (Grosor macular central [GMC])**

Se comparó el GMC basal contra el obtenido en los meses 1, 3 y 6.

Se analizó la media del GMC basal contra la posterior al tratamiento, utilizando prueba T de Student pareada. Considerando una confiabilidad del 95% ( $p < 0.05$ ) como estadísticamente significativa.

Se analizó la proporción de casos en que disminuyó, se quedó sin cambio o aumentó el GMC; se consideró un cambio clínico significativo a aquel que fue mayor de 20 micras en relación con el valor basal. Para el análisis de diferencia de proporciones se utilizaron tablas cruzadas y prueba de hipótesis para diferencia de proporciones con una confiabilidad del 95% ( $p < 0.05$ ) como estadísticamente significativo.

#### **7.4.4.4 Fuga de líquido vascular (fuga) en angiografía fluoresceínica (AF) retiniana**

Se comparó la cantidad de fuga basal contra la observada en los meses 3 y 6 .

Los cambios en la cantidad de fuga se clasificaron de manera cualitativa como disminución, sin cambio o aumento. Se analizó la proporción de casos en que disminuyó, se quedó sin cambio o aumentó la fuga en relación con el basal. Para el análisis de diferencia de proporciones se utilizaron tablas cruzadas y prueba de hipótesis para diferencia de proporciones con una confiabilidad del 95% ( $p < 0.05$ ) como estadísticamente significativo.

#### **7.4.4.5 Presión intraocular (TIO)**

Se comparó la TIO basal contra la obtenida en los meses 1, 3 y 6. Se analizó la media de TIO basal contra la posterior al tratamiento, utilizando la prueba T de Student pareada. Considerando una confiabilidad del 95% ( $p < 0.05$ ) como estadísticamente significativa.

Se analizaron las variaciones individuales de TIO en cada caso a lo largo del estudio y se comparó la proporción de casos con variación de presión intraocular de 0,1,2,3,4,5,6,7 y 8 mmHg. Se consideró un cambio clínico significativo a aquel que fue mayor de 4 mmHg en relación con el valor basal. Para el análisis de diferencia de proporciones se utilizaron tablas cruzadas y prueba de hipótesis para diferencia de proporciones

#### **7.4.4.6 Eventos adversos intraoculares:**

Se documentaron los eventos adversos que se presentaron en los meses 1, 3 y 6 y se emplearon tablas y gráficos para expresarlos.

#### **7.4.4.7 Revisión de la literatura**

Se realizó una revisión de los artículos reportados en la literatura y nuestros resultados lo cual se observa en introducción y en discusiones.

## 7.5. Análisis estadístico

Los datos fueron almacenados utilizando el sistema de base de datos de Microsoft Excel 2007® y fueron procesados utilizando los paquetes de computadora SPSS y Excel.

Todos los datos son presentados como media  $\pm$  desviación estándar (DE) a menos que sea especificado otro dato.

Se emplearon tablas y gráficos para los datos demográficos. Para el análisis estadístico de las diferencias entre los valores basales y los subsecuentes en las medias de las siguientes variables; MAVC, GMC y PIO, se utilizó la prueba T de Student pareada. En todas las variables se consideró una  $P < 0.05$  como estadísticamente significativo.

Para el análisis de diferencia de proporciones con mejoría, deterioro o sin cambio, de las siguientes variables; MAVC, GMC, fuga se utilizaron Tablas cruzadas y Prueba de hipótesis para diferencia de proporciones con una confiabilidad del 95% ( $p < 0.05$ ) como estadísticamente significativo.

Información detallada para cada variable viene más arriba en la sección de análisis de datos.

## 7.6. Descripción del diseño

Para la selección de pacientes se llevó a cabo una exploración oftalmológica completa con lámpara de hendidura, lupa de 90D y tonómetro de Goldmann, para explorar segmento anterior, fondo de ojo y presión intraocular. Se incluyeron aquellos casos con el diagnóstico de retinopatía diabética y EMCS-IC según lo define el ETDRS (se explicó su definición en la sección de antecedentes) y que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. Una vez seleccionado el paciente, se firmó el consentimiento informado, se midió la MAVC, el GMC que representa el edema macular, se realizó una AF para identificar áreas de fuga, se tomó la PIO y se consideraron estas mediciones como las mediciones basales o previas al tratamiento. Se programó la cita para el tratamiento y ese día se inyectó el Bevacizumab (Avastin®) intravítreo como previamente se explicó en la sección de tratamiento. Después cada 4 semanas se midió MAVC, GMC y PIO, también se evaluó segmento anterior y fondo de bajo midriasis con lámpara de hendidura, lupa de 90D y lente de Goldmann en busca de eventos adversos.

Cada 12 semanas, es decir a la mitad y al final del estudio (punto final primario), se realizó una angiografía fluoresceínica solo en algunos de los casos y a discreción del médico examinador, debido a la impresión de que la angiografía no siempre nos ofrece mucha más información de la que nos brinda el OCT macular y la exploración oftalmológica en relación a la evolución del EMCS-IC y su tratamiento con antiangiogénicos; además del hecho de ser un procedimiento invasivo y con potencial, aunque bajo, de eventos adversos (Ver tabla 2).



Tabla. 2

Descripción del diseño									
Visitas (seguimiento)	Basal	Tx	Día 1	Mes 1	Mes 2	Mes 3	Mes 4	Mes 5	Mes 6
Consentimiento informado	X	---							
Bevacizumab intravítreo **	---	X			±	±	±	±	±
Moxifloxacino soln. oft. c/6hs x 3 días **	---	X			±	±	±	±	±
Medición de MAVC	X	---	---	X	X	X	X	X	X
Medición de GMC	X	---	---	X	X	X	X	X	X
Medición de fugas *	X	---	---	---	---	±	---	---	±
Medición de PIO	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Exploración de fondo de ojo y segmento anterior	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Eventos adversos	---	X	X	X	X	X	X	X	X
<p>* Medición de fugas: durante la vista basal se realizó en todos los casos, durante la vista del mes 3 y 6 se realizó en algunos casos en quienes se considero adecuado realizar la AF.</p> <p>** Re-tratamiento: Solo a quienes cumplieron con los criterios de re-tratamiento</p>									

### 7.6.1 Criterios de éxito

Agudeza visual: Estabilidad ( $\pm 0.01$  Log MAR equivalente a  $\pm 5$  letras) o mejoría (mejoría mayor de 0.1 LogMAR equivalente a ganancia de más de 5 letras) en la MAVC.

Edema macular central: Disminución del edema macular central (Disminución en el GMC mayor a  $20\mu\text{m}$ ).

Fuga de líquido vascular: Disminución en las áreas de fuga.

Presión intraocular: Mantenimiento de los niveles de presión intraocular basal a lo largo del estudio; a excepción del día de la inyección.

Eventos Adversos: La ausencia 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.

### **7.6.2 Criterio de fracaso**

Agudeza visual: Disminución (deterioro mayor de 0.1 LogMAR equivalente a pérdida de más de 5 letras) en la MAVC.

Edema macular central: aumento del edema macular central (Aumento en el GMC mayor a 20 $\mu$ m).

Fuga de líquido vascular: 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.

