



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO DE OFTALMOLOGÍA F.A.P. “CONDE DE VALENCIANA”**

**ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGÍA**

**RECURENCIA DE HEMORRAGIA VÍTREA SECUNDARIA A  
RETINOPATÍA DIABÉTICA EN PACIENTES MEXICANOS TRATADOS  
CON BEVACIZUMAB INTRAVÍTREO INTRAOPERATORIO**

**AUTOR:**

Alejandra Nieto Jordán

**COORDINADOR:**

Federico Graue Wiechers

**JURADO DE TESIS:**

Miguel Pedroza Seres

Antonio Lopez Bolaños

Rodrigo Matsui Serrano

Ciudad de México

Agosto del 2018



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## ÍNDICE:

1. Portada.....	1
2. Índice.....	2
3. Introducción.....	3
4. Planteamiento del problema.....	8
5. Justificación.....	10
6. Hipótesis.....	11
7. Objetivos.....	12
-Objetivo General	
-Objetivos Secundarios	
8. Diseño del estudio.....	13
9. Materiales y Métodos.....	14
-Criterios de inclusión	
-Criterios de exclusión	
-Criterios de eliminación	
-Tamaño de la muestra	
-VARIABLES estudiadas	
-Análisis estadístico	
10. Resultados.....	17
11. Tablas .....	18
12. Discusión y Conclusiones.....	21
13. Bibliografía.....	24

## 2. INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus tipo 2 se considera un problema de salud pública mundial; el sobrepeso y la obesidad son los factores de riesgo más importantes asociados con inactividad física y alimentación inadecuada. <sup>1</sup> En el mundo existen 170 millones de personas afectadas por diabetes mellitus que se duplicarán para el 2030. <sup>2</sup> Para ese año, en América Latina se calcula un incremento de 148% de los pacientes con diabetes. En México se estima que de 6.8 millones de afectados se pasará a 11.9 millones, con un incremento de 175%. <sup>3</sup> El número de casos nuevos de diabetes en niños y adolescentes mexicanos se triplicó entre 1990 y 2007, particularmente entre los mayores de 25 años; el grupo más afectado fue el de 15 a 19 años a partir del año 2000 y el número de casos en 2007 se multiplicó casi por cinco: pasó de 411 a 1770 casos.<sup>4</sup> En la población derechohabiente del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), la prevalencia de diabetes mellitus fue de 10.5 % durante el 2010. En la consulta de especialidades ocupó el quinto lugar. La diabetes mellitus es la primera causa de muerte nacional y la tasa de mortalidad crece 3 % cada año. <sup>5, 6</sup> En el IMSS, entre 2004 y 2010 fue la primera causa de muerte, con 21 096 defunciones en 2011. Los dictámenes de invalidez por este padecimiento constituyen 12.9 % del total, con una relación hombre mujer de 8 a 1 (83 y 17 %).

### El costo de la diabetes

Los costos directos e indirectos del tratamiento de la diabetes son elevados. Con una estimación de los casos esperados de diabetes en 2010, investigadores del Instituto nacional de Salud Pública encontraron que los mayores costos directos corresponden a medicamentos (\$133 143 734), seguido de los costos por complicaciones (\$39937 331). Los mayores costos directos los realizan los propios usuarios (gastos de bolsillo), seguido por instituciones de seguridad social.

Con respecto a los costos directos, el mayor costo lo tiene la discapacidad permanente (\$409 205 846), seguida por los costos debido a la mortalidad prematura (\$19 623 029) y por los costos por discapacidad temporal (\$6 372 059). <sup>7</sup>

## Complicaciones micro vasculares

La retinopatía diabética es una causa importante de ceguera; es frecuente que se presente a los 10 o 15 años del curso de la enfermedad, aproximadamente 2 % de los pacientes pierden por completo la visión y 10% sufren un deterioro grave de la visión. En nuestro país, de acuerdo con datos de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012, el 47.6% de los pacientes con diabetes refirieron visión disminuida, 13.9% daño en retina y 6.6% pérdida de visión.<sup>8</sup>

La retinopatía diabética se refiere a los cambios retinianos que ocurren en pacientes con diabetes mellitus. Estos cambios afectan a los pericitos de pequeños vasos sanguíneos de la retina y pueden conducir a la pérdida de la visión a través de varias vías diferentes.

Los factores de riesgo están bien identificados; como los altos niveles de glucosa de forma persistente, nefropatía o presión arterial no controlados se asocian con un mayor riesgo.

