



**BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
VICERRECTORÍA DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS DE POSGRADO
DIRECCION DE ESTUDIOS DE POSGRADO DEL ÁREA DE LA SALUD**



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE UMAES
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL
GRAL. DE DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO**

**COMPARACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE BEVACIZUMAB INTRAVITREO CON
FOTOCOAGULACIÓN EN EDEMA MACULAR DIABÉTICO.**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN:

OFTALMOLOGÍA

PRESENTA:

Dr. Carlos Joel García García.

DIRECTORES

**Dra. Irma Judith Gutiérrez Herrera
MEDICO NO FAMILIAR**

**Dra. Irma Beatriz González Merino
MEDICO NO FAMILIAR**

PUEBLA PUE 2015

Número de registro nacional: R-2014-2101-61

AUTORIZACIÓN DE TESIS

Las Doctoras Irma Judith Gutiérrez Herrera e Irma Beatriz González Merino, directoras de la tesis titulada: **"Comparación de la eficacia y seguridad de bevacizumab intravítreo con fotocoagulación en edema macular diabético"**. Del Dr. Carlos Joel García García hacemos constar que hemos revisado el contenido científico y la estructura metodológica, por lo que autorizamos su impresión.

ATENTAMENTE

Puebla, Puebla 03 de Octubre de 2014

DIRECTORES DE LA TESIS



Dra. Irma Judith Gutiérrez Herrera



Dra. Irma Beatriz González Merino

COMPARACIÓN DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE BEVACIZUMAB INTRAVÍTREO CON FOTOCOAGULACION EN EDEMA MACULAR DIABÉTICO

García García Carlos Joel Residente de tercer año de Oftalmología caj_garcia@hotmail.com,
Gutiérrez Herrera Irma Judith Médico especialista en Oftalmología juddgora@yahoo.com.mx,
González Merino Irma Beatriz Doctora en ciencias irbegomi@hotmail.com.

Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "Gral. Div, Manuel Ávila Camacho", IMSS-Puebla.

OBJETIVO: Comparar la eficacia y seguridad del bevacizumab intravítreo con fotocoagulación en edema macular diabético.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio Comparativo, longitudinal del de marzo de 2013 a septiembre de 2014. Criterios: Inclusión: Edema macular diabético sin tratamiento en los últimos en 6 meses, glucemia menor a 200 mg/dl Exclusión: Requieran panfotocoagulación. Eliminación: defunción, pérdida de vigencia, medios opacos.

Se analizó mediante estadística comparativa, se evaluaron los resultados y se publicaron las conclusiones.

RESULTADOS: 12 pacientes, 17 ojos tratados, 9 con bevacizumab y 8 con laser. Mejoría de agudeza visual grupo de bevacizumab .0.1566 y grupo fotocoagulación 0.05 $p=0.0447$, mejoría de grosor grupo de bevacizumab 50.0 μ grupo fotocoagulación 52.75 μ $p=0.4322$, mejoría de fuga fluorangiográfica para el bevacizumab 0.778 y para el de fotocoagulación 0.75 $p=0.1800$. Complicaciones oftálmicas graves 2 de bevacizumab, 0 de fotocoagulación $p= 0.1685$. Complicaciones oftálmicas no graves 18 de bevacizumab, 27 de fotocoagulación $p=0.4560$.

CONCLUSIÓN: El bevacizumab es más eficaz clínica y estadísticamente que la fotocoagulación para mejorar la agudeza visual, no se encontró diferencia estadística de la fuga fluorangiografica y grosor retiniano, si hay diferencia clínicamente a favor de la fotocoagulación en grosor retiniano y a favor del bevacizumab en fuga capilar por fluorangiografía.

El bevacizumab demostró clínicamente mayor seguridad en complicaciones oftálmicas no graves que la fotocoagulación, La Fotocoagulación demostró clínicamente mayor seguridad en complicaciones oftálmicas graves que el bevacizumab, ambas sin significancia estadística.

ÍNDICE

1.	<u>MARCO TEÓRICO</u>	6
1.1	Antecedentes Generales	6
1.2	Antecedentes Específicos	15
2.	<u>JUSTIFICACIÓN</u>	16
3.	<u>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</u>	16
4.	<u>PREGUNTA CIENTÍFICA</u>	16
5.	<u>HIPÓTESIS</u>	17
5.1	Hipótesis alterna	17
5.2	Hipótesis nula	17
6.	<u>OBJETIVOS</u>	17
7.	<u>MATERIAL Y MÉTODO</u>	18
7.1	Diseño del estudio	18
7.1.1	Tipo de estudio	18
7.1.2	Características del estudio	18
7.2	Ubicación espacio y tiempo	18
7.3	Universo de trabajo	18
7.3.1	Población fuente	18
7.3.2	Población elegible	18
7.4	Criterios de selección	19
7.4.1.1	Criterios de inclusión	19
7.4.1.2	Criterios de exclusión	19
7.4.1.3	Criterios de eliminación	19
7.5	Estrategias de Muestreo	19
7.4.1	Tamaño de la muestra	19
7.4.2	Tipo de muestreo	19
7.6	Variables	20
7.5.1	Independientes y dependientes	20
7.5.2	Definición conceptual y operacional	20
7.5.3	Nombre, tipo, escala y unidad de medición	21
7.5.4	Tablas de Variables	21
7.5.4.1	Población, estudio, complementarias	22
7.7	Recolección de información	22
7.8	Técnicas y procedimiento	22
7.9	Análisis estadístico	23
8.	<u>LOGÍSTICA</u>	23
8.1	Recursos humanos	23
8.2	Recursos materiales	23
8.3	Recursos financieros	24
9.	<u>CONSIDERACIONES ÉTICAS</u>	24
10.	<u>CRONOGRAMA</u>	24
11.	<u>RESULTADOS</u>	25
11.1	Variables de población	25
11.1.1	Género de pacientes	25
11.1.2	Edad	26
11.2	Variables de Estudio	28

12.	<u>DISCUSIÓN</u>	<u>40</u>
13.	<u>CONCLUSIÓN</u>	<u>42</u>
14.	<u>BIBLIOGRAFIA</u>	<u>43</u>
15.	<u>FLUJOGRAMA</u>	<u>44</u>
16.	<u>HOJA DE CONSECNTIMIENTO INFORMADO</u>	<u>45</u>
17.	<u>HOJA DE RECOLECCION</u>	<u>46</u>

1.- MARCO TEÓRICO

1.1 Antecedentes Generales:

Diabetes mellitus.