### 7.7.Descripción de actividades

Se reclutarán 20 casos por mes durante los primeros cuatro meses, para tener un total de 70 casos, los cuales deberán de cumplir con los criterios de inclusión y exclusión, se firmará el consentimiento informado, se realizarán los métodos de evaluación antes descritos, es decir, agudeza visual, grosor macular con OCT, presión intraocular, fondo de ojo bajo midriasis, fuga en las AF y búsqueda de eventos adversos, a cada paciente antes del tratamiento con bevacizumab intravítreo y durante los siguientes seis meses posteriores al tratamiento tal y como se describió anteriormente. Al termino de 10 meses se habrá dado seguimiento a los 70 pacientes por seis meses y en el mes 11 se capturara la información en bases de datos de EXCEL. Durante el mes 11 y 12 se realizarán los análisis estadísticos correspondientes en EXCEL y en SPSS como se describió anteriormente. Para así escribir los resultados obtenidos durante el mes 13 y por último se mandarán los resultados a diferentes revistas médicas para su posterior publicación (Ver Tabla 3).

Tabla. 3

DESCRIPCIÓN DE ACTIVIDADES															
MES	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
ACTIVIDAD															

<b>Reclutar pacientes</b>	X	X	X	X												
<b>Consentimiento informado</b>	X	X	X	X												
<b>Métodos de evaluación</b>	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X						
<b>Aplicación de tratamiento</b>	X	X	X	X	X											
<b>Captura de resultados en base de datos</b>											X					
<b>Análisis de resultados</b>											X	X				
<b>Escribir resultados</b>													X			
<b>Publicación</b>																X

## CAPÍTULO VIII

### 8. RESULTADOS

#### 8.1 Población de estudio

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. El tamaño de nuestra muestra fue de 74 casos consecutivos representado en 57 pacientes,

El análisis demográfico se realizó en base al número de pacientes; del total de 57 pacientes, 29 (50.9%) fueron masculinos y 28 (49.1%) femeninos; se incluyó solo el ojo derecho en 14 pacientes (24.6%), solo el ojo izquierdo en 26 pacientes (45.6%) y ambos ojos en 17 pacientes (29.8%). La edad promedio fue de  $60.5 \pm 10.6$  añosb (Ver tabla 4 y 5).

Tabla. 4

Demográficos 1	
<b>Pacientes</b>	57

<b>Casos</b>	74	
<b>Masc</b>	29	50.9%
<b>Fem</b>	28	49.1%

<b>OD</b>	14	24.6%
<b>OS</b>	26	45.6%
<b>AO</b>	17	29.8%

Tabla. 5

<b>Edad (años)</b>	
Promedio	60.5
Max	85
Mín	40
Moda	61
Mediana	61
Desv. Estándar.	10.65

### 8.1.1 Antecedentes patológicos relevantes

Al momento de ingresar al estudio todos los pacientes eran diabéticos con EMCS-IC; de ellos presentaban RDnP el 45.61% (26 pacientes), RDP el 54.38% (31 pacientes), y de estos últimos todos tenían fotocoagulación retiniana periférica. Tenían EMQ el 21.05% (12 pacientes), y EM-isq el 8.77% (5 pacientes).

Tratamiento previo con al menos una sesión de láser macular el 9.5% (6 casos).

Algún grado de opacidad del cristalino, catarata, lo presentaba el 52.63% (30 pacientes) y eran pseudofacos con lente intraocular en cámara posterior el 15.79% (9 pacientes).

La prevalencia de HAS fue del 39.44% (28 pacientes) y de uso de insulina fue del 29.82% (17 pacientes). La tabla 6 muestra la información antes mencionada.

El tiempo promedio con el diagnóstico de diabetes al momento de ingresar al estudio fue de  $15.46 \pm 7.8$  años (media  $\pm$  desviación estándar [DE]) (Ver Tabla 7).

Tabla 6. Población de estudio: características clínicas (n=57)

	n=	%
Hipertensión arterial	28	49.12
Catarata	30	52.63
Pseudofaco	9	15.79
Retinopatía diabética no proliferativa	26	45.61
Retinopatía diabética proliferativa	31	54.38
Edema macular clínicamente significativo con involucro central	57	100.00
Edema macular quístico	12	21.05
Edema macular isquémico	5	8.77
Panfotocoagulación	31	54.38
Láser macular previo	7	9.50

Tabla. 7

**Años con Diabetes**

Promedio	15.46
Max	30
Mín	1
Moda	20
Mediana	15.5
Desv. Estándar	7.808

## 8.2 Evaluación de la eficacia

El análisis de eficacia y seguridad se realizó en base al número de casos (74 ojos). La MAVC y el GMC fueron medidos y comparados en todos los casos a los 1, 3 y 6 meses. La FLV fue evaluada en algunos casos a los 3 y 6 meses.

### 8.2.1 Mejor agudeza visual corregida (MAVC)

La media basal de MAVC fue 20/55 ( $78 \pm 14$  letras) (media  $\pm$  desviación estándar [DE]) (LogMAR:  $0.44 \pm 0.28$  DE), con un rango de 20/25-20/400 (95-35 letras) (LogMAR: 0.10-1.30). Al 1<sup>er</sup> mes la media de MAVC fue 20/45 ( $82.5 \pm 13$  letras) (LogMAR:  $0.35 \pm 0.26$  (P= 0.000). Al 3<sup>er</sup> mes la media de MAVC fue 20/41 ( $84.5 \pm 12$  letras) (LogMAR:  $0.31 \pm 0.24$ ) (P= 0.000). A los 6 meses la media de MAVC fue 20/41 ( $84.5 \pm 12$  letras) (LogMAR:  $0.31 \pm 0.24$ ) (P= 0.000). El seguimiento de casos a 1, 3 y 6 meses fue de 100, 99 y 91%, respectivamente.



La tabla 8 muestra los cambios obtenidos en la MAVC  $\pm$  DE a 1, 3 y 6 meses después de la inyección. Los resultados están expresados en cartilla de Snellen, LogMAR, número de letras leídas (VAS) y número de letras ganadas. Observamos una mejoría clínica y estadísticamente significativa en la media de la MAVC desde el primer mes de la inyección y se mantuvo a los 3 y 6 meses. Con una ganancia de 4.5, 6.5 y 6.5 letras al 1, 3 y 6 meses después del tratamiento respectivamente. Esta significancia también se observó al comparar el primer vs. el tercer y sexto meses pero no entre el tercer vs. el sexto mes.

La tabla 9 muestra la proporción de casos con mejoría, estabilidad o deterioro de la MAVC después de la inyección de bevacizumab. Se observó mejoría al mes 1, 3 y 6 en el 36.5, 47.9 y 47.8% de los casos respectivamente. Lográndose estabilidad o mejoría en el 97.3, 95.9 y 92.5% de los casos a los 1, 3 y 6 meses de seguimiento respectivamente. No se observó un cambio significativo ( $P < 0.05$ ) en las proporciones con mejoría, estabilidad o deterioro en la MAVC entre el primer mes y los meses subsecuentes.

Tabla 8. Cambios en MAVC  $\pm$  DE a los 1, 3 y 6 meses después del tratamiento

		Basal	Mes 1	Mes 3	Mes 6
Media	Snellen	20/55	20/45	20/41	20/41
	VAS	78.0 $\pm$ 14	82.5 $\pm$ 13	84.5 $\pm$ 12	84.5 $\pm$ 12
	LogMAR	0.44 $\pm$ 0.28	0.35 $\pm$ 0.26	0.31 $\pm$ 0.24	0.31 $\pm$ 0.24
Máxima	Snellen	20/25	20/20	20/20	20/20
	VAS	95	100	100	100
	LogMAR	0.10	0.00	0.00	0.00
Mínima	Snellen	20/400	20/400	20/400	20/400
	VAS	35.0	35.0	35.0	35.0
	LogMAR	1.30	1.30	1.30	1.30
	Casos % (n)	100 (74)	100 (74)	99 (73)	91 (67)
	Letras Ganadas	-----	4.5	6.5	6.5
	Valor de P *	----	0.000	0.000	0.000

\* Valor significativo de P <0.05

MAVC, Mejor agudeza visual corregida; DE, Desviación Estándar; VAS, visual acuity score (número de letras leídas); LogMAR, Logaritmo del ángulo mínimo de resolución.