Las causas más comunes de pérdida de visión en pacientes con retinopatía diabética (RD) son edema macular, hemorragia vítrea (HV) y desprendimiento de retina traccional (DRT). En RD, los mediadores angiogénicos como el factor de crecimiento similar a la insulina-1, la eritropoyetina, el factor de crecimiento fibroblástico y el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) se liberan secundariamente a la isquemia retiniana y conducen a la formación de estructuras neovasculares en la retina la HV que surge debido a estas estructuras neovasculares es una condición clínica importante que previene la panfotocoagulación en retina, el estándar de oro en el tratamiento proliferativo.<sup>9,10,11,12</sup> La mitad de los pacientes quienes no reciben tratamiento oportuno desarrollan una pérdida grave de la visión en 5 años.<sup>13</sup>

El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) se considera el factor primario involucrado en la neovascularización en retinopatía diabética proliferativa RDP.<sup>14</sup> En la base de la fisiopatología de la RDP se destaca la angiogénesis. Se han reportado niveles elevados de VEGF en el humor vítreo y en los tejidos fibrovasculares de los ojos con RDP.<sup>15,16</sup> VEGF activa dos receptores de tirosin quinasa, VEGFR-1 y VEGFR-2. Estos receptores regulan la angiogénesis fisiológica y patológica.

VEGFR-2 se expresa principalmente en las células endoteliales vasculares.<sup>17</sup> La activación de VEGFR-2 estimula la proliferación, la

migración y la supervivencia de las células endoteliales, así como la angiogénesis y la permeabilidad microvascular como en la RDP.<sup>17</sup>

Hasta hace pocos años, la panfotocoagulación retiniana era la primera y única elección para tratar RDP con características de alto riesgo, el Estudio de Retinopatía Diabética mostró una disminución del 450% en la tasa de pérdida de visión severa cuando se ejecutó PFC. Cuando los nuevos vasos responden retrocediendo dentro de los primeros 3 meses después del tratamiento, el resultado visual tiende a ser excelente.<sup>18</sup>

Aunque demostró ser beneficioso, la PFC tenía sus propias complicaciones, como dolor durante el tratamiento, pérdida de la visión periférica, nictalopia, empeoramiento del edema macular, hemorragia vítrea y dificultad para tratar los ojos con hemorragia vítrea y catarata avanzada. Las complicaciones trajeron la necesidad de nuevas modalidades para tratar la RDP, como anti-VEGF.<sup>18</sup>

Otros efectos secundarios oculares graves, que son efectos secundarios generales de la inyección intravítrea de anti-VEGF en general, incluyen endoftalmitis (rango en la literatura 0.019-0.09%).<sup>36</sup> En estudios como MARINA y CATT en pacientes con DMAE la tasa de endoftalmitis por inyección fue de 0.05 y 0.7-1.2%, respectivamente. Riesgo de endoftalmitis de 0.05% -1.2% por inyección: nivel de evidencia II.<sup>36</sup>

## Medicamentos Anti VEGF (Tabla 1)

1. **Bevacizumab** (Avastin, Genentech, San Francisco, California, EE. UU.) Es un anticuerpo monoclonal humanizado anti-VEGF de longitud completa, aprobado por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE. UU. Para el tratamiento del cáncer colorrectal.<sup>19</sup> Es una molécula de gran tamaño molecular (peso molecular:148 kDa) y tiene dos veces la vida media de ranibizumab.

2. **Ranibizumab** (Lucentis, Genentech USA, Inc., San Francisco, California, EE. UU. / Novartis Ophthalmics, Basilea, Suiza). Posee sólo una fracción Fab y no posee porción Fc, por lo que no produce reacción inmune en los receptores Fc de los linfocitos ni del complemento y reduce la salida a la circulación sistémica activo contra todas las isoformas de VEGF-A. Carece del dominio Fc y tiene una vida media más corta que otros agentes anti-VEGF. Lucentis actualmente con licencia (aprobado por la FDA) como agente intravítreo para el tratamiento de la degeneración macular húmeda relacionada con la edad.<sup>19</sup>

3. **Aflibercept** (Regeneron, Tarrytown, NY, EE. UU.) Con nombre comercial Eylea (también conocido como VEGF Trap-Eye), es una proteína de fusión recombinante que comprende dominios de receptores de VEGF humanos 1 y 2. Aflibercept se unió a VEGF con una afinidad mayor que la de bevacizumab o ranibizumab. La FDA aprobó aflibercept como terapia para la DMAE neovascular en 2011. <sup>19</sup>

Tabla 1

Medicamentos Anti VEGF			
<b>Anti VEGF</b>	Bevacizumab	Ranibizumab	Aflibercept
<b>Nombre Comercial</b>	AVASTIN	LUCENTIS	EYLEA
<b>Laboratorio</b>	Genentech	Genentech	Regeneron
<b>Peso Molecular</b>	149 kDa	48kDa	97-115 kDa
<b>Sitios Receptores</b>	Anti VEGF-A	Anti VEGF-A	Anti VEGF A - B y PIGF (factor de crecimiento placentario).

El tiempo promedio hasta la recurrencia de la neovascularización retiniana después del tratamiento con anti-VEGF varía de 1 semana a 3 meses. <sup>35</sup> La persistencia del efecto del tratamiento 6 meses después de la inyección parece ser un punto final promedio estándar para evaluar la efectividad de los tratamientos anti-VEGF. Desafortunadamente, muy pocos de los estudios incluyeron un seguimiento de 6 meses.

Como tratamiento adyuvante quirúrgico preoperatorio el Bevacizumab se ha sugerido para reducir el sangrado intraoperatorio y postoperatorio cuando se usa antes de la vitrectomía desde 5 a 7 días previos a la vitrectomía y han mostrado que la complicación en el procedimiento quirúrgico ( registrando tiempos operatorios, número de intercambios de instrumentos, número y la gravedad de las hemorragias intraoperatorias, las técnicas de disección y los desgarros retinianos intraoperatorios) se redujeron en el grupo de bevacizumab. <sup>37,38,39</sup>

En la revisión de Cochrane sobre anti-VEGF para la prevención de hemorragia vítrea post vitrectomía para RDP, los resultados sugieren que la tasa de hemorragia vítrea temprano (3 semanas) se reduce después de administración de bevacizumab pre operatoria, y la agudeza visual mejor corregida fue mejorado 6 meses después de la cirugía.<sup>40</sup> Los datos fueron no concluyente sobre el beneficio de bevacizumab intravítreo en la revisión de vitrectomía después de 6 meses. En cuanto al efecto adverso, encontraron un pequeño riesgo de desprendimiento de retina traccional y aumento de isquemia macular.

Los Anti-VEGF son beneficiosos en casos en los que existe dificultad para realizar PFC (como hemorragia vítrea y catarata densa) o cuando la PFC ha fallado en prevenir la progresión de RDP.

Por ahora, las indicaciones existentes para el uso de anti-VEGF incluyen los siguientes escenarios:

- 1.- Antes de la vitrectomía (no más de 1 semana) debido a hemorragia vítrea.
- 2.- Neovascularización del segmento anterior, preferiblemente en aquellos con un ángulo abierto.
- 3.- Edema macular diabético.

Existen pocos estudios con el uso de Anti-VEGF intra vítreos intra operatorios por lo que no se ha sido evaluada su eficacia.

### **3. Planteamiento del problema**

La hemorragia vítrea secundaria a retinopatía diabética proliferativa es una causa frecuente de baja visual y discapacidad en nuestra sociedad, la falta de conciencia, educación por parte de nuestros pacientes, retraso en la atención por falta de información así como la gran demanda en hospitales de referencia puede retrasar el tratamiento quirúrgico, que puede resultar de forma negativa el pronóstico visual de nuestros pacientes, muchos de ellos en edad laboral productiva.

El tratamiento estandarizado hoy en día para la hemorragia vítrea que no mejora con medidas posiciones y vigilancia en un corto plazo (semanas) es la vitrectomía vía pars plana con o sin facoemulsificación, existen reportes de tasas de re sangrado en menos de 6 meses hasta en un 30% de los casos, que requiere nueva intervención quirúrgica, aumentando el riesgo de complicaciones relacionadas a un nuevo procedimiento y aumento considerable del gasto económico, consideramos importante observar el resultado de nuestros pacientes tratados con anti factor de crecimiento endotelial (anti VEGF) durante la cirugía para evitar re sangrado.

#### **4.- PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:**

¿ Qué resultados se pueden observar a 6 meses de seguimiento con el uso de anti VEGF intra operatorios intravítreos en pacientes con hemorragia vítrea secundario a retinopatía diabética proliferativa?

## **5.JUSTIFICACIÓN:**

Es de particular importancia describir y/o conocer el papel que desarrollan los anti VEGF en un padecimiento tan frecuente e incapacitante como es la hemorragia vítrea secundario a retinopatía diabética.

Hasta la fecha no se ha descrito algún tratamiento estandarizado que disminuya el riesgo de re sangrado, posterior a la vitrectomía en caso de existir alguna relación en la disminución de la tasa de re sangrado permitirá utilizar un tratamiento ya bien conocido con una aplicación de forma rutinaria durante la cirugía que permitan mejorar el pronóstico y calidad de vida de estos pacientes.

## **6. HIPÓTESIS:**

Si el uso de anti VEGF reduce el riesgo de re sangrado en casos de hemorragia vítrea secundario a retinopatía diabética proliferativa a 6 meses de seguimiento, entonces se podría implementar de forma rutinaria intra operatoria para disminuir la frecuencia de re sangrado.

## **7. OBJETIVOS:**

### Objetivo General:

Evaluar la recurrencia de hemorragia vítrea (HV) secundaria a retinopatía diabética en pacientes mexicanos tratados con Bevacizumab intravítreo (BIV) intraoperatorio (IO).

