

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**INYECCIÓN INTRAVÍTREA DE BEVACIZUMAB Y FOTOCOAGULACIÓN
MACULAR SUBUMBRAL CON LÁSER: MONOTERAPIA VERSUS
TERAPIA COMBINADA COMO TRATAMIENTO DEL EDEMA
MACULAR CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVO
DIABÉTICO SIN INVOLUCRO CENTRAL**

Por

DR. EDGAR ELIEZER CUERVO LOZANO

COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE

DOCTOR EN MEDICINA

Octubre, 2025

DEDICATORIA

Con mucho cariño se lo dedico a mi madre Leticia Guadalupe y a mi padre Carlos Cuervo y, a mis hermanos Carlos Eduardo, Gerardo, Cesar Humberto, Víctor Hugo y a mis amigos quienes me apoyan incondicionalmente y que gracias a eso pude lograr este trabajo con mucho esfuerzo

Especial agradecimiento a mi esposa Yesica Yolanda, y a mis hijos Roberta, Victoria y Edgar, quienes son mi apoyo y motivación día a día.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco de todo corazón a todo el personal del Departamento de Oftalmología, personal de investigación, personal administrativo, personal de laboratorio diagnóstico y profesores con mucho cariño por todo el apoyo recibido para la realización de este trabajo.

Agradecimientos especiales al Dr. med. Jesús Mohamed Hamsho, jefe del Departamento de Oftalmología por todo su apoyo y estar al pendiente de que este trabajo se completara de la mejor forma posible.

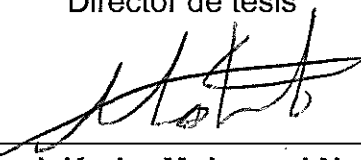
También agradecimientos especiales al Dr. med. Jesús Hernán González Cortés, director de esta tesis; quien estuvo resolviendo todas mis dudas y al pendiente en todo el proceso, sin duda no habría podido lograrlo sin toda su mentoría y apoyo.

INYECCIÓN INTRAVÍTREA DE BEVACIZUMAB Y FOTOCOAGULACIÓN
MACULAR SUBUMBRAL CON LÁSER: MONOTERAPIA VERSUS
TERAPIA COMBINADA COMO TRATAMIENTO DEL EDEMA
MACULAR CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVO
DIABÉTICO SIN INVOLUCRO CENTRAL

Aprobación de la tesis:



Dr. med. Jesús Hernán González Cortés
Director de tesis



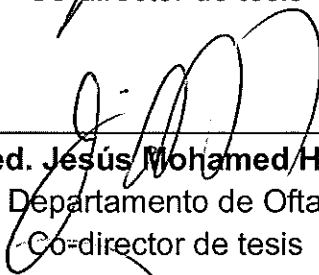
Dr. med. Karim Mohamed Noriega
Co-director de tesis



Dr. med. Víctor Manuel Peña Martínez
Co-director de tesis



Dr. med. Adrián Geovanni Rosas Taraco
Co-director de tesis



Dr. med. Jesús Mohamed Hamsho
Jefe del Departamento de Oftalmología
Co-director de tesis



Dr. med. Felipe Arturo Morales Martínez
Subdirector de Estudios de Posgrado

TABLA DE CONTENIDO

ÍNDICE DE TABLAS.....	ix
ÍNDICE DE FIGURAS	x
LISTA DE ABREVIATURAS.....	xi
CAPÍTULO I.....	1
1. RESUMEN.....	1
CAPÍTULO II.....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	3
Diabetes Mellitus.....	3
Retinopatía Diabética.....	7
<i>Epidemiología.....</i>	<i>7</i>
<i>Fisiopatología</i>	<i>9</i>
<i>Clasificación</i>	<i>10</i>
<i>Manifestaciones clínicas.....</i>	<i>11</i>
Edema Macular Diabético	12
<i>Anatomía de la mácula humana.....</i>	<i>12</i>
<i>Fisiopatología</i>	<i>13</i>
Barrera hematorretiniana.....	13
Vías bioquímicas.....	14
Factores vasoactivos.....	14
Inflamación.....	16
<i>Diagnóstico y clasificación.....</i>	<i>16</i>
Clasificación según su severidad.....	16
Clasificación según su patrón de fuga.....	18

Por su patrón morfológico.....	20
<i>Tratamiento</i>	22
Prevención.....	22
Láser.....	22
Cirugía vítrea.....	24
Corticosteroides.....	25
Antiangiogénicos.....	27
2.1 ANTECEDENTES.....	33
Bevacizumab en el EMD	33
Becavizumab y Triamcinolona en el EMD.....	34
Becavizumab y Fotocoagulación Macular con Láser en el EMD.....	36
Becavizumab y Ranibizumab en el EMD	38
Becavizumab, Triamcinolona y FML en el EMD.....	39
Comparación de efectividad entre agentes anti-VEGF	41
2.2 JUSTIFICACIÓN	43
2.3 ORIGINALIDAD	45
CAPÍTULO III.....	46
3. HIPÓTESIS.....	46
3.1 HIPÓTESIS NULA	46
CAPÍTULO IV.....	47
4. OBJETIVOS.....	47
Objetivo general	47
Objetivos específicos	47
CAPÍTULO V.....	48
5. MATERIAL Y MÉTODOS	48

A. Diseño metodológico del estudio	48
B. Tipo de estudio	48
C. Población de estudio	48
<i>Criterios de inclusión:</i>	49
<i>Criterios de exclusión:</i>	49
<i>Criterios de eliminación:</i>	50
D. Descripción del diseño.....	52
<i>Descripción de la técnica de aplicación intravítrea de bevacizumab .</i>	53
<i>Descripción de la técnica de la fotocoagulación macular con láser...</i>	53
<i>Descripción de la terapia según grupo de estudio.....</i>	55
<i>Frecuencia de las citas para tratamiento y evaluación</i>	55
E. Evento de interés y variables.....	56
<i>Criterios de éxito.....</i>	56
<i>Criterios de fracaso.....</i>	57
<i>Variables.....</i>	57
F. Métodos de evaluación	58
CAPÍTULO VI.....	63
6. RESULTADOS	63
Análisis estadístico.....	66
<i>Mejor Agudeza Visual Corregida</i>	67
<i>Grosor del Área de Mayor Edema Macular</i>	68
<i>Grosor Macular Central</i>	69
<i>Volumen Macular Total.....</i>	70
Eventos adversos.....	71
CAPÍTULO VII.....	72

7. DISCUSIÓN.....	72
CAPÍTULO VIII.....	77
8. CONCLUSIÓN.....	77
CAPÍTULO IX.....	79
9. ANEXOS.....	79
Aprobación del Estudio por el Comité de Ética e Investigación 2011 ...	79
Solicitud de Enmienda 2011.....	80
Reporte Anual 2012	81
Aprobación del Reporte Anual 2012	83
Carta de Consentimiento Informado para Sujetos de Investigación.....	84
CAPÍTULO X.....	92
10. BIBLIOGRAFÍA.....	92
CAPÍTULO XI.....	102
11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO	102

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla	Página
1. Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus	7
2. Incidencia y progresión de la retinopatía diabética	9
3. Distribución de casos por grupo de tratamiento.....	64
4. Valores promedio antes y después del tratamiento en la totalidad de la muestra	66
5. Valores promedio por grupo antes del tratamiento	67
6. Cambio en la agudeza visual por grupo de tratamiento.....	68
7. Cambio en el área de mayor edema macular por grupo de tratamiento	69
8. Cambio en el grosor macular central por grupo de tratamiento	70
9. Cambio en el volumen macular total por grupo de tratamiento.....	71

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura	Página
1. EMCS tipo 1	18
2. EMCS tipo 2.....	18
3. EMCS tipo 3.....	19
4. Ejemplo de OCT macular con edema paracentral	51
5. Ejemplo de edema focalizado parafoveolar evidente en la angiografía con fluoresceína.....	52
6. Numeración asignada a cada uno de los sectores de la rejilla	61
7. OCT macular de un paciente previo a recibir tratamiento	74
8. OCT macular del mismo paciente posterior al tratamiento con bevacizumab (grupo 1)	74

LISTA DE ABREVIATURAS

AF: Angiografía con fluoresceína

AGE: Productos finales de glicación avanzada

AME: Área de mayor edema macular

BHR: Barrera hematorretiniana

BIV: Bevacizumab intravítreo

DE: Desviación estándar

DM: Diabetes mellitus

DMAE: Degeneración macular asociada con la edad

EMCS: Edema macular clínicamente significativo

EMCS-IC: Edema macular clínicamente significativo con involucro central

EMCS-SIC: Edema macular clínicamente significativo sin involucro central

EMD: Edema macular diabético

EPR: Epitelio pigmentario retiniano

ETDRS: Estudio para el Tratamiento Temprano de la Retinopatía Diabética

FDA: Administración de Alimentos y Drogas

FML: Fotocoagulación macular con láser

GMC: Grosor macular central

HDL: Lipoproteína de alta densidad

MAVC: Mejor agudeza visual corregida

MLI: Membrana limitante interna

ms: Milisegundo

mW: Miliwatt

nm: Nanómetro

OCT: Tomografía de coherencia óptica

OVCR: Obstrucción de la vena central de la retina

OVR: Obstrucción venosa retiniana

PIO - Presión intraocular

RD: Retinopatía diabética

RDNP: Retinopatía diabética no proliferativa

RDP: Retinopatía diabética proliferativa

TNF: Factor de necrosis tumoral

VEGF: Factor de crecimiento endotelial vascular

VEGF-A: Factor de crecimiento endotelial vascular tipo A

VMT: Volumen macular total

µm: Micra

CAPÍTULO I

1. RESUMEN

Edgar Cuervo Lozano

Octubre, 2025

Universidad Autónoma de Nuevo León

Facultad de Medicina

Título del Estudio: Inyección intravítrea de Bevacizumab y fotocoagulación macular subumbral con láser: Monoterapia versus Terapia combinada como tratamiento del edema macular clínicamente significativo diabético sin involucro central.

Número de páginas: 104 Candidato para el grado de: **Doctorado en medicina**

Área de Estudio: Ciencias de la Salud

Propósito, Objetivo y Método del Estudio: El edema macular diabético (EMD) es una de las principales causas de discapacidad visual en el mundo. El tratamiento estandarizado para el EMD es la fotocoagulación macular con láser (FML), el cual pretende solamente estabilizar la visión y se acompaña de múltiples efectos secundarios. El edema macular clínicamente significativo sin involucro central (EMCS-SIC), es un tipo de EMD en el cual la fovea no está directamente comprometida por edema, pero la agudeza visual está o puede estar potencialmente afectada. Actualmente no existen estudios publicados que evalúen la eficacia de algún tratamiento distinto al láser en este tipo de EMD exclusivamente. El objetivo de este estudio fue el de evaluar la eficacia de bevacizumab intravítreo (BIV) como monoterapia o como coadyuvante del láser en el tratamiento del EMCS-SIC. Para esto, se realizó un ensayo clínico controlado en el cual se incluyeron 32 ojos de 20 pacientes. Los casos fueron aleatoriamente distribuidos en 3 brazos de tratamiento: 10 ojos recibieron BIV, 12 ojos FML y 10 ojos BIV y FML combinados. Se evaluaron la mejor agudeza visual corregida (MAVC), área de mayor edema macular (AME), grosor macular central (GMC) y volumen macular total (VMT).

Resultados: Todos los parámetros mejoraron en los tres grupos de tratamiento, sin embargo, sólo fueron significativos ($P < 0.05$) en los siguientes casos: cambio favorable en la MAVC con terapia de BIV + FML, disminución en el AME con terapia de BIV y disminución en el VMT con terapia de BIV sola y con BIV + FML. No se observaron eventos adversos relacionados con los tratamientos.

Conclusiones y Contribuciones: Se observó que los ojos tratados con BIV solo o en combinación con FML tuvieron una mejoría anatómica y funcional de la mácula, a diferencia de los ojos tratados sólo con FML, en los cuales no se reportó un cambio

significativo en ninguno de los parámetros medidos. Se puede concluir que el BIV como monoterapia o como coadyuvante de la FML es una alternativa eficaz y segura para el tratamiento del EMCS-SIC de origen diabético. Se requiere un estudio con una muestra mayor y un período de seguimiento más prolongado para mejorar la evidencia obtenida con este trabajo.



Dr. med. Jesús Hernán González Cortés
Profesor del Departamento de Oftalmología
Hospital Universitario "Dr. José E. González"
Facultad de Medicina, U.A.N.L.
Director de Tesis

CAPÍTULO II

2. INTRODUCCIÓN

Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus (DM) comprende un grupo de desórdenes metabólicos que tienen en común la hiperglucemia. Existen varios tipos de DM y están causados por una compleja interacción entre información genética, factores medioambientales y decisiones en estilo de vida. Dependiendo de la etiología de la DM, los factores contribuyentes para la hiperglucemia pueden ser: una secreción reducida de insulina, una utilización disminuida de glucosa o una producción aumentada de glucosa.

El defecto en la regulación metabólica asociada con la DM causa cambios fisiopatológicos secundarios afectando múltiples sistemas, los cuales repercuten de manera inmensa en el individuo diabético y en el sistema público de salud.

La DM se clasifica de acuerdo al proceso patogénico que conduce a la hiperglucemia. Las dos grandes categorías son DM tipo 1 y tipo 2. La DM tipo 1 se subdivide a su vez en A y B. La A se relaciona con una destrucción autoinmune de las células beta del páncreas, lo cual conduce a una deficiencia en la secreción de insulina. En pacientes con DM tipo 1 B, los individuos carecen de marcadores inmunológicos que sustenten un proceso destructivo autoinmune, sin embargo, éstos desarrollan también una deficiencia en la secreción de insulina por mecanismos aún desconocidos. La patogénesis de la DM tipo 1 (en especial del subtipo A) comprende

factores genéticos, medioambientales e inmunológicos. Como se mencionó anteriormente, poco se sabe sobre la etiología del subtipo B. La DM tipo 1 se diagnostica generalmente durante la infancia o juventud.

La DM tipo 2 es un grupo heterogéneo de desórdenes caracterizados por grados variables de resistencia a la insulina, disminución en la secreción de insulina y aumento en la producción de glucosa. Todos estos factores son originados por diversos defectos metabólicos y genéticos en la acción y/o secreción de insulina que llevan irremediablemente a la hiperglucemia. Existe un amplio número de factores de riesgo asociados que han sido comprobados: historia familiar de diabetes, obesidad, sedentarismo, raza, hipertensión arterial, niveles bajos de colesterol del tipo lipoproteína de alta densidad (HDL por sus siglas en inglés: *high-density lipoprotein*), niveles altos de triglicéridos, antecedentes de enfermedad vascular, entre otros. Lo más frecuente es que la DM tipo 2 se diagnostique durante la edad adulta.

Otros tipos de DM incluyen defectos específicos en la secreción o acción de la insulina, anormalidades metabólicas que entorpecen la secreción de insulina, anormalidades mitocondriales y una serie de condiciones que afectan la tolerancia a la glucosa. En estos tipos de DM se incluyen la diabetes del adulto en la etapa infanto-juvenil (o tipo MODY, por sus siglas en inglés: *Maturity onset diabetes of the young*) y la diabetes gestacional.

La prevalencia de todos los tipos de DM ha aumentado dramáticamente en las últimas dos décadas, sin embargo, se prevé que la prevalencia de DM tipo 2 específicamente aumente de manera más rápida

debido al incremento en la obesidad y la disminución en los niveles de actividad física.¹

Hay una variación geográfica considerable en la incidencia de ambos tipos de DM. La región de Escandinavia tiene la mayor incidencia mundial de DM tipo 1 (ej. Finlandia tiene una incidencia anual de 35/100,000), mientras que la región de Asia-Pacífico tiene una incidencia mucho menor (ej. Japón tiene una incidencia anual de 3/100,000). La prevalencia de DM tipo 2 es mayor en ciertas islas del Pacífico, es intermedia en países como Estados Unidos, y es menor en países como Rusia y China.

En México hay estimaciones de prevalencia de la DM de 7.5% a 9.5%,^{2,3} y de 11%⁴ en mayores de 20 años. Se prevé que para el 2030 habrá más de 6 millones de diabéticos en este país.⁴

Existen complicaciones agudas y crónicas en pacientes diabéticos. Las agudas incluyen la cetoacidosis diabética y el estado hiperosmolar hiperglucémico. Las complicaciones crónicas afectan múltiples sistemas y son responsables de la mayor parte de la morbilidad y mortalidad asociadas con la enfermedad.¹ (*Tabla 1*)

Tabla 1: Complicaciones crónicas de la diabetes mellitus.

Microvasculares
<p>Enfermedad ocular</p> <ul style="list-style-type: none"> - Retinopatía (no proliferativa y proliferativa) - Edema macular <p>Neuropatía</p> <ul style="list-style-type: none"> - Sensorial y motora (mono y polineuropatía) - Autonómica <p>Nefropatía</p>
Macrovasculares
<p>Enfermedad arterial coronaria</p> <p>Enfermedad vascular periférica</p> <p>Enfermedad vascular cerebral</p>
Otras
<p>Gastrointestinales (gastroparesis, diarrea)</p> <p>Genitourinarias (uropatía, disfunción sexual)</p> <p>Infecciosas</p> <p>Oculares no microvasculares (cataratas, glaucoma secundario)</p>

Las manifestaciones oculares de la DM en general son numerosas e incluyen la retinopatía, catarata, uveítis y desórdenes neurooftalmológicos.⁵ Una revisión de todas ellas está fuera de los propósitos de este trabajo, y sólo se discutirá con detalle la retinopatía diabética.

Retinopatía Diabética

La retinopatía diabética (RD) es la principal manifestación del compromiso ocular en pacientes diabéticos.^{6,7}

Epidemiología

La prevalencia de la RD aumenta con el tiempo de duración de la DM y la edad del paciente. Rara vez es encontrada en niños menores de 10 años de edad, sin importar la duración de la DM. El riesgo de desarrollar RD aumenta después de la pubertad.⁸

El Estudio Epidemiológico de la Retinopatía Diabética de Wisconsin (WESDR por sus siglas en inglés: *The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy*) se encuentra aún activo y ha proporcionado hallazgos epidemiológicos importantes.⁹ Originalmente, entre 1979 y 1980, se incluyeron en el estudio 1210 pacientes con DM tipo 1 y 1780 pacientes con DM tipo 2. En el seguimiento de estos pacientes se encontró que después de 20 años de evolución de la diabetes, cerca del 99% de los pacientes con DM tipo 1 y 60% de pacientes con DM tipo 2 tenían cierto grado de RD. Además, en ese momento, 3.6% de los pacientes diagnosticados como diabéticos antes de los 30 años de edad y 1.6% de aquellos diagnosticados a los 30 años de edad o después, eran legalmente ciegos. En el grupo del diagnóstico en edades tempranas, el 86% de la ceguera se atribuyó a la RD, mientras que en el grupo del diagnóstico en edad más tardía, en quienes

otras enfermedades oculares son más comunes, una tercera parte de los casos de ceguera legal eran resultado de la RD.