Tabla 9. Proporción de casos con mejoría, estabilidad o deterioro en la MAVC, % (n)

Visita	Casos	Mejoría	Estabilidad	Deterioro	No deterioro
Basal	100 (74)				
Mes 1	100 (74)	36.59 (27)	60.81 (45)	2.70 (2)	97.30 (72)
Mes 3	99 (73)	47.945 (35)	47.945 (35)	4.11 (3)	95.89 (70)
Mes 6	91 (67)	47.76 (32)	44.78 (30)	7.46 (5)	92.54 (62)

MAVC, Mejor agudeza visual corregida.

### 8.2.2 Grosor macular central (GMC)

La media basal de GMC fue  $372 \pm 143 \mu\text{m}$  (media  $\pm$  desviación estándar [DE]), con un rango de 218-977 $\mu\text{m}$ . Al 1<sup>er</sup> mes la media del GMC fue  $315 \pm 125 \mu\text{m}$  (P=0.000). Al 3<sup>er</sup> mes la media del GMC fue  $299 \pm 124 \mu\text{m}$  (P=0.000). A los 6 meses la media del GMC fue  $299 \pm 115 \mu\text{m}$  (P=0.000). El seguimiento de casos a 1, 3 y 6 meses fue de 100, 97 y 82%, respectivamente.

La tabla 10 muestra los cambios obtenidos en la media del GMC  $\pm$  DE a 1, 3 y 6 meses después de la inyección. Al analizar los cambios en la media del GMC se observó una mejoría clínica y estadísticamente significativa desde el primer mes después del tratamiento, la cual se mantuvo durante los 6 meses de seguimiento. Con una disminución del GMC en comparación con las mediciones basales de 57, 73 y 72  $\mu\text{m}$  a los 1, 3 y 6 meses después del tratamiento respectivamente. Esta significancia también se observó al comparar el primer vs. el tercer y sexto meses pero no entre el tercer vs. el sexto mes.

La tabla 11 muestra la proporción de casos con mejoría, estabilidad o deterioro en el GMC después de la inyección de bevacizumab. Se observó mejoría al mes 1, 3 y 6 en el 59.46, 63.89 y el 63.93% de los casos respectivamente. Lográndose estabilidad o mejoría del GMC a los 1, 3 y 6 meses de seguimiento en el 95.95,

93.06 y 95.08% de los casos respectivamente. Se presentó en una minoría de los casos deterioro, es decir aumento, que fue para el mes 1, 3 y 6 fue en el 4.05% (3 casos), 6.94% (5 casos) y 4.92% (3 casos) respectivamente. No se observó un cambio significativo ( $P < 0.05$ ) en las proporciones con mejoría, estabilidad o deterioro en la MAVC entre el primer mes y los meses subsecuentes.

Tabla 10. Cambios en el GMC  $\pm$  DE a los 1, 3 y 6 meses después del tratamiento.

	Basal	Mes 1	Mes 3	Mes 6
GMC $\pm$ DE ( $\mu\text{m}$ )	372 $\pm$ 143	315 $\pm$ 125	299 $\pm$ 124	299 $\pm$ 115
Máxima	218	184	184	175
Mínima	977	970	987	845
No. casos, % (n)	100 (74)	100 (74)	97 (72)	82 (61)
Disminución del GMC ( $\mu\text{m}$ )	----	57	73	72
Valor de P *	----	0.000	0.000	0.000

\* Valor significativo de  $P < 0.05$

GMC, Grosor macular central; DE, Desviación Estándar.

Tabla 11. Proporción de casos con mejoría, estabilidad o deterioro del GMC, % (n)

Visita	No. Casos	Mejoría	Estabilidad	Deterioro	No deterioro
Basal	100 (74)				
Mes 1	100 (74)	59.46 (44)	36.49 (27)	4.05 (3)	95.95 (71)
Mes 3	97 (72)	63.89 (46)	29.17 (21)	6.94 (5)	93.06 (67)
Mes 6	82 (61)	63.93 (39)	31.15 (19)	4.92 (3)	95.08 (58)

GMC, Grosor macular central.

### 8.2.3 Fuga de Líquido Vascular (FLV)

La tabla 12 muestra la proporción de casos con mejoría, estabilidad o deterioro en la FLV después de la inyección de bevacizumab. El seguimiento de casos a los 3 y 6 meses fue de un 88 y 72% respectivamente. Se observó mejoría en el 56.92 y 49.06% de los casos a los 3 y 6 meses de seguimiento respectivamente. Lográndose estabilidad o mejoría de la FLV a los 3 y 6 meses de seguimiento en el 96.92 y 96.23% de los casos respectivamente.

Aunque la proporción de casos en que disminuyó la fuga al primer mes después de la primera inyección de bevacizumab disminuyó contra la proporción observada en el sexto mes, no se observó un cambio significativo ( $P < 0.05$ ) en las proporciones con mejoría, estabilidad o deterioro en la MAVC entre el primer mes y los meses subsecuentes.

Tabla 12. Proporción de casos con mejoría, estabilidad o deterioro de la FLV, % (n)

Visita	No. Casos	Mejoría	Estabilidad	Deterioro	No deterioro
Basal	100 (74)	---	---	---	---
Mes 3	88 (65)	56.92 (37)	40.00 (26)	3.08 (2)	96.92 (63)
Mes 6	72 (53)	49.06 (26)	47.17 (25)	3.77 (2)	96.23 (51)

FLV, Fuga de Líquido Vascular.

## 8.2.4 Tratamientos y re-tratamientos

Todos los pacientes fueron inyectados con bevacizumab en la visita basal y recibieron re-inyecciones cuando reunieron los criterios de re-tratamiento. La tabla 13 muestra la media de inyecciones aplicadas, así como el total de inyecciones y de casos inyectados por visita. La media de inyecciones aplicadas por caso a los 3 y 6 meses fue de  $1.23 \pm 0.46$  y  $1.49 \pm 0.66$  respectivamente. Recibieron re-inyección el 23.3 y 23.9% de los casos a los 3 y 6 meses de seguimiento respectivamente.

La tabla 13 también muestra el número de casos con 1, 2 o 3 inyecciones aplicadas en la visita basal y a los 3 y 6 meses de seguimiento. Para los 6 meses el 59.7% había recibido una sola inyección; el 31.3% recibió dos y el 9.0% recibió tres. No hubo casos con más de tres inyecciones.

El tratamiento adjunto con láser macular se le había aplicado en el 7.0% (5 casos) a los 6 meses de seguimiento. El 5.5% (4 casos) a los tres y el 1.5% (1 caso) a los 6 meses.

Tabla 13. Inyecciones y re-inyecciones

Visita	Basal	Mes 3	Mes 6
Media $\pm$ DE (rango)	$1 \pm 0.00$ (1:1)	$1.23 \pm 0.46$ (1:3)	$1.49 \pm 0.66$ (1:3)
Casos con 1 inyección, % (n)	100 (74)	78.1(57)	59.7(40)
Casos con 2 inyecciones, % (n)	0.0 (0)	20.5 (15)	31.3 (21)
Casos con 3 inyecciones, % (n)	0.0 (0)	1.4 (1)	9.0 (6)
Moda	1	1	1
No. inyecciones totales	74	91	107
Casos inyectados por visita, % (n)	100 (74)	23.3 (17)	23.9 (16)
Casos con seguimiento, % (n)	100 (74)	99 (73)	91 (67)

DE, Desviación Estándar.

### **8.2.5 Correlación entre las variables de eficacia**

A pesar de la respuesta terapéutica ya mencionada no se encontró una correlación entre el deterioro en la MAVC, el GMC ni la FLV y moderada correlación entre la mejoría de la MAVC, el GMC o la FLV tanto a los 3 como a los 6 meses de seguimiento.

En la correlación a los 3 meses ninguno de los casos que presentó disminución de la MAVC (3 casos) tuvo aumento significativo del GMC, incluso dos casos tuvieron disminución del GMC significativo. A todos los casos se les realizó FA y solo un caso tuvo aumento de la FLV. No se reportó un cambio en la opacidad de los medios ni desarrollo de catarata. Ninguno de los pacientes que tuvo aumento clínicamente significativo del GMC (5 casos) presentó disminución clínicamente significativa de la MAVC, todos mantuvieron su visión sin cambios. A todos los pacientes en que aumentó el GMC al 3er mes se realizó FA, ninguno tuvo aumento de la FLV; incluso un caso tuvo disminución. Ninguno de los casos en que mejoró la MAVC se deterioró el GMC pero solo dos terceras partes de los casos mejoró el GMC. De los casos en que mejoró el GMC, un caso empeoró la MAVC y poco más de la mitad de los casos mejoró la MAVC.

En la correlación a 6 meses: de los casos 5 casos en que disminuyó la MAVC solo uno tuvo aumento significativo del GMC, los otros 4 tuvieron mejoría significativa del GMC. A todos los casos se les realizó FA y solo un caso tuvo aumento de la FLV y no fue el que tuvo aumento del GMC. En ninguno se reportó cambio en la opacidad de los medios ni desarrollo de catarata.

De los casos 3 casos en que aumentó significativamente el GMC solo uno presentó disminución clínicamente significativa de la MAVC, los otros dos se mantuvieron sin cambios. A todos los casos se les realizó FA, ninguno tuvo aumento de la FLV, todos se mantuvieron sin cambios.

Ninguno de los casos en que mejoró la MAVC se deterioró el GMC ni aumento la FLV; pero solo dos terceras partes de los casos mejoró el GMC y en poco más de la mitad mejoró la FLV.

Solo la mitad de los que mejoró el GMC tuvo mejoría en la MAVC, los demás se mantuvieron sin cambios a excepción de 4 casos en que disminuyó. Menos de la mitad tuvo mejoría en la FLV, en dos se deterioró y en la mitad se mantuvo sin cambio.

En nuestro estudio también observamos que la mejoría del GMC y MAVC clínica y estadísticamente significativa se dio entre los valores basales y los meses 1, 3 y 6, y entre el 1er mes y los meses 3 y 6; pero no hubo un cambio significativo entre los valores del 3er y 6to mes, donde solo se observó un mantenimiento pero nunca deterioro.

### **8.3 Evaluación de la Seguridad**

La medición de la TIO y la descripción de EA se realizó en cada visita durante los 6 meses de seguimiento.

#### **8.3.1 Presión intraocular (TIO)**

A lo largo del estudio la TIO media se mantuvo estable, dentro de rangos normales y no hubo ningún cambio clínico ni estadístico significativo ( $P < 0.05$ ). El seguimiento de casos a 1, 3 y 6 meses fue de 100, 99 y 91% respectivamente. La



TIO media  $\pm$  DE (rango) basal fue de  $14.6 \pm 2.2$  (10-19) y a los 1, 3 y 6 meses fue  $14.3 \pm 2.1$  (9-19),  $14.3 \pm 1.8$  (10-18) y  $14.1 \pm 2.0$  (10-18) respectivamente. La TIO media se mantuvo constante, con una variación menor a 1 mmHg en comparación valores basales. No se presentó ningún caso de hipertensión intraocular, siendo 19 mmHg el valor máximo reportado.

También se analizaron los cambios individuales de TIO a lo largo del estudio; se observó muy poca variabilidad, siendo ésta menor o igual a 4 mmHg en el 100.00, 98.63 y 97.01% de los casos a los 1, 3 y 6 meses de seguimiento respectivamente. Las Tablas 14 y 15 muestra detalles de los resultados sobre la TIO.

<b>Tabla 14. Presión intraocular (TIO) mmHg</b>				
	<b>Basal</b>	<b>Mes 1</b>	<b>Mes 3</b>	<b>Mes 6</b>
<b>Media</b>	14.57	14.26	14.29	14.15
<b>Mediana</b>	14.00	15.00	14.00	14.00
<b>Máxima</b>	10.00	9.00	10.00	10.00
<b>Mínima</b>	19.00	19.00	18.00	18.00
<b>Desviación Estándar</b>	2.21	2.15	1.77	2.04
<b>No. Casos (%)</b>	74 (100)	74 (100)	73 (99)	67 (91)
<b>Valor de P (significativo P&lt;0.05)</b>		0.153	0.238	0.133

Tabla 15. Variación en la Presión Intraocular (TIO)						
Visita	Mes 1		Mes 3		Mes 6	
mmHg	%	% acumulado	%	% acumulado	%	% acumulado
<b>0</b>	33.78%	33.78%	34.25%	34.25%	47.76%	47.76%
<b>± 1</b>	22.97%	56.76%	17.81%	52.05%	14.93%	62.69%
<b>± 2</b>	24.32%	81.08%	32.88%	84.93%	26.87%	89.55%
<b>± 3</b>	10.81%	91.89%	4.11%	89.04%	0.00%	89.55%
<b>± 4</b>	<b>8.11%</b>	<b>100.00%</b>	<b>9.59%</b>	<b>98.63%</b>	<b>7.46%</b>	<b>97.01%</b>
<b>± 5</b>	0.00%	---	0.00%	98.63%	0.00%	97.01%
<b>± 6</b>	0.00%	---	1.37%	100.00%	0.00%	97.01%
<b>± 7</b>	0.00%	---	0.00%	---	1.49%	98.51%
<b>± 8</b>	0.00%	---	0.00%	---	1.49%	100.00%

Tabla 15. Muestra la variación en la TIO que se dio a lo largo el estudio y se expresa en porcentaje de pacientes.

### 8.3.2 Eventos adversos (EA)

Solo se presentó un caso de hemorragia subconjuntival durante el primer mes; se consideró como relacionado al procedimiento de la inyección y no al bevacizumab.

## CAPÍTULO IX

### 9. DISCUSIONES

Existen múltiples publicaciones sobre las opciones terapéuticas del EMD difuso, (PubMed “Diabetic macular edema treatment” solo en el año 2010 arroja 184 resultados) la mayoría compartiendo ciertas conclusiones y algunos otros con resultados algo contradictorios; muchos con muestras pequeñas, otros retrospectivos, en casos resistentes a tratamientos previos, seguimientos a corto plazo, una sola inyección o por el contrario esquemas fijos de múltiples inyecciones sin considerar la evolución del paciente y ninguno en población mexicana. Lo que nos orienta sobre la importancia de aportar información ordenada a partir de estudios prospectivos, con tamaño de muestra y seguimiento adecuados así como esquemas de tratamiento según respuesta del paciente y que aporten soporte científico sólido para poder llegar a conclusiones y recomendaciones sobre el tratamiento de esta enfermedad. Además de la importancia de aportar información sobre la respuesta terapéutica en latinos, específicamente en población mexicana.

El primer reporte sobre la aplicación del bevacizumab en la oftalmología fue hecho por Rosenfeld, P.J. en el 2005 cuando trato a pacientes con DMAE pero por vía intravenosa en un estudio llamado SANA<sup>(73,85)</sup>. La primera publicación de

bevacizumab intravítreo fue para el tratamiento de la DMAE en julio del 2005 también por Rosenfeld<sup>(75)</sup>. En el año 2006 fueron publicados los primeros resultados de series de casos con retinopatía diabética proliferativa tratados con bevacizumab<sup>(74, 8)</sup>. En septiembre del 2006, Christos Haritoglou, Alemania, publicó el primer artículo sobre el uso de bevacizumab en el EMD<sup>(76)</sup>.

### **9.1 Evaluación de la eficacia.**

Nuestro estudio aporta información que soporta, justifica y fortalece el tan distribuido uso del bevacizumab intravítreo como tratamiento del edema macular diabético difuso o con involucro central; utilizándolo en dosis única con re-inyecciones y con rescate de láser macular como adyuvante cuando cumplen los criterios.

Demostramos resultados positivos con mejoría clínica y estadística significativa tanto para el GMC como para la MAVC con poca cantidad de re-inyecciones y sin eventos adversos; con resultados similares y no inferiores a las demás opciones terapéuticas, en general fueron superiores al láser macular, similares a la triamcinolona, no inferiores a los tratamientos combinados, de mucho menor costo que otros antiangiogénicos y por lo tanto de mayor accesibilidad para el paciente.

En el caso del ranibizumab en que los resultados pudieran ser discretamente superiores la tan importante diferencia que existe en el costo no se observa en la respuesta terapéutica que solo muestra una discreta diferencia.

Demostramos que el bevacizumab intravítreo como tratamiento del edema macular diabético difuso es eficaz al producir una mejoría clínica y estadística significativa en la MAVC y el GMC desde el primer mes y esta mejoría se mantuvo hasta por lo menos 6 meses; con una ganancia media de 6.5 letras y disminución de 72.5 micras.

Es altamente efectivo cuando se busca producir estabilidad en la MAVC, el GMC o la FLV y moderadamente efectivo cuando se busca producir mejoría. Ya que a los 6 meses en casi todos los casos (92.54%, 95.08% y 96.23% respectivamente) se logró por lo menos estabilidad y en alrededor de la mitad de los casos (47.76%, 63.93% y 49.06% respectivamente) se obtuvo mejoría, pero el 7.46% continuó perdiendo letras, el 4.92% continuó aumentando el GMC y el 3.77% continuó aumentando la fuga a pesar de aplicar re-inyecciones cuando fue necesario.

Dicha respuesta terapéutica, se logró con poca cantidad de re-inyecciones (el 59.7% solo recibió una inyección, y la media total fue de 1.49) y láser macular como tratamiento adyuvante solo en algunos casos seleccionados (7%).

En nuestro estudio observamos mejores resultados a lo publicado últimamente sobre el láser macular en rejilla donde solo se observa discreta o nula

mejoría<sup>(41, 42, 43, 44, 45, 50, 51)</sup> y un mayor porcentaje de casos con deterioro visual <sup>(42)</sup>. Mostró seguridad y mejoría en MAVC y GMC similares a las reportadas en otras regiones del mundo<sup>(39, 77, 80, 81)</sup>; que permaneció a lo largo de estudio (6 meses) a diferencia de algunos artículos que comentan sobre la temporalidad de su efecto terapéutico y que no es mayor de 3 meses<sup>(78, 79,81)</sup>; lo anterior con poca cantidad de re-inyecciones y con resultados similares a quienes usaron muchas re-inyecciones de bevacizumab para lograr estabilidad en la respuesta terapéutica<sup>(44)</sup>; inclusive, resultados similares a lo publicado por quienes usaron tratamiento combinado de láser macular con bevacizumab, el cual reportaron ser superior al láser solo pero no encontraron una diferencia significativa al comparar contra el bevacizumab solo<sup>(45)</sup>; sin embargo nosotros solamente empleamos láser como rescate en una minoría de casos (7%). También resultados mejores o similares a los observados con láser macular subumbral<sup>(46, 47, 48, 49)</sup> y resultados similares a lo reportado en tratamientos con triamcinolona, pero sin las elevaciones en la TIO<sup>(43, 51, 52, 53, 81, 82)</sup>.

En una revisión de la literatura se demuestra que el tratamiento del EMD con triamcinolona es efectivo pero transitorio y algunos casos presentan hipertensión intraocular<sup>(52, 57)</sup>. Algunos reportan que la mejoría en la MAVC con la triamcinolona es mayor a la del láser macular y no es significativamente diferente a la del bevacizumab<sup>(52)</sup> o mejor<sup>(53)</sup>. En otras publicaciones se observó una mejoría no estadísticamente significativa en MAVC y GMC al comparar la respuesta terapéutica de la triamcinolona y bevacizumab combinados contra el bevacizumab solo<sup>(43, 51, 81, 82)</sup>. Nosotros tuvimos mejoría significativa en GMC y MAVC a los 6

meses con cambios similares a los reportados en estos estudios pero sin aumentos de la TIO, sin necesidad de tratamientos combinados y con poca cantidad de re-inyecciones.

Si bien aún no se han publicado estudios comparativos de ranibizumab contra bevacizumab en el EMD, la información publicada a la fecha muestra mejoría significativa con el ranibizumab que pudiera ser similar<sup>(64, 65)</sup> o discretamente mayor<sup>(66)</sup> a la que nosotros encontramos con el bevacizumab pero con una cantidad de inyecciones mayor y a mucho mayor costo. De hecho el principal problema con este medicamento es el elevado costo, lo cual limita seriamente su accesibilidad a solo una parte muy pequeña de la población mundial e incluso significa un problema de gastos para los seguros médicos ya sean privados o gubernamentales.

En nuestro estudio también observamos que la mejoría del GMC y MAVC clínica y estadísticamente significativa se dio entre los valores basales y los meses 1, 3 y 6, y entre el 1er mes y los meses 3 y 6; pero no hubo un cambio significativo entre los valores de los meses 3 y 6, donde solo se observó un mantenimiento pero nunca deterioro.

A pesar de la respuesta terapéutica ya mencionada no se encontró una correlación entre el deterioro en la MAVC, el GMC ni la FLV y moderada

correlación entre la mejoría de la MAVC, el GMC o la FLV tanto a los 3 como a los 6 meses de seguimiento; por lo que consideramos es de suma importancia tomar en cuenta las tres formas de medición (MAVC, GMC y FA) al momento de la evaluación clínica de la evolución del paciente ya que el solo usar uno de estos parámetros podría llevarnos a retratamientos innecesarios o retraso de los mismos.

En relación a la duración del efecto terapéutico del medicamento y a diferencia de otros estudios<sup>(81, 78, 79)</sup> donde mencionan que en general el efecto metabólico no dura más de 3 meses; en nuestro estudio observamos que dicho efecto en la mejoría de MAVC, GMC o FLV fue más prolongado de lo usualmente reportado ya que casi dos terceras partes de los casos (59.7%) solo requirieron una inyección durante los 6 meses de seguimiento para mejorar o estabilizar la MAVC, el GMC o la FLV. La restante tercera parte de los casos si tuvo un tiempo de duración del efecto terapéutico menor requiriendo después de varios meses una re-inyección.