### Objetivos secundarios:

Evaluar la agudeza visual a 6 meses posterior a intervención quirúrgica.

Valorar variables pre operatorias como probables factores de riesgo de re sangrado.

Comparar si existe diferencia con la técnica quirúrgica empleada en pacientes sometidos a facoemulsificación más vitrectomía o sólo vitrectomía.

## **8.- DISEÑO DEL ESTUDIO:**

Estudio de cohorte retrospectivo y comparativo, realizado en el servicio de retina del Instituto de Oftalmología Conde de Valenciana, Ciudad de México.

## 9. MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron 85 ojos de 82 pacientes diagnosticados con diabetes mellitus (DM) tipo 1 y 2, HV secundaria a retinopatía diabética (DR). Analizamos los expedientes clínicos de pacientes que habían sido tratados de enero a junio de 2017, con un seguimiento de 6 meses después del tratamiento quirúrgico.

### Criterios de inclusión:

- Hemorragia vítrea secundario a retinopatía diabética.
- Sin tratamiento previo con anti VEGF.

### Criterios de exclusión:

- Pérdida de seguimiento.
- Glaucoma neovascular.
- Desprendimiento de retina traccional sugerente por ecografía modo B.

### Criterios de eliminación:

- Pacientes con complicaciones transoperatorias o durante el periodo de seguimiento.

En nuestro estudio resultaron; 51 mujeres y 34 hombres, 47 ojos derechos y 38 ojos izquierdos.

La hemorragia recurrente se definió como el desarrollo de una hemorragia después de la resolución completa de la hemorragia previa y el aclaramiento del fondo.

## Técnica de inyección

Las inyecciones BIV (1.25 mg/0.05 ml) se realizaron en condiciones estériles bajo anestesia tópica, en el vítreo en el cuadrante temporal superior a 3.5 mm posterior al limbo. Se aplicó terapia antibiótica tópica (gotas oftálmicas de ciprofloxacino, 4 veces al día) durante 1 semana después de la inyección.

## Técnica quirúrgica

Se recomendó la vitrectomía para ojos que no mostraron aclaramiento de hemorragia dentro de los primeros 3 meses. La vitrectomía pars plana estándar de calibre 23 se realizó con anestesia retrobulbar y sedación. Se colocó un trócar en el cuadrante inferotemporal para infusión. Se colocaron trocares adicionales en los cuadrantes superotemporal y superonasal. Después de limpiar los medios de hemorragia por vitrectomía central, la hialoides posterior se eliminó mediante succión si todavía estaba adherida. El taponamiento en la mayoría de los casos fue con aire, se aplicó gas o silicon a preferencia del cirujano en los casos que desarrollaron hemorragia intraoperatoria y retinotomías. Después de retirar los trócares, se evaluaron las entradas esclerales en busca de fugas y se suturaron las incisiones con fugas.

Las cirugías fueron realizadas por cuatro cirujanos expertos en retina y vítreo. Los pacientes fueron valorados a las 24 horas, semanas 1-2, y 1, 3, 6 meses posteriores a la cirugía, valorando agudeza visual y exploración oftalmológica completa bajo dilatación farmacológica.

Los pacientes se dividieron en cuatro grupos: grupo uno; 28 ojos tratados con facoemulsificación (Faco) y vitrectomía pars plana calibre 23 (VPP), grupo 2; 22 ojos tratados con VPP, facoemulsificación y BIV IO (Bevacizumab 1.25 mg en 0.05 mL), el tercer grupo; 20 ojos tratados con VPP, y el cuarto grupo; 15 ojos se sometieron a VPP y BIV IO.

Las variables mediadas de forma preparatoria fueron; agudeza visual inicial y final (AV) evaluada por Snellen, se convirtió a unidades de logaritmo de ángulo máximo de resolución (LogMAR) para fines de análisis. El tiempo de evolución de la DM, enfermedades asociadas, insuficiencia renal crónica (IRC), glucosa preoperatoria, nitrógeno ureico, creatinina, HV recurrente, presencia de edema macular (EM) y antecedentes de panfotocoagulación (PFC), el láser se aplicó durante cirugía a todos los pacientes.

### Análisis estadístico

El software de SPSS versión 20.0 (SPSS, Chicago, IL, EE. UU.) Se utilizó en el análisis estadístico de todos los datos. Las variables numéricas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar. Las variables categóricas se expresan como frecuencia y porcentaje (%). Los valores  $P < 0.05$  se consideraron significativos.

### Consideraciones éticas

El estudio fue aprobado por el comité de ética, y de acuerdo con la Declaración de Helsinki, todos los pacientes fueron informados sobre los procedimientos quirúrgicos y el período postoperatorio, y se obtuvieron formularios de consentimiento informado por escrito de todos los participantes.

