



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD.**

INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN**

**"Eficacia del Ranibizumab intravítreo posterior al cerclaje escleral como
método preventivo del re-desprendimiento de retina secundario a Vítreo-
retinopatía Proliferativa"**

Ensayo Clínico Controlado, Multicéntrico, Aleatorizado, Doble ciego.
Resultados parciales.

DEFENSA DE TESIS

que para optar por el grado de

Maestría en Ciencias Médicas

PRESENTA:

DRA. ADRIANA SOLÍS VIVANCO

Tutor

Dr. Jorge Jans Fromow Guerra

PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD.

Ciudad de México, abril 2016.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE GENERAL

MARCO TEÓRICO

JUSTIFICACIÓN

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

OBJETIVO GENERAL

HIPÓTESIS GENERAL

DISEÑO DEL ESTUDIO

METODOLOGÍA

PLAN DE ANÁLISIS ORIGINAL

ASPECTOS ÉTICOS

RECURSOS MATERIALES Y FINANCIAMIENTO

RESULTADOS PARCIALES

DISCUSIÓN.

APÉNDICE

REFERENCIAS

INVESTIGADORES

*Dra. Adriana Solís Vivanco

**Dr. Jans Fromow Guerra

***Dra. Gabriela Lopezcarasa Hernández

****Dr. Lihthe Wu

*****Dr. Mario Sarabia

*****Dr. Arturo Allezandrini

*****Dr. Daniel Moreno Páramo

INSTITUCIONES PARTICIPANTES

- * INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN (INR)
- ** ASOCIACIÓN PARA EVITAR LA CEGUERA EN MÉXICO
(APEC)
- *** HOSPITAL ÁNGELES INTERLOMAS, MÉXICO
- **** INSTITUTO DE CIRUGÍA OCULAR SAN JOSÉ COSTARICA
- ***** HOSPITAL UNIVERSITARIO AUSTRAL, BUENOS AIRES,
ARGENTINA
- ***** INSTITUTO OFTALMOLÓGICO DE ALTA COMPLEJIDAD,
BUENOS AIRES, ARGENTINA
Grupo de estudio PACORES (Pan-American Collaborative
Retina Study Group)
- ***** HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

MARCO TEÓRICO

Antecedentes.

Desprendimiento de Retina Regmatógeno.

Se denomina desprendimiento de retina a la separación del epitelio pigmentado de retina (EPR) de la retina neurosensorial. En el caso de los desprendimientos de tipo regmatógeno, se requiere de la presencia de un desgarro, también llamado rhexia (ruptura en latín), el cuál origina el paso del humor vítreo liquefacto entre estas dos capas, llevando al acúmulo de líquido sub-retiniano, por participación activa de un componente traccional vítreo-retiniano. Las fuerzas que mantienen a la retina adherida incluyen la bomba de $\text{Na}^+ \text{K}^+$ ATPasa del Epitelio Pigmentado de Retina (EPR), la presión osmótica de la coroides y más débilmente, las fuerzas de la matriz inter-fotorreceptor y las micro-vellosidades del EPR hacia los fotorreceptores. Las fuerzas opositoras durante el Desprendimiento de Retina incluyen la disección hidráulica por el líquido sub-retiniano introduciéndose a través del desgarro de retina, el cuál a su vez mantiene su apertura por la tracción vítreo-retiniana.^(1,13)

Una vez que la retina se ha separado del EPR y el desprendimiento es inminente, la lejanía del tejido neuro-retiniano a su aporte sanguíneo coroidal y la reducción del flujo de oxígeno desde la coroides a los segmentos internos de los fotorreceptores, promueven la pérdida de los segmentos externos de éstos. El déficit de oxígeno promueve una cascada de procesos que llevan a la muerte celular y por ende, atrofia de la capa de fotorreceptores. Lo anterior sucede en todos los desprendimientos regmatógenos de retina.

Vítreoretinopatía Proliferativa.

El éxito de la cirugía de desprendimiento de retina depende de la ausencia o control de la Vítreoretinopatía Proliferativa (VRP).⁽²⁾

La VRP es un padecimiento inespecífico y complejo compuesto de eventos que son similares a la de una respuesta anómala de cicatrización de una herida, la cual comprende inflamación, migración y proliferación de una variedad de células.⁽³⁾ Se ha considerado una patología inflamatoria, inmunológica, isquémica, proliferativa, etc, dado que no difiere en gran medida de otros padecimientos proliferativos intraoculares como Retinopatía Diabética, Oclusión de Vena Central de Retina o Retinopatía del Prematuro.

Para mejorar la tasa de éxito quirúrgico, es necesario entender y controlar, en la medida de lo posible, los factores de riesgo para el desarrollo de la VRP en los pacientes con Desprendimiento de Retina Regmatógeno.

Dichos factores de riesgo caen en tres categorías:

-Pre-quirúrgicos y relacionados al paciente, como la presencia de hemorragia vítrea, desgarros de retina grandes, origen traumático del DR, afaquia pre-existente, etc...

-Relacionados a la técnica quirúrgica y manejo, como la presencia previa de VRP, exceso de crioterapia o de fotocoagulación, vitrectomía incompleta o re-operaciones.

-Relacionados al uso de adyuvantes farmacológicos como uso de aire, gas o líquidos pesados. ^(2,4,5,6)

Histopatológicamente, la VRP se caracteriza por la presencia de membranas fibro-celulares contráctiles. Las membranas de VRP posterior a una cirugía exitosa de retina se componen principalmente por células del EPR des-diferenciadas a células fibroblásticas y miofibroblásticas, células inmunológicas y en menor medida células gliales. ⁽⁷⁾. De acuerdo a modelos experimentales, la proliferación durante los primeros días del desprendimiento ocurre predominantemente en las células de Müller. Las células del EPR adquieren una morfología “macrófago o fibroblasto-like” las cuales juegan un papel importante en la consolidación de la membrana y posteriormente en su contracción.

Los factores que promueven esa diferenciación de células del EPR no son del todo conocidos aunque ya se sabe que el vítreo contiene factores que influyen en la migración y la diferenciación de las células epiteliales, de hecho, hay datos experimentales que sustentan evidencia que el contacto directo del EPR con el vítreo puede inducir su migración y diferenciación a células “macrófago-like” ⁽⁸⁾, y más aún, los niveles en vítreo de citoquinas pro-inflamatorias, IL-1, 6 y 8, TNF- α , VEGF e IFN- γ están significativamente aumentadas en pacientes con VRP en comparación de pacientes con DR sin VRP. ^(9,10)

La composición celular de la VRP puede modificarse por la intervención quirúrgica, (por ejemplo, por el uso de tamponades (substitutos de vítreo durante o posterior a una vitrectomía) como líquidos pesados o silicón. Estas sustancias atraen macrófagos, los cuales se cree que promueven la progresión de la VRP vía secreción de citoquinas y factores de crecimiento, entre ellos el Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF). ^(11,12,15,20)

Factores de Crecimiento y Citoquinas.

Muchos factores de crecimiento y proteínas de matriz celular están presentes en el vítreo y en las membranas retinianas. Sus propiedades enzimáticas, quimiotácticas, mitogénicas y pro-inflamatorias son blancos de estudio para el control de la VRP puesto que parecen intervenir a diferentes niveles con la migración y la proliferación de las células, así como con la contracción vítreo-retiniana.

Un gran número de factores de crecimiento han sido implicados en este proceso, entre ellos Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas (PDGF) ^(12,16,18), Factor de Crecimiento de los Hepatocitos (HGF), Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF) ⁽¹⁵⁾, Factor de Necrosis Tumoral α y β (TNF- α , TNF- β), Factor de Crecimiento "Insulin-like" y Factor de Crecimiento de Tejido Conectivo, entre otros. Durante el curso de la reparación de una herida, las citoquinas liberadas provocan una migración de células inflamatorias hacia el vítreo y al espacio sub-retiniano. El vítreo de los ojos con VRP contiene niveles elevados de muchas citoquinas, incluyendo interleucinas (IL)-1, -6, -8 y -10, interferon (INF) γ , etc. Una respuesta excesiva de ciertas citoquinas, genéticamente determinada, debe ser el estímulo que lleva aun influjo de células inflamatorias después del DR, resultando en VRP. ⁽²⁾

El PDGF es un importante enlace en las interacciones célula-célula en la retina y tiene una participación esencial en el desarrollo de la misma. El PDGF ha sido identificado en las

membranas celulares de las células del EPR, gliales y fibroblastos, todas ellas involucradas en la VRP. Su receptor, PDGFR, está presente en las membranas epi-retinianas, el EPR y las células gliales de los pacientes con VRP. Ocho de cada nueve pacientes con VRP tuvo niveles detectables de PDGF en vítreo comparado con 1/16 de los pacientes con otra patología vítreo-retiniana ^(14,18).

El receptor PDGFR α puede ser activado por factores de crecimiento no derivados de las plaquetas "Non-PDGFs", agonistas a él. Esta vía de activación es de suma importancia en la patogénesis de la VRP y se le ha nombrado "Activación indirecta por no-PDGFs". Mientras que la activación directa (por el propio PDGF) resulta en un aclaramiento rápido del receptor de la superficie con su subsecuente degradación, la activación indirecta promueve la señalización perene del receptor, induciendo una activación prolongada de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K), lo cual favorece el proceso de la VRP, desde la supervivencia celular, proliferación y organización, hasta la contracción de la membrana. El VEGF-A es uno de los principales "non-PDGFs" ^(17,18,19), neutralizarlo con un anticuerpo anti-VEGF en el vítreo de conejos con VRP, resultó en una reducción significativa de la activación indirecta del receptor PDGFR α . ⁽¹⁹⁾

Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF).