Infiriendo con esto que el efecto clínico del bevacizumab, aunque temporal, definitivamente puede estar presente por más de los tres meses que usualmente se ha reportado y que la duración de acción del bevacizumab pudiera variar entre las personas o las razas lo que explicaría alguna de las diferencias entre los artículos publicados y pudiera deberse a múltiples causas desconocidas hasta el momento como polimorfismos genéticos o diferencias en la expresión de los mismos que determinen la duración o permanencia del efecto del medicamento así como alteraciones en los sistemas de flujo de líquidos intraoculares que pudieran hacer que el medicamento tarde diferente tiempo para salir de la cavidad



vítrea y así varíe la duración en que puede ejercer su efecto metabólico. Lo anterior no ha sido estudiado con la profundidad necesaria y por lo tanto es un área de oportunidad para futuros estudios que generarían conocimiento nuevo valioso.

Las pérdidas de seguimiento fueron debidas a que el paciente ya no pudo asistir a las visitas programadas por motivos familiares, personales, de transporte o en algunos casos por que no fue posible realizar el estudio en ese momento, pero no por presentar eventos adversos serios, respuestas inadecuadas al tratamiento ni disminuciones serias de la visión. Para el final del estudio la pérdida de seguimiento nunca fue mayor al 20% en MAVC ni GMC, que son las principales variables y en relación a la FLV solo estaba planeado realizarse cuando se considerara necesario y por eso solo se realizó en el 72% de los casos.

Todo lo anterior nos invita a hacer más estudios comparando tratamientos combinados y con otros anti-angiogénicos. Ya que muchos de estos tratamientos no ofrecen una mejoría significativamente mayor al bevacizumab pero si elevan significativamente el costo del tratamiento y la disponibilidad del mismo. Sin dejar de mencionar el riesgo aumentado de producir hipertensión intraocular con la triamcinolona y endoftalmítis con las múltiples inyecciones; lo que nos obliga a considerar seriamente las opciones terapéuticas que debemos recomendar a nuestros pacientes.

## **9.2 Evaluación de Seguridad**

El bevacizumab intravítreo en nuestro estudio mostró ser bien tolerado con baja o nula frecuencia de eventos adversos y sin modificaciones significativas en la TIO lo cual coincide con lo previamente publicado<sup>(22, 25, 39, 60, 76, 50, 77, 83, 84, 81)</sup>.

## CAPÍTULO X

### 10. CONCLUSIONES Y PLANES FUTUROS

A la fecha todas las opciones terapéuticas como láser macular, antiangiogénicos y esteroides intravítreos ofrecen mejoría limitada, no tan efectiva como quisiéramos y ninguno ofrece una corrección total y definitiva de la visión.

El importante papel del bevacizumab en el tratamiento del EMD difuso se comprueba en este estudio y debe entenderse como el de una herramienta terapéutica muy valiosa, de primera línea, bajo costo y por lo tanto altamente accesible a todas las poblaciones; pero mejorable y que no supe más bien complementa a las demás opciones terapéuticas disponibles; por lo que es necesario hacer más estudios comparativos, con tratamientos combinados y largo plazo que robustezcan la información disponible y ayuden a poder determinar la verdadera utilidad de cada una de las opciones terapéuticas disponibles así como determinar si los tratamientos combinados en realidad ofrecen una ventaja significativa sobre la monoterapia.

De la superioridad de algún antiangiogénico sobre los demás disponibles, también es necesario hacer estudios comparativos y prospectivos entre ellos para determinar si alguno ofrece ventajas en seguridad o efectividad significativas sobre las del bevacizumab y si dicha ventaja vale el tan elevado costo que implica.

Sobre la temporalidad del efecto terapéutico del bevacizumab intravítreo en el EMD difuso, es necesario realizar estudios que comparen la respuesta y la seguridad de emplear múltiples re-inyecciones pre-programadas contra el uso de re-inyecciones solo si cumple con criterios de retratamiento ya que cada inyección conlleva un riesgo aunque bajo de complicaciones. Además vale la pena considerar buscar polimorfismos genéticos que pudieran influir en la variabilidad de la temporalidad del efecto terapéutico del bevacizumab y definir la verdadera relevancia clínica que esto pudiera suponer.

Por último estos resultados confirman la efectividad y seguridad de este tratamiento en la población mexicana.

## CAPÍTULO XI

### 11. 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. Baseer U Khan, MD, Macular Edema, Diabetic, Last Updated: April 14, 2006. <http://www.emedicine.com/oph/topic399.htm#section~introduction>
4. Centers for Disease Control. [www.cdc.gov/diabetes/news/docs/dpp.htm](http://www.cdc.gov/diabetes/news/docs/dpp.htm).
5. Federación Mexicana de Diabetes A.C. [http://www.fmdiabetes.org/v2/paginas/d\\_numeros.php](http://www.fmdiabetes.org/v2/paginas/d_numeros.php)
6. Diabetes Atlas, third edition, International Diabetes Federation, 2007. (Online version of Diabetes Atlas: [www.eatlas.idf.org](http://www.eatlas.idf.org)).
7. Klein R, Klein BEK. Vision disorders in diabetes. In: *Diabetes in America*. 2nd ed. NIH Publication No. 95-1468, 1995.
8. Spaide, R. F., & Fisher, Y. L. (2006). Intravitreal bevacizumab (avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina*, 26(3), 275-8.
9. A P Ciardella, J Klancnik, W Schiff, G Barile, K Langton, S Chang. Intravítreal triamcinolone for the treatment of refractory diabetic mácular oedema with hard exudates: an optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol* 2004;88:1131–1136.
10. Fong DS, Aiello L, Gardner TW, King GL, Blankenship G, Cavallerano JD, Ferris FL 3rd, Klein R; American Diabetes Association. Retinopathy in Diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Jan;27 Suppl 1:S84-7.
11. Frank R: Etiologic mechanisms in diabetic retinopathy; in Ryan S (ed): *Retina*, ed 4. St Louis, Mosby, 1994, pp 1241–1270.
12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. ETDRS Study Report Number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796–806.
13. 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.
14. Harris MI, Klein R, Cowie CC, Rowland M, Byrd-Holt DD. Is the risk of diabetic retinopathy greater in non-Hispanic blacks and Mexican Americans

- than in non-Hispanic whites with type 2 diabetes? A U.S. population study. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, USA. *Diabetes Care*, 1998 Aug;21(8):1230-5.
15. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy IV: diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984;91:1464–74.
  16. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BE. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 2009 Mar;116(3):497-503.
  17. Klein R, Klein BEK: Epidemiology of proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 15:1875, 1992.
  18. Bresnick GH. Diabetic macular edema: a review. *Ophthalmology* 1986;93:989–97.
  19. Daniel M. Berinstein, MD. New Approaches in the Management of Diabetic Macular Edema. *Techniques in Ophthalmology* 1(2):106–113, 2003.
  20. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. ETDRS Study Report Number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796–806.
  21. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Four risk factors for severe visual loss in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1979;97:654–5.
  22. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ, Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for Neovascular Age-Related Macular Degeneration, *Ophthalmology*, Volume 113, Issue 3 , March 2006.
  23. Bresnick GH. Diabetic maculopathy: a critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 1983;90:1301–17.
  24. Ferrara, VEGF: Basic Science and Clinical Progress, *Endocrine Reviews*, August 2004, 25(4):581–611.
  25. 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.
  26. Vascular endothelial growth factor expression and secretion by retinal pigment epithelial cells in high glucose and hypoxia is protein kinase C-dependent. *Exp Eye Res*. 2005 May;80(5):651-62.
  27. Saurabh Luthra, Md,\* Raja Narayanan, Md,\* L. Eduardo A. Marques, Md,\* Marilyn Chwa, Ms,\* Dae W. Kim, Bs,\* Joyce Dong,\* Gail M. Seigel, Phd,† Aneesh Neekhra, Md,\* Ana L. Gramajo, Md,\* Donald J. Brown, Phd,\* M. Cristina Kenney, Md, Phd,\* Baruch D. Kuppermann, Md, Phd\*. Evaluation Of In Vitro Effects Of Bevacizumab (Avastin) On Retinal Pigment Epithelial, Neurosensory Retinal, And Microvascular Endothelial Cells. *Retina* 26:512–518, 2006.
  28. Noma H, Funatsu H, Yamasaki M, et al. Pathogenesis of macular edema with branch retinal vein occlusion and intraocular levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6. *Ameri J Ophthalmol*. 2005;140:256-261.

