



BUAP

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla

Facultad de Medicina

UMAЕ Hospital de Especialidades de Puebla
Centro Médico Nacional Gral. De División "Manuel Ávila Camacho"

Instituto Mexicano del Seguro Social
"Seguridad de Ranibizumab en Pacientes Con Edema Macular Atendidos
en el Hospital de Especialidades Puebla"

Tesis para obtener el Diploma de
Especialidad en Oftalmología



Presenta:

Jesús Rodríguez Noriega

No. CVU 2027815

Directores de tesis

Asesor experto Dr. Jorge Gutiérrez Ponce

Director de tesis Dra. María del Rayo Juárez Santiesteban

Registro Nacional **R2023-2101-081**

H. Puebla de Z. Enero, 2024

CONTENIDO

RESUMEN	7
1. Introducción.....	9
1.1 Antecedentes generales	9
1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.....	18
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	23
3. JUSTIFICACION	24
4. MATERIAL Y METODOS:	25
5. RESULTADOS	30
6. DISCUSIÓN	41
7. CONCLUSIÓN	47
8 PERSPECTIVA DEL ESTUDIO Y PROPUESTAS	49
9. BIBLIOGRAFÍA	50
10. ANEXOS.....	53
10.1	53
Hoja de Recolección de datos.....	53
10.2 CARTA EXCEPCION DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	55
10.3VARIABLES.....	56
10.4 CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	59
10.5 DIAGRAMA DE FLUJO	60



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación **21018**
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS **17 CI 21 114 055**
Registro CONBIOÉTICA **CONBIOÉTICA 21 CEI 002 2018073**

FECHA Jueves, 20 de Julio de 2023

Maestro (a) MARIA DEL RAYO JUAREZ SANTIESTEBAN

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **SEGURIDAD DE RANIBIZUMAB EN PACIENTES CON EDEMA MACULAR ATENDIDOS EN HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PUEBLA** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE


Maestro (a) Georgina Guadalupe Quiroz Bayardo
Presidente del Comité de Ética en Investigación No. 21018

Imprimir

IMSS
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

CENTRO MÉDICO NACIONAL
"GRAL. DE DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO"
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

PUEBLA, PUE., A 17 de Octubre de 2023

AUTORIZACION DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD

LOS ASESORES: Dra. Maria del Rocio Juarez Santisteban
Dr. Jorge Gutierrez Ponce

DE LA TESIS TITULADA:
Seguridad de Ranibizumab en Pacientes con edema Macular
Atrofico en Hospital de Especialidades Puebla

REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE: Jesus Rodriguez Noriega

DE LA ESPECIALIDAD: Oftalmología

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTIFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO EN EL SIRELCIS
CON NÚMERO DE REGISTRO NACIONAL: R-2023-2101-081

AUTORIZAMOS SU IMPRESIÓN


Dr. Jorge Gutierrez Ponce
OFTALMOLOGÍA
CED. PROF. 2807503
CED. ESP. 3816845
RES. MAT. 99220490
(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)


Dra. Maria del Rocio Juarez Santisteban
Oftalmología
Méd. 2784512
IMSS C.P. 160286 C.E. 322380
(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

(NOMBRE, FIRMA Y FECHA)

Puebla, Puebla, a 17 de Octubre de 2023.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
PRESENTE

El (la) suscrito (a) Jesus Rodriguez Noriega, en mi calidad de estudiante y habiendo sido beneficiario de la especialización médica/maestría/doctorado en Oftalmología de fecha 17 de Octubre de 2023 manifiesto bajo protesta de decir verdad que soy autor del trabajo de Tesis titulado Seguridad de Ranibizumab en Pacientes con edema Macular, atendidos en Hospital de Especialidades de Puebla

el cual ha sido asesorado por el (los) doctor (es) Dr. Jorge Gutierrez Ponce, Dra. Maria del Rayo Juarez Santiesteban en las instalaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social. Por tanto, para fines de divulgación y publicación sobre la metodología, resultados y/o otra información desarrollada durante el proyecto, reconozco que deberé contar con la autorización escrita de todos los autores.

Asimismo, manifiesto que en caso de que el presente trabajo implique derechos de propiedad industrial e intelectual como resultado de su desarrollo, tomando en consideración que será producto de una investigación practicada en las instalaciones del Instituto y con pacientes, equipos, materiales y diversos instrumentos de su propiedad, se reconoce como legítimo propietario de dicha novedad al Instituto Mexicano del Seguro Social; en donde el suscrito participa en colaboración con mi (los) asesor (es), por lo que mi colaboración y derechos estará sujeta al porcentaje de autoría que corresponda a mi participación en relación con los demás autores en colaboración.

Atentamente

Jesus Rodriguez Noriega

Nombre y firma





INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 2101.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DR. MANUEL AVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS 17 CI 21 114 055
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 21 CET 002 2010073

FECHA Jueves, 20 de julio de 2023

Maestro (a) MARIA DEL RAYO JUAREZ SANTIESTEBAN

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **SEGURIDAD DE RANIBIZUMAB EN PACIENTES CON EDEMA MACULAR ATENDIDOS EN HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PUEBLA** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
R-2023-2101-081

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Doctor (a) JOSE ALVARO PARRA SALAZAR
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2101

Impreso

IMSS
SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

RESUMEN

TITULO: “SEGURIDAD DE RANIBIZUMAB EN PACIENTES CON EDEMA MACULAR ATENDIDOS EN HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PUEBLA”

Autores Dra. María del Rayo Juárez Santiesteban¹, Dr. Jorge Gutiérrez Ponce ², Dr. Jesús Rodríguez Noriega ³.

1.- Especialista en Alergia e inmunología, Maestría en Ciencias Médicas e Investigación, doctorado en excelencia docente e investigador responsable.

2.-Medico adscrito con especialidad en oftalmología y alta especialidad en Oftalmología Pediátrica Profesor experto e investigador asociado.

3.-Médico residente del tercer año de oftalmología e investigador asociado.

Correspondencia: dejesusrn27@gmail.com

INTRODUCCION: El edema macular es la secuela o complicación de muchas afecciones intraoculares y sistémicas y consiste en la expansión de la retina intra y/o extracelular en el área macular con disminución en la agudeza visual secundaria al edema. El edema macular suele ser multifactorial, y se puede presentar después de una cirugía oftalmológica, enfermedad oclusiva venosa retiniana, retinopatía diabética, enfermedades inflamatorias del segmento posterior, etc. Por la importante discapacidad visual, alta prevalencia e impacto puede llegar a afectar mucho la calidad de vida, se han planteado tratamientos cada uno de estos con distintos grados de éxito, algunos de ellos y más recientes son los inmunomoduladores intravítreos como el Ranibizumab que es un anticuerpo monoclonal dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular A y ha demostrado beneficio en esta enfermedad.

OBJETIVO: Determinar la seguridad de la aplicación de Ranibizumab intravítreo aplicado a los pacientes diagnosticados con edema macular en el Hospital de Especialidades de Puebla.

MATERIAL Y MÉTODOS: Se realizará un estudio observacional, descriptivo, longitudinal, homodémico y retrospectivo en el servicio de Oftalmología del Hospital

de Especialidades de Puebla del Centro Médico Nacional “General de División Manuel Ávila Camacho”, Unidad Médica de Alta Especialidad del estado de Puebla. Se estudiarán pacientes derechohabientes, mayores de 18 años, hombres y mujeres, con diagnóstico clínico de edema macular. Se utilizará estadística descriptiva, con el programa SPSS.

RESULTADOS: Los eventos adversos que se reportaron en el expediente clínico fueron agrupados por la consulta en la que se registraron, teniendo como base que la primera consulta se realizó en la primera semana post aplicación, la segunda consulta al mes \pm 10 días y la tercera consulta al segundo mes \pm 10 días encontrando en la primera consulta la que tuvo mayor incidencia de eventos adversos con 23 pacientes (49%) de los pacientes de las cuales la más frecuente con 13 (27.70%) pacientes fue la sensación de cuerpo extraño y la menos frecuente fue cefalea con solo 1 paciente (2.10%) ; En la segunda consulta la incidencia de eventos adversos fue de 9 (19.10%) pacientes encontrando la más frecuente hipertensión ocular y baja visual con 4 pacientes cada 1 (8.5%), la menos frecuente sensación de cuerpo extraño solo 1 paciente (2.10%); En la tercera consulta fue en la que se registró el menor número de eventos adversos con 8 pacientes (17%) de los cuales el más frecuente fue baja visual con 5 pacientes (10-60%) y el menos frecuente fue hipertensión ocular con 3 pacientes (6.4%).

CONCLUSIÓN: En el hospital de Especialidades de Puebla observar a los pacientes con edema macular tratados con Ranibizumab intravítreo no se encontraron eventos adversos severos y se encontraron muchos eventos no severos hasta 49% en la primera semana post aplicación, y que en las revisiones posteriores tienden a la baja con 19.10% de incidencia para la segunda consulta y 17.00% para la tercera que no comprometen la vida del paciente ni la función del ojo tratado, coincidiendo con lo reportado previamente en otros estudios lo que nos sirve de parámetro en nuestra población Puebla, México, nuestras condiciones de aplicación, por lo que se considera segura su aplicación y es un buen parámetro a tomar en cuenta ya que no hay otro estudio realizado en nuestras condiciones.

1. Introducción.

1.1 Antecedentes generales

Definición de edema macular.

Es un engrosamiento retiniano en la parte macular que se puede definir como una acumulación de líquido localizada entre las capas de la retina, principalmente entre la plexiforme interna, nuclear interna e hinchazón de las células de Müller esto ocurriendo en el espacio extracelular de la retina del área macular(1,2)

Prevalencia.

Su prevalencia varía según la afección de base la cual lo causa, entre las 2 principales son por retinopatía diabética en el Estudio Epidemiológico de Wisconsin “The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR)” reportó que 20% de los pacientes con diabetes tipo 1 y 14%-25% de los pacientes con diabetes tipo 2 desarrollaron edema macular en 10 años de seguimiento asociando a mayor tiempo con la enfermedad mayor riesgo de desarrollar edema macular(3); después de la retinopatía diabética las oclusiones venosas son la enfermedad vascular de la retina más frecuente, se estima que su prevalencia en mayores de 48 años alrededor de 1.6% y su secuela más frecuente es el edema macular (4)

Otras causas menos frecuentes que pueden llevar a edema macular son:

-Retinopatía por Radiación: Edema macular reportado como principal causa de baja visual, Guyer y colaboradores reportaron en un estudio de 218 pacientes que recibieron radiación para melanomas coroideos que el hallazgo más común y temprano fue edema macular encontrado en 87% de los pacientes en un seguimiento de 3 años (5)

-Secundario a enfermedades inflamatorias: principalmente pars planitis encontrándose edema macular como la complicación más frecuente y seria(5)

-VIH y Uveítis: Se da en pacientes con restauración de la competencia inmune por reacciones del segmento anterior y del vítreo en VIH y como complicación de las uveítis principalmente las causadas por sarcoidosis, retinocoroidopatía en

perdigones, síndrome de Behcet, toxoplasmosis, enfermedad de Eales, vitritis idiopática, síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, y escleritis(5).

-Posterior a cirugía oftalmológica: Reportado por primera vez en 1953 por Irvine, conocido también como síndrome de Irvine Gass se dice que aproximadamente 20% de los pacientes operados de una cirugía facoemulsificación o extracción extracapsular de catarata desarrollarán edema macular cistoide, este solo de importancia clínica cuando ocurre una baja visual significativa que se estima ocurre en menos del 1% de los casos.

-Después de procedimientos laser: estimado en un 0-2,5% de frecuencia después de un procedimiento de fotocoagulación retiniana usualmente en pacientes con retinopatía diabética lo que les predispone.

Fisiopatología.

El edema macular se caracteriza una pérdida de la homeostasis en la mácula, los capilares ven alterada su permeabilidad que da como resultado acumulación de líquido y engrosamiento del tejido, cuanto más tiempo más daño provocará sobre los fotorreceptores. Se considera que es crónico cuando ha estado por más de 6 meses y a nivel microscópico se pueden observar características clínicas, si el tejido aún está perfundido, isquémica, si el área de afección es focal o difusa, si tiene características quísticas observándose un reflejo de luz alterado con una disminución del reflejo central y un borde muy reflectivo (1).

En el edema macular suele haber algún grado de isquemia y capilares rotos, fuga de proteínas a través de la pared de los capilares dañados, provocando un medio extracelular hipertónico y provocando isquemia, parecido a lo que ocurre en la isquemia cerebral(1).

El área macular esta predispuesta a sufrir edema macular debido a estas características:

- Concentración extremadamente alta de células con alta actividad metabólica.

- La capa de fibras de Henle se aleja lateralmente de la fovea central.
- Reservorio potencial para la acumulación de líquido extravascular debido al espesor y unión suelta de las fibras de conexión internas en la capa plexiforme exterior.
- La zona avascular central crea una línea divisoria de aguas disposición entre la coroides y circulación retiniana, disminuyendo así la reabsorción de líquido extracelular.

Estas características subyacentes y la enfermedad de base son las que hacen a la mácula esté predispuesta a sufrir edema(1,4,6).

Los capilares de la retina constituyen la parte interior de esta barrera, mientras que el epitelio pigmentado de la retina constituye la parte externa, las alteraciones de los capilares de la retina destruyen la parte interna de la barrera hemato-retiniana lo que favorece el paso de fluidos en virtud de los cambios hidrostáticos o gradientes osmóticos que existen normalmente(1,6).

Por la importante discapacidad visual y alta prevalencia que puede llegar a afectar mucho la calidad de vida, se han planteado tratamientos cada uno de estos con distintos grados de éxito algunos de ellos y más recientes son los inmunomoduladores intravítreos que se están convertido poco a poco en el tratamiento de primera elección, quedando ampliamente demostrado que el uso adecuado de antinangiogénicos puede retardar o prevenir la pérdida visual, uno de ellos es el objeto de revisión en este trabajo de investigación(6,7) Además a las condiciones locales del ojo, los desórdenes sistémicos, especialmente los asociados a la diabetes, pueden también influir sobre el desarrollo del edema macular, la hipertensión severa o la retención de fluidos por cualquier motivo aumenta la presión hidrostática de los capilares, lo que favorece el paso de los fluidos vasculares a la retina; la hipo albuminuria, condición frecuentemente observada en los diabéticos como consecuencia de alteraciones renales y pérdida de proteínas en la orina (proteinuria), disminuye las concentraciones de proteínas en la plasma y la presión osmótica intravascular(8).

The United Kingdom Prospective Diabetes Study es un estudio de cohortes de pacientes con DM tipo 2, en los que evalúan el beneficio del tratamiento con insulina sobre la aparición de complicaciones microvasculares no sólo a nivel ocular sino también sobre la nefropatía, la neuropatía y la enfermedad cardiovascular demostró que el control de hemoglobina glucosilada menor a 7% lo conseguía y esto junto al control de la hipertensión arterial y la hiperlipidemia hace disminuir la aparición y progresión del edema macular(9)

CLASIFICACIÓN Y CRITERIOS DIAGNÓSTICO

En 1985 tuvo lugar el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), estudio en el que se definió el Edema Macular Clínicamente Significativo y se establecieron sus criterios diagnósticos con examen de fondo de ojo aún en uso:(2,10)

EDEMA MACULAR	CARACTERISTICAS
Edema macular clínicamente significativo	Engrosamiento retiniano a 500 µm o menos del centro de la mácula Exudados duros a 500µm o menos del centro de la mácula asociados a un engrosamiento retiniano adyacente
Edema macular clínicamente significativo	Engrosamiento retiniano de tamaño igual o superior a un área de disco, parte del cual se encuentra a un área de disco de distancia del centro de la mácula (2,9).
Edema macular aparentemente ausente	-No hay engrosamiento retiniano aparente ni exudados duros en polo posterior (2,9).
Edema macular aparentemente presente	Engrosamiento retiniano aparente o exudados duros en polo posterior (2,9).

Edema macular presente	-Leve Engrosamiento retiniano o exudados duros en polo posterior distantes del centro de la mácula.
	-Moderado Engrosamiento retiniano o exudados duros cercanos al centro de la mácula, pero sin afectar al centro.
	-Severo Engrosamiento retiniano o exudados duros que afectan al centro de la mácula (2,9).

Fuente: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS).

Clasificación Internacional de la Retinopatía Diabética para edema macular

Fuente: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS).

a) No edema macular: No hay engrosamiento retiniano ni exudados duros en la mácula

b) Edema macular que no involucra el centro: Engrosamiento retiniano que no involucra al área de 1 mm de diámetro del centro en la mácula

Tabla 3. Clasificación edema macular ETDRS.

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

Fuente: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS).

Los exudados duros son signo de actual o previo edema macular(2,11–13)

El edema macular diabético es el tema más estudiado y con más estudios que respaldan con evidencia los tratamientos que se ha usado históricamente y hoy en

día; la diabetes es una enfermedad denominada como problema de salud pública que afecta global y localmente la calidad de vida de las personas que la padecen y disminuye su esperanza de vida; El edema macular es una de las principales complicaciones (7,14)

La diabetes mellitus tipo 2 es una de las principales enfermedades en los países desarrollados su alta prevalencia, incidencia y tendencia a provocar complicaciones graves crónicas que disminuyen poco a poco la calidad de vida de las personas de las personas que la padecen(15)

Cifras globales muestran que en 2012 se atribuyen a esta causa hasta el 14% de la mortalidad en adultos(7);Glucosa sanguínea elevada como tercer factor más importante de muerte prematura y diabetes como causa número 9 de discapacidad en el mundo, entre más se eleva la esperanza de vida es más frecuente encontrar complicaciones alcanzando un 36,7% de disminución en la visión a causa de retinopatía diabética y edema macular aproximadamente un 50% de los pacientes adultos con diabetes mellitus pierden 2 líneas de visión o más cada 2 años si están sin tratamiento(16) (17).

El edema macular es una causa importante de discapacidad visual complicación de la retinopatía diabética que es una de las enfermedades más prevalentes y de las más importantes de discapacidad visual dependiendo de Diabetes tipo 1 se describe en estudios 4 a 14 % de prevalencia y 1 a 13% para la Diabetes tipo 2(15) .

El control de las cifras de glucemia haciendo principal hincapié en las grandes variaciones que es lo que provoca mayor daño a la microvasculatura obteniendo los mejores resultados con controles de hemoglobina glucosilada menores a 7.2% previniendo las complicaciones más severas de la retinopatía diabética(18)

Sintomatología.

En los aspectos clínicos el principal síntoma es la baja visual indolora usualmente progresiva, esto junto a la demostración de edema macular nos lleva al diagnóstico de certeza.

El demostrar edema macular además de los criterios clínicos ya mencionados en la clasificación se puede apoyar en auxiliares diagnósticos como por ejemplo la angiografía con fluoresceína y se clasifica en focal, intermedio o difuso, en función a la proporción de extravasación de la fluoresceína que era atribuible a micro aneurismas(2).

-El Edema macular focal es aquel que presenta un área de difusión bien definida procedente de micro aneurismas individuales o asociados, o bien un área de difusión en el que $\geq 67\%$ está asociada a micro aneurismas.

-El Edema multifocal presenta varias áreas de difusión focal.

-El Edema difuso es aquel que presenta un área de hiper fluorescencia de difusión tardía de ocupa dos o más diámetros de papila con afectación foveal, o bien un área de hiper fluorescencia de la cual $\geq 33\%$ está asociada a micro aneurismas.

-Y por último puede ser mixto cuando coexisten(2)

Otra herramienta útil y el Gold estándar en cuando a diagnóstico y clasificación se refiere es la tomografía de coherencia óptica, ofrece la ventaja de tomar múltiples cortes de tomografía para la evaluación de manera objetiva esta es parecida a un ultrasonido usa una luz infrarroja para obtener imágenes de gran calidad que permiten observar las capas de la retina, así como sus cambios en la reflectividad que se observan en el edema(19,20)

Los parámetros que se medir aquí son más objetivos y queda menos a la interpretación y consta de 7 parámetros principales(17):

Tabla 3. Clasificación Edema macula por tomografía de dominio espectral.

Característica	Puntuación
----------------	------------

Engrosamiento	0 = menos del 10%	1= de 10 a 30% sobre los valores normales	2=engrosamiento mayor al 30%	
Quistes	0=Ausencia	1=Leve	2=Moderado	3=Severo
Zona elipsoide/Membrana limitante externa	0=Intacta	1=Disrupción	2=Ausencia	
DRIL (Desorganización de las capas internas de la retina)	0=Ausente	1=Presente		
Foco hiperreflectante	0=Menor a 30	1=Mayor a 30.		
Fluido subretiniano	0= Ausente	1=Presente		
Relación vítreo retiniana	0= Ausencia de una adhesión o tracción visible entre el vítreo y la retina	1=Desprendimiento de vítreo posterior incompleto	2=desprendimiento de vítreo posterior	3=tracción vítrea macular, 4=membrana epirretiniana

Fuente: European Journal of Ophthalmology Escala Edema macular por tomografía de dominio espectral(17)

Tratamiento.

Por los desafíos que existen en el diagnóstico de esta enfermedad para la cual se requieren tecnologías relativamente nuevas, desde los inicios de la descripción de la patología se han descrito tratamientos siempre tomando en cuenta que los mejores coadyuvantes al tratamiento de la enfermedad de base es el control metabólico, dieta, ejercicio, así como en los desórdenes metabólicos(2,7,21,22)

Históricamente se han planteado tratamientos desde los años 50 cuando el láser se fue estandarizando se ha aplicado para tratar el edema macular utilizando varios sistemas de láser, incluyendo el arco de xenón, el rubí y el criptón en la actualidad el estándar es el de Argón sus beneficios(23)

El tratamiento para el edema macular diabético con alteración angiográfica focal es la fotocoagulación focal, que ha demostrado ser eficaz para reducir el riesgo de pérdida visual moderada del 8 al 5% al año, y del 24 al 12% a los 3 años del procedimiento, mejora el grosor macular y con un adecuado control metabólico y de la enfermedad de base puede llegar a mejorar la agudeza visual(21).

Los corticoesteroides intravítreos son actualmente considerados junto con los antagonistas de factor de crecimiento endotelial la primera línea de tratamiento para el edema macular por sus buenos resultados reportando incluso hasta un 96.4% de elección por oftalmólogos para el caso de los antinangiogénicos, aunque se pueden obtener resultados muy variables de acuerdo al "DRCR.net"(Retinopathy Clinical Research Network) hasta 40% de los ojos que reciben Ranibizumab intravítreo persisten con edema macular a los 2 años(24).

Siendo los esteroides intravítreos una opción que ha mostrado mejor resultado cuando los anti factor de crecimiento endotelial no muestran una buena respuesta, esto quizá por su mecanismo de acción Actúan inhibiendo la acción de la fosfolipasa A2, por lo que se inhibe la síntesis del ácido araquidónico, que es el responsable de la síntesis de leucotrienos y de prostaglandinas esto se traduce clínicamente en estabilización la barrera hematorretiniana, mejorar la función del epitelio

pigmentario, aumentan la oxigenación de los territorios isquémicos retinianos y suprimen la inflamación y la proliferación celular intraocular(25)

Antinangiogénicos

El uso de fármacos contra el factor de crecimiento endotelial VEGF en especial el tipo A es un tratamiento que se está convirtiendo en la primera línea en tratamiento de enfermedades neo vasculares de la retina y del edema macular ya que es mediador de inflamación que forma parte de la fisiopatología de la enfermedad. Los agentes anti-VEGF intravítreos actualmente disponibles, bevacizumab, Ranibizumab y aflibercept, han demostrado una superioridad significativa en la agudeza visual y la mejoría anatómica en comparación con el tratamiento con láser para el edema macular diabético con compromiso central en los ensayos clínicos clave. Ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal recombinado humanizado dirigido contra el Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular de tipo A, por lo que impide que el VEGF-A se una a sus receptores VEGFR-1 y VEGFR-2 disminuyendo la inflamación, neovascularización, proliferación de agentes proinflamatorios y sus efectos secundarios como el edema macular (26).

1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS.

En el estudio RETAIN de 2015 en el cual Prünte C. y colaboradores realizaron un estudio aleatorizado, enmascarado a 24 meses a 372 pacientes en los cuales se administró mensualmente hasta que se estabilizo la agudeza visual máxima corregida en 3 controles en el que se compararon esquemas de tratamiento tratar y extender que consiste en dosis de tratamiento fijas hasta la estabilización, y por razón necesaria evaluando la clínica y agudeza visual, y se concluyó que el esquema tratar y extender es una alternativa al tratamiento por razón necesaria y ahorra visitas al consultorio, en este estudio se observaron eventos adversos oculares y no oculares en los que encontraron que se presentaron eventos adversos oculares en 39% de los pacientes y en su gran mayoría de leve a moderada intensidad siendo los menos frecuentes y catalogados como eventos adversos serios la hemorragia vítrea, endoftalmitis y hematoma peri orbitario y se contabilizaron únicamente 3. (27).

En el estudio BRIGHTER de 2016 Tadayoni R y colaboradores realizaron un estudio multicéntrico a 24 meses, prospectivo aleatorizado, a 455 pacientes con el objetivo de comparar la eficacia y seguridad de 6 meses de estabilización con el criterio por razón necesaria de 0.5mg de Ranibizumab intravítreo con o sin fotocoagulación laser en pacientes con edema macular secundario a oclusión de rama venosa en el que concluyeron que el tratamiento de Ranibizumab en pacientes con una oclusión más corta y una línea base de agudeza visual baja o pobre fueron los que más se beneficiaron aunque su agudeza visual final fue menor a la de los pacientes que tenían una línea base de agudeza visual más alta, lo que los llevó a concluir que el fármaco demostró una superioridad en el tratamiento convencional solo fotocoagulación laser; Se encontraron 2 eventos adversos oculares severos, agujero macular y síndrome isquémico ocular, mientras que otros eventos adversos fueron 28.3% ,37.2% y 13.6% en los grupos respectivos tratados Ranibizumab, Ranibizumab con láser y solo laser. Reportaron también otros eventos adversos, hemorragia conjuntival en 11 pacientes de los 180 del grupo, esto nos da una incidencia de 6.1%, dolor ocular sin reporte de intensidad 8 pacientes (4.4%), desprendimiento vítreo en 6 pacientes (3.3%), incremento en la presión intraocular en 5 pacientes (2.8%) , presencia de flotadores vítreos 3(1.7%) estos clasificados como eventos adversos oculares no severos, incluso hubo un reporte de eventos adversos no oculares siendo el más frecuente hipertensión arterial encontrando 11 de los 180 pacientes (6.1%), nasofaringitis 6 pacientes (3.3%) y cefalea 4 pacientes (2.2%).(28)

En el estudio RESTORE en 2011 Paul Mitchell y colaboradores realizaron un estudio multicéntrico aleatorizado, doble enmascarado de fase III a 12 meses, con 345 participantes, mayores de 18 años con edema macular diabético con el objetivo de demostrar la superioridad de Ranibizumab 0,5 mg en monoterapia o combinado con láser sobre el láser solo según el cambio promedio en la agudeza visual mejor corregida de estos pacientes demostrando que Ranibizumab solo y combinado con láser fue superior a la monoterapia con láser en la mejora del cambio promedio en la puntuación de letras de la agudeza visual mejor corregida desde el inicio hasta el mes 1 y hasta el mes 12. De este estudio se concluye que la monoterapia con

Ranibizumab y la combinación con láser proporcionaron una ganancia de agudeza visual superior a la del láser estándar en pacientes con edema macular sentando una de las bases que se tiene hoy en día para el tratamiento moderno del edema macular(29).

En el 2012 M.S. Figueroa y colaboradores reportaron sobre el estudio BRAVO incluyó 398 pacientes con edema macular secundario a oclusión de rama venosa, que fueron aleatorizados 1:1:1 para recibir inyecciones mensuales de 0,3 mg de Ranibizumab, 0,5 mg de Ranibizumab o placebo durante 6 meses. A los 6 meses la mejoría media de AV en el grupo placebo fue de 7,5 letras (5,1-9,5) frente a 16,6 (14,7-18,5) en el grupo de 0,3 mg y 18,3 (16,0-20,6) en el grupo de 0,5 mg. El porcentaje de pacientes que ganaron más de 15 letras fue del 28,8% en el grupo placebo frente al 55,2 y el 61,1% en los grupos de 0,3 y 0,5 mg, respectivamente, a los 6 meses, el número de pacientes con visiones $\geq 0,5$ fue significativamente mayor en los ojos tratados (30).

En un estudio de extensión del Protocolo T en 2020 Adam R Glassman y colaboradores realizaron un estudio multicéntrico de cohortes en el que a los participantes se les asignaba aflibercept, bevacizumab, o Ranibizumab aleatoriamente con un seguimiento a 2 años y un reevaluación a los 5 años en el cual se reportó que la agudeza visual mejoró de la línea de base pero empeoró entre los 2 y los 5 años lo que en conclusión nos dice que se necesita aun trabajar en mantener los resultados a largo plazo (20).

En el 2018 Neil M Bressler y colaboradores realizaron un estudio posterior a un ensayo clínico, el protocolo T, que tuvo como objetivo evaluar los resultados del edema macular diabético persistente al menos 24 semanas después de la aleatorización al tratamiento con 2,0 mg de aflibercept, 1,25 mg de bevacizumab o 0,3 mg de Ranibizumab a 546 pacientes se les aplicó una inyección mensual de anti factor de crecimiento endotelial seguido de fotocoagulación para estabilizar la enfermedad; Los resultados obtenidos fueron el edema macular persistente durante 24 semanas fue más frecuente con bevacizumab 65.6% y Ranibizumab 41.5% frente a aflibercept 31.6%,entre los ojos con edema macular persistente durante 24

semanas las tasas de edema macular crónico persistente durante 2 años fueron del 44,2 % con aflibercept, del 68,2 % con bevacizumab (aflibercept frente a bevacizumab, $P = 0,03$) y del 54,5 % con Ranibizumab (aflibercept vs Ranibizumab, $P = 0,41$). Tomando como conclusiones que edema macular persistente fue más probable con bevacizumab que con aflibercept o Ranibizumab. Entre los ojos con edema macular persistente, los ojos asignados a bevacizumab tenían más probabilidades de tener edema macular crónico persistente que los ojos asignados a aflibercept. Estos resultados sugieren ganancias significativas en la visión con poco riesgo de pérdida de la visión, independientemente del agente del factor de crecimiento endotelial anti vascular administrado o la persistencia del edema macular durante 2 años. (15).

En 2018 Sermsiri Sangroongruangsr y colaboradores realizaron un estudio en el que compararon bevacizumab, Ranibizumab, and aflibercept en tratamiento de edema macular por oclusión de vena central de la retina hicieron una revisión sistemática siguiendo los estándares de la guía PRISMA para meta análisis concluyendo que la terapia anti-VEGF posee un beneficio clínico para el tratamiento de pacientes con edema macular debido a Oclusión de Vena central de la Retina sobre terapia simulada, corticosteroides y láser; Buen perfil de seguridad a corto y plazo. La evidencia disponible no pudo identificar la diferencia significativa en la mejora de la mejor agudeza visual corregida reducción de engrosamiento macular central entre Bevacizumab, Ranibizumab, Aflibercept intravítreos en el tratamiento a corto plazo(31).

En 2018 Xiaoxin Li¹ y colaboradores en 2018 en el estudio REFINE hecho para demostrar la eficacia y seguridad de Ranibizumab 0.5 mg por razón necesaria contra aplicación de fotocoagulación laser en edema macular diabético, fue un estudio de fase III de 12 meses de duración realizado en China, multicéntrico, doble enmascarado, en mayores de 18 años, con retinopatía diabética y edema macular diabético, y encontraron una mejoría de la agudeza visual mejor corregida con una superioridad de Ranibizumab contra el láser ($p < 0.001$) y una ganancia de 6.8 letras después de los 12 meses contra la 1.1 del láser, en cuanto a seguridad no tuvieron

eventos adversos severos, y encontraron eventos adversos con similitud a estudios previos, reportando un buen perfil de seguridad para el fármaco. (32).

El objetivo principal de este estudio es determinar la seguridad de la aplicación de Ranibizumab intravítreo aplicado a los pacientes diagnosticados con edema macular en el hospital de especialidades de puebla General de División Manuel Ávila Camacho.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El edema macular es una importante causa de discapacidad visual resultante de muchas enfermedades oculares que afectan a nuestra población que es tratable y en la mayor parte de los casos se obtienen resultados positivos al tratamiento cuando se tiene acceso a este, en el Hospital de especialidades de Puebla recientemente se tiene el acceso a tratarlo con Ranibizumab intravítreo, y no se tiene un precedente de investigación sobre qué tan seguros son al aplicarlos en los pacientes con edema macular , poder mejorar la salud visual y pronostico del paciente.

Derivado de la temática propuesta, se puede establecer la pregunta de investigación:

¿Cuál es la seguridad de Ranibizumab intravítreo aplicado en pacientes con edema macular en el Hospital de Especialidades de Puebla?

3. JUSTIFICACION

Las opciones de tratamiento para el edema macular son limitadas, el acceso a nuevos tratamientos en la institución que atiende a una gran parte de la población del estado y alrededores forma parte de la mejora continua de la práctica médica en especial cuando estos son de difícil acceso como es el caso del fármaco de este estudio, con múltiples estudios sobre su eficacia para el tratamiento del edema macular, en la actualidad no existe ningún trabajo de investigación elaborado en nuestro hospital que nos brinde información acerca de la seguridad de este, los eventos adversos son frecuentes y está siendo aplicado día a día en el hospital de especialidades de Puebla, con lo que demostrando su seguridad puede ser muy benéfico en el campo de nuestra especialidad.

Este trabajo de investigación permitirá conocer más acerca de este fármaco, sus efectos y que tan seguro es la población con edema macular que se está empleado y con ello mejorar la calidad de vida de los pacientes.

4. MATERIAL Y METODOS:

El estudio fue descriptivo, Observacional, transversal, retrospectivo, retro lectivo, unicéntrico, Homodémico. Se revisaron los expedientes de los 127 pacientes del servicio de oftalmología de la UMAE General de división Manuel Ávila Camacho IMSS Puebla a los que se les aplicó Ranibizumab intravítreo en las fechas de mayo de 2022 a Enero de 2023 para este protocolo de los cuales únicamente se presentarán resultados de 47=n pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y ninguno de exclusión el tamaño de la muestra fue a conveniencia.

Los criterios de inclusión fueron pacientes derechohabientes a la institución, mayores de 18 años, con diagnóstico clínico de edema macular a los que se les haya aplicado Ranibizumab intravítreo 0.05 ml en el hospital de especialidad de Puebla, sin distinción de género, agudeza visual de 20/400 tomada con cartilla de Snellen en la valoración previa o mejor, contar con 3 valoraciones posteriores a la aplicación intravítrea al en la primera semana post aplicación, al mes y a los 2 meses.

Se excluyeron a pacientes que no contaban con diagnóstico de edema macular, menores de edad, agudeza visual 20/400 o menor tomada con cartilla de Snellen y pacientes que no cuenten con 3 valoraciones posteriores a la aplicación. Se realizará un seguimiento en La primer semana de aplicación, al mes y a los 2 ,eses meses posteriores a la aplicación tomando en cuenta recolectando los datos de la hoja de recolección de datos y posteriormente en una base de datos table Excel donde se recabaron los siguientes datos obtenidos del expediente clínico electrónico nombre, género, edad, comorbilidades, fecha de diagnóstico de edema macular, agudeza visual, presión intraocular, anormalidades del fondo de ojo, comorbilidades, fecha de aplicación intravítrea y la presencia de vento adverso posterior a la aplicación de Ranibizumab intravítreo, en la primera semana, al mes y a los 2 meses posteriores a la aplicación intravítrea.

Se revisaron los expedientes del servicio de oftalmología de la UMAE General de división Manuel Ávila Camacho IMSS Puebla a los que se les aplicó Ranibizumab intravítreo en las fechas de Mayo de 2022 a Enero de 2023 y se hizo un registro de ellos en la hoja de recolección de datos. Todos los datos recabados fueron clasificados en hoja de base de datos en Excel y después se pasaron al programa SPSS para su análisis estadístico.

Se realizó estadística descriptiva con el programa SPSS de las variables cualitativas y cuantitativas, así como los gráficos correspondientes.

Los objetivos específicos de este protocolo de investigación son:

1. Determinar las características sociodemográficas de los pacientes con edema macular.
2. Identificar enfermedades concomitantes en los pacientes con edema macular.
3. Determinar y documentar las reacciones adversas presentes con el uso de Ranibizumab en pacientes con edema macular y su asociación al tiempo después de la aplicación del fármaco intravítreo.
4. Analizar si la dosis de Ranibizumab es la idónea en los pacientes con edema macular.
5. Describir las comorbilidades más frecuentes en pacientes con edema macular.
6. Medir la agudeza visual y sus variaciones en los pacientes con edema macular posterior a la inyección de Ranibizumab intravítreo.
7. Medir la presión intraocular y sus variaciones en los pacientes con edema macular posterior a la inyección de Ranibizumab intravítreo.
8. Determinar el perfil de seguridad de Ranibizumab intravítreo para pacientes con edema macular.

El presente protocolo de investigación será realizado por profesionales de la salud, especialistas en Oftalmología, cuidando la integridad, dignidad, derechos y privacidad de los pacientes, se propone al Comité Local de Investigación del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional, General de División “Manuel Ávila Camacho”

Tanto las historias clínicas como las hojas de recolección de datos serán tratadas con la máxima confidencialidad, de acuerdo con lo establecido por la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre de Protección de datos de carácter personal. El desarrollo del presente trabajo de investigación atiende a los aspectos éticos que garantizan la privacidad, dignidad y bienestar del sujeto a investigación.

El investigador garantizará que este estudio tenga apego a la legislación y reglamentación de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, lo que brinda mayor protección a los sujetos del estudio.

De acuerdo con el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación el riesgo de esta investigación fue considerada como investigación sin riesgo y se realizará en base a información de los expedientes clínicos.

Los procedimientos de este estudio se apegarán a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación y se llevará a cabo en plena conformidad con la 18ª asamblea médica de Helsinki, Finlandia (1964) y de las modificaciones hechas por la propia 29ª Asamblea Médica Mundial en Tokio, Japón en 1975, 35ª Asamblea Médica Mundial en Venecia, Italia en 1983, la 41ª Asamblea Médica Mundial en Hong-Kong en 1989, 48ª Asamblea Médica Mundial en Somerset West, República de Sudáfrica en 1996, y por la 52ª Asamblea Médica Mundial en Edimburgo, Escocia en 2000, 59ª Asamblea Médica Mundial en Corea 2008, 64ª Asamblea Médica Mundial en Brasil en 2013, normas internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación y de la Conferencia Internacional de Armonización y ratificados en Río de Janeiro (2014), así como de acuerdo a la Norma Oficial Mexicana NOM-012-SSA3-2012 que establece el reglamento de la ley general de salud en materia de investigación para la salud, artículo 4to y 5to (2013) donde el investigador garantiza que:

- a. Se realiza una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema.
- b. Este protocolo será sometido a evaluación por el Comité de Investigación y Ética en Investigación en Salud asignado por el Instituto Mexicano del Seguro Social.
- c. Este protocolo será realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.
- d. Este protocolo guarda la confidencialidad de las personas.
- e. En la publicación de los resultados de esta investigación, se preservará la exactitud de los resultados obtenidos.

Reglamento federal: título 45, sección 46 y que tiene consistencia con las buenas prácticas clínicas.

Declaración de Helsinki: Principios éticos en las investigaciones médicas en seres humanos, con última revisión en Escocia, octubre 2000. Principios éticos que tienen su origen en la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial, titulado: “Todos los sujetos en estudio firmarán el consentimiento informado acerca de los alcances del estudio y la autorización para usar los datos obtenidos en presentaciones y publicaciones científicas, manteniendo el anonimato de los participantes”.

Las actividades y procedimientos realizados tomarán en cuenta la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos en el Título Primero, Capítulo I que establece lo referente a los derechos humanos y sus garantías en el artículo primero.

Nuestro estudio de investigación ha sido normado mediante los principios éticos y orientaciones para la protección de sujetos humanos en la experimentación declarados en el informe Belmont, el cuál dicta los principios éticos básicos que incluyen el respeto a las personas, la beneficencia y de justicia, también detalla que en todas las personas deben ser partícipes voluntariamente mediante un consentimiento informado.

Se aclara al participante que en cualquier momento puede abandonar el estudio cuando lo decida, sin que ello afecte su atención por parte del personal médico del hospital. En todo momento se guardará confidencialidad con sus datos personales.

5. RESULTADOS

Se revisaron los expedientes de 127 pacientes a los que se les aplicó Ranibizumab intravítreo en las fechas pertinentes para este protocolo de los cuales únicamente se presentarán resultados de 47 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

Género.

Con relación al género se encontró 21 pacientes fueron del género femenino (44,7%) y 26 del género masculino (55,3%) con una edad media de 64.7 años \pm 8.77. Ver tabla 1 Gráfica 1.

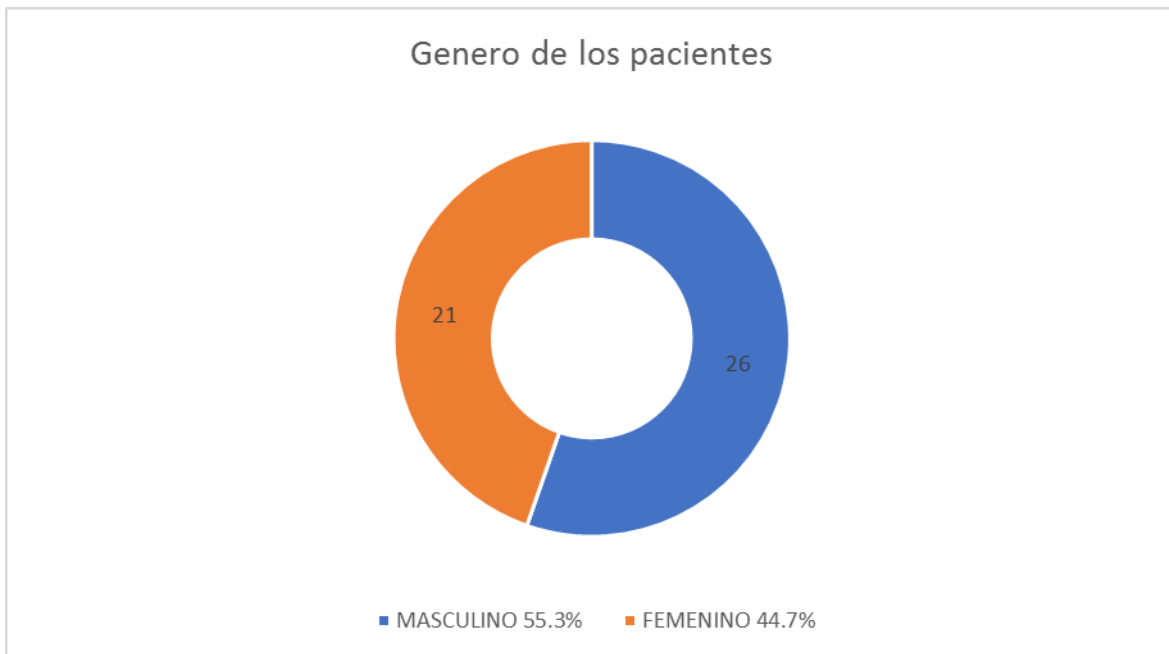
Tabla 1. Tabla de géneros de los pacientes con edema macular.

	N= 47 (100%)
Género	
Femenino	21 (44.7%)
Masculino	26 (55.3%)

Fuente: hoja de

recolección de datos

Grafico 1: edad del paciente.



Fuente: hoja de recolección de datos

Edad.

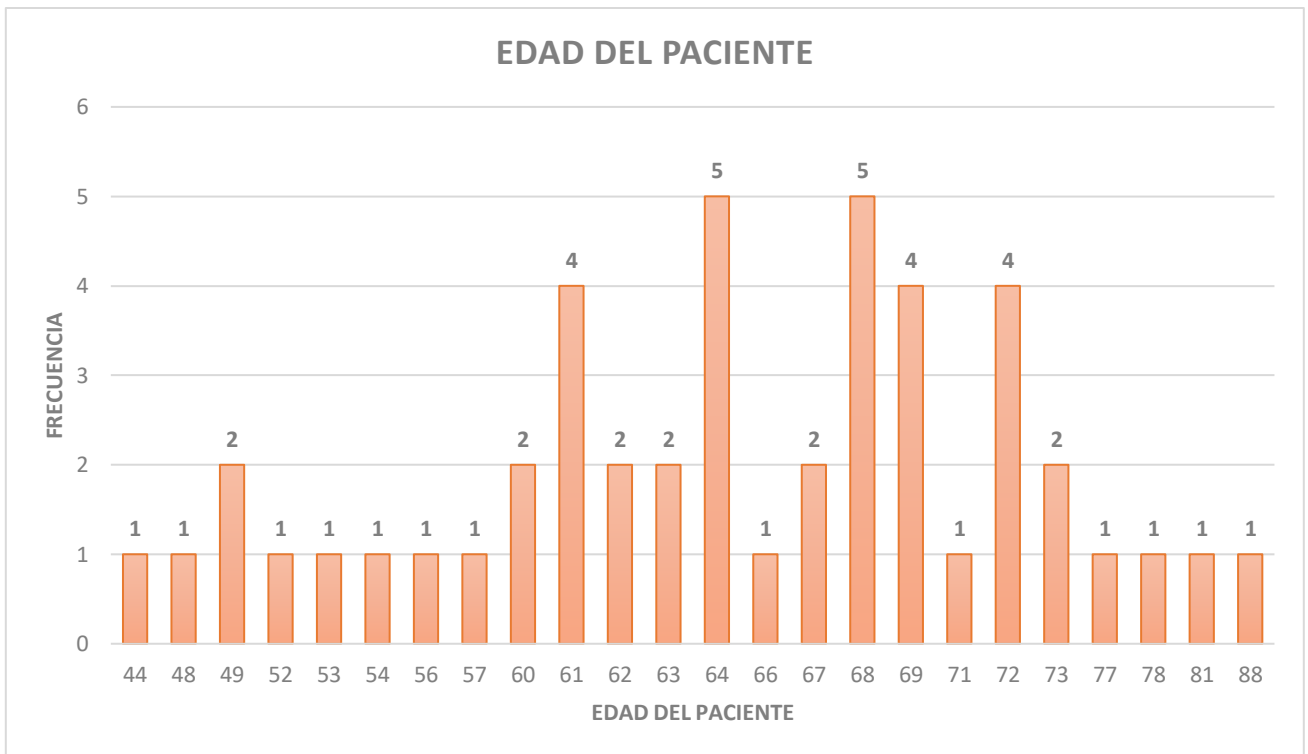
En cuanto a la edad de los pacientes con edema macular se encontró una media de 64.7 y una Desviación estándar de 8.76. Ver tabla 2 y gráfica 2.

Tabla 2. Estadística descriptiva de la edad de los pacientes de estudio.

	<i>N</i>	Mínima	Máxima	Media	Desviación estándar
Edad	54	44	88	64.7	8.76980

Fuente: hoja de recolección de datos

Gráfico 2. Edad de los pacientes.



Fuente: hoja de recolección de datos

Comorbilidades.

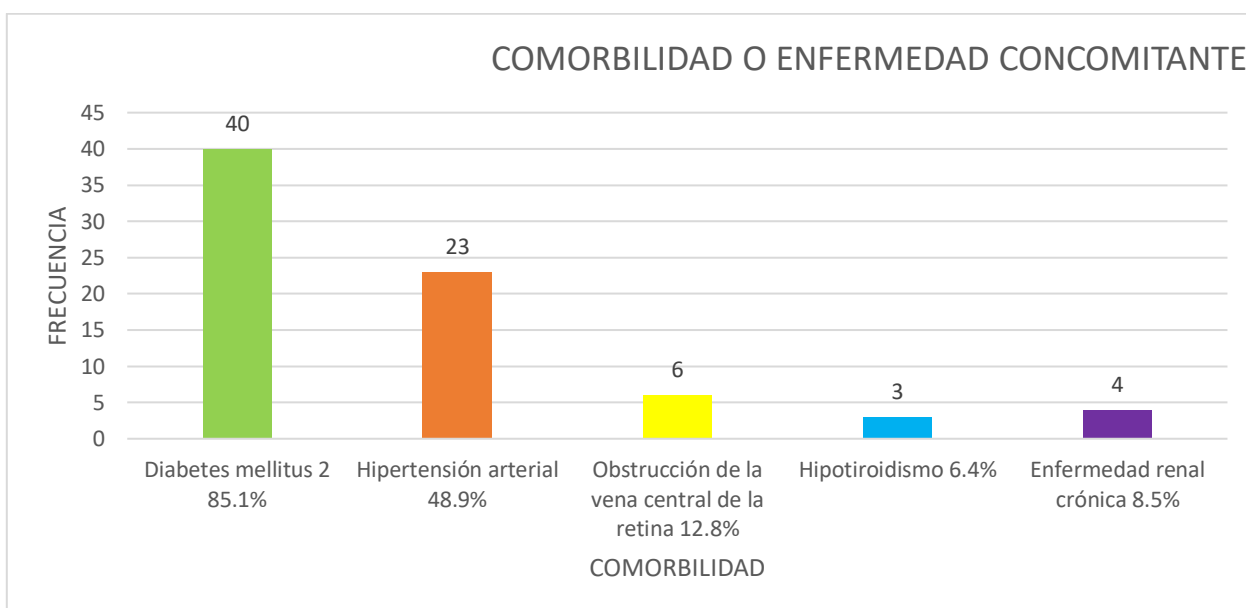
En los pacientes con edema macular se encontró que los 47 pacientes (100%) tenían una comorbilidad o enfermedad concomitante, la comorbilidad más frecuente fue Diabetes mellitus tipo 2 encontrado 40 pacientes (85,1%), la segunda en frecuencia fue Hipertensión arterial sistémica 23 pacientes (48,9%) la menos frecuente fue Hipotiroidismo con 3 pacientes (6,4%). Ver tabla 3 y gráfica 3.

Tabla 3 COMORBILIDAD O ENFERMEDAD CONCOMITANTE

COMORBILIDAD O ENFERMEDAD CONCOMITANTE	FRECUENCIA	PORCENTAJE DE FRECUENCIA
Diabetes mellitus 2	40	85.1%
Hipertensión arterial	23	48.9%
Obstrucción de la vena central de la retina	6	12.8%
Hipotiroidismo	3	6.4%
Enfermedad renal crónica	4	8.5%

Fuente: hoja de recolección de datos

Gráfica 3. COMORBILIDAD O ENFERMEDAD CONCOMITANTE.



Fuente: hoja de recolección de datos

Eventos adversos.

Los eventos adversos que se reportaron en el expediente clínico fueron agrupados por la consulta en la que se registraron, teniendo como base que la primera consulta se realizó en la primera semana post aplicación, la segunda consulta al mes \pm 10 días y la tercera consulta al segundo mes \pm 10 días encontrando en la primera

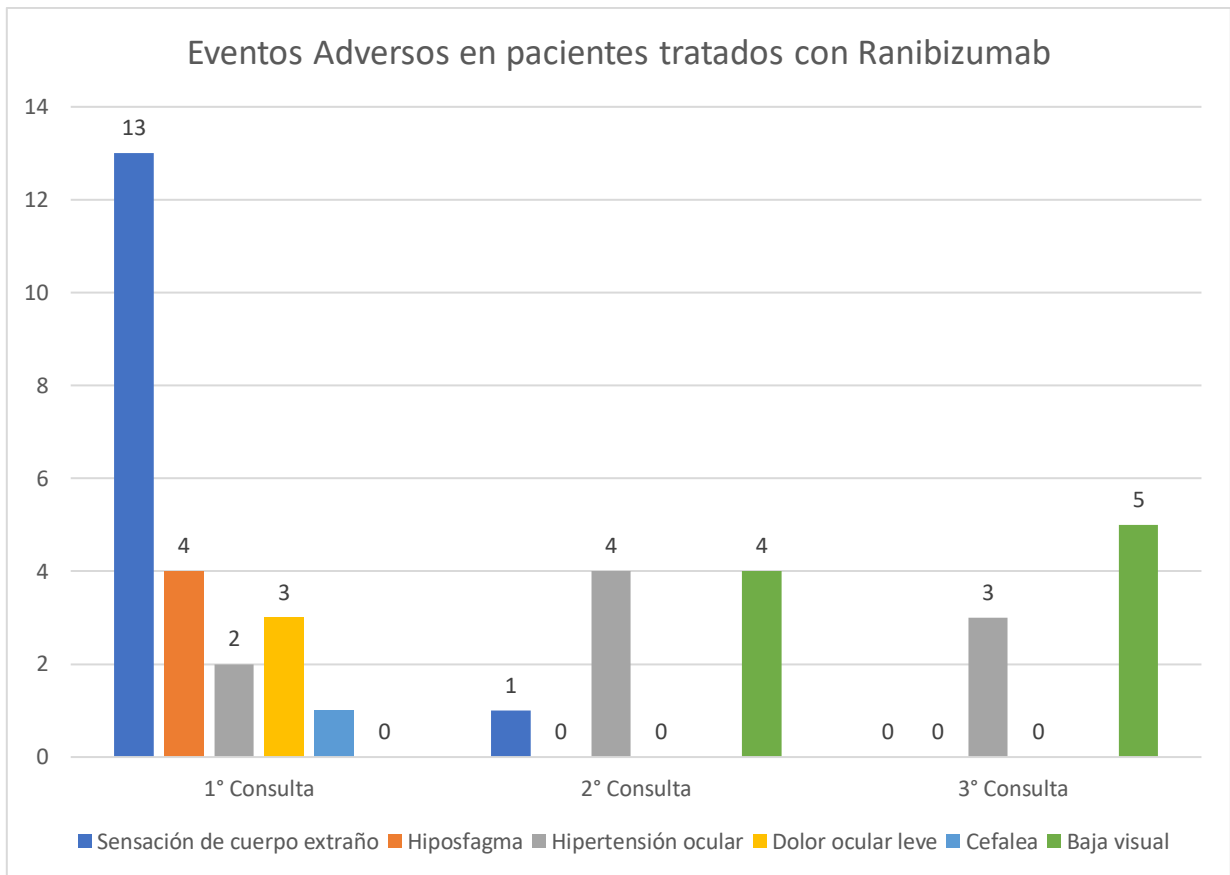
consulta la que tuvo mayor incidencia de eventos adversos con 23 pacientes (49%) de los pacientes de las cuales la más frecuente con 13 (27.70%) pacientes fue la sensación de cuerpo extraño y la menos frecuente fue cefalea con solo 1 paciente (2.10%); En la segunda consulta la incidencia de eventos adversos fue de 9 (19.10%) pacientes encontrando la más frecuente hipertensión ocular y baja visual con 4 pacientes cada 1 (8.5%), la menos frecuente sensación de cuerpo extraño solo 1 paciente (2.10%); En la tercera consulta fue en la que se registró el menor número de eventos adversos con 8 pacientes (17%) de los cuales el más frecuente fue baja visual con 5 pacientes (10.60%) y el menos frecuente fue hipertensión ocular con 3 pacientes (6.4%). Ver tabla y gráfica 4.

Tabla 4. Eventos Adversos en pacientes tratados con Ranibizumab

Eventos Adversos	1° Consulta	2° Consulta	3° Consulta
Sensación de cuerpo extraño	13 27.70%	1 2.10%	0 0.00%
Hiposfagma	4 8.50%	0 0.00%	0 0.00%
Hipertensión ocular	2 4.30%	4 8.50%	3 6.40%
Dolor ocular leve	3 6.40%	0 0.00%	0 0.00%
Cefalea	1 2.10%	0 0.00%	0 0.00%
Baja visual	0 0.00%	4 8.50%	5 10.60%
Total	23 49%	9 19.10%	8 17.00%

Fuente: hoja de recolección de datos

Gráfico 4. Eventos Adversos en pacientes tratados con Ranibizumab



Fuente: hoja de recolección de datos

Relación entre las aplicación y el evento adverso en el tiempo de observación.

Con lo que respecta a la relación entre el tiempo de observación después de la única aplicación en los pacientes con edema macular de Ranibizumab intravítreo (al inicio, al mes y a los 2 meses) y los eventos adversos; se realizó mediante la prueba estadística de Chi cuadrada encontrando una $p=0.396$ para la aparición de evento adverso en la primera consulta (inicio), para la segunda consulta (al mes) $p=0.413$ y para la tercera consulta $p=0.413$ (a los 2 meses). Ver tabla 5,6,7.

Tabla 5. PRUEBAS DE CHI-CUADRADO EVENTO ADVERSO PRIMERA CONSULTA

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	235.000	230	.396
Razón de verosimilitud	120.878	230	1.000
Asociación lineal por lineal	.216	1	.642
N de casos válidos	47		

Fuente: hoja de recolección de datos

Tabla 6. PRUEBAS DE CHI-CUADRADO EVENTO ADVERSO SEGUNDA CONSULTA

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	141.000	138	.413
Razón de verosimilitud	67.521	138	1.000
Asociación lineal por lineal	.731	1	.392
N de casos válidos	47		

Fuente: hoja de recolección de datos

Tabla 7. PRUEBAS DE CHI-CUADRADO EVENTO ADVERSO TERCERA CONSULTA

	Valor	gl	Significación asintótica (bilateral)
Chi-cuadrado de Pearson	94.000	92	.423
Razón de verosimilitud	57.365	92	.998
Asociación lineal por lineal	.931	1	.335
N de casos válidos	47		

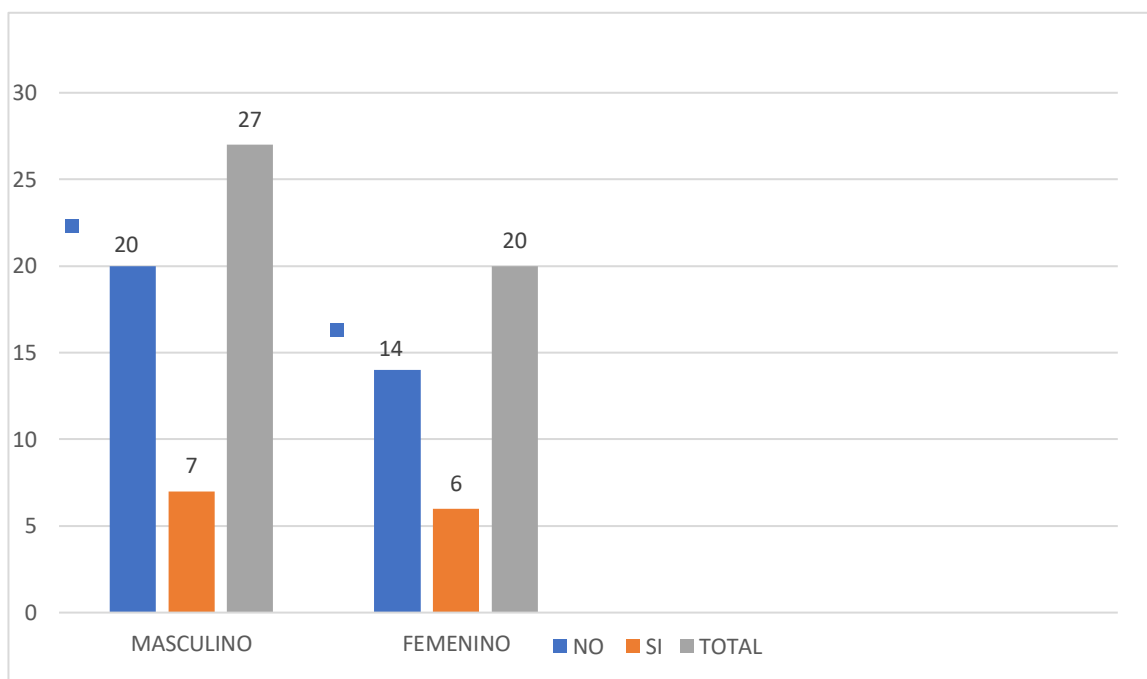
Fuente: hoja de recolección de datos

RELACIÓN ENTRE EL GENERO Y LOS PRINCIPALES EVENTOS ADVERSOS

Se buscó relación entre el género con los principales eventos adversos con el género de los pacientes, realizado por la prueba exacta de Fisher, encontrando en cuanto al más frecuente la sensación de cuerpo extraño y el género ($p=0.1$) y para el menos frecuente la cefalea una ($p=.12$).

SENSACIÓN DE CUERPO EXTRAÑO TRAS LA APLICACIÓN DE RANIBIZUMAB EN LA 1ERA SEMANA Y EL GENERO. Gráfica y Tabla 5.

Gráfico 5. RELACIÓN ENTRE EL GENERO Y LOS PRINCIPALES EVENTOS ADVERSOS



Fuente: hoja de recolección de datos

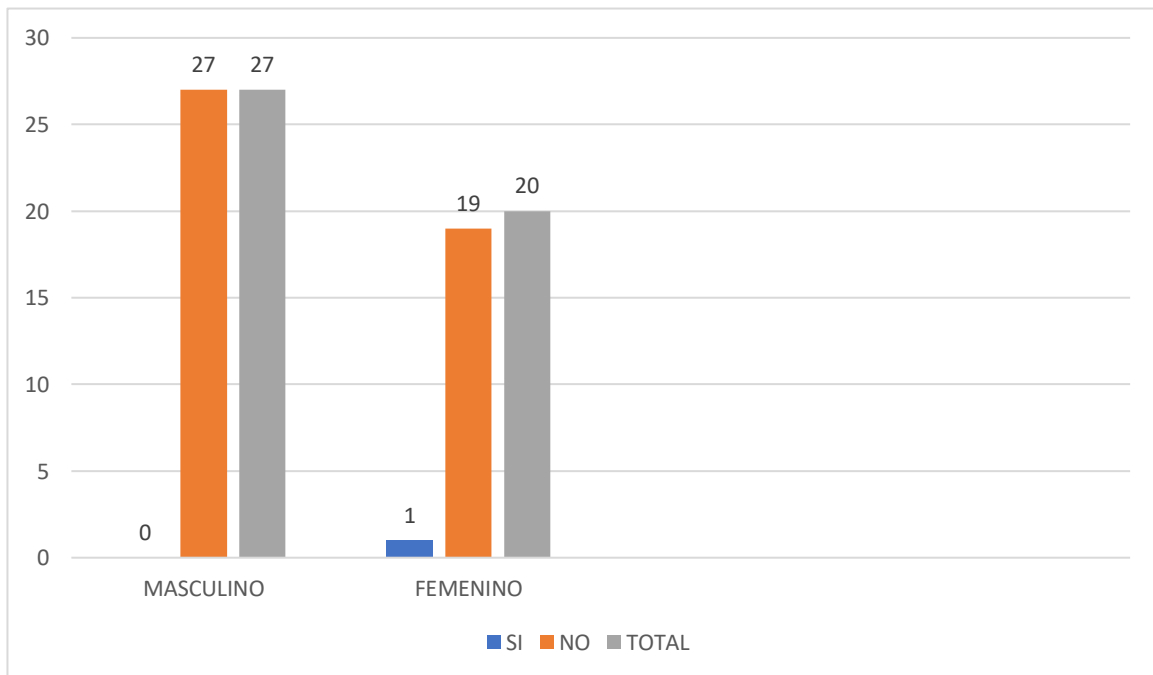
Tabla 8. RELACIÓN ENTRE EL GENERO Y LOS PRINCIPALES EVENTOS ADVERSOS

		GENERO		
		FEMENINO	MASCULINO	Total
SENSACIÓN DE CUERPO EXTRAÑO TRAS LA APLICACIÓN DE	NO	14 (29.7%)	20 (42.55%)	34 (72.34%)
	SI	6 (12.76%)	7 (14.89%)	13(27.65%)

RANIBIZUMAB EN LA 1ERA SEMANA			
Total	20 (42.55%)	27(57.44%)	47(100%)
P= 0.1			

Fuente: hoja de recolección de datos

Grafica 6. Cefalea tras la aplicación de Ranibizumab en la 1ra semana entre cefalea y el género tras la aplicación de Ranibizumab en la 1ra semana.



Fuente: hoja de recolección de datos

Tabla 7. RELACIÓN ENTRE EL GÉNERO Y CEFALEA	GÉNERO		Total
	FEMENINO	MASCULINO	
CEFALEA TRAS LA APLICACIÓN DE RANIBIZUMAB EN LA 1RA SEMANA	19	27	46
DE NO SI	1	0	1
Total	20	27	47

Fuente: hoja de recolección de datos

VARIACIONES AGUDEZA VISUAL Y PRESIÓN INTRAOCULAR EN PACIENTES POSTERIOR A APLICACIÓN DE RANIBIZUMAB INTRAVITREO EN EDEMA MACULAR.

Tabla 2. Características clínicas de pacientes tratados con Ranibizumab				
Características Clínicas	1° Consulta	2° Consulta	3° Consulta	p
Agudeza visual (LogMAR)	0.94 ± 0.53	0.89 ± 0.54	0.86 ± 0.51	0.325*
Presión intraocular (mmHg)	14.21 ± 5.26	14.87 ± 6.69	14.62 ± 4.69	0.418*

*Prueba de Friedman

Fuente: hoja de recolección de datos

Se documentó la agudeza visual y presión intraocular en la primera semana post aplicación, al mes y a los 2 meses, obteniendo, una $p=0.325$ para agudeza visual y $p=0.418$ para la presión intraocular al aplicar la prueba exacta de Friedman.

6. DISCUSIÓN

Con los resultados obtenidos podemos compararlo con estudios previos que analizan el perfil de seguridad del fármaco, estos estudios han sido la base para su uso, aplicación y control, en nuestros resultados se encontró que en la revisión inicial dentro de la primera semana se reportó y analizó con chi cuadrada la asociación de eventos adversos presentados en el tiempo observado, con una incidencia de evento adverso de 23 (49%) ($p=0.396$), para la segunda consulta al mes post aplicación, 9 pacientes presentaron evento adverso no severo (19.10%) ($p=0.413$), y para la tercera consulta 8 pacientes presentaron evento adverso no severo (17%) ($p=0.423$) esto nos habla de una no significancia estadística en las 3 consultas, a la semana, al mes y a los 2 meses respectivamente por lo que los eventos adversos no se pueden asociar directamente a la aplicación del fármaco y son debidos a otro factores como pueden ser la técnica, la aplicación por distintos médicos, patologías de base; No se reportaron pacientes con eventos adversos severos, nuestro estudio se puede comparar con cierta similitud con lo encontrado en el estudio REFINE donde Xiaoxin Licols y colaboradores en 2019 reportaron una incidencia total de 84.4%, ($n=307$) y coincidiendo con el estudio BRIGTHER Ramin Tadayoni y colaboradores en 2016 reportaron una incidencia de 61.6% ($n=180$), también en coincidiendo en que ninguno de los eventos adversos reportado fue severo, se ha dividido los eventos adversos en no severo y evento adverso severo entrando en esta categoría endoftalmitis, hemorragia vítrea, desprendimiento de retina síndrome isquémico ocular y agujero macular; aunque dada su incidencia reportada en estudios de este tipo es menor al 1% se debe tener en cuenta el menor número de sujetos de estudio en el presente estudio ($n=47$) .(31,32).

En relación al género de los pacientes con edema macular se encontró predominio del género masculino en un 55.3% y el género femenino del 44.7%. En un estudio similar REFINE Xiaoxin Licols y colaboradores en 2019 (31). donde predominaron mujeres con 53.6%, en el estudio BRIGTHER Ramin Tadayoni y colaboradores en

2016 obtuvieron también predominio del género masculino con 50.8%.(31,33).El resultado del estudio fue debido a que el edema macular .

Se realizó una tabla de contingencia de 2 por 2 en la que se comparó la incidencia de eventos adversos asociándolo por género, no se encontró una significancia estadística con una $p=0.1$ para el evento adverso más frecuente sensación de cuerpo extraño (tabla5) que nos habla de no significancia estadística asociada al género en la incidencia de eventos adversos encontradas en este estudio, y tampoco para el menos frecuente cefalea con una $p=0.24$,coincidiendo también con los estudios mencionados donde no encontraron asociación al género con respecto a los eventos adversos.(31,32).

Con respecto a la edad se encontró una media de 64.7 años y una desviación estándar de 8.76. En el estudio REFINE Xiaoxin Licols y colaboradores en 2019 encontraron a diferencia de este estudio que la población tuvo una edad media de 58.7 años y una DE 8.79 años, en el estudio BRIGTHER Ramin Tadayoni y colaboradores en 2016 reportaron una media de edad de 64.7 y una desviación estándar de 10.34 años siendo parecido el grupo de edad pudiendo ser debido a que la mayoría de los pacientes tienen padecimientos crónico degenerativos que tienden a empeorar y mostrar complicaciones con la edad. (31,33).

En relación a las comorbilidades encontradas en la población se encontró que la más frecuente fue la diabetes mellitus con 40 pacientes de los 47(n) 85.1%, y la menos frecuente fue Hipotiroidismo con solamente 3 de los 40 pacientes(n) 6.4%, comparado con el estudio REFINE donde Xiaoxin Licols y colaboradores en 2019 reportaron también como principal comorbilidad diabetes mellitus y el de 2013 de K Ghasemi Falavarjani y colaboradores donde de la principal comorbilidad fue la diabetes mellitus, esto debido a que la causa de edema macular más frecuente es la diabetes mellitus, y los estudios de seguridad que se han hecho en su mayoría tienen como base esta población usualmente con propósitos regulatorios y de homogenización de la población. (32–34).

Tomando en cuenta la información incluida de la ficha técnica del proveedor divide a los eventos adversos en muy frecuentes (1 de cada 10) frecuentes ($\geq 1/100$ a

<1/10), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$). Entre los cuales los resultados obtenidos dentro del estudio todos los eventos adversos son de los categorizados en eventos muy frecuentes y frecuentes los cuales se desglosan a continuación.(33)

El principal evento adverso fue la sensación de cuerpo extraño referida por el paciente en la primera consulta presentado por 13 de los 47 pacientes estudiados, es decir 27.50% catalogado en estudios y ficha técnica del fabricante como evento frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) por es un evento adverso no severo que si bien puede parecer común es subjetivo y tiene un pronóstico bueno ya que en este estudio para la segunda consulta solo se reportó 1 paciente (2.10%) y para la tercera consulta no se reportó ninguno, no compromete la agudeza visual o el órgano, en contraste con lo reportado en estudios previos este evento adverso no fue reportado en los principales referentes el estudio REFINE de 2019 en el que Xiaoxin Licols y colaboradores donde no se reporta ningún caso y el de 2016 BRIGTHER Ramin Tadayoni y colaboradores tampoco, en un estudio donde se utilizó Ranibizumab intravítreo para tratar la retinopatía diabética en 2021 Irini Chatziralli y colaboradores en el estudio “Ranibizumab for the treatment of diabetic retinopathy” también encontraron entre sus eventos adversos más frecuentes la sensación de cuerpo extraño.(28,32,35).

El segundo evento adverso por incidencia para la primera revisión fue el hiposfagma donde en la primera revisión fueron 4 pacientes los que la presentaron (8.50%), de los cuales su resolución fue rápida ya que para la segunda y tercera revisión no se reportaron pacientes con esta afección, y este contrasta con ya que en las fuentes no se pudo encontrar un reporte de este evento, el más parecido y que si esta reportado es una hemorragia sub conjuntival, esta última referida en estudio REFINE de 2019 en el que Xiaoxin Licols y colaboradores donde reportaron una incidencia de 3.16% es un evento adverso secundario a la técnica en si ya que se lacera la conjuntiva para acceder a la cavidad vítrea, no implica mayores complicaciones y no pone el riesgo la visión.(32).

El tercer evento adverso que se encontró en estudio fue el dolor ocular leve, que entra en la categoría de eventos adversos no severos, y lo presentaron 3 pacientes (6.4%) en la primera revisión y ninguno en las revisiones posteriores, este es un evento adverso catalogado en los no severos y reportado en el estudio CRYSTAL de Michael Larsen y colaboradores en 2017 coincidiendo con su frecuencia con lo encontrando en este estudio la cual fue de 6.2 % pero su mayor importancia es que es una señal de alarma ya que podría ser un signo temprano de endoftalmitis u otro evento adverso severo de graves consecuencias, que pudieran ser catastróficos, es por eso que se hace énfasis en su seguimiento en caso de persistencia para el caso de la ficha técnica del fármaco proporcionado por el fabricante esta descrito como un evento adverso muy frecuente, $\geq 1/10$ en contraste con lo encontrado en este estudio.(36).

El cuarto evento adverso en incidencia en ser presentado fue la hipertensión ocular, para este estudio se consideró una presión intraocular mayor a 21 mmHg tomada con un tonómetro de aplicación tipo Goldmann, en la primera revisión tuvo una incidencia de 2 (4.30%) pacientes, durante la segunda revisión este número a diferencia de los demás eventos donde la tendencia fue a la baja, se incrementó a 4 (8.50%) y para la tercera revisión disminuyó para reportar 3 pacientes (6.40%) similar a lo encontrado en el estudio en el estudio CRYSTAL de Michael Larsen y colaboradores en 2017 donde reportaron 26 pacientes (7.3%) con la diferencia de que fue su segundo evento adverso más frecuente, en estudios previos como el “Adverse events and complications associated with intravitreal injection of anti-VEGF agents: a review of literatura” Falavarjani KG y colaboradores en 2013 reportan como evento adverso ocular no severo y relacionado a la cantidad de fármaco inyectado es decir al volumen que ocupa dentro de la cavidad vítrea, en las primeras horas pudiendo causar un aumento abrupto de la presión intraocular, teniendo como factor de riesgo el diagnóstico previo de glaucoma o hipertensión ocular previa a la aplicación del fármaco y habiendo varias teorías del por qué persiste como en el caso de este estudio donde ninguno de los pacientes contemplados en el tenían diagnóstico previo de glaucoma, las cuales son inflamación, alteración del flujo de salida por proteínas , trabeculitis, daño a las vías

de salida por trauma , y dado que se han reportado casos en los que es necesario tratamiento tópico y quirúrgico para el control de esta elevación de la presión intraocular es necesario y se hace énfasis en la necesidad de monitorización rutinaria de la presión intraocular en todos los pacientes que reciban tratamiento intravítreo. (34).

El quinto evento adverso que encontramos al realizar este estudio fue la cefalea, encontrando únicamente 1 paciente (2.10%) que refirió este síntoma en la primera revisión y ninguno en las revisiones posteriores, siendo muy parecido al estudio de 2016 BRIGTHER donde Ramin Tadayoni y colaboradores reportaron 4 pacientes (2.2%) con esta afección este evento adverso es reportado en la ficha del fármaco proporcionada por el proveedor y es catalogado dentro de los eventos adversos muy frecuentes según la ficha técnica del producto, pero por su alta variabilidad, múltiples factores es difícil atribuirla a la aplicación del fármaco en sí, y contrasta con lo reportado en nuestro estudio donde se encontró que solo 1 paciente en su segunda revisión refirió padecer cefalea, y en su tercera revisión ya no estuvo reportada, en el mismo paciente no hubo otras complicaciones asociadas, dado que el dolor es un signo temprano algunas complicaciones severas se recomienda seguimiento estrecho .(28).

El sexto y último evento adverso encontrado en este estudio fue la baja visual, este evento es difícil de asociar con la aplicación del fármaco ya que el fármaco se administró en pacientes con comorbilidades, la baja visual fue de una línea en la cartilla de Snellen en todos los casos, en la primera revisión no se encontró ningún paciente con esta afección, y posteriormente en la segunda se encontraron 4 (8.5%) y en la tercera se encontraron 5 (10.60%) en contraste con lo reportado en otros estudios donde no solo no reportan baja visual si no mejoría visual como en el estudio de 2016 BRIGTHER donde Ramin Tadayoni y colaboradores donde se observó una mejoría de la agudeza visual de 14.8 letras pero esto en el mes 6. (33).

En cuanto a la agudeza visual en escalo Log Mar se encontró para la primera semana posterior a la aplicación una media de 0.94 ± 0.53 , al mes 0.89 ± 0.54 y a los 2 meses 0.86 ± 0.51 con una $p=0.325^*$ al aplicar la prueba exacta de Friedman

lo cual no fue significativo, a diferencia de los reportado en el estudio REFINE donde Xiaoxin Licols y colaboradores en 2019 reportaron una variación de 6.8 letras a los 12 meses, esto puede ser debido al tiempo de observación en el estudio (32).

En cuanto a la presión intraocular se documento en la primera semana post aplicación intravítrea obteniendo una media de 14.21 ± 5.26 mmHg, al mes 14.87 ± 6.69 y a los 2 meses 14.62 ± 4.69 con una de $p= 0.418$ al aplicar la prueba exacta de Friedman lo que no fue significativo para las variaciones de presión intraocular en las revisiones realizadas, muy similar a lo obtenido en el estudio REFINE donde Xiaoxin Licols y colaboradores en 2019 reportaron $15.4 (+ 3.22)$.(32).

7. CONCLUSIÓN

- El género predominó en género masculino 55.3% en los pacientes con edema macular a los que se aplicó Ranibizumab intravítreo.
- La media de edad en los pacientes con edema macular a los que se aplicó Ranibizumab intravítreo fue de 64.7 años.
- La comorbilidad más frecuente en los pacientes con edema macular a los que se aplicó Ranibizumab intravítreo fue diabetes mellitus (85.1%) y la menos frecuente fue hipotiroidismo (6.4%).
- La presentación de evento adverso en la primera semana fue de 49%.
- El evento adverso más frecuente fue sensación de cuerpo extraño (27.7%) y la menos frecuente cefalea (2.1%) en la primera semana post aplicación.
- La presentación de evento adverso al mes post aplicación fue de 19.10%, siendo la más frecuente baja visual leve 1 línea de Snellen e hipertensión ocular ambas con 8.5% y el menos frecuente fue sensación de cuerpo extraño con 2.10%
- La presentación de evento adverso a los 2 meses post aplicación fue de 17% siendo el más frecuente la baja visual leve 1 línea de Snellen con 10.6% y el menos frecuente la hipertensión ocular con 6.4%.
- No se presentó evento adverso severo.
- Se analizó la presentación de evento adverso con la no presentación de evento adverso con chi cuadrada para cada uno de los eventos adversos de las revisiones sin encontrar significancia estadística.
- Se analizó la asociación al género con una tabla de contingencia de 2 x 2 en la que no se encontró asociación significancia estadística.
- La agudeza visual media a los 2 meses post aplicación fue de 0.86 ± 0.51 (LogMAR).
- La presión intraocular media a los 2 meses fue de 14.62 ± 4.69 mmHg.
- Se concluye que el Ranibizumab intravítreo aplicado a los pacientes con edema macular presenta un buen perfil de seguridad ya que no se

presentaron eventos adversos severos y los eventos adversos disminuyeron a través del tiempo.

8 PERSPECTIVA DEL ESTUDIO Y PROPUESTAS

Es un estudio que tiene como proyección el servir como una guía del tipo de eventos adversos que se deben tomar en cuenta al emplear este fármaco, lo esperado y lo no esperado, lo compara con estudios previos, a nivel local al no haber estudios previos en nuestra población nos da una perspectiva amplia del panorama en su uso, a nivel nacional no se pudo encontrar un estudio parecido durante la realización de este lo que podría servir a colegas para población mexicana y a nivel internacional encontrando muchas similitudes que permite confirmar la seguridad del uso del fármaco ampliamente usado para tratar el edema macular, en el futuro se podría hacer un segundo estudio teniendo este como base para compararlo con otro tratamiento de edema macular.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Augustin A, Loewenstein A, Kuppermann BD. Chapter 2 General Pathophysiology. Vol. 47, *Dev Ophthalmol*. Basel, Karger. 2010.
2. Hidalgo FI, Quintana P, Illobet N, Hernández GM, González AR. Clasificaciones del edema macular diabético: una revisión de la literatura Diabetic macular edema classification: a revision of the literature. Vol. 33. 2022.
3. Tomić M, Vrabec R, Poljičanin T, Ljubić S, Duvnjak L. Diabetic macular edema: Traditional and novel treatment. Vol. 56, *Acta Clinica Croatica*. Klinicka Bolnica Sestre Milosrdnice; 2017. p. 124–32.
4. Alejandro Lutz H, Patricio Martínez R. Oclusiones venosas retinales. *Revista Médica Clínica Las Condes*. 2010 Nov;21(6):961–5.
5. Tranos PG, Wickremasinghe SS, Stangos NT, Topouzis F, Tsinopoulos I, Pavesio CE. Macular edema. Vol. 49, *Survey of Ophthalmology*. 2004. p. 470–90.
6. Daruich A, Matet A, Moulin A, Kowalczyk L, Nicolas M, Sellam A, et al. Mechanisms of macular edema: Beyond the surface. Vol. 63, *Progress in Retinal and Eye Research*. Elsevier Ltd; 2018. p. 20–68.
7. International Diabetes Federation. *IDF diabetes atlas*. International Diabetes Federation; 2015.
8. Funatsu H, Yamashita H. Pathogenesis of diabetic retinopathy and the renin-angiotensin system.
9. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. 1999.
10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Design and Baseline Patient Characteristics: ETDRS Report Number 7. *Ophthalmology*. 1991;98(5):741–56.
11. ICO GUIDE.
12. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003 Sep 1;110(9):1677–82.
13. Holló G, Aung T, Cantor LB, Aihara M. Cystoid macular edema related to cataract surgery and topical prostaglandin analogs: Mechanism, diagnosis, and management. Vol. 65, *Survey of Ophthalmology*. Elsevier Inc.; 2020. p. 496–512.
14. Jayadev C, Gupta I, Gadde SGK. Atypical Refractory Macular Edema: Are We Missing Something? *J Ophthalmic Vis Res*. 2022 Jul 1;17(3):437–42.
15. Cai S, Bressler NM. Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular oedema: Recent clinically relevant findings from DRCR.net Protocol T. Vol. 28, *Current Opinion in Ophthalmology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 636–43.

16. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, Michaud C, Ezzati M, et al. Years lived with disability (YLDs) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 2012;380(9859):2163–96.
17. Panozzo G, Cicinelli MV, Augustin AJ, Battaglia Parodi M, Cunha-Vaz J, Guarnaccia G, et al. An optical coherence tomography-based grading of diabetic maculopathy proposed by an international expert panel: The European School for Advanced Studies in Ophthalmology classification. *Eur J Ophthalmol*. 2020 Jan 1;30(1):8–18.
18. Abu El-Asrar AM. Evolving strategies in the management of diabetic retinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2013 Oct;20(4):273–82.
19. Roberto Carmona-Moxica L, Hernández-Núñez F. Práctica clínico-quirúrgica Revisión bibliográfica: edema macular diabético, repercusiones y tratamiento Literature review: Diabetic macular edema. Repercussions and treatment. Vol. 53, *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2015.
20. Glassman AR, Wells JA, Josic K, Maguire MG, Antoszyk AN, Baker C, et al. Five-Year Outcomes after Initial Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab Treatment for Diabetic Macular Edema (Protocol T Extension Study). *Ophthalmology*. 2020 Sep 1;127(9):1201–10.
21. Garcia-Rubio YZ, Razo Blanco-Hernández DM, Lima-Gómez V. Efecto esperado del grosor retiniano después de fotocoagulación focal en edema macular diabético. *Cir Cir*. 2016 Sep 1;84(5):356–62.
22. Peng YJ, Tsai MJ. Impact of metabolic control on macular thickness in diabetic macular oedema. *Diab Vasc Dis Res*. 2018 Mar 1;15(2):165–8.
23. Mahgoub MM, Macky TA. The effect of laser panretinal photocoagulation on diabetic macular edema using the Pascal® photocoagulator versus the conventional argon laser photocoagulator. *Ophthalmologica*. 2017 Jul 1;238(1):16–20.
24. Ruiz-Medrano J, Rodríguez-Leor R, Almazán E, Lugo F, Casado-Lopez E, Arias L, et al. Results of dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) in diabetic macular edema patients: Early versus late switch. *Eur J Ophthalmol*. 2021 May 1;31(3):1135–45.
25. Corticosteroides intraoculares.
26. Kim EJ, Lin W v., Rodriguez SM, Chen A, Loya A, Weng CY. Treatment of Diabetic Macular Edema. Vol. 19, *Current Diabetes Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2019.
27. Prünte C, Fajnkuchen F, Mahmood S, Ricci F, Hatz K, Studnička J, et al. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. Available from: <http://dx.doi.org/10.1136/0.1136/bjophthalmol-2015-307249>
28. Tadayoni R, Waldstein SM, Boscia F, Gerding H, Pearce I, Priglinger S, et al. Individualized Stabilization Criteria-Driven Ranibizumab versus Laser in Branch Retinal Vein Occlusion. In: *Ophthalmology*. Elsevier Inc.; 2016. p. 1332–44.

29. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011 Apr;118(4):615–25.
30. Figueroa MS, Ruiz Moreno JM. BRAVO y CRUISE: ranibizumab en el tratamiento del edema macular secundario a oclusión de la vena de la retina. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2012 Dec;87(SUPPL.1):46–53.
31. Sangroongruangsri S, Ratanapakorn T, Wu O, Anothaisintawee T, Chaikledkaew U. Comparative efficacy of bevacizumab, ranibizumab, and aflibercept for treatment of macular edema secondary to retinal vein occlusion: a systematic review and network meta-analysis. Vol. 11, *Expert Review of Clinical Pharmacology*. Taylor and Francis Ltd; 2018. p. 903–16.
32. Li X, Dai H, Li X, Han M, Li J, Suhner A, et al. Efficacy and safety of ranibizumab 0.5 mg in Chinese patients with visual impairment due to diabetic macular edema: results from the 12-month REFINE study. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. 2019 Mar 4;257(3):529–41.
33. CHMP. ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO.
34. Falavarjani KG, Nguyen QD. Adverse events and complications associated with intravitreal injection of anti-VEGF agents: A review of literature. Vol. 27, *Eye (Basingstoke)*. Nature Publishing Group; 2013. p. 787–94.
35. Chatziralli I. Ranibizumab for the treatment of diabetic retinopathy. *Expert Opin Biol Ther*. 2021;21(8):991–7.
36. Larsen M, Waldstein SM, Priglinger S, Hykin P, Barnes E, Gekkieva M, et al. Sustained Benefits from Ranibizumab for Central Retinal Vein Occlusion with Macular Edema: 24-Month Results of the CRYSTAL Study. *Ophthalmol Retina*. 2018 Feb 1;2(2):134–42.

10. ANEXOS

10.1

Hoja de Recolección de datos

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE HE CMN “GRAL. DE DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO”
SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS**

**TÍTULO: “SEGURIDAD DE RANIBIZUMAB EN PACIENTES CON EDEMA
MACULAR ATENDIDOS EN HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PUEBLA”**

Fecha:

Nombre: _____

Folio: _____ Edad: _____ Género (M) (F)

1) Diagnóstico de edema macular SI NO

2) Fecha de diagnóstico: _____

3) Aplicación de pruebas diagnósticas: SI NO

¿Cuáles? _____

4) Exploración en expediente clínico en las 3 valoraciones posteriores:

-Agudeza visual: 1^a 2^a 3^a

-Presión intraocular: 1^a 2^a 3^a

-Anormalidades en el Fondo de ojo:

1a _____

2a _____

3a _____

5) Fecha de diagnóstico: _____

6) Marque y anote con una cruz y las complicaciones reacciones adversas reportadas:

a) Pérdida de agudeza visual

b) Hipertensión Intraocular

c) Hemorragia vítrea

d) Desprendimiento de retina

e) Edema macular persistente

f) Hemorragia subconjuntival

g) Otras: _____

Nombre y firma del investigador: _____

7) Enfermedades concomitantes y comorbilidades SI NO

¿Cuales?

a) Diabetes mellitus

b) Hipertensión arterial

c) Oclusión vena central de la retina

d) Enfermedad cardiovascular

e) Glaucoma

e) Otras: _____

10.2 CARTA EXCEPCION DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



GOBIERNO DE
MÉXICO



Fecha: 9-07-2023

SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de el Centro médico Nacional Manuel Ávila Camacho que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación "SEGURIDAD DE RANIBIZUMAB EN PACIENTES CON EDEMA MACULAR ATENDIDOS EN HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PUEBLA" es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- a) Nombre
- b) Edad
- c) Genero
- d) Diagnostico
- e) Exploración Física y oftalmológica Incluyendo Presión intraocular, fondo de ojo y agudeza visual
- f) Complicaciones y Comorbilidades

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

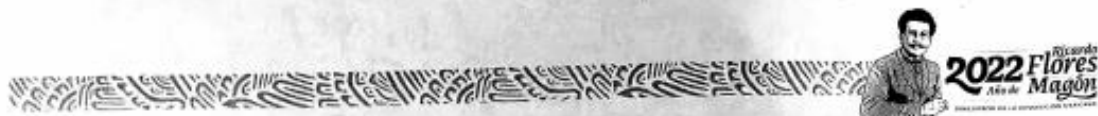
En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo "SEGURIDAD DE RANIBIZUMAB EN PACIENTES CON EDEMA MACULAR ATENDIDOS EN HOSPITAL DE ESPECIALIDADES PUEBLA" cuyo propósito es producto es la realización de tesis y obtención de grado de la especialidad de oftalmología.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Atentamente

Nombre: Dra. María del Rayo Juárez Santiesteban
Categoría contractual: Medico de base adscrito servicio Alergia e Inmunología Clínica.
Investigador(a) Responsable



10.3 Variables	Definición Conceptual	Definición operacional	Tipo de Variable	Escala	Valores
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento a la fecha	Lo especificado en el expediente clínico cuando se realizó la valoración	Cuantitativa	Años	Numérica Mayor o igual a 18
Sexo	Condición orgánica que distingue a los machos de las hembras	Lo especificado en el expediente al momento de la consulta	Cualitativa	Nominal Binaria	-Masculino -Femenino
Enfermedades concomitantes	Enfermedad que ocurre durante el mismo período de tiempo.	Diagnostico de enfermedad concomitante mencionada en el expediente clínico al momento del diagnostico	Nominal	Nominal	-Ausente -Presente
Comorbilidades	Dos o más trastornos o enfermedades que ocurren en	Diagnóstico de enfermedad crónica degenerativa al momento	Cualitativa	Nominal	-Ausente -Presente

	la misma persona	del diagnostico			
Reacciones Adversas	Respuesta nociva, indeseable, que sea tribuya al uso del fármaco.	Efecto indeseable posterior a la aplicación del fármaco	Cualitativa	Nominal	-Hemorragia - Desprendimiento de retina -Hipertensión Intraocular -Perdida de agudeza visual -Cefalea -Otras reacciones adversas reportadas
Presión intraocular	Es la presión del líquido que se encuentra dentro del ojo	Presión intraocular reportada en el expediente clínico	cuantitativa	Numérica	1-100 mmHg
Agudeza visual	Capacidad del sistema visual para diferenciar dos puntos próximos entre sí y	Capacidad visual reportada en el expediente clínico	Cualitativa	Numérica	-0.3 a 1.3

	separados por un ángulo determinado.				
--	---	--	--	--	--

10.4 cronograma de actividades

ACTIVIDAD	ENERO 2023	FEBRERO 2023	FEBRERO - SEPTIEMB RE 2023	SEPTIEMB RE- DICIEMBRE 2023
RECOPIACION BIBLIOGRAFICA				
ELABORACION DE PROTOCOLO				
AUTORIZACIÓN DE PROTOCOLO				
DESARROLLO DE LA INVESTIGACION				
CAPTURA DE LA INFORMACION				
ANALISIS E INTERPRETACION DE RESULTADOS				
REDACCION DE TESIS				

10.5 Diagrama de flujo