La Diabetes mellitus (DM) es un síndrome con profundas alteraciones del metabolismo que cursa con hiperglucemia como consecuencia de una deficiencia absoluta de la secreción de insulina, de una reducción en la eficacia biológica de la misma o de ambas circunstancias (1).

Esta se acompaña de alteraciones en el metabolismo proteico y lipídico, pudiendo provocar alteraciones agudas y crónicas multiórganicas, afectando a ojos, riñones, nervios, vasos sanguíneos y corazón.

Los síntomas diabéticos o de la hiperglucemia marcada son poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso.

Las complicaciones dadas por descompensación sistémica son el síndrome hiperosmolar y la cetoacidosis diabética.

La DM es considerada la epidemia del siglo. La OMS estima que hay más de 170 millones de personas con diabetes en el mundo, se ha constatado un incremento epidémico de la enfermedad debido a cambios en el estilo de vida ahora sedentarios y a la inapropiada alimentación muy marcada en los países desarrollados, todos estos factores de riesgo para la DM 2.

En la mayoría de los países desarrollados, la DM ocupa del 4to al 8vo lugar entre las causas de defunción, representando la 3ra causa de mortalidad en mujeres y la séptima en hombres. La mortalidad está determinada por edad, sexo, etnias determinadas, edad al diagnóstico, años de evolución, presencia de otros factores de riesgo cardiovascular(2).

En 1995 la prevalencia en adultos a nivel mundial era de 135 millones. La prevalencia mundial en adultos mayores de 20 años en el 2010 se estimó en 171 millones, la India, seguida de China y EU son los países con más individuos con DM, la presentación en países desarrollados predomina en mayores de 64 años, y en vías de desarrollo es en los individuos que están entre los 45 y 64 años.

Basados en los cambios demográficos se estima que para el 2030, el número de personas de mayores de 64 años que padezcan DM será de más de 82 millones en países en vías de desarrollo, mientras que en países desarrollados serán de 48 millones. En total, se calcula que para el 2030 el número de personas con DM se incrementará a 366 millones. Esta cifra podría ser mayor si la prevalencia de obesidad también se incrementa.

En las dos décadas pasadas el aumento en la incidencia de obesidad en el mundo ha cambiado drásticamente la epidemiología de la diabetes ha incrementado la prevalencia mundial de diabéticos tipo 2 y de sus complicaciones crónicas asociadas. Un 90-95% de los diabéticos son tipo 2, Además la mayor frecuencia de obesidad en la infancia puede provocar un incremento en la frecuencia en la diabetes tipo 2 en la edad pediátrica. La diabetes se ha convertido en una de las mayores amenazas para la salud de la humanidad en el siglo XXI (3).

De acuerdo con el comité de experto de la Asociación Americana de Diabetes los criterios Diagnósticos son:

1. Glucemia igual o mayor de 200 mg/dl con síntomas de diabetes. Ocasional significa cualquier hora del día sin tener en cuenta el tiempo transcurrido desde la última comida. Los síntomas clásicos de diabetes incluyen poliuria, polidipsia y pérdida de peso inexplicable.
2. Glucemia en ayunas igual o superior a 126 mg/dl. Ayunas significa no haber ingerido alimentos durante al menos 8 horas previas.
3. Glucemia igual o superior a 200 mg/dl dos horas después de la ingestión oral 75 g de glucosa es decir, una prueba anormal de tolerancia a la glucosa. Dicha prueba se recomienda únicamente durante el embarazo y en casos específicos como en varones con disfunción eréctil y en mujeres con hijos con alto peso al nacer con candidiasis vaginales recurrentes. La detección sistemática poblacional está indicada en determinados grupos étnicos que presentan un alto riesgo de desarrollar diabetes (1,3).

La monitorización de los niveles de glucosa en centros de atención médica es incomodo para los pacientes, por esta razón se utiliza la automonitorización de la glucemia, realizada por el propio paciente. Mediante dispositivos con lancetas desechables, el paciente se pincha en la yema de un dedo de la mano, y obtiene sangre de forma casi indolora. Con esta se impregnan tiras reactivas especiales y la glucosa de la misma se analiza en reflectómetros. Las mediciones frecuentes de la misma proporciona buena información sobre las concentraciones plasmáticas, y permiten ajustar las dosis de tratamiento. En un programa completo de seguimiento se emplean unas 7 mediciones por día antes y después de cada comida y al acostarse, pero esto resulta tedioso para el paciente hay otros programas donde se utilizan de 3-5 mediciones también con buenos resultados.