## 10. RESULTADOS:

Se evaluaron 85 ojos con presencia de HV secundaria a retinopatía diabética. Se incluyeron 34 hombres y 51 mujeres, con una edad promedio de 55.4 años  $\pm$  5 años, resultando en 47 ojos derechos y 38 ojos izquierdos. El tiempo promedio de evolución de la DM fue de 15.3 años  $\pm$  4.2 años. La AV inicial en todos los pacientes estaba en el rango de movimiento de manos a cuenta dedos. La glucemia promedio antes de la cirugía fue de 260  $\pm$  75 mg/dl. El nitrógeno ureico promedio fue de 58  $\pm$  7mg/dl, con un nivel de creatinina promedio de 1.6  $\pm$  4mg/dl. La presencia de Hipertensión Arterial Sistémica estaba presente en el 71% (61 pacientes), la IRC estaba presente en el 45% (39 pacientes).

El primer grupo tuvo recurrencia de HV en 6 ojos (21%), con un tiempo promedio de 3.1 meses, el segundo grupo tuvo recurrencia de VH en un ojo (4%) a los 4.6 meses, el tercer grupo tuvo recurrencia de VH en 5 ojos (25%) en un promedio de 2.3 meses, y el cuarto grupo no tuvo recurrencia de VH a los 6 meses de seguimiento. Al comparar los pacientes que recibieron IO IVB con los que no recibieron la prueba exacta de Fisher, se obtuvo un P = 0.0102, con un OR de 0.09 (IC del 95%: 0.0115 a 0.7614). Al comparar pacientes que fueron tratados con facoemulsificación y vitrectomía pars plana contra pacientes tratados solo con vitrectomía pars plana, se observó OR 0.9 (IC del 95%: 0.283 a 3.371 P = 0.9703). La AV final final del grupo 1 fue 20/80 (0.60), grupo 2; 20/40 (0.30), grupo 3; 20/160 (0.90) y grupo 4; 20/50 (0.40). La presencia de EM se encontró en 16 ojos (18%).

Ningún paciente presentó alguna complicación sistémica por uso de Anti-VEGF.

## 11. Tablas

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes.			
Número de ojos	Derecho	Izquierdo	Total
	47	38	85
Género	Mujeres = 51		Hombres = 34
Edad, media± desviación estándar	55.4 ± 5 años		
Promedio del tiempo de evolución de DM	15.3 ± 4.2 años		

**Tabla 2. Características y hallazgos pre operatorios.**

	<b>Grupo 1 n= 28</b>	<b>Grupo 2 n= 22</b>	<b>Grupo 3 n= 20</b>	<b>Grupo 4 n= 15</b>	
<b>Promedio de glucemia</b>	260 ± 75mg/dl	243 ± 71mg/dl	254 ± 73mg/dl	262 ± 76mg/dl	P=0.089
<b>Promedio de creatinina</b>	1.4 ± 4mg/dl	1.3 ± 3mg/dl	1.5± 5mg/dl	1.3 ± 3mg/dl	P=0.091
<b>Promedio de urea</b>	49 ± 6mg/dl	50 ± 7mg/dl	48 ± 5mg/dl	52± 7mg/dl	P=0.076
<b>Presencia de Hipertensión arterial sistémica (%)</b>	20 ( 71%)	18 ( 81%)	17 ( 85%)	11 ( 73%)	P=0.081
<b>Presencia de IRC</b>	13 (46%)	10 (45%)	9 (45%)	8 (53%)	P=0.068
<b>Historia de PFC</b>	24 (85%)	17 (77%)	16 (80%)	12 (80%)	P=0.073
<b>Presencia de Edema Macular</b>	5 (17%)	4 (18%)	4 (20%)	3 (20%)	P=0.067

BIV IO (Bevacizumab intravítreo intra operatorio), IRC (insuficiencia renal crónica), PFC (panfotocoagulación retiniana).

**Tabla 3. Características de los 4 grupos tratados.**

	<b>BIV IO (+)</b> ( n = 37)		<b>BIV IO (-)</b> ( n = 48)		*P=0.0102	
	<b>Faco + VPP</b> (n= 50)		<b>VPP</b> (n= 35)		P = 0.9703	
<b>Tamponade</b>		<b>Gas</b> (n= 25) 29%	<b>Silicón</b> (n= 20) 23%	<b>Aire</b> (n= 40) 47%	P=0.732	
	<b>Número de ojos ( n= )</b>	<b>Procedimiento realizado</b>	<b>BIV IO</b>	<b>Recurrencia de HV (%)</b>	<b>Tiempo promedio en meses</b>	<b>AV final en LogMar</b>
<b>Grupo 1</b>	28	Faco + VPP	-	6 ojos (21%)	3.1	0.60
<b>Grupo 2</b>	22	Faco + VPP+ BIV IO	+	1 ojo (4%)	4.6	0.30
<b>Grupo 3</b>	20	VPP	-	5 ojos (25%)	2.3	0.90
<b>Grupo 4</b>	15	VPP + BIV IO	+	No hubo recurrencia de re sangrado a 6 meses de seguimiento		0.40
Faco (facoemulsificación) VPP (vitrectomía pars plana)						

## 12. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES:

El factor inducido por hipoxia retiniana aumenta la expresión de factores angiogénicos como VEGF, factor de crecimiento insulínico tipo 1 y eritropoyetina<sup>10,11,12</sup> lo que lleva a la formación de nuevos vasos y estructuras fibrovasculares. La contracción del componente fibroso puede aumentar la tendencia de las estructuras neovasculares a sangrar y, en casos avanzados, conducir a un desprendimiento de retina traccional. La panfotocoagulación retiniana actualmente se acepta como el estándar de oro en el tratamiento de la retinopatía diabética.<sup>18,19</sup> Sin embargo, la terapia de fotocoagulación puede no ser posible en ojos con opacidad intravítrea como hemorragia vítrea. Esta condición conduce a la progresión del tejido neovascular y puede dar como resultado hemorragia vítrea persistente, recurrente o desarrollar desprendimiento de retina traccional. Actualmente, en pacientes cuya hemorragia no desaparece está indicado realizar vitrectomía.

En los últimos años, se han usado agentes anti-VEGF intravítreos en el tratamiento del edema macular diabético, la hemorragia vítrea, la neovascularización activa.<sup>14,17,20,21,22,23, 24</sup>

Los Anti-VEGF previenen la formación de nueva vasculatura actuando directamente al VEGF, pero la reducción de la isquemia retiniana no se encuentra entre sus funciones. Se ha informado que la eficacia de los agentes anti-VEGF es transitoria cuando se usan solos para tratar la RDP, y que los resultados efectivos a largo plazo solo pueden alcanzarse cuando se usan estos fármacos además de panfotocoagulación retiniana<sup>25</sup> Con el presente estudio, nuestro objetivo fue evaluar los efectos de la BIV en la recidiva de hemorragia vítrea, su posible aplicación durante la cirugía y los resultados finales de AV en pacientes diabéticos con HV. Nuestros resultados indican que la terapia BIV intra operatorio reduce significativamente la frecuencia de re sangrado. Huang et al.<sup>26</sup> encontraron que el tratamiento con bevacizumab reducía tanto el tiempo de eliminación como la tasa de cirugía en pacientes con HV. En un estudio de la Red de Investigación Clínica de Retinopatía Diabética (DRCRnet), los investigadores aplicaron ranibizumab intravítreo a 125 ojos y solución salina intravítrea a 136 ojos de pacientes diabéticos con HV, a las 16 semanas después de la inyección, los ojos inyectados con ranibizumab mostraron una mayor mejoría en AV, menor tasa de hemorragia recurrente en comparación con el grupo inyectado con solución salina.<sup>27</sup>

Se sabe que los fármacos intravítreos anti-VEGF tienen una vida media de 7-10 días en el ojo<sup>28,29</sup> y su eficacia clínica es tan corta como de 4

semanas <sup>29,30</sup>. Los agentes anti-VEGF bloquean la formación de nuevos vasos y también inducen la regresión de vasos existentes, <sup>25</sup> teóricamente pueden prevenir nuevas hemorragias.

Debido a la vida media corta, se espera que BIV no sea efectivo contra la hemorragia recurrente a largo plazo. La finalización de la fotocoagulación con láser, la terapia de referencia actual para la RDP, sigue siendo importante para la prevención a largo plazo de la hemorragia recidiva <sup>18,19</sup>. En nuestro estudio, las tasas de hemorragia recurrente durante el seguimiento fueron comparables en 4 grupos 21% en el grupo 1, 4% en el grupo 2, 25% en el grupo 3 y ninguna recurrencia en el grupo 4.

El intervalo ideal para inyecciones repetidas de BIV en casos de HV secundario a RDP no se ha establecido claramente. Huang et al.<sup>26</sup> aplicaron una segunda inyección en ojos que no mostraban signos de hemorragia, 4-6 semanas después de la primera inyección. Aunque el intervalo de inyección no pudo estandarizarse por ser un estudio retrospectivo de nuestro estudio, las inyecciones repetidas de BIV se administraron a los ojos en los que se encontró edema macular como hallazgo intra operatorio. Se necesitan estudios prospectivos y controlados para determinar la eficacia y la frecuencia de las inyecciones repetidas para el tratamiento de la HV asociada a la RDP. Huang et al.<sup>26</sup> encontraron que los ojos inyectados con BIV y los que no se inyectaron mostraron mejoras similares en la AV en pacientes con VH asociada a RDP seguidos durante al menos 12 meses. DRCR net informó que la AV mejoró más en el grupo de ranibizumab inyectado a corto plazo, pero no encontró diferencias entre los dos grupos a largo plazo.<sup>31</sup> De manera similar, en nuestra serie de casos observamos resultados comparables en la mejoría de la AV y los niveles finales de AV entre los cuatro grupos. Se ha demostrado en estudios previos que la pérdida de AV secundaria a PDP se atenúa cuando se aplica terapia anti-VEGF en combinación con panfocoagulación retiniana en pacientes diabéticos <sup>32,33,34</sup>.

## Conclusiones

El uso de BIV IO durante vitrectomía y facoemulsificación o sólo vitrectomía por HV secundaria a RD disminuyó el riesgo de presentar recurrencia de HV después de 6 meses de la intervención. La mejoría de la AV en pacientes tratados con BIV IO se justifica por la menor recurrencia de HV en 6 meses de seguimiento. No se encontraron diferencias significativas en los pacientes tratados con facoemulsificación, frente a los pacientes tratados solo con vitrectomía pars plana. En el tiempo en que se realizó nuestro estudio no estaba contraindicado el uso de Bevacizumab intravítreo, en caso de hacer un nuevo estudio prospectivo, comparativo o ampliar la muestra se considera utilizar un nuevo agente anti VEGF permitido para uso oftalmológico en nuestro país.

### **13. BIBLIOGRAFIA:**

1. Psaltopoulou T, Ilias I, Alevizaki M. The role of diet and lifestyle in primary, secondary, and tertiary diabetes prevention: a review of meta-analyses. *Rev Diabet Stud.* 2010;7(1):26-35.
2. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care.* 2004;(5):1047-53.
3. Organización Panamericana de la Salud. Estrategia regional y plan de acción para un enfoque integrado. Sobre la prevención y el control de las enfermedades crónicas. Washington, DC: OPS; 2007.
4. Perdigón-Villaseñor G, Fernández-Cantón S. Recent evolution of the behavior of diabetes mellitus in Mexico during childhood and adolescence (1990- 2007). *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2009;66:293-6.
5. Méndez-Durán A, Méndez-Bueno JF, Tapia-Yáñez T, Muñoz-Montes A, Aguilar-Sánchez L. Epidemiología de la insuficiencia renal en México. *Dial Traspl.* 2010;31(1):7-11.
6. Gutiérrez-Trujillo G, Flores-Huerta S, FernándezGárate I, Martínez-Montañez O, Velasco-Murillo V, Fernández-Cantón S, et al. Estrategia de prestación y evaluación de servicios preventivos. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2006;44(Supl 1):S3-S21.
7. Arredondo A, de Icaza E. Financial requirements for the treatment of diabetes in Latin America: implications for the health system and for patients in Mexico. *Diabetología.* 2009;52:1693-5.
8. ÁvilaM. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados nacionales. 2a. ed. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública (MX), 2013.

9. Brown DM<sup>1</sup>, Nguyen QD, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, Schlottmann PG, Rundle AC, Zhang J, Rubio RG, Adamis AP, Ehrlich JS, Hopkins JJ; RIDE and RISE Research Group. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2013 Oct;120(10):2013-22.

10. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, Pasquale LR, Thieme H, Iwamoto MA, Park JE, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1994;331:1480-1487.

11. Sivalingam A, Kenney J, Brown GC, Benson WE, Donoso L. Basic fibroblast growth factor levels in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1990;108:869-872.

12. Meyer-Schwickerath R, Pfeiffer A, Blum WF, Freyberger H, Klein M, Losche C, Rollmann R, Schatz H. Vitreous levels of the insulin-like growth factors I and II, and the insulin-like growth factor binding proteins 2 and 3, increase in neovascular eye disease. Studies in nondiabetic and diabetic subjects. *J Clin Invest*. 1993;92:2620-2625.

13. Chew EY. Major clinical trials of vitreoretinal diseases. In: Regillo CD, Brown GC, Flynn HW, eds. *Vitreoretinal Disease: The Essentials*. New York, Theme Medical Publishers Inc; 1999:667-677.

14. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, Rabena MD, Castellarin AA, Nasir MA, Giust MJ, Wendel R, Patel A. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2006;113:1695.

15. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic

retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994; 331: 1480–1487.

16. Vander JF, Duker JS, Benson WE, Brown GC, McNamara JA, Rosenstein RB. Long-term stability and visual outcome after favourable initial response of proliferative diabetic retinopathy to panretinal photocoagulation. *Ophthalmology* 1991; 98: 1575–1579.

17. Shibuya M. Differential roles of vascular endothelial growth factor receptor-1 and receptor-2 in angiogenesis. *J Biochem Mol Biol* 2006; 39: 469–478.

18. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991;98:766-785.

19. Marshall J. The role of bevacizumab as first-line therapy for colon cancer. *Semin Oncol* 2005; 32(6 Suppl 9): S43–S47.

20. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, Wolf A, Priglinger S, Strauss R, Gandorfer A, Ulbig M, Kampik A. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina*. 2006;26:999- 1005.

21. Ishikawa K, Honda S, Tsukahara Y, Negi A. Preferable use of intravitreal bevacizumab as a pretreatment of vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy. *Eye (Lond)*. 2009;23:108-111.

22. Shih CW, Yang CM, Chen MS, Wang TJ. Intravitreal injection of bevacizumab and gas for diabetic premacular hemorrhage with active fibrovascular proliferation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246:1547-1551.

23. Alakuş MF, Taş M ÖV, İşcan Y, Türkçü FM, Şimşek A, Ünlü MK. Diabetik Maküla Ödeminde İntrovitreale Bevacizumab Etkinliğininin Değerlendirilmesi. *Ret-Vit*. 2012;20:35-40.

24. Yüksel K, Baz Ö, Çelik U, Herdem U, Alagoz C, Özgürhan EB, Yazıcı AT, Demirok A. Diyabetik traksiyonel retina dekolmanlı olgularda 23-gauge pars plana vitrektomi cerrahisi sonuçları. *Journal of Clinical and Experimental Investigations*. 2015;6:27-32.
25. Arevalo JF. Intravitreal bevacizumab as anti-vascular endothelial growth factor in the management of complications of proliferative diabetic retinopathy. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2013;2:20-24.
26. Huang YH, Yeh PT, Chen MS, Yang CH, Yang CM. Intravitreal bevacizumab and panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy associated with vitreous hemorrhage. *Retina*. 2009;29:1134-1140.
27. Diabetic Retinopathy Clinical Research N. Randomized clinical trial evaluating intravitreal ranibizumab or saline for vitreous hemorrhage from proliferative diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131:283-293.
28. Krohne TU, Liu Z, Holz FG, Meyer CH. Intraocular pharmacokinetics of ranibizumab following a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol*. 2012;154:682-686.
29. Stewart MW. Pharmacokinetics, pharmacodynamics and pre-clinical characteristics of ophthalmic drugs that bind VEGF. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2014;7:167-180.
30. Miyake T, Sawada O, Kakinoki M, Sawada T, Kawamura H, Ogasawara K, Ohji M. Pharmacokinetics of bevacizumab and its effect on vascular endothelial growth factor after intravitreal injection of bevacizumab in macaque eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2010;51:1606-1608.
31. Bhavsar AR, Torres K, Glassman AR, Jampol LM, Kinyoun JL, Diabetic Retinopathy Clinical Research N. Evaluation of results 1 year following short-term use of ranibizumab for vitreous hemorrhage due to proliferative diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132:889-890.
32. Filho JA, Messias A, Almeida FP, Ribeiro JA, Costa RA, Scott IU, Jorge R. Panretinal photocoagulation (PRP) versus PRP plus intravitreal

ranibizumab for high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol.* 2011;89:e567-572.

33. Cho WB, Oh SB, Moon JW, Kim HC. Panretinal photocoagulation combined with intravitreal bevacizumab in high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Retina.* 2009;29:516-522.

34. Mason JO, 3rd, Yunker JJ, Vail R, McGwin G, Jr. Intravitreal bevacizumab (Avastin) prevention of panretinal photocoagulation-induced complications in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. *Retina.* 2008;28:1319-1324.

35. Ishikawa K, Honda S, Tsukahara Y, Negi A. Preferable use of intravitreal bevacizumab as a pretreatment of vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy. *Eye (Lond)* 2009; 23: 108–111.

36. Fagan XJ, Al-Qureshi S. Intravitreal injections: a review of the evidence for best practice. *Clin Exp Ophthalmol* 2013; 41: 500–507.

37. Yeh PT, Yang CM, Lin YC, Chen MS, Yang CH. Bevacizumab pretreatment in vitrectomy with silicone oil for severe diabetic retinopathy. *Retina* 2009; 29: 768–774.

38. Ahmadieh H, Shoeibi N, Entezari M, Monshizadeh R. Intravitreal bevacizumab for prevention of early postvitrectomy hemorrhage in diabetic patients: a randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2009; 116: 1943–1948.

39. Krzystolik MG, Filippopoulos T, Ducharme JF, Loewenstein JI. Pegaptanib as an adjunctive treatment for complicated neovascular diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 920–921.

40. Smith JM, Steel DH. Anti-vascular endothelial growth factor for prevention of postoperative vitreous cavity haemorrhage after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (5): CD008214.