



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA. DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
PROGRAMA ÚNICO DE ESPECIALIDADES MÉDICAS

INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN

RESULTADOS VISUALES Y ESTRUCTURALES EN  
PACIENTES CON EDEMA MACULAR DIABÉTICO  
DIFUSO TRATADOS CON 3 DOSIS DE BEVACIZUMAB A  
3 MESES DE SEGUIMIENTO

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE ESPECIALISTA  
EN OFTALMOLOGÍA

PRESENTA:

Dra. Dalila Rodríguez Juárez

Asesor de Tesis: Dra. Adriana Solís Vivanco

Ciudad de México, Agosto 2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**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.

# Introducción

## Diabetes Mellitus, aspectos generales

El término diabetes mellitus (DM) engloba un conjunto de enfermedades metabólicas caracterizadas por la presencia de niveles elevados de glucosa en sangre que puede estar producida por una deficiente secreción de insulina, una resistencia a la acción de la misma o una mezcla de ambas.<sup>1</sup> La hiperglucemia crónica en la diabetes está asociada con daño, disfunción y falla de diferentes órganos a largo plazo, especialmente de ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos.

En 1997, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) establecieron los siguientes criterios diagnósticos de diabetes mellitus:<sup>2</sup>

- ✚ Glucemia basal en plasma venoso igual o superior a 126 mg/dl.
- ✚ Glucemia al azar en plasma venoso igual o superior a 200 mg/dl en presencia de síndrome diabético (poliuria, polifagia, polidipsia, pérdida inexplicable de peso).
- ✚ Glucemia en plasma venoso igual o superior a 200 mg/dl a las 2 horas tras sobrecarga oral de 75 gramos de glucosa.

A su vez, su clasificación incluye:

- ✚ Diabetes mellitus tipo 1
  - ς Diabetes mediada por procesos autoinmunes
  - ς Diabetes idiopática
- ✚ Diabetes Mellitus tipo 2

Puede presentarse por una resistencia a la insulina acompañada de una deficiencia relativa en su producción pancreática:

- ✚ Diabetes gestacional
- ✚ Otros tipos específicos de diabetes

## Epidemiología

La diabetes mellitus es un problema de salud pública mundial. Casi 189 millones de personas en todo el mundo eran diabéticos en 2003 y, para 2005, se estimaba un aumento a 324 millones, cifra que aumentará a 366 millones en el año 2030.

En México la encuesta nacional de enfermedades crónicas (ENEC) la ha identificado como un problema de salud pública de alta prioridad existiendo entre 12

a 14 millones de personas diabéticas cuya prevalencia general en el grupo de 20 a 29 años es de 6.7%, de 30 a 39 años se incrementa a 9.6% y de 40 a 49 años aumenta a 13.8% siendo de 17.9% para mayores de 50 años.<sup>3</sup>

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

Existen varios procesos patológicos que están involucrados en el desarrollo de la diabetes. El espectro va desde la destrucción autoinmune de las células del páncreas con la consecuente deficiencia de insulina o anomalías que resultan en resistencia a la acción de la insulina. La base de las anomalías en el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas en la diabetes es la resistencia de la insulina en los tejidos blanco. La resistencia a la insulina se origina de una secreción inadecuada de la insulina o por una respuesta disminuida del tejido a la insulina en cualquier punto de la vía metabólica de la hormona.<sup>1</sup>

## Factores de riesgo

La etiología exacta no se conoce, pero existen muchos factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de la enfermedad, entre los que destacan:

