



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PETRÓLEOS MEXICANOS, SUBDIRECCION DE SERVICIOS DE SALUD GERENCIA DE
SERVICIOS MÉDICOS

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD

“EFECTO DE RANIBIZUMAB SOBRE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA PROLIFERATIVA EN
PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD”

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
MÉDICO ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGÍA

PRESENTA:

DR. DIEGO HIRAM RUBIO ROMERO

TUTOR DE TESIS

DRA. INGRAM YADIRA OROZCO GORDOA

ASESOR DE TESIS

DRA. FREYA HELENA CAMPOS ROMERO

Ciudad de México, 2018



Universidad Nacional
Autónoma de México

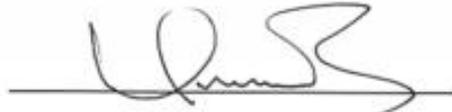


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

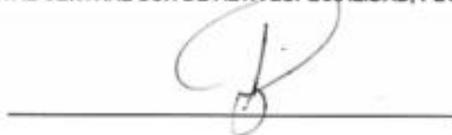
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.



DRA. ANA ELENA LIMÓN ROJAS

DIRECTORA HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD, PETRÓLEOS MEXICANOS



DR. JESÚS REYNA FIGUEROA

JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD, PETRÓLEOS MEXICANOS



DR. SALVADOR HUERTA VELÁZQUEZ

JEFE DE SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD, PETRÓLEOS MEXICANOS



DRA. INGRAM YADIRA OROZCO GORDOA

TUTORA DE TESIS

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD, PETRÓLEOS MEXICANOS



DRA. FREYA HELENA CAMPOS ROMERO

ASESORA DE TESIS

HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD, PETRÓLEOS MEXICANOS

AGRADECIMIENTOS

A Dios por darme las herramientas para alcanzar mis metas.

A mis padres y hermanos por haberme apoyado en el camino.

A mis maestros y al equipo que integra el servicio de Oftalmología

INDICE

- I. Título
- II. Antecedentes
- III. Marco de referencia
- IV. Planteamiento del problema
- V. Justificación
- VI. Objetivo
- VII. Hipótesis
- VIII. Material y métodos
- IX. Consideraciones éticas y protección de la información
- X. Resultados
- XI. Discusión
- XII. Conclusiones
- XIII. Referencias bibliográficas



I. TÍTULO

**EFFECTO DE RANIBIZUMAB SOBRE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA PROLIFERATIVA
EN PACIENTES ATENDIDOS EN EL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA
ESPECIALIDAD**

II. ANTECEDENTES:

La diabetes mellitus es un desorden metabólico sistémico caracterizado por hiperglicemia secundaria a una secreción deficiente de insulina, una acción defectuosa de la misma, o ambas.

La clasificación actual de la Diabetes la divide en: tipo 1, la cual es secundaria a una destrucción autoinmune de células B, que lleva a una deficiencia absoluta de insulina; tipo 2, debido a una pérdida progresiva de secreción de insulina, frecuentemente con el antecedente de resistencia a la insulina y por último tipos específicos de diabetes que incluyen algunos síndromes o enfermedades pancreáticas (1).

Los criterios diagnósticos para diabetes son: una glucosa sérica en ayuno de más de 126 mg/dl, una glucosa sérica mayor a 200 mg/dl a las 2 horas durante una curva de tolerancia a la glucosa, una hemoglobina glucosilada mayor a 6.5% o una glucosa mayor a 200 mg/dl en un paciente con síntomas de hiperglucemia (1).

A pesar de lo que antes se afirmaba, actualmente es una enfermedad que no está ligada a la riqueza y su incidencia va en aumento en todo el mundo. Casi 500 millones de personas padecen Diabetes Mellitus a nivel mundial. En 2017 México ocupó el puesto número 5 entre los 10 países/territorios con mayor número de personas entre 20 a 79 años con diabetes con un total de 12,0 millones de personas con la enfermedad (2).

La retinopatía diabética es una entidad que se caracteriza por la aparición gradual y progresiva de alteraciones en la microvasculatura retiniana que llevan a la formación de áreas de no perfusión, incremento en permeabilidad vascular y proliferación patológica de vasos sanguíneos en la retina. Las complicaciones asociadas con el aumento en la permeabilidad vascular y la neovascularización no controlada pueden resultar en pérdida visual severa y permanente (3).

Previo al descubrimiento de la insulina, los pacientes diabéticos generalmente no vivían tanto como para desarrollar una retinopatía diabética grave que les condujera a pérdida de la visión. Así tenemos que los casos de ceguera secundarios a complicaciones de diabetes en Estados Unidos aumentaron de 1% en 1930 a 15% en 1960 (4).

Actualmente es la principal causa prevenible de baja visual en individuos en edad laboral en Estados Unidos y en México. En 2010, de un estimado de 258 millones de personas con Diabetes en todo el mundo, el 34.6% (93 millones) tenían algún grado de retinopatía

diabética; de ellos, un tercio tenían un grado de retinopatía considerado amenazante para la visión, como retinopatía diabética proliferativa o edema macular diabético (5,6,7).

El estudio Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy , un estudio realizado en 1984, reportó que después de 20 años de padecer Diabetes, el 99% de los pacientes con Diabetes tipo 1 y el 60% de los pacientes con Diabetes tipo 2 tenían algún grado de retinopatía diabética, con un 3.6% de los pacientes con diabetes tipo 1 y un 1.6% de pacientes con Diabetes tipo 2 con ceguera legal (8).

En México las cifras son similares. Según un estudio realizado en Hidalgo, México la prevalencia de retinopatía diabética es de 33.3%, dentro de lo cual el 3.4% corresponde a retinopatía diabética proliferativa y 29.9% a retinopatía diabética no proliferativa (9)

Clínica:

Las lesiones clásicas de la retinopatía diabética incluyen los microaneurismas, hemorragias, arrosamientos venosos (cambios en el calibre de los vasos que consisten en áreas alternadas de dilatación y constricción), anormalidades intrarretinianas microvasculares, exudados duros, lesiones algodinosas y neovascularización retiniana. Todos éstos hallazgos son valorados para clasificar a la retinopatía diabética en 2 fases:

1.- Retinopatía diabética no proliferativa (RDNP): Se trata de aquellos ojos que aun no han desarrollado neovasos, pero presentan alguna lesión característica de retinopatía diabética. El espectro de severidad de ésta fase se divide en leve, moderada y severa. La retinopatía diabética no proliferativa leve se define como la presencia únicamente de microaneurismas, retinopatía diabética no proliferativa moderada se define como la presencia de microaneurismas y otros signos como hemorragias intrarretinianas pero que no cumple criterios para clasificarse como severa. Retinopatía diabética no proliferativa severa se define como la presencia de hemorragias intrarretinianas en 4 cuadrantes número mayor a 20 por cuadrante, arrosamientos venosos en 2 o más cuadrantes ó anormalidades intrarretinianas microvasculares (IRMA) en 1 cuadrante. La correcta identificación en ésta etapa de la enfermedad sirve para poder predecir el riesgo de progresión hacia una retinopatía diabética proliferativa, el riesgo de pérdida de visión para la determinación de comenzar manejo con fotocoagulación o llevar un intervalo determinado de seguimiento

La retinopatía diabética proliferativa es la etapa más avanzada de retinopatía diabética y representa una respuesta angiogenica de la retina ante una isquemia extensa secundaria a cierre capilar. Se caracteriza por la presencia de neovasos en el disco (NVD) y/o en

otras áreas, así como por la presencia de alguna de las siguientes condiciones:
hemorragia vítrea o prerretiniana, rubeosis iridis, glaucoma neovascular o desprendimiento de retina traccional (15)

A su vez, la retinopatía diabética proliferativa tiene un estadio denominado de alto riesgo, el cual se define como alguna de las siguientes condiciones:

Neovasos en la papila en una intensidad leve más la presencia de hemorragia vítrea.

Neovasos en la papila en una intensidad moderada o severa (1/4 a 1/2 de área de disco) con o sin hemorragia vítrea

Neovasos fuera de la papila en una intensidad moderada más hemorragia vítrea (11).

Tratamiento de la retinopatía diabética:

El concepto de tratamiento oftalmológico mediante utilización de fuentes de luz fue utilizado y publicado por primera vez por Meyer-Schwickerath, quien llevó a sus pacientes al patio de su laboratorio en 1949 y enfocó la luz solar en su retina para tratar melanomas coroides(12).

Para los años cincuentas, la retinopatía diabética se había convertido en la principal causa de ceguera y discapacidad visual en los Estados Unidos. Fue en esa misma década que Zeiss comercializó el primer aparato fotocoagulador diseñado específicamente para su uso oftalmológico, el cual se comenzó a utilizar de manera extendida, en un inicio sin contar con un ensayo clínico controlado realizado de manera adecuada que respaldara su eficacia. En 1971 comenzó el Diabetic Retinopathy Study (DRS), un ensayo clínico multicéntrico que incluyó más de 1700 pacientes con agudeza visual de 20/100 o mejor en cada ojo y que tuvieran retinopatía diabética proliferativa en al menos un ojo o retinopatía diabética no proliferativa severa en ambos ojos, concluyendo que tanto la fotocoagulación con láser argón y xenón reducían el riesgo de pérdida visual severa en un 50% comparado con el no tratamiento en un seguimiento de 5 años además de reducir la tasa de progresión de los ojos hacia etapas avanzadas de retinopatía diabética proliferativa. Desde entonces la fotocoagulación retiniana con láser se considera el estándar de tratamiento para la retinopatía diabética proliferativa (13,14).

La fotocoagulación panretiniana actualmente está indicada en una retinopatía diabética proliferativa y en la fase no proliferativa severa de pacientes con diabetes tipo 2. Se estima que un 80% de los casos de retinopatía diabética proliferativa tratados con fotocoagulación en forma oportuna y adecuada, logran detener la progresión y en caso de alto riesgo, el tratamiento reduce 50% la pérdida de visión severa (20/400 o peor). Otros factores a considerar para un tratamiento precoz son la falta de adherencia a controles,

cirugía de catarata inminente, embarazo, nefropatía y el estado del ojo contralateral, afectado de una retinopatía proliferativa o que no respondió al tratamiento con láser, así como el hecho de que el paciente viva en una zona rural con poca probabilidad de llevar seguimiento adecuado. (15).

La fotocoagulación retiniana tiene diferentes mecanismos de acción que intervienen sobre la evolución de la enfermedad, entre ellos tenemos la destrucción de fotorreceptores en las capas externas de la retina y con esto una disminución en la demanda metabólica y consumo de oxígeno; una mejor difusión de oxígeno desde los vasos coroideos hacia las capas internas de la retina; disminución en la producción y secreción de factores neovasculares como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (16,17) .

Sin embargo, se ha demostrado que a pesar de su efecto benéfico en cuanto a interrumpir la evolución de la enfermedad y con esto una disminución en el riesgo de pérdida visual, la fotocoagulación con láser tiene efectos perjudiciales sobre la función retiniana, relacionados sobre todo con la cicatrización tisular y el daño a los fotorreceptores y a la capa de fibras nerviosas. Dentro de éstos, se ha demostrado una disminución en la sensibilidad retiniana medida mediante campimetría, como quedó demostrado en un estudio prospectivo que reportó una disminución de -422+-518 decibeles en la sensibilidad retiniana en pacientes manejados con fotocoagulación retiniana, esto haciendo un promedio de las cifras obtenidas de las estrategias de campimetría 30-2 y 60-4 (18).

Un estudio prospectivo demostró que además existe una disminución en la capacidad de adaptación a la oscuridad en aquellos pacientes a quienes se les realiza una panfotocoagulación retiniana, con un retraso de 2.9 minutos en el tiempo de ruptura cono-bastón y una elevación de 1.9 unidades logarítmicas en el umbral de los conos (19).

Existe un aumento en el riesgo de desarrollar edema macular diabético o incrementarlo en aquellos pacientes que ya lo tienen y se someten a panfotocoagulación retiniana, como lo demostró un estudio que evaluó 76 ojos sometidos a fotocoagulación retiniana, de los cuales el 31.6% mostraron cambios morfológicos en la tomografía de coherencia óptica, con un aumento en el promedio del grosor foveal de 44.8 micras (20).

Existe la posibilidad de realizar manejo quirúrgico de la retinopatía diabética proliferativa y sus complicaciones, en particular en pacientes con hemorragia vítrea o desprendimiento de retina traccional. Los beneficios de éste tipo de manejo quedaron demostrados en el estudio Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study (DRVS), que demostró el papel de la vitrectomía precoz en ojos con hemorragias vítreas y retinopatía diabética proliferativa

muy severa. Sin embargo, éste tipo de manejo se reserva para una parte determinada de los pacientes, generalmente con enfermedad avanzada, esto debido a que como cualquier procedimiento quirúrgico tiene potenciales complicaciones (21).