Los resultados epidemiológicos del WESDR se ven limitados principalmente a población de raza blanca, descendientes de europeos del norte y pueden no ser aplicables a otras razas.

En México, se realizó un estudio para conocer la incidencia y progresión de la RD en una cohorte de 100 pacientes con DM tipo 2 y se les dio seguimiento hasta por 12 años (de 1992 a 2004).¹⁰ Se reportó una tasa de incidencia a 3, 6 y 12 años de 23, 48 y 71%, respectivamente. En cuanto a la progresión de la etapa de RD, se reportaron cifras de 56, 70 y 74% a 3, 6 y 12 años, respectivamente. La tasa de incidencia y progresión en mexicanos a 12 años fue mayor a la reportada por el WESDR a 10 años, como se muestra en la *Tabla 2*.¹¹

Tabla 2: Incidencia y progresión de la retinopatía diabética.

Estudio	Rodríguez-Villalobos (México) Resultados a 12 años	WESDR (Estados Unidos) Resultados a 10 años
Incidencia	71%	67%
Progresión	74%	71%

Fisiopatología

Los mecanismos mediante los cuales se produce la RD son extremadamente complejos, involucrando a los 4 tipos principales de células en la retina: componentes celulares de los vasos sanguíneos (células endoteliales y pericitos), células gliales, neuronas y microglia.¹²

Los efectos en las neuronas retinianas se manifiestan como disminución en la percepción de los colores, en la sensibilidad al contraste y cambios en el electroretinograma. Estas alteraciones pueden preceder a la aparición de las lesiones dentro de la vasculatura retiniana y probablemente reflejen la apoptosis de las neuronas retinianas que ocurre en una etapa temprana en la enfermedad. Existe también una reducción en el grosor de la capa de células ganglionares en la mácula y en la capa de fotorreceptores en la fovea. Otros cambios que pueden anteceder a los signos clínicos son una leucostasis aumentada en la vasculatura retiniana, disminución en el flujo vascular retiniano, pérdida de pericitos en la vasculatura, engrosamiento de la membrana basal, oclusión capilar e hipoxia localizada.¹³

Se cree que la hiperglucemia es un factor importante en la patología de la RD, ya que hay estudios que demuestran que un control glucémico estricto confiere grandes beneficios clínicos en pacientes con ambos tipos de diabetes.¹⁴ Aunque no se ha establecido por completo una relación directa entre la hiperglucemia y la patología vascular retiniana, algunos probables factores que intervienen pueden ser el acumulamiento de especies reactivas de oxígeno como los polioles, productos finales de

glicación avanzada (AGE por sus siglas en inglés: *advanced glycemc end-products*), aumento en la concentración de la óxido nítrico sintetasa inducible y la activación de la proteincinasa C por niveles elevados de diacilglicerol.¹³

La inflamación también se ha visto involucrada en la fisiopatología de la RD. Se ha demostrado que la presencia de células inflamatorias tiene un efecto en la mediación de la microangiopatía que lleva a la isquemia tisular y al edema. Además, se ha observado que ejercen un efecto en la neovascularización subsecuente característica. Otros factores que también tienen impacto en el desarrollo de la RD son los mediadores proinflamatorios, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés: *Vascular endothelial growth factor*), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α , por sus siglas en inglés: *Tumor necrosis factor*), la óxido nítrico sintetasa, el sistema calicreína-cinina y la vía de la renina-angiotensina.¹⁵ Adicionalmente, otros autores mencionan que las anormalidades en la adhesividad de las plaquetas, el incremento en la agregación eritrocitaria, los niveles anormales de hormona del crecimiento y el defecto en la fibrinólisis se pueden correlacionar con la prevalencia y severidad de la RD.⁸

Clasificación

La RD se clasifica en dos etapas: una temprana que es la RD no proliferativa (RDNP), y una avanzada que es la RD proliferativa (RDP). La RDNP se subdivide a su vez en leve, moderada y severa, y la RDP en enfermedad con y sin signos de alto riesgo. Ambos tipos de RD pueden o no estar acompañados de edema macular.⁴

Manifestaciones clínicas

En la RDNP los cambios microvasculares están limitados a la retina y no se extienden más allá de la membrana limitante interna (MLI). Los hallazgos característicos incluyen microaneurismas, áreas de hipoperfusión capilar, infartos de la capa de fibras nerviosas, anomalías microvasculares intrarretinianas (IRMA, por sus siglas en inglés: *Intraretinal microvascular abnormalities*), hemorragias puntiformes, edema retiniano, exudados, anomalías arteriolas y arrosariamiento venoso. La RDNP puede afectar la visión mediante dos mecanismos: aumento de la permeabilidad vascular, que resulta en edema macular, y mediante un grado variable de obstrucción capilar intrarretiniana, resultando en isquemia macular.⁸

La RDP se caracteriza por proliferación fibrovascular extrarretiniana. Los neovasos evolucionan en tres etapas: primero, se observan vasos nuevos finos, con tejido fibroso mínimo, que cruzan y se extienden más allá de la MLI. Después, estos vasos finos aumentan de tamaño y adquieren un componente fibroso mayor. Finalmente, los neovasos presentan una regresión, dejando una proliferación fibrovascular residual a lo largo de la hialoides posterior.⁸

Edema Macular Diabético

La mácula es la zona central de la retina responsable de la visión de alta resolución. En la RD, el edema de la retina que compromete a la mácula se conoce como edema macular diabético (EMD), y es una consecuencia importante de la alteración de la permeabilidad vascular que ocurre en esta patología. Se caracteriza por el acúmulo de líquido intersticial, aumento en el grosor y la subsecuente alteración anatómica estructural de la mácula. Se puede producir una disminución en la visión por la presencia de EMD tanto en la RDNP como en la RDP.¹⁶

El EMD es la principal causa de pérdida de visión central en los pacientes diabéticos. Se estima que un 29% de pacientes con un tiempo de evolución de la DM de 20 años o más lo padecen. El EMD es la primera causa de ceguera en personas en edad productiva en los países desarrollados.¹⁷⁻¹⁹

Anatomía de la mácula humana

La mácula clínica es un área elíptica, cuyo eje mayor está orientado horizontalmente y mide aproximadamente 5.5 mm de diámetro. Está situada en el centro del polo posterior, donde el eje visual cruza la retina. Se encuentra dentro de las arcadas vasculares temporales y en su centro se forma una depresión de 1.5 mm denominada fovea. Aquí las células ganglionares son una sola capa y en su centro los únicos fotorreceptores presentes son los conos.

Para una adecuada transmisión de la luz hacia los conos foveolares, se requiere que todos los elementos retinianos sean desplazados lateralmente. Esto altera la arquitectura reticular normal de sostén de las células de Müller, por lo que la retina de esta región pierde su estructura compacta volviéndose susceptible a la acumulación de líquido extracelular, lo que explica el edema macular en diversas patologías.

Los capilares retinianos se detienen alrededor de la fóvea en un área de unos 0.5 mm denominada zona avascular foveal o foveola: el punto de máxima discriminación visual. Esta zona se encuentra a una distancia de 4 mm en dirección temporal a la inserción del nervio óptico (o disco) y a 0.8 mm por debajo de la línea media horizontal. Se nutre exclusivamente a partir de la coriocapilar.

Desde la capa nuclear externa hacia las capas internas, las capas de la retina central tienen un pigmento carotenoide amarillo llamado xantofila, lo que da la apariencia de mancha amarilla o mácula lútea.²⁰

Fisiopatología

Barrera hematorretiniana

La vía mediante la cual ocurre el EMD es la disrupción de la barrera hematorretiniana (BHR). La BHR tiene dos componentes: la barrera externa y la interna. La externa está formada por uniones estrechas entre células del epitelio pigmentario retiniano (EPR), e incluye la *zonula occludens* y los desmosomas. La barrera interna está formada por uniones complejas entre

las células endoteliales vasculares y una red de células gliales muy bien diferenciadas (astrocitos y células de Müller). Varios estudios sugieren que la barrera interna es el sitio primario de fuga vascular que resulta en EMD. La disrupción de la BHR origina un fuga anormal de fluido hacia la retina neurosensorial que se acumula en las capas intrarretinianas de la mácula. El mecanismo de la falla en la BHR es multifactorial y secundario a cambios en las uniones celulares, pérdida de células endoteliales, dilatación de vasos retinianos, leucostasis y tracción vitreorretiniana.⁶

Vías bioquímicas

Al igual que en la fisiopatología de la RD mencionada anteriormente, en el EMD también se ven involucrados la acumulación de radicales libres, AGE, proteincinasa C, y la subsecuente activación del VEFG, con un aumento en la permeabilidad vascular. De estos factores, uno de los más importantes es la formación de AGE, la consecuencia de una hiperglucemia crónica.^{6,13}

Factores vasoactivos

Ciertas citocinas, como el factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF-1, por sus siglas en inglés: *Insulin-like growth factor-1*) , por sí solo o en presencia de hiperglucemia, sobrerregula la expresión del VEFG en células del EPR y promueve la ruptura de la BHR. Otros factores vasoactivos, como las metaloproteasas, factor derivado del epitelio

pigmentario, angiotensina II, factor de crecimiento de fibroblastos, y factor de crecimiento derivado de plaquetas han sido implicados en la patogénesis del EMD.

El VEGF es un potente inductor tanto de la angiogénesis como de la permeabilidad vascular. Como promotor de la angiogénesis, el VEGF actúa como mitógeno en la célula endotelial, quimioatrayente y factor de supervivencia, al mismo tiempo que induce la permeabilidad vascular unas 50,000 veces más activamente que la histamina. Actúa directamente en las células endoteliales resultando en fenestración y disolución de uniones estrechas.¹³

El factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) pertenece a una familia de factores de crecimiento (A, B, C y D), y ha sido recientemente aceptado como uno de los factores más potentes en la inducción de la angiogénesis dentro de su clase. Existen 6 isoformas principales del VEGF-A: 121, 145, 165, 183, 189 y 206. La isoforma VEGF-A 165 es la más importante en la fisiopatología del EMD. El VEGF es producido por las células del EPR, células ganglionares, células de Müller, células gliales, neuronas y músculo liso de la retina. De éstas, las más importantes en cuanto a su producción son las células de Müller. La sobrerregulación del VEGF está producida por la hipoxia, hiperglucemia y diversas citoquinas.

Inflamación

En el EMD está incrementada la expresión de la molécula de adhesión intercelular tipo 1 (ICAM-1, por sus siglas en inglés: *Intercellular adhesion molecule-1*) en la retina. La interacción entre ésta y otra molécula de adhesión, CD18, en el endotelio de la retina, produce una quimiotaxis de leucocitos a la pared vascular.^{6,21}

Diagnóstico y clasificación

El diagnóstico del EMD se realiza clínicamente, por observación directa mediante lámpara de hendidura y lentes para fondo de ojo. Sin embargo, existen diversas clasificaciones para el EMD, algunas de las cuales se realizan mediante el apoyo de estudios de imagen.⁶

Clasificación según su severidad:

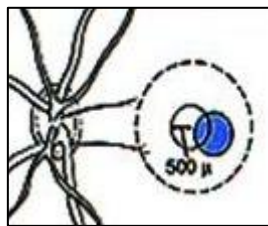
(Mediante observación directa con biomicroscopía)

1. Edema macular: Engrosamiento de la retina o presencia de exudados duros dentro de una distancia equivalente a un diámetro de disco del centro de la mácula.
2. Edema macular clínicamente significativo (EMCS): Indica un grado más severo de EMD, y se cataloga de este modo, según el Estudio Para el Tratamiento Temprano de la Retinopatía Diabética (ETDRS,

por sus siglas en inglés: *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) cuando se cumple una de las siguientes condiciones:²²

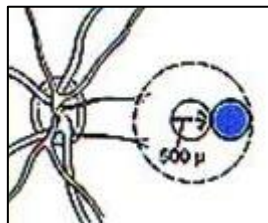
- a. Engrosamiento retiniano sobre el centro de la mácula, o a no más de 500 μ m de distancia de éste (EMCS tipo 1, *Figura 1*).

Figura 1: EMCS tipo 1.



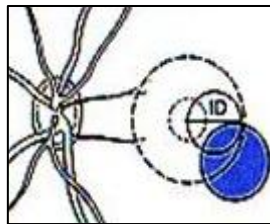
- b. Exudados duros sobre el centro de la mácula, o a no más de 500 μ m de distancia de éste, asociados con engrosamiento adyacente de la retina; no deben de existir exudados duros residuales al desaparecer el engrosamiento retiniano (EMCS tipo 2, *Figura 2*)

Figura 2: EMCS tipo 2.



- c. Una zona o zonas de engrosamiento retiniano de un tamaño de 1 área de disco o mayor, y que al menos una parte de este engrosamiento se encuentre a una distancia de 1 diámetro de disco o menos del centro de la mácula (EMCS tipo 3, *Figura 3*).

Figura 3: EMCS tipo 3.



Cuando el centro de la mácula, la fóvea, se encuentra engrosada (como en la primera opción), se habla de un EMCS con involucro central (EMCS-IC), y cuando se encuentra respetada (como en las dos últimas opciones) se habla de un EMCS sin involucro central (EMCS-SIC).²²

Clasificación según su patrón de fuga

(Mediante angiografía con fluoresceína [AF]):

Angiografía con fluoresceína

La AF es un estudio muy útil para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades de la retina y la coroides.

La fluoresceína de sodio es una sustancia que absorbe energía fónica en una longitud de onda de 465 a 490 nanómetros (nm) y la emite a una longitud de onda de 520 a 530 nm. Por su bajo peso molecular (376 Daltons), la fluoresceína atraviesa libremente capilares fenestrados y otros vasos más grandes de la coroides. Sin embargo, las estrechas uniones entre las células del EPR y las células endoteliales de los capilares sanos y maduros de la retina bloquean efectivamente su ingreso desde la coroides hacia el espacio subretiniano, o desde los vasos retinianos hacia la retina neurosensorial y el vítreo; todo esto bajo condiciones normales. El valor de la AF se hace evidente al evaluar patologías que causan una pérdida de estas barreras selectivas.

Al inyectar fluoresceína por medio intravenoso y realizar fotografías con filtros de barrera y excitación apropiados, se pueden obtener imágenes dinámicas de alto contraste de los fluidos y las estructuras retinianas, enfatizando los finos compartimientos intravasculares.

El EMD puede ser clasificado como:

1. Focal: Puntos discretos de hiperfluorescencia en la retina, que corresponden a fugas de microaneurismas. Algunas veces puede existir edema multifocal que puede ser confundido con edema difuso.
2. Difuso: Áreas homogéneas de hiperfluorescencia debidas a fugas procedentes del lecho capilar, arteriolas, vénulas o IRMA (ruptura extensa de la BHR).

Por su patrón morfológico

(Mediante tomografía de coherencia óptica [OCT, por sus siglas en inglés: *Optical coherence tomography*]):

Tomografía de coherencia óptica

Introducido en 1991, el OCT es una técnica de imagen de sección transversal de alta resolución que permite la evaluación de diversas estructuras oculares. Con una resolución de 10 micras, provee la mejor visualización de la arquitectura retiniana, comparada con cualquier otra técnica de imagen que exista actualmente.

El uso de una luz para fijación controlada por computadora permite la reproducibilidad de imágenes de la misma sección transversal de la retina para estudios de seguimiento.

La operación del OCT está basado en la interferometría de baja coherencia. Una fuente de luz que consiste en un diodo superluminiscente proyecta una luz parcialmente coherente, continua y cercana a una longitud de onda infrarroja (810 nm). En esta técnica, las distancias y dimensiones de diferentes estructuras oculares se determinan midiendo el tiempo que le toma a dicha luz en reflejarse (tiempo de "eco") desde varias longitudes axiales.²⁰ El principio es similar a la ultrasonografía, pero en lugar de utilizarse una onda acústica, se utiliza un haz de luz. Debido a que la velocidad de la luz es casi un millón de veces mayor que la del sonido, la resolución de las imágenes obtenidas por OCT es 10 veces superior.²³

El EMD puede ser clasificado como:

1. Espongiforme: Edema retiniano con forma de “esponja”, confinado a las capas más externas, debido a retrodispersión del fluido intrarretiniano acumulado, apreciado como hiporreflectividad en esos niveles.
2. Quístico: Grandes espacios septados de profundidad retiniana variable, aunque inicialmente confinados a capas más externas. Se observan áreas de hiporreflectividad muy similares a la descripción histológica de un quiste.
3. Desprendimiento de retina seroso: Invariablemente asociada a una de las dos formas previamente descritas, con separación de la retina neurosensorial. Se observa un área de hiporreflectividad subfoveal.
4. Traccional: Se observa el vítreo posterior ejerciendo tracción sobre la mácula, lo cual puede resultar en un desprendimiento de la fovea.
5. Tensión de la hialoides posterior: Este tipo de EMD puede ser recalcitrante, acompañado de desprendimiento foveal. Se puede observar incluso en biomicroscopía como una membrana brillante con estrías retinianas.

Cabe mencionar que en las clasificaciones hechas mediante FA y OCT, dos o más categorías pueden coexistir

Tratamiento

Prevención

El enfoque principal para prevenir la aparición y progresión de la RD y el EMD es un control glucémico estricto. Esto ha sido investigado en diversos ensayos clínicos importantes.^{14,24,25} El manejo de la hipertensión arterial y la hiperlipidemia también ha sido estudiada a profundidad. Ambas patologías han sido catalogadas como factores de riesgo para la progresión de la RD y el EMD.¹³ En los siguientes párrafos se describirá únicamente el tratamiento para el EMD, patología de interés en el presente estudio.

Láser

El ETDRS fue el primer ensayo clínico randomizado que examinó las opciones terapéuticas para el edema macular diabético (en el año de 1985 fue publicado el primer reporte), y demostró que existía una reducción de un 50% en el riesgo de una pérdida moderada de visión al tratar el EMD con láser subumbral (de un 24% a un 12% a 3 años). La pérdida moderada de visión se define como una disminución en la agudeza visual de 15 letras o más (3 líneas de los optotipos ETDRS), lo que corresponde a la duplicación del ángulo visual (por ejemplo, agudeza visual de 20/20 a 20/40 en la escala de optotipos).^{6,13,26}

Se concluyó que el tratamiento temprano con láser tiene efectos benéficos en la agudeza visual, por lo que el ETDRS sugirió que todos los ojos con EMCS fueran tratados con fotocoagulación focal.^{6,13,22,27} El mismo

estudio indicó una guía estandarizada para el tratamiento con láser, el cual depende del tipo de EMD:

- Láser focal: Tamaño del *spot* de 50 a 100 μm , duración del disparo de 50 a 100 milisegundos (ms) para microaneurismas. Se busca que la energía aplicada “blanquee” la retina con una marca apenas visible, sin dañarla.
- Láser difuso: Tamaño del *spot* de 100 a 200 μm , duración del disparo de 50 a 100 ms para áreas difusas de edema a más de 500 μm del centro macular o del nervio óptico. Se busca que la energía aplicada cause una marca aún menos visible que la anterior (gris claro).

Posteriormente, en 1991, Lee y Olk²⁸ realizaron un estudio en el cual trataron 302 ojos con EMD difuso con fotocoagulación focal con láser y encontraron una pérdida de visión moderada a los 3 años en el doble de pacientes de los estimados por el ETDRS (24% contra 12%).

No está claro cómo el láser retiniano focal ejerce sus efectos. Una teoría es que mejora la oxigenación en la retina al eliminar fotorreceptores altamente dependientes de oxígeno. Otra teoría es que el láser reduce el área capilar de la retina y por lo tanto reduce las fugas. Algunos otros autores postulan que la fotocoagulación restaura la BHR externa.²⁷

El tratamiento con láser no va exento de complicaciones. Posibles efectos adversos son pérdida de la agudeza visual, percepción alterada de los colores, ceguera nocturna, pérdida de visión periférica, neovascularización coroidea, metaplasia del EPR y quemaduras accidentales de la fovea.¹³ Se ha estimado la frecuencia de estas

complicaciones, encontrando cambios en el campo visual en el 50% de los pacientes, empeoramiento de la visión de los colores en el 38%, dificultad al conducir por la noche en 38% y empeoramiento en la adaptación a la oscuridad en 60%.²⁹

En otro estudio se encontró además que las cicatrices dejadas por el láser crecían con el tiempo, reportándose que el 89.5% de las cicatrices habían aumentado de tamaño en un tiempo medio de seguimiento de 62 meses.³⁰

Una opción que disminuye el riesgo de complicaciones o efectos colaterales es la fotocoagulación láser subumbral con micropulso de diodo. Se ha demostrado que es tan efectivo como el tratamiento estándar con láser argón, no produce una quemadura visible y permite retratamientos más seguidos.³¹

Cirugía vítrea

La fotocoagulación con láser no aplica en casos de EMD traccional o con una hialoides posterior tensa. En esos casos hay evidencia clínica que avala que la vitrectomía resuelve el EMD. Los efectos benéficos se obtienen al remover la tracción mecánica entre la corteza vítrea posterior y la MLI de la mácula. Actualmente existe controversia sobre si la limitorrexia es justificable o no. Un análisis de múltiples estudios encontró que el EMD se resolvió en el 83% de los casos tratados quirúrgicamente con vitrectomía, y 56% de ellos tuvieron una mejoría en la agudeza visual.³²

Las complicaciones encontradas con este tratamiento quirúrgico son la formación de cataratas, desprendimiento de retina, aparición de membrana epirretiniana, glaucoma y hemovítreo.⁶

Corticosteroides

Desde hace cerca de una década, el corticosteroide sintético triamcinolona ha sido el principal agente en su clase en ser administrado de manera intravítrea para el tratamiento de la RD, el EMD y otras enfermedades neovasculares. La administración de corticosteroides intraoculares fue descrita por primera vez en 1991 en una serie de casos que evaluaba la dexametasona como tratamiento para la RD.³³ Desde entonces, su uso ha sido apoyado por diversos estudios en los cuales se encontró que la triamcinolona inhibía la neovascularización ocular y se demostró mediante estudios *in vitro* que inhibía la sobreexpresión de moléculas inflamatorias y VEGF.¹³ Se observó que parte de la regulación en la inflamación se llevaba a cabo mediante la reducción de la permeabilidad vascular en la retina al disminuir la liberación de derivados del ácido araquidónico, como las prostaglandinas.²⁷

Sin embargo, un estudio³⁴ comparó la triamcinolona intravítrea libre de preservativos (en 2 diferentes dosis) contra la terapia con láser focal/difuso, y los resultados demostraron que la agudeza visual media a los 2 años era mejor en el grupo tratado con láser que con cualquiera de los 2 grupos tratados con triamcinolona.

También se conocen numerosos efectos colaterales tras la aplicación de triamcinolona. La complicación más frecuente es la elevación en la presión intraocular (PIO), la cual se observa hasta en 30% de los pacientes tratados, y otra es la formación de cataratas.³⁴

El implante intraocular de fluocinolona (Retisert®, Bausch & Lomb Inc., Rochester, NY) ha sido evaluado en un ensayo clínico controlado.³⁵ Los resultados a 3 años demuestran un alto índice de resolución en el EMD (aproximadamente el 58% de los pacientes tratados) y una mejoría en la agudeza visual de tres o más líneas en el 28% de los casos. Sin embargo, el 95% de los pacientes fágicos desarrollaron catarata y el 35% de los pacientes experimentaron un aumento en la PIO, el cual fue incontrolable mediante terapia médica y fue necesario el retiro del implante o una cirugía filtrante de glaucoma. Actualmente sólo está aprobado por la FDA para su uso en uveítis posteriores no infecciosas.

Finalmente, el implante inyectable intravítreo de dexametasona (Ozurdex®, Allergan Inc., Irvine, CA) está aprobado para su uso en el edema macular únicamente relacionado con obstrucción venosa retiniana (OVR) y para la uveítis posterior no infecciosa.³⁶ En un estudio realizado en 17 pacientes en quienes fue colocado este implante como tratamiento para el edema macular secundario a OVR, se registró que 10 de ellos desarrollaron catarata, 1 presentó aumento sostenido de la PIO y 1 desarrolló neovascularización macular y hemorragia vítrea. Sin embargo, el estudio concluye que este implante tiene un perfil seguro a largo plazo. El tiempo medio del seguimiento fue de 50.5 meses.³⁷

Antiangiogénicos

Se sabe que los niveles de VEGF son mayores en ojos de pacientes diabéticos que en ojos sanos.^{38,39} Al empezar a conocerse cada vez más sobre la fisiopatología del EMD, se despertó el interés en la terapia con fármacos con actividad anti-VEGF. En años recientes se han realizado muchos estudios clínicos para establecer la efectividad y seguridad de estos agentes.

En abril de 2009 se condujo una búsqueda en diversas bases de datos científicas, sin restricción de fechas, con la finalidad de evaluar y compara la incidencia de efectos adversos en la administración de agentes anti-VEGF.⁴⁰ Se incluyeron 278 artículos. Se encontró que la incidencia de eventos adversos severos (tanto oculares como no oculares) fue menor de 1 por cada 100 inyecciones. Los eventos adversos oculares leves fueron menos de 5 por cada 100 inyecciones. No hubo evidencia suficiente para concluir que había diferencia en las incidencias entre los diferentes fármacos.

Actualmente existen para la práctica clínica 4 agentes anti-VEGF:

Pegaptanib (Macugen[®], Pfizer Inc., Irvine, CA)

Es un aptámero que se une a la isoforma VEGF-165. Está aprobado para su inyección intravítrea en humanos para tratar la degeneración macular asociada con la edad (DMAE) tipo exudativa o neovascular. Se condujo un ensayo clínico controlado, randomizado, fase II, doble ciego que comparó pegaptanib versus placebo en 172 pacientes con EMD.⁴¹ Se aplicó

pegaptanib (0.3 mg, 1 mg, 3 mg) o placebo intravítreo a la semana 0, 6 y 12, evaluando la necesidad de una nueva inyección o terapia con láser a la semana 18. Se realizó el análisis de resultados a la semana 36 encontrándose una buena tolerancia y una reducción en el grosor macular central (GMC). La agudeza visual fue mejor en el grupo tratado con pegaptanib y disminuyó la necesidad de terapia adicional con fotocoagulación.

Ranibizumab (Lucentis®, Novartis International, Basel, Suiza)

Es un fragmento de anticuerpo humanizado dirigido contra todas las isoformas de VEGF-A, y está fabricado exclusivamente para su uso intravítreo. El ranibizumab fue inicialmente aprobado por la Administración de Alimentos y Drogas de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés: *U.S. Food and Drug Administration*) para el tratamiento de la DMAE neovascular y el edema macular asociado a OVR.²⁷ En agosto de 2012 (fecha posterior al inicio de este estudio), la FDA hizo pública la aprobación de ranibizumab como tratamiento del EMD.⁴²

Para el tratamiento del EMD, un estudio piloto pequeño mostró la eficacia de ranibizumab al reducir el grosor macular y mejorar la agudeza visual. Esto llevó al diseño de un ensayo clínico controlado fase II, randomizado y multicéntrico: READ-2 (por sus siglas en inglés: *Ranibizumab for Edema of the mAcula in Diabetes-2*).⁴³ El grupo 1 fue tratado con ranibizumab intravítreo, el grupo 2 con láser focal y el grupo 3 con ranibizumab y láser focal. Se obtuvieron resultados a 6 y 24 meses, mostrando una mejoría en la agudeza visual significativamente mayor en el

grupo tratado sólo con ranibizumab (grupo 1), seguido por el tratado con la terapia combinada (grupo 3), comparados con el grupo tratado con láser (grupo 2).

Un tercer estudio, también completo es el RESOLVE II ⁴⁴, con un diseño de doble ciego, multicéntrico, con duración de 12 meses. Se incluyeron pacientes con DM tipo 1 y 2, quienes fueron aleatorizados en los diferentes grupos de estudio: ranibizumab (0.3 mg o 0.5 mg) o placebo. El tratamiento consistió en tres inyecciones mensuales, posteriores a las cuales se reevaluaba el caso con posibilidad a retratamiento o terapia de rescate con láser. Los resultados indicaron que el EMD responde bien al tratamiento con ranibizumab a 1 año. Mostró mejoría sostenida en la mejor agudeza visual corregida (MAVC) y GMC durante los 12 meses del estudio, además de un buen perfil de seguridad.

El estudio RESTORE⁴⁵ comparó la eficacia de tres brazos de tratamiento para el EMD en un estudio randomizado, multicéntrico, de 12 meses de duración. Incluyó 345 pacientes: el primer grupo (116 pacientes) recibió tratamiento con ranibizumab (0.5 mg), el segundo (118 pacientes) recibió ranibizumab (0.5 mg) más fotocoagulación macular con láser (FML), y el tercer grupo (111 pacientes) FML. El ranibizumab se aplicó mensualmente durante los tres primeros meses, y después sólo en caso necesario. El láser se aplicó en una ocasión, y posteriormente en caso necesario. Se midió el cambio en MAVC desde la cifra basal, cada mes durante un año. Los resultados mostraron la superioridad del tratamiento con ranibizumab solo o en combinación con láser, comparado contra el láser como monoterapia.

El DRCR.net (por sus siglas en inglés: *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network*) publicó a finales de 2012 los resultados a tres años de un estudio clínico randomizado⁴⁶ en el cual se trataban ojos con EMD con ranibizumab, y se evaluaba la eficacia de la FML como coadyuvante aplicada de manera temprana (7 a 10 días después de la inyección) versus diferida (24 semanas después). Se concluyó que la aplicación temprana de láser al inicio del tratamiento con ranibizumab no era mejor (y posiblemente era peor) en cuanto al resultado visual, comparada con la aplicación diferida.

Bevacizumab (Avastin®, Genentech Inc., South San Francisco, CA)

Es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que se une a todas las isoformas de VEGF-A. Fue originalmente aprobado en el 2004 por la FDA como tratamiento para el cáncer colorrectal, y posteriormente ganó aprobación para el tratamiento de otras neoplasias como cáncer de mama, de pulmón y glioblastoma.^{6,17,27}

En el 2005, Rosenfeld fue el primero en publicar resultados sobre el uso extraoficial del bevacizumab intraocular como tratamiento para la DMAE neovascular y el edema macular secundario a obstrucción de la vena central de la retina (OVCR).^{47,48} Debido a que en ese tiempo el ranibizumab ya estaba aprobado para su uso intraocular pero su disponibilidad era limitada, el trabajo pionero de Rosenfeld hizo que muchos oftalmólogos alrededor del mundo empezaran a utilizar el bevacizumab, y su popularidad desde entonces ha ido en aumento.⁴⁹

En la actualidad se usa de manera no oficial (*off-label*) en diversos padecimientos neovasculares del ojo: DMAE neovascular, RD proliferativa,

glaucoma neovascular, retinopatía de la prematuridad, edema macular secundario a OVR y EMD. Aunque a la fecha continúa sin estar aprobado su uso intravítreo, la inyección de 1.25 – 2.5 mg de bevacizumab hacia la cavidad vítrea se ha realizado sin causar una toxicidad intraocular importante.^{17,40} Al menos, los efectos colaterales locales no han mostrado diferencias comparándolos con otros medicamentos intraoculares; se ha observado inflamación intraocular en raras ocasiones y en estudios electrofisiológicos no se ha encontrado un efecto negativo.⁴⁹

Es importante mencionar, por otro lado, que a pesar del tamaño relativamente grande del anticuerpo de tamaño completo de bevacizumab (149 kD), éste abandona la cámara vítrea y obtiene acceso a la circulación sistémica.⁵⁰ Esto explica los efectos biológicos que se han encontrado en el ojo contralateral después de su aplicación.⁵¹ A pesar de que la cantidad utilizada en oftalmología es muy pequeña comparada con su uso con fines antineoplásicos, aún no está claro el riesgo sistémico posterior a múltiples aplicaciones intraoculares.

Debido a que la terapia con bevacizumab intravítreo forma parte de este estudio, los antecedentes en torno a su eficacia a nivel ocular se discutirán con detalle en la siguiente sección.

Aflibercept (Eyelea[®], Regeneron Pharmaceuticals Inc., Tarrytown, NY)

El agente anti-VEGF más reciente. Es una proteína de fusión recombinante, constituida por fracciones de dominios de los receptores humanos de VEGF tipo 1 (VEGFR-1) y tipo 2 (VEGFR-2). Se une al VEGF-A y al Factor de Crecimiento Placentario (PlGF, por sus siglas en inglés:

Placental Growth Factor), a modo de "receptor señuelo" y evita su interacción con receptores nativos de VEGF.

En el año 2012, se publicaron los resultados de dos ensayos clínicos randomizados, multicéntricos (VIEW-1 y VIEW-2)⁵², los cuales demostraron la eficacia de aflibercept en la DMAE neovascular. Se compararon tres esquemas de tratamiento: inyección mensual de aflibercept versus 3 inyecciones mensuales iniciales seguidas de inyecciones bimestrales de aflibercept versus inyecciones mensuales de ranibizumab. Se concluyó que los dos esquemas de tratamiento con aflibercept fueron igualmente efectivos al favorecer la MAVC y también igualmente seguros que la inyección mensual de ranibizumab.

Otros dos ensayos clínicos randomizados, COPERNICUS⁵³ y GALILEO⁵⁴ incluyeron en conjunto 358 pacientes con edema macular secundario a OVCR: unos recibieron 2 mg intravítreos de aflibercept cada 4 semanas durante los primeros 6 meses, y otros recibieron inyección simulada (placebo). Los resultados a 24 meses, publicados en 2012, mostraron que la proporción pacientes que mejoraron 15 o más letras de la cartilla del ETDRS fue mayor en los tratados con aflibercept que en quienes recibieron placebo.

Aflibercept se encuentra disponible en una forma purificada específicamente para su uso intravítreo. Está aprobado por la FDA actualmente para el tratamiento de la DMAE neovascular y para el edema macular secundario a OVCR.⁵⁵

2.1 ANTECEDENTES

Bevacizumab en el EMD

Un estudio publicado en 2008 y conducido por Fang y cols.⁷ evaluó la eficacia de la aplicación intravítrea de 1 mg de bevacizumab en 29 ojos sin tratamiento previo y 9 ojos con tratamiento previo (total 38 ojos). Se reportó una mejoría significativa en la MAVC y GMC en las primeras visitas, pero a las 12 meses hubo regresión de estos parámetros de tal manera que no hubo diferencia significativa con los valores basales. No se reportó aumento de la PIO ni ningún otro evento adverso, por lo cual se concluyó que una inyección intravítrea de bevacizumab parece ser efectiva y segura como tratamiento para el EMD, pero que su efecto terapéutico es temporal.

En el 2008, Ozkiris y cols.⁵⁶ publicaron los resultados de un estudio realizado en 30 ojos, a los cuales se les aplicó una inyección intravítrea de bevacizumab como tratamiento primario para el EMD. Se observó que la MAVC incrementó en 24 de 30 ojos (80%) durante un tiempo promedio de seguimiento de 5.6 meses. Asimismo, los valores medios en el grosor macular (medido con tomógrafo retiniano de Heidelberg II [HRT II, por sus siglas en inglés: *Heidelberg retinal tomograph II*]) disminuyeron en la última visita en un 33.3%, comparados con valores basales.

El Estudio de Retina Colaborativo Panamericano (PACORES, por sus siglas en inglés: *Pan-American Collaborative Retina Study*)⁵⁷ publicó en el 2009 los resultados de 12 meses de seguimiento retrospectivo, multicéntrico, de pacientes tratados con bevacizumab en 2 diferentes dosis. Se revisaron expedientes clínicos de 82 pacientes (101 ojos): 48 ojos (47.5%) fueron

tratados con una inyección intravítrea de 1.25 mg de bevacizumab, mientras que 53 ojos (52.5%) con una dosis de 2.5 mg del mismo medicamento. Los pacientes fueron retratados a discreción de su médico. Se midieron MAVC y GMC. En los resultados se observó que el promedio de inyecciones por ojo fue de 3 (rango de 1 a 6). En ambos grupos existió mejoría en la MAVC y GMC sostenida durante los 12 meses de seguimiento, y no hubo una diferencia significativa entre ambos grupos, concluyendo que una dosis de 1.25 mg de bevacizumab es una buena opción de tratamiento para el EMD, y que con los resultados se puede suponer que existe una necesidad de al menos 3 inyecciones al año para mantener los resultados en la MAVC.

Bevacizumab y Triamcinolona en el EMD

En el 2010 se publicó un metaanálisis sobre el efecto del bevacizumab en el edema macular diabético, donde además se hacía referencia al uso intravítreo de triamcinolona.¹⁷ En él se incluyeron cuatro ensayos clínicos randomizados de los cuales se registraron datos obtenidos a las 6, 12 y 24 semanas. Los resultados demostraron una reducción estadísticamente significativa en el GMC a las 6 semanas en ojos tratados con bevacizumab, comparándolos con el grupo control. Sin embargo, estos beneficios perdieron significancia a las 12 y 24 semanas. El aumento en la MAVC en ojos tratados con bevacizumab alcanzó significancia sólo a las 6 y 24 semanas. La combinación de bevacizumab con triamcinolona no demostró mejoría significativa en la MAVC o el grosor macular, en ningún punto de corte, cuando se comparó con el tratamiento de bevacizumab solo.

Kreutzer y cols.⁵⁸ publicaron en el 2010 una evaluación retrospectiva que comparaba el efecto de bevacizumab y triamcinolona en el EMD. Un grupo de 32 pacientes que fue tratado con una sola inyección intravítrea de triamcinolona fue pareado con otro grupo (del mismo número de pacientes) que recibió tratamiento con 3 inyecciones intravítreas de bevacizumab en intervalos de 4 semanas. Se midieron la MAVC y el GMC. Los resultados mostraron mejoría en ambos parámetros, sin embargo, no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos.

En el 2011, Marey y cols.⁵⁹ publicaron los resultados de un estudio prospectivo de 90 pacientes, del cual se desprendieron 3 brazos de estudio, cada uno de 30 pacientes. El primer grupo recibió tratamiento con triamcinolona intravítrea, el segundo grupo con triamcinolona y bevacizumab intravítreos, y el tercer grupo con bevacizumab intravítreo. Se midieron MAVC y GMC. Los resultados mostraron mejoría significativa en la MAVC en los 3 grupos a las semanas 6 y 12. Sin embargo, en los grupos tratados con triamcinolona, se registró una elevación de la PIO estadísticamente significativa, por lo cual se concluyó que la adición de triamcinolona al tratamiento con bevacizumab además de no beneficiar ni perjudicar los resultados visuales y anatómicos, eleva la PIO en el período temprano post-inyección.

Un estudio prospectivo realizado en China por Wang y cols.¹⁹ (publicado en 2011) incluyó 40 ojos de 40 pacientes. De ellos, 21 pacientes fueron tratados con una sola inyección de bevacizumab y los otros 19 con una combinación de bevacizumab y triamcinolona. Se evaluaron MAVC y GMC a las 0, 4, 6 y 12 semanas. En los resultados se observó mejoría en

ambos parámetros medidos, sin diferencia significativa entre grupos, por lo cual se concluyó que la adición de triamcinolona al tratamiento con bevacizumab no confiere beneficios adicionales a la monoterapia.

Un estudio retrospectivo realizado por Forte y cols.⁶⁰, y publicado en 2010, evaluó la MAVC y el GMC durante un año (en los meses 1, 3, 6 y 12) en dos grupos de pacientes: el primer grupo (43 ojos) fue tratado con una inyección intravítrea de bevacizumab y el segundo grupo (96 ojos) fue tratado con una inyección intravítrea de triamcinolona, seguido de fotocoagulación macular con láser 2 a 3 semanas posteriores a la inyección. Los resultados mostraron una mejoría en la MAVC y el GMC en ambos grupos al mes 1 y 3. En las visitas del mes 6 y 12, el primer grupo mostró una mejoría significativa en la MAVC y el GMC comparando con valores basales, mientras que el segundo grupo no mostró mejoría significativa en dichos parámetros. Se presentó aumento de la PIO en 10 de los 96 ojos (10.4%) tratados con triamcinolona y láser; 2 de estos casos fueron refractarios a tratamiento médico y requirieron trabeculectomía. No se reportaron eventos adversos para el grupo tratado con bevacizumab.

Bevacizumab y Fotocoagulación Macular con Láser en el EMD

Un estudio retrospectivo realizado por Lee y cols.¹⁸ publicado en 2011, examinó los casos de 128 ojos: 90 de ellos tratados con bevacizumab intravítreo en una sola dosis y 38 con terapia combinada de bevacizumab intravítreo (una dosis) y fotocoagulación macular con láser un mes después de la inyección. Utilizando expedientes clínicos, los pacientes fueron

analizados hasta 6 meses después del tratamiento. Se encontró una mejoría en la MAVC en ambos grupos al mes de la inyección, con una regresión de la misma a los 6 meses a casi su valor original (aunque ligeramente mejor). No hubo diferencia significativa entre grupos. También en ambos grupos mejoró el GMC sin diferencia significativa entre ellos. En conclusión, la terapia combinada no mostró un beneficio adicional a la inyección sola.

Un estudio prospectivo publicado en 2010 y conducido por Faghihi y cols.⁶¹ incluyó 80 ojos de 40 pacientes con EMD bilateral; un ojo fue tratado con bevacizumab y el ojo contralateral del mismo paciente fue tratado con bevacizumab más FML. Se examinaron MAVC e índices de OCT (GMC, grosor foveal central y volumen macular central) cada 2 meses durante 6 meses. En cada visita bimestral se decidió la reaplicación de bevacizumab intravítreo en los casos en que se observó la presencia de EMCS. El número de retratamientos necesarios fue registrado. Al cabo de 6 meses se encontró una mejoría en la MAVC e índices de OCT, y estos cambios fueron estadísticamente significativos. Sin embargo, no hubo diferencia significativa entre el número de inyecciones aplicadas entre ambos grupos.

Solaiman y cols.⁶² realizaron un ensayo clínico randomizado de 3 brazos en el cual 62 ojos de 48 pacientes fueron incluidos. El primer grupo (19 ojos) recibió fotocoagulación macular con láser, el segundo grupo (21 ojos) recibió una inyección intravítrea de bevacizumab y el tercer grupo (22 ojos) recibió ambas terapias. Los pacientes fueron seguidos durante 6 meses, y se midieron GMC, MAVC y cambios en las fugas por AF. Además, se tomó nota de complicaciones reportadas. Se concluyó que la terapia combinada era superior al bevacizumab o láser por sí solos en cuanto a la

reducción del GMC y aumento en la MAVC. Sin embargo, no hubo una mejoría en la MAVC significativo a los 6 meses, aunque tampoco se reportó un deterioro de la misma. No se registraron eventos adversos relacionados con la aplicación de la inyección intravítrea.

Del estudio prospectivo PACORES, se realizó una publicación en 2013 de resultados a 24 meses comparando la terapia con bevacizumab, versus la FML, versus la terapia combinada en el EMD.⁶³ Fue un estudio retrospectivo, comparativo, que incluyó en su análisis a 141 ojos de 120 pacientes tratados con bevacizumab (Grupo A), 120 ojos de 94 pacientes tratados con FML (Grupo B) y 157 ojos de 104 pacientes tratados con bevacizumab más FML (Grupo C). En los 3 grupos, los autores observaron un cambio favorable estadísticamente significativo en la MAVC, siendo el grupo A significativamente el mejor. Asimismo, en los 3 grupos hubo disminución significativa en el GMC; la comparación entre los 3 grupos mostró que la mejoría en el grosor fue superior en el grupo A.

Bevacizumab y Ranibizumab en el EMD

Un estudio retrospectivo publicado en 2011 por Ozturk y cols.⁶⁴ buscó comparar indirectamente los efectos de bevacizumab y ranibizumab intravítreos en la MAVC y GMC. Se incluyeron 29 pacientes que recibieron originalmente una inyección de bevacizumab, pero que no asistieron a su cita programada para segunda dosis, sino que volvieron al menos 6 meses después y fueron tratados con una sola inyección de ranibizumab. Los resultados mostraron una mejoría significativa tanto en MAVC como en GMC

posterior a ambas terapias. El incremento en la MAVC no mostró una diferencia significativa entre terapias, pero el GMC disminuyó de manera más importante posterior al tratamiento con ranibizumab que con bevacizumab.

Ford y cols.⁶⁵ realizaron una revisión sistemática de 5 ensayos clínicos controlados randomizados donde compararon indirectamente el efecto de bevacizumab y ranibizumab en el EMD. Los resultados publicados en 2012 muestran que la proporción de pacientes con una mejoría en la MAVC de más de 2 líneas en la cartilla del ETDRS fue de 27% para los tratados con bevacizumab y 39% para quienes recibieron ranibizumab. En cuanto a la ganancia media en la MAVC, bevacizumab registró una superioridad sobre ranibizumab, pero ésta no fue significativa. No hubo diferencia significativa entre ambos medicamentos con respecto al cambio en el GMC.

Bevacizumab, Triamcinolona y FML en el EMD

Un estudio prospectivo publicado en 2008 por Faghihi y cols.⁶⁶ comparó tres grupos de tratamiento: 42 ojos recibieron bevacizumab intravítreo, 41 ojos recibieron una combinación intravítrea de bevacizumab y triamcinolona, y 47 ojos recibieron fotocoagulación macular con láser. Se evaluaron cambios en la MAVC y el GMC a la semana 6 y 16. A la semana 6 los tres grupos presentaron reducción significativa en el GMC, pero la mejoría en este parámetro fue significativamente superior en los grupos tratados con bevacizumab y bevacizumab/triamcinolona. A la semana 16, la

respuesta en el GMC no fue estable en el grupo de bevacizumab, pero el grupo con bevacizumab/triamcinolona continuó mostrando superioridad con respecto al grupo de láser. En cuanto a la MAVC, se encontró que no hubo cambios significativos en ninguno de los tres grupos, si acaso hubo una mejoría marginal en el grupo de bevacizumab/triamcinolona.

En el año 2012, Soheilian y cols.⁶⁷ reportaron los resultados a 24 meses de un ensayo clínico randomizado conformado por 3 brazos de tratamiento: el primer grupo fue tratado con bevacizumab intravítreo, el segundo grupo con bevacizumab y triamcinolona intravítreos y el tercer grupo con FML. Originalmente, cada uno de los tres grupos se conformó por 50 ojos. A los 24 meses de seguimiento, un total de 39, 36 y 38 ojos del grupo de bevacizumab, bevacizumab/triamcinolona y láser, respectivamente, permanecieron en el estudio. Se aplicó retratamiento cada 3 meses en los casos indicados, con la misma intervención que originalmente se había administrado en dicho ojo. El criterio para retratamiento fue persistencia del EMD y una MAVC de 20/40 o peor. Se midieron cambios en MAVC y GMC, y la necesidad de retratamientos. El retratamiento fue requerido en 37 (94.9%), 27 (75.0%) y 31 (81.6%) ojos en los grupos de bevacizumab, bevacizumab/triamcinolona y láser, respectivamente, en algún momento durante los 24 meses. Se encontró una mejoría en la MAVC significativamente superior en el grupo de bevacizumab a los 6 meses, comparada con los demás grupos. A los 24 meses, aún se mostraba una ligera superioridad en la MAVC en el grupo de bevacizumab, pero la diferencia no fue significativa entre grupos. En cuanto al GMC, se apreció una reducción mayor en el grupo de bevacizumab, pero la diferencia entre

grupos no fue significativa en ninguna visita. Se registró necesidad de cirugía de catarata en el 16% de los ojos tratados con bevacizumab/triamcinolona. Se concluyó que la terapia con bevacizumab puede ser una mejor opción, pero la magnitud de su efecto disminuye con el tiempo.

Comparación de efectividad entre agentes anti-VEGF

En el 2011, el CATT Research Group⁶⁸ publicó los resultados de un estudio de no inferioridad entre ranibizumab y bevacizumab como tratamiento de la DMAE neovascular. Se trató de un ensayo clínico randomizado, multicéntrico y se encontró un efecto equivalente a un año en la mejoría de la MAVC con ambos medicamentos cuando se administraban con una frecuencia similar. Los resultados a 2 años de este mismo estudio fueron publicados en 2012, manteniendo la misma conclusión.⁶⁹ No se registró además una diferencia entre ellos en cuanto a frecuencia de muertes o eventos aterotrombóticos.

En el 2012 se publicó un estudio donde se analizaron 15 ensayos clínicos randomizados de agentes anti-VEGF en el tratamiento del EMD:⁷⁰ pegaptanib, bevacizumab, ranibizumab y aflibercept. Ninguno de estos estudios analizados ofrecía una comparación directa entre fármacos. Los hallazgos entre todos los agentes fueron altamente consistentes. Se observó en todos los casos una mejoría en la MAVC comparada con el control, la cual se manifestó dentro de la primera semana y permaneció relativamente estable durante el seguimiento (de 3 a 24 meses). También, la ganancia de

letras entre pacientes tratados y controles es similar entre agentes, yendo de 4 a 9 letras en la mayoría de los estudios. Los eventos adversos serios fueron raros para todos los agentes anti-VEGF. No pudo ser analizada más información debido a que los estudios no fueron diseñados para este propósito. Se encontró que los estudios sobre bevacizumab eran en general de menor calidad que aquellos de los demás agentes. Los hallazgos de esta revisión sugieren que todos los agentes anti-VEGF mejoran la visión en relación con la FML en el EMD. Comparaciones indirectas en la evidencia disponible sugieren que la magnitud de la efectividad clínica de los agentes anti-VEGF es similar. Sin embargo, el costo por inyección del pegaptanib, ranibizumab y aflibercept varía entre \$1,000 y \$2,000 dólares estadounidenses por dosis, mientras que el de bevacizumab es de aproximadamente de \$50. Cabe mencionar que el bevacizumab está producido con fines quimioterapéuticos y la dosis tiene que ser fraccionada para su inyección intravítrea.

2.2. JUSTIFICACIÓN

La RD es una de las principales causas de ceguera a nivel mundial (la primera en personas en edad productiva), y el EMD es la principal causa de disminución de la agudeza visual en pacientes diabéticos.^{6,67}

El EMD representa un gran impacto en diversas áreas que van desde la calidad de vida de cada paciente hasta la esfera económica a nivel internacional. Por lo anterior, es importante conocer los alcances de las terapias disponibles actualmente.

La FML fue el primer tratamiento estandarizado (y el único a la fecha de inicio de este trabajo) para el EMD, y ofrece beneficios limitados: se aspira a detener la progresión del deterioro visual más que a recuperar lo perdido.^{22,26,71} Muchas veces en el intento se observan efectos colaterales como escotomas centrales, metamorfopsias y discromatopsias. Todo esto debido a que en ocasiones se requieren múltiples tratamientos, y el efecto del láser se logra mediante quemaduras sobre la retina central que pueden originar cambios anatómicos y fisiológicos permanentes.⁷² Por ello la importancia de estudiar la eficacia de diferentes abordajes terapéuticos.

Como ya se mencionó, se ha demostrado en múltiples estudios la seguridad de las opciones terapéuticas que se utilizan en este proyecto, por lo que no se expuso a nuestros sujetos de estudio a efectos adversos desconocidos.^{40,49}

A pesar de la reciente aprobación del ranibizumab para el tratamiento del EMD (con respecto a la fecha de finalización de este trabajo), el costo

del bevacizumab es mucho menor al de los demás antiangiogénicos, sin haberse mostrado hasta la fecha una superioridad significativa entre ellos,⁷⁰ lo cual le confiere al bevacizumab una importancia especial como opción terapéutica. Además, los estudios que se han realizado de ranibizumab no son específicos para el EMCS-SIC, por lo que el tratamiento de elección para esta variedad de EMD sigue siendo el láser.⁴³⁻⁴⁶

Finalmente, las guías de tratamiento del ETDRS para el EMD no ofrecen una indicación clara del momento oportuno para el inicio del tratamiento en el EMCS-SIC.⁷¹

Los pacientes con esta variedad de EMD pueden tener una buena agudeza visual originalmente, pero siempre existe la posibilidad del avance del engrosamiento hacia la fovea; la función visual puede deteriorarse y ser difícil de recuperar.⁷³ Con nuevas terapias alternativas al láser, es probable que el tratamiento del EMD pueda ser iniciado de inmediato de manera segura y efectiva, aún en pacientes con buena agudeza visual y/o sin involucro del centro macular.

2.3 ORIGINALIDAD

No existe a la fecha un trabajo publicado que evalúe las opciones terapéuticas en pacientes únicamente con EMCS-SIC.

Los estudios publicados sobre terapéutica en el EMD incluyen en su mayoría pacientes con engrosamiento foveolar, o bien, pacientes con EMCS de ambos tipos: con y sin involucro central.

CAPÍTULO III

3. HIPÓTESIS

La eficacia de tratamiento de bevacizumab intravítreo como monoterapia o combinado con fotocoagulación macular con láser para el edema macular clínicamente significativo sin involucro central de origen diabético, es superior a la monoterapia convencional con láser.

3.1 HIPÓTESIS NULA

La eficacia de tratamiento de bevacizumab intravítreo como monoterapia o combinado con fotocoagulación macular con láser para el edema macular clínicamente significativo sin involucro central de origen diabético, no es superior a la monoterapia convencional con láser.

CAPÍTULO IV

4. OBJETIVOS

Objetivo general

Comparar la eficacia de la administración intravítrea de bevacizumab y la fotocoagulación macular con láser, combinados o como monoterapia, en el tratamiento del edema macular clínicamente significativo sin involucro central de origen diabético.

Objetivos específicos

- Evaluar los cambios en la mejor agudeza visual corregida.
- Evaluar cambios en el grosor del área de mayor edema (AME) macular.
- Evaluar cambios en el volumen macular total (VMT).
- Reportar la aparición de hipertensión intraocular secundaria.
- Reportar complicaciones relacionadas con el tratamiento.

CAPÍTULO V

5. MATERIAL Y MÉTODOS

A. Diseño metodológico del estudio

Experimental, longitudinal, comparativo, prospectivo, ciego.

B. Tipo de estudio

Ensayo clínico controlado

C. Población de estudio

- Cálculo de la muestra: Debido a la ausencia de datos epidemiológicos del padecimiento en estudio, se realizó un muestreo por conveniencia.
- Número de la muestra: Se incluyeron 32 ojos, de 21 pacientes.
- Características de la población: Hombres y mujeres mayores de 18 años, que aceptaran participar y firmaran consentimiento informado.
- Lugar de reclutamiento: Consulta externa del Departamento de Oftalmología del Hospital Universitario “José Eleuterio González”, en Monterrey, Nuevo León, México.
- Método de reclutamiento: Al identificarse un probable sujeto de estudio en alguna de las clínicas del departamento, se le invitaba a

participar y se realizaban estudios diagnósticos complementarios. Si el sujeto cumplía con los criterios de inclusión y había aceptado participar, se le pedía que firmara el consentimiento informado y se le incluía en el estudio.

Criterios de inclusión:

- Diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.
- Grosor macular en al menos una zona de rejilla de medición de OCT macular (sin considerar milímetro central) mayor de 250 μm .

Una de las siguientes dos opciones:

- Grosor macular central (grosor del milímetro central) igual o menor a 250 μm medido por OCT y una MAVC de 20/125 o superior (*Figura 4*), o bien,
- Grosor macular central mayor a 250 μm y menor a 320 μm medido por OCT, pero con evidencia de edema focalizado proveniente de un sitio parafoveolar corroborado por oftalmoscopia directa y/o AF (EMCS tipo 1 o tipo 2 según la clasificación del ETDRS); y con una MAVC de 20/40 o superior (*Figura 5*).