La familia VEGF forma parte a su vez de la familia supergene del Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas (PDGF), y comprende cuatro isoformas : 121, 165, 189 y 206, clasificadas por su número de aminoácidos. El VEGF-A ha sido estudiado extensamente y juega un papel crítico en la vasculogénesis y angiogénesis aunque también tiene un rol reparador endotelial después del daño vascular. Es secretado por macrófagos, células T, células del EPR, astrocitos, pericitos y células de músculo liso en respuesta a estímulo hipóxico e inflamatorio. ⁽²⁰⁾

Ranibizumab. (Lucentis, Novartis)

Es la porción Fab del anticuerpo monoclonal murino que reconoce todas las isoformas de VEGF. Fue desarrollado para su uso intra-ocular y se ha demostrado su No toxicidad intravítrea, es decir, no altera la viabilidad de las células de la retina neurosensorial, células ganglionares y del Epitelio Pigmentado de Retina (EPR).

No existe, a la fecha, un Ensayo Clínico Controlado que demuestre su utilidad en la prevención de la VRP, a pesar de estar muy bien sustentada la participación del VEGF en la fisiopatología de este padecimiento.

Si el proceso de proliferación celular y de reparación tisular pudiera controlarse farmacológicamente, entonces la VRP podría prevenirse y el éxito quirúrgico optimizarse.

JUSTIFICACIÓN

La VRP en una condición grave que complica el pronóstico de los pacientes con Desprendimiento de Retina Regmatógeno Primario y para la cual no existe tratamiento eficaz. Hay evidencias de que el VEGF, entre otros factores de crecimiento, son mediadores importantes en el desarrollo de esta patología.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Es el Ranibizumab intravítreo eficaz en la reducción de la tasa de re-desprendimientos de retina tempranos por vítreo-retinopatía proliferativa (VRP) en cirugía de cerclaje escleral?

OBJETIVO GENERAL

Determinar el efecto del ranibizumab intravítreo en cirugía de cerclaje escleral en la tasa de re-desprendimientos de retina tempranos secundarios a VRP

HIPÓTESIS GENERAL

La aplicación de tres dosis de Ranibizumab intravítreo posterior a la reparación primaria con Cerclaje Escleral del Desprendimiento de Retina Regmatógeno (DRR) disminuye la incidencia de re-desprendimiento de retina secundario a Vitreo-retinopatía Proliferativa.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Ensayo Clínico Controlado
Doble ciego
Aleatorizado
Estudio Colaborativo, Multicéntrico

METODOLOGÍA

Lugar y duración.
Departamento de Retina y Vítreo del Servicio de Oftalmología del Instituto Nacional de Rehabilitación y demás Instituciones.
Inicio: 1° de Junio de 2013
Término: Diciembre de 2014
Población:
Pacientes con Desprendimiento de Retina Regmatógeno Primario sin VRP (VRP grado A) candidatos a reparación primaria con Cerclaje Escleral y Crioterapia con o sin drenaje externo en todas las Instituciones participantes.

Criterios de inclusión:

Generales:

1. Cualquier género.
2. Edad entre 18 y 60 años.

Oftalmológicos:

1. Pacientes con Desprendimiento de Retina Regmatógeno Primario
2. Candidatos a reparación con Abordaje Externo (Cerclaje Escleral), es decir:

- Una sola lesión o dos o más lesiones localizadas en el mismo paralelo
- Sin datos de VRP (VRP grado A)
- Con o sin involucro macular
- Transparencia de medios

Criterios de exclusión:

1. Opacidad de medios que impidan un abordaje externo.
2. Co-existencia de otras retinopatías.
3. Antecedente de intervenciones previas para tratar el DR.
4. Pacientes con Uveítis o con antecedente de uveítis.
5. Pacientes con antecedente de terapia con laser o crioterapia.
6. Pseudofaquia (Presencia de Lente Intraocular)
7. Diabetes Mellitus.

Maniobras Principales Pre-quirúrgicas:

En cada Institución se asignará al Médico Evaluador y al Cirujano Ejecutor, responsable de la cirugía y de la aplicación de las inyecciones reales y simuladas.

Todas las Instituciones contarán con el mismo Formato de Reporte de Caso (Apéndice 2) y la misma Hoja de Excel para captura.

Identificación de Caso:

1. A todos los pacientes se les realizará una exploración oftalmológica completa con agudeza visual mejor corregida, PIO, segmento anterior, estado del cristalino, evaluación de la retina y el vítreo bajo dilatación farmacológica con oftalmoscopia indirecta y lente de 3 espejos. Se cuantificarán las variables principales de desenlace preoperatorias .
2. Una vez determinado que se cumplen los criterios de inclusión se explica al paciente la naturaleza del estudio y su participación y firma consentimiento informado.
3. Una vez firmado el consentimiento informado se procede al proceso de aleatorización.

Sorteo.

Aleatorización balanceada por bloques de 4 (Cada Institución cuenta con una n=16 por grupo).

Programación de cirugía.

16 pacientes por grupo, 32 en total:

Balanceo por grupos de 4.

Tratamiento A = Antiangiogénico

Tratamiento B = Inyección Simulada

1	AABB	4	BBAA
2	ABAB	5	BABA
3	ABBA	6	BAAB

Se generarán 8 números aleatorios del 1-6 de tal forma que todos los centros tengan pre-establecido el tratamiento a ofrecer (ciego para el examinador) de los 32 pacientes. Ej: 4 1 1 4 4 1 2 3

1-4	BBAA	17-20	BBAA
5-8	AABB	21-24	AABB
9-12	AABB	25-28	ABAB
13-16	BBAA	29-32	ABBA

Doble Ciego.

Esta información estará en manos exclusivamente del cirujano, que nunca se desempeñará como médico evaluador en la consulta.

La primera aplicación del Ranibizumab se realizará al finalizar la cirugía.

A todos los pacientes se les programará para una segunda y tercera aplicación de Ranibizumab intravítreo al mes y a los dos meses de la intervención.

Maniobras Principales Quirúrgicas:

- a. Cirujano experto en todos los casos.
- b. Estandarización de Técnica Quirúrgica.

Recomendaciones:

-Cerclaje 360 grados (no sectoriales, material identador de silicón o esponjas, sutura no absorbible, fijo a los cuatro cuadrantes, cierre término-terminal o a través del exoplante).

-Crioterapia en tres puntos (vértices de las lesiones) hasta lograr ligero blanqueamiento del tejido, generalmente se logra a los 5-10 segundos de tratamiento.

-Técnica de exodrenaje a gusto del cirujano.

-Reposición de volumen (de requerirse) con solución salina balanceada. No utilizar gas o ninguna otra sustancia intraocular.

c. Aplicación de la primera dosis de Ranibizumab intravítreo vs Inyección simulada al finalizar la cirugía y posteriormente al mes y dos meses de la misma.

Estandarización de la técnica de aplicación de Ranibizumab intravítreo:

Recomendaciones:

- Técnica aséptica, anestesia tópica
- Aplicar 0.05 ml, equivalente a 0.5 mg de Ranibizumab
- Cuadrante temporal inferior a 3.5 mm del limbo
- Cinco semanas entre aplicaciones

Seguimiento al mes, tres y seis meses:

-Revisión de permanencia del Éxito Anatómico

Con lámpara de hendidura y lente de tres espejos verificar:

- Posición de la lesión causal
- Presencia o ausencia de líquido sub-retiniano peri-lesional
- Presencia o ausencia de membranas de VRP
- Presencia o ausencia de re-desprendimiento secundario a VRP

Cálculo del tamaño de la muestra.

La variable principal de desenlace se estableció como el porcentaje de re-desprendimientos, tomando como P1 26.32% que es el porcentaje de re-desprendimientos en cerclaje escleral en pacientes fâquicos ⁽²⁷⁾.

Se calculó a una cola con una delta de reducción esperada de 10%

$$P = \frac{26.32 + 16.32}{2} \quad P = .1066 \quad Q = 1 - P = 0.8934$$

$$Z\alpha = 1.645 \quad Z\beta = 0.84$$

Fórmula para comparación de proporciones:

$$N = \frac{2 PQ (Z+\alpha Z\beta)^2}{\text{Delta}^2} \quad N = \frac{0.38094 (1.9093)}{0.01}$$

N= 69 pacientes por grupo.

Variables de Estudio

Variable	Tipo	Definición	Escala de Medición
Género	Nominal	Condición anatómica que distingue hombre de mujer	1=Masculino 2=Femenino
Edad	Discreta	Tiempo transcurrido desde su nacimiento hasta su ingreso al estudio	Años
Tiempo de evolución del DR	Discreta	Tiempo transcurrido desde el inicio de los síntomas de DR	Semanas
Número de husos horarios involucrados	Discreta	Extensión del DR tomando el ecuador del ojo como un reloj	1-12
Número de lesiones	Discreta	Cantidad de áreas de solución de continuidad de la retina	Números enteros
Tiempo de crioterapia	Contínua	Tiempo de exposición escleral con la punta congelante	Segundos
Exodrenaje	Dicotómica	Incisión escleral y punción transcoroidea para acceder al espacio sub-retiniano y drenar el líquido	Si/No

PLAN DE ANÁLISIS ORIGINAL

Estadística descriptiva.

Se realizará una exploración de la distribución de las variables, con base en ella se optará por estadística paramétrica o no paramétrica para comparar medias y la comparación de frecuencias se realizará con Xi cuadrada.

Se realizará una regresión logística para determinar las variables que intervienen de modo significativo en el desenlace.

ASPECTOS ÉTICOS

A todos los pacientes se les dará un consentimiento informado. (Apéndice 1).

Todo el protocolo se llevará a cabo de acuerdo con los lineamientos de la Declaración de Helsinki y deberá contar con la aprobación de los Comités de Ética correspondientes y con registro ante la COFEPRIS (Apéndice 3)

RECURSOS MATERIALES Y FINANCIAMIENTO

Todas las Instituciones involucradas contarán con el medicamento, (proporcionado por la industria farmacéutica) una vez que se obtengan los permisos de los Comités de Ética correspondientes. Los insumos para su aplicación serán sin costo o con un costo mínimo para el paciente.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

MESES/ ACTIV.	JULIO	AGOSTO	SEPT	OCT	NOV	DIC	1ER TRIMES 2014	2o. TRIMES 2014	3er TRIMES 2014
Aprobación de los Comités de Ética									
Reclutamiento de pacientes	X	X	X	X	X	X			
Seguimiento		X	X	X	X	X	X	X	
Análisis de Resultados								X	x
Publicación									x

DECLARACIÓN DE INTERESES

Ninguno de los autores tiene un interés comercial ni recibe o recibirá algún tipo de remuneración por parte de la farmacéutica Novartis.

RESULTADOS PARCIALES

Antes de abrir el ciego se habían incluido al estudio 14 pacientes del sexo femenino y 9 pacientes del sexo masculino con un promedio de edad de 39.48 años (SD 13.56) y un promedio de evolución del Desprendimiento de Retina de 4.7 semanas.

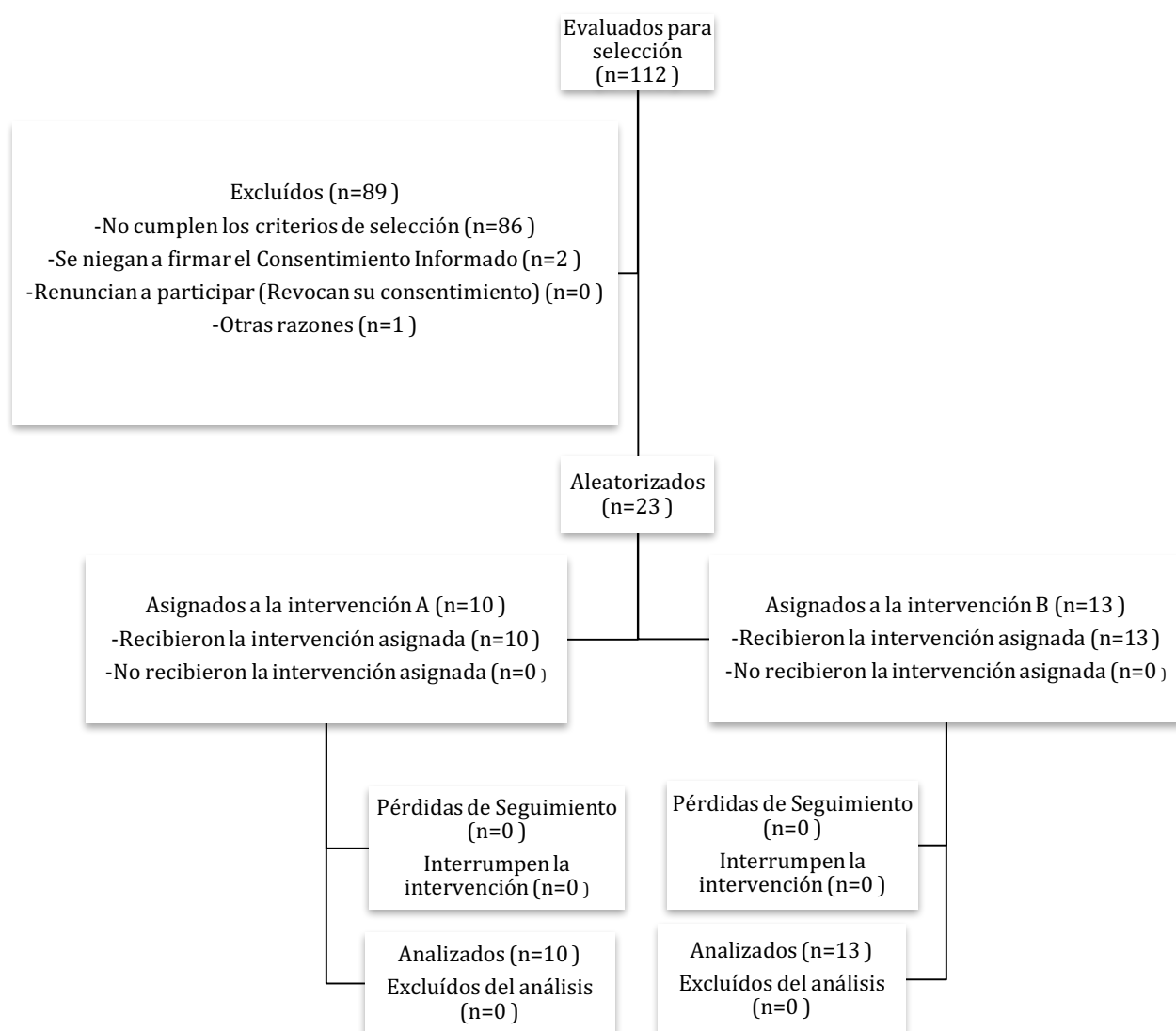
	Seguimiento Completo a 6 meses	VRP	Re-desprendimiento de Retina a 3 meses
10 (A)	12	3 (Al mes y tres meses de seg.)	3
13 (B)			

La siguiente tabla muestra el número de pacientes que cada Institución ha aportado, las características de las variables de estudio al ingreso del paciente, y la presencia de VRP o DR a los tres meses de seguimiento:

Paciente	Inst.	Tx.	Edad	Tiempo de evol. Sem.	Husos Hor.	No. de lesiones	Tiempo de crio. segs	VRP	DRR
1	HGM	-	29	2	2	1	11	-	-
2	HGM	-	56	1	2	1	23	-	-
3	HGM	-	34	4	2	1	24	-	SI
4	HGM	-	45	3	2	1	13	-	-
5	HGM	-	46	3	1	1	14	SI (3m)	SI
6	HGM	-	32	3	1	2	13	-	-
7	HGM	-	35	3	2	2	11	-	-
8	HGM	-	33	2	1	1	19	-	-
9	HGM	-	45	3	3	2	13	-	-
10	HGM	-	42	4	2	1	16	-	-
11	HGM	-	61	2	3	2	15	-	-
12	INR	-	28	1	3	1	16	-	-
13	INR	-	28	1	3	1	20	SI (1M)	-
14	INR	-	17	4	3	1	22	-	-
15	INR	-	25	3	2	1	24	-	-
16	INR	-	19	4	1	3	13	SI (3m)	SI
17	INR	-	54	1	1	1	13	-	-
18	INR	-	65	1	2	2	17	-	-
19	APEC	-	56	1	1	2	25	-	-
20	APEC	-	56	2	1	1	23	-	-
21	APEC	-	34	5	2	1	22	-	-
22	APEC	-	29	3	1	1	19	-	-
23	APEC	-	39	3	1	1	17	-	-

Se tiene registro de 23 pacientes, 10 del grupo A y 13 del grupo B, de los cuales, 12 pacientes han completado su seguimiento a 6 meses, 3 han presentado Vitreo-retinopatía proliferativa (VRP) a diferentes tiempos del postquirúrgico, dos de ellos con desprendimiento de retina recurrente. Un paciente presentó falla quirúrgica primaria, es decir, desprendimiento de retina recidivante desde el primer día post quirúrgico, no asociado a la presencia de VRP.

De acuerdo a la información recabada de las Instituciones que reclutaron pacientes para el estudio piloto, el siguiente diagrama de flujo resume el progreso en reclutamiento, asignación de la intervención, seguimiento y análisis¹:



Posterior a abrir el ciego para realizar el reporte parcial de resultados, se obtiene lo siguiente:

Todos los pacientes cuentan con seguimiento a tres meses completo.

Doce pacientes completaron el seguimiento a 6 meses. A los seis meses no hubo casos nuevos de desprendimiento de retina ni de VRP y los 4 casos complicados están incluidos en estos pacientes. Todos ellos con Retina aplicada por re-intervención quirúrgica. Uno de ellos requirió dos cirugías posteriores a la primera.