29. Funatsu H, Yamashita H, Noma H, et al. Increased levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 in the aqueous humor of diabetics with macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2002;133: 70-77.
30. Brooks HL Jr, Caballero S Jr, Newell CK, et al. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and stromal-derived factor 1 in patients with diabetic retinopathy and cystoid macular edema before and after intraocular injection of triamcinolone. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:1801-1807.
31. Raja Narayanan, Md • Baruch D. Kuppermann, Md, Phd. Anti-FCEV Agents For Macular Edema Secondary To Retinal Vascular Disorders. <http://www.retinalphysician.com/article.aspx?article=100188>. Lippincott Williams & Wilkins VisionCare Group.2006 march.
32. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. ETDRS Report No. 2. *Ophthalmology* 1987;94:761–74.
33. Winfried Gobel, Reiner Franke. Retinal Thickness in Diabetic Retinopathy, Comparison of Optical Coherence Tomography, the Retinal Thickness Analyzer, and Fundus Photography. *Retina* 26:49-57,2006.
34. Carl Zeiss Meditec AG. Stratus TCO software version 4, Real Answers in Real Time. Publication No.000000-1355-985. 2007.
35. Panozzo G, Parolini B, Gusson E, Mercanti A, Pinackatt S, Bertoldo G, Pignatto S: Diabetic macular edema: an TCO-based classification. *Semin Ophthalmol* 2004;19:13–20.
36. 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.
37. 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.
38. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology.* 1981 Jul;88(7):583-600. [No authors listed].
39. 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.
40. Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: long-term visual results. *Ophthalmology* 1991;98:1594–602.
41. Jain A, Collen J, Kaines A, Hubschman JP, Schwartz S. Short-duration focal pattern grid macular photocoagulation for diabetic macular edema: four-month outcomes. *Retina.* 2010 Nov-Dec;30(10):1622-6.
42. Roider J, Liew SH, Klatt C, Elsner H, Poerksen E, Hillenkamp J, Brinkmann R, Birngruber R. Selective retina therapy (SRT) for clinically significant

- diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2010 Sep;248(9):1263-72.
43. Soheilian, M., Ramezani, A., Bijanzadeh, B., Yaseri, M., Ahmadi, H., Dehghan, M. H., et al. (2007). Intravitreal bevacizumab (avastin) injection alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation as primary treatment of diabetic macular edema. *Retina*, 27(9), 1187-95.
  44. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, Fraser-Bell S, Rajendram R, Quhill F, Boos CJ, Xing W, Egan C, Peto T, Bunce C, Leslie RD, A Prospective Randomized Trial of Intravitreal Bevacizumab or Laser Therapy in the Management of Diabetic Macular Edema (BOLT Study). *Ophthalmology*. 2010 Jun;117(6):1059-60.
  45. Solaiman, K. A., Diab, M. M., & Abo-Elenin, M. (2010). Intravitreal bevacizumab and/or macular photocoagulation as a primary treatment for diffuse diabetic macular edema. *Retina*, 30(10), 1638-45.
  46. Luttrull JK, Musch DC, Mainster MA: Subthreshold diode micropulse photocoagulation for the treatment of clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2005;89:74–80.
  47. Ohkoshi K, Yamaguchi T. , Subthreshold micropulse diode laser photocoagulation for diabetic macular edema in Japanese patients. *Am J Ophthalmol*. 2010 Jan;149(1):133-9.
  48. Nakamura Y, Tatsumi T, Arai M, Takatsuna Y, Mitamura Y, Yamamoto S. Subthreshold micropulse diode laser photocoagulation for diabetic macular edema with hard exudates. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi*. 2009 Aug;113(8):787-91.
  49. Jesús Hernán González Cortés, Ezequiel Enrique Treviño Cavazos, Edgar Eliezer Cuervo Lozano, Alejandro Martínez López-Portillo, Jesús Mohamed Hamscho. Tratamiento del edema macular diabético clínicamente significativo con láser Nd: Yag subumbral de doble frecuencia. *Medicina Universitaria* 2008;10(41):190-9. Octubre – Diciembre, 2008. ISSN 1665-5796.
  50. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Scott, I. U., Edwards, A. R., Beck, R. W., Bressler, N. M., Chan, C. K., et al. (2007). A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 114(10), 1860-7.
  51. Masoud Soheilian, MD, Alireza Ramezani, MD, Arash Obudi, MD, Bijan Bijanzadeh, MD, Masoud Salehipour, MD, Mehdi Yaseri, PhD, Hamid Ahmadi, MD, Mohammad H. Dehghan, MD, Mohsen Azarmina, MD, Siamak Moradian, MD, Gholam A. Peyman, MD. Randomized Trial of Intravitreal Bevacizumab Alone or Combined with Triamcinolone versus Macular Photocoagulation in Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*, Volume 116, Issue 6 , Pages 1142-1150, June 2009.
  52. Paccola, L., Costa, R. A., Folgosa, M. S., Barbosa, J. C., Scott, I. U., & Jorge, R. (2008). Intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for treatment of refractory diabetic macular edema (IBEME study). *Br J Ophthalmol*, 92(1), 76-80.



53. Shimura, M., Nakazawa, T., Yasuda, K., Shiono, T., Iida, T., Sakamoto, T., et al. (2008). Comparative therapy evaluation of intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetonide on persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*, 145(5), 854-61.
54. 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.
55. 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.
56. Jonas JB, Kampeter BA, Harder B, Vossmerbaeumer U, Sauder G, Spandau UH. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema: a prospective, randomized study. *J Ocul Pharmacol Ther* 2006;22:200–7.
57. Yilmaz, T., Weaver, C. D., Gallagher, M. J., Cordero-Coma, M., Cervantes-Castaneda, R. A., Klisovic, D., et al. (2009). Intravitreal triamcinolone acetonide injection for treatment of refractory diabetic macular edema: A systematic review. *Ophthalmology*, 116(5), 902-11; quiz 912-3.
58. Boscia, F. (2010). Current approaches to the management of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Drugs*, 70(16), 2171-200.
59. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Writing Committee, Haller, J. A., Qin, H., Apte, R. S., Beck, R. R., Bressler, N. M., et al. (2010). Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction. *Ophthalmology*, 117(6), 1087-1093.e3.
60. Richard F. Spaide, Md, Ketan Laud, Md, Howard F. Fine, Md, Mhsc, James M. Klancnik Jr, Md, Atherine B. Meyerle, Md, Lawrence A. Yannuzzi, Md, John Sorenson, Md, Jason Slakter, Md, Yale L. Fisher, Md, Michael J. Cooney, Md, Intravitreal, Bevacizumab Treatment Of Choroidal Neovascularization Secondary To Age-Related Macular Degeneration, *Retina* 26:383–390, 2006.
61. Eugene W. M. Ng, David T. Shima, Perry Calias, Emmett T. Cunningham, Jr., David R. Guyer And Anthony P. Adamis. Pegaptanib, A Targeted Anti-FCEV Aptamer For ocular Vascular Disease. *Nature Reviews-Drug Discovery*, Volume 5 ,February 2006, 123-132.
62. Cunningham, E. T., Adamis, A. P., Altaweel, M., Aiello, L. P., Bressler, N. M., D'Amico, D. J., et al. (2005). A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 112(10), 1747-57.
63. Roberta P. A. Manzano, Md, Gholam A. Peyman, Md, Palwasha Khan, Md, Muhamet Kivilcim, Md. Testing Intravitreal Toxicity Of Bevacizumab (Avastin). *Retina* 26:257–261, 2006.
64. Nguyen, Q. D., Shah, S. M., Khwaja, A. A., Channa, R., Hatef, E., Do, D. V., et al. (2010). Two-Year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*, 117(11), 2146-51.