Criterios de exclusión:

- Opacidad de medios significativa.
- Diagnóstico de glaucoma.
- Presencia de hemovítreo.

- Tratamiento con láser y/o antiangiogénico intravítreo durante los 6 meses previos a su inclusión.
- Cirugía intraocular durante los 12 meses previos a su inclusión.

Criterios de eliminación:

- No completar, por cualquier motivo, el período de estudio o el número de tratamientos correspondientes.
- Desarrollo durante el estudio de cualquiera de los criterios de exclusión previamente mencionados.

Figura 4: Ejemplo de OCT macular con edema paracentral.

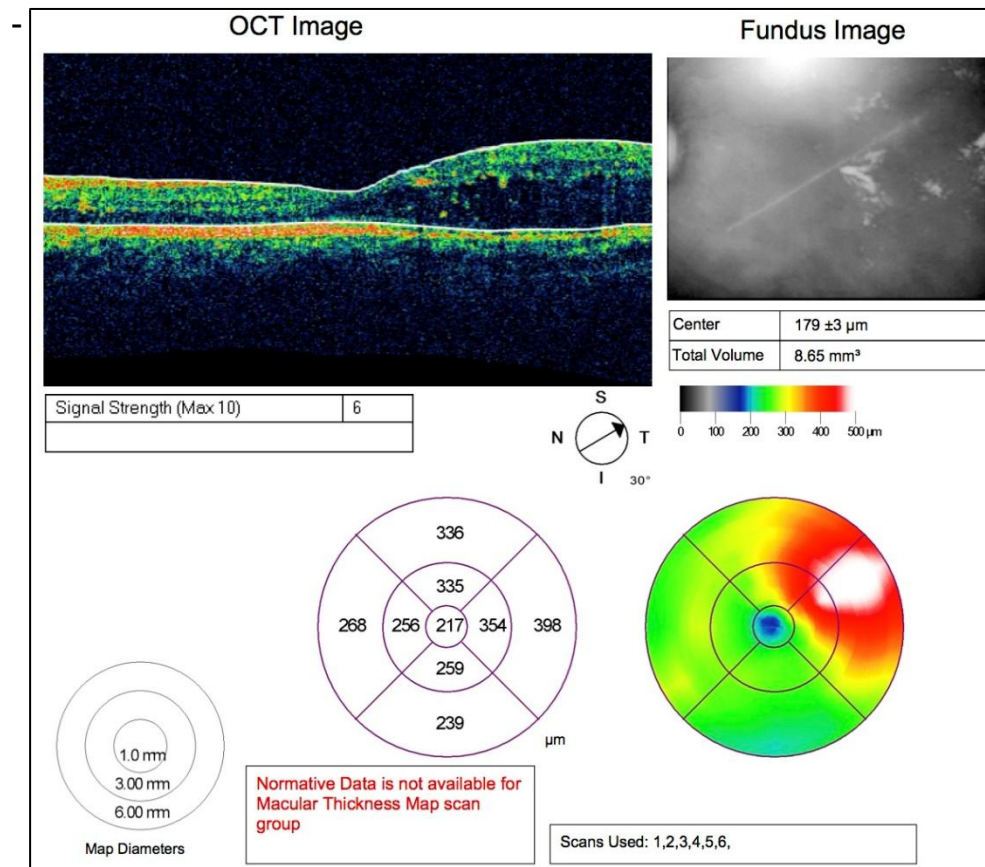
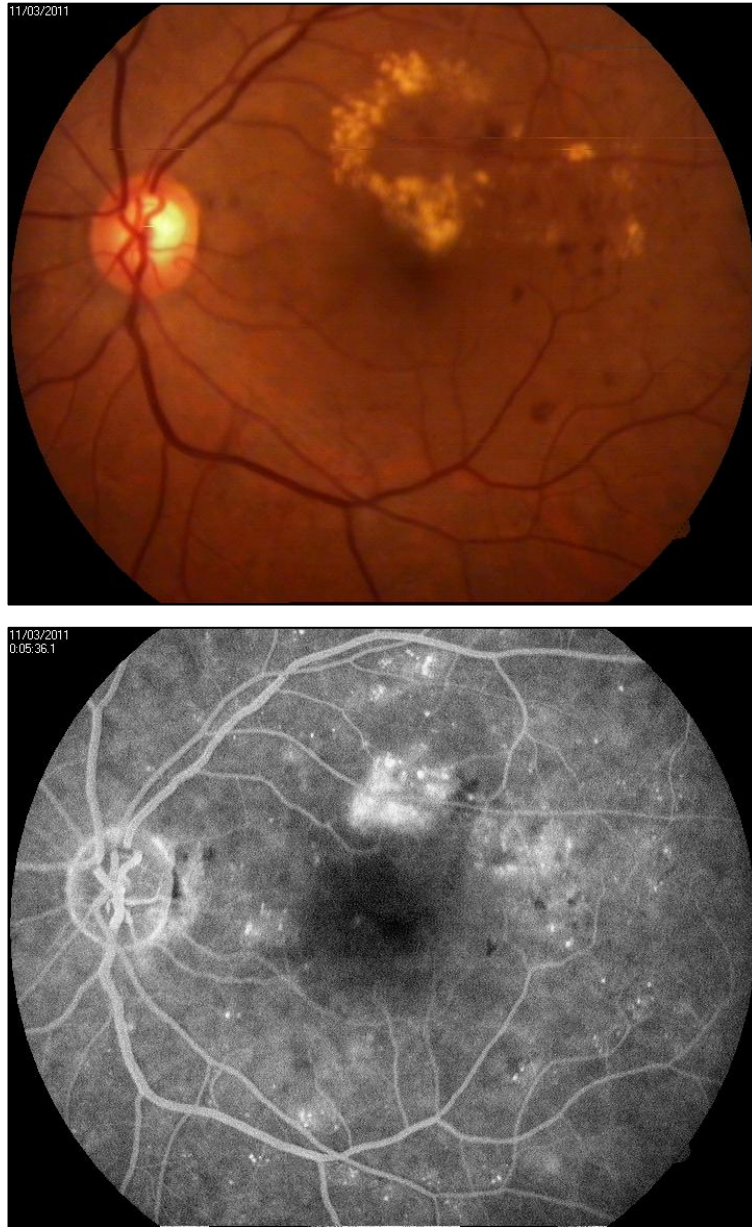


Figura 5: Ejemplo de edema focalizado parafoveolar evidente en la AF de un paciente con GMC de 317 μm y MAVC = 20/20.



D. Descripción del diseño

A todo sujeto que cumplió con los criterios de inclusión y exclusión, se le explicó detalladamente sobre el estudio, y si aceptó participar, se firmó el consentimiento informado.

Se realizó una exploración oftalmológica completa y se procedió a tomar mediciones basales: MAVC, grosor macular por OCT, PIO y realización de AF.

Después se le asignó a uno de los tres grupos de estudio aleatoriamente utilizando la técnica de dado de 6 caras. De acuerdo con el número obtenido al lanzar el dado, los grupos se asignaron de la siguiente manera:

- Número 1 o 4 = GRUPO 1: Terapia con bevacizumab intravítreo.
- Número 2 o 5 = GRUPO 2: Terapia con fotocoagulación macular con láser.
- Número 3 o 6 = GRUPO 3: Terapia con fotocoagulación macular con láser más bevacizumab intravítreo.

En el caso de que ambos ojos de un mismo sujeto fueran incluidos en el estudio, se realizó la aleatorización una sola vez y ambos ojos recibieron el mismo tratamiento. Esto debido a que el bevacizumab es absorbido sistémicamente en una pequeña proporción y es transportado por la circulación sanguínea llegando al ojo contralateral.^{74,75}

Descripción de la técnica de aplicación intravítrea de bevacizumab

La sustancia utilizada para las inyecciones intravítreas fue bevacizumab, nombre comercial Avastin® (Genentech Inc., South San Francisco, CA), distribuido en México por Roche. La inyección se realizó previa técnica de asepsia y antisepsia de la superficie ocular y párpados aplicando solución de yodopovidona al 5% (Betadine®, Alcon Laboratories Inc., Fort Worth, TX) por 3 minutos y posteriormente irrigando con solución salina balanceada. Se aplicó una gota de tetracaína (Ponti®, Laboratorios Sophia, S.A. de C.V., Guadalajara, México) y posteriormente se aplicó la inyección vía pars plana en el cuadrante superotemporal a 4 mm del limbo en pacientes fágquicos y a 3.5 mm de limbo en pacientes pseudofágquicos. La dosis aplicada fue de 1.25 mg en 0.05 ml. Inmediatamente después de la inyección se aplicó una gota de antibiótico de amplio espectro, moxifloxacino (Vigamoxi®, Alcon Laboratories Inc., Fort Worth, TX) y se utilizó de forma profiláctica a razón de una gota 4 veces al día durante 3 días.

Descripción de la técnica de la fotocoagulación macular con láser

El equipo utilizado para la fotocoagulación macular fue el láser diodo VISULAS® 532s (Carl Zeiss Meditec AG. Jena, Alemania), Los disparos de láser se aplicaron en forma subumbral (invisible), buscando que las marcas fueran tan poco notables como fuera posible a nivel de la retina externa o del EPR. Para lograr este efecto primero se realizaba una prueba en la región

periférica macular donde la retina no estuviera engrosada. Se iniciaba con un disparo con diámetro de 100 micras y una duración de 200 ms, con poder bajo (50 miliwatts [mW]) e incrementándolo hasta lograr un efecto umbral (marca apenas visible). Al lograr este efecto, la duración se disminuía a 100 ms dando inicio a la terapia. Se aplicaban disparos 360° alrededor de la fóvea con énfasis en sitios de retina engrosada o áreas de fuga de fluoresceína en la angiografía.

Las huellas de láser se aplicaban dejando al menos un espacio de un diámetro de huella entre ellas en áreas muy engrosadas o con fugas importantes, y se espaciaban más en áreas menos afectadas. La rejilla se podía extender hasta dos diámetros de disco en todas las direcciones desde la fóvea, o hasta el borde de la fotocoagulación panretiniana (en caso de existir). Si las huellas de láser se hacían visibles (debido al grosor de la retina en tratamiento), el poder del láser se disminuía hasta lograr de nuevo el efecto subumbral.

El diámetro de las marcas de láser se modificó a 50 μm en los límites externos de la zona avascular foveolar (entre las 300 y 500 μm centrales) y a 200 μm cuando existían áreas de engrosamiento macular o de no perfusión capilar por fuera del área parafoveolar (1,500 μm centrales). En ninguna ocasión se fotocoagularon intencionalmente los microaneurismas. Si existía engrosamiento en el haz papilomacular, también se aplicaba láser, pero nunca a menos de 500 μm de distancia de la fóvea ni del disco óptico.

Descripción de la terapia según grupo de estudio

En el grupo 1 se aplicó una inyección intravítrea de bevacizumab cada 4 semanas, hasta haber completado 3 dosis, mediante la técnica descrita previamente. Posterior a la tercera inyección transcurrió un lapso de 4 semanas antes de tomar nuevas mediciones. De esta manera, la duración total del tratamiento fue de 12 semanas. Se decidió este esquema de tratamiento basándose en estudios previos que han encontrado que la duración media de acción del medicamento intravítreo es de 4 semanas, y se ha observado una adecuada respuesta al tratamiento con 3 dosis.¹⁷

En el grupo 2 se procedió a aplicar la terapia con láser mediante la técnica que se describió anteriormente, en una sola sesión. Se realizó una revaloración tomando nuevas mediciones a las 12 semanas.

En el grupo 3 se aplicó la terapia con láser e inmediatamente después se aplicó la primera dosis de bevacizumab intravítreo. Posteriormente se aplicaron las dos siguientes dosis con 4 semanas de diferencia, continuando con el mismo esquema que en el grupo 1.

Frecuencia de las citas para tratamiento y evaluación

Los pacientes asistieron a una visita al transcurrir 12 semanas desde la fecha de inicio de cada tratamiento (sin importar el brazo de estudio), la cual se definió como “visita de seguimiento”.

La visita de seguimiento consistió en lo siguiente: Se tomaron nuevas mediciones en todos los grupos: MAVC, AF, OCT macular y PIO, así como se realizó una exploración oftalmológica completa.

Cada vez que aun sujeto se le aplicó una inyección intravítrea, se le citó y revisó a las 48 horas del procedimiento para verificar la ausencia de eventos adversos intraoculares secundarios, y se tomó la PIO. Al verificar la ausencia de complicaciones, se les citó hasta la fecha de la próxima inyección, o bien, hasta la fecha de la visita de seguimiento.

E. Evento de interés y variables

Criterios de éxito

- Estabilidad o mejoría (aumento de al menos una línea en anotación de Snellen) de la MAVC.
- Disminución en el grosor del AME.
- Estabilidad o disminución en el GMC.
- Estabilidad o disminución del VMT.
- Mantenimiento de la PIO por debajo de 21 mmHg a lo largo del estudio.

Criterios de fracaso

- Disminución de la MAVC.
- Ausencia de cambio o aumento en el grosor del AME.
- Aumento en el GMC.
- Aumento en el VMT.
- PIO igual o mayor a 21 mmHg en alguna medición.

Variables

- MAVC expresada en LogMAR (logaritmo del máximo ángulo de resolución, por sus siglas en ingles: *logarithm of the minimum angle of resolution*). → Cuantitativa
- Grosor del área de mayor edema macular expresado en micras (μm) → Cuantitativa.
- Grosor macular central expresado en micras (μm) → Cuantitativa.
- Volumen macular total expresado en milímetros cúbicos (mm^3) → Cuantitativa.
- Presión intraocular expresada en milímetros de mercurio (mm Hg) → Cuantitativa.

F. Métodos de evaluación

La MAVC se obtuvo mediante refracción subjetiva lejana con foróptero y cartilla de Snellen, y el resultado fue convertido a su equivalente en LogMAR de la siguiente manera: ⁷⁶

1. Se obtuvo la expresión decimal de la agudeza visual obtenida.

Ejemplo: Agudeza visual = $20/125 = 20 \div 125 = 0.16$

2. Se obtuvo el negativo del logaritmo de dicha agudeza visual en expresión decimal.

Ejemplo: $-(\text{Log } [0.16]) = -(-0.7958) = 0.7958$

3. Se redondeó la cifra a centésimas.

Ejemplo: $0.7950 = 0.80$

Snellen 20/125 = LogMAR 0.80

Para determinar el grosor macular, se realizó un OCT macular con el equipo Stratus® OCT III (versión de software 4.0.1, Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA). Se utilizó la modalidad de escaneo “mapa de grosor macular” (*macular thickness map*), y se presentaron los resultados mediante el “reporte de análisis del mapa retiniano” (*retinal map analysis report*).

El protocolo de examinación de escaneo de grosor macular consiste en 6 escaneos radiales de 6 mm cada uno, adquiridos secuencialmente a intervalos polares de 30° pasando por el centro de la fovea. Se realizan 512 mediciones axiales con una resolución aproximada de 10 µm.

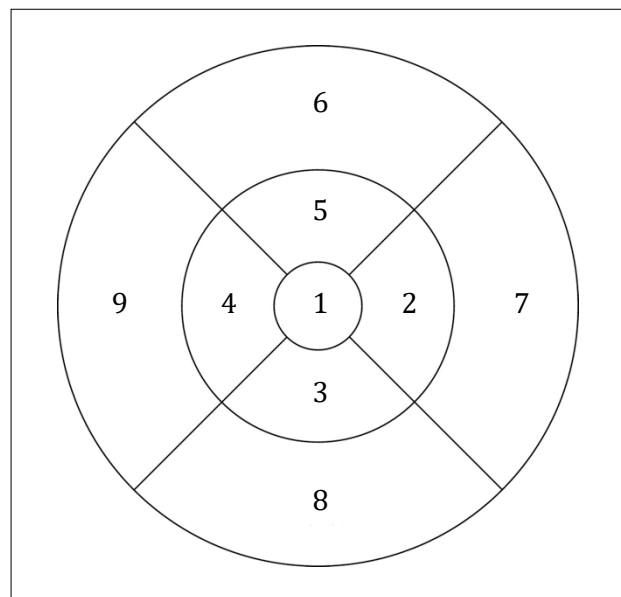
Se obtiene al final una rejilla con medidas de 9 diferentes sectores de la mácula:

- Una corresponde al milímetro central macular (fóvea).
- 4 medidas intermedias (inferior, superior, nasal y temporal) desde el límite de la medida del área central hasta 3 mm hacia la periferia.
- 4 medidas periféricas (inferior, superior, nasal y temporal) desde el límite de las medidas intermedias hasta 6 mm hacia la periferia.

A cada sector de la rejilla se le asignó un número arbitrariamente para su identificación y análisis (la misma asignación se utilizó para el ojo derecho y el izquierdo, sin tomar en cuenta lado nasal o temporal, Ver *Figura 6*):

- | | |
|-------------------------|-------------------------|
| 1. Milímetro central | 6. Periférico superior |
| 2. Intermedio derecho | 7. Periférico derecho |
| 3. Intermedio inferior | 8. Periférico inferior |
| 4. Intermedio izquierdo | 9. Periférico izquierdo |
| 5. Intermedio superior | |

Figura 6: Numeración asignada a cada uno de los sectores de la rejilla.



Los valores del grosor macular que se tomaron en cuenta para este estudio fueron el del milímetro central (sector número 1, el cual se denominó grosor macular central) y el de cualquier sector diferente al central que reportara el mayor grosor (mismo que se denominó área de mayor edema). Del mismo protocolo de escaneo se obtuvo también el volumen macular total.

En sujetos candidatos a formar parte de este estudio, pero con GMC mayor a 250 μm se analizó subjetivamente la AF en búsqueda de edema focalizado parafoveolar, es decir, un área de fuga o exudación que pudiera involucrar discretamente el centro macular, pero que proviniera claramente de un sitio diferente al mismo.

La AF se realizó utilizando la cámara VISUCAM Lite® (Carl Zeiss Meditec Inc., Dublin, CA), y con la inyección intravenosa de 5 ml de fluoresceína de sodio al 10% (Laboratorios Sophia, S.A. de C.V., Guadalajara, México).

Se evaluaron subjetivamente cambios anatómicos maculares (exudados y hemorragias) en búsqueda de edema parafoveolar como criterio de inclusión; esto mediante oftalmoscopia indirecta en lámpara de hendidura (Modelo SL 130. Carl Zeiss Meditec AG. Jena, Alemania), utilizando una lupa de 90 dioptrías, bajo midriasis.

Se tomó la PIO con tonómetro de aplanamiento de Goldman montado en la misma lámpara de hendidura mencionada previamente.

Se evaluó al paciente en busca de eventos adversos intraoculares asociados al tratamiento en estudio: iritis, vitritis, endoftalmitis, catarata, desprendimiento de retina, hipertensión intraocular, hemovítreo y

hemorragias nuevas en la retina. Esto se realizó mediante exploración con lámpara de hendidura, lupa de 90 dioptrías para el fondo de ojo y tonómetro de aplanamiento de Goldmann para cuantificación de la PIO. En caso de existir alguno de ellos, se documentó en el expediente clínico.

CAPÍTULO VI

6. RESULTADOS

La cohorte de estudio comprendió 32 ojos, de 20 pacientes. Un total de 14 (43.75%) ojos fueron derechos y 18 (56.25%) fueron izquierdos. De los pacientes incluidos, 8 (40%) fueron hombres y 12 (60%) mujeres. Asimismo, 8 (40%) pacientes fueron tratados en un solo ojo y 12 (60%) recibieron tratamiento en ambos ojos.

Originalmente se incluyeron 37 ojos de 25 pacientes. Se reportó una pérdida de 5 ojos de 5 pacientes, debido a que éstos dejaron de asistir a sus visitas programadas. Dicha pérdida representa un 13.5% de la totalidad de la muestra.

De los 32 ojos que completaron el seguimiento, 10 (31.25%) recibieron tratamiento con bevacizumab intravítreo (BIV, grupo 1), 12 (37.5%) con fotocoagulación macular con láser (FML, grupo 2) y 10 (31.25%) tratamiento combinado de BIV más FML (grupo 3). *Tabla 3*

Tabla 3: Distribución de casos por grupo de tratamiento.

Tratamiento	Número de casos
Grupo 1: Bevacizumab	10 (31.25%)
Grupo 2: Láser	12 (37.50%)
Grupo 3: Bevacizumab más láser	10 (31.25%)

La edad media de los pacientes al inicio del tratamiento fue de 59.31 años (mínimo de 49 y máximo de 78 años), con una desviación estándar (DE) de 7.554.

La agudeza visual promedio antes del tratamiento fue de LogMAR 0.2225, equivalente a 20/33 en anotación de Snellen. Mínima de 0 (20/20) y máxima de 0.80 (20/125), DE= 0.198. La agudeza visual final promedio fue de LogMAR 0.1669 o Snellen 20/29. Mínima de 0 (20/20) y máxima de 0.48 (20/60), DE= 0.161.

El grosor promedio del AME antes de iniciarse tratamiento fue de 319.56 μm (mínima 255 μm , máxima 400 μm , DE= 34.237). La misma medida posterior al tratamiento fue de 305 μm (214 – 404 μm , DE= 46.591).

El valor promedio del GMC antes del tratamiento fue de 227.16 μm (152 – 318 μm , DE= 43.296), y posterior al tratamiento fue de 214.44 μm (156 – 333 μm , DE= 39.270).

La media del VMT basal fue de 7.815 mm^3 (6.47 – 9.11 mm^3 , DE= 0.628). Posterior al tratamiento, ésta fue de 7.620 mm^3 (6.62 – 9.82 mm^3 , DE= 0.693).

La PIO media basal fue de 14.88 mmHg (8 – 20 mmHg, DE= 2.721), y la media registrada durante la última visita fue de 14.25 mmHg (9 – 19 mmHg, DE= 2.578). Ver *Tabla 4* en la siguiente página.

*Tabla 4: Valores promedio antes y después
del tratamiento en la totalidad de la muestra.*

	Agudeza visual (Notación LogMAR)	Agudeza Visual (Notación Snellen)	Grosor del área de mayor edema macular (µm)	Grosor macular central (µm)	Volumen macular total (µm)	Presión intraocular (mmHg)
Valor inicial promedio (rango)	0.2225 (0 - 0.80)	20/33 (20/20 - 20/125)	319.56 (255 - 400)	227.16 (152 - 318)	7.815 (6.47 - 9.11)	14.88 (8 - 20)
Valor final promedio (rango)	0.1669 (0 - 0.48)	20/29 (20/20 - 20/60)	305.00 (214 - 404)	214.44 (156 - 333)	7.620 (6.62 - 9.82)	14.25 (9 - 19)

Análisis estadístico

Los datos se almacenaron utilizando el programa Excel for Mac 2011 (Microsoft Corp., Redmond, WA) Versión 14.2.5 y posteriormente se transfirieron para su análisis al Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS, por sus siglas en inglés, *Statistical Package for the Social Sciences*. SPSS Inc., Chicago, IL) versión 20.

Se utilizó la prueba de T para muestras relacionadas para comparar los valores medios antes y después del tratamiento de las variables en estudio. Se estableció un intervalo de confianza (IC) del 95%, considerando un valor de $P < 0.05$ como estadísticamente significativo.

Las características y medidas basales de cada grupo se presentan en la *Tabla 5*:

Tabla 5: Valores promedio por grupo antes del tratamiento.

	Bevacizumab	Láser	Bevacizumab + Láser
No. de ojos	10	12	10
No. de pacientes	6	8	6
Sexo			
Masculino	2	3	3
Femenino	4	5	3
Edad			
Rango	49 - 75	50 - 78	55 - 69
Promedio	56.30	61.58	59.60
MAVC promedio	0.2820	0.1983	0.1920
AME promedio	325.00	311.58	323.70
VMT promedio	7.7930	7.7675	7.8950
GMC promedio	239.00	230.42	211.40
PIO promedio	15.70	14.42	14.60

Mejor Agudeza Visual Corregida

En los tres grupos hubo mejoría en la MAVC posterior al tratamiento.

- En el grupo 1, la MAVC inicial media fue de LogMAR 0.2820, y la final de 0.2220 (diferencia de 0.0600, P = 0.138).
- Para el grupo 2 la MAVC inicial media fue de LogMAR 0.1983 y la final de 0.1617 (diferencia de 0.0366, P = 0.295).
- Finalmente, en el grupo 3, se registró una MAVC inicial media de LogMAR 0.1920 y final de 0.1180 (diferencia de 0.0740, P = 0.041).

Los resultados en notación LogMAR y su equivalente en notación de Snellen se muestran en la *Tabla 6*.

Tabla 6: Cambio en la agudeza visual por grupo de tratamiento.

Tratamiento	N	MAVC inicial LogMAR Media (DE)	MAVC final LogMAR Media (DE)	MAVC inicial Snellen Media	MAVC final Snellen Media	Dife- rencia Media (DE)	P (IC=95%)
Bevacizumab	10	0.2820 (0.2650)	0.2220 (0.1974)	20/38	20/33	0.0600 (0.1166)	0.138
Láser	12	0.1983 (0.1674)	0.1617 (0.1425)	20/32	20/29	0.0366 (0.1156)	0.295
Bevacizumab + Láser	10	0.1920 (0.1595)	0.1180 (0.1387)	20/31	20/26	0.0740 (0.0984)	0.041

Grosor del Área de Mayor Edema Macular

En los tres grupos se registró una disminución en el grosor promedio del AME:

- En el grupo 1 el valor medio inicial fue de 325.00 μm y el final de 298.20 μm (diferencia de 26.80, $P = 0.022$).
- En el grupo 2 la media inicial fue de 311.58 μm y la final de 302.08 μm (diferencia de 9.50, $P = 0.138$).
- Para el grupo 3, estos valores fueron de 323.70 y 315.30 μm , inicial y final, respectivamente (diferencia de 8.40, $P = 0.265$). Ver *Tabla 7*.

Tabla 7: Cambio en el AME por grupo de tratamiento

Tratamiento	N	AME inicial Media (DE)	AME final Media (DE)	Diferencia Media (DE)	P (IC=95%)
Bevacizumab	10	325.00 (26.26)	298.20 (44.85)	26.80 (30.74)	0.022
Láser	12	311.58 (34.87)	302.08 (42.40)	9.50 (20.57)	0.138
Bevacizumab + Láser	10	323.70 (41.53)	315.30 (55.56)	8.40 (22.37)	0.265

AME = Área de mayor edema macular en μm

Grosor Macular Central

Se reportó también una disminución en el GMC en los tres grupos:

- En el grupo 1 el valor inicial promedio fue de 239.00 μm y el final de 210.90 μm (con una diferencia de 28.10, $P = 0.065$).
- El grupo 2 tuvo un valor medio inicial de 230.42 y final de 223.33 μm (diferencia de 7.09, $P = 0.399$).
- Para el grupo 3, el grosor inicial promedio fue de 211.40 μm y el final de 207.30 μm (diferencia de 4.10, $P = 0.463$). Ver *Tabla 8*.

Tabla 8: Cambio en el GMC por grupo de tratamiento

Tratamiento	N	GMC inicial Media (DE)	GMC final Media (DE)	Diferencia Media (DE)	P (IC=95%)
Bevacizumab	10	239.00 (49.68)	210.90 (19.76)	28.10 (42.32)	0.065
Láser	12	230.42 (41.43)	223.33 (44.35)	7.09 (27.96)	0.399
Bevacizumab + Láser	10	211.40 (38.01)	207.30 (48.39)	4.10 (16.92)	0.463

GMC = Grosor macular central en μm

Volumen Macular Total

En cuanto al VMT, se reportó una disminución promedio del mismo en todos los grupos después del tratamiento.

- Para el grupo 1, el valor medio inicial fue de 7.7930 mm³ y el final de 7.4950 mm³ (diferencia 0.2980, P = 0.047).
- En el grupo 2, el valor inicial medio fue de 7.7675 mm³ y el final de 7.6983 mm³ (diferencia de 0.0692, P = 0.617).
- Para el grupo 3, estas medidas fueron: inicial 7.8950 mm³, final 7.6520 mm³ (diferencia 0.2430, P = 0.025). Ver *Tabla 9*.

Tabla 9: Cambio en el VMT por grupo de tratamiento.

Tratamiento	N	VMT inicial Media (DE)	VMT final Media (DE)	Diferencia Media (DE)	P (IC = 95%)
Bevacizumab	10	7.7930 (0.5693)	7.4950 (0.5562)	0.2980 (0.4100)	0.047
Láser	12	7.7675 (0.7565)	7.6983 (0.8063)	0.0692 (0.4653)	0.617
Bevacizumab + Láser	10	7.8950 (0.5690)	7.6520 (0.7253)	0.2430 (0.2859)	0.025

VMT = Volumen macular total en mm³

Eventos adversos

No se reportaron eventos adversos relacionados con ninguno de los tratamientos utilizados en este estudio.

En cuanto a la PIO, no se registró una cifra igual o mayor a 21 mmHg en ninguna visita.

CAPÍTULO VII

7. DISCUSIÓN

En el presente estudio se observó mejoría en cada uno de los valores promedio de MAVC, AME, GMC y VMT finales, comparándolos con los basales, en los tres grupos de tratamiento. Sin embargo, el cambio sólo fue estadísticamente significativo en los siguientes casos:

- Cambio favorable en la MAVC en el grupo tratado con BIV + FML ($P = 0.041$).
- Disminución en el AME en el grupo tratado con BIV solo ($P = 0.022$).
Ver *Figuras 7 y 8* en la siguiente página.
- Disminución en el VMT en el grupo tratado con BIV solo ($P = 0.047$) y en el grupo tratado con BIV + FML ($P = 0.025$).

Figura 7: OCT macular de un paciente previo a recibir tratamiento.

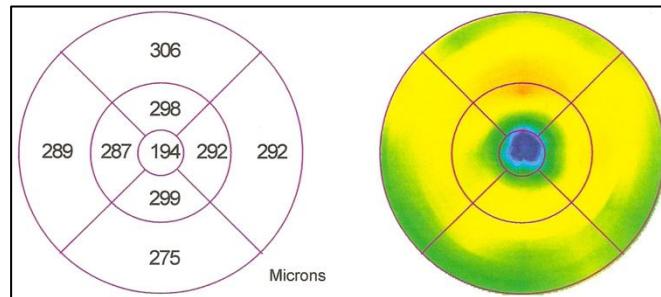
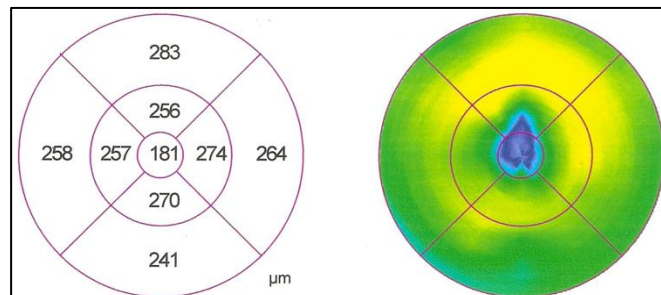


Figura 8: OCT macular del mismo paciente posterior al tratamiento con bevacizumab (grupo 1).



La mejoría encontrada en este trabajo en los grupos 1 y 3 puede ser comparable a la descrita en otros estudios en los cuales se probó que las terapias con BIV y/o BIV + FML son más efectivas que la FML como monoterapia para el EMD: Soheilian demostró que la MAVC mejoraba significativamente a los 6 meses del tratamiento con BIV; no así los grupos tratados con bevacizumab + triamcinolona intravítreos o FML.⁶⁷ En un estudio similar, Faghihi encontró una reducción en el GMC promedio tras la

aplicación de BIV y bevacizumab + triamcinolona intravítreos que fue significativamente mayor que la observada en pacientes tratados con FML.⁶⁶ En estos estudios no hubo un grupo tratado con la combinación de BIV + FML.

Un estudio de Lee y cols.¹⁸ demostró que el GMC y el VMT promedio disminuyeron significativamente un año después del tratamiento con BIV y BIV + FML. También Faghihi encontró una mejoría significativa en la MAVC e índices de OCT (entre ellos GMC y VMT) a 6 meses en sus dos brazos de tratamiento: BIV y BIV + FML.⁶¹ En ninguno de estos dos estudios previamente mencionados se encontró una diferencia significativa entre ambas terapias. Es importante mencionar también que en ellos no se incluyó un brazo de tratamiento con FML sola.

Los resultados a 24 meses (retrospectivos) publicados por Arévalo y cols.⁶³ derivados de la línea de estudio PACORES mostraron que la terapia con BIV fue significativamente superior a la FML y a BIV + FML. Esto coincide en parte con los resultados de este trabajo, aunque es importante mencionar que en PACORES se observó mejoría significativa en la agudeza visual y GMC de los tres grupos, pero el análisis de varianza mostró la superioridad del BIV administrado solo.

El estudio RESTORE,⁴⁵ similar en metodología al presente trabajo, incluyó los tres mismos brazos de tratamiento, pero en lugar de bevacizumab, se utilizó ranibizumab. Se midió el cambio en la MAVC y los resultados a 12 meses coinciden en que el grupo de ranibizumab y ranibizumab + FML fueron significativamente más eficaces que la FML sola.

La frecuencia de aplicaciones de inyecciones intravítreas y láser también coinciden con la utilizada en esta investigación.

El ensayo clínico llevado a cabo por Solaiman y cols.⁶² es el estudio metodológicamente más comparable con este trabajo, ya que ambos son prospectivos y concuerdan en los tres brazos de tratamiento. El autor encontró una superioridad en la respuesta clínica al tratamiento en los grupos tratados con BIV y BIV + FML, cuando se compararon la FML como monoterapia: El GMC disminuyó significativamente al mes del tratamiento con BIV, y lo hizo al mes, a los 3 y a los 6 meses posteriores al tratamiento con BIV + FML. En cuanto al tratamiento con FML, no se demostró mejoría significativa en este parámetro en ningún momento. La MAVC reportó un cambio favorable estadísticamente significativo al mes y a los 3 meses posteriores al tratamiento con BIV y BIV + FML. No se reportaron cambios significativos en ningún momento con el tratamiento de FML.

Los hallazgos de Solaiman y cols. pueden ser comparables con los del presente trabajo por el hecho de que se observó mejoría significativa en el AME con el tratamiento de BIV, en la MAVC con el tratamiento de BIV + FML, y mejoría en el VMT con ambos tratamientos previamente mencionados. Tampoco se observaron cambios favorables significativos con el tratamiento de FML en ninguno de los parámetros medidos.

Las diferencias principales entre ambos estudios consisten en que Solaiman y cols. incluyeron pacientes con un GMC de 350 μ m o mayor (sólo ojos con EMCS-IC), también, aplicaron una sola inyección de bevacizumab en el grupo de monoterapia, y en el grupo de terapia combinada una

inyección de bevacizumab seguida de FML a las 3 semanas. Se tomaron mediciones al mes, a los 3 y a los 6 meses. En el presente estudio se incluyeron ojos con EMCS-SIC, se aplicaron 3 inyecciones de bevacizumab, con una diferencia de 4 semanas entre ellas, la FML se aplicó el mismo día que la inyección en el grupo de terapia combinada y solamente se tomaron mediciones en una ocasión: a los 3 meses.

Debido a la poca cantidad de ensayos clínicos randomizados que compararan las tres terapias que en este estudio se analizaron, así como la ausencia de cualquier estudio prospectivo que evaluara opciones terapéuticas para el EMCS-SIC de origen diabético, se limitó la comparación de los resultados obtenidos con estudios que incluyeron ojos con EMCS-IC y con estudios que consideraron otros tipos de tratamiento, como un distinto antiangiogénico (ranibizumab), o la terapia combinada de bevacizumab + triamcinolona.

CAPÍTULO VIII

8. CONCLUSIÓN

El tratamiento actual para el edema macular diabético clínicamente significativo sin involucro central sigue rigiéndose por las normas del ETDRS publicadas a mediados de los años 80: la fotocoagulación macular con láser. Ésta ofrece resultados limitados en cuanto a mejoría de la enfermedad y origina múltiples efectos secundarios . Hasta la fecha de finalización de este estudio, no había ensayos clínicos que sugirieran un nuevo abordaje terapéutico para este subtipo de EMD.

El presente estudio prospectivo, aunque con una muestra discreta, pone de manifiesto la efectividad de bevacizumab como monoterapia o en combinación con láser, así como su superioridad al compararse con el tratamiento convencional con láser. Además, indirectamente reafirma el conocimiento previo sobre la seguridad de este fármaco en su administración intravítrea^{7,40,49,77} al no registrarse eventos adversos relacionados.

Cuando inició este trabajo de investigación, el antiangiogénico ranibizumab no había sido aprobado por la FDA para su uso en el EMD, sin embargo, los ensayos clínicos realizados para ese propósito incluyeron pacientes con edema central. También es importante resaltar el costo hasta 40 veces superior de ranibizumab versus bevacizumab,⁶⁹ y la evidencia existente sobre la no superioridad de un fármaco sobre el otro.^{40,64,65} Aunque el propósito de este estudio no es comparar ambos medicamentos, se puede

inferir que bevacizumab es una alternativa valiosa para el tratamiento del EMD.



Es importante continuar esta línea de investigación con una muestra mayor y un seguimiento más prolongado que permita mejorar la evidencia que se obtuvo en este estudio, evaluar la duración del efecto terapéutico y también la necesidad de retratamientos.

Cuando se publicó el ETDRS, el objetivo del tratamiento del EMD era estabilizar o detener el deterioro de la agudeza visual. Hoy, nuestro objetivo debe de ser el de lograr un cambio notable anatómico y funcional de la mácula capaz de mejorar significativamente la calidad de vida del paciente.

CAPÍTULO IX

9. ANEXOS

Aprobación del Estudio por el Comité de Ética e Investigación 2011

 UANL <small>UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN</small>	 Comité de Ética y Comité de Investigación <small>FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO</small>
---	---

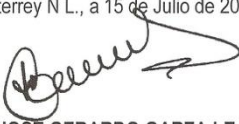

DR. med. JESUS HERNAN GONZALEZ CORTES
Investigador principal
Servicio de Oftalmología
Presente.-

Estimado Dr. González:

Le informo que nuestro **Comité de Ética** de la Facultad de Medicina de la UANL y Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", ha **evaluado y aprobado** el proyecto de investigación titulado: **"Monoterapia vs Terapia combinada en el Edema Macular clínicamente significativo diabético sin involucro central"**, el cual quedó registrado en esta Subdirección con la clave **OF11-006** participando además el *Dr. med. Jesús Mohamed Hamsho* y el *Dr. Josué David Rodríguez Pedraza* como *Co-Investigadores*.

Le pedimos mantenernos informados del avance o terminación de su proyecto.

Sin más por el momento, me despido de usted.

<p>Atentamente, "Alere Flammam Veritatis" Monterrey N.L., a 15 de Julio de 2011</p>  DR. JOSÉ GERARDO GARZA LEAL Secretario de Investigación Clínica Presidente del Comité de Ética y Comité de Investigación	<p><small>SUB-DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN</small></p>  <small>COMITÉ DE ÉTICA COMITÉ DE INVESTIGACIÓN</small>
---	--

SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN
Edificio de la Biblioteca Central de la Facultad de Medicina de la U.A.N.L. planta baja.
Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Dr. E. Aguirre Pequeño, Col. Mitras Centro, C.P. 64460 Monterrey, N.L. México
Tel./Fax (+52) 8329 4050 Ext. 2871 al 2874. Correo Electrónico: sinvestigacion@hu.uanl.mx

Solicitud de Enmienda 2011



Registro en la Subdirección de Investigación: **OF11-006**

Monterrey, N. L. a 10 de Agosto de 2011

Dr. José Gerardo Garza Leal
Presidente del Comité de Ética
de la Facultad de Medicina de la UANL y
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"
Presente.-

Estimado Dr. Garza:

Respecto al protocolo clínico: **"Monoterapia vs Terapia Combinada en el Edema Macular Clínicamente Significativo Diabético Sin Involucro Central"**, se hace de su conocimiento los siguientes cambios:

- Se incluye la participación del Dr. Edgar Eliezer Cuervo Lozano como Subinvestigador.
- Se cambia el título del estudio a: **"Evaluación del Anticuerpo Monoclonal Anti-Factor de Crecimiento Endotelial Vascular Bevacizumab Intravítreo, como Coadyuvante en el Tratamiento con Láser del Edema Macular Clínicamente Significativo Diabético Sin Involucro Central"**, el título actual aplicará como título corto del estudio.
- El estudio involucrará también la obtención de un grado de doctorado en medicina.

Los cambios aquí mencionados se hacen con la finalidad de cumplir las regulaciones éticas propias de la investigación.

Se anexa formato de consentimiento informado con los cambios mencionados.

Sin más por el momento me despido quedando a sus órdenes para cualquier duda o comentario.

Atentamente.-


Dr. med. Jesús Hernán González Cortés
Investigador Principal



Departamento de Oftalmología • Facultad de Medicina y Hospital Universitario
Universidad Autónoma de Nuevo León • Apdo. Postal 1584 • Monterrey, N. L. México Tel. 8346-9259



F-018

Reporte Anual 2012



Registro en la Subdirección de Investigación: **OF11-006**

Monterrey, N. L. a 25 de Julio de 2012

Dr. med. José Gerardo González González
Subdirector de Investigación
de la Facultad de Medicina de la UANL y
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"
P r e s e n t e.-

Estimado Dr. González:

Respecto al estudio de investigación titulado: **"Evaluación del anticuerpo monoclonal anti-factor de crecimiento endotelial vascular Bevacizumab intravítreo como coadyuvante en el tratamiento con laser del edema macular clínicamente significativo diabético sin involucro central"**, se envía a su consideración el reporte anual de dicho estudio:

1. Estatus del estudio: **Abierto (en reclutamiento).**
2. Pacientes incluidos: **Se han incluido 23 pacientes, lo que representa 33 casos ya que cada caso representa un ojo, no un paciente.**
3. Reporte de eventos adversos: **Se presentó la muerte de un paciente de estudio (paciente JGR), la cual fue definitivamente no relacionada con el tratamiento de estudio; se presentó también un hemovítreo grado I (paciente CPG), que no está relacionado con el tratamiento de estudio y se encuentra actualmente en resolución.**
4. Publicación en libro, revistas, o presentación en congresos. Especificar: **NA.**
 - a. Autores: nombre completo, grado académico y tipo de contrato en la dependencia
 - b. Instituto, revista o editorial:
 - c. Cuenta la revista con arbitraje: Si/No
 - d. La publicación es científica: Si/No
 - e. No. de página:
 - f. Cita bibliográfica:
5. Registro de patente: **NA.**
6. Resumen de resultados: **Se han incluido 23 pacientes de los cuales 10 son hombres y 13 mujeres, 33 casos (u ojos de estudio) de los cuales 18 son ojos derechos y 15 ojos izquierdos, respecto a los grupos de tratamiento 11 reciben bevacizumab intravítreo, 14 laser macular subumbral y 8 bevacizumab intravítreo mas laser macular subumbral. A la fecha 28 de los 33 casos han terminado el primer ciclo de tratamiento. Los parametros**

Departamento de Oftalmología • Facultad de Medicina y Hospital Universitario
Universidad Autónoma de Nuevo León • Apdo. Postal 1584 • Monterrey, N. L. México Tel. 8346-9259



F-018



de seguridad y eficacia no pueden ser valorados aún debido a que los resultados mostrados no son significativos para el análisis final.

7. Es para obtención de algún grado (maestría, doctorado, etc.): **Este estudio se realiza para obtener un grado de especialidad en Oftalmología.**
8. Por recomendación del Comité de Tesis, con la finalidad de relacionar el título del estudio con los objetivos y metodología planteados, el título se cambió a: **"Evaluación del anticuerpo monoclonal anti-factor de crecimiento endotelial vascular Bevacizumab intravítreo como coadyuvante en el tratamiento con láser del edema macular clínicamente significativo diabético sin involucro central"**, quedando el título original como título corto: **"Monoterapia vs terapia combinada en el edema macular clínicamente significativo diabético sin involucro central"**; así como también se anexa el Dr. Edgar Eliezer Cuervo Lozano como co-investigador del estudio. Dicho cambio fue presentado en enmienda ante el Comité de Ética el 17 de agosto de 2011, aprobándose el 18 de agosto de 2011.

Sin otro particular por el momento, quedo a sus órdenes para cualquier duda o comentario al respecto.

Atentamente.-

Dr. med. Jesús Hernán González Cortés
Investigador Principal
Profesor del Departamento de Oftalmología
Facultad de Medicina de la UANL y
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"

c.c.p. Dr. José Garza Leal
Comité de Ética de la Subdirección de Investigación

Dr. med. Jesús Mohamed Hamsho
Jefe del Departamento de Oftalmología
Facultad de Medicina de la UANL y
Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"



Departamento de Oftalmología • Facultad de Medicina y Hospital Universitario
Universidad Autónoma de Nuevo León • Apdo. Postal 1584 • Monterrey, N. L. México Tel. 8346-9259



F-018

Aprobación del Reporte Anual 2012



UANL

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

Comité de Ética y Comité de Investigación



FACULTAD DE MEDICINA Y HOSPITAL UNIVERSITARIO

DR. med. JESUS HERNAN GONZALEZ CORTES

Investigador principal
Servicio de Oftalmología
Presente.-

Estimado Dr. González:

Por medio de la presente, me permito informarle que el Comité Ética del Hospital Universitario "Dr. José E. González" ha revisado el informe presentado a este Comité correspondiente al protocolo de investigación clínica titulado:

"Evaluación del Anticuerpo Monoclonal Anti-Factor de Crecimiento Endotelial Vascular Bevacizumab Intravítreo, como Coadyuvante en el tratamiento con láser del Edema Macular Clínicamente Significativo Diabético sin involucro central", el cual quedó registrado en esta Subdirección con la clave OF11-006.

Por lo que la aprobación del estudio arriba citado se mantiene vigente al mes de Julio del 2013, le pedimos atentamente nos siga manteniendo informados del avance anualmente de este proyecto, así como de desviaciones o cambios del protocolo para eliminar peligros inmediatos a los sujetos del estudio, cambios que incrementan el riesgo para los sujetos y/o que afecten significativamente la conducción del estudio, las reacciones adversas que sean serias e inesperadas, al igual que de nueva información que pueda afectar en forma adversa la seguridad de los sujetos o la conducción del estudio.

Atentamente,
"Alere Flammar Veritatis"
Monterrey N.L., 06 de Agosto de 2012

SUB-DIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN



COMITÉ DE ÉTICA
COMITÉ DE INVESTIGACIÓN

DR. JOSÉ GERARDO GARZA LEAL
Secretario de Investigación Clínica
Presidente del Comité de Ética y Comité de Investigación

SUBDIRECCIÓN DE INVESTIGACIÓN

Edificio de la Biblioteca Central de la Facultad de Medicina de la U.A.N.L. planta baja.
Av. Francisco I. Madero Pte. s/n y Dr. E. Aguirre Pequeño, Col. Mitras Centro, C.P. 64460 Monterrey, N.L. México
Tel./Fax (+52) 8329 4050 Ext. 2871 al 2874. Correo Electrónico: sinvestigacion@hu.uanl.mx

Carta de Consentimiento Informado para Sujetos de Investigación



Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"
UANL

CONSENTIMIENTO PARA SER UN SUJETO EN LA INVESTIGACIÓN

Este documento se presenta de conformidad con el artículo 100 Sección IV de la Ley General de Salud en vigor con la última modificación del mismo, publicada en el Diario Oficial de la Federación el 28 de junio del 2005. El consentimiento informado por escrito debe ser obtenido de la sujeto en quien se llevará a cabo la investigación, o de su representante legal en el caso de incapacidad legal de la sujeto, una vez que hayan sido informados de los objetivos de la investigación y de las posibles consecuencias positivas o negativas que podría tener para su salud.

Esta forma de consentimiento describe el estudio de investigación y su papel como participante. Por favor lea este formulario cuidadosamente. No dude en hacer cualquier pregunta con respecto a la información proporcionada. Esto debería estimular sus preguntas. Su médico, enfermera, o una persona del equipo le describirá el estudio y responderá a sus preguntas.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Monoterapia vs Terapia Combinada en el Edema Macular Clínicamente Significativo Diabético Sin Involucro Central.

Evaluación del Anticuerpo Monoclonal Anti-Factor de Crecimiento Endotelial Vascular Bevacizumab Intravítreo, como Coadyuvante en el Tratamiento con Láser del Edema Macular Clínicamente Significativo Diabético Sin Involucro Central.

Se le pide participar en un estudio de investigación. Antes de dar su consentimiento para ser voluntario, es importante que lea la siguiente información y hacer tantas preguntas como sea necesario para asegurarse de que entiende lo que se le pide que haga.

LOS INVESTIGADORES

Investigador Principal: **Dr. med. Jesús Hernán González Cortés**

Co-Investigador: **Dr. med. Jesús Mohamed Hamsho**
Dr. Edgar Eliezer Cuervo Lozano
Dr. Josué David Rodríguez Pedraza

Monoterapia vs Terapia Combinada en el Edema Macular Clínicamente Significativo Diabético Sin Involucro Central.

Forma de Consentimiento de Investigación

12-Jul-2011 v. 1

Iniciales del Participante: _____



IG_ICF_basico_ejm_ver2011_01

Departamento de Oftalmología • Facultad de Medicina y Hospital Universitario
Universidad Autónoma de Nuevo León • Apdo. Postal 1584 • Monterrey, N. L. México Tel. 8346-9259



F-018



Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"
UANL

Dirección del sitio: Hospital Universitario "Dr. José E. González"
Departamento de Oftalmología
Av. Madero y Gonzalitos s/n Col. Mitras Centro
Monterrey, N.L. CP 64460

Teléfono del sitio: (81) 8346-9259 (horario de oficina 8:00-19:00 hrs)
Urgencias: (81) 8031-0480 (horario de 19:00-08:00 hrs)

OBJETIVO DE LA INVESTIGACIÓN

Este estudio está diseñado para evaluar la efectividad que tiene la administración intravítrea (intraocular) del medicamento bevacizumab (Avastin ®), en pacientes diagnosticados con edema macular clínicamente significativo diabético sin involucro central, comparándolo con el tratamiento de fotocoagulación con láser.

El edema macular clínicamente significativo sin involucro central es una de las manifestaciones oculares de la diabetes mellitus, existiendo cambios anatómicos y fisiológicos que pueden disminuir la visión.

Los resultados de este estudio permitirán conocer qué forma de tratamiento produce mayor mejoría de los signos y síntomas producidos por este padecimiento.

PROCEDIMIENTOS

Si usted se ofrece como voluntario para participar en este estudio, se le hará una revisión oftalmológica general que incluirá toma de presión intraocular y obtención de mejor agudeza visual, también se le realizarán estudios para tomar mediciones iniciales: OCT macular y fluorangiografía.

Este proyecto consta de tres grupos de estudio; una vez tomadas las mediciones anteriormente mencionadas, se le incluirá en uno de estos tres grupos de manera ALEATORIA.

Monoterapia vs Terapia Combinada en el Edema
Macular Clínicamente Significativo Diabético
Sin Involucro Central.

Forma de Consentimiento de Investigación

12-Jul-2011 v. 1

Iniciales del Participante: _____



IG_ICF_basico_ejm_ver2011_01

Departamento de Oftalmología • Facultad de Medicina y Hospital Universitario
Universidad Autónoma de Nuevo León • Apdo. Postal 1584 • Monterrey, N. L. México Tel. 8346-9259



F-018



Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"
UANL

Según sea necesario de acuerdo a su caso particular, se le tratará con inyección de bevacizumab, con láser o con ambos. Los procedimientos se describen brevemente a continuación:

En el caso dado, se le administrará una inyección intravítrea (intraocular) de bevacizumab (Avastin®) cada 4 semanas, hasta completar 3 dosis, se le prescribirá antibiótico en gotas por 3 días y se le citará al día siguiente para asegurarse de que no haya efectos adversos. Si se trata con láser, se le dará una única sesión de fotocoagulación macular.

Se repetirán algunas mediciones cada 4 semanas (presión intraocular, agudeza visual y OCT macular) y la fluorangiografía se realizará cada 12 semanas. También, cada 12 semanas se decidirá si usted necesita recibir un nuevo ciclo de tratamiento, ya sea inyección intravítrea, láser o ambos. Todo esto durante 12 meses consecutivos.

ENTRE LOS POSIBLES RIESGOS O MOLESTIAS

Es posible que durante el estudio usted llegue a presentar alguno de los siguientes eventos y/o molestias:

- Desprendimiento de la retina, catarata, glaucoma, hipotonía ocular, daño a la retina o córnea, hemorragia o endoftalmitis debido a la inyección intravítrea de bevacizumab.
- Pueden experimentarse algunos efectos secundarios menores relacionados con el procedimiento de la inyección intravítrea que pueden incluir dolor en el ojo, hemorragia subconjuntival, flotores vítreos, irregularidad o hinchazón de la córnea, inflamación del ojo y desequilibrios visuales.
- La aplicación de fotocoagulación láser en la superficie de la retina es segura; algunos pacientes refieren presentar dolor de cabeza al terminar la sesión de fotocoagulación lo cual es un síntoma normal. No hay evidencia científica que refiera que si se aplica sobre la superficie de la retina adecuadamente produzca reacciones adversas significativas.

Monoterapia vs Terapia Combinada en el Edema Macular Clínicamente Significativo Diabético Sin Involucro Central.

Forma de Consentimiento de Investigación

12-Jul-2011 v. 1

Iniciales del Participante: _____



IG_ICF_basico_ejm_ver2011_01

Departamento de Oftalmología • Facultad de Medicina y Hospital Universitario
Universidad Autónoma de Nuevo León • Apdo. Postal 1584 • Monterrey, N. L. México Tel. 8346-9259



F-018



Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"
UANL

LOS BENEFICIOS POTENCIALES DE LA INVESTIGACIÓN/JUSTIFICACION

Uno de los posibles beneficios al participar en este estudio es mejorar su visión, o al menos impedir que se deteriore. Sin embargo, al igual que con cualquier otro tratamiento médico, no hay una garantía de obtener los resultados esperados. Además, el conocimiento adquirido a partir de su participación puede beneficiar a otras personas en el futuro.

CONFIDENCIALIDAD Y ALMACENAMIENTO DE DATOS

La información obtenida de la investigación será manejada en forma confidencial y en ningún momento se violará su privacidad.

Tanto los datos obtenidos mientras esté en este estudio, así como los datos relacionados con su salud, permanecerán siempre como estrictamente confidenciales. Sin embargo, esta información necesita estar disponible para otros miembros del equipo de investigación.

Al firmar la forma de consentimiento, usted acepta este acceso a la información. Si usted se retira del estudio, ya no se reunirá más de su información personal, aunque se continuará con el uso de la información ya recolectada.

Los datos personales que pueden ser muy delicados (por ejemplo, fecha de nacimiento) se coleccionarán y procesarán, pero sólo con fines de investigación relacionados con este estudio.

La información del estudio será divulgada, pero usted no será referido por nombre o algo que lo identifique en ningún reporte o publicación, ni los datos pueden servir para localizarlo. El equipo de investigación (quién controlará el uso de la información) tomará las medidas necesarias para asegurar que sus datos personales estén protegidos.

Toda la información recabada será almacenada por un tiempo no mínimo de 3 años una vez finalizado el estudio.

Monoterapia vs Terapia Combinada en el Edema
Macular Clínicamente Significativo Diabético
Sin Involucro Central.

Forma de Consentimiento de Investigación

12-Jul-2011 v. 1

Iniciales del Participante: _____



Departamento de Oftalmología • Facultad de Medicina y Hospital Universitario
Universidad Autónoma de Nuevo León • Apdo. Postal 1584 • Monterrey, N. L. México Tel. 8346-9259

F-018





Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"
UANL

RETIRO DE PARTICIPACIÓN

Su participación en este estudio es voluntaria. Como participante, usted puede negarse a participar en cualquier momento. Para retirarse del estudio por favor contacte a:

Investigador Principal: Dr. med. Jesús Hernán González Cortés
Teléfono: (81) 8346-9259/ (81) 8254-5652

Nota: Si los datos son anónimos, los sujetos no pueden retirar su consentimiento después de la obtención de los datos.