La hemoglobina glicosilada se produce por una cetaminación no enzimática entre la glucosa y el aminoácido amino terminal de ambas cadenas beta de la molécula de la de hemoglobina. La reacción de glicosilación de la hemoglobina depende de la concentración de la glucosa en la sangre y por eso está presente en individuos no diabéticos pero aumenta con la hiperglucemia, la reacción es irreversible y se relaciona con la vida media de los hematíes. Se representa como porcentaje de la hemoglobina total, sirve para valorar el control diabético de las últimas 8 - 12 semanas y hay relación entre la glicosilada y las glucemias, lo normal es de 4 a 6%. (3)

Los pacientes con DM deben recibir asistencia médica coordinada por un equipo de salud con médicos, enfermeras, nutricionistas, farmacéuticos y profesionales de la salud mental con interés especial en la diabetes. Este debe adaptarse a edad, pero el tratamiento ideal para la mayoría debe de ser intensivo hasta tener una glucemia lo más cercanas a la de los individuos no diabéticos, evitando hipoglucemias graves.

El tratamiento siempre debe incluir ejercicio físico y una dieta adecuada, reducción de peso en obesos es fundamental, así como el control de las Hipertensión Arterial Sistémica (HAS) y de lípidos.

Las sulfonilureas estimulan la producción de insulina por las células pancreáticas beta, los agentes de vida más corta tienen menos riesgo de producir hipoglucemia. Están contraindicadas en diabéticos con nefropatía o hepatopatía avanzada ejemplos son: gliburida, glicipizida y glimepirida.

Las glinidas tienen mecanismo de acción similar a las sulfonilureas, pero tienen vida media más corta y se requieren múltiples dosis, la ventaja es que producen menos hipoglucemias; agentes disponibles son repaglinida y nateglinida.

Las tiazolidinonas aumentan la sensibilidad de la insulina en los tejidos periféricos, causan retención de líquidos están contraindicados en pacientes con Insuficiencia Cardíaca, como monoterapia no producen hipoglucemia ejemplos son: rosiglitazona y pioglitazona.

La metformina una biguanida reduce la producción hepática de glucosa al disminuir la gluconeogénesis y la glucogenólisis. No causa hipoglucemia, la acidosis láctica es rara pero grave no se debe dar en pacientes con insuficiencia renal, estados hipóxicos y enfermedad hepática avanzada.

Los inhibidores de las alfa-glucosidasas del borde en cepillo intestinal. Retardan la absorción de los carbohidratos y reducen la glucemia postprandial. No causan hipoglucemia, pueden provocar diarrea y distensión abdominal.

Como cada uno de los medicamentos citados anteriormente, tiene mecanismos de acción y eficacia similar, es frecuente utilizar varios simultáneamente. Las combinaciones más frecuentes es un fármaco que aumenta la producción de insulina en conjunto con metformina o una tiazolidinona. En ocasiones se pueden usar 3 fármacos de distintos grupos. La insulina se puede usar sola o en conjunto con uno o más de los fármacos antes mencionados.

El tratamiento con insulina está indicado en pacientes diabéticos con hiperglucemia importante asociada con pérdida de peso, cetosis, enfermedad renal o hepática graves, enfermedades agudas, infecciones, intervenciones quirúrgicas mayores, embarazo y cuando no es posible lograr los objetivos de glucemia ideales después de haber recurrido a dosis máximas de hipoglucemiantes.

Los nuevos análogos de insulina ofrecen una absorción más constante y acción más predecible, estilos de vida más flexible y menor riesgo de hipoglucemias graves. Los análogos de insulina ultrarrápida son lispro, aspart y glulisina. La de corta duración es la insulina regular, las de acción intermedia son las NPH y lenta, y las de larga duración son la ultra lenta y largona (1,3).

Angiogénesis y antiangiogénicos:

La Vascularización de la retina inicia a las 14 semanas de Gestación, Los avances en el conocimiento de los fenómenos oculares asociados a la vascularización de la retina han permitido identificar dos fases:

Vasculogénesis: células precursoras de origen mesenquimatoso entran en la retina a través del nervio óptico, estas células son las responsables de la formación de los vasos retinianos principales. Su crecimiento sigue una trayectoria centrípeta, es decir del nervio óptico hacia la periferia, alcanzando el borde de la retina nasal entre la semana 32 a la 36 de gestación y el borde temporal al momento del nacimiento.

angiogénesis: Comienza la formación de los capilares a partir de los vasos previamente formados, La cantidad de capilares aumenta y se forma la vasculatura periférica retiniana, para llevarla a

cabo es necesaria la estimulación, proliferación y migración de células endoteliales, el rompimiento proteolítico de la membrana basal endotelial, la degradación de la matriz extracelular adyacente, el reclutamiento de células de soporte (pericitos) y, por último, el cierre del circuito vascular.

La vasculatura retiniana tiene 3 características que la diferencian del resto de la vasculatura del cuerpo humano:

- Estructura Laminar (es decir se encuentra localizada a nivel de una capa específica del tejido (nuclear, plexiforme y capa de fibras nerviosas)
- Las láminas vasculares están distribuidas de una manera desigual. Las capas más internas se extienden desde el nervio óptico hasta la ora serrata, mientras que las más externas hasta la media periferia retiniana.
- No cubre toda superficie que irriga, hay partes de la retina que permanecen avasculares toda la vida, como la capa de foto receptores, la región foveolar avascular, cerca de la ora serrata y el área alrededor de los propios vasos sanguíneos.

Los factores de crecimiento son sustancias que promueven la formación de vasos en la retina. Tienen una actividad autocrina, paracrina y endocrina. Existen varios identificados hasta la fecha algunos fomentan la formación de vasos y otros la inhiben. Los que la fomentan: factor de crecimiento fibroblástico ácido y básico, la angiogenina, el interferón, el factor de crecimiento derivado de plaquetas, factor de necrosis tumoral alfa, factor de crecimiento similar a la insulina. Los que la inhiben factor de crecimiento transformador beta, interferón alfa, trombospondina, angiotastina, endostatina y el factor derivado del epitelio pigmentado de la retina (4).