65. Kotsolis AI, Tsianta E, Niskopoulou M, Masaoutis P, Baltatzis S, Ladas ID. Ranibizumab for diabetic macular edema difficult to treat with focal/grid laser. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2010 Nov;248(11):1553-7.
66. Massin, P., Bandello, F., Garweg, J. G., Hansen, L. L., Harding, S. P., Larsen, M., et al. (2010). Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE study): A 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*, 33(11), 2399-405.
67. Jonathan Shahar, Bsc,\*† Robert L. Avery, Md,‡§ Gad Heilweil, Md,\*† Adiel Barak, Md,\*† Esther Zemel, Phd, Geoffrey P. Lewis, Phd,‡ Patrick T. Johnson, Phd,‡ Steven K. Fisher, Phd,‡ Ido Perlman, Phd, Anat Loewenstein, Md\*.Electrophysiologic And Retinal Penetration Studies Following Intravitreal Injection Of Bevacizumab (Avastin). *Retina* 26:262–269, 2006
68. Hurwitz H, Fehernbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil and leucovorin for etastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335–2342.
69. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, et al. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res* 1997;57(20:4593-4599.
70. Mordenti J, Cuthbertson RA, Ferrara N, et al. Comparisons of the intraocular tissue distribution, pharmacokinetics, and safety of 125I-labeled full-length and Fab antibodies in rhesus monkeys following intravitreal administration. *Toxicol Pathol* 1999;27(5):536-44.
71. Maturi RK, Bleau LA, Wilson DL.Electrophysiologic findings after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment.*Retina.* 2006 Mar;26(3):270-4.
72. Mordenti J, Thomsen K, Licko V, et al. Intraocular pharmacokinetics and safety of a humanized monoclonal antibody in rabbits after intravitreal administration of a solution or a PLGA microsphere formulation. *Toxicol Sci* 1999;52(1):101-6.
73. 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.
74. Avery, R. L., Pearlman, J., Pieramici, D. J., Rabena, M. D., Castellarin, A. A., Nasir, M. A., et al. (2006). Intravitreal bevacizumab (avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*, 113(10), 1695.e1-15.
75. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA, Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for neovascular age related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005; 36:270–271.
76. 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.
77. Kumar A, Sinha S. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of diffuse diabetic macular edema in an Indian population. *Indian Journal of Ophthalmology.* 55(6):451-5, 2007 Nov-Dec.

78. Efficacy and safety of one intravitreal injection of bevacizumab in diabetic macular oedema. Xiaoyun Fang, Hirokazu Sakaguchi, Fumi Gomi, Yusuke Oshima, Miki Sawa, Motokazu Tsujikawa, Yasushi Ikuno, Motohiro Kamei, Shunji Kusaka and Yasuo Tano. *Acta Ophthalmol.* June 2008; 86: 800–805.
79. Repeated Intravitreal Injection of Bevacizumab for Clinically Significant Diabetic Macular Edema. Roh MI, Byeon SH, Kwon OW. *Retina* X(X):1–5, 2008 Aug 25.
80. Long-term effect of intravitreal bevacizumab (avastin) in patients with chronic diffuse diabetic macular edema. Kook D, Wolf A, Kreutzer T, Neubauer A, Strauss R, Ulbig M, Kampik A, Haritoglou C. *Retina.* 2008 Oct;28(8):1053-60
81. 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.
82. Ahmadieh, H., Ramezani, A., Shoeibi, N., Bijanzadeh, B., Tabatabaei, A., Azarmina, M., et al. (2008). Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone for refractory diabetic macular edema; a placebo-controlled, randomized clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, 246(4), 483-9.
83. Wong, Lisa J. MD, Ms. Desai, Rajen U. MD, Jain, Atul MD; Feliciano, David Ba; Moshfeghi, Darius M. MD; Sanislo, Steven R. MD ; Blumenkranz, Mark S. MD Surveillance for potential adverse events associated with the use of intravitreal bevacizumab for retinal and choroidal vascular disease. *Retina.* 28(8):1151-1158, September 2008.
84. Wu L. Martinez-Castellanos MA. Quiroz-Mercado H. Arevalo JF. Berrocal MH. Farah ME. Maia M. Roca JA. Rodriguez FJ. for the Pan American Collaborative Retina Group (PACORES). Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin(R)): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Archive for Clinical & Experimental Ophthalmology.* 246(1):81-7, 2008 Jan.
85. Rosenfeld, P. J., Puliafito, C. A., Michels, S., Moshfeghi, A. A., Fung, A. .. E. .., Rosenberg, K. .. D. .., et al. (2005). Systemic bevacizumab (avastin®) therapy for neovascular age-related macular degeneration (SANA) study: Visual acuity outcomes [Abstract]. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.*, 46( E-Abstract 2310.).

## CAPÍTULO XII

### 12. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Karim Mohamed Noriega

Candidato para el Grado de

Doctorado en Medicina

Tesis: EVALUACIÓN TERAPÉUTICA DEL BEVACIZUMAB, INTRAVÍTREO, EN EL TRATAMIENTO DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO DIFUSO

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

#### Biografía:

Datos Personales: Nacido en Monterrey, Nuevo León el 18 de Diciembre de 1978, hijo del Dr. med Jesús Mohamed Noriega y de la Lic. Guadalupe Noriega de Mohamed.

#### Educación:

- Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado obtenido Médico Cirujano y Partero en el 2003 con mención honorífica.
- Posgrado de Especialidad en Oftalmología de Marzo 2005 a Febrero 2008.

#### Experiencia Laboral:

- Residencia de Oftalmología y servicio social en el Departamento de Oftalmología Hospital Universitario UANL 2005-2008.
- Personal Profesional no docente en el Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de la UANL. De Marzo 2008 a Julio 2009.
- Nombramiento de Profesor Ordinario de la Facultad de Medicina, UANL por el Consejo Universitario. 12-Agosto-2009.
- Profesor Asociado A de Tiempo Completo en el Servicio de Oftalmología (Centro Regional para la Prevención de la Ceguera) del Hospital Universitario "Dr. José E. González" y Facultad de Medicina de la UANL. Monterrey, N. L. México. Con funciones de profesor en las clínicas de oftalmología general, segmento anterior, córnea y enfermedades externas. 12 de Agosto del 2009 a la fecha.