LAS PREGUNTAS SOBRE LA INVESTIGACIÓN

Si usted tiene alguna pregunta acerca de la investigación, por favor comuníquese con:

Investigador Principal: Dr. med. Jesús Hernán González Cortés
Co-investigadores: Dr. med. Jesús Mohamed Hamsho
Dr. Edgar Elezer Cuervo Lozano
Dr. Josué David Rodríguez Pedraza
Teléfono: (81) 8346-9259/ (81) 8254-5652

EN EL CASO DE LESIÓN

Es poco probable que la participación en este proyecto dé como resultado un daño a los participantes. Si existe una lesión secundaria al estudio, el sujeto deberá notificar al Investigador Principal para que reciba la atención médica necesaria en el Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", la cual será cubierta por el Investigador Principal, solo si esta es directamente resultado de un efecto adverso del tratamiento de estudio.

Todos los procedimientos médicos, estudios de diagnóstico y medicamentos necesarios para este estudio deberán ser cubiertos por el sujeto de investigación.

Monoterapia vs Terapia Combinada en el Edema
Macular Clínicamente Significativo Diabético
Sin Involucro Central.

Forma de Consentimiento de Investigación

12-Jul-2011 v. 1

Iniciales del Participante: _____



IG_ICF_basico_ejm_ver2011_01

Departamento de Oftalmología • Facultad de Medicina y Hospital Universitario
Universidad Autónoma de Nuevo León • Apdo. Postal 1584 • Monterrey, N. L. México Tel. 8346-9259

F-018





Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"
UANL

INCENTIVOS PARA PARTICIPAR

Usted no tendrá ningún incentivo por participar en esta investigación.

LAS RAZONES PARA LA EXCLUSIÓN DE ESTE ESTUDIO

Los pacientes que por algún motivo no puedan cumplir con el periodo de estudio o número de tratamientos o bien, durante el desarrollo del estudio presenten alguna de las siguientes condiciones: catarata, glaucoma o hemovítreo, serán excluidos del estudio.

Este proyecto ha sido revisado y aprobado por el Comité de Ética y el Comité de Investigación de la Facultad de Medicina y del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González" de la Universidad Autónoma de Nuevo León. Si usted cree que hay alguna violación a sus derechos como sujeto de investigación, puede comunicarse con el Presidente del Comité,

Dr. José Gerardo Garza Leal
Presidente del Comité de Ética
Teléfono de Contacto: 8329-4050 Ext 2870-74

Se le ha dado la oportunidad de hacer preguntas y éstas han sido contestadas a su satisfacción. Si firma abajo indica que está de acuerdo para participar como voluntario en este estudio de investigación.

ACUERDO

Su consentimiento para participar en la investigación será voluntario e informado. Si usted está de acuerdo en participar y si sus preguntas han sido contestadas a su entera satisfacción, usted deberá firmar esta forma. Una vez firmada la forma, usted está de acuerdo en participar en este estudio. En caso de que usted se rehúse a participar, podrá retirarse sin pérdida de alguno de sus beneficios médicos.

Monoterapia vs Terapia Combinada en el Edema
Macular Clínicamente Significativo Diabético
Sin Involucro Central.

Forma de Consentimiento de Investigación

12-Jul-2011 v. 1

Iniciales del Participante: _____



IG_ICF_basico_ejm_ver2011_01

Departamento de Oftalmología • Facultad de Medicina y Hospital Universitario
Universidad Autónoma de Nuevo León • Apdo. Postal 1584 • Monterrey, N. L. México Tel. 8346-9259

F-018





Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"
UANL

Una vez que usted haya consentido, usted aún tendrá el derecho de retirarse en cualquier momento sin que esto afecte su atención médica. Para retirarse, lo único que usted deberá hacer es informar a su médico de su decisión.

Se le ha proporcionado una copia de esta forma para conservarla y para que haga referencia a ella cuando sea necesario.

Fecha Firma del Sujeto Nombre en letra de molde

Fecha Firma del Primer Testigo Nombre en letra de molde

Relación del Primer Testigo con el Sujeto del Estudio Dirección

Fecha Firma del Segundo Testigo Nombre en letra de molde

Relación del Segundo Testigo con el Sujeto del Estudio Dirección

Monoterapia vs Terapia Combinada en el Edema
Macular Clínicamente Significativo Diabético
Sin Involucro Central.

Forma de Consentimiento de Investigación

12-Jul-2011 v. 1

Iniciales del Participante: _____



IG_ICF_basico_ejm_ver2011_01

Departamento de Oftalmología • Facultad de Medicina y Hospital Universitario
Universidad Autónoma de Nuevo León • Apdo. Postal 1584 • Monterrey, N. L. México Tel. 8346-9259



F-018



Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González"
UANL

ASEGURAMIENTO DEL INVESTIGADOR O DEL MIEMBRO DEL EQUIPO

He discutido lo anterior con esta persona. A mi más leal saber y entender, el sujeto está proporcionando su consentimiento tanto voluntariamente como de una manera informada, y él/ella posee el derecho legal y la capacidad mental suficiente para otorgar este consentimiento.

Fecha

Firma de la Persona que Obtuvo el
Consentimiento/Investigador Principal

Nombre en letra de molde

Monoterapia vs Terapia Combinada en el Edema
Macular Clínicamente Significativo Diabético
Sin Involucro Central.

Forma de Consentimiento de Investigación

12-Jul-2011 v. 1

Iniciales del Participante: _____



IG_ICF_basico_ejm_ver2011_01

Departamento de Oftalmología • Facultad de Medicina y Hospital Universitario
Universidad Autónoma de Nuevo León • Apdo. Postal 1584 • Monterrey, N. L. México Tel. 8346-9259

F-018



CAPÍTULO X

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Kasper D, Braunwald E, Fauci A, Hauser S, Longo D, Jameson J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005.
2. Valdespino J, Olaiz G, López-Barajas M, et al. Encuesta Nacional de Salud 2000. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2003.
3. Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública; 2006.
4. Guía Práctica Clínica de Retinopatía Diabética para Latinoamérica. Programa Visión 2020/IABP Latinoamérica. Quito, Ecuador y Querétaro, México.: Asociación Panamericana de Oftalmología; 2011.
5. Stanga PE, Boyd SR, Hamilton AM. Ocular manifestations of diabetes mellitus. Curr Opin Ophthalmol 1999;10:483-9.
6. Romero-Aroca P. Managing diabetic macular edema: The leading cause of diabetes blindness. World J Diabetes 2011;2:98-104.
7. Fang X, Sakaguchi H, Gomi F, et al. Efficacy and safety of one intravitreal injection of bevacizumab in diabetic macular oedema. Acta Ophthalmol 2008;86:800-5.
8. Regillo C, Holekamp N, Johnson MW, et al. Retina and Vitreous. 2011-2012 ed. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology; 2011.

9. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984;102:520-6.
10. Rodriguez-Villalobos E, Cervantes-Aguayo F, Vargas-Salado E, Avalos-Munoz ME, Juarez-Becerril DM, Ramirez-Barba EJ. [Diabetic retinopathy: twelve-year incidence and progression]. *Cir Cir* 2005;73:79-84.
11. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1217-28.
12. Gardner TW, Antonetti DA, Barber AJ, LaNoue KF, Levison SW. Diabetic retinopathy: more than meets the eye. *Surv Ophthalmol* 2002;47 Suppl 2:S253-62.
13. Boscia F. Current approaches to the management of diabetic retinopathy and diabetic macular oedema. *Drugs* 2010;70:2171-200.
14. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ophthalmology* 1995;102:647-61.
15. Adamis AP, Berman AJ. Immunological mechanisms in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Semin Immunopathol* 2008;30:65-84.
16. Macular Edema in Diabetes. Medscape Reference, 2012. (Accessed July 29, 2012, at <http://emedicine.medscape.com/article/1224138-overview>.)
17. Goyal S, Lavalley M, Subramanian ML. Meta-analysis and review on the effect of bevacizumab in diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011;249:15-27.

18. Lee SJ, Kim ET, Moon YS. Intravitreal Bevacizumab Alone versus Combined with Macular Photocoagulation in Diabetic Macular Edema. *Korean J Ophthalmol* 2011;25:299-304.
19. Wang YS, Li X, Wang HY, Zhang ZF, Li MH, Su XN. Intravitreal bevacizumab combined with/without triamcinolone acetonide in single injection for treatment of diabetic macular edema. *Chin Med J (Engl)* 2011;124:352-8.
20. Tasman W, Jaeger E. *Duane's Ophthalmology*. 2012 ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2012.
21. Johnson MW. Etiology and treatment of macular edema. *Am J Ophthalmol* 2009;147:11-21 e1.
22. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-806.
23. García-Pardo C, Lugo-Quintás F, León M, Ligeró S, Ruiz-Moreno J, Montero-Moreno J. Tomografía de Coherencia Óptica (OCT): Funcionamiento y utilidad en patología macular (I). *Gaceta Óptica* 2008;12-4.
24. Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann Neurol* 1995;38:869-80.
25. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998;352:854-65.
26. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991;98:766-85.

27. Witkin AJ, Brown GC. Update on nonsurgical therapy for diabetic macular edema. *Curr Opin Ophthalmol* 2011;22:185-9.
28. Lee CM, Olk RJ. Modified grid láser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term visual results. *Ophthalmology* 1991;98:1594-602.
29. Fong DS, Girach A, Boney A. Visual side effects of successful scatter láser photocoagulation surgery for proliferative diabetic retinopathy: a literature review. *Retina* 2007;27:816-24.
30. Maeshima K, Utsugi-Sutoh N, Otani T, Kishi S. Progressive enlargement of scattered photocoagulation scars in diabetic retinopathy. *Retina* 2004;24:507-11.
31. Jain A, Collen J, Kaines A, Hubschman JP, Schwartz S. Short-duration focal pattern grid macular photocoagulation for diabetic macular edema: four-month outcomes. *Retina* 2010;30:1622-6.
32. Christoforidis JB, D'Amico DJ. Surgical and other treatments of diabetic macular edema: an update. *Int Ophthalmol Clin* 2004;44:139-60.
33. Blankenship GW. Evaluation of a single intravitreal injection of dexamethasone phosphate in vitrectomy surgery for diabetic retinopathy complications. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1991;229:62-5.
34. Diabetic Retinopathy Clinical Research N, Beck RW, Edwards AR, et al. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2009;127:245-51.

35. Jaffe GJ, Martin D, Callanan D, et al. Fluocinolone acetonide implant (Retisert) for noninfectious posterior uveitis: thirty-four-week results of a multicenter randomized clinical study. *Ophthalmology* 2006;113:1020-7.
36. Chang-Lin JE, Attar M, Acheampong AA, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of a sustained-release dexamethasone intravitreal implant. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52:80-6.
37. Moisseiev E, Goldstein M, Waisbourd M, Barak A, Loewenstein A. Long-term evaluation of patients treated with dexamethasone intravitreal implant for macular edema due to retinal vein occlusion. *Eye (Lond)* 2013;27:65-71.
38. Bandello F, Cunha-Vaz J, Chong NV, et al. New approaches for the treatment of diabetic macular oedema: recommendations by an expert panel. *Eye (Lond)* 2012;26:485-93.
39. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 1994;331:1480-7.
40. van der Reis MI, La Heij EC, De Jong-Hesse Y, Ringens PJ, Hendrikse F, Schouten JS. A systematic review of the adverse events of intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections. *Retina* 2011;31:1449-69.
41. Cunningham ET, Jr., Adamis AP, Altaweel M, et al. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005;112:1747-57.

42. FDA approves Lucentis to treat diabetic macular edema. U.S. Food and Drug Administration, 2012. (Accessed at <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm315130.htm>.)
43. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, et al. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2010;117:2146-51.
44. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 2010;33:2399-405.
45. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011;118:615-25.
46. Diabetic Retinopathy Clinical Research N, Elman MJ, Qin H, et al. Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt versus Deferred Laser Treatment: Three-Year Randomized Trial Results. *Ophthalmology* 2012;119:2312-8.
47. Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for macular edema from central retinal vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36:336-9.
48. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin)

for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2005;36:331-5.

49. Grisanti S, Ziemssen F. Bevacizumab: off-label use in ophthalmology. *Indian J Ophthalmol* 2007;55:417-20.

50. Beer PM, Wong SJ, Hammad AM, Falk NS, O'Malley MR, Khan S. Vitreous levels of unbound bevacizumab and unbound vascular endothelial growth factor in two patients. *Retina* 2006;26:871-6.

51. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2006;113:1695 e1-15.

52. Heier JS, Brown DM, Chong V, et al. Intravitreal aflibercept (VEGF trap-eye) in wet age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2012;119:2537-48.

53. Brown DM, Heier JS, Clark WL, et al. Intravitreal Aflibercept Injection for Macular Edema Secondary to Central Retinal Vein Occlusion: 1-Year Results From the Phase 3 COPENICUS Study. *Am J Ophthalmol* 2012.

54. Figueroa MS, Contreras I. Potential anti-vascular endothelial growth factor therapies for central retinal vein occlusion. *Drugs* 2012;72:2063-71.

55. Hussar DA, Au AY. Aflibercept, ipilimumab, and vemurafenib. *J Am Pharm Assoc (2003)* 2012;52:291-4.

56. Ozkiris A. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for primary treatment of diabetic macular oedema. *Eye (Lond)* 2009;23:616-20.

57. Arevalo JF, Sanchez JG, Fromow-Guerra J, et al. Comparison of two doses of primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diffuse diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study

Group (PACORES) at 12-month follow-up. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol 2009;247:735-43.

58. Kreutzer TC, Al Saeidi R, Kook D, et al. Comparison of intravitreal bevacizumab versus triamcinolone for the treatment of diffuse diabetic macular edema. Ophthalmologica 2010;224:258-64.

59. Marey HM, Ellakwa AF. Intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone acetonide as the primary treatment for diabetic macular edema. Clin Ophthalmol 2011;5:1011-6.

60. Forte R, Cennamo GL, Finelli M, et al. Intravitreal bevacizumab vs intravitreal triamcinolone combined with macular láser grid for diffuse diabetic macular oedema. Eye (Lond) 2010;24:1325-30.

61. Faghihi H, Riazi Esfahani M, Aalami Harandi Z, Madani S. Intravitreal Bevacizumab vs. Combination of Intravitreal Bevacizumab plus Macular Photocoagulation in Clinically Significant Diabetic Macular Edema: 6 months Results of a Randomized Clinical Trial. Iranian Journal of Ophthalmology 2010;22:21-6.

62. Solaiman KA, Diab MM, Abo-Elenin M. Intravitreal bevacizumab and/or macular photocoagulation as a primary treatment for diffuse diabetic macular edema. Retina 2010;30:1638-45.

63. Arevalo JF, Lasave AF, Wu L, et al. INTRAVITREAL BEVACIZUMAB PLUS GRID LÁSER PHOTOCOAGULATION OR INTRAVITREAL BEVACIZUMAB OR GRID LÁSER PHOTOCOAGULATION FOR DIFFUSE DIABETIC MACULAR EDEMA: Results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 Months. Retina 2013;33:403-13.

64. Ozturk BT, Kerimoglu H, Bozkurt B, Okudan S. Comparison of intravitreal bevacizumab and ranibizumab treatment for diabetic macular edema. *J Ocul Pharmacol Ther* 2011;27:373-7.
65. Ford JA, Elders A, Shyangdan D, Royle P, Waugh N. The relative clinical effectiveness of ranibizumab and bevacizumab in diabetic macular oedema: an indirect comparison in a systematic review. *BMJ* 2012;345:e5182.
66. Faghihi H, Roohipour R, Mohammadi SF, et al. Intravitreal bevacizumab versus combined bevacizumab-triamcinolone versus macular láser photocoagulation in diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2008;18:941-8.
67. Soheilian M, Garfami KH, Ramezani A, Yaseri M, Peyman GA. Two-year results of a randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus láser in diabetic macular edema. *Retina* 2012;32:314-21.
68. Group CR, Martin DF, Maguire MG, et al. Ranibizumab and bevacizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2011;364:1897-908.
69. Comparison of Age-related Macular Degeneration Treatments Trials Research G, Martin DF, Maguire MG, et al. Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: two-year results. *Ophthalmology* 2012;119:1388-98.
70. O'Malley PG. Comparative effectiveness of anti-growth factor therapies for diabetic macular edema: summary of primary findings and conclusions. *Arch Intern Med* 2012;172:1014-5.

71. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 2. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1987;94:761-74.
72. González-Cortés JH, Treviño-Cavazos EE, Cuervo-Lozano EE, Martínez-López-Portillo A, Mohamed-Hamscho J. Tratamiento del edema macular diabético clínicamente significativo con láser Nd:Yag subumbral de doble frecuencia. *Medicina Universitaria* 2008;10:190-9.
73. Ferris FL, 3rd, Davis MD. Treating 20/20 eyes with diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 1999;117:675-6.
74. Bakri SJ, Snyder MR, Reid JM, Pulido JS, Singh RJ. Pharmacokinetics of intravitreal bevacizumab (Avastin). *Ophthalmology* 2007;114:855-9.
75. Nomoto H, Shiraga F, Kuno N, et al. Pharmacokinetics of bevacizumab after topical, subconjunctival, and intravitreal administration in rabbits. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2009;50:4807-13.
76. Holladay JT. Proper method for calculating average visual acuity. *J Refract Surg* 1997;13:388-91.
77. Kumar V, Ghosh B, Raina UK, Goel N. Efficacy and safety of one intravitreal injection of bevacizumab in diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol* 2010;88:e3; author reply e4.

CAPÍTULO XI

11. RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

EDGAR ELIEZER CUERVO LOZANO

Candidato para el Grado de

Especialidad en Oftalmología

**Tesis: INYECCIÓN INTRAVÍTREA DE BEVACIZUMAB Y
FOTOCOAGULACIÓN MACULAR SUBUMBRAL CON LÁSER:
MONOTERAPIA VERSUS TERAPIA COMBINADA COMO TRATAMIENTO
DEL EDEMA MACULAR CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVO DIABÉTICO
SIN INVOLUCRO CENTRAL**

Campo de Estudio: Ciencias de la Salud

Biografía:

Datos Personales: Nacido en Monterrey, Nuevo León, México el 24 de octubre de 1973, hijo de Leticia Guadalupe Lozano Lozano y Carlos Cuervo Lazcano

Educación: Egresado de la Universidad Autónoma de Nuevo León, obteniendo el grado de Médico Cirujano Partero en el año 1996 y el grado de especialista Cirujano Oftalmólogo en 2003