PX	LUGAR	TX	VRP	DESP RETINA RECURRENTE	No.DE RE-INTERV.	SEGUIMIENTO A SEIS MESES
1	HGM	A				SI
2	HGM	B				
3	HGM	A		SI	1	SI
4	HGM	B				
5	HGM	B	SI	SI	1	SI
6	HGM	A				SI
7	HGM	A				SI
8	HGM	B				
9	HGM	A				
10	HGM	B				
11	HGM	B				SI
12	INR	A				
13	INR	B	SI		0	SI
14	INR	A				SI
15	INR	B				
16	INR	B	SI	SI	2	SI
17	INR	B				
18	INR	A				
19	APEC	B				
20	APEC	B				SI
21	APEC	A				SI
22	APEC	A				
23	APEC	B				SI

Tratamiento	Seguimiento Completo a 3 m y 6 m		VRP con re-desprendimiento	VRP sin re-desprendimiento	Falla quirúrgica Primaria (Re-desp sin VRP)
A =Ranibizumab (n=10)	10	8	0	0	1
B=Placebo (n=13)	13	4	2 (Al mes y tres meses)	1 (al mes)	0

El análisis de los resultados se presentan a tres meses de seguimiento puesto que es el tiempo al cual se tiene registro de la totalidad de los pacientes.

La siguiente tabla resume las características de los pacientes por grupo de tratamiento a 3 meses de seguimiento. Los datos se refieren a la **media [SD]** o **n (%)**.

	Ranibizumab N=10	Control (Placebo) N=13
Edad	34.8 [12.71]	43 [13.56]
Género		
Fem	6 (60)	8 (61.5)
Masc	4 (40)	5 (38.5)
Evolución del DR sem	2.45 [1.26]	2.30 [1.11]
Núm. Lesiones	1.4 [0.51]	1.3 [0.63]
Tiempo de Crio seg	16.8 [4.80]	18 [4.51]
Exodrenaje	10 (100)	12 (92.3)
VRP 1 día	0 (0)	0 (0)
VRP 1 mes	0 (0)	1 (7.7)
VRP 3 meses	0 (0)	3 (23)
DRR 1 día	1 (10)	0 (0)
DRR 1 mes	1 (10)	0 (0)
DRR 3 meses	0 (0)	2 (15.4)
Necesidad de Re-intervención	2 (20)	2 (15.4)

La tasa de éxito expresada en una tabla de 2x2, denominando éxito a la permanencia de la retina aplicada y falla al re-desprendimiento de retina a los tres meses de seguimiento:

TRATAMIENTO	EXITO	FALLA	
A	10	0	10
B	10	3	13
	20	3	23

Definición de Éxito: Ausencia de la variable principal de desenlace, definida desde la metodología como la presencia de re-desprendimiento de retina.

Definición de Falla: Presencia de la variable principal de desenlace.

Límites de Confianza de las Proporciones.

	Ranibizu.			Placebo		
	n	(%)	[95%IC]	n	(%)	[95%IC]
VRP 1 m	0	(0)	[0.0 – 30.85]	1	(7.69)	[0.19 – 36.03]
VRP 3 m	0	(0)	[0.0 – 30.85]	3	(23)	[5.04 – 53.81]
DRR 1 m	1	(10)	[0.25 – 44.50]	0	(0)	[0.0 – 24.71]
DRR 3 m	0	(0)	[0.0 – 30.85]	2	(15.38)	[1.92 – 45.45]

Evolución de los pacientes del ECC aleatorizado doble ciego de ranibizumab (n=10) con placebo (n=13) al mes y tres meses de seguimiento, expresado en la proporción de la incidencia de VRP o DRR de cada grupo con sus respectivos IC.

Fuente: Tabla de límites de confianza exactos para una proporción binomial, donde $px=100 \times x/N$ (%).

Calculando la **diferencia de proporciones** (p_1-p_2) entre grupo control y grupo tratado para cada desenlace (DRR y VRP) a 3 meses de seguimiento, obtenemos el error estándar de la diferencia de proporciones correspondiente ($se(p)$), el valor de Z y la probabilidad a dos y a una cola:

	DRR 3m	VRP 3m
(p1-p2) 100	15.38%	23%
se (p)	0.1	0.117
Z	1.32	1.78
p $\alpha/2$	0.20-0.10	0.10-0.05
p $\alpha/1$	0.10-0.05	0.05-0.02

Calculando los Intervalos de Confianza de 80%, 85%, 90% y 95% en base al error estándar de la diferencia de proporciones de cada grupo (mostrado en la tabla anterior), se realizan las siguientes gráficas: (Lee, 2014)

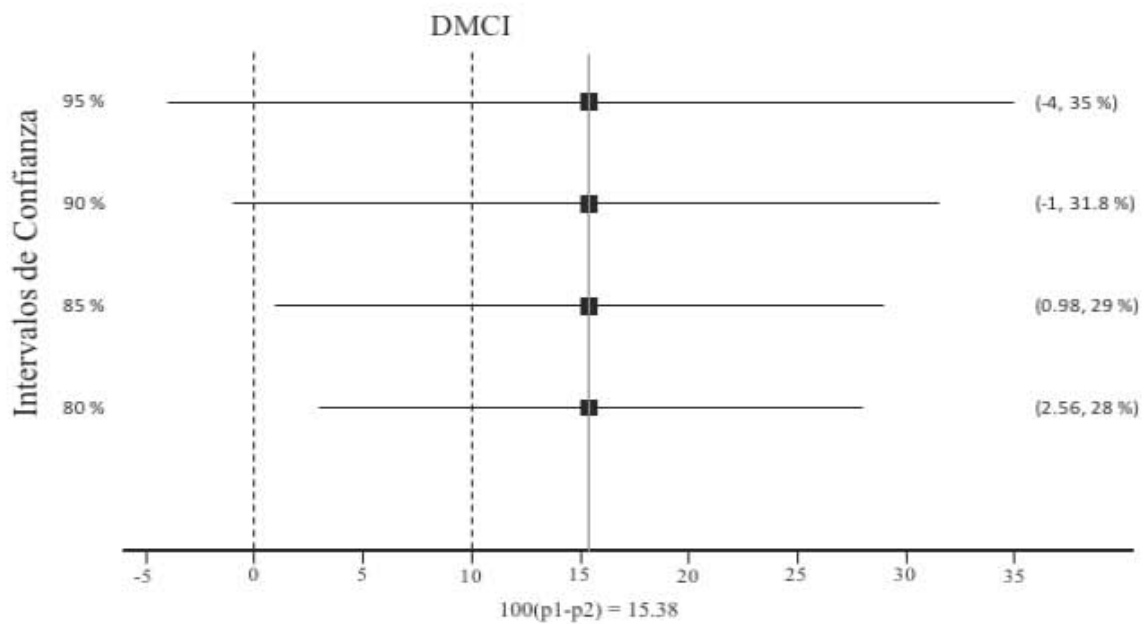


Figura 1

- Intervalos de Confianza de la diferencia de proporciones entre grupo tratado y control.
- Cálculo a dos colas.
- DRR a tres meses de seguimiento.
- $se(p) = 0.1$
- $Z = 1.32$ $P_{\alpha/2} = 0.2 - 0.1$

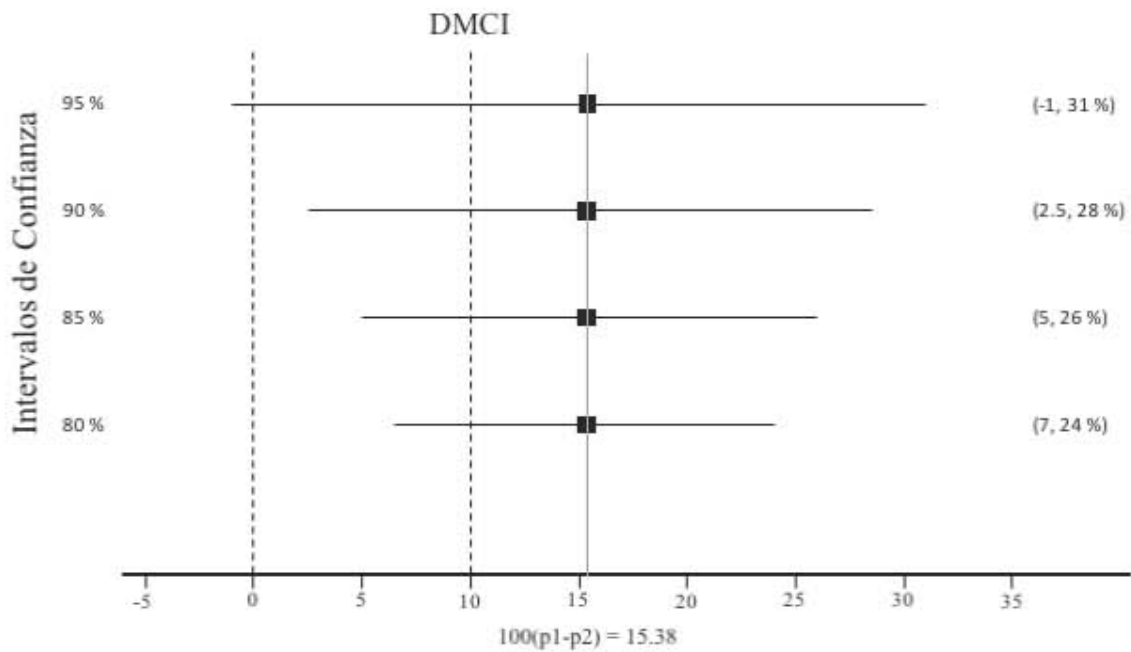


Figura 2

- Intervalos de Confianza de la diferencia de proporciones entre grupo tratado y control.
- Cálculo a una cola.
- DRR a tres meses de seguimiento.
- $se(p) = 0.1$
- $Z = 1.32$ $P_{0.1} = 0.10 - 0.05$