- ⊃ **Historia familiar de DM:** Una comparación entre individuos sin una historia familiar de DM tipo 2 con individuos con historia familiar positiva en parientes de primer grado, tienen un aumento de riesgo de 2-3 veces de desarrollar diabetes. El riesgo de DM tipo 2 es más alta (5-6 veces) en aquellos que tienen una historia de DM tipo 2 tanto de rama materna como paterna.<sup>4</sup>
- ⊃ **Raza:** Los datos del estudio prospectivo de Salud “Nurses” (NHS) recogidos durante 20 años encontró que el riesgo de desarrollar diabetes en las mujeres, corregidos para el IMC, se incrementó para los asiáticos, los hispanos y los afroamericanos (riesgo relativo [RR] 2,26, 1,86, y 1,34, respectivamente) en comparación con los blancos.<sup>5</sup>
- ⊃ **Obesidad:** El riesgo de intolerancia a la glucosa (IGT) o diabetes tipo 2 aumenta con el aumento de peso corporal.<sup>6</sup> El NHS mostró un riesgo aproximadamente 100 veces mayor de diabetes de nueva aparición durante 14 años en las enfermeras cuyos IMC basal fue > 35 kg/m<sup>2</sup> en comparación con aquellos con IMC <22.<sup>7</sup> La obesidad actúa al menos en parte mediante la inducción de la resistencia a la captación de glucosa mediada por la insulina periférica, que es un componente importante de la diabetes tipo 2.

- ς **Distribución de grasa:** La distribución de exceso de tejido adiposo es otro factor determinante importante del riesgo de resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2. El grado de resistencia a la insulina y la incidencia de la diabetes tipo 2 son más altos en los sujetos con obesidad central o abdominal, medida por la circunferencia de la cintura o la relación de la circunferencia de la cintura y la cadera.<sup>8</sup>
- ς **Estilo de vida:** A pesar de la resistencia a la insulina y la secreción de insulina alterada en la diabetes tipo 2 tienen un importante componente genético, también pueden ser influenciados, tanto positiva como negativamente, por factores de comportamiento, tales como la actividad física, dieta, tabaquismo, consumo de alcohol, el peso corporal, y la duración del sueño.<sup>9</sup> La mejora de estos factores de estilo de vida pueden reducir el riesgo de diabetes mellitus

## **Complicaciones**

Las complicaciones de la DM se pueden dividir de acuerdo al tiempo de aparición en agudas y crónicas. Las complicaciones agudas son el estado hiperosmolar hiperglucémico y la cetoacidosis diabética. Las complicaciones a largo plazo o crónicas son retinopatía diabética (RD), nefropatía diabética, neuropatía diabética, la enfermedad coronaria, la enfermedad vascular periférica, la hipertensión y la aterosclerosis.

Las complicaciones de la DM también se pueden clasificar en complicaciones microvasculares como RD, nefropatía diabética, neuropatía diabética, y las complicaciones macrovasculares en donde se encuentran: la cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, la enfermedad vascular cerebral y la insuficiencia arterial periférica.<sup>10</sup>

## **Retinopatía diabética**

La retinopatía diabética (RD) es la complicación microvascular más común de la DM,<sup>11</sup> en los pacientes con diabetes la cuál puede ocasionar un impacto repentino y debilitante en la agudeza visual (AV), que finalmente llevan a la ceguera. Tiene una frecuencia de hasta en 40% de todos los pacientes afectados con diabetes y es la principal causa de ceguera legal y debilidad visual en población económicamente activa.<sup>3</sup>

## **Epidemiología de RD**

La diabetes de tipo 2 ha alcanzado proporciones epidémicas, alimentados por una población que envejece y el rápido aumento de la obesidad.<sup>12</sup> Entre más tiempo tienen los pacientes con DM mayor es la prevalencia de RD. En los países

desarrollados, la RD es reconocida como la principal causa de ceguera en la población en edad de trabajar (20-74 años) y es responsable de 12% de los nuevos casos de ceguera cada año.<sup>13</sup>

Incluso en los casos en que la retinopatía aún no ha progresado a la ceguera, la pérdida de AV a causa de la diabetes es un problema grave y puede conducir a una reducción significativa en el estado funcional de los pacientes.<sup>14</sup>

