



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
ESPECIALIZACION EN OFTALMOLOGIA

ANÁLISIS DE LOS CAMBIOS EN EL GROSOR MACULAR MEDIDO POR TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA, EN PACIENTES CON EDEMA MACULAR DIABÉTICO, TRATADOS CON TERAPIA COMBINADA DE RANIBIZUMAB INTRAVÍTREO Y FOTOCOAGULACIÓN MACULAR SELECTIVA, DE MAYO DE 2013 A MAYO DE 2014 EN EL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD.

PRESENTA:
DRA JESSICA YASMIN AVALOS GARDUÑO

QUE OPTA POR EL GRADO DE: ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGIA

TUTOR DE TESIS:
DR. SALVADOR HUERTA VELAZQUEZ

UNAM
MÉXICO D.F. NOVIEMBRE 2014



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

ÍNDICE	2
DEFINICION DEL PROBLEMA	4
MARCO TEORICO.	4
- CONCEPTO Y FISIOLÓGÍA	4
- FACTORES DE RIESGO	6
- MANIFESTACIONES CLÍNICAS	7
- CLASIFICACIÓN	7
- DIAGNÓSTICO	10
- TRATAMIENTO	11
- ANTECEDENTES DE INVESTIGACIÓN DE USO CLÍNICO	19
- RETINOPATÍA DIABÉTICA Y EDEMA MACULAR EN PACIENTES LATINOS	24
JUSTIFICACION	25
HIPÓTESIS	26
OBJETIVO GENERAL	26
TIPO DE ESTUDIO Y DEFINICIÓN DEL UNIVERSO	27
DEFINICIÓN DEL UNIVERSO:	27
CRITERIOS DE INCLUSIÓN:	27

CRITERIOS EXCLUSIÓN:	27
CRITERIOS EXCLUSIÓN:	27
MÉTODO DE SELECCIÓN DE MUESTRA	28
DEFINICIÓN DE VARIABLE	28
MATERIAL Y MÉTODOS	28
PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE INFORMACIÓN	29
ASPECTOS ÉTICOS	29
RECURSOS Y LOGÍSTICA	29
LOGISTICA	30
RESULTADOS	31
ANALISIS DE RESULTADOS	35
DISCUSION	40
CONCLUSION	40
BLIBLIOGRAFIA	42

ANÁLISIS DE LOS CAMBIOS EN EL GROSOR MACULAR MEDIDO POR TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA EN PACIENTES CON EDEMA MACULAR DIABÉTICO ,TRATADOS CON TERAPIA COMBINADA DE RANIBIZUMAB INTRAVÍTREO Y FOTOCOAGULACIÓN MACULAR SELECTIVA, DE MAYO DE 2013 A MAYO DE 2014 EN EL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD.

DEFINICION DEL PROBLEMA.

¿Tiene efecto la terapia combinada de Ranibizumab intravítreo y fotocoagulación macular selectiva en la disminución del grosor macular central en pacientes con edema macular diabético?

MARCO TEORICO.

1. CONCEPTO Y FISIOLÓGÍA

La diabetes mellitus es una entidad cuya prevalencia en la población de los países desarrollados está entre un 6 y un 8%, en la cual la retinopatía diabética proliferativa y el edema macular diabético pueden provocar pérdida visual, pero se acepta que es el edema la principal causa de pérdida visual en los pacientes afectados por esta enfermedad y se manifiesta de forma más frecuente en personas de edad avanzada y en aquellas con Diabetes Mellitus tipo II.¹⁴

La retina cuenta con 2 barreras de permeabilidad, la interna formada por el endotelio vascular de la retina y la externa que la constituyen las uniones estrechas de las células del epitelio pigmentario de la retina. La que nos ocupa en esta patología es la interna. La alteración histológica encontrada en el edema macular diabético es una acumulación de líquido en la capa de Henle y la capa nuclear interna de la retina. Este líquido proviene del compartimiento intravascular y su flujo, como en el resto de los tejidos, está modulado por el balance entre la presión hidrostática y la presión osmótica.

El principal mecanismo que conduce al acúmulo extracelular de líquido en la retina es una alteración en la permeabilidad de la barrera hematoretiniana interna. Parece ser que la hiperglucemia mantenida provoca, por mecanismos no del todo conocidos en la actualidad, un aumento en la producción de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) por parte de las células gliales, microgliales y neuronales de la retina.²³

Además de la hiperglucemia la hipoxia es¹⁴ otro factor implicado en el aumento de la producción de VEGF, este factor además de ser una sustancia con capacidades angiogénicas, tiene una muy importante actividad permeabilizante, actúa aumentando la permeabilidad de la barrera hematoretiniana interna y facilita la extravasación de líquido del compartimiento intravascular. La mayor susceptibilidad de la mácula a la formación de edema podría deberse al hecho de que esta zona de la retina posee muy pocos astrocitos, los cuales sintetizan factores que aumentan la síntesis de proteínas de las uniones estrechas de la barrera hematoretiniana interna y disminuyen por tanto su permeabilidad.

También los factores sistémicos pueden favorecer el desarrollo del edema macular diabético. La hipertensión provoca un incremento en la presión hidrostática de los capilares retinianos. Otras circunstancias como la hipoalbuminemia disminuye la presión oncótica. Ambas circunstancias conducen a un aumento de la permeabilidad vascular y favorecen la aparición de edema.

La prevalencia del EM está relacionada directamente con la duración de la enfermedad y oscila, según las diferentes publicaciones, entre el 7,5% y el 15,2%. El "Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy" (WESDR) define el edema del diabético como un engrosamiento retiniano dentro de un diámetro papilar respecto a la fóvea. Aplicando esta definición, el 11,1% de los diabéticos tipo 1 y el 8,2% de los diabéticos tipo 2 cursan con edema macular.¹

La incidencia del edema macular clínicamente significativo (EMCS) es del 4,3% en diabéticos tipo 1, del 5,1% en diabéticos tipo 2 que utilizan insulina y del 1,3% en diabéticos tipo 2 que utilizan antidiabéticos orales¹

Factores de riesgo

1. La hipertensión arterial es un factor de riesgo en la progresión de la retinopatía diabética. El WESDR considera que la presión arterial diastólica basal es un factor de riesgo relativo para el desarrollo de edema macular en diabéticos tipo 2, pero no en diabéticos tipo 1. Las recomendaciones de la British Society of Heart son las siguientes: los diabéticos tipo 1 y 2 deberán mantener una presión sistólica inferior a 130 mmHg y una diastólica por debajo de 80 mmHg. Cuando la hipertensión se asocia a proteinuria, las cifras deberán ser inferiores a 125 y 75 mmHg, respectivamente¹
2. El Early Diabetic Retinopathy Study Group llega a la conclusión de que los niveles elevados de lípidos séricos incrementan el riesgo de desarrollar exudados duros en la mácula. Sin embargo, cuando los niveles de hemoglobina glucosilada se controlan, esta asociación no se confirma²
3. En el WESDR, los niveles de hemoglobina glucosilada se consideraron un factor predictivo de desarrollo de edema macular en pacientes con seguimiento de 4-6 años¹
4. Los datos de múltiples estudios epidemiológicos indican que existe una relación entre la nefropatía, la microalbuminuria, la proteinuria y la retinopatía diabética³
5. Tipo de diabetes: en pacientes con diabetes mellitus (DM) tipo 1, prácticamente no se observa EM en los primeros 10 años de la enfermedad, pero aparece en un 32% de los casos al cabo de 30 años del diagnóstico de DM. En pacientes con DM tipo 2 aparece en un 3% de los casos durante los primeros 3 años de la enfermedad frente a un 28% pasados 25 años del diagnóstico. En el WESDR la incidencia a 10 años de EM fue del 20,1% en DM tipo 1, el 25,4% en DM tipo 2 bajo tratamiento insulínico y el 13,9% en DM tipo 2 en tratamiento con antidiabéticos orales¹
6. Genética: se ha demostrado asociación entre la gravedad de la retinopatía y la presencia de los antígenos HLA-B8, HLA-B15 y HLA-DR4 en diabéticos tipo 1²²

2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La manifestación clínica más relevante en el edema macular diabético es una disminución de la agudeza visual, asociada a una deformación de las imágenes, que puede aparecer en estadios muy tempranos de la enfermedad. El edema macular diabético puede desarrollarse asociado a diferentes grados de retinopatía diabética, que pueden ir desde una retinopatía no proliferativa moderada hasta una retinopatía diabética proliferativa avanzada.

3. CLASIFICACIÓN

Hasta la aparición de la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT), el edema macular diabético se clasificaba en focal, multifocal, difuso o mixto. En el edema focal existe una área bien definida de difusión procedente de microaneurismas individuales o asociados. Su imagen fundoscópica característica es de un anillo circinado que compromete el centro de la mácula y en la angiografía retiniana con fluoresceína se evidencia un escape focal a través de microaneurismas. En el edema macular multifocal existen varias áreas focales de difusión (que frecuentemente se confunde con el edema macular difuso).

En la angiografía retiniana con fluoresceína en el edema difuso, se encuentra una área de hiperfluorescencia de difusión tardía mayor o igual a 2 diámetros de papila con afectación foveal o como aquella hiperfluorescencia de la cual no está asociada en un bajo porcentaje a microaneurismas, este suele ser bilateral y asimétrico. Clínicamente se traduce por un área de edema poco definida, con escasos microaneurismas y pocos exudados duros.