El edema macular diabético (EMD) es una complicación adicional importante que se evalúa por separado de las etapas de la retinopatía, ya que se puede encontrar en los ojos en cualquier nivel de severidad de la retinopatía y puede seguir un curso independiente. En la actualidad, los ojos diabéticos se clasifican generalmente como sin edema macular diabético, con edema macular diabético sin compromiso central, o con edema macular diabético con compromiso central. (10).

El tratamiento de éste último fue en un inicio realizado también mediante fotocoagulación, en este caso de manera focal, esto debido a un estudio que demostró sus beneficios al disminuir el riesgo de baja visual (22).

En 1956 se describió la existencia de una sustancia denominada en ese entonces factor x, el cual se sabía que se secretaba en la retina estimulando en ésta la formación de neovasos a partir de capilares y venas secundario a un estado de anoxia relativa (23). Posteriormente se demostró la existencia de esa sustancia, ahora llamada factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), la cual está compuesto de varios subtipos de proteínas: VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D y factor de crecimiento placentario (PIGF). Todos ellos actúan mediante su unión a receptores específicos que usualmente son receptores de tirosina quinasa. VEGF-A es el que interviene de manera más importante en la angiogénesis, tanto de manera fisiológica como patológica. Es una glucoproteína de 36-46 kiloDaltons. Sus receptores son el VEGFR-1 y VEGFR-2.

Los efectos de la interacción con estos receptores es una estimulación de las células endoteliales, migración de macrófagos, incremento en la permeabilidad vascular y una ruptura de la barrera hematorretiniana (24).

Bevacizumab es un fármaco que actúa contra el factor de crecimiento endotelial vascular, aprobado para el tratamiento del cáncer colorrectal desde 2004. Posterior a su aprobación para el tratamiento de dicha patología, varios ensayos clínicos demostraron el beneficio de su administración tanto por vía intravenosa como vía intravítrea para el manejo de distintas enfermedades con sustrato a nivel coriorretiniano como la neovascularización coroidea y el edema macular diabético. (25).

Actualmente se sigue utilizando de manera amplia para enfermedades retinianas como la Degeneración macular relacionada con la edad y edema macular diabético, sin embargo su uso intraocular no está autorizado (26).

El arsenal de fármacos anti-VEGF ha evolucionado con el tiempo, con nuevas generaciones que ofrecen una mejor afinidad y un mayor número de isoformas de VEGF por inhibir. Están considerados como uno de los avances más significativos en la medicina moderna. (27).

Ranibizumab es un fármaco diseñado específicamente para su uso intravítreo. Se trata de un fragmento de anticuerpo monoclonal con una mayor especificidad por la isoforma VEGF-A y con un peso molecular menor a Bevacizumab, lo cual puede en teoría aumentar su difusión desde el vítreo hacia la retina y coroides (28).

En los últimos años el enfoque de tratamiento del Edema macular diabético se basa en el uso de éste tipo de fármacos (antiangiogénicos); esto gracias a varios estudios que han demostrado su eficacia y seguridad(29). Hablando específicamente del Ranibizumab, éste fue aprobado para el manejo del Edema macular diabético después de varios estudios prospectivos que demostraron su eficacia en cuanto a términos anatómicos y funcionales, así como de seguridad, entre ellos tenemos los estudios RISE, RIDE, READ-2, RESOLVE y RESTORE (30-35).

Al igual que el edema macular diabético, la fisiopatología de la retinopatía diabética está medida, al menos en parte, por el efecto del factor de crecimiento endotelial vascular.

El mecanismo por el cual el VEGF induce la formación de neovasos en la retinopatía diabética proliferativa es multifactorial. Dentro de éstos están la activación y expresión de diferentes proteínas, entre ellas PKC- β 2, proteínas de serina, activadores de plasminogeno y metaloproteinasas, así como disminuyendo la inhibición de éstas metaloproteinasas por moléculas como TIMP-1 y TIMP-2. Todo esto es necesario al favorecer la proteólisis de la membrana basal, que es el primer paso en el proceso patológico que lleva a desarrollar la enfermedad. Otros mecanismos por los cuales el VEGF puede promover la angiogénesis es mediante el aumento de la adhesión intercelular mediante las moléculas ICAM-1 y VCAM-1 (36).

Por lo tanto, la inhibición del factor de crecimiento endotelial vascular puede detener la progresión y causar una regresión de la retinopatía diabética. Esto sin producir los efectos adversos previamente comentados.

Es de importancia comentar la técnica para la inyección de un fármaco intravítreo, como el Ranibizumab. El procedimiento puede realizarse en una sala de quirófano o en un consultorio de procedimientos y generalmente se maneja al paciente como ambulatorio. Se instila anestésico vía tópica, como Tetracaína en concentración de 5 mg/ml. Se realiza asepsia y antisepsia de región periocular con Yodopovidona y también se aplica ésta

última en concentración al 5% en saco conjuntival y sobre el sitio de inyección. Se colocan campos estériles y blefaróstato, se mide el sitio de inyección, el cuál será a 3-3.5 mm del limbo en pacientes fáquicos (con cristalino) y a 3.5 a 4 mm en pacientes pseudofáquicos o afacos. A dicho nivel se inyectará el medicamento, siendo la dosis de 0.05 ml, que equivale a 0.5 ml (37).

III. MARCO DE REFERENCIA.

Existen algunos estudios que sustentan el uso de antiangiogénicos intravítreos para el tratamiento de la Retinopatía diabética.

Un estudio prospectivo comparó el uso de Ranibizumab contra panfotocoagulación para el tratamiento de la retinopatía diabética proliferativa, demostrando la no inferioridad del primero en cuanto a agudeza visual; pérdida de campo visual, necesidad de vitrectomía y menor incidencia de edema macular en el grupo de Ranibizumab. Sin embargo no fue concluyente en cuanto a la tasa de regresión de la neovascularización (o actividad de la retinopatía), encontrando la presencia de neovasos en el 35% de pacientes del grupo de Ranibizumab contra 30% en el grupo de panfotocoagulación, con una diferencia no estadísticamente significativa (18).

Otra desventaja de éste estudio es que hasta el momento sólo se han publicado sus resultados a 2 años, no conociendo hasta el momento cuál es el comportamiento de la enfermedad a largo plazo.

Otro estudio previo comparó el uso de fotocoagulación retiniana aislada contra fotocoagulación retiniana combinada con Ranibizumab para el tratamiento de la retinopatía diabética proliferativa de alto riesgo en 40 pacientes, encontrando una reducción significativa en la fuga de colorante en la angiografía con fluoresceína en el grupo que recibió el tratamiento combinado a las 48 semanas. Asimismo, se observó que en el grupo que recibió la monoterapia con láser hubo una reducción significativamente mayor de la agudeza visual en el grupo de monoterapia con láser, mientras que el grupo combinado no tuvo cambios significativos en la agudeza visual. Así mismo, se observó un menor grosor macular en el grupo que recibió manejo combinado (38).

Sin embargo, nuevamente observamos que el periodo de seguimiento es a corto plazo, sin saber cuál es el comportamiento de la enfermedad posteriormente.

Un ensayo clínico comparó la eficacia de Ranibizumab más panfotocoagulación contra panfotocoagulación sola en la regresión de neovasos en sujetos con retinopatía diabética proliferativa de alto riesgo a 12 meses. A 12 meses el 92.7% de los pacientes del grupo que recibió Ranibizumab y panfotocoagulación tuvieron regresión de neovasos contra

70.5% en el grupo que recibió monoterapia con panfotocoagulación. Nuevamente, la principal desventaja es que se trató de un estudio que evaluó los resultados únicamente a corto plazo (39).

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Cuál es el efecto del Ranibizumab sobre la retinopatía diabética proliferativa en pacientes que recibieron además fotocoagulación con láser?

V. JUSTIFICACIÓN.

Como se comentó previamente, la retinopatía diabética es actualmente la principal causa prevenible de baja visual en individuos en edad laboral en México. La fotocoagulación retiniana es considerado el tratamiento estándar actual debido a que detiene la progresión de la enfermedad, sin embargo, se considera un tratamiento destructivo que produce cicatrización coriorretiniana irreversible. Existe la necesidad de evaluar otro tipo de tratamientos como el Ranibizumab que no solo detengan la progresión de la enfermedad sino que, además pueden regresar al paciente la agudeza visual preexistente, esto sin tener efectos secundarios a la cicatrización de los tejidos(40).

La mayoría de los estudios realizados previamente solamente evalúan el efecto del medicamento a corto plazo. Es importante conocer cuál es la evolución de los pacientes años después del tratamiento y qué porcentaje de pacientes tendrán una reactivación de la enfermedad a pesar de la aplicación de cualquiera de los 2 tipos de tratamiento.

El costo de éste tipo de medicamentos es alto y no toda la población tiene acceso al mismo, además de esto actualmente únicamente está autorizado para su uso en Edema macular diabético y no en retinopatía diabética. El tener evidencia que sustente su eficacia puede llevar a que en un futuro sea considerado como manejo estándar de la enfermedad y a que los laboratorios comercialicen equivalentes de la molécula más económicos o que, en su defecto, los sistemas de salud adopten medidas para su implementación como medicamento de primera línea para el tratamiento de la Retinopatía diabética, con esto dando oportunidad a los pacientes con la enfermedad de recobrar la visión perdida y en muchos de los casos, recobrar una vida laboral activa.

El uso de éste tipo de medicamentos es seguro desde el punto de vista local y sistémico. El evento adverso asociado más preocupante es el desarrollo de una endoftalmítis lo cual es raro y solo ocurre en aproximadamente el 0.036% de las veces posterior a la inyección (41).

VI. OBJETIVO.

Evaluar en un periodo de 4 años a los pacientes con retinopatía diabética proliferativa que hayan recibido manejo con fotocoagulación retiniana y aquellos que hayan recibido manejo con fotocoagulación retiniana y Ranibizumab y determinar si existe diferencia en cuánto a la presencia de actividad de la retinopatía diabética entre ambos grupos.

VII. HIPÓTESIS.

La inyección de Ranibizumab asociado a fotocoagulación con láser se asocia a una disminución en la actividad de la retinopatía diabética.

VIII. MATERIAL Y MÉTODOS.

1.- Universo de estudio: Expediente electrónico de pacientes atendidos en Hospital Central Sur de Alta Especialidad

Población de estudio: Expediente electrónico de pacientes atendidos en Hospital Central Sur de Alta Especialidad con diagnóstico de Retinopatía diabética proliferativa que hayan sido manejados con fotocoagulación retiniana o fotocoagulación retiniana en combinación con Ranibizumab desde enero de 2010 hasta marzo de 2017.

2.- Tamaño de la muestra.

8 pacientes en el grupo de casos, 8 en el grupo de controles.

Mediante fórmula para cálculo muestral de estudios de casos y controles.

$$n = z_{1-\alpha/2}^2 \frac{1/[P_1(1-P_1)] + 1/[P_2(1-P_2)]}{\ln^2(1-\epsilon)}$$

3.- Forma de asignación de los casos a los grupos de estudio. Secuencial

4.- Características del grupo control y del (los) grupo(s) experimental(es) o de casos:

-Grupo control: Pacientes con retinopatía diabética proliferativa que recibieran tratamiento con fotocoagulación retiniana.

-Grupo de casos: Pacientes con retinopatía diabética proliferativa que recibieran tratamiento con fotocoagulación retiniana y recibieran además manejo con Ranibizumab por edema macular diabético.

5.- Criterios de selección:

Criterios de Inclusión.

Pacientes con diabetes mellitus, sexo masculino ó femenino, de cualquier edad que hayan sido diagnosticados con retinopatía diabética proliferativa en 1 o 2 ojos, que hayan recibido manejo con fotocoagulación o fotocoagulación más Ranibizumab.

Criterios de exclusión.

Pacientes con antecedente de cirugía intraocular reciente, sin expediente clínico completo, con opacidad de medios que no permitiera documentar bien la estadificación de la retinopatía, con alguna otra patología intraocular diferente a la retinopatía diabética con potencial desarrollo de complicaciones a nivel retiniano.

Criterios de eliminación.

Pacientes que perdieran seguimiento en la consulta.

6.- Definición Operativa de variables.

Independientes.		Dependientes.	
Variable	Escala	Variable	Escala
Aplicación o no de Ranibizumab en pacientes que hayan recibido fotocoagulación retiniana para retinopatía diabética proliferativa	Cuantitativa discreta	Actividad de retinopatía diabética a 1,2,3 y 4 años	Cuantitativa discreta.

7.- Descripción de variables

- Aplicación o no aplicación de Ranibizumab en pacientes que hayan recibido manejo con fotocoagulación para retinopatía diabética proliferativa: variable cualitativa, categórica, dicotómica, nominal para la cual habrá 2 posibilidades: 1. Láser ó láser + inyección de Ranibizumab.

-Actividad de retinopatía diabética a 1,2,3 y 4 años: definido como la presencia de neovasos en la papila o en cualquier parte de la retina, hemorragia vítrea o prerretiniana, rubeosis iridis, glaucoma neovascular. Se trata de una variable cualitativa, categórica, dicotómica, nominal, para la cual habrá 2 posibilidades: presencia o ausencia de actividad de la retinopatía diabética.

8.- Descripción de procedimientos.

Se trata de un estudio de cohorte-casos, retrospectivo, observacional, analítico, en el cual se separará a los pacientes en 2 grupos o muestras, asignando a un primer grupo a aquellos pacientes que recibieron únicamente fotocoagulación con láser y en otro grupo pacientes que hayan recibido además tratamiento con Ranibizumab, los cuales serán incluidos al estudio de forma secuencial. Se evaluará la presencia o ausencia de actividad de la retinopatía diabética proliferativa (presencia de neovasos en la retina, rubeosis iridis, glaucoma neovascular, hemorragia vítrea o prerretiniana), a 1, 2, 3 y 4 años de completar la fotocoagulación.

Se realizará una tabla de 3x3 y analizarán razones de momios, se tomará una razón de momios mayor a 1 para poder afirmar que existe asociación entre la aplicación del Ranibizumab y la ausencia de actividad de la retinopatía diabética.

Odds (casos)= a/c

Odds (controles)= b/d

OR= (a/c)/(b/d)=(axd)/(bxc)

Posibles sesgos:

- De selección: ésto debido a que no se incluirán pacientes que tengan hemorragia vítrea que imposibilitara aplicar láser o tracción retiniana. Esto debido a que al tener éstas 2 condiciones no es posible aplicar láser ni inyectar Ranibizumab.

- De pérdida de seguimiento: éste debido a que algunos pacientes pierden seguimiento en el transcurso de los años y por lo tanto no sería posible continuar con la estadificación de su enfermedad.
- Sesgo de medición: puede aparecer debido a que los pacientes fueron valorados por diferentes médicos.

9.- Hoja de captura de datos.

	Láser+Ranibizumab (casos)	Láser (controles)
Expuestos		
No expuestos		

VIII. RECURSOS Y LOGÍSTICA

Recursos Humanos.

Investigador: Diego Hiram Rubio Romero

Actividad asignada: Estructuración de proyecto, recolección de información y reporte de resultados.

Número de horas por semana número de horas por semana que dedicará a la investigación: 6

Investigador: Ingram Yadira Orozco Gordo.

Actividad asignada: Estructuración de proyecto, revisión de información y resultados.

Número de horas por semana número de horas por semana que dedicará a la investigación: 2

Investigador: Freya Helena Campos Romero

Actividad asignada: Estructuración de proyecto, revisión de información y resultados.

Número de horas por semana número de horas por semana que dedicará a la investigación: 2

Residente: Diego Hiram Rubio Romero

Actividad asignada: Estructuración de proyecto, recolección de información y reporte de resultados.

Número de horas por semana número de horas por semana que dedicará a la investigación: 6

Recursos materiales.

Los recursos que se requiere adquirir son:

Ninguno

Recursos con los que se cuenta:

Equipo de cómputo que cuente con programa estadístico IBM SPSS Statistics 22.0.

XIV. CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado.

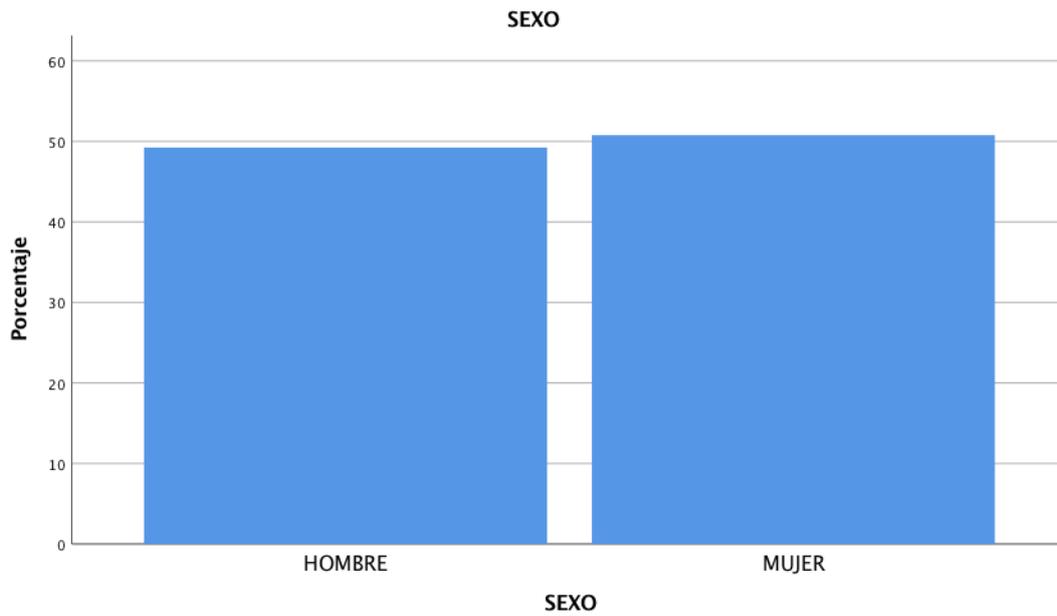
XV. RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 65 ojos, de los cuales 32 (49.2%) pertenecían a pacientes del sexo masculino y 33 (50.8%) del sexo femenino (Tabla 1, Gráfica 1).

Tabla 1. DISTRIBUCIÓN POR SEXO

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	HOMBRE	32	49.2	49.2	49.2
	MUJER	33	50.8	50.8	100.0
	Total	65	100.0	100.0	

Grafica 1. DISTRIBUCIÓN POR SEXO



La media de edad de los pacientes fue de 60.64 años, con un rango de 33 a 91 (Tabla 2).

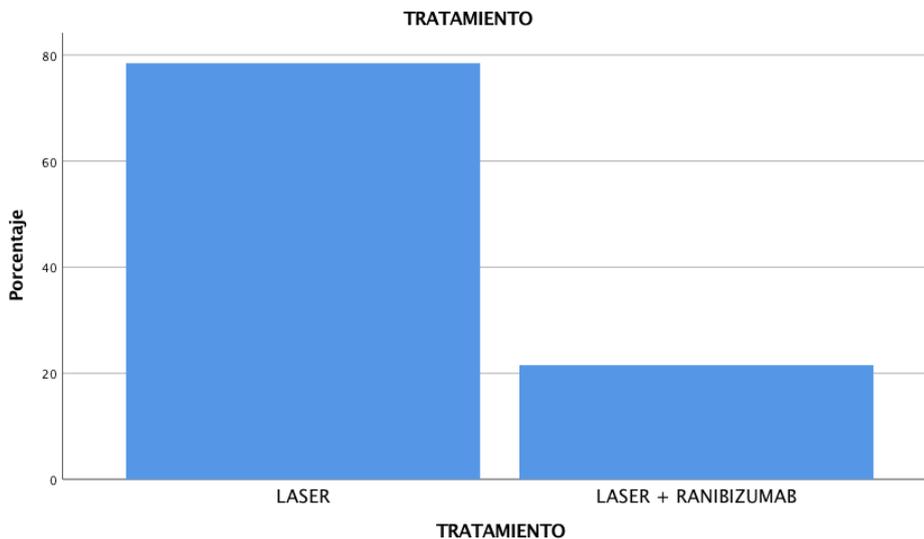
Tabla 2. DISTRIBUCIÓN POR EDAD

N	Válido	65
	Perdidos	0
Media		60.6462
Desv. Desviación		9.17441
Mínimo		33.00
Máximo		91.00

51 de los pacientes (78.5%) recibieron tratamiento con fotocoagulación con láser y 14 tratamiento con láser y Ranibizumab (21.5%). Tabla 3, Gráfica 2.

Tabla 3, Gráfica 2.

		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válido	LASER	51	78.5	78.5	78.5
	LASER + RANIBIZUMAB	14	21.5	21.5	100.0
	Total	65	100.0	100.0	



Al año de tratamiento se encontró un porcentaje de actividad de la retinopatía diabética entre ambos grupos, con 29.4% para el grupo que recibió solo fotocoagulación con láser y 28.6% para el grupo que recibió fotocoagulación con láser y Ranibizumab, con una diferencia entre ambos grupos de 0.6% (OR 0.960 , 95% IC: .260-3.54). Tablas 4 y 5

Tabla 4. ACTIVIDAD DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA A 1 AÑO

			TRATAMIENTO		Total
			LASER	LASER + RANIBIZUM AB	
ACTIVIDAD_RD _1A	NO ACTIVIDAD	Recuento	36	10	46
		% dentro de TRATAMIENTO	70.6%	71.4%	70.8%
	ACTIVIDAD DE RD	Recuento	15	4	19
		% dentro de TRATAMIENTO	29.4%	28.6%	29.2%
Total	Recuento		51	14	65
	% dentro de TRATAMIENTO		100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 5. RAZON DE MOMIOS 1 AÑO

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para TRATAMIENTO (LASER / LASER + RANIBIZUMAB)	.960	.260	3.546
Para cohorte ACTIVIDAD_RD_1 A = NO ACTIVIDAD	.988	.679	1.439
Para cohorte ACTIVIDAD_RD_1 A = ACTIVIDAD DE RD	1.029	.406	2.612
N de casos válidos	65		

A los 2 años de seguimiento, 16 pacientes (31.4%) de los pacientes del grupo que recibió fotocoagulación con láser, contra 3 (21.4%) del grupo de láser y Ranibizumab, con una diferencia de 10% entre ambos grupos (OR 0.597 , 95% IC: .146-2.436). Tabla 6 y 7

Tabla 6 . ACTIVIDAD DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA A 2 AÑOS

		TRATAMIENTO		Total	
		LASER	LASER + RANIBIZUM AB		
ACTIVIDAD_RD _2A	NO ACTIVIDAD	Recuento	35	11	46
		% dentro de TRATAMIENTO	68.6%	78.6%	70.8%
	ACTIDAD DE RD	Recuento	16	3	19
		% dentro de TRATAMIENTO	31.4%	21.4%	29.2%
Total		Recuento	51	14	65
		% dentro de TRATAMIENTO	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 7. RAZON DE MOMIOS 2 AÑOS

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para TRATAMIENTO (LASER / LASER + RANIBIZUMAB)	.597	.146	2.436

Para cohorte ACTIVIDAD_RD_2 A = NO ACTIVIDAD	.873	.628	1.216
Para cohorte ACTIVIDAD_RD_2 A = ACTIVIDAD DE RD	1.464	.496	4.320
N de casos válidos	65		

A los 3 años de tratamiento, 18 (35.3%) del grupo que recibió fotocoagulación con láser tenían actividad de la enfermedad, contra 2 (14.3%) en el grupo de láser y Ranibizumab, con una diferencia de 21% entre ambos grupos (OR 0.306 , 95% IC: .061-1.518). Tablas 8 y 9.

Tabla 8 . ACTIVIDAD DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA A 3 AÑOS

		TRATAMIENTO			
		LASER	LASER + RANIBIZU MAB	Total	
ACTIVIDAD_RD _3A	NO ACTIVIDAD	Recuento	33	12	45
		% dentro de TRATAMIENTO	64.7%	85.7%	69.2%
	ACTIVIDAD DE RD	Recuento	18	2	20
		% dentro de TRATAMIENTO	35.3%	14.3%	30.8%
Total	Recuento	51	14	65	
	% dentro de TRATAMIENTO	100.0%	100.0%	100.0%	

Tabla 9. RAZON DE MOMIOS 3 AÑOS

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para TRATAMIENTO (LASER / LASER + RANIBIZUMAB)	.306	.061	1.518
Para cohorte ACTIVIDAD_RD_3A = NO ACTIVIDAD	.755	.562	1.014
Para cohorte ACTIVIDAD_RD_3A = ACTIVIDAD DE RD	2.471	.650	9.396
N de casos válidos	65		

A los 4 años de seguimiento, 12 (23.5%) de los pacientes del grupo que recibió fotocoagulación con láser tenían actividad de la enfermedad, contra 2 (14.3%) en el grupo que recibió láser y Ranibizumab, con una diferencia de 9.2% entre ambos grupos (OR 0.542 , 95% IC: .106-2.767). Tablas 10 y 11.

Tabla 10. ACTIVIDAD DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA A 4 AÑOS

ACTIVIDAD_RD_4A	SIN ACTIVIDAD	Recuento	TRATAMIENTO		Total
			LASER	LASER + RANIBIZUMAB	
		39	12		51
		% dentro de TRATAMIENTO	76.5%	85.7%	78.5%
	CON ACTIVIDAD	Recuento	12	2	14

RD	% dentro de TRATAMIENTO	23.5%	14.3%	21.5%
Total	Recuento	51	14	65
	% dentro de TRATAMIENTO	100.0%	100.0%	100.0%

Tabla 11. RAZON DE MOMIOS 4 AÑOS

	Valor	Intervalo de confianza de 95 %	
		Inferior	Superior
Razón de ventajas para TRATAMIENTO (LASER / LASER + RANIBIZUMAB)	.542	.106	2.767
Para cohorte ACTIVIDAD_RD_4A = SIN ACTIVIDAD	.892	.686	1.160
Para cohorte ACTIVIDAD_RD_4A = CON ACTIVIDAD RD	1.647	.416	6.515
N de casos válidos	65		

XVI. DISCUSIÓN

Al año de seguimiento, el grupo que recibió tratamiento combinado tuvo un menor porcentaje de actividad de la enfermedad con 0.6% de diferencia entre ambos grupos; ésta tendencia continuó en el segundo, tercer y cuarto año de seguimiento, con 10, 21 y 9.2%, respectivamente.

Al realizar el análisis mediante razón de momios, en ninguna de las cohortes se encontró que exista una ventaja del tratamiento combinado, ya que ninguno alcanzó el valor nulo de 1 en cuanto a OR. Sin embargo, al año de tratamiento se encontró un OR de 0.960, a los 2 años de 0.597, 0.306 a los 3 años y 0.542 a los 4 años de tratamiento, alejándose incluso más en el segundo y tercer año de tratamiento del valor nulo. Esto nos lleva a pensar que es más probable que el Ranibizumab otorgue un beneficio al combinarse con fotocoagulación con láser durante el primer año de tratamiento de éste último, disminuyendo posteriormente el beneficio conforme pasan los años.



Los resultados de éste estudio son comparables a los reportados por Gross J y cols en un estudio prospectivo, en el cual reportaron un porcentaje de actividad de la retinopatía diabética a 2 años de 35% en pacientes que recibieron solo fotocoagulación con laser y 30% en el grupo que recibió Ranibizumab. En nuestro estudio, en el mismo periodo de seguimiento, el porcentaje de actividad de la enfermedad en el grupo que recibió fotocoagulación fue de 31.4% y 21.4% en el grupo de Ranibizumab. Debemos tomar en cuenta que en nuestro estudio éste segundo grupo recibió un tratamiento combinado y no solo Ranibizumab como monoterapia.

Nuestros resultados difieren con los reportados en un estudio prospectivo por Figueira J y cols. Ellos reportaron un porcentaje de actividad de la enfermedad al año de seguimiento de 7.3% en el grupo que recibió tratamiento con láser y Ranibizumab y 29.5% en el grupo que recibió solo fotocoagulación con láser; esto. Nuestros resultados arrojan un porcentaje algo mayor para el primero grupo, con 28.6% de pacientes con actividad de la enfermedad para el grupo que recibió láser más Ranibizumab y 29.4% en el grupo que recibió solo fotocoagulación con láser.

La principal y más grande ventaja de nuestro estudio fue el periodo de seguimiento de los pacientes, ya que no existe ningún estudio reportado que haya evaluado el efecto de éste medicamento a largo plazo sobre la retinopatía diabética. Esto radica en el relativamente corto tiempo que lleva en el mercado.

Dentro de las principales desventajas de nuestro estudio se encuentra un número reducido de participantes, así como un diseño retrospectivo en el cual no fue posible controlar las variables.

Otro de los sesgos lo encontramos en la participación de diferentes médicos en el reporte de los hallazgos clínicos en el expediente, esto implica diferentes grados de entrenamiento en la exploración, cual pudiera en ocasiones infra o sobreestimar la estadificación de la enfermedad.

XVII. CONCLUSIONES

El presente estudio no demostró una ventaja del tratamiento combinado de Ranibizumab con fotocoagulación, sin embargo al año de tratamiento estuvo muy cerca de alcanzar el valor nulo de odds ratio, mientras que a los 2, 3 y 4 años se alejó más de éste valor, lo



cual nos lleva a pensar que pudiera existir un beneficio de su administración durante el primer año de iniciado el tratamiento con fotocoagulación. Se requiere de un estudio prospectivo que evalúe de manera controlada el efecto de éste medicamento sobre la enfermedad.

XVIII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- (1) American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. *Diabetes Care* 2017[Consultado 27 Mar 2018];40:S11–S24
- (2) International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas, 8th edn.* Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2017 [Consultado 17 Mar 2018].
- (3) Aiello L, Gardner T, King G, Blankenship G, Cavallerano J, Ferris F. Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care.* 1998[Consultado 18 Mar 2018]. 21 (1): 143-155.
- (4) Bonafonte S, García C, Arevalo F, Asis O. *Retinopatía Diabética.* Segunda edición. España: Elsevier; 2006.
- (5) Ding J, Yin T. Current Epidemiology of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. *Curr Diab Rep.* 2012 [Consultado 17 Mar 2018]. 12:346–354.
- (6) Tenorio G, Ramírez V. Retinopatía diabética; conceptos actuales. *Rev Med Hosp Gen Mex.* 2010 [Consultado 17 Mar 2018]; 73(3): 193-201.
- (7) American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. Preferred Practice Pattern® Guidelines. Diabetic Retinopathy. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2017 [Consultado 18 Mar 2018].
- (8) Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, Demets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol.* 1984[Consultado 8 Abr 2018];102:520-526.
- (9) Carrillo L, López E, Hernández C, Martínez J. Prevalencia de retinopatía diabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en Hidalgo, México. *Revista Mexicana de Oftalmología* 2011;85(3):142-147.
- (10) International Council of Ophthalmology. *Guías Clínicas para el manejo de la patología ocular del diabético.* San Francisco, California: International Council of Ophthalmology; 2017 [Consultado 18 Mar 2018].

- (11) Regillo C, Chang TS, Johnson MW, Kaiser PK, Scott IU, Spaide R, Griggs PB. Retina and Vitreous American Academy of Ophthalmology Basic and Clinical Science Course-Section 12. San Francisco: American Academy of Ophthalmology; 2009.
- (12) Meyer-Schwickerath G. Light coagulation; a method for treatment and prevention of the retinal detachment. *Albrecht Von Graefes Arch Ophthalmol.* 1954;156(1):2-34.
- (13) Diabetic Retinopathy Study Research Group. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. *Am J Ophthalmology* 1976; 81:383-396.
- (14) Palanker D, Blumenkranz M, Marmor M. Fifty Years of Ophthalmic Laser Therapy. *Arch Ophthalmol.* 2011;129(12):1613-1619. doi:10.1001/archophthalmol.2011.293
- (15) Asociación Panamericana de Oftalmología. Actualización de la Guía clínica de Retinopatía Diabética. Arlington, Texas. Asociación Panamericana de Oftalmología. 2016[Consultado 18 Mar 2018].
- (16) Funatsu H., Hori S, Yamashita H, Kitano S. Effective mechanisms of laser photocoagulation for neovascularization in diabetic retinopathy. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi.* 1996 [Consultado 17 Mar 2018];100(5):339-49.
- (17) Kosaka I, Luttrull J. Modern retinal laser therapy. *Saudi Journal of Ophthalmology.* 2015 [Consultado 15 Abr 2018]; 29(2): 137-146.
- (18) Gross J, Glassman A, Jampol L, Inusah S, Aiello L, Antoszyk A. Panretinal Photocoagulation vs Intravitreal Ranibizumab for Proliferative Diabetic Retinopathy: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015 [Consultado 18 Mar 2018]; 314(20): 2137–2146.
- (19) Pender P, Benson W, Compton H, Cox G. The Effects of Panretinal Photocoagulation on Dark Adaptation in Diabetics with Proliferative Retinopathy. *Ophthalmology.* 1981 [Consultado 18 Mar 2018]; 88 (7): 635-638.
- (20) Soman M1, Ganekal S, Nair U, Nair K. Effect of panretinal photocoagulation on macular morphology and thickness in eyes with proliferative diabetic retinopathy without clinically significant macular edema. *Clin Ophthalmol.* 2012 [Consultado 8 Abr 2018];6:2013-2017.
- (21) Charles S. Diabetic retinopathy vitrectomy study. *Arch Ophthalmol.* 1986 [Consultado 8 Abr 2018];104(4):486-488.
- (22) Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Photocoagulation for diabetic macular edema. ETDRS Report Number 4. *Int Ophthalmol Clin* 1987;27:265-72.
- (23) Wise G. Retinal neovascularization. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1956[Consultado 26 Mar 2018]; 54:729 – 826
- (24) Pozarowska D, Pozarowski P. The era of anti-vascular endothelial growth factor (VEGF) drugs in ophthalmology, VEGF and anti-VEGF therapy. *Cent Eur J Immunol.* 2016 [Consultado 15 Abr 2018];41(3):311-316.
- (25) Michels S, Prager F, Bakri S, Wachtlin J. Bevacizumab for ophthalmic diseases. *Expert Rev Ophthalmol.* 2007[Consultado 26 Mar 2018]; 2(3): 369-378

- (26) Grisanti S, Ziemssen F. Bevacizumab: Offlabel use in ophthalmology. *Indian J Ophthalmol.* 2007 [Consultado 27 Mar 2018]; 55(6): 417–420.
- (27) Simó R, Sundstrom J, Antonetti D. Ocular Anti-VEGF Therapy for Diabetic Retinopathy: The Role of VEGF in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 2014 [Consultado 8 Abr 2018];37:893–899. DOI: 10.2337/dc13-2002.
- (28) Pasa a ser 28 Papadopoulos N, Martin J, Ashique R, Rosconi M, Shi E, Pyles E. Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis.* 2012 [Consultado 26 Mar 2018]; 15(2): 171–185.
- (29) Rosa F, Arevalo J, Maia M. Bevacizumab for the management of diabetic macular edema. *World J Diabetes.* 2013[Consultado 26 Mar 2018]; 4(2): 19–26.
- (30) READ-2 Study Group: PrimaryEndPoint (SixMonths) Results of the Ranibizumab for Edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology.* 2009[Consultado 26 Mar 2018];116:2175-81.
- (31) READ-2 Study Group: Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology.* 2010 [Consultado 26 Mar 2018];117:2146-51.
- (32)READ-2 Study Group: Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes Study: 3-Year Outcomes and the Need for Prolonged Frequent Treatment. *Arch Ophthalmol.* 2012 [Consultado 26 Mar 2018];8:1-7.
- (33)RISE and RIDE Research Group: Ranibizumab for DME: Results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology.* 2012 [Consultado 26 Mar 2018];119:789-801.
- (34)Massin P, Bandello F, Garweg J.Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE study): a 12-month, randomized, controlled, double masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care.* 2010[Consultado 26 Mar 2018];33:2399-405.
- (35) RESTORE study group: The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2011[Consultado 26 Mar 2018];118:615-25.
- (36)Simó R, Sundstrom J, Antonetti D. Ocular Anti-VEGF Therapy for Diabetic Retinopathy: The Role of VEGF in the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 2014 [Consultado 8 Abr 2018];37:893–899. DOI: 10.2337/dc13-2002.
- (37)Yortson D. Intravitreal injection technique. *Community Eye Health.* 2014 [Consultado 15 Abr 2018]; 27(87): 47.
- (38)Filho JA, Messias A, Almeida FP, et al. Panretinal photocoagulation (PRP) versus PRP plus ranibizumab for high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol.* 2011[Consultado 26 Mar 2018];89:567–72.b

(39)Figueira J, Fletcher E, Massin P, Silva R, Bandello F, Midena E. Ranibizumab Plus Panretinal Photocoagulation versus Panretinal Photocoagulation Alone for High-Risk Proliferative Diabetic Retinopathy (PROTEUS Study). *Ophthalmology*. 2017 [Consultado 26 Mar 2018];0: 1-10.

(40)Stewart M. A Review of Ranibizumab for the Treatment of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmol Ther*. 2017[Consultado 27 Mar 2018]; 6:33–47

(41)Forooghian F. Comparison of endophthalmitis rates following intravitreal injection of compounded bevacizumab, ranibizumab, and aflibercept. *Canadian Journal of Ophthalmology*. 2017 [Consultado 8 Abr 2018]; 52:616–619.