El factor de crecimiento más estudiado a la fecha, por el papel primordial que tiene en las enfermedades neovasculares en el cuerpo, es el factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV), glucoproteína dimerica que en condiciones de hipoxia es secretada por los pericitos, las células del epitelio pigmentario de la retina y por las células gliales. Este estimula directamente el desarrollo de la vasculatura interna y externa del ojo. Además actúa como un factor de permeabilidad vascular, sus isoformas con actividad biológica son 121,165,189 y 206, su actividad es mediada por dos receptores de membrana ligados a tirosina de alta afinidad: el FLT 1 y FLT 2.

Por lo general en condiciones naturales existe un equilibrio entre las moléculas promotoras y las inhibidoras de la angiogénesis. Sin embargo, cuando estas condiciones son alteradas, como sucede durante la hipoxia o inflamación, este equilibrio se rompe inclinando la balanza hacia la formación de vasos normales.

Las enfermedades retinianas y coroideas son las causas principales de ceguera en el mundo. Se manifiestan a través de una permeabilidad vascular aumentada y crecimiento anormal de vasos sanguíneos. La angiogénesis es la responsable directa de estos trastornos y, por ende de la pérdida visual. Algunos ejemplos importantes de estas patologías son la retinopatía diabética, el edema macular diabético, la degeneración macular relacionada con la edad, las alteraciones secundarias a las oclusiones vasculares retinianas, la retinopatía diabética, entre otras. A lo largo de los años, la Fotocoagulación de la retina con laser ha demostrado ser efectiva para disminuir la neovascularización en algunas de estas enfermedades. Sin embargo, el mecanismo de acción de este tratamiento se basa en la destrucción intencional del tejido

retiniano, por lo que el tratamiento puede afectar la visión por sí mismo, es por eso que el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas es algo deseable.

Unas de las piezas clave en la regulación del angiogénesis es el FCEV y sus actividad biológica. La terapia antiangiogénica moderna se basa en tratar de inhibir la producción, o en su defecto los efecto biológicos de todas las moléculas involucradas en especial en FCEV.

Actualmente existen opciones de tratamiento que han demostrado ser seguras y eficaces como terapia antiangiogénica ocular para el tratamiento de estas enfermedades, Algunas se encuentran en etapa experimental pero en espera de tenerla disponibles en un futuro muy cercano (5).

Retinopatía diabética:

La retinopatía diabética es la complicación microvascular más frecuente de la DM. Con el paso de los años casi todos los pacientes con DM desarrollan algún grado de retinopatía.

Con la introducción de la insulina se han salvado muchas vidas y ha mejorado la esperanza de vida de los diabéticos, pero han aumentado algunas complicaciones de la diabetes, especialmente las que requieren muchos años para desarrollarse como la retinopatía.

El mejor control de la diabetes sistémica permite mayor supervivencia pero no cura la enfermedad, y por tanto, no impide la aparición de complicaciones.

Los casos de retinopatía diabética (RTD) han aumentado de forma muy importante hasta convertirse en la causa principal de deficiencia visual y ceguera en adultos de 20 a 74 años en los países industrializados, cada año se quedan ciegos 10,000 diabéticos.

El papel de la hiperglucemia crónica en el desarrollo de la hiperglucemia ha sido motivo de controversia. Hoy gracias a varios estudios se sabe que el control estricto de la glucemia retrasa el desarrollo y evolución de la retinopatía en diabéticos tipo 1 y 2. La RTD es por tanto dependiente de la hiperglucemia crónica, pero durante el desarrollo y progreso de la misma influyen múltiples factores genéticos y adquiridos en distintas fases de la enfermedad. La tremenda capacidad metabólica de la retina y la especial cobertura de sus capilares por pericitos parecen importantes en el desarrollo exclusivo de las lesiones oculares de la RTD (2).

Cambios bioquímicos:

Con la hiperglucemia aumenta la actividad de los transportadores de glucosa de las membranas plasmáticas de las células que no requieren insulina para captarla, y aumenta la entrada de glucosa en las células retinianas nerviosas y vasculares. Normalmente la glucosa se metaboliza por la vía glucolítica y por la vía de las pentosas, pero en diabéticos con hiperglucemia se sobrepasa la capacidad de dichas vías y la glucosa acumulada se metaboliza por vías alternativas poco activas (sorbitol y hexoquinasa), además produce glicación no enzimática de proteínas y estimula la vía

diacilglicerol-proteína cinasa C (DAG-PKC). Los radicales libres por la cadena de transporte electrónico mitocondrial que ocasiona lesiones exudativas de las proteínas. Además, los cambios bioquímicos anteriores estimulan la síntesis de factores de crecimiento.

La neovascularización es la clave de la retinopatía proliferativa. El proceso de formación de neovasos sanguíneos se denomina angiogénesis y está regulado de forma muy precisa. Se ha descubierto una lista creciente de factores vasoproliferativos e inhibidores endógenos entre los que destacan: factor de crecimiento endotelial vascular, hormona del crecimiento, factor de crecimiento similar a la insulina, factor transformador del crecimiento, factor derivado del epitelio pigmentario y la angiotensina.

Cambios histológicos:

Se aprecian a nivel vascular y neurodegenerativo, de los primeros los más importantes ocurren a nivel de los capilares, la pérdida selectiva de pericitos es el clásico hallazgo histológico y la clave de la retinopatía precoz, los pericitos sintetizan Factor de crecimiento transformante beta, que inhibe la migración y proliferación de células endoteliales. La desaparición de pericitos debilita la pared vascular, modifica la estructura de la membrana basal capilar, al favorecer una síntesis alterada de glicoproteínas y provoca una pérdida de la inhibición de las células endoteliales, la lesión de estas favorece el edema macular y la neovascularización.