Existe otra forma de clasificar el edema macular diabético, considerando el grosor macular clínicamente evidente y la presencia de exudados duros. El Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) introdujo el término de edema macular diabético clínicamente significativo, que se define como:

1. Engrosamiento retiniano dentro de 500 micras o menos del centro de la fovea.
2. Exudados duros a 500 micras o menos del centro de la fovea si se asocian con engrosamiento retiniano adyacente.
3. Engrosamiento retiniano de al menos un diámetro papilar y que parte del mismo se encuentre a un diámetro papilar del centro de la fovea.

De forma más reciente se ha propuesto la Clasificación Internacional de la Retinopatía Diabética, que en lo que se refiere al edema macular diabético propone tres grados ²⁴:

1. Leve. Engrosamiento retiniano o exudados duros en el polo posterior pero lejos del centro de la mácula.
2. Moderado. Cercanía del engrosamiento o los exudados al centro de la mácula.
3. Severo. Los exudados o el engrosamiento afectan al centro de la macula.

La introducción de la Tomografía de Coherencia Óptica al diagnóstico del edema macular diabético ha hecho que se propongan nuevas clasificaciones.

Hee, tras analizar la exploración biomicroscópica y la OCT en pacientes con edema macular afirma que ambas técnicas diagnósticas son similares cuando el espesor es inferior a 150 micras o superior a 325; sin embargo, existen discrepancias cuando el espesor oscila entre 150 y 325 micras, lo que corresponde al 27% de los pacientes ⁵

En edema macular diabético clínicamente significativo de cambios mínimos (inferior a 100 micras respecto a los parámetros de normalidad) es difícil de diagnosticar oftalmoscópicamente. En estos casos la OCT nos permite hacer un diagnóstico. En pacientes con grosor macular entre 200 y 300 micras, sólo el 14% presenta edema foveal oftalmoscópico. Este tipo de edema se denomina edema foveal subclínico ⁶

Numerosos estudios han demostrado una relación directa entre el engrosamiento macular diabético medido por OCT y la agudeza visual: cada 100 micras de incremento del espesor retiniano conlleva una pérdida de agudeza visual de 0,16 logMAR (pérdida desde 20/20 a 20/30) ⁷

Otani⁴ describe tres tipos de edema basados en los cambios estructurales hallados en el OCT:

a) Engrosamiento tipo esponjiforme: aumento del espesor retiniano con áreas hiporreflectivas intrarretinianas diseminadas. Es la forma más frecuente de edema tomográfico. La retina edematosa se asemeja a una esponja, con áreas de baja reflectividad localizadas en la retina externa. La asociación más frecuente es el tipo esponja y el quístico.

b) Edema quístico: zonas hiporreflectivas, redondas u ovales. Se observan entre cuatro y cinco espacios quísticos localizados en las capas externas de la región perifoveal, permaneciendo indemne la retina interna.

- Tipo 1: engrosamiento foveal con reflectividad homogénea en todas las capas retinianas

- Tipo 2: engrosamiento foveal con disminución de la reflectividad en capas externas

- Tipo 3: desprendimiento foveolar sin tracción

- Tipo 3a: desprendimiento foveolar con tracción

c) Desprendimiento seroso del neuroepitelio: acumulación de fluido subretiniano, donde el borde desprendido del neuroepitelio presenta alta reflectividad y sus márgenes se fusionan con el epitelio pigmentario de la retina.

En la clasificación tomográfica del EM, Otani no incluyó el concepto de tracción vitreoretiniana, que posteriormente incorporaron Kang, Panozzo y otros autores. Mediante microscopia electrónica se ha demostrado que el 44% de los ojos con desprendimiento de vítreo posterior (DVP) presenta restos de córtex vítreo adherido a la retina. Estos restos de córtex vítreo asociados a un DVP completo se denominan vitreosquisis y no son detectables mediante OCT. La vitreosquisis y el engrosamiento del córtex posterior desempeñan un papel preponderante en el desarrollo del EM.

Giovannini describe dos tipos tomográficos en pacientes con EM asociado a patología vitreomacular⁸:

a) Difuso: con aumento de la reflectividad de las capas internas y pérdida de la depresión foveal.

b) Localizado o en forma de joroba: con incremento del grosor retiniano y espacios hiporreflectivos. Se corresponde con la forma quística.

Panozzo describe cuatro estadios en relación con la patología de la interfase vitreoretiniana en el diabético¹⁴:

- T0: sin hiperreflectividad epirretiniana.

- T1: línea hiperreflectiva adherente a la retina que no provoca distorsión retiniana.

- T2: línea hiperreflectiva con múltiples puntos de adhesión y que origina una distorsión significativa de la retina.

- T3: tracción en alas de gaviota

4. DIAGNÓSTICO

El método utilizado clásicamente para diagnosticar el edema macular diabético ha sido el examen biomicroscópico. El problema de este método es que la información que proporciona es exclusivamente cualitativa y subjetiva. Visualizar los exudados duros no representa ningún problema, pero detectar la presencia de engrosamiento de la retina puede resultar más complejo y los hallazgos encontrados pueden ser muy variables en función del observador. Además estos métodos son poco sensibles puesto que se necesitan grandes variaciones en el grosor de la retina para que puedan ser detectadas mediante el examen biomicroscópico.

También la arteriografía retiniana con fluoresceína (FAR) se ha empleado para diagnosticar el edema macular diabético. La interpretación de los resultados de esta prueba es también subjetiva y aunque es útil para detectar el escape vascular, éste no

siempre está asociado a engrosamiento de la retina, que es lo que define la presencia o no de edema macular diabético. La FAR se utilizaba para establecer la división del edema macular diabético en focal o difuso y tiene dos indicaciones. La primera es detectar puntos focales de fuga para guiar el tratamiento con láser. La segunda es valorar la presencia de isquemia macular, que es un factor de muy mal pronóstico en lo que a la recuperación visual se refiere.

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es hoy en día la prueba más útil para diagnosticar y clasificar el edema macular diabético. Los cortes tomográficos pueden detectar de forma objetiva y con precisión la presencia de líquido en las capas de la retina y permiten rastrear la existencia de zonas de engrosamiento retiniano, que además pueden ser medidas teniendo así datos objetivos para valorar la evolución y la respuesta al tratamiento de estos pacientes. También permite examinar con detalle la interfase vítreo-macular y detectar posibles alteraciones susceptibles de tratamiento quirúrgico, muy frecuentes en los pacientes diabéticos. Los diversos tipos de edema macular diabético detectados mediante la tomografía de coherencia óptica podrían constituir entidades clínicas diferenciadas y tener diferentes indicaciones en cuanto al tratamiento.

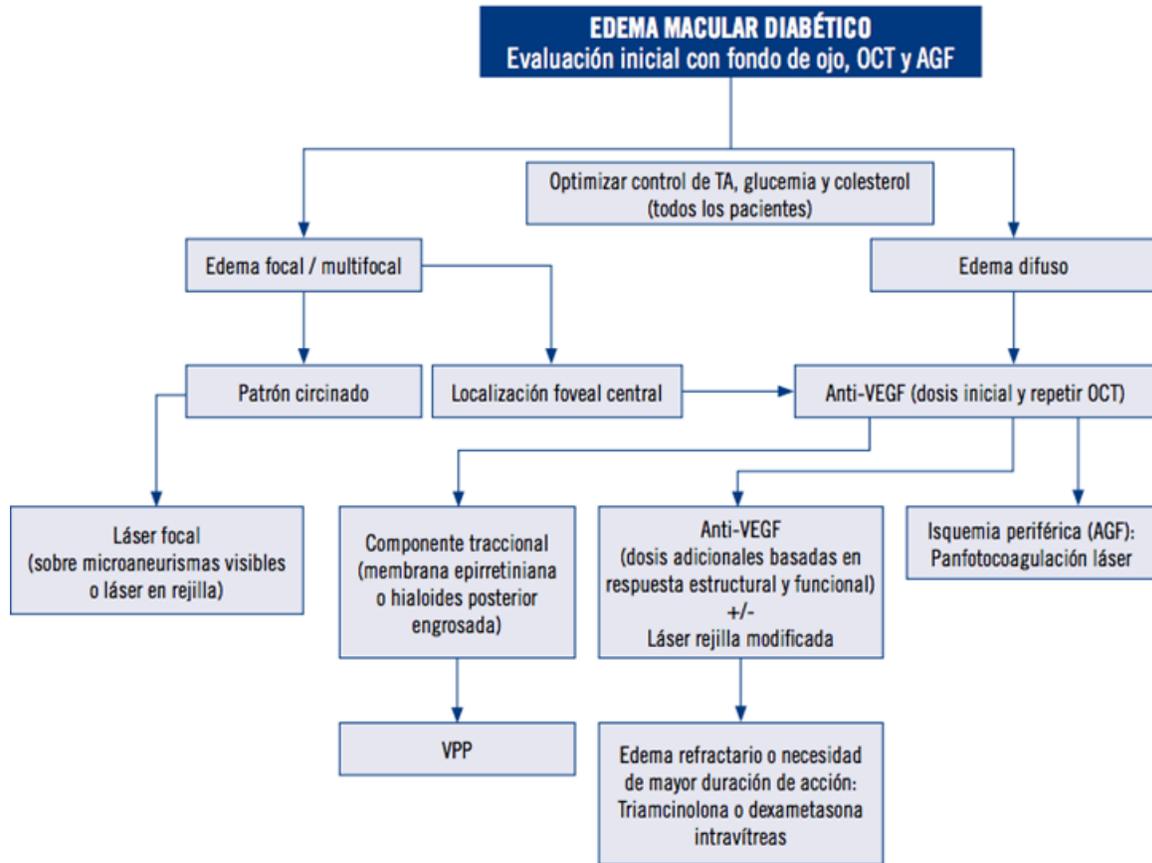
5. TRATAMIENTO

Si en la retinopatía diabética el control sistémico es indiscutible, en el edema macular este punto resulta aún más evidente. Se debe insistir en el control de glucemia, HgbA1C, presión arterial, sobrepeso y el control de lípidos.²⁵

La valoración del edema debe incluir siempre: mejor agudeza visual corregida, examen biomicroscópico, retinografía y OCT. La angiografía retiniana con fluoresceína (FAR) también conocida como Fluorangiografía retiniana (AGF) puede no ser necesaria en algunos casos claros de depósitos circinados donde se ve el origen de la exudación.