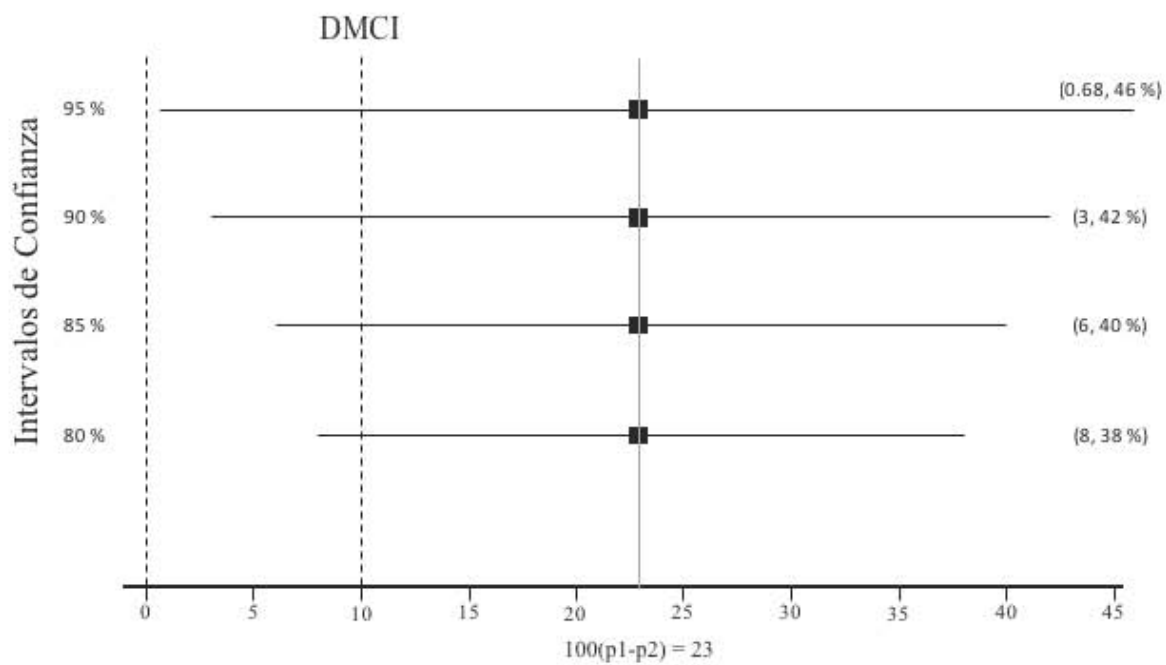


Figura 3

- Intervales de Confianza de la diferencia de proporciones entre grupo tratado y control.
- Cálculo a dos colas.
- VRP a tres meses de seguimiento.
- $se(p) = 0.117$
- $Z = 1.78$ $P_{\alpha/2} = 0.10 - 0.05$

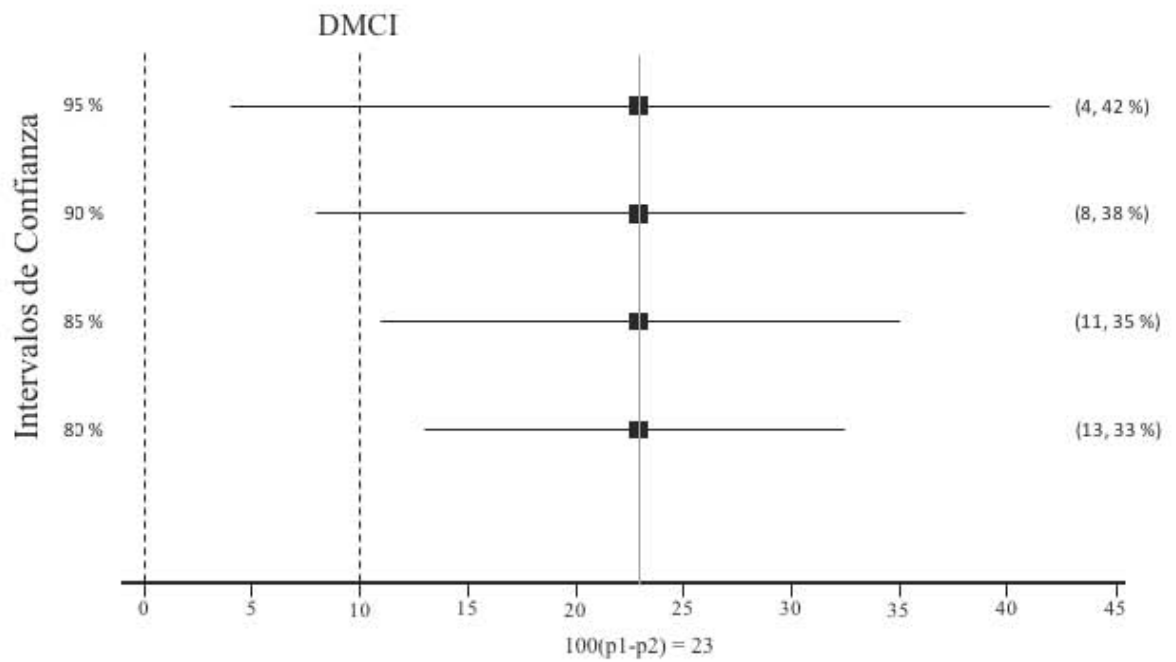


Figura 4

- Intervalos de Confianza de la diferencia de proporciones entre grupo tratado y control.
- Cálculo a una cola.
- VRP a tres meses de seguimiento.
- $se(p) = 0.117$
- $Z = 1.78$ $P_{(a)} = 0.05 - 0.02$

Discusión.

La interpretación de los resultados de la pequeña muestra de pacientes obtenida al corto tiempo de seguimiento es muy limitada. No es posible hablar de aceptación o rechazo de la hipótesis (impacto o efecto del medicamento) por falta de poder para establecer significancia en el margen establecido a priori ($\alpha=0.05$).

En el sentido estadístico y de interpretación, el presente estudio es comparable con aquellos que son diseñados a priori como estudios piloto, es decir, las conclusiones que podemos obtener de nuestra muestra son similares a las que pueden extraerse de los estudios piloto previos a los grandes ensayos clínicos controlados. A pesar de no ser infrecuente encontrar en la literatura estudios piloto que saquen conclusiones aventuradas con respecto al impacto del efecto del tratamiento utilizando la P obtenida de pruebas estadísticas convencionales, la indicación correcta es no utilizar dichos datos para generar una expectativa con respecto al efecto del medicamento; cualquier valor de P interpretada en un estudio piloto debe ser referida con la connotación de que el estudio es carente de poder suficiente como para poder darle valor a dicho resultado, y, aunque los cálculos de poder *post hoc* son posibles, generalmente no son recomendables. En cambio, la estimación y los intervalos de confianza deben ser utilizados para inferir el tamaño y la dirección del efecto del tratamiento.ⁱⁱ (Lee, 2014) .ⁱⁱⁱ (Thabane, 2010). La decisión de realizar una prueba de hipótesis con la prueba de Z a una y dos colas ha sido con fines de ejercicio académico, sin intención de querer mostrar significancia estadística en la más favorecedora de ellas sobre el efecto del medicamento, sin embargo podemos inferir una tendencia a medida que incrementemos el tamaño muestral y se adquiera poder suficiente para emplear un estadístico de prueba. Es por eso que el análisis que podemos hacer de los datos obtenidos se limitan a la observación de la estadística descriptiva y la estimación a través de los intervalos de confianza. En el caso de los estudios piloto, un intervalo de confianza sobre el efecto de un medicamento impactará , entre otros factores, sobre la decisión de desarrollar o no el ensayo clínico confirmatorio.

El intervalo de confianza debe ser interpretado con respecto a la diferencia mínima clínicamente importante (DMCI);^{iv} (Walters, 2009), esto es, la diferencia entre grupos de tratamiento que se considera ser clínicamente significativa, la cual fue especificada *a priori*. Si un intervalo de confianza para la diferencia de tratamiento cruza el cero y la DMCI, entonces los resultados del estudio piloto pueden considerarse equívocos. Podría no haber diferencia entre tratamientos, o podría haber una diferencia más grande que la DMCI. Este abordaje es superior a la prueba formal de hipótesis en la cual no hay suficiente poder como para probarla o rechazarla, y su enfoque hacia la DMCI aportará algo al ensayo clínico confirmatorio. Interpretar los intervalos de confianza de esta forma también ayudará a los investigadores a visualizar una tendencia en el efecto sin reportar datos incorrectos. (Walters, 2009) (Leon, 2012)

En este caso, la DMCI establecida a priori, fue del 10% (delta de reducción esperada).

El tamaño de la muestra fue calculado a una cola puesto que no era de esperarse un efecto negativo del medicamento, por un lado debido al sustento fisiopatológico y por otro, la tolerancia ampliamente probada del mismo en su aplicación intravítrea en múltiples patologías oculares.

Durante la realización de este estudio, Pennock y cols publicaron en la revista American Journal of Pathology, una amplia revisión sobre el fundamento fisiopatológico por el cual el Ranibizumab es un potencial tratamiento preventivo para el desarrollo de la Vítreo-retinopatía Proliferativa sin ser esta una patología angiogénica y demuestran en un modelo experimental de VRP en ratones, que el Ranibizumab bloquea la proliferación de la misma al actuar sobre el receptor del Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas (PDGF α); aunado a eso, los autores logran aislar células de Epitelio Pigmentado de Retina, de membranas de VRP extraídas quirúrgicamente de pacientes humanos con el padecimiento. Dichas células fueron cultivadas, crecidas y utilizadas en experimentos que conducen a hallazgos pre-clínicos que fuertemente sugieren que el efecto neutralizante del Ranibizumab sobre los factores de crecimiento, es un abordaje profiláctico efectivo para el desarrollo de VRP, y que la terapia antiangiogénica es efectiva para el manejo más allá de la angiogénesis^v (Pennock, 2013), precisamente la propuesta del presente trabajo pero llevada a nivel clínico, en nuestro caso.

Las causas por las que sólo tres instituciones pudimos comenzar con el ECC son las siguientes:

-Sólo las tres instituciones mexicanas sometieron el proyecto a su Comité de Ética correspondiente logrando una aprobación del mismo (en caso del INR el número emitido por el Comité fue temporal, en espera de una entrevista con la farmacéutica).

-Las tres instituciones participantes establecidas en México contábamos con medicamento suficiente para realizar los primeros pacientes sin costo alguno para ellos. El Hospital General de México ya cuenta con Ranibizumab dentro de su cuadro básico y el Instituto Nacional de Rehabilitación, así como la Asociación para Evitar la Ceguera en México, contaba con originales de obsequio proporcionados por Novartis, los cuales se utilizaron para comenzar mientras se completaba el trámite para lograr la donación formal de la totalidad de los viales por parte de dicha farmacéutica. Por diversas causas, el trámite no pudo concretarse.

-El resto de las instituciones de Latinoamérica que forman parte del grupo PACORES quedó en espera de la donación formal del medicamento.

Como conclusión, el presente estudio no puede ni debe considerarse de impacto en la toma de decisiones sobre el uso del Ranibizumab como método efectivo para la prevención del desarrollo de la Vítreo-retinopatía Proliferativa posterior a la cirugía de desprendimiento de retina. A pesar de eso ha sido enriquecedor a un nivel académico de los participantes y de mucho aprendizaje para el responsable técnico del estudio al enfrentar todos y cada uno de los detalles que un ECC aleatorizado y doble ciego conlleva. Hasta el momento, a pesar de las recientes publicaciones que avalan el sustento fisiopatológico en apoyo al uso del Ranibizumab con la indicación que los autores de este trabajo proponen, no existe en la literatura, ni en clinicaltrials.gov algún registro de la realización de un ECC que pueda demostrar su utilidad, por lo que sería por demás deseable duplicar esfuerzos y alcanzar nuestro objetivo.

APÉNDICE 1

CONSENTIMIENTO INFORMADO

En el presente documento se detallan las características del medicamento que se le ha sugerido como parte del tratamiento quirúrgico al que está por someterse para la Aplicación de su Retina, que en este momento se encuentra Desprendida. Se le solicita, lea cuidadosamente y SOLO si está de acuerdo con el procedimiento descrito, firme el presente consentimiento a un costado de cada hoja y al final del mismo.

Yo, _____
me dispongo a leer el presente documento y he comprendido que lo firmaré sólo si estoy de acuerdo en participar en el estudio que me han propuesto mis médicos tratantes, y entiendo, que de no aceptar, se me tratará de igual forma para reparar el Desprendimiento de mi Retina de la forma convencional y no existirá ningún tipo de represalia por mi negativa.

Explicación de su padecimiento.

La Retina es el tejido nervioso que conduce la imagen que su ojo ve hacia el nervio óptico y éste, hacia el cerebro para que dicha imagen pueda ser percibida y entendida por usted. La Retina debe conservarse adherida en el interior del ojo para que pueda recibir aporte sanguíneo y oxígeno para la supervivencia y buen funcionamiento de las células nerviosas que la componen. En este momento, su Retina se encuentra desprendida del epitelio que la nutre, y en ese sentido, representa un tejido mutilado, que si no se repara de manera oportuna, morirá.

Las posibles causas del Desprendimiento de Retina son variadas, pero las más comunes incluyen un golpe directo en su ojo, ya sea reciente o antiguo, padecer Miopía, realizar trabajos que impliquen un gran esfuerzo físico, tener antecedentes familiares de desprendimiento de retina, entre otras; o puede presentarse sin una causa aparente, pero la característica que está presente siempre, es un Desgarro o Agujero en su Retina que provoca el Desprendimiento.

Explicación del procedimiento para reparar su Retina.

Para reparar el daño y llevar la Retina a su lugar, existen diversos procedimientos, pero su médico lo ha revisado cuidadosamente y se determinó que usted es candidato a someterse a una Cirugía denominada Cerclaje Escleral con Crioterapia, el cual consiste en colocar un cinturón de silicón por debajo de los músculos que mueven su ojo con el fin de crear por dentro de él un escalón que aproxime su retina al epitelio del cual se desprendió. La Crioterapia consiste en aplicar frío en la zona del agujero o desgarro para crear una cicatriz que funcione como soldadura al rededor de la lesión para que no pueda volver a desprenderse la retina desde ese sitio.

Todo lo anterior representa uno de los procedimientos convencionales para la reparación de su retina, sin embargo, a usted se le ha propuesto la aplicación de un medicamento que NO forma parte del tratamiento convencional pero que el grupo de médicos que realizamos este estudio, creemos, basados en el conocimiento de la fisiopatología de su padecimiento, que la aplicación del mismo puede prevenir la causa más frecuente de falla posterior a la cirugía exitosa de su padecimiento, la Vítreo-retinopatía Proliferativa. Esta última, representa una respuesta exagerada de su organismo en el intento de reparar el daño, produciendo membranas que vuelven a desprender la retina.

A la fecha no existe un tratamiento para prevenir su desarrollo.

El Ranibizumab, es el medicamento que le hemos sugerido aplicar adentro de su ojo inmediatamente posterior a su cirugía y en dos ocasiones más, a las cuatro y a las ocho semanas posteriores a ella.

El medicamento se aplica en quirófano, bajo medidas estrictas de asepsia (limpieza), con la finalidad de prevenir una infección intraocular o Endoftalmitis, la cual es una complicación muy grave que puede provocar ceguera.

Es un procedimiento rápido y sencillo, el cual se realiza con anestesia tópica (en gotas) y no implica dolor.

La aplicación la realiza un cirujano experto en un sitio seguro de su ojo para no provocar ningún tipo de daño interno.

Usted debe saber los posibles efectos adversos de la aplicación del Ranibizumab:

-Enrojecimiento ó hemorragia pequeña de la zona de aplicación.

-Dolor leve que puede ser "opresivo" en el ojo, "sensación de basurita" o tipo cefalea localizada (dolor de cabeza) inmediatamente después de la aplicación y que se resuelve durante las primeras 24 horas en la mayoría de los casos.

-Menos del .2% de las aplicaciones provocan una reacción inflamatoria severa adentro del ojo.

El Ranibizumab es un medicamento que YA se utiliza de manera rutinaria en forma intraocular para otros padecimientos como la Degeneración Macular Relacionada a la Edad, Oclusiones Vasculares, Edema Macular Diabético, entre otros; pero No se ha utilizado nunca para prevenir la falla quirúrgica de su padecimiento. Este estudio representa la Primera Vez que se utiliza el Ranibizumab posterior al Cerclaje Escleral para prevenir la Vítreo-retinopatía Proliferativa y es posible, dado que es un estudio, que NO la prevenga.

Usted debe saber que al autorizar su participación, es probable que se le aplique o no el medicamento, eso se decide por sorteo y no es decisión del médico tratante.

El tratamiento convencional el cual consiste en Cerclaje Escleral y Crioterapia, tendrá el costo que la Institución en la que se está tratando tenga establecido. De aceptar participar en el estudio, el tratamiento con Ranibizumab intravítreo no representará ningún costo para usted.

Si ha comprendido lo anterior, se le han resuelto verbalmente todas sus dudas y, está de acuerdo en participar en el estudio denominado:

"Eficacia del Ranibizumab Intravítreo posterior al Cerclaje Escleral como método preventivo del re-desprendimiento de retina secundario a Vítreo-retinopatía Proliferativa" , puede completar el párrafo siguiente anotando su nombre firmando al final de esta página.

Yo,

he comprendido mi padecimiento, denominado Desprendimiento de Retina Regmatógeno y entiendo el procedimiento que mi médico tratante,

el Doctor

debe realizar para reparar mi retina, denominado Cerclaje Escleral con Crioterapia, y ACEPTO participar en el presente estudio, en donde se me aplicará además, el medicamento denominado Ranibizumab, de forma intraocular en tres ocasiones en caso de pertenecer al grupo de pacientes tratados.

Me comprometo a presentarme a las citas de seguimiento posterior a la cirugía.

PACIENTE _____ TESTIGO _____

MÉDICO TRATANTE _____

(Favor de firmar al calce el resto de las hojas).

APÉNDICE 2

FORMATO DE REPORTE DE CASO

NOTA: Se asume que el presente formato se llena SOLO si se ha identificado al paciente como candidato y ha ACEPTADO y FIRMADO el consentimiento informado. No suple a la historia clínica de la Institución y muchos datos de importancia no se incluyen por estar contemplados en los criterios de exclusión. Este es un auxiliar para facilitar el vaciamiento de datos de todas las variables de estudio.

DATOS DE IDENTIFICACIÓN

ID Paciente: __ __ - __ __ __

1.- Nombre _____

2.-Dirección _____

3.-Teléfono 1 _____ Teléfono 2 _____

4.-Género Masc Fem

4.1.-Edad _____ años

5.-Fecha de Nacimiento

Día _____ Mes _____ Año _____

6.-Lugar de Nacimiento

País _____ Estado _____

ANTECEDENTES

FAMILIARES

7.-¿Tiene un familiar con antecedente de Desprendimiento de Retina? SI
NO Parentesco _____

8.-¿Tiene un familiar con antecedente de Diabetes?
SI NO Parentesco _____

9.-¿Tiene un familiar con antecedente de Glaucoma?
SI NO Parentesco _____

10.-¿Tiene un familiar con ceguera?

SI NO Parentesco _____
10.1.-¿Conoce la causa de esa ceguera?
SI NO Causa _____

PERSONALES

11.-Tabaquismo No Si

12.- Alcoholismo:

- 0. No Alcohólico
- 1. Alcoholismo leve
- 2. Alcoholismo moderado
- 3. Alcoholismo severo

13.-Alergias:

14.-Enfermedades Crónicas:

15.-Diagnósticos Oftalmológicos previos:
____ Miopía
____ Catarata
____ Traumatismo
____ Otros Especifique _____

**RECUADRO DE
NEGACIÓN/
NORMALIDAD**

15. Si el paciente niega todos los antecedentes personales no patológicos de relevancia solamente marque con una X este recuadro

16.-Cirugías Oftalmológicas previas:

OJO AFECTADO	SI	NO
Especifique tipo de cirugía y fecha		

OJO CONTRALATERAL	SI	NO
Especifique tipo de cirugía y fecha		

17.-Medicamentos Oftalmológicos que utilice:

- ____ Lubricantes
- ____ Antibióticos
- ____ Antiglaucomatosos
- ____ Antiinflamatorios no esteroideos

_____ Antiinflamatorios esteroideos
 _____ Otros Especifique _____

EXPLORACIÓN OFTALMOLÓGICA

AGUDEZA VISUAL

Escala de NPL, PPL, MM, CD 20/400 hata 20/20

18.-OJO DERECHO _____ / _____ ⊙ _____ / _____ cc _____ / _____

19.-OJO IZQUIERDO _____ / _____ ⊙ _____ / _____ cc _____ / _____

PRE-QUIRÚRGICO

Fecha de llenado _____ / _____ / _____

20.-Tiempo en días de evolución del DR	días				
21.-Número de Meridianos involucrados _____	22.-La bolsa más alta de LSR comienza en M _____	23.-El límite de la bolsa más baja de LSR se localiza en M _____	24.-Lesión única	SI	NO
			25.-Número total de lesiones _____		
26.-Mácula Desprendida	SI	NO	Tiempo de involucro macular sintomático _____ días		
27.-Línea Demarcatoria	SI	NO			

TRANS-QUIRÚRGICO

Fecha de Cirugía _____ / _____ / _____

28.-Tiempo total de Crioterapia _____ segs	28.1.-Número de puntos de crioterapia _____ puntos	
29.-Exodrenaje necesario	SI	NO
30.-Reposición de volumen necesaria	SI	NO
31.-Aplicación de primera dosis de	SI	NO Causa _____

Ranibizumab o simulada		_____
------------------------	--	-------

POST-QUIRÚRGICO 1 DÍA

Fecha ____ / ____ / ____

32.-Éxito Anatómico 100%	SI	NO
32.1.-Líquido Sub-retiniano residual	SI Localización _____	NO
33.-Lesión montada	SI	NO
34.-Opacidad de Medios	SI Especifique	NO
36.-Medicamentos	a.-Esteroides a reducción 10 días b.-Midriático 3 días c.-Antibiótico 7 días d.-Acetazolamida 250 mg c/6 5 días	

POST-QUIRÚRGICO 1 MES

Fecha ____ / ____ / ____

37.-Éxito Anatómico persistente	SI	NO Especifique:
38.-Opacidad de medios	SI Describa hallazgos ecográficos _____ _____	NO Especifique:
39.-Presencia de VRP SI NO	39.1 Grado _____	39.2 a.-Membranas epi-retinianas con tracción. b.-Cordones sub-retinianos.
		39.3.-Involucro macular SI NO

40.-Presencia de Re-desprendimiento de Retina SI NO	40.1.-Secundaria a la presencia de VRP SI NO	40.2.-Otra causa. Describa _____
SEGUNDA DOSIS DE RANIBIZUMAB Fecha ____ / ____ / ____		
41.-Aplicación de Ranibizumab / Simulada a las cuatro semanas Fecha	SI	NO Causa:
42.-Complicaciones asociadas a la aplicación de la inyección ó simulada	SI Especifique:	NO

TERCERA DOSIS DE RANIBIZUMAB Fecha ____ / ____ / ____

43.-Aplicación de Ranibizumab / Simulada a las ocho semanas Fecha	SI	NO Causa:
44.-Complicaciones asociadas a la aplicación de la inyección ó simulada	SI Especifique:	NO

POST-QUIRÚRGICO 3 MESES

Fecha ____ / ____ / ____

45.-Éxito Anatómico persistente	SI	NO Especifique:
46.-Opacidad de medios	SI Describa hallazgos ecográficos _____ _____ _____	NO Especifique:
47.-Presencia de VRP SI NO	47.1 Grado _____	47.2 a.-Membranas epi-retinianas con tracción. b.-Cordones sub-retinianos.

		47.3 Involucro macular SI NO
48.-Presencia de Re-desprendimiento de Retina SI NO	48.1.-Secundaria a la presencia de VRP SI NO	48.2.-Otra causa. Describe _____

POST- QUIRÚRGICO 6 MESES

Fecha ____/____/____

49.-Éxito Anatómico persistente	SI	NO Especifique:
50.-Opacidad de medios	SI Describe hallazgos ecográficos _____ _____	NO
51.-Presencia de VRP SI NO	51.1 Grado _____	51.2 a.-Membranas epi-retinianas con tracción. b.-Cordones sub-retinianos.
		51.3.- Involucro macular SI NO
54.-Presencia de Re-desprendimiento de Retina SI NO	54.1.-Secundaria a la presencia de VRP SI NO	54.2.-Otra causa. Describe _____

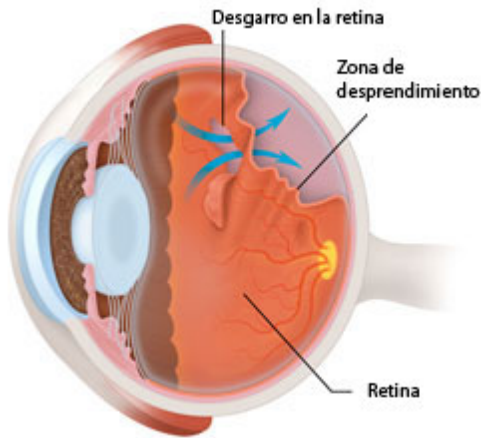
APÉNDICE 3

AUTORIZACIÓN DE LOS COMITÉS DE ÉTICA CORRESPONDIENTES

Institución	Número de Registro
Instituto Nacional de Rehabilitación	
Asociación para Evitar la Ceguera en México	
Instituto Oftalmológico de Alta Complejidad Buenos Aires, Argentina	
Instituto de Cirugía Ocular San José, Costa Rica	
Hospital Universitario Austral Buenos Aires, Argentina	
Hospital General de México	

APÉNDICE 4

FOTOGRAFÍAS

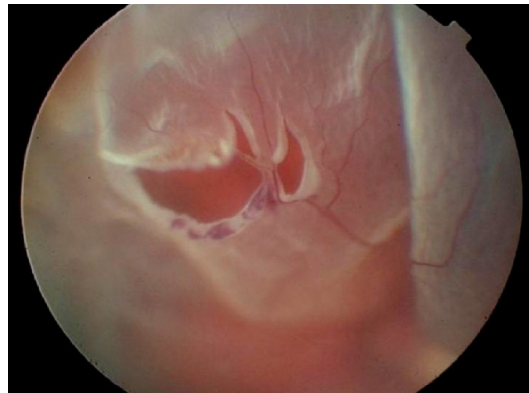


Mecanismo del Desprendimiento de Retina Regmatógeno.

Fotografía sin derechos de autor, de libre acceso en internet.

Desprendimiento de Retina Regmatógeno. La fotografía muestra el desgarro y los bordes enrollados de la lesión, lo cual representa el grado A en la clasificación de VRP.

Fotografía de Elsevier España.



Desprendimiento de Retina Recurrente (DRR) posterior a la cirugía de reparación inicial. En este momento el Desprendimiento es de tipo Traccional, secundario a las membranas de VRP que enmarcan el área macular.

La fotografía muestra los derechos de autor.

REFERENCIAS

Bibliografía del Marco Teórico.

- 1.-Retina y Vítreo, 2a. edición. 2012. Ed. El Manual Moderno. Capítulo 12, pag 462.
- 2.- Garweg, J. G., Tappeiner, C., & Halberstadt, M. (2013). Pathophysiology of proliferative vitreoretinopathy in retinal detachment. *Survey of ophthalmology*, 58(4), 321–329. doi:10.1016/j.survophthal.2012.12.004
- 3.- Asaria, R. H. Y. R., & Gregor, Z. J. Z. (2002). Simple retinal detachments: identifying the at-risk case. *Eye*, 16(4), 404–410. doi:10.1038/sj.eye.6700189
- 4.- Cowley M, Conway BP, Campochiaro PA, et al. Clinical risk factors for proliferative vitreoretinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1989;107:1147--51
- 5.-Girard P, Mimoun G, Karpouzas I, et al. Clinical risk factors for proliferative vitreoretinopathy after retinal detachment surgery. *Retina*. 1994;14:417—24
- 6.-Yeung L, Yang K-J, Chen T-L, et al. Association between severity of vitreous haemorrhage and visual outcome in primary rhegmatogenous retinal detachment. *Acta Ophthalmol*. 2008;86:165--9
- 7.- Sarit Y, Lesnik Oberstein, Jiyun Byun, et al, Cell proliferation in human epiretinal membranes: characterization of cell types and correlation with disease condition and duration. *Molecular Vision*, 2011; 17:1794-1805
- 8.- Kirchof B, Kirchof E, Ryan SJ, et al. Vitreous modulation of migration and proliferation of retinal pigment epithelial cells in vitro. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1989;30:1951--7
- 9.- Rasier R, Gormus U, Artunay O, et al. Vitreous levels of VEGF, IL-8, and TNF-alpha in retinal detachment. *Curr Eye Res*. 2010;35:505--9
- 10.- Wallace GR, Curnow SJ, Wloka K, et al. The role of chemokines and their receptors in ocular disease. *Prog Retin Eye Res*. 2004;23:435--48
- 11.- Heidenkummer HP, Messmer EM, Kampik A. [Recurrent vitreoretinal membranes in intravitreal silicon oil tamponade. Morphologic and immunohistochemical studies]. *Ophthalmologe*. 1996;93:121--5
- 12.- Hinton DR, He S, Jin ML, et al. Novel growth factors involved in the pathogenesis of proliferative vitreoretinopathy. *Eye (Lond)*. 2002;16:422--8

13.-Ryan Stephen J. Retina. 4th. edition. Ed. Elsevier Mosby. Volumen 3, Surgical Retina. Capítulo 112. p.p. 1891-1895.

14.- H. Lei, P. Hovland, G. Velez et al., "A potential role for PDGF- C in experimental and clinical proliferative vitreoretinopathy," *Investigative Ophthalmology and Visual Science*, vol. 48, no. 5, pp. 2335–2342, 2007.

15.- L. J. Ricker, S. C. Dieudonné, A. G. Kessels et al., "Anti-angiogenic isoforms of vascular endothelial growth factor predominate in subretinal fluid of patients with rhegmatogenous retinal detachment and proliferative vitreoretinopathy," *Retina*, vol. 32, no. 1, pp. 54–59, 2012.

16.- Sadaka, A., & Giuliari, G. P. (2012). Proliferative vitreoretinopathy: current and emerging treatments. *Clinical ophthalmology (Auckland, N.Z.)*, 6, 1325–1333. doi:10.2147/OPHTH.S27896

17.- H. Lei and A. Kazlauskas, "Growth factors outside of the platelet-derived growth factor (PDGF) family employ reactive oxygen species/Src family kinases to activate PDGF receptor α and thereby promote proliferation and survival of cells," *The Journal of Biological Chemistry*, vol. 284, no. 10, pp. 6329–6336, 2009.

18.- Moysidis, S. N., Thanos, A., & Vavvas, D. G. (2012). Mechanisms of inflammation in proliferative vitreoretinopathy: from bench to bedside. *Mediators of inflammation*, 2012, 815937. doi:10.1155/2012/815937

19.- S. Pennock and A. Kazlauskas, "Vascular endothelial growth factor A competitively inhibits platelet-derived growth factor (PDGF)-dependent activation of PDGF receptor and subsequent signaling events and cellular responses," *Molecular and Cellular Biology*, vol. 32, no. 10, pp. 1955–1966, 2012.

20.- dell'Omo, R., Semeraro, F., Bamonte, G., Cifariello, F., Romano, M. R., & Costagliola, C. (2013). Vitreous mediators in retinal hypoxic diseases. *Mediators of inflammation*, 2013, 935301. doi:10.1155/2013/935301

21.- Keane, P. A. P., & Sadda, S. R. S. (2012). Development of Anti-VEGF Therapies for Intraocular Use: A Guide for Clinicians. *Journal of Ophthalmology*, 2012, 483034–483034. doi:10.1155/2012/483034

22.-C. H. Meyer and F. G. Holz, "Preclinical aspects of anti- VEGF agents for the treatment of wet AMD: Bevacizumab and Ranibizumab," *Eye*, vol. 25, no. 6, pp. 661–672, 2011.

23.- J. Shahar, R. L. Avery, G. Heilweil et al., "Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of Bevacizumab (Avastin)," *Retina*, vol. 26, no. 3, pp. 262–269, 2006.

- 24.-Zhongqiu Li, Van Bergen, Van de Veire, et. al. "Inhibition of Vascular Endothelial Growth Factor Reduces Scar Formation after Glaucoma Filtration Surgery." *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 2009: 5217-5225.
- 25.-Frank Bochmann, Claude Kaufmann, Christoph N Becht, Ivo Guber, Michael Kaiser, Lucas M Bachmann, Michael A Thiel ISRCTN12125882 – “Influence of topical anti-VEGF (Ranibizumab) on the outcome of filtration surgery for glaucoma” - Study Protocol *BMC Ophthalmology* 2011, 11:1
- 26.-Jin Young Choi, Jaewan Choi, Yeon-Deok Kim “Subconjunctival Bevacizumab as an Adjunct to Trabeculectomy in Eyes with Refractory Glaucoma: A Case Series” *Korean J Ophthalmol* 2010;24(1):47-52 DOI: 10.3341/kjo.2010.24.1.47
- 27.-Heimann, H., Bartz-Schmidt, K. U., Bornfeld, N., Weiss, C., Hilgers, R.-D., Foerster, M. H., Scleral Buckling versus Primary Vitrectomy in Rhegmatogenous Retinal Detachment Study Group. (2007). Scleral buckling versus primary vitrectomy in rhegmatogenous retinal detachment: a prospective randomized multicenter clinical study. *Ophthalmology*, 114(12), 2142–2154. doi:10.1016/j.ophtha.2007.09.013
- 28.- Lancaster, G., Lancaster, G. A., Phd, M., Dodd Msc, S., & Williamson, P. R. (n.d). Design and analysis of pilot studies: recommendations for good practice Lecturer in Medical Statistics, 2 Research Assistant in Medical Statistics 3 Senior Lecturer in Medical Statistics. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*, 10(2), 307–312
- 29.-Burrows, R. F., Gan, E. T., Gallus, A. S., Wallace, E. M., & Burrows, E. A. (2001). A randomised double-blind placebo controlled trial of low molecular weight heparin as prophylaxis in preventing venous thrombotic events after caesarean section: A pilot study. *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 108(8), 835–839. [http://doi.org/10.1016/S0306-5456\(00\)00198-4](http://doi.org/10.1016/S0306-5456(00)00198-4)
- 30.-Falavarjani, K. G., Hashemi, M., Modarres, M., & Khani, A. H. (2014). Intrasilicone oil injection of bevacizumab at the end of retinal reattachment surgery for severe proliferative vitreoretinopathy. *Eye*, 28, 576–580. <http://doi.org/10.1038/eye.2014.21>
- 31.-Pennock, S., Kim, D., Mukai, S., Kuhnle, M., Chun, D. W., Matsubara, J., ... Kazlauskas, A. (2013). Ranibizumab is a potential prophylaxis for proliferative vitreoretinopathy, a nonangiogenic blinding disease. *American Journal of Pathology*. <http://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.01.052> (Thabane, 2010) (kistin, 2015) (Eldridge, 2016) (Lee, 2014)

Bibliografía de Resultados y Discusión.

ⁱ Cobos-Carbó, A., & Augustovski, F. (2011). Declaración CONSORT 2010: actualización de la lista de comprobación para informar ensayos clínicos aleatorizados de grupos paralelos. *Medicina Clinica*, 137(5), 213–215. <http://doi.org/10.1016/j.medcli.2010.09.034> (Cobos-Carbó, 2011)

ⁱⁱ Lee, E. C., Whitehead, A. L., Jacques, R. M., & Julious, S. A. (2014). The statistical interpretation of pilot trials: should significance thresholds be reconsidered? *BMC Medical Research Methodology*, 14(1), 41. <http://doi.org/10.1186/1471-2288-14-41> (Lee, 2014)

ⁱⁱⁱ Thabane, L., Ma, J., Chu, R., Cheng, J., Ismaila, A., Rios, L. P., ... Goldsmith, C. H. (2010). A tutorial on pilot studies: the what, why and how. *BMC Med Res Methodol*, 10, 1. <http://doi.org/10.1186/1471-2288-10-1> (Thabane, 2010)

^{iv} Walters, S.J. (2009). Consultants' forum: should post hoc simple size calculations be done? *Pharmaceutical Statistics* Vol: 8 Nro: 2 (163-169) doi: 10.1002/pst.334. (Walters, 2009)

^v Pennock, S., Kim, D., Mukai, S., Kuhnle, M., Chun, D. W., Matsubara, J., ... Kazlauskas, A. (2013). Ranibizumab is a potential prophylaxis for proliferative vitreoretinopathy, a nonangiogenic blinding disease. *American Journal of Pathology*, 182(5), 1659–1670. <http://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.01.052> (Pennock, 2013)