Los sujetos que han padecido diabetes mellitus tipo 1 por 5 años o menos raramente demuestran evidencia de retinopatía diabética.<sup>15</sup> Sin embargo, 27% de quienes han tenido diabetes por 5-10 años y 71-90% de los que han tenido diabetes por más de 10 años tienen algún grado de retinopatía.<sup>16</sup> Después de 20-30 años la incidencia aumenta a 95% y aproximadamente 30 a 50% de estos pacientes tienen retinopatía diabética proliferativa.<sup>17</sup>

En el caso de la diabetes tipo 2, hasta el 15% de los pacientes presentan algún grado de RD al momento del diagnóstico, e incluso en algunos casos este es el primer signo de diabetes; a los 20 años con el diagnóstico el 50-80% tiene algún grado de RD y el 10-30% tiene retinopatía diabética proliferativa.<sup>17</sup>

En México, la RD es la primera causa de ceguera adquirida en edad productiva y el 5% de los diabéticos en México tienen ceguera. De acuerdo a Prado-Serrano *et al.*, reporta que en México los grupos etarios más afectados correspondieron a la 5ª y 6ª décadas estando más afectado el género femenino. La prevalencia de la retinopatía diabética fue mayor en el grupo de diabéticos tipo 1 que en el de diabéticos tipo 2. De 17301 sujetos valorados, 13670 fueron incluidos en el estudio. De éstos, 3965 (29%) no tuvieron retinopatía y 9705 (71%) tuvieron retinopatía variedad no proliferativa en 3591 (37%) y proliferativa en 6114 (63%), con edema macular en 1553 (16%).<sup>18</sup>

El edema macular diabético (EMD) es una manifestación frecuente de RD y es la principal causa de ceguera legal en pacientes con DM tipo 2.<sup>19</sup> Durante un período de 10 años, el EMD no clínicamente significativo y EMD clínicamente significativo (EMCS), se desarrollará respectivamente en el 14 y 10% de los estadounidenses con diabetes conocida.<sup>19</sup> Aproximadamente la mitad de los pacientes con EMD perderá dos o más líneas de AV dentro de los 2 años siguientes.<sup>20</sup> La prevalencia del EMCS es de alrededor de 38% en pacientes con RD no proliferativa moderada o severa y 71% en pacientes con RD proliferativa.<sup>21</sup>

## **Fisiopatología**

La patogénesis de la RD es multifactorial, pero es causada primordialmente por los efectos metabólicos de la hiperglucemia crónica, la cual origina cambios vasculares y el daño subsecuente en la retina e isquemia. La enfermedad retiniana más avanzada que incluyen cambios vasculares proliferativos y la neovascularización

en el contexto de la isquemia de la retina de la retina, puede ser mediada por otros mecanismos, tales como la acción de sustancias vaso activas liberadas durante el proceso inflamatorio.<sup>22</sup>

**Hiper glucemia crónica:** se considera que es la causa primaria de retinopatía diabética (RD). La evidencia que apoya esta hipótesis proviene del ensayo clínico: Diabetes Control and Complications Trial (DCCT), que encontró que la terapia intensiva de insulina que logra una media de hemoglobina glicosilada (A1C) del 7,9 por ciento, redujo la incidencia de nuevos casos de retinopatía en la medida de lo 76 por ciento en comparación con la terapia convencional.<sup>23</sup>

Mientras que la hiper glucemia crónica es la condición fundamental para el desarrollo de RD, gran parte de la investigación actual se ha centrado en la hemodinámica, bioquímica, y los mecanismos hormonales implicados en la patogénesis de la enfermedad. Tres de los mecanismos principales son: alteración de la autorregulación del flujo sanguíneo de la retina, la acumulación de sorbitol dentro de las células de la retina, y la acumulación de productos finales de glicosilación avanzada en el fluido extracelular.

- ς **Autorregulación del flujo sanguíneo de la retina.** La hiper glucemia crónica puede aumentar el flujo sanguíneo retiniano. El flujo sanguíneo de la retina es constante hasta que la presión arterial media se eleva aproximadamente 40 por ciento por encima de la línea de base. Sin embargo, este mecanismo de autorregulación se altera en presencia de hiper glucemia.<sup>24</sup> El consiguiente aumento del flujo sanguíneo de la retina causa un aumento la tensión de los vasos sanguíneos de la retina, lo cual puede ser un estímulo para la producción de sustancias vasoactivas, la fuga vascular y un incremento en el acumulo de fluido en las capas externas de la retina, resultando en el edema macular.
- ς **Sorbitol.** El papel de la producción y acumulación de sorbitol en la patogénesis de la DR es incierto. La acumulación de este metabolito dentro de las células del cristalino es más pronunciada con la hiper glucemia crónica. Esto conduce a un aumento en la osmolaridad intracelular (que provoca el movimiento del agua en las células y la inflamación de células) y a una disminución de mioinositol intracelular, ambos de los cuales pueden interferir con el metabolismo celular.<sup>25</sup>
- ς **Productos finales de la glucosilación avanzada:** En la hiper glucemia crónica, algo del exceso de glucosa se combina con aminoácidos libres del suero o proteínas de los tejidos. Este proceso no enzimático forma inicialmente productos de glucosilación temprana, los cuales son reversibles y finalmente los productos de la glucosilación avanzada, son irreversibles (PGA). Las concentraciones séricas de PGA son elevados en los pacientes diabéticos, lo cual puede conducir a la acumulación de los PGA en los tejidos, generando enlaces cruzados con el colágeno, iniciando así las complicaciones microvasculares.<sup>26</sup>

- ς **Microtrombosis retiniana:** La microtrombosis conduce a la oclusión de los capilares de la retina y la fuga capilar. El aumento de la adhesión de los leucocitos al endotelio vascular de la retina es uno de los primeros cambios observados en la retina antes de la aparición de RD clínicamente detectable y puede estar implicado en el aumento de la permeabilidad vascular. La pérdida de la integridad endotelial conduce a la isquemia de la retina, con la subsiguiente liberación de factores de crecimiento tales como el factor de crecimiento insulinoide (IGF-1), factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), y factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF).

## **Clasificación**

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

## **Edema Macular Diabético**

El edema de retina que compromete la mácula es una consecuencia importante de la alteración de la permeabilidad vascular que ocurre en la retinopatía diabética, se conoce como edema macular diabético y se caracteriza por el acumulo de líquido intersticial aumento en el grosor macular y la subsecuente alteración de la visión de alta resolución, que es la mácula.

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

En el caso de EMD la mayor parte de la evidencia clínica que surge de las angiografías con fluoresceína de sodio (AF) apunta al compromiso de la BHR interna como la mayor responsable.

En el EMD el deterioro de la BHR interna puede ocurrir de dos formas clínicas; focal o difusa. Cuando sucede de la primera forma se le llama EMD focal y la filtración o fuga localizada de plasma y macromoléculas como lipoproteínas y plasmáticas puede surgir de uno o varios microaneurismas y frecuentemente se



producen exudados duros. Cuando sucede la segunda manera se le llama EMD difuso y la filtración difusa surge de las paredes capilares en un área extensa de incompetencia de la BHR interna, a menudo distribuida en forma dispersa en el área macular, dando una imagen de filtración difusa, que no permite individualizar el o los orígenes de la filtración y se asocia a menudo con la formación de espacios quísticos intrarretinianos a nivel de la mácula.

### **Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)**

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

En la neovascularización retiniana intervienen varias citocinas y el VEGF es el más importante; juega un papel central en el desarrollo de la RDP y el EMCS participando en la angiogénesis y el aumento de la permeabilidad vascular que se encuentra en estas enfermedades. Produce edema de retina y acumulación de líquido subretiniano, proliferación de neovasos y hemorragias.

## **Antecedentes**

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

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

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

## **Planteamiento del Problema**

La retinopatía diabética es la primera causa de ceguera legal en los Estados Unidos entre los 55 y los 74 años de edad y se espera que esta prevalencia aumente en los próximos años. El edema macular diabético es la primera causa más común de la pérdida de la visión en los pacientes diabéticos, está presente en el 9% de los pacientes diabéticos, afecta a aproximadamente 29% de los pacientes con diabetes de 20 años o más de duración. Los tratamientos actuales solo pueden ofrecer beneficios limitados. Con el surgimiento de los medicamentos antiangiogénicos se abre la puerta a una nueva opción de tratamiento para estos pacientes. La administración de intravitrea de bevacizumab propone una nueva posibilidad en el manejo, control y tratamiento de los pacientes con EMCS y a menudo mucho menor costo que los otros antiangiogénicos intraoculares, con base en lo anterior nos planteamos la siguiente pregunta: ¿Cuáles son los resultados visuales y estructurales de los pacientes con edema macular diabético tratados con Bevacizumab en el servicio de Oftalmología del Instituto Nacional de Rehabilitación?

## **Justificación**

La administración intravítrea de bevacizumab propone una nueva posibilidad en el manejo, control y tratamiento de los pacientes con EMCS y a mucho menor costo que los otros antiangiogénicos intraoculares. Su utilización no ha sido evaluada en el servicio de Oftalmología del Instituto Nacional de Rehabilitación y no contamos con evidencia científica que nos hable del resultado visual y estructural de los pacientes con EMD tratados con Bevacizumab.

## **Hipótesis**

- ✚ Los resultados visuales y estructurales en pacientes con edema macular diabético mostrarán una mejoría funcional y estructural después del tratamiento con bevacizumab.

## **Objetivo General**

- ✚ Evaluar los resultados visuales y estructurales en pacientes con edema macular diabético tratados con bevacizumab a 3 meses de seguimiento en el Instituto Nacional de Rehabilitación

## **Objetivos Específicos**

- ✚ Determinar la agudeza visual mejor corregida antes y después del tratamiento
- ✚ Determinar los cambios estructurales maculares (grosor macular) medidos por tomografía de coherencia óptica medidos antes y después del tratamiento.
- ✚ Determinar si existe relación entre los niveles de glucemia y la respuesta al tratamiento.

# Material y Métodos

## Diseño del estudio

Se realizó un estudio descriptivo, retrospectivo, longitudinal y comparativo.

## Metodología

**Lugar:** Se llevó a cabo en el servicio de Oftalmología del Instituto Nacional de Rehabilitación.

**Período de estudio:** se revisaron todos los expedientes dentro del periodo de 1° de septiembre del 2013 al 31 de marzo del 2014.

**Población de estudio:** Todos los pacientes con diagnóstico de EMD tratados con 3 dosis de bevacizumab

### Criterios de inclusión:

- + Todos los pacientes con diagnóstico de DM tipo 2 y EMD
- + Mayores de 18 años
- + Cualquier estadio de RD
- + Que hayan sido tratados con 3 dosis de Bevacizumab.

### Criterios de exclusión:

- + Pacientes con EMD y que ya hubieran recibido tratamiento previo con cualquier medicamento antiangiogénico.
- + Pacientes que no completaran las 3 dosis de seguimiento
- + Expedientes incompletos ya sea por no tener registro de agudeza visual pre y/o post tratamiento y resultados de OCT macular pre y/o post tratamiento

### Variables:

#### Variable dependiente:

- ⊆ **Resultado visual (agudeza mejor corregida en logmar) y resultado estructural (grosor macular central)** de los pacientes con edema macular

-

#### Variable independiente:

- ⊆ **Tratamiento con Bevacizumab:** Esquema de 3 inyecciones intravítreas, separadas de 1 mes cada una, a una dosis de 1.25mg/0.05ml

| Variable   | Tipo                             | Definición   | Unidad de medición  | Instrumento de medición                                      |
|--|----------------------------------|--|---|--|
| <b>Edad</b>  | Cuantitativa discreta            | Número de años de vida   | Años cumplidos  | Fecha de nacimiento  |
| <b>Género</b>                                      | Cualitativa nominal (dicotómica) |  | 1. Masculino<br>2. Femenino   | Datos del expediente clínico                                 |
| <b>Hipertensión arterial (HAS)</b>                 | Cualitativa                      | Tensión arterial >130/90mmHg   | 0. No<br>1. Sí  | Baumanómetro   |
| <b>Tiempo con diagnóstico de diabetes mellitus</b> | Cuantitativa discreta            | Número de años a partir del diagnóstico de diabetes mellitus al momento del interrogatorio | Número de años con diagnóstico  | Datos del expediente clínico                                 |
| <b>Glucemia</b>                                    | Cuantitativa continua            | Nivel de glucosa en sangre   | mg/dl   | Datos del expediente clínico                                 |
| <b>Clasificación de RD</b>                         | Cualitativa ordinal              | Presencia de datos de RD de acuerdo a la clasificación de ETDRS                            | 1. RDNP leve<br>2. RDNP moderada<br>3. RDNP severa<br>4. RDP<br>5. RD fotocoagulada | Datos del expediente clínico                                 |
| <b>Edema macular</b>                               | Cuantitativa continua            | Grosor central macular >230micras medio antes y después del tratamiento                    | Micras  | Datos del expediente o de la base de datos del OCT espectral |
| <b>Agudeza visual mejor corregida</b>              | Cuantitativa                     |  | LogMar  | Datos del expediente clínico                                 |

### Maniobra de Intervención

Se revisaron todos expedientes electrónicos de pacientes tratados en el servicio de oftalmología del departamento de retina con diagnóstico de EMCS y que hubieran sido tratados con 3 dosis de bevacizumab, diferidas de 1 mes cada una y que cumplieran 3 meses de seguimiento.

### Diagnóstico de EMCS

El diagnóstico se realizó clínicamente tomando en cuenta los criterios del estudio ETDRS, para edema macular, como cualquiera de las siguientes situaciones clínicas:

- ✚ Exudados duros, asociados a un engrosamiento retiniano adyacente, en el centro de la mácula o a 500 micras.
- ✚ Engrosamiento retiniano a 500 micras menos del centro de la mácula.
- ✚ Engrosamiento retiniano de tamaño igual o mayor a un diámetro papilar con alguna parte de la misma dentro de una región con un diámetro papilar con centro en la fovea.



## **Análisis Estadístico**

Se emplearon estadísticos descriptivos, media y desviación estándar para los datos sociodemográficos.

La información de AVMC obtenida con cartilla de Snellen a 6 metros y se convirtió a LogMAR para hacer el análisis estadístico.

Se comparó la AVMC basal contra la obtenida al mes, 2 y 3 meses de tratamiento, utilizando la prueba de T de Student pareada; considerando una confiabilidad del 95% ( $p < 0.05$ ) como estadísticamente significativa. Los resultados fueron expresados en logMAR.

Se analizó la proporción de casos que mejoró, se quedó sin cambio o empeoró la AVMC; se considero significativo aquel cambio que fue mayor de 0.1 en LogMAR (5 letras) en relación con el valor basal.

Se comparó el GMC basal contra el obtenido a los 3 meses post-tratamiento. Se analizó la media del GMC basal contra la posterior al tratamiento, utilizando prueba de T de Student pareada, considerando una confiabilidad del 95% ( $p < 0.05$ ) como estadísticamente significativa.

Se analizó la proporción de casos en que disminuyó, se quedo sin cambio o aumentó el GMC; se consideró un cambio significativo a aquel que fue mayor de 20 micras en relación con el valor basal..

## Resultados

Se realizó un estudio retrospectivo y se incluyeron 24 expedientes de pacientes con diagnóstico de EMD tratados con bevacizumab y que cumplieron con los criterios de inclusión.

Del total de 24 pacientes, 15(62%) fueron masculino y 9(37%) femenino, 9(37.5%) ojos derecho y 15(62.5%) izquierdos, la edad promedio, la edad promedio fue de 62.25(D.E. 8.85).

Al momento de ingresar al estudio todos ya se sabían diabéticos, de estos el promedio de años con la enfermedad fue de 17.1 años, con un rango de 1-34 años, con una glucemia promedio de 140,5mg/dl (D.E 25.86), 18(75%) de los casos estaba tratado con hipoglucemiantes orales, y el 16.7% empleaba insulina para su tratamiento. Además el 37.5%(n9) tenía hipertensión arterial sistémica.

Oftalmológicamente, 20(83.3%) casos presentaban una retinopatía diabética fotocoagulada inactiva asociada al EMD, 2(8.3%) RDNP moderada y 2(8,3%) RDNP severa, la mitad de los casos 12(50%) presentaba algún grado de opacidad del cristalino, catarata, y los otros 12(50%) casos eran pseudofaquicos.

### **Agudeza visual mejor corregida:**

La media basal de AVMC medida en LogMAR 0.841(D.E. 0.451), AVMC al 1er mes de tratamiento 0,747(D.E 0.431), AVMC al 2do mes: 0,75(D.E. 445), AVMC al 3er mes 1,08(D.E. 1,92).

Al comparar los cambios en la AVMC basal y al primer mes de tratamiento (p 0,114), entre AVMC del primer mes y 2do mes posterior al tratamiento (p 0,3) y la comparación de la AVMC media al tercer mes post tratamiento (p 0,539)

### **Grosor macular central:**

La media basal de GMC fue de 433,42 micras (D.E. 143,828) con un rango de 255-596 micras. Al término de las 3 dosis de bevacizumab la media de GMC fue de 335.67 micras, (D.E. 147.223) con un rango de 198 micras-640micras.

Al analizar los cambios en la media del GMC se observó una mejoría estructural y estadísticamente significativa al comparar la diferencia de medias con una p 0,000

## **Discusión:**

Existen múltiples publicaciones sobre las opciones terapéuticas del EMD difuso, la mayoría compartiendo ciertas conclusiones y algunos otros con resultados algo contradictorios; muchos con muestras pequeñas y ninguno en la población mexicana. Lo que nos orienta sobre la importancia de aportar información ordenada a partir de estudios prospectivos, con tamaño de muestra y seguimientos adecuados y que aporten soporte científico sólido para poder llegar a conclusiones y recomendaciones sobre el tratamiento de esta enfermedad. Además de la importancia de aportar información sobre la respuesta terapéutica en población mexicana. En el 2006 fueron publicados los primeros resultados de series de casos con RDP tratado con bevacizumab. En septiembre del 2006, Haritoglou, publicó el primer artículo sobre el uso de bevacizumab en el EMD.

Nuestro estudio aporta información que apoya y justifica el uso de bevacizumab intravítreo en el edema macular diabético, demostramos resultados positivos con mejoría clínica y estadísticamente significativa tanto para el GMC como para la AVMC. Observamos que el bevacizumab intravítreo como tratamiento del edema macular diabético difuso es eficaz al producir una mejoría clínica y estadística significativa en la AVMC y el GMC desde el primer mes post-tratamiento.

## **Conclusiones:**

El importante papel del bevacizumab en el tratamiento del EMD difuso se comprueba en este estudio y debe entenderse como el de una herramienta terapéutica valiosa, de primera línea, bajo costo y por lo tanto altamente accesible a todas las poblaciones; y que complementa otras opciones terapéuticas disponibles; por lo que es necesario hacer más estudios comparativos, con tratamientos combinados y a largo plazo que fortalezcan la información disponible y ayuden a determinar la utilidad de cada opción terapéutica disponible.

## BIBLIOGRAFIA

- <sup>1</sup> American Diabetes Association, *Diabetes Care* 2010;33:Supplemet 1: S62-S69
- <sup>2</sup> Amos AF, McCart DJ, Zimmet P. The Rising global burden of diabetes and it complications: estimates and proyections to the year 2010. *Diabet Med* 1997; 14(suppl 5):S1-85.
- <sup>3</sup> Zimmet P, Alberti KG, Sahw J. Global and social implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414:782 787.
- <sup>4</sup> InterAct Consortium. The link between family history and risk of type 2 diabetes is not explained by anthropometric, lifestyle or genetic risk factors: the EPIC-InterAct study. *Diabetología* 2013;56:60.
- <sup>5</sup> Shai I, *et al.*, Ethnicity, obesity, and risk of type 2 diabetes in woman: a 20-year follow-up study. *Diabetes Care* 2006;29:1585.
- <sup>6</sup> Mokad AH, *et al.*, Prevalence of obesity, diabetes and obesity-related health risk factors, 2001. *JAMA* 2003;289:76
- <sup>7</sup> Colditx GA, *et al.*, Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995; 122:481
- <sup>8</sup> Biggs ML, *et al.*, Association between adiposity in midlife and older age and risk of diabetes in older adults. *JAMA* 2010; 303:2504
- <sup>9</sup> Reis JP., *et al.* Lifestyle factors and risk for new-onset diabetes: a population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2011; 155:292.
- <sup>10</sup> Consenso para la prevención de las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus tipo 2, Complicaciones macrovasculares en la diabetes mellitus tipo 2, *Rev Endocrinología y Nutrición*; 2004;(12)2:S1:S23-S30
- <sup>11</sup> Kollias AN, Ulbig MW. Diabetic retinopathy early diagnosis and effective treatment. *Dtsch Arztebl Int* 2010;107:75–84.
- <sup>12</sup> Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Nelson DE, Engelgau MM, Vinicor F, Marks JS: Diabetes trends in the U.S.: 1990– 1998. *Diabetes Care* 23:1278–1283, 2000
- <sup>13</sup> Centers for Disease Control and Prevention: Blindness caused by diabetes: Massachusetts, 1987 1994. *MMWR*45:937–941, 1996
- <sup>14</sup> Rahmani B, Tielsch JM, Katz J, Gottsch J, Quigley H, Javitt J, Sommer A: The cause-specific prevalence of visual impairment in an urban population: the Baltimore Eye Survey. *Ophthalmology* 103:1721–1726, 1996
- <sup>15</sup> West SK, Muñoz B, Klein R y cols. Risk factors for type II diabetes and diabetic retinopathy i a Mexican-American population: Proyecto VER. *Am J Ophthalmol* 2002; 134:390- 398.
- <sup>16</sup> Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group: Early photocoagulation for diabetic retinopathy: ETDRS report No 9. *Ophthalmology* 1991; 98:766.
- <sup>17</sup> Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIV. Tenyear incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994; 112:1217-1228
- <sup>18</sup> Prado-Serrano *et al.*, Prevalencia de retinopatía diabética en población mexicana, *Rev Mex Oftalmol*; 2009; 83(5):261-266
- <sup>19</sup> Klein R, Klein BEK, Moss SE, Cruickshanks K: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, XV: the long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 102:7–16, 1995
- <sup>20</sup> Ferris FL III, Patz A: Macular edema: a complication of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 28 (Suppl.):452–461, 1984
- <sup>21</sup> Bresnick GH. Diabetic macular edema: a review. *Ophthalmology* 1986;93:989–97.
- <sup>22</sup> Centers for Disease Control and Prevention. 2003 National Diabetes Fact Sheet. <http://www.cdc.gov/diabetes/pubs/estimates.htm#complications>
- <sup>23</sup> Frank RN., *Diabetic Retinopathy*. *N Engl J Med* 2004; 350:48.

- 
- <sup>24</sup> Konner EM, *et al.* Role of blood flow and impaired autoregulation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetes* 1995;44:603.
- <sup>25</sup> Lee AY *et al.*, Demonstration that polyol accumulation is responsible for diabetic cataract by use of transgenic mice expressing the aldose reductase gene in the lens. *Proc Natl Acad Sci US A* 1995;92:2780
- <sup>26</sup> Brownlee M. Lilly, Lecture 1993. Glycation and diabetic complications. *Diabetes* 1994;43:386.