Opciones terapéuticas

El esquema general del tratamiento del EMD es el que se muestra a continuación¹⁴:



La modalidad y el plan de tratamiento con láser para el EMCS, dependerá de la presentación del edema macular, basados en la clasificación clínica, angiográfica y tomográfica.

Edema macular focal o multifocal

El tratamiento de elección de este tipo de edema continúa siendo la fotocoagulación focal. En casos excepcionales en los que el engrosamiento macular central dificulte la laserterapia focal, que suele corresponder a valores de OCT superiores a 400 micras, podría proponerse anti-VEGF, y una vez se logra la reducción del edema, se procedería a la fotocoagulación focal a las tres o cuatro semanas.

En caso de tracción vitreomacular se procedería a cirugía vitreorretiniana (VPP) con o sin disección de membrana limitante interna (MLI)¹⁰⁻¹² y triamcinolona acetónido intravítrea

(TAIV). La eficacia de la disección de la MLI está en estudio y no se disponen de datos concluyentes sobre su impacto en la evolución del EM. Si no mejora sería tratado como un edema macular focal o multifocal sin tracción.

Edema macular difuso o focal sin respuesta

En pacientes con edema macular diabético de tipo difuso, focal sin respuesta a fotocoagulación con láser o focal que afecte la zona foveal avascular (ZAF) está recomendado iniciar con monoterapia de antiangiogénicos. Las inyecciones de Ranibizumab deberán realizarse mensualmente desde el punto de inicio, con revisión mensual de la Agudeza Visual (AV) y el Grosor Central Foveolar (GCF) por OCT, hasta que se haya alcanzado su estabilización en un período de por lo menos tres visitas consecutivas. Esto se define como posología aprobada, ya que no se ha documentado mejoría de la AV posterior a tres visitas consecutivas de tratamiento. Sin embargo la observación debe continuarse mensualmente y si la AV se deteriora debido a EMD, deberán reiniciarse las inyecciones hasta alcanzar nuevamente la estabilidad.

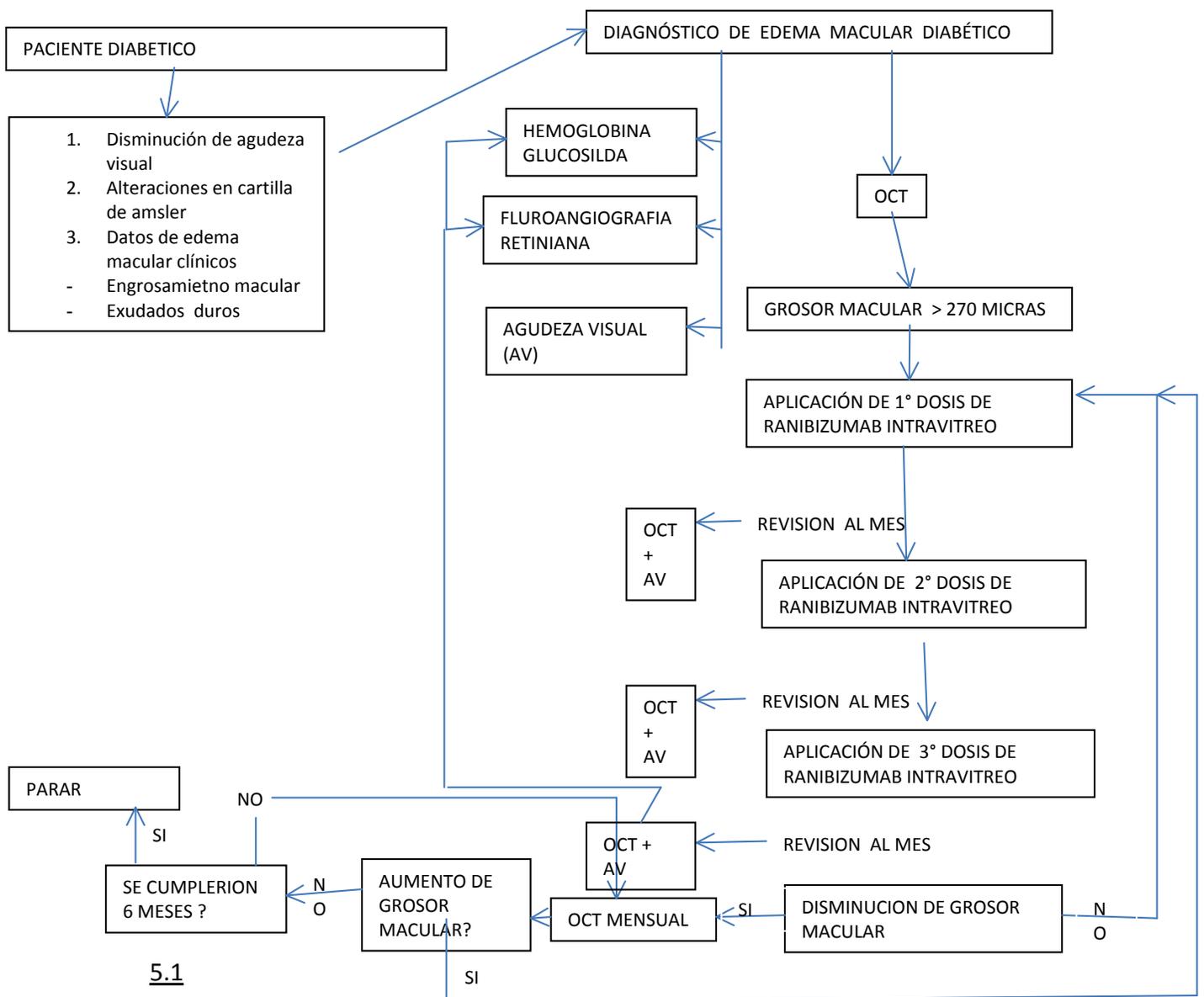
En la práctica clínica las decisiones para continuar el tratamiento, interrumpirlo y reiniciarlo, se llevarán a cabo basándose en los hallazgos de la OCT y en la AV. La OCT es un instrumento adicional muy útil para monitorear la estabilidad del EMD y para confirmar si la pérdida de la visión se debe a EMD.

Basándose en los criterios de tratamiento mencionados, se espera que el número de inyecciones sea múltiple en el primer año de tratamiento con antiangiogénico (similar al del ensayo RESTORE con un promedio de siete inyecciones, cinco en los primeros seis meses y dos en los seis meses siguientes).¹³

En pacientes cuya AV empeore progresivamente durante tres visitas consecutivas ante la presencia de EMD persistente (cuando se hayan excluido otras causas de pérdida de la

visión) puede considerarse que estos pacientes no responden a la terapia antiangiogénica. En estos casos se recomienda discontinuar el antiangiogénico y considerar otras opciones de tratamiento, en particular el tratamiento con láser o esteroides intravítreos.¹⁴

En el estudio RESTORE¹⁴ la combinación de láser con ranibizumab no mejoró los resultados visuales en comparación con la monoterapia de Ranibizumab. Sin embargo hubo una reducción en el número de inyecciones de Ranibizumab al combinarse con láser, como se observa en los resultados de RED-2 y DCRC a dos años de estudio.



Fotocoagulación con laser en la región macular

Actualmente el tratamiento establecido para la retinopatía diabética es la coagulación periférica panretiniana y para el EMCS de tipo focal es la coagulación macular.

La modalidad y el plan de tratamiento con láser para el EMCS, dependerá de la presentación del edema macular, basados en la clasificación clínica, angiográfica y tomográfica, siendo focal cuando el edema macular se encuentra solamente en zonas aisladas, que generalmente respeta la zona central y en rejilla o rejilla modificado en caso de un edema extenso con involucro generalmente central.

En el primer caso, la técnica de coagulación es focal y utiliza pequeñas quemaduras de intensidad moderada con las que de hecho se blanquea el microaneurisma intrarretiniano, cerrando y deteniendo la fuga; para el EMCS difuso la técnica de coagulación con láser se aplica en un patrón en rejilla de quemaduras más grandes de baja intensidad a nivel del epitelio pigmentado de la retina.

Si bien se cree que el mecanismo de acción del tratamiento con láser focal es directo por que produce un cierre físico de un microaneurisma con fuga, el mecanismo de acción del tratamiento láser en rejilla aún no se comprende con claridad pero la hipótesis más aceptada propone que el láser dirigido al epitelio pigmentado de la retina (EPR), estimula de alguna manera el EPR para mejorar la integridad de la BHR externa y así mejorar su capacidad para eliminar el fluido de la retina.

El objetivo del láser macular es tratar de detener la progresión de la pérdida visual, aumentando así las posibilidades de tener alguna mejoría visual y disminuir el grosor macular, sin embargo, la coagulación láser es un tratamiento destructivo y suele provocar escotomas paracentrales sintomáticos que pueden provocar discapacidad, después de múltiples tratamientos incluso puede disminuir la visión a expensas de intentar frenar la progresión y a pesar de todo la retinopatía puede seguir progresando.

El ETDRS ha demostrado que la utilidad del láser en el Edema macular clínicamente significativo sin involucro central (EMCS-SIC) es superior a la utilidad del mismo en el subgrupo de Edema macular clínicamente significativo con involucro central (EMCS-IC) Sin embargo, a pesar de que el riesgo de pérdida visual moderada disminuye en un 50%, el 12% de los ojos tratados presentan pérdida visual de tres líneas o más a los tres años de seguimiento y solo el 3% ganan tres líneas o más. Hasta el 26% de los pacientes con EM sufren pérdida progresiva de visión pese a la fotocoagulación Algunos autores han reportado que la coagulación láser en ojos con EMCS-IC tiene peor pronóstico y el tratamiento de estos casos con láser es menos eficaz y ha mostrado peores resultados como los de perder 15 o más letras a los 3 años que aquellos que no (13% vs. 33%)^{9,10}

5.2 Corticoesteroides Intravítreos

Las prostaglandinas se han implicado en la patogénesis del edema macular al causar un aumento en la permeabilidad vascular retiniana. Su utilidad también radica en la supresión de la secreción del VEGF. Los esteroides se han utilizado en el tratamiento del EM desde hace mucho tiempo por sus propiedades antiinflamatorias, específicamente la inhibición de la producción de prostaglandinas. La inyección intravítrea se ha propuesto como una manera de proporcionar el esteroide al segmento posterior. La triamcinolona acetónido es un agente comercialmente disponible, pero no específicamente formulado para uso intraocular. La dosis más utilizada es de 4 mg/0,1 ml

La triamcinolona intravítrea, produce una mejoría significativa en la reducción del grosor macular central a los 3 meses, pero la visión no mejora significativamente.

Se ha reportado hipertensión intraocular crónica secundaria de difícil manejo, con el consiguiente daño al nervio óptico, requiriendo vitrectomía vía *pars plana* para intentar retirar el medicamento del vítreo. En caso de fracaso, trabeculectomía o aplicación de válvula artificial para controlar la presión intraocular ha sido necesaria.

Además del conocido efecto de los corticoesteroides de producir cataratas, en particular del tipo subcapsular posterior. Debido a estas severas complicaciones, actualmente la triamcinolona es poco utilizada.

5.3 Vitrectomía

La vitrectomía suele reservarse para los casos más refractarios de EMD y está asociada con tracción y hemovítreo. También conlleva riesgos quirúrgicos (formación de cataratas, desprendimiento de retina y endoftalmítis) y no ha sido validada en los estudios aleatorizados importantes.¹⁰

5. 4 Antiangiogénico intravítreo

5.4.1 Ranibizumab consideraciones moleculares

El primer anti-VEGF aceptado por la FDA fue, en 2004, el pegaptanib sódico; es un aptámero diseñado para unirse de forma específica a la isoforma 165 del VEGF; la isoforma más frecuente en la enfermedad ocular.

Se creía que una estrategia dirigida a una sola isoforma (la 165) es suficiente para suprimir la angiogénesis intraocular patológica. El motivo es que la actividad del VEGF no sólo está regulada por el proceso de escisión y unión (“splicing”) que genera las diversas isoformas mencionadas sino también por la proteólisis extracelular; diversas metaloproteasas de la matriz extracelular pueden escindir el VEGF 165 y las otras isoformas más largas para generar fragmentos sin unión a heparina (VEGF 110), con actividad proangiogénica similar, y que no son bloqueados por pegaptanib.

A diferencia de pegaptanib sódico, ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado que bloquea todas las isoformas de VEGF-A y sus productos de degradación, biológicamente activos.

El origen de ranibizumab está muy ligado al de bevacizumab, al proceder ambos de la humanización del mismo anticuerpo murino (A.4.6.1). En el caso de bevacizumab, se aisló el fragmento de unión al antígeno (Fab) humanizado, al que se denominó Fab12, sobre el

que se ensambló el anticuerpo (IgG) de longitud completa. En este caso, dado que la indicación principal del bevacizumab era el tratamiento de las metástasis de cáncer colorrectal, se prefirió una IgG de longitud completa de mayor peso molecular y vida media.

De forma paralela, se diseñó ranibizumab desde el mismo anticuerpo (Mab A.4.6.1), aunque en este caso, la variante Fab humanizada anti-VEGF, no era la Fab12, sino otra variante diferente, llamada MB1.6, obtenida por un procedimiento diferente (presentación del fago). A continuación y habiendo observado que la estructura del Fab12 (la forma Fab del bevacizumab) tenía mayor grado de optimización respecto a la estructura de MB1.6 en el soporte de las CDR (regiones determinantes de complementariedad), se efectuaron diversas variaciones para conseguir la mayor potencia biológica posible.

La diferencia fundamental entre ambas moléculas es que bevacizumab es un anticuerpo completo (peso molecular de 150 kd) y ranibizumab es un fragmento del mismo anticuerpo (Fab, peso molecular de 48 kd).

Esto plantea una diferencia significativa en el comportamiento intraocular de ambos fármacos; que es la mejor penetración de ranibizumab en todas las capas de la retina, ya que, por su menor peso molecular, es más difusible. El límite de exclusión retiniana es de 76 kd en el ser humano; moléculas de mayor peso se detienen en las capas limitante interna o plexiforme.

Además, al haber sido diseñada específicamente para aumentar su potencia biológica, ranibizumab fue 5 a 20 más potente en los bioanálisis en que se midió la mitogénesis de las células endoteliales inducida por el VEGF.

Otras ventajas del uso de una Fab respecto a la IgG completa son: menor posibilidad de efectos secundarios sistémicos, dado que la semivida sistémica de la Fab es de unas horas, mientras que la de la IgG de longitud completa es de hasta 3 semanas y menor posibilidad de citotoxicidad celular o debida al complemento secundaria a la fracción Fc de la IgG.

Actualmente no existen datos procedentes de ensayos clínicos controlados y aleatorizados amplios, a largo plazo, sobre la eficacia y la seguridad de bevacizumab, sin embargo existe un ensayo clínico de comparación directa entre ranibizumab y bevacizumab, financiado por el Nacional Eye Institute de Estados Unidos, para evaluar directamente la seguridad y eficacia de bevacizumab en comparación con ranibizumab.

En dicho estudio, se ha observado que ambos fármacos tienen un efecto equivalente en la agudeza visual en todas las determinaciones efectuadas a lo largo del seguimiento. El número medio de letras ganadas, el porcentaje de 30 pacientes que ha mantenido la agudeza visual (pérdida inferior a 15 letras) o que ha aumentado la agudeza visual (ganancia superior a 15 letras) ha sido similar para cada fármaco cuando el régimen de tratamiento (mensual o a demanda) ha sido el mismo.

Se ha observado, sin embargo, que la reducción en el grosor retiniano ha sido superior en los grupos de tratamiento con ranibizumab y que la proporción de pacientes con resolución completa del fluido en la OCT ha sido significativamente mayor entre los tratados con ranibizumab. Estos dos hallazgos parecen justificar la mayor necesidad de inyecciones de bevacizumab en el grupo de tratamiento a demanda. La publicación de los resultados a 2 años puede aportar mayor información sobre la importancia de estos hallazgos.

5.4.2. Antecedentes de investigación de uso clínico

a) Estudio DRCR

El estudio DRCR comparó el uso de Ranibizumab junto al láser precoz o diferido con el uso del láser únicamente. Otra rama del estudio comparaba el uso de la triamcinolona intravítrea junto al láser. La conclusión fue que el uso de Ranibizumab junto al láser precoz o diferido mejora los resultados respecto a la utilización únicamente del láser, y que el uso de triamcinolona intravítrea con el láser precoz podría tener su papel en pacientes pseudofáquicos. Un problema de este estudio es que no tenía un brazo que testara solamente el Ranibizumab.

La filosofía del protocolo de tratamiento del DRCR es continuar con inyecciones mensuales de Ranibizumab hasta que el espesor macular no disminuya más y reanudar las inyecciones si el espesor macular aumenta.

El beneficio precoz del tratamiento con Ranibizumab junto al láser precoz o diferido sobre el tratamiento solo con láser parece mantenerse a los dos años.

Al primer año, el cambio medio en AV respecto a los valores basales fue mayor en el grupo con el tratamiento de Ranibizumab y láser precoz (+8 letras) y el de Ranibizumab y láser diferido (+9 letras) frente al grupo sometido solamente a tratamiento láser (+3 letras). A los dos años los resultados fueron estables y similares (+7, +9 y +3 letras, respectivamente)²⁶. Habitualmente, el tratamiento no continúa con inyecciones mensuales de forma indefinida. Entre las visitas de los dos primeros años, el número medio de inyecciones en los pacientes sometidos al tratamiento con Ranibizumab y láser precoz o diferido fueron de 2 y 3 de un máximo de 13. Aproximadamente entre el 33 y el 50% de pacientes recibieron un nuevo tratamiento láser durante el segundo año. Parece ser que una vez que el edema se resuelve, habitualmente durante el primer año, necesita cierto tiempo para recurrir (si lo hace) y que cuando se reanudan las inyecciones intravítreas de Ranibizumab no son necesarios muchos tratamientos para observar la resolución del mismo.¹⁵

Tabla 1. Cambio medio en AV (letras) respecto a los valores basales		
	1 año	2 años
Ranibizumab + láser precoz	+8 letras	+7 letras
Ranibizumab + láser diferido	+9 letras	+9 letras
Láser	+3 letras	+3 letras

b) READ-2.

El estudio READ-2 comparó ranibizumab, láser y la combinación de ranibizumab y láser. Su objetivo principal fue comparar Ranibizumab en monoterapia o combinado con láser frente al láser en monoterapia respecto al cambio medio de agudeza visual en el edema macular diabético desde el inicio hasta los seis meses²³. Este estudio obtuvo resultados visuales equivalentes entre el Ranibizumab y el láser focal macular a los 2 años, aunque la ganancia visual a los seis meses solo se observó en el grupo de inyecciones intravítreas. La

combinación con láser macular redujo el número de inyecciones a la mitad. La mejoría media de AV fue de 7, -0,5 y 4 letras a los seis meses y de 7,7, 5,1 y 6,8 letras a los 24 meses para cada uno de los grupos, respectivamente. El número medio de inyecciones de Ranibizumab fue de 5,3, 4,4 y 2,9 entre el mes 6 y 24.¹³

Tabla 2. Cambio medio de agudeza visual (letras) en el estudio READ-2		
	Mes 6	Mes 24
Ranibizumab	+7 letras	+7,7 letras
Láser	-0,5 letras	+5,1 letras
Ranibizumab + láser	+4 letras	+6,8 letras

c) RESTORE.

En el estudio RESTORE se compara ranibizumab con láser. Se aleatorizaron 345 pacientes con Ranibizumab y láser simulado (n=116), Ranibizumab y láser (n=118) e inyecciones simuladas y láser (n=111)²⁸.

Se observó mayor ganancia en la AV en el brazo de Ranibizumab con o sin láser frente a la monoterapia con láser al finalizar el año de seguimiento. En contraste a READ-2, se encontró una mayor reducción del espesor macular central en los grupos tratados con Ranibizumab, así como una mayor calidad de vida relacionada con la visión. El cambio medio en AV respecto a los valores basales entre el mes 1 y 12 fue de +6,1 (Ranibizumab en monoterapia), +5,9 (Ranibizumab y láser) y +0,8 letras (láser en monoterapia). Los pacientes recibieron tres inyecciones mensuales consecutivas de ranibizumab. Se continuaba reinyectando mensualmente si no se alcanzaba una estabilización de AV. El número medio de inyecciones de Ranibizumab/placebo fue similar para todos los grupos (6,8-7,3 inyecciones); entre el tercer y el undécimo mes los pacientes recibieron una media de 4,1 inyecciones en el grupo asignado al tratamiento con Ranibizumab y láser placebo, 3,8 en el grupo con Ranibizumab y láser, y 4,5 en el grupo con láser e inyección placebo. Por tanto, si nos decantamos por utilizar el enfoque RESTORE hemos de anticipar

unas siete inyecciones (tres iniciales y cuatro durante el resto del año) y dos tratamientos láser (uno inicial y otro a lo largo del resto del año)¹⁶

Tabla 3. Cambio medio de AV (letras) respecto a valores basales en el estudio RESTORE	
	1 año
Ranibizumab + láser simulado	+6,1 letras
Ranibizumab + láser	+5,9 letras
Ranibizumab simulado + láser	+0,8 letras

d) RESOLVE.

El estudio RESOLVE tiene como objetivo principal estudiar la superioridad (mes 6) y confirmar la eficacia (mes 12) de ranibizumab frente a placebo en términos de cambio medio de agudeza visual respecto al valor inicial en pacientes con edema macular diabético. Aleatoriza 151 pacientes a tratamiento con ranibizumab 0,5 mg (n = 51), ranibizumab 0,3 mg (n = 51) y placebo (n = 49). Su criterio de valoración principal fue el cambio medio de agudeza visual desde el mes 1 hasta el mes 12 respecto al basal. Al finalizar el estudio (12 meses) el cambio medio de agudeza visual fue superior con ranibizumab (+7,8 letras) en comparación con placebo (-0,1 letras).

Un menor número de pacientes tratados con ranibizumab necesitaron tratamiento de rescate con láser en comparación con el grupo placebo (5% frente a 35%). El 45% de pacientes tratados con ranibizumab obtuvo una ganancia de agudeza visual mayor a 73 letras frente al 20,4% de los pacientes del grupo placebo.

Tabla 4. Cambio medio de AV (letras) respecto a valores basales en el estudio RESOLVE	
	1 año
Ranibizumab	+7,8 letras
Placebo	-0,1 letras

e) RISE/RIDE.

Los estudios RISE y RIDE son ensayos paralelos multicéntricos de fase 3, que aleatorizaron 377 y 382 pacientes y los siguen durante 24 meses. Cada estudio consta de tres brazos: placebo mensual, inyección de Ranibizumab 0,3 mg mensual y Ranibizumab 0,5 mg mensual. A partir del tercer mes se permite el tratamiento láser. La variable principal fue la proporción de pacientes que ganan más de 15 letras entre la visita basal y la del mes 24. En el estudio RISE, a los 24 meses, el 18,1% de los pacientes tratados con placebo ganaron más de 15 letras, comparado con el 44,8% de los pacientes que recibieron Ranibizumab 0,3 mg y el 39,2% de los tratados con Ranibizumab 0,5 mg. En el RIDE, el 12,3% de los pacientes tratados con placebo ganaron más de 15 letras, comparado con el 33,6% de los pacientes que recibieron Ranibizumab 0,3 mg y el 45,7% de los tratados con Ranibizumab 0,5 mg. En el grupo tratado con placebo requirieron láser entre el 70 y el 74% de pacientes, mientras que en el grupo tratado con Ranibizumab lo requirieron entre el 19,7 y el 39,2% de pacientes.

Tabla 5. Proporción de pacientes que ganan más de 15 letras respecto a valores basales en los estudios RISE y RIDE

	RISE	RIDE
Placebo	18,1 %	12,3 %
Ranibizumab 0,3	44,8 %	33,6 %
Ranibizumab 0,5	39,2 %	45,7 %

f) PACORES.

El estudio PACORES (Pan-American Collaborative Retina Study Group) aleatoriza 318 pacientes (418 ojos) con edema macular diabético en tres brazos de tratamiento: bevacizumab intravítreo, láser o bevacizumab y láser. Los pacientes fueron seguidos durante dos años y las variables principales fueron el cambio en AV y en el espesor macular central según la OCT. El número total de inyecciones intravítreas fue de 5,8 +/- 3,2 en el grupo tratado solamente con bevacizumab y de 6,2 +/- 4,9 en el tratado con láser y bevacizumab. En el grupo tratado solo con láser, el número medio de sesiones fue de 2,2 +/- 1,4.

Tabla 6. Proporción de pacientes que estabilizan, mejoran más de 2 líneas o empeoran más de 2 líneas respecto a valores basales en el estudio PACORES.

	Estabilización	Mejoran + de 2 líneas	Empeoran + de 2 líneas
Bevacizumab	44,6%	52,6%	3,6%
Láser	49,2%	30%	20,8%
Bevacizumab + láser	49,7%	36,9%	13,4%

En los tres grupos se observó mejoría de la AV a lo largo de los 24 meses del estudio: en el grupo tratado con bevacizumab, un 44,6% de los pacientes mostró estabilidad en la AV, un 52,4% mejoró dos o más líneas ETDRS y un 3,6% empeoró dos o más líneas. En el grupo tratado con láser, un 49,2% de los pacientes mostró estabilidad en la AV, un 30% mejoró dos o más líneas ETDRS y un 20,8% empeoró dos o más líneas. En el grupo tratado con láser y bevacizumab, un 49,7% de los pacientes mostró estabilidad en la AV, un 36,9% mejoró dos o más líneas ETDRS y un 13,4% empeoró dos o más líneas.

Respecto a la OCT, el espesor macular central mejoró desde 446,2 +/- 155,8 micras a 276,3 +/- 79,5 micras en el primer grupo, desde 368,9 +/- 84,4 a 271,2 +/- 78,6 micras en el grupo tratado con láser y desde 415,5 +/- 144,8 a 333 +/- 138,5 micras en el grupo tratado con láser y bevacizumab. Los autores concluyen que el bevacizumab intravítreo muestra diferencias estadísticamente significativas entre la AV basal y todas las visitas de seguimiento a lo largo de los 24 meses y que origina mayores descensos en el espesor macular central que el láser aislado o la combinación de láser y bevacizumab en los pacientes con EM. Además, el número de ojos que experimentó una mejoría significativa en la AV fue mayor en el brazo tratado solamente con bevacizumab.

6. Retinopatía diabética y edema macular en pacientes latinos

Existe evidencia de estudios étnicos, en los cuales se implica a la susceptibilidad genética para la retinopatía diabética en latinoamericanos. Mexicano-americanos y afro-americanos se han notificado que tienen una mayor prevalencia de Diabetes Mellitus, así

como una mayor prevalencia de sus complicaciones, como son la retinopatía diabética y el edema macular diabético, en comparación con los blancos no hispanos^{17,18}

Se ha observado que los latinos de Estados Unidos tienen una mayor severidad y pero progresión de retinopatía diabética, con mayor prevalencia de edema macular diabético^{20,21}

JUSTIFICACION

En múltiples estudios se comprueba la efectividad de el Ranibizumab intravítreo en pacientes con diagnóstico de edema macular diabético, para mejorar de forma importante la Agudeza Visual y disminuir el grosor central macular (Estudio RESTORE¹⁶, RESOLVE, RISE/RIDE¹⁴) Sin embargo el estudio DCR¹⁵, demostró que el uso de Ranibizumab junto al láser mejora los resultados visuales con respecto a la utilización únicamente del láser. El estudio READ-2¹³ concluyó que la terapia combinada de Ranibizumab y fotocoagulación macular redujo el número de inyecciones de Ranibizumab a la mitad, comparado con monoterapia de antiangiogénico intravítreo. Sin embargo dichos estudios están desarrollados en población caucásica. Está demostrado que la retinopatía diabética tiene una evolución menos favorable en pacientes de raza negra y en pacientes latinos, con mayor incidencia de complicaciones, una peor evolución y menor respuesta al tratamiento de las mismas.^{17,18,20,21}

Ante este hecho, desconocemos que tanta efectividad tiene el tratamiento combinado de Ranibizumab intravítreo con fotocoagulación macular selectiva en el tratamiento del edema macular diabético en la población latina.

HIPÓTESIS

Si la terapia combinada Ranibizumab intravítreo y fotocoagulación macular selectiva tienen un efecto terapéutico positivo en la agudeza visual de los pacientes derechoahabientes de los servicios médicos de PEMEX con edema macular diabético, entonces se observará una disminución del grosor macular central medido por tomografía de coherencia óptica, después de un ciclo de 3 meses de tratamiento con inyecciones mensuales de Ranibizumab intravítreo y una sesión de fotocoagulación selectiva.

OBJETIVO GENERAL

Evaluar dentro de un período de un año (Mayo del 2013 a Mayo del 2014) los cambios en el grosor macular central de todos aquellos pacientes con diagnóstico de edema macular diabético antes y después de ser sometidos al tratamiento estandar, con una sesión de fotocoagulación macular selectiva e inyecciones mensuales de Ranibizumab intravítreo durante un período de tres meses.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Conocer el número de pacientes diagnosticados con edema macular diabético en el periodo de estudio de Mayo de 2012 a Mayo de 2014.
- Evaluar cambios en el grosor macular central, medido por tomografía de coherencia óptica (OCT), antes y después del tratamiento con terapia combinada de e inyecciones mensuales de Ranibizumab intravítreo durante un período de tres meses y fotocoagulación macular selectiva.
- Conocer la respuesta funcional a través de la agudeza visual, entre la visita inicial y la final.
- Correlacionar la agudeza visual con el grosor macular central.

TIPO DE ESTUDIO Y DEFINICIÓN DEL UNIVERSO

Estudio observacional, retrospectivo. La duración del estudio es de 12 meses, realizado en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad Pemex, servicio de Oftalmología.

DEFINICIÓN DEL UNIVERSO:

Usuarios del servicio de oftalmología del Hospital Central Sur de Alta Especialidad con edema macular diabético diagnosticado en el período de Mayo del 2013 a Mayo de 2014.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

Usuarios del servicio de oftalmología del Hospital Central Sur de Alta Especialidad con diagnóstico de edema macular diabético en el período de Mayo del 2013 a Mayo del 2014, a los cuales se les aplique el tratamiento estandar de edema macular diabético ya se terapia combinada o por separado de ranibizumab y fotocoagulación selectiva.

CRITERIOS EXCLUSIÓN:

- Pacientes con patologías maculares asociadas.
- Pacientes con antecedente de cirugías oftalmológicas 6 meses previos a primera inyección de Ranibizumab intravítreo.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento previo para edema macular diabético.
- Pacientes con Oclusión de Vena Central de la Retina.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Pacientes de los cuales no se cuente con la información requerida en el expediente electrónico
- Pacientes que no concluyan tratamiento, por falta de asistencia, por presentar complicaciones al tratamiento o por alguna causa secundaria.
- Pacientes que no cuenten con Tomografía de Coherencia Óptica antes y posterior al Ciclo de tratamiento de Ranibizumab intravítreo.

- Pacientes que no acudan a seguimiento de 30 días posteriores al aplicar la última dosis de tratamiento.

MÉTODO DE SELECCIÓN DE MUESTRA

Todos los pacientes con diagnóstico de edema macular diabético en el período de Mayo 2013 a Mayo 2014, que sean sometidos al tratamiento estandar de esta patología ya sea con terpaia combinada o separada de una sesión de fotocoagulación macular selectiva e inyecciones mensuales de Ranibizumab intravítreo durante un período de tres meses . La información se tomará de el expediente electrónico tomando en cuenta: Agudeza Visual en la primera visita y en las visitas mensuales subsecuentes, además del grosor central macular por OCT en la primera visita y posterior al ciclo de Ranibizumab intravítreo y la aplicación de selectivo macular.

DEFINICIÓN DE VARIABLE

- a. Variable dependiente: Grosor macular por tomografía de coherencia óptica
- b. Variable independiente: Aplicación de Ranibizumab intravítreo
- c. Variables no controladas: glucemia central, hemoglobina glucosilada, niveles de lípidios y triglicéridos en sangre, hipertensión arterial asociada descontrolada

MATERIAL Y MÉTODOS

Se obtendra del expediente electrónico la información de los pacientes sometidos a tratamiento estandar de Edema macular diabético, entre el período comprendido de Mayo del 2013 a Mayo del 2014, tomando en cuenta los siguientes puntos: Agudeza Visual en la primera visita y en las visitas mensuales subsecuentes, además del grosor central macular por OCT en la primera visita y posterior al ciclo de Ranibizumab intravítreo y la aplicación de selectivo macular.

PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE INFORMACIÓN

Se utilizara Programa estadístico SPSS 10 para procesar la información obtenida

ASPECTOS ÉTICOS

Toda la información obtenida se utilizara solo con los fines ya descritos en este protocolo de tesis, a la cual solo podrán tener acceso los participantes de esta investigación. Debido a que este es un estudio observacional, no habra procedimientos terapéutico o diagnóstico adicionales, ni riesgos agregados para el paciente de los propios del tratamiento establecido y por los cuales firmo un consentimiento informado, aceptando.

Los nombres, identidades de los pacientes, son mantenidos en el anonimato por los investigadores haciendo que este estudio cumpla los estándares éticos internacionales, según dicta la Declaración de Helsinki, al igual que la Declaración de Ginebra de la Asociación Médica Mundial.

No existen intereses comerciales por ninguno de los medicamentos, ni tecnologías utilizadas por ninguno de los autores.

RECURSOS Y LOGÍSTICA

Humanos:

1.- Resiente de tercer año de Oftalmología (Responsable de la investigación)

Materiales:

- Un equipo de cómputo
- Expediente electrónico
- Una impresora
- Programa estadístico SPSS 10
- Papelería (fotocopias, hojas, engargolados, plumas, etc.)

LOGÍSTICA

Se tendrá una base de datos con información que se obtendrá del expediente electrónico, de los pacientes sometidos a tratamiento estándar de Edema macular diabético, entre el período comprendido de Mayo del 2013 a Mayo del 2014, tomando en cuenta los siguientes puntos: Agudeza Visual en la primera visita y en las visitas mensuales subsecuentes, además del grosor central macular por OCT en la primera visita y posterior al ciclo de Ranibizumab intravítreo y la aplicación de selectivo macular. Se obtendrá la Agudeza Visual inicial, mensual y al final del tratamiento.

Como información extra se obtendrá glucemia central al inicio del tratamiento, sexo del paciente. Esta información se registra en una tabla en Excel mostrada a continuación:

NÚMERO DE PACIENTE	FICHA	SEXO	EDAD	GLUCEMIA CENTRAL INICIAL	AGUDEZA VISUAL INICIAL	AGUDEZA VISUAL FINAL	GROSOR MACULAR INICIAL	GROSOR MACULAR FINAL	TIPO DE TRATAMIENTO RANIBIZUMAB, SELECTIVO MACULAR O COMBINADOS
1									
2									
3									
4									
5									

RESULTADOS

p a c i e o n j t o e s		SEX O	ED A D	GLUCEMIA INICIAL	AV INICIAL	LOGMA R INICIAL	AV FINAL	LOGMA R FINAL	O C T I N I C I A L	OCT FINAL	TRATAMIENTO	OJO AFECTADO	
1	1	JRCM	M	63	227	20/25	0.1	20/20	0	422	347	RANI	IZQUIERDO
2	2	CCGG	F	62	104	20/30	0.2	20/25	0.1	363	201	RANI	DERECHO
3	3	ESR*	F	75	323	CUENTA DEDOS	2	CUENTA DEDOS	2	410	260	RANI	DERECHO
4		ESR*		75		CUENTA DEDOS	2	20/300	1.2	330	233	RANI	IZQUIERDO
5	4	JRGP*	M	64	180	20/80	0.7	20/30	0.2	390	207	RANI	DERECHO
6		JRGP*		64		20/30	0.2	20/25	0.1	209	241	RANI	IZQUIERDO
7	5	JPC	M	64	160	20/60	0.5	20/40	0.3	205	213	COMBI	DERECHO
8	6	JBET*	F	56	242	20/100	0.7	20/25	0.1	557	214	RANI	DERECHO
9		JBET*		56		20/100	0.7	20/40	0.3	497	343	RANI	IZQUIERDO
10	7	LOG*	F	54	229	CUENTA DEDOS	2	20/400	1.3	188	466	RANI	DERECHO
11		LOG*		54		20/400	1.3	20/200	1	638	234	COMBI	IZQ
12	8	JFFM	M	84	83	20/60	0.5	20/50	0.4	351	223	RANI	IZQUIERDO
13	9	MLRE	F	54	153	20/60	0.5	20/25	0.1	560	308	COMBI	IZQUIERDO
14	0	ALF	M	73	277	20/100	0.7	20/100	0.7	512	333	RANI	DERECHO
15	1	IGM*	F	54	320	20/50	0.4	20/50	0.4	330	248	COMBI	DERECHO
16		IGM		54		20/60	0.5	20/30	0.2	345	217	COMBI	IZQUIERDO
17	2	JRB*	F	69	83	20/60	0.5	CUENTA DEDOS	2	350	137	COMBI	DERECHO

1														
8	JRB		69											
1	1													
9	3 LNV	M	72	251	20/300	1.2								
2	1													
0	4 LVT	M	82	322	20/200	1								

OJO AFECTADO

	Frecuencia	Porcentaje
Derecho	11	55.0
Válidos Izquierdo	9	45.0
Total	20	100.0

SEXO

	Frecuencia	Porcentaje
Mujer	12	60.0
Válidos Hombre	8	40.0
Total	20	100.0

EDAD

N	Válidos	20
	Perdidos	0
Media		64.90
Mediana		64.00
Desv. típ.		9.673
Rango		30
Mínimo		54
Máximo		84

LOGMAR_INICIAL

N	Válidos	20
	Perdidos	0
Media		.885
Mediana		.700
Desv. típ.		.6459
Rango		1.9
Mínimo		.1
Máximo		2.0

LOGMAR_INICIAL

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
.1	1	5.0	5.0	5.0
.2	2	10.0	10.0	15.0
.4	1	5.0	5.0	20.0
.5	5	25.0	25.0	45.0
Válidos .7	4	20.0	20.0	65.0
1.0	1	5.0	5.0	70.0
1.2	1	5.0	5.0	75.0
1.3	1	5.0	5.0	80.0
2.0	4	20.0	20.0	100.0
Total	20	100.0	100.0	

Estadísticos

LOGMAR_FINAL

N	Válidos	20
	Perdidos	0
Media		.705
Mediana		.400
Desv. típ.		.6802
Rango		2.0
Mínimo		.0
Máximo		2.0

LOGMAR_FINAL

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
.0	1	5.0	5.0	5.0
.1	4	20.0	20.0	25.0
.2	2	10.0	10.0	35.0
.3	2	10.0	10.0	45.0
.4	2	10.0	10.0	55.0
Válidos .7	2	10.0	10.0	65.0
1.0	2	10.0	10.0	75.0
1.2	1	5.0	5.0	80.0
1.3	1	5.0	5.0	85.0
2.0	3	15.0	15.0	100.0
Total	20	100.0	100.0	

Estadísticos

OCT_INICIAL

N	Válidos	20
	Perdidos	0
Media		396.15
Mediana		357.00
Desv. típ.		129.187
Rango		450
Mínimo		188
Máximo		638

Estadísticos

OCT_FINAL

N	Válidos	20
	Perdidos	0
Media		270.45
Mediana		237.50
Desv. típ.		101.172
Rango		416
Mínimo		108

Máximo	524
--------	-----

OCT_IN_DIC

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos <250	3	15.0	15.0	15.0
>250	17	85.0	85.0	100.0
Total	20	100.0	100.0	

OCT_FIN_DIC

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos <250	12	60.0	60.0	60.0
>250	8	40.0	40.0	100.0
Total	20	100.0	100.0	

Tratamiento

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos Rani solo	12	60.0	60.0	60.0
Rani + Laser	8	40.0	40.0	100.0
Total	20	100.0	100.0	

No_ojo_afect

	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
Válidos 1 ojo	14	70.0	70.0	70.0
2 ojo	6	30.0	30.0	100.0
Total	20	100.0	100.0	

COMPARATIVO

Estadísticos de muestras relacionadas

	Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1 OCT_INICIAL	396.15	20	129.187	28.887

OCT_FINAL	270.45	20	101.172	22.623
-----------	--------	----	---------	--------

Prueba de muestras relacionadas

ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVO

	Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
				Inferior	Superior			
Par 1 OCT_INICIAL - OCT_FINAL	125.700	146.550	32.770	57.113	194.287	3.836	19	.001

Estadísticos de muestras relacionadas

	Media	N	Desviación típ.	Error típ. de la media
Par 1 LOGMAR_INICIAL	.885	20	.6459	.1444
LOGMAR_FINAL	.705	20	.6802	.1521

Prueba de muestras relacionadas

NO ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVO

	Diferencias relacionadas					t	gl	Sig. (bilateral)
	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media	95% Intervalo de confianza para la diferencia				
				Inferior	Superior			
Par 1 LOGMAR_INICIAL - LOGMAR_FINAL	.1800	.5454	.1220	-.0753	.4353	1.476	19	.156

COMPARATIVO DE TRATAMIENTO

Estadísticos de grupo

	Tratamiento	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
LOGMAR_FINAL	Rani solo	12	.700	.7422	.2143

Rani + Laser	8	.713	.6244	.2207
--------------	---	------	-------	-------

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior
LOGMAR_FINAL Se han asumido varianzas iguales	.791	.385	-.039	18	.969	-.0125	.3189	-.6826	.6576

Estadísticos de grupo

	Tratamiento	N	Media	Desviación típ.	Error típ. de la media
OCT_INICIAL	Rani solo	12	402.42	126.961	36.651
	Rani + Laser	8	386.75	140.715	49.750

Prueba de muestras independientes

	Prueba de Levene para la igualdad de varianzas		Prueba T para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig. (bilateral)	Diferencia de medias	Error típ. de la diferencia	95% Intervalo de confianza para la diferencia	
								Inferior	Superior
OCT_INICIAL Se han asumido varianzas iguales	.061	.808	.259	18	.799	15.667	60.469	-111.373	142.706

Tabla de contingencia OCT_FIN_DIC * Tratamiento

		Tratamiento		Total	
		Rani solo	Rani + Laser		
OCT_FIN_DIC	<250	Recuento	6	6	12
		% dentro de Tratamiento	50.0%	75.0%	60.0%
	>250	Recuento	6	2	8
		% dentro de Tratamiento	50.0%	25.0%	40.0%
Total		Recuento	12	8	20
		% dentro de Tratamiento	100.0%	100.0%	100.0%

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (bilateral)	Sig. exacta (bilateral)	Sig. exacta (unilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	1.250 ^a	1	.264		
Corrección por continuidad ^b	.425	1	.514		
Razón de verosimilitudes	1.288	1	.256		
Estadístico exacto de Fisher				.373	.260
Asociación lineal por lineal	1.188	1	.276		
N de casos válidos	20				

a. 3 casillas (75.0%) tienen una frecuencia esperada inferior a 5. La frecuencia mínima esperada es 3.20.

b. Calculado sólo para una tabla de 2x2.

ANALISIS DE RESULTADOS

Se obtuvieron datos de 34 pacientes, de los cuales 14 pacientes fueron eliminados de estudio, un paciente por antecedente de ser tratado con esteroide intravítreo, 5 de ellos no concluyeron el ciclo de 3 aplicaciones de ranibizumab, 3 presentaron cirugía dentro de los 6 meses previos y 5 de los pacientes no contaban con OCT inicial, por haberse realizado el diagnóstico de edema macular diabético con Fluoresceína retiniana.

Se analizaron 20 ojos de 14 pacientes, de los cuales 7 fueron hombres (50%) y 7 mujeres (50%), De los cuales 6 (30%) presentaron edema macular clínicamente significativo en ambos ojos. En el 55% de los casos el ojo afectado fue el derecho (11 ojos). La media de edad fue de 64.9 años, siendo el paciente más joven de 54 años y el mayor de 84 años.

La media de visión inicial medida por Logmar, de los 20 ojos analizados fue de 0.885 (correspondiente a 20/125), siendo la peor visión inicial de log mar 2 (correspondiente a contar dedos a 2 pies) presente en 4 pacientes (20%) y la mejor visión inicial log mar 0.1 (correspondiente a 20/25) presente en un paciente (5%). El 65% de los pacientes presentó una visión inicial peor a 20/100 (log mar 0.7)

La media de visión final medida por Logmar de los 20 ojos analizados fue de 0.7 (correspondiente a 20/100), siendo la mejor visión final obtenida de logmar 0 (correspondiente a 20/20), presente en un paciente (5%) y la peor visión final fue de 2 logmar (correspondiente a contar dedos a 2 pies), presente en 3 pacientes (15%). El 65% de los pacientes presentó una visión final peor a 20/100 (log mar 0.7). De los 20 ojos analizados, 5 presentaron mejoría en la visión de una línea, 3 pacientes mejoraron 2 líneas de visión, 2 pacientes mejoraron 3 líneas, 3 pacientes mejoraron 4 líneas de visión, 1 paciente mejoró 5 líneas de visión, un paciente mejoró 6 líneas de visión, 3 pacientes no presentaron mejoría visual y dos de ellos empeoraron en cuanto a visión.

La media de grosor macular inicial medido por OCT fue de 396 micras, siendo el mínimo de grosor de 205 micras y el máximo de 450 micras. La media del grosor macular final medido por OCT fue de 270 micras, con un grosor mínimo encontrado de 108 micras y un máximo de 524 micras. Lo cual concluye una media de disminución de grosor macular de 125.7 micras.

El 15 % (3) de los ojos, presentó un grosor macular inicial menor a 250 micras, el 85% (17 ojos) restante presentó un grosor macular inicial mayor a 250 micras, desviación 146.5 ($p < 1$)

En cuanto al grosor macular final, 12 ojos (60%) presentó un grosor macular final menor a 250 micras, 8 ojos (40%) presentó un grosor macular final mayor a 250 micras. De los cuales 4 presentaron aumento del grosor macular. De los 20 ojos analizados, 12 presentaron una disminución del grosor macular mayor a 100 micras.

De los 20 ojos analizados, el 60% de ellos (12 ojos) fue tratado exclusivamente con ranibizumab intravítreo y el 40% restante fue tratado con ranibizumab y selectivo macular (8 ojos), no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre un tratamiento u otro.

Los 12 ojos tratados con ranibizumab inicial presentaron una media de grosor macular inicial de 402 micras y los 8 ojos restantes, tratados con tratamiento combinado, presentaron una media de grosor macular de 386.75 micras.

El 50% (6 ojos) de los pacientes tratados con Ranibizumab presentó un grosor macular final menor a 250 micras y el 50% restante (6 ojos) presentó un grosor macular mayor a 250 micras. El 75% (6 ojos) de los pacientes tratados con terapia combinada presentaron un grosor macular mayor a 250 micras.

DISCUSION

De los 20 ojos analizados se encontró que la visión inicial media fue de 20/125 y final de 20/100, que conlleva una ganancia media de visión de +0.1 logmar (lo que equivale a una línea de ganancia) ($p < 0.5$) Lo que concluye lo ya analizado en estudios ya comentados.

En cuanto al grosor macular, un gran porcentaje de pacientes (60% correspondiente a 12 ojos) presentaron mejoría del grosor macular, lo cual nos orienta al buen resultado tanto visual, como del grosor macular central, en aquellos pacientes tratados con ranibizumab intravítreo o terapia combinada.

No existió una diferencia estadísticamente significativa entre el uso de ranibizumab intravítreo y terapia combinada.

CONCLUSIÓN

La Diabetes Mellitus es una entidad cuya prevalencia en la población de los países desarrollados está entre un 6 y un 8%, en la cual la retinopatía diabética proliferativa y el edema macular diabético pueden provocar pérdida visual, pero se acepta que es el edema la principal causa de pérdida visual en los pacientes afectados por esta enfermedad y se manifiesta de forma más frecuente en personas de edad avanzada y en aquellas con Diabetes Mellitus tipo II.¹⁴

En múltiples estudios se comprueba la efectividad de el Ranibizumab intravítreo en pacientes con diagnóstico de edema macular diabético, para mejorar de forma importante la Agudeza Visual y disminuir el grosor central macular (Estudio RESTORE¹⁶, RESOLVE, RISE/RIDE¹⁴), dichos estudios están desarrollados en población caucásica. Está demostrado que la retinopatía diabética tiene una evolución menos favorable en pacientes de raza negra y en pacientes latinos, con mayor incidencia de complicaciones, una peor evolución y menor respuesta al tratamiento de las mismas.^{17,18,20,21}

Este estudio a pesar de la poca población incluida concluye de igual manera lo ya descrito en otros estudios (Estudio RESTORE¹⁶, RESOLVE, RISE/RIDE¹⁴), que el ranibizumab es efectivo para disminuir el grosor macular central y mejorar la visión en pacientes latinos, ya se en terapia simple o combinada con selectivo macular.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984; 91: 1464-74.
2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group. ETDRS Report nº 9. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1991; 98: 766-95.
3. West K, Erdreich L, Stober J. A detailed study of risk factors for retinopathy and nephropathy in diabetic patients. *Diabetes* 1980; 29: 501-8.
- 4 Otani T, Kishi S, Maruyama S. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 688-93.
- 5 . García-Campos J, Figueroa-Ortiz LC. Patogenia del edema macular diabético. El edema macular del diabético. Editorial Glosa 2009; 27-44.
6. Brown J, Solon S, Bresler S. Detection of diabetic foveal edema: contact lens biomicroscopy compared with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 33-5.
7. Kim B, Smith S, Kaiser P. Optical coherence tomography patterns of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 405-12
8. Giovannini A, Amato G, Mariotti C, Rippa A. Diabetic maculopathy induced by vitreo-macular traction: evaluation by optical coherence tomography. *Doc Ophthalmol* 1999; 97: 361-6
9. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984; 91: 1464-74.
10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group. ETDRS Report nº 9. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1991; 98: 766-95.
11. Kim B, Smith S, Kaiser P. Optical coherence tomography patterns of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 405-12.

12. Kichi S, Demaria C, Shimizu K. Vitreous cortex remnants at the fovea after vitreous detachments. *Int Ophthalmol* 1986; 9: 253-60
13. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, Sutter F, Simader C, Burian G, Gerstner O, Weichselberger A; RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011 Apr;118(4):615-25. doi: 10.1016/j.ophtha.2011.01.031.
14. David Lozano Rechy, Guía para el manejo del Edema Macular Diabético en México, 2012.
15. Elman M, Bressler N, Qin H, Beck R, Ferris F, Friedman S, et al. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011; 118: 609-14
16. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2010; 117: 2146-51.
17. Rohit Varma, MD, MPH,^{1,2} Farzana Choudhury, MBBS, MS,² Ronald Klein, MD, MPH,³ Jessica Chung, PhD, MPH,² Mina Torres, MS,^{1,2} Stanley P. Azen, PhD,^{1,2} and the Los Angeles Latino Eye Study Group FOUR-YEAR INCIDENCE AND PROGRESSION OF DIABETIC RETINOPATHY AND MACULAR EDEMA: THE LOS ANGELES LATINO EYE STUDY *Am J Ophthalmol*. 2010 May; 149(5): 752–61.e1-3.
18. Harris MI, Klein R, Cowie CC, Rowland M, Byrd-Holt DD. Is the risk of diabetic retinopathy greater in non-Hispanic blacks and Mexican Americans than in non-Hispanic whites with type 2 diabetes? A U.S. population study. *Diabetes Care*. 1998;21(8):1230–1235.
19. Emanuele N, Sacks J, Klein R, et al. Ethnicity, race, and baseline retinopathy correlates in the Veterans Affairs Diabetes Trial. *Diabetes Care*. 2005;28(8):1954–1958.

- 20 Harris MI. Epidemiological correlates of NIDDM in Hispanics, whites and blacks in the U.S. population. *Diabetes Care*. 1991;14:639–48.
21. Cotter SA, Varma R, Ying-Lai M, et al. Los Angeles Latino Eye Study Group. Causes of low vision and blindness in adult Latinos: the Los Angeles Latino Eye Study. *Ophthalmology*. 2006;113:1574–82
22. Dharma S, D’Amico D. HLA antigens and the development of diabetic retinopathy. *Int Ophthalmol Clin* 1993; 33: 93-9.
23. Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM, Haller JA, Quinlan E, Sung J, et al. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006; 142: 961-9.
24. Table reprinted from Wilkinson et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003; 110: 1677-1682, Copyright 2003, with permission from Elsevier.
25. Royal College of Ophthalmology. *Diabetic Retinopathy Guidelines*. 2005.
26. Elman M, Bressler N, Qin H, Beck R, Ferris F, Friedman S, et al. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011; 118: 609-14.
27. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang G, Massin P, Schlingemann R, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011; 118: 615-25
- 28 Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2010; 117: 2146-51