En cuanto a los neurodegenerativos, las neuronas sufren apoptosis precoz con reducción del grosor retiniano, especialmente de las capas internas ganglionar y nuclear. Las células gliales se hacen reactivas y alteran el reciclaje de neurotransmisores. El glutamato es un neurotransmisor sináptico que es tóxico si se acumula. Normalmente se transforma en glutamina (no tóxica) en las células de Müller. En la diabetes se produce disfunción de transportadores y el glutamato no puede pasar a las células de Müller y se acumula dentro y fuera de las células ganglionares causando intoxicación y muerte de las mismas, la barrera hemato-retiniana se rompe en la DM por lesión en las uniones estrechas y por ende aumentan su permeabilidad a ciertas sustancias como proteínas y lípidos.

Cambios Fisiológicos y Hematológicos:

En la diabetes se altera el flujo sanguíneo retiniano, la pared vascular se engrosa y pierde elasticidad, se enlentece el flujo y se produce una vasoconstricción mediada por la angiotensina y una vasodilatación compensadora, en la sangre se produce un estado de hipercoagulabilidad con aumento de la viscosidad sanguínea. Los glóbulos blancos se adhieren al endotelio y se produce leucostasis, si quedan atrapados dentro del capilar provocan oclusión y lesión endotelial, si escapan al espacio extracelular, los basófilos se vuelven mastocitos que fabrican histamina y aumentan la permeabilidad vascular, esta lesión endotelial inducida aumenta la permeabilidad capilar y el edema macular.

Cambios Clínicos:

Normalmente si no se trata la retinopatía diabética evoluciona desde lesiones leves hasta graves de forma gradual.

La degeneración de las uniones estrechas, el aumento de la presión hidrostática, la disminución de la presión coloidsmótica determinada principalmente por la concentración de albumina plasmática y otros factores hacen aumentar la BHR, con formación de edema macular. En la diabetes se alteran las proteínas de las uniones estrechas. La ocludina disminuye al aumentar la expresión de FCEV y activarse la PKC. Al lesionarse el endotelio algunos leucocitos abandonan el capilar y los basófilos se transforman en mastocitos que producen histamina y favorecen la vasodilatación y el edema macular (2,4).

La leucostasis, la invasión de la luz capilar por células de Müller y las microtrombosis producen oclusiones capilares con zonas angiograficas sin perfusión que no se observan clínicamente o se manifiestan como exudados blandos. Las oclusiones capilares hacen aumentar la presión de los capilares adyacentes cuya pared está debilitada por la pérdida de pericitos y con una membrana basal alterada. Se produce una dilatación localizada donde proliferan las células endoteliales, denominadas microaneurismas. El aumento de la presión hidrostática favorece los cambios vasculares como elongación, dilatación y tortuosidad, así como el edema macular. La hemoglobina glicosilada aumenta con la hiperglucemia y tiene gran afinidad por el oxígeno, cuya difusión a los tejidos disminuye y se produce hipoxia retiniana. Las oclusiones vasculares, el enlentecimiento del flujo y el aumento de la hemoglobina glicosilada favorecen la aparición de signos crecientes de isquemia como microaneurismas, hemorragias retinianas, arrosamiento venosos y anomalías vasculares intrarretinianas.

La isquemia favorece la angiogénesis mediante factores de crecimiento, se produce una vasodilatación venular y estiramiento de las células endoteliales que se hacen sensibles a los factores de crecimiento, la migración y proliferación de células endoteliales es favorecida por la pérdida de pericitos, por los productos finales de la glicación y FCEV, los PFG promueven la migración y proliferación de células endoteliales, activan algunos factores de transcripción y de crecimiento, y aumentan la síntesis de moléculas de adhesión endoteliales, plaqueta rías e intercelulares. Los factores angiogénicos estimulan la síntesis de metalo proteinasas-colagenasas, y otras enzimas responsables de la degradación de la membrana capilar y la matriz retiniana. Los factores de crecimiento estimulan también la locomoción y proliferación endotelial. Se produce un cordón solido que luego se alarga y túbula. La sangre fluye dentro del tubo (neovaso). El proceso continua hasta formar una red de neovasos, la neovascularización conlleva en ocasiones a glaucoma neovascular, hemorragia de vítreo y desprendimiento traccional de la retina (2).

Clasificación:

En estudios de investigación clínica la mejor clasificación es la escala final de gravedad de la RTD del ETDRS, pues se basa en el seguimiento de un número importante de pacientes muy bien estudiados. La clasificación original tiene trece niveles de gravedad creciente, y resulta muy bien compleja e innecesariamente amplia en la práctica clínica.

- A. Sin Retinopatía diabética (RD)
- B. Retinopatía Diabética no proliferativa (RDNP)
 - 1. Leve
 - 2. Moderada
 - 3. Grave
 - 4. Muy Grave
- C. Retinopatía Diabética Proliferativa (RDP)
 - 1. Sin características de alto Riesgo (sin CAR)
 - 2. Con Características de alto riesgo (con CAR)
 - 3. Avanzada

La clasificación de la retinopatía se basa en el estudio clínico y no toma en cuenta la agudeza visual ni los hallazgos angiográficos. Los niveles de gravedad de la RDNP indican un riesgo creciente de evolución a la fase proliferativa de la enfermedad. Los niveles de gravedad de la RDP indican un riesgo de creciente de pérdida visual grave.

Para el diagnóstico y estadificación se debe valorar el estudio del iris y del ángulo de la cámara anterior mediante gonioscopia haciendo búsqueda de neovasos en la zona, también debe revisarse fondo de ojo bajo dilatación pupilar y con lentes de contacto y no contacto mediante lámpara de hendidura, ya que algunos hallazgos pueden pasar desapercibidos sin dilatación o solo con oftalmoscopia directa. La angiografía si bien ampliamente utilizada tiene sus indicaciones específicas como establecer el patrón de tratamiento del edema macular, evaluar una pérdida visual no explicada por el aspecto del fondo de ojo, para detectar neovascularización incipiente. La ecografía es de gran valor cuando los medios están opacos para ayudar a planificar la cirugía. Para la valoración macular actualmente es imprescindible la tomografía de coherencia óptica, muy útil para cuantificar el espesor retiniano, controlar la evolución del edema macular y los efectos del tratamiento y para identificar anomalías del vítreo y de la unión vitreoretiniana.

Tratamiento:

Los ensayos clínicos han demostrado la efectividad del control del hiperglucemia e hipertensión, de la fotocoagulación y de la vitrectomía para tratar la RD, sigue siendo fundamental la prevención y es por eso muy importante el diagnóstico precoz.

La clave del tratamiento médico es el control estricto de la glucemia e hipertensión arterial. Ninguna otra terapia ha demostrado su efectividad en forma concluyente, pero son aconsejables los ejercicios ligeros, las dietas variadas ricas en fibras, aminoácidos, vitaminas junto con la supresión de alcohol y tabaco. En teoría cualquier fármaco que interfiera con cualquier mecanismo etiopatogénico induce mejoría, pero hasta el momento solo los antagonistas de FCEV es la única

terapia valida en clínica. El efecto terapéutico se ha conseguido clínicamente bloqueando la vía del FCEV a distintos niveles con aptaremos como el pegaptanib (macugen), anticuerpos anti- FCEV como el ranibizumab (lucentis) y el bevacizumab (avastin) o antirreceptores del FCEV 1 y 2, con receptores solubles análogos que previenen la unión de la tirosincinasa dependiente de la activación de sus receptores y con atrapantes del FCEV

La fotocoagulación se realiza con anestesia tópica empleando un laser de argón a través de una lente de contacto. Debe considerarse en todos los pacientes con Edema Macular Clínicamente Significativo, se emplea con quemaduras directas en los microaneurismas y otros sitios de fugas de fluoresceína a partir del lecho capilar. La panfotocoagulación no está indicada en retinopatías leves y moderadas, pero debe ser considerada cuando esta se hace muy grave o se vuelve proliferativa sin CAR, y está claramente indicada cuando tiene CAR. Esta debe realizarse con urgencia en ojos con rubeosis de iris o glaucoma neovascular o cuando se encuentra una hemorragia localizada antes de que se extienda e impida la visualización. La cirugía de Vítreo está indicada cuando la fotocoagulación ha sido incapaz de controlar la retinopatía o cuando es imposible aplicarla por hemorragia o desprendimientos de retina que afectan al centro, la vitrectomía precoz es eficaz en pacientes con hemorragia de Vítreo densa y persistente y en algunos casos de retinopatía proliferativa grave (6,7).

Edema macular diabético:

El edema macular es la primera causa de pérdida de visión moderada en pacientes diabéticos, la frecuencia varia en pacientes jóvenes 11.1 % y adultos 8.4%, aunque la frecuencia entre una y otra es mucho mayor en adultos. La incidencia y prevalencia de esta aumenta con la duración de la diabetes y sobre todo con la gravedad de la retinopatía. Otros posibles factores de riesgo son: hiperglucemia, tratamiento con insulina, edad al momento del diagnostico, hipertensión e insuficiencia Renal.

El edema macular es un acúmulo de fluido en la mácula a partir de microaneurismas, capilares o del epitelio pigmentario de la retina anormalmente hiperpermeable. La retina edematosa suele ser de color blanco grisáceo.

Puede aparecer en cualquier estadio de la retinopatía diabética, pero es más frecuente en los niveles más graves. La presencia el grado, la extensión y localización del engrosamiento retiniano, y los exudados duros son la base para distinguir entre edema macular y edema macular clínicamente significativo en todas sus formas de presentación.

El diagnóstico debe basarse en el examen clínico sin tener en cuenta la agudeza visual ni los hallazgos angiográficos. Según el riesgo de pérdida visual moderada el edema macular se clasifica:

Edema Macular:

Presencia de:

1. Engrosamiento retiniano dentro de 1DD (Diámetro de Disco) del centro de la macula.
 - Las áreas de engrosamiento retiniano ≥ 1 AD (Área de Disco) deben situarse a mas de 1DD del centro.

- Las áreas de engrosamiento retiniano <1 AD pueden situarse a menos de 1DD del centro pero a más de 500 μ del mismo.
- 2. Presencia de exudados duros a 500 μ o menos del centro de la macula sin engrosamiento retiniano.

Edema Macular Clínicamente Significativo:

Define el edema macular que afecta o amenaza el centro de la macula y por consiguiente la visión. Se divide en 3 categorías de gravedad decreciente.

1. Engrosamiento Retiniano a 500 μ o menos del centro de la macula.
2. Exudados duros (con engrosamiento retiniano adyacente) a 500 μ o menos del centro de la macula.
3. Zonas o zona de engrosamiento retiniano de tamaño igual o mayor a un área de disco ($\geq 1AD$), cuando al menos una parte de las mismas están dentro de 1 DD del centro macular.

Estos criterios son indicaciones para el Tratamiento con láser (6,7).

1.2 Antecedentes específicos:

Estudios realizados comparando bevacizumab contra laser en Edema Macular Diabético.

Estudios donde se compare a fotocoagulación con bevacizumab en edema macula diabético y se hayan usado las mismas variables y el mismo número de tratamientos del presente estudio no existen en la bibliografía, y de hecho estudios con bevacizumab para tratamiento oftalmológico son escasos, ya que la mayoría de estos están hechos con bevacizumab y con aflibercept etiquetados para su oftalmológico.

Encontramos estos 2 estudios que son parecidos el Michaelides en 2011 con 80 pacientes, que comparo bevacizumab contra fotocoagulación un seguimiento a 2 años, mostro que es mejor el bevacizumab que la fotocoagulación en agudeza visual y tomografía de coherencia óptica, pero no considero la fluorangiografía y realizo en promedio 4 aplicaciones de fotocoagulación y 13 de bevacizumab, no comparo las complicaciones (9).

Jeong Lee en 2011 con 128 pacientes, que comparo bevacizumab contra fotocoagulación mas bevacizumab un seguimiento a 6 meses, no logro demostrar cual tratamiento es mejor, no considero la fluorangiografía y no está disponible el número de tratamiento que requirió ni el número total de complicaciones (10).

Autor	Michaelides	Jeong Lee
Año	2011	2011
Pacientes	80	128
Combinaciones	Bvazu contra laser	Bvazu contra laser + Bvazu
Seguimiento	2 años	6 meses
Agudeza visual	Mejor Bvazu que laser	Ninguno mejor
TCO	Mejor Bvazu que laser	Ninguno mejor
FAR	ND	ND
Aplicaciones	Laser 4 Bevacizumab 13	ND
TCO: Tomografía de Coherencia óptica, FAR: Fluorangiografía Retiniana. Bvazu: Bevacizumab. (9 y 10)		

2. -JUSTIFICACION:

El interés por la realización de este estudio es por la alta incidencia de discapacidad visual debida a una enfermedad que se ha vuelto tan común en el mundo como lo es la DM. Aunado a lo poco satisfactorio de los tratamientos de la patología como lo son el control glucémico y la fotocoagulación. Por ello surge esa inquietud de buscar en el tratamiento antiangiogénico nos de un mayor seguridad y eficacia en el control de esta patología.

3.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

El edema macular diabético, es la principal causa de pérdida de visión en pacientes con DM, la retinopatía diabética tiene un importante impacto en la salud pública y en la calidad de vida de pacientes diabéticos, La primera línea de tratamiento es el control de los factores de riesgo sistémico pero esto es insuficiente para el control del edema macular diabético, la fotocoagulación con láser es considerada el estándar de oro, este reduce la perdida visual moderada en el 50 % aproximadamente, pero produciendo importante pérdida visual. Por ello planteamos la posibilidad de un nuevo tratamiento que nos de mayor eficacia y seguridad que la fotocoagulación.

4.- PREGUNTA CIENTIFICA:

¿Es más eficaz y seguro el Bevacizumab intravítreo al compararlo con fotocoagulación en edema macular diabético?

5.- HIPOTESIS:

5.1: Hipótesis Alterna:

El Bevacizumab intravítreo es más eficaz y seguro que la fotocoagulación para el edema macular diabético.

5.2 Hipótesis Nula:

El Bevacizumab intravítreo no es más eficaz y seguro que la fotocoagulación para el edema macular diabético.

6.- OBJETIVOS:

6.1: General:

Comparar la eficacia y seguridad del Bevacizumab intravítreo con la fotocoagulación en el edema macular diabético.

6.1: Específicos:

- 1.- Medir la Agudeza Visual antes y después del tratamiento con Bevacizumab en el edema macular diabético.
- 2.- Medir el grosor retiniano antes y después del tratamiento con Bevacizumab en el edema macular diabético.
- 3.- Medir la fuga capilar antes y después del tratamiento con Bevacizumab en el edema macular diabético.
- 4.- Medir la Agudeza Visual antes y después del tratamiento con fotocoagulación en el edema macular diabético.
- 5.- Medir el edema macular observado clínicamente antes y después del tratamiento con fotocoagulación en el edema macular diabético.
- 6.- Medir el grosor retiniano antes y después del tratamiento con fotocoagulación en el edema macular diabético.
- 7.- Medir la fuga capilar antes y después del tratamiento con fotocoagulación en el edema macular diabético.
- 8.- Comparar la agudeza visual del grupo A tratados con Bevacizumab con el grupo B tratados con fotocoagulación.
- 9.- Comparar el edema macular observado clínicamente del grupo A tratados con Bevacizumab con el grupo B tratados con fotocoagulación.

10.- Comparar el grosor retiniano del grupo A tratados con Bevacizumab con el grupo B tratados con fotocoagulación.

11.- Comparar la fuga capilar del grupo A tratados con Bevacizumab con el grupo B tratados con fotocoagulación.

12.- Determinar la presencia de complicaciones sistémicas después del tratamiento con Bevacizumab en edema macular diabético.

13.- Determinar la presencia de complicaciones oftalmológicas después del tratamiento con Bevacizumab en edema macular diabético.

14.- Determinar la presencia de complicaciones sistémicas después del tratamiento con fotocoagulación en edema macular diabético.

15.- Determinar la presencia de complicaciones oftalmológicas después del tratamiento con fotocoagulación en edema macular diabético.

7.- MATERIAL Y MÉTODO

7.1 Diseño del Estudio:

7.1.1 Comparativo cuasiexperimental

7.1.2 Características del estudio:

Intervencionista, longitudinal, prospectivo, prolectivo, unicéntrico, homodémico

7.2 Ubicación Espacio y Tiempo:

Este estudio se trabajó en el servicio de Oftalmología del Centro Médico Nacional, General de división Manuel Ávila Camacho, Hospital de Especialidades, CMN MAC HES del IMSS-Puebla de Marzo de 2013 a marzo de 2014.

7.3. Universo de Trabajo:

7.3.1: Población Fuente:

Población derechohabiente del CMN MAC HES en el periodo del estudio de Marzo de 2013 a Marzo de 2014.

7.3.2: Población Elegible:

Pacientes del servicio de Oftalmología del CMN MAC HES, citados de primera vez y asignados al servicio de retina médica en la consulta del Dr. Francisco Romero que acudieron en el mes de marzo y abril de 2013. con diagnóstico de edema macular clínicamente significativo.

7.4: Criterios de Selección:

7.4.1: Criterios Inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes con diagnóstico de edema macular diabético que no hayan sido intervenidos con inyecciones vítreas o fotocoagulación.
- Pacientes con glucemia menor a 200 mg/dl.
- Que se les haya aplicado fotocoagulación en los últimos 6 meses.
- Pacientes que hayan leído, aceptado y firmado el consentimiento informado.

7.4.2: Criterios de Exclusión:

- Pacientes que se nieguen a participar en el estudio.
- Paciente que requieran otra intervención oftalmológica como fotocoagulación panretiniana o vitrectomía.

7.4.3: Criterios de Eliminación:

- Defunción del paciente durante el estudio.
- Pérdida de vigencia de afiliación.
- No asistir a revisiones programadas.
- Imposibilidad de valorar el fondo de ojo.

7.5 Estrategias de muestreo:

7.5.1 Tamaño de la muestra:

Conveniente al investigador para término del trabajo en el periodo establecido de 1 de Marzo de 2013 al 31 de marzo de 2014.

7.5.2 Tipo de muestreo

- Determinístico

7.6 Variables:

7.6.2 Definición conceptual y operacional:

Agudeza Visual

Conceptual: Capacidad para diferenciar detalles finos de un objeto en el campo visual.

Operacional: Se realizó con el paciente sentado, colocando a 6 metros tabla de Snellen y evaluando la capacidad para observar los caracteres.

Fuga Capilar

Conceptual: Escape de filtrado de plasma y proteínas hacia el espacio extravascular.

Operacional: Se midió mediante aplicación de fluoresceína intravenosa, y tomando fotografías clínicas del fondo de ojo en distintas fases.

Grosor Retiniano

Conceptual: Espesor de la retina neurosensorial expresado en micras.

Operacional: Se realizó mediante la realización de tomografía de coherencia óptica.

Edema Macular

Conceptual: Acúmulo de fluido en la mácula a partir de microaneurismas, capilares o del epitelio pigmentario de la retina.

Operacional: Se analizó el polo posterior previa dilatación pupilar, buscando engrosamientos retinianos y exudados dentro del área macular, mediante lámpara de hendidura y lente de Goldman.

Complicaciones Oftálmicas

Conceptual: Las presentadas por fotocoagulación o aplicación de Bevacizumab intravítreo, como hemorragia vítrea, desprendimiento de retina, hipertensión ocular, endoftalmitis, hiposfagma, lagrimeo, sensación de cuerpo extraño...

Operacional: Se realizó mediante interrogatorio y exploración física completa en cada valoración posterior al procedimiento.

Complicaciones Sistémicas

Conceptual: Las presentadas por fotocoagulación o aplicación de Bevacizumab intravítreo.

Operacional: Se realizó Mediante interrogatorio y valoración de expediente médico.

7.6.3 Nombre, tipo, escala y unidad de medición:

Población:

VARIABLE	TIPO	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN	EQUIPO
Género	Cualitativa	Nominal binaria	Masculino/Femenino	Registro
Edad	Cuantitativa	Discreta	Años	Registro

Estudio:

Eficacia/ Seguridad	VARIABLE	TIPO	ESCALA	UNIDAD DE MEDICIÓN	EQUIPO
E F I C A C I A	Agudeza Visual	Cuantitativa	Continua	Decimal de 0.000 a 1.000	Tabla de Snell
	Fuga Capilar	Cualitativa	Nominal binaria	Aumenta Mantiene igual o disminuye	Cámara de Fondo de ojo
	Grosor Retiniano	Cuantitativa	Continua	0 a 1,000 micras	Tomógrafo de Coherencia Óptica
S E G U R I D A D	Complicaciones oftálmicas	Cualitativa	Nominal Binaria	Presencia Ausencia	Interrogatorio directo y exploración Oftalmológica completa
	Complicaciones Sistémicas	Cualitativa	Nominal Binaria	Presencia Ausencia	Interrogatorio directo y Expediente clínico

Complementarias:

VARIABLE	TIPO	ESCALA	UNIDAD DE MEDICION	EQUIPO
Hipertensión	Cuantitativa	Discreta	Milímetros de mercurio	Registro
Glucemia	Cuantitativa	Discreta	Miligramos/ Decilitro	Registro

7.7 Recolección de Información:

Se valoró de primera instancia a los pacientes que entren en los criterios de inclusión, se les invitó a participar en el estudio mencionándoles riesgos y beneficios de este, posteriormente se les dio a firmar el consentimiento informado. Se les realizó una historia clínica y exploración oftalmológica completa, se llenó la hoja de recolección de datos, en valoración inicial; Se asignó a uno de 2 grupos consecutivamente alternando; grupo 1 fotocoagulación y grupo 2 bevacizumab intravítreo; y en cada valoración posterior se llenó la hoja de datos en la sección correspondiente.

7.8: Técnica y procedimiento:

Se aleatorizaron los pacientes de acuerdo a su inclusión en el estudio 1 al grupo 1 bevacizumab y 1 al grupo 2 fotocoagulación.

Se realizó a 17 ojos de 12 pacientes, realizándoles a cada ojo de estudio de acuerdo al grupo asignado el siguiente procedimiento

Aplicación de Fotocoagulación

- Se aplicó tetracaína tópica en ojo elegido.
- Se colocó al paciente frente a lámpara de hendidura.
- Se colocó lente de Goldman en superficie ocular.
- Visualizamos área macular y se aplicará fotocoagulación en rejilla o focal.

Aplicación de Bevacizumab

- En sala de cirugía, previa técnica estéril.
- Se colocó una gota de tetracaína tópica en ojo elegido.

- Se realizó asepsia y antisepsia de región palpebral y conjuntival, mediante aplicación de yodