



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.

DR. ALEJANDRO BABAYÁN SOSA
PROFESOR TITULAR ANTE LA UNAM

DR. OSCAR BACA LOZADA
PROFESOR ADJUNTO

DRA. ADRIANA SAUCEDO CASTILLO
PROFESOR ADJUNTO / JEFE DE ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN

DR. JAIME LOZANO ALCÁZAR
DIRECTOR MÉDICO

DRA. STEPHANIE VOORDUIN RAMOS
SUBJEFE DE ENSEÑANZA

DRA. ÁNGELES YAHIEL HERNÁNDEZ VÁZQUEZ
ASESOR DE TESIS

M.C ATZIN ROBLES CONTRERAS

ASESOR DE TESIS

Agradecimientos

A Dios por darme la oportunidad de haber tenido una formación como especialista, por permitirme concluir la especialidad en oftalmología, por acompañarme en cada momento de mi vida y por hacer este sueño realidad.

A mi madre Lucina Rossainz Torres, por su amor, cariño, confianza y apoyo incondicional a través de los años, gracias por siempre desear y anhelar lo mejor para mi vida, por sus consejos y palabras que me han llevado a realizar uno de los sueños más grandes de mi vida.

A mi padre Jesús Vidal Gutiérrez Herrera, por su amor, cariño, confianza y enseñanzas que me ayudaron a perseverar cada día para nunca bajar la cabeza y mantenerme siempre en alto ante cualquier circunstancia, y así superar las adversidades.

A mis hermanas Lucy y Doris, gracias por estar siempre orgullosas de mí, impulsándome a superarme día con día.

A mis amigos, quienes han sido una fuente de apoyo e inspiración, y en especial a aquellos con quienes coincidí en este camino, pero que caminaremos juntos en adelante.

Y por último, a mis maestros y profesores, quienes con empeño y dedicación nos han compartido enseñanzas y experiencia.

Gracias.

Contenido

Agradecimientos	3
Índice de figuras	5
Resumen.....	6
Introducción	7
Justificación	10
Pregunta de investigación	11
Hipótesis.....	11
Objetivos	12
Objetivos generales.....	12
Objetivos específicos.....	12
Metodología.....	13
Diseño de estudio:.....	13
Criterios de inclusión:.....	13
Criterios de exclusión:	13
Criterios de eliminación:	14
Metodología.....	14
Variables:.....	15
Resultados	16
Datos demográficos	16
Agudeza visual.....	17
Grosor macular central.....	18
Discusión	22
Conclusión	23
Perspectivas del trabajo	24
Referencias.....	25
Anexos.....	29

Índice de figuras

Figura 1. Comparación de edades.....	16
Figura 2. Cambios de la AV (escala logMar).....	18
Figura 3. Cambios en el GMC (en μm).	19
Figura 4. Cambios en la PIO (en mmHg).....	21

Resumen

Propósito: Existen diferentes estudios en los cuales se ha comprobado que el implante intravítreo de dexametasona es una alternativa eficaz y segura en el tratamiento del EMD que no responde a ranibizumab. Por lo que será de utilidad evaluar las opciones terapéuticas y los resultados visuales de los pacientes tratados con antiangiogénicos e implantes intravítreos de dexametasona.

Metodología: Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, comparativo y analítico. Se incluyeron pacientes con diagnóstico de EMD y se distribuyeron en dos grupos, Grupo A (Tratados con Ranibizumab) y Grupo B (tratados con implante intravítreo de dexametasona). Las variables a analizar fueron AVMC, GMC y PIO. Los datos fueron analizados con una prueba de D'Agostino & Pearson para conocer la distribución de los datos, posteriormente se utilizó una prueba de Kruskal-Wallis para la comparación de los datos, seguido de una prueba U de Mann-Whitney para la comparación de dos grupos en donde un valor de $p < 0.05$ se consideró una diferencia estadísticamente significativa.

Resultados: Se incluyeron 10 ojos (7 ojos fueron tratados con Ranibizumab y 3 fueron tratados con implante intravítreo de dexametasona). Solo en el grupo A se encontró una diferencia estadística a los 6 meses posterior al tratamiento en la AV (l: 20/100, 6m: 20/30; $p=0.003$), esta diferencia no se encontró en los pacientes del grupo B (l: 20/125, 6m: 20/100; $p=0.16$), teniendo una mejoría significativa los del grupo A (6m_A:20/30 6m_B:20/100; $p=0.047$). Con respecto al GMC y la PIO no se encontró una diferencia estadísticamente significativa

Conclusiones: El Ranibizumab y el implante intravítreo de dexametasona mostraron ser tratamientos seguros y con pocas complicaciones para el tratamiento de edema macular diabético.

Introducción

La retinopatía diabética (RD) es la complicación microvascular más común de la diabetes mellitus (DM)[1]. En países desarrollados es la principal causa de ceguera en personas de 20 a 74 años; mientras que en países en vías de desarrollo se encuentran dentro de las tres primeras causas [2]. Existen aproximadamente 93 millones de personas con RD, 17 millones con RD proliferativa, 21 millones con edema macular diabético (EMD), la prevalencia global de EMD es 6,81% (6,74 a 6,89) en personas con RD en todo el mundo [3]. De acuerdo con estudios de la historia natural del EMD, el 24% de los ojos con EMD perderá al menos tres líneas de visión en 3 años. [4].

El EMD es un proceso patológico complejo causado por múltiples factores de crecimiento endotelial vascular que han sido demostrados tanto en estudios preclínicos y clínicos. El EMD es una complicación grave causada principalmente por la hiperglucemia, y representa una de las principales causas de ceguera [5, 6].

La detección temprana y el tratamiento del EMD puede prevenir la pérdida de visión. Actualmente existen intervenciones eficaces para el EMD, los cuales incluyen tratamientos sistémicos, tales como el control de la hiperglucemia, hipertensión arterial, dislipidemias y la nefropatía, así como también tratamientos oftalmológicos como la fotocoagulación con láser, cirugía intraocular y tratamiento farmacológico [6].

El EDM está clínicamente clasificado como difuso, focal o ambos. El EMD se caracteriza por la formación de microaneurismas y fuga a partir de los capilares de la retina e incluso arteriolas [7]. Puede venir también fuga difusa a través del epitelio pigmentado de la retina (EPR) y por insuficiencia coroidea [8]. En este tipo de EMD, la formación de la cavidad macular cistoidea se puede detectar mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) y fluorangiografía (FAG) [9].

La fotocoagulación con láser fue el tratamiento estándar de oro para el EMD. El tratamiento con láser focal demostró reducir el riesgo de pérdida visual moderada en los ojos con EMD clínicamente significativo del 28% al 11% a los 36 meses de seguimiento, en un ensayo clínico prospectivo y aleatorizado a gran escala en los Estados Unidos [10]. La fotocoagulación focal / rejilla se convirtió en un tratamiento estándar para el EMD, aunque la farmacoterapia intravítrea ha ido sustituyendo en gran medida la fotocoagulación [11-12].

La farmacoterapia intravítrea está dividida en 2 grandes grupos: los fármacos que inhiben las acciones del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el grupo de esteroides intravítreos. Los anti-VEGF se han convertido en la terapia de primera línea para el tratamiento de EMD [11]. Los agentes anti-VEGF comúnmente utilizados son bevacizumab, ranibizumab y aflibercept. El bevacizumab (Avastin, Genentech, South San Francisco, CA), es un anticuerpo recombinante humanizado de longitud completa contra todas las isoformas de VEGF-A, es aprobado por la agencia del gobierno de los Estados Unidos de Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para el tratamiento sistémico de cáncer colorrectal y otros cánceres [13]. Se ha informado que el uso de bevacizumab de forma intravítrea tiene eficacia a corto plazo en el tratamiento del EMD en múltiples estudios multicéntricos analíticos [14-15], sin embargo, no está autorizado por la FDA y la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios (COFEPRIS) para el tratamiento de EMD por lo que se dejó de utilizar en México en septiembre de 2017. El ranibizumab (Lucentis, Genentech, South San Francisco, CA), es un fragmento de anticuerpo recombinante humanizado contra todas las isoformas de VEGF-A, fue aprobado por la FDA para el tratamiento intravítreo de degeneración macular relacionada a la edad variedad exudativa [16-17], edema macular secundaria a la oclusión de la vena central de la retina en una dosis de 0,5mg [18-19] y a una dosis de 0,3 mg fue aprobado por la FDA en el tratamiento de EMD después de múltiples estudios multicéntricos analíticos (RESOLVE Study & READ-2 study) [20-21]. Aflibercept es una proteína de fusión recombinante de 115 kDa que está formada por los dominios clave para unión con VEGF de los receptores para

VEGF 1 y 2 fusionados con la región constante (Fc) de la inmunoglobulina humana G1 [22].

El uso de esteroides intravítreos esta representado por el implante biodegradable de liberación prolongada de dexametasona (Ozurdex, Allergan, Irvine, CA), es un implante que proporciona liberación sostenida y localizada de dexametasona en el segmento posterior durante un periodo de hasta 6 meses a medida que la matriz del copolímero del implante se degrada en ácido láctico y ácido glicólico, el cual posteriormente se metaboliza a dióxido de carbono y agua [23, 24]. En 2 ensayos clínicos aleatorios, multicéntricos, controlados de fase III que evaluaron el implante de dexametasona en pacientes con EMD (MEAD) respaldaron la aprobación por la FDA del implante de dexametasona de 0,7 mg para el tratamiento de EMD en paciente adultos [25].

Justificación

La diabetes mellitus representa en México un problema de salud pública de extraordinaria importancia. El EMD es la principal causa de pérdida de visión en pacientes diabéticos.

Se estima que en el año 2010 había en el mundo 285 millones de personas con esta enfermedad, cifra que para el año 2025 será de más de 300 millones, y se espera que el principal incremento ocurra en países subdesarrollados [26].

Existen diferentes estudios en los cuales se ha comprobado que el implante intravítreo de dexametasona es una alternativa eficaz y segura en el tratamiento del EMD que no responde a ranibizumab [27]. Por lo que será de utilidad evaluar las opciones terapéuticas y los resultados visuales de los pacientes tratados con antiangiogénicos e implantes intravítreos de dexametasona.

Pregunta de investigación

¿Los pacientes tratados con el implante intravítreo de dexametasona tienen mejores resultados visuales y un menor grosor macular central que los pacientes tratados con ranibizumab intravítreo cuando el edema macular es persistente?

Hipótesis

Los pacientes tratados con el implante intravítreo de dexametasona tienen mejores resultados visuales y un menor grosor macular central que los pacientes tratados con ranibizumab intravítreo con EMD persistente.

Objetivos

Objetivos generales

Reportar los cambios en la agudeza visual y grosor macular central del implante intravítreo de dexametasona versus el ranibizumab intravítreo en el tratamiento de edema macular diabético persistente.

Objetivos específicos

1. Evaluar la agudeza visual mejor corregida de los pacientes con EMD persistente tratados con ranibizumab intravítreo y con implante intravítreo de dexametasona al inicio, 3 meses y 6 meses.
2. Comparar la agudeza visual en los distintos tiempos de ambos grupos y entre grupos.
3. Evaluar el grosor macular central de los pacientes con EMD persistente tratados con ranibizumab intravítreo y con implante intravítreo de dexametasona al inicio, 3 meses y 6 meses.
4. Comparar el grosor central macular en los distintos tiempos de ambos grupos y entre grupos.
5. Evaluar la presión intraocular como complicación relacionada al ranibizumab intravítreo y al implante intravítreo de dexametasona al inicio, 3 meses y 6 meses.
6. Comparar la presión intraocular como complicación en los distintos tiempos de ambos grupos y entre grupos.

Metodología

Diseño de estudio:

Se realizó un estudio prospectivo, comparativo, analítico. Se evaluó la respuesta terapéutica de dos métodos de tratamiento para el edema macular diabético persistente en el servicio de Retina y Vítreo de la Fundación Hospital Nuestra Señora de la Luz I.A.P. El estudio se llevó a cabo de acuerdo con la Declaración de Helsinki, donde los participantes firmaron un consentimiento informado.

Criterios de inclusión:

1. Edad mayor a 18 años.
2. Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 o 2.
3. Edema macular diabético persistente.
4. Agudeza visual mejor corregida (AVMC) de +0.3 a +1.3 en logaritmo de mínimo ángulo de resolución (LogMAR) equivalente a 20/40 a 20/400 en escala de Snellen.
5. Espesor del grosor macular central mayor a 285 μ m en OCT de dominio espectral (Heidelberg Engineering).
6. Pacientes que no hayan recibido tratamiento macular con láser.
7. Presión intraocular menor a 22mmHg.
8. Autorización con consentimiento informado por escrito.

Criterios de exclusión:

1. Alergia conocida a dexametasona, ranibizumab o agentes utilizados en el estudio.
2. Pérdida de la visión debida a otras causas.
3. Edema macular debido a otras causas.
4. Presión arterial mayor a 180/110.

5. Opacidad de medios (catarata o hemorragia vítrea) que impidan la evaluación del paciente.
6. Historia de insuficiencia renal crónica en diálisis o de trasplante renal.
7. Pacientes que se nieguen a participar en el estudio.
8. Paciente con retinopatía diabética proliferativa con características de alto riesgo.

Criterios de eliminación:

1. Pacientes que no acudan a sus consultas subsecuentes o revisiones.
2. Pacientes que reciban tratamiento láser macular durante el transcurso del estudio.
3. Pacientes que no deseen continuar con el estudio.

Metodología

Con la previa firma del consentimiento informado por escrito. Los pacientes se asignaron a uno de los dos grupos para recibir el tratamiento. Los pacientes fueron asignados por un oftalmólogo adscrito del departamento de Retina y Vítreo de la Fundación Hospital de Nuestra Señora de la Luz.

Para fines de este protocolo se definió el EMD persistente los ojos con grosor central macular (GMC) de dominio espectral mayor a 285 μm con presencia de líquido intraretiniano o subretiniano a pesar de haber recibido 3 dosis de tratamiento con anti-VEGF.

Previo al tratamiento se tomó la agudeza visual mejor corregida (AVMC) según la escala del Estudio para el tratamiento temprano de la retinopatía diabética (ETDRS), la presión intraocular (PIO) se midió usando la tonometría de Goldmann por aplanación, se evaluó la presencia de catarata utilizando la clasificación de Lens Opacities Classification System III (LOCS III). El GMC se midió a partir de imágenes por OCT de dominio espectral (Heidelberg Engineering).

Se inyectó ranibizumab (0,5 mg) o implante de dexametasona (0,7 mg) intravítreo, en condiciones estériles en quirófano.

Los participantes fueron evaluados al día siguiente después de la aplicación de su tratamiento, a los 3 meses y 6 meses, en cada una de estas visitas se realizó una revisión de PIO, biomicroscopía del segmento anterior y exploración de fondo de ojo bajo dilatación. A los 3 y 6 meses se evaluó la AVMC, el GMC con OCT, y se valoró a los pacientes que necesitaban un tratamiento adicional.

Se recopilaron los datos obtenidos en una base de datos en Microsoft Excel. Se realizó una estadística comparativa con ayuda del programa *Graph Pad Prism* v.5.0, comenzando con una prueba de D'Agostino y Pearson para conocer la distribución de datos. Posteriormente se realizó una prueba de Kruskal-Wallis para la comparación de todos los grupos y finalmente se realizó una prueba U de Wilcoxon para la comparación de 2 grupos. En todos los casos un valor de $p < 0.05$ se consideró una diferencia estadísticamente significativa.

Variables:

- Tratamiento utilizado (ranibizumab intravítreo, implante de dexametasona intravítrea).
- Agudeza visual mejor corregida (logaritmo de mínimo ángulo de resolución).
- Grosor macular central en micras.
- Presión intraocular en mmHg.

Resultados

Datos demográficos

Se incluyeron 14 ojos de 13 pacientes de los cuales 4 de ellos fueron eliminados del estudio; para dar un total de 9 pacientes (10 ojos). En el grupo de Ranibizumab (grupo A) se incluyeron 7 ojos y en el grupo del implante de dexametasona intravítreo (grupo B) se incluyeron 3 ojos.

En relación al género 4 pacientes fueron masculinos y 5 femeninos. El rango de edad se encuentra entre 55 y 71 años con un promedio de 63.2 años. El grupo A tenía una edad promedio de 62.4 ± 5.1 años (55-68 años) y el grupo B 65.0 ± 6.6 años (58-71 años) no encontrándose una diferencia significativa entre ambos grupos ($p=0.587$) (Figura 1)

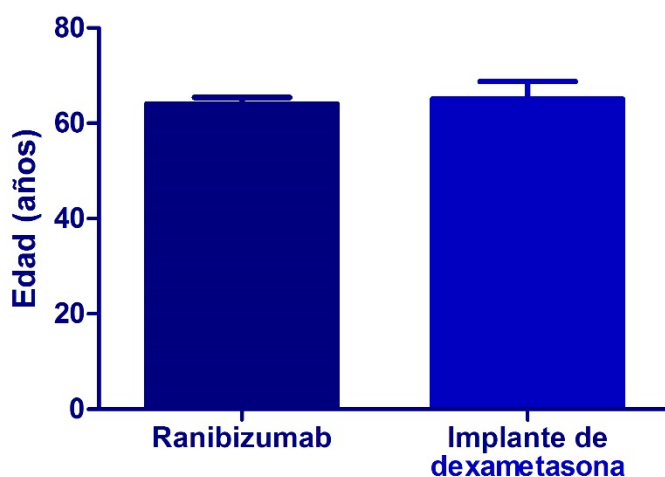


Figura 1. Comparación de edades.

En la gráfica se observa la edad promedio en años de los pacientes del grupo A (Ranibizumab) y del grupo B (Implante intravítreo de dexametasona) sin observarse ningún cambio estadísticamente significativo entre grupos. Se realizó una prueba t de Student no pareada con corrección de Welch en donde un valor de $p < 0.05$ se consideró una diferencia estadísticamente significativa.

Con respecto al número de inyecciones que se requirieron en el transcurso del estudio en el grupo A se colocaron en promedio 3.9 (rango: 3 – 5 inyecciones por ojo) mientras que en el grupo B solo se aplicó 1 inyección.

Agudeza visual

La AVMC inicial en el grupo A se encontró en un rango de 0.3 – 1.3 en escala de LogMAR (20/40 – 20/400) con un promedio de 0.7 (20/100), a los 3 meses del inicio del tratamiento tuvo un promedio de 0.5 (20/60; $p=0.45$) el cual no fue significativo. Después de los 6 meses de haber iniciado el tratamiento se encontró una mejoría con un promedio de 0.2 (20/30 $p=0.003$) por lo cual resulta una $p<0.05$ estadísticamente significativa.

Con respecto al grupo B el rango fue de 0.4 – 1.3 (20/50 – 20/400) con un promedio de 0.8 (20/125), sin embargo no se encontró una mejoría significativa en la AVMC a los 3 meses y a los 6 meses posterior al implante, observándose un promedio a los 3 meses de 0.7 (20/100; $p=0.16$) y a los 6 meses de 0.7 (20/100 $p=0.16$).

Cuando comparamos ambos grupos no se encontró una diferencia significativa a los 3 meses entre ambos tratamientos ($p=0.22$), pero a los 6 meses si se encontró una diferencia significativa entre ambos tratamientos ($p=0.047$) (Figura 2).

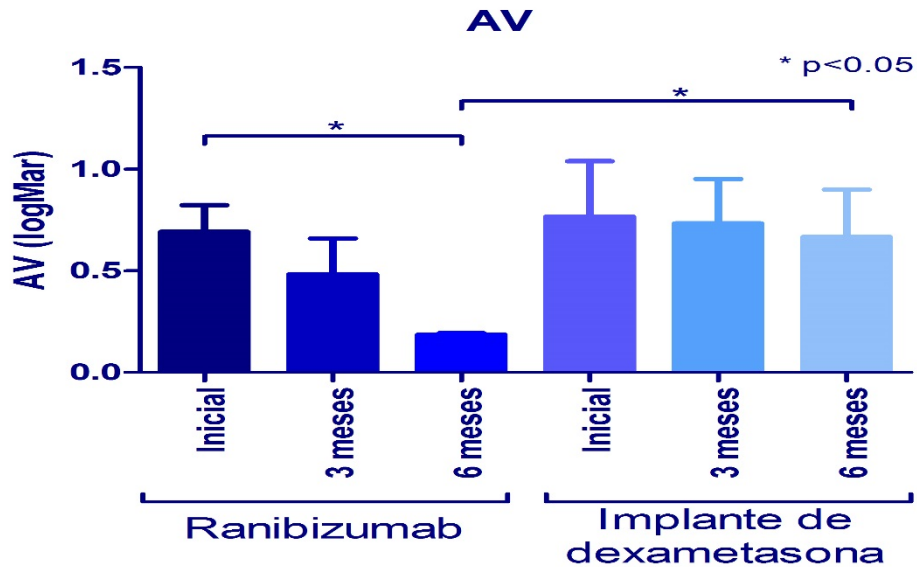


Figura 2. Cambios de la AV (escala logMar).

En la gráfica, se observan los cambios en la AV, demostrando una mejoría a los 6 meses (Grupo A, Ranibizumab) con una $p < 0.05$. No se encontraron diferencias significativas a los distintos tiempos en el Grupo B (Implante intravítreo de dexametasona). Al comparar entre grupos se encontró que el grupo A tuvo una mejoría significativa a los 6 meses comparando con el grupo B ($p < 0.05$). Se realizó una prueba U de Mann Whitney en donde un valor de $p < 0.05$ se consideró una diferencia estadísticamente significativa.

Grosor macular central

Con respecto al GMC en el grupo A se obtuvo un promedio de GMC inicial de $381.7 \pm 52.9 \mu\text{m}$ ($308 - 463 \mu\text{m}$) a los 3 meses se encontró un promedio de $356.8 \pm 42.2 \mu\text{m}$ ($p = 0.2$) y a los 6 meses de $340 \pm 77.06 \mu\text{m}$ ($p = 0.2$) sin mostrar cambios significativos en ambos tiempos.

En el grupo B se observó que el GMC inicial promedio fue de $570 \pm 306 \mu\text{m}$ ($260 - 912 \mu\text{m}$), sin encontrar cambios significativos a los 3 y 6 meses ($301.3 \pm 57.98 \mu\text{m}$) y ($365 \pm 76.27 \mu\text{m}$) ($p = 0.5$).

Al comparar ambos grupos en los distintos tiempos no se encontró ningún cambio estadísticamente significativo (Inicial $p=0.192$; 3 meses $p=0.143$ y 6 meses $p=0.429$) (Figura 3).

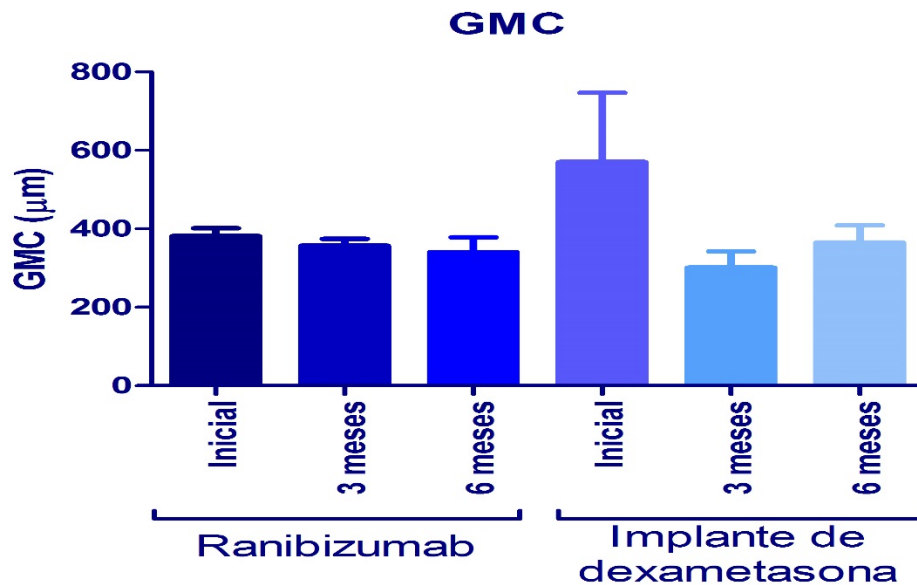


Figura 3. Cambios en el GMC (en μm).

En la gráfica, se observan los cambios en el GMC, sin observarse ningún cambio significativo en los distintos tiempos analizados en ambos grupos, ni tampoco al comparar entre grupos. Se realizó una prueba U de Mann Whitney en donde un valor de $p < 0.05$ se consideró una diferencia estadísticamente significativa.

En relación a las complicaciones en el grupo de ranibizumab 5 pacientes fueron fáquicos sin encontrar cambios o alteraciones en el cristalino durante el seguimiento, mientras que en el grupo de implante de dexametasona solo un paciente era fáquico y no se encontraron cambios durante el seguimiento.

En cuanto a la PIO, en un inicio en el grupo A se encontró un PIO promedio de 15 ± 2.7 mmHg (13 – 21mmHg), la cual a los 3 meses no tuvo un cambio significativo 15.5 ± 2.3 mmHg ($p=0.5$), a los 6 meses se observó un incremento en la PIO sin que este fuera significativo de 18 ± 2.4 mmHg ($p=0.2$).

En el grupo que se le colocó implante de dexametasona, se observó que la PIO inicial promedio fue de 13.7 ± 3.2 mmHg (10 – 16mmHg), sin presentar cambios significativos a los 3 meses 16 ± 2 mmHg ($p=0.25$), y a los 6 meses 14 ± 2 mmHg ($p=0.5$). (Figura 3). Sin embargo, a pesar de no haberse encontrado cambios significativos un paciente en el grupo de implante de dexametasona tuvo incremento en la PIO al mes y a los 2 meses teniendo que utilizar un hipotensor por 2 meses (timolol 5 mg, 2 veces al día) normalizándose a los 3 meses sin tener que seguir usando medicamento hipotensor. No se reportó ninguna otra complicación.

Al comparar ambos grupos en los distintos tiempos no se encontró ningún cambio estadísticamente significativo (Inicial $p=0.453$; 3 meses $p=0.343$ y 6 meses $p=0.054$)

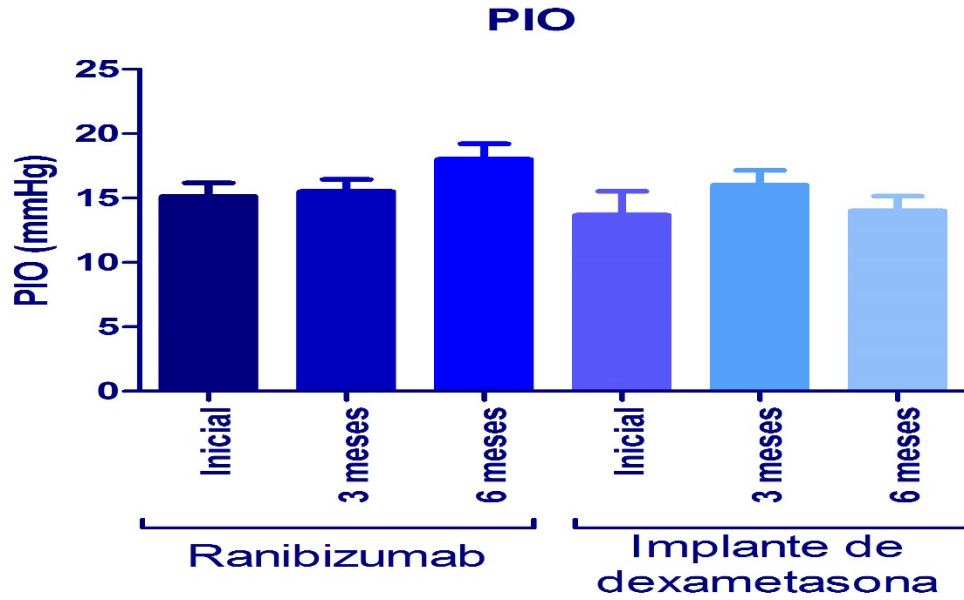


Figura 4. Cambios en la PIO (en mmHg).

En la gráfica, se observan los cambios en la PIO, sin observarse ningún cambio significativo en los distintos tiempos analizados en ambos grupos, ni tampoco al comparar entre grupos. Se realizó una prueba U de Mann Whitney en donde un valor de $p < 0.05$ se consideró una diferencia estadísticamente significativa.

Discusión

El estudio mostró una mejoría significativa en la AVMC en el grupo tratado con ranibizumab a los 6 meses, no así en el grupo de implante de dexametasona. Augustin A. J y colaboradores [28] realizaron un análisis de subgrupos de los resultados del estudio MEAD, reportando una mejoría significativa en resultados visuales en pacientes tratados previamente con láser, anti-VEGF, acetato de triamcinolona o combinación de 2 o más tipos de terapia, el porcentaje de ganancia de más de 15 letras en el subgrupo de los pacientes tratados con anti-VEFG fue del 28% versus 7.7% en el grupo simulado, sin embargo no especifican el tipo de anti-VEGF con el que fueron tratados los pacientes, aunque en nuestro estudio no reportamos el porcentaje de pacientes que mejoraron su AV, sino los cambios de AV. He Ye y colaboradores [29] realizaron un estudio de metaanálisis donde comparan el efecto del implante intravítreo de dexametasona contra anti-VEGF a los 6 y 12 meses, reportando una mejoría visual similar en ambos grupos sin encontrar una diferencia estadísticamente significativa, sin embargo en nuestro estudio a los 6 meses si encontramos está mejoría.

Respecto el GMC no se encontró una disminución significativa a los 3 y 6 meses respecto a la inicial en ambos grupos. He Ye et al. [29] reportaron un disminución en el GCM en el grupo de implante con dexametasona significativa contra el grupo de anti-VEFG a los 6 meses, pero esta superioridad se dejó de observar a los 12 meses de tratamiento, pese a que en nuestro estudio se encontró una disminución mayor a los 3 meses en el grupo de implante intravítreo de dexametasona comparado con el grupo de ranibizumab no se encontró una diferencia significativa como lo reportan He Ye et al. [29]. Sin embargo Dutra Medeiros M y colaboradores [30] estudiaron los resultados del implante intravitreo de dexametasona para el EMD persistente al mes, 3 y 6 meses obteniendo una mejoría estadísticamente significativa contrario a lo que encontramos nosotros, pudiéndose deber a la muestra pequeña de nuestro estudio.

En relación a las complicaciones y efectos adversos ambos grupos demostraron mostrar un perfil de seguridad con pocos efecto adversos, a pesar de

que en el grupo de implante intravítreo de dexametasona 1 paciente tuvo aumento de la PIO la cual se controló con tratamiento hipotensor y se regularizó a los 3 meses sin necesidad de tratamiento tópico. Ye, Ren Xin-jun-Ren y Hu Bo-jie [29] reportan en todos los casos un aumento de la PIO después de la inyección del implante de dexametasona y el anti-VEGF, a pesar de que se encontró un aumento en la PIO en nuestro estudio, esta se mantuvo dentro de rangos <21 mmHg. Boyer David S y colaboradores [25] reportan que un tercio de los implante en cada uno de sus grupos de tratamiento tuvieron un aumento significativo en la PIO, la cual volvió a los niveles de referencia a los 6 meses después de cada inyección, similar a nuestro caso reportado.

Este estudio tiene algunas limitaciones. En particular, el tamaño de la muestra, más aún en el grupo de implante de dexametasona por lo que es difícil llegar a conclusiones sólidas.

Conclusión

- El ranibizumab mostró una tendencia hacia una mejoría significativa en la AVMC a los 6 meses posteriores de tratamiento en comparación con el implante de dexametasona no mostró cambios significativa en la AVMC en el transcurso del estudio.
- El ranibizumab y el implante intravítreo lograron una disminución en el GMC durante el estudio, a pesar de ello, no se encontró una diferencia significativa entre ambos grupos.
- El implante intravítreo de dexametasona y el ranibizumab mostraron ser tratamientos seguros y con pocas complicaciones para el tratamiento del edema macular diabético.

Perspectivas del trabajo

- Ciertamente se espera poder aumentar el número de muestra para ambos grupos, así también poder ampliar el seguimiento a estos pacientes.
- Sería conveniente comparar el ranibizumab con otros tratamientos para el EMD persistente.

Referencias

1. Kollias, A. N., & Ulbig, M. W. (2010). Diabetic retinopathy: early diagnosis and effective treatment. *Deutsches Arzteblatt International*, 107(5), 75.
2. Hayward, L. M., Burden, M. L., Burden, A. C., Blackledge, H., Raymond, N. T., Botha, J. L., & Chang, Y. F. (2002). What is the prevalence of visual impairment in the general and diabetic populations: are there ethnic and gender differences?. *Diabetic Medicine*, 19(1), 27-34.
3. Yau, J. W., Rogers, S. L., Kawasaki, R., Lamoureux, E. L., Kowalski, J. W., Bek, T., & Haffner, S. (2012). Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes care*, 35(3), 556-564.
4. Mohamed, Q., Gillies, M. C., & Wong, T. Y. (2007). Management of diabetic retinopathy: a systematic review. *JAMA*, 298(8), 902-916.
5. Mehta, Hemal; Fraser-Bell, Samantha; Yeung, Aaron; Campain, Anna; Lim, Lyndell L; Quin, Godfrey J; McAllister, Ian L; Keane, Pearse A; Gillies, Mark C. Efficacy of dexamethasone versus bevacizumab on regression of hard exudates in diabetic maculopathy: data from the BEVORDEX randomised clinical trial. *British Journal of Ophthalmology*. V 100(7), July 2016, p:1000-1004
6. Zhang, X., Zeng, H., Bao, S., Wang, N., & Gillies, M. C. (2014). Diabetic macular edema: new concepts in patho-physiology and treatment. *Cell & bioscience*, 4(1), 27.
7. Wu, L., Fernandez-Loaiza, P., Sauma, J., Hernandez-Bogantes, E., & Masis, M. (2013). Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *World Journal of Diabetes*, 4(6), 290.
8. Marmor, M. F. (1999). Mechanisms of fluid accumulation in retinal edema. *Documenta Ophthalmologica*, 97(3-4), 239-249.
9. Pognuz, R. (2003, January). Diabetic macular edema: classification, medical and laser therapy. In *Seminars in ophthalmology* Vol. 18, No. 4, pp. 251-258.
10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. (1987). Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report no. 4. *International Ophthalmology Clinics*, 27(4), 265-272.

11. Schwartz, S. G., Flynn Jr, H. W., & Scott, I. U. (2014). Emerging drugs for diabetic macular edema. *Expert Opinion on Emerging Drugs*, 19(3), 397-405.
12. Jusufbegovic, D., Mugavin, M. O., & Schaal, S. (2015). Evolution of controlling diabetic retinopathy: changing trends in the management of diabetic macular edema at a single institution over the past decade. *Retina*, 35(5), 929-934.
13. Yang, J. C., Haworth, L., Sherry, R. M., Hwu, P., Schwartzentruber, D. J., Topalian, S. L., & Rosenberg, S. A. (2003). A randomized trial of bevacizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antibody, for metastatic renal cancer. *New England Journal of Medicine*, 349(5), 427-434.
14. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. (2007). A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 114(10), 1860-1867.
15. Michaelides, M., Kaines, A., Hamilton, R. D., Fraser-Bell, S., Rajendram, R., Quhill, F., & Bunce, C. (2010). A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study): 12-month data: report 2. *Ophthalmology*, 117(6), 1078-1086.
16. Rosenfeld, P. J., Brown, D. M., Heier, J. S., Boyer, D. S., Kaiser, P. K., Chung, C. Y., & Kim, R. Y. (2006). Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine*, 355(14), 1419-1431.
17. Brown, D. M., Kaiser, P. K., Michels, M., Soubrane, G., Heier, J. S., Kim, R. Y., & Schneider, S. (2006). Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *New England Journal of Medicine*, 355(14), 1432-1444.
18. Campochiaro, P. A., Heier, J. S., Feiner, L., Gray, S., Saroj, N., Rundle, A. C., & BRAVO Investigators. (2010). Ranibizumab for macular edema following branch retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*, 117(6), 1102-1112.
19. Brown, D. M., Campochiaro, P. A., Singh, R. P., Li, Z., Gray, S., Saroj, N., & CRUISE Investigators. (2010). Ranibizumab for macular edema following central retinal vein occlusion: six-month primary end point results of a phase III study. *Ophthalmology*, 117(6), 1124-1133.

20. Pascale Massin MD, P. H. D., Francesco Bandello MD, F. E. B. O., Garweg, J. G., Hansen, L. L., Michael Larsen MD, D. M. S. C., Paul Mitchell MD, P. H. D., & Sebastian Wolf MD, P. H. D. (2010). Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema (RESOLVE Study*): A 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*, 33(11), 2399.
21. Nguyen, Q. D., Shah, S. M., Khwaja, A. A., Channa, R., Hatef, E., Do, D. V., & Lit, E. S. (2010). Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*, 117(11), 2146-2151.
22. Holash, J., Davis, S., Papadopoulos, N., Croll, S. D., Ho, L., Russell, M., Boland, P., et al. VEGF-Trap: a VEGF blocker with potent antitumor effects. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(17), 11393-8.
23. Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, Williams GA, Weinberg DV, Chou C, et al. Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2007;125:309–17. doi: 10.1001/archophth.125.3.309.
24. Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, Robinson MR, Whitcup SM, Kuppermann BD, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011;52:80–6. doi: 10.1167/iovs.10-5285.
25. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Jr, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, et al. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121:1904–14. doi: 10.1016/j.ophtha.2014.04.024.
26. Cervantes-Castañeda R.A., Menchaca-Díaz R., Alfaro-Trujillo B., Guerrero-Gutiérrez M. Y Chayet-Berdowsky A. S. Prevención deficiente y tratamiento tardío de las complicaciones retinianas de la diabetes en México. *Gaceta Médica de México*. 2014; 150:518-26.

27. Totan, Y., Güler, E., & Gurağaç, F. B. (2016). Dexamethasone intravitreal implant for chronic diabetic macular edema resistant to intravitreal bevacizumab treatment. *Current Eye Research*, 41(1), 107-113.
28. Augustin, A. J., Kuppermann, B. D., Lanzetta, P., Loewenstein, A., Li, X. Y., Cui, H., Hashad, Y., Whitcup, S. M., Ozurdex MEAD Study Group (2015). Dexamethasone intravitreal implant in previously treated patients with diabetic macular edema: subgroup analysis of the MEAD study. *BMC Ophthalmology*, 15, 150. doi:10.1186/s12886-015-0148-2.
29. He, Y., Ren, X. J., Hu, B. J., Lam, W. C., & Li, X. R. (2018). A meta-analysis of the effect of a dexamethasone intravitreal implant versus intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for diabetic macular edema. *BMC ophthalmology*, 18(1), 121. doi:10.1186/s12886-018-0779-1
30. Dutra Medeiros M, Postorino M, Navarro R, Garcia-Arumí J, Mateo C, Corcóstegui B: Dexamethasone Intravitreal Implant for Treatment of Patients with Persistent Diabetic Macular Edema. *Ophthalmologica* 2014;231:141-146. doi: 10.1159/000356413.

Anexos

Anexo 1



CARTA DE CONSENTIMIENTO BAJO INFORMACIÓN PARA PARTICIPAR EN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

En esta institución se desarrollan investigaciones que forman parte de nuestro quehacer científico. Las características de su padecimiento son consideradas de interés para participar en este estudio de acuerdo a las especificaciones siguientes:

Datos generales

<i>Datos del paciente</i>	Nombre: Fecha de nacimiento:
<i>Expediente clínico No.</i>	
<i>Médico informante (investigador principal):</i>	Dr. Jesús Vidal Gutiérrez Rossainz Firma:
<i>Diagnóstico</i>	

Datos de la investigación

<i>Nombre del protocolo</i>	Evaluación a corto plazo del tratamiento con corticosteroide intravítreo contra anti-VEGF para el edema macular diabético persistente en pacientes tratados con tres dosis de previas de Anti-VEGF
<i>Investigadores</i>	Dr. Jorge Arturo Sánchez Ramos.
<i>Justificación y objetivos</i>	Comparar los resultados visuales y grosor central macular del implante intravítreo de dexametasona con el ranibizumab intravítreo en el tratamiento de edema macular diabético persistente.
<i>Periodo de estudio o duración</i>	Abril del 2018 a febrero del 2019.
<i>Descripción de los métodos a emplear y su propósito</i>	Se evaluará la agudeza visual, presión intraocular, el espesor macular central por OCT.

	Se inyectará ranibizumab (0,5 mg) o implante de dexametasona (0,7 mg) intravítrea en condiciones estériles.
<i>Beneficios esperados:</i>	Disminución del grosor central macular y mejoría visual.
<i>Riesgos o molestias:</i>	Los riesgos reportados en el consentimiento informado para cada uno de los medicamentos.
<i>Grupo de control</i>	En caso de que la presente investigación incluya un grupo de control, la selección de los participantes se sujetará a un proceso estrictamente aleatorio e imparcial, privilegiando la prevención de cualquier riesgo o daño para sus integrantes.
<i>Gastos</i>	Los gastos de la investigación serán cubiertos parcialmente por la institución.

<i>Confidencialidad</i>	Su identidad y la información que proporcione como parte de esta investigación serán tratadas bajo criterios de confidencialidad. En caso de que los resultados exijan su identificación, previamente se le solicitará la autorización correspondiente.
<i>Dudas, aclaraciones y actualización</i>	<p>El participante tendrá derecho a recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración a cualquier duda acerca de los procedimientos, riesgos, beneficios y otros asuntos relacionados con la investigación y su tratamiento.</p> <p>Asimismo, durante el presente estudio le proporcionaremos información actualizada sobre su estado de salud para que esté en posibilidad de decidir si continua participando.</p> <p>Es importante que sepa que retirar su participación no afectará su atención en el hospital.</p>

Consentimiento

Por este medio manifiesto mi satisfacción con la información recibida y, consciente de las especificaciones y en qué consiste la investigación descrita en este documento, sus beneficios, riesgos y consecuencias, **otorgo mi consentimiento para incorporarme a ella, asumiendo el compromiso de (1) asistir puntualmente a las citas que se me indiquen y (2) proporcionar verazmente la información de mi evolución en la forma y periodicidad que se requiera.**

Asimismo, entiendo que puedo retirarme de esta investigación voluntariamente en cualquier momento sin mayor requisito que la manifestación al investigador principal o a la Dirección Médica de este hospital.

Ciudad de México. a ___ de _____ de ____.

Firma del paciente

Testigos

Nombre y firma

Nombre y firma

Domicilio:

Domicilio:

Relación con el paciente:

Relación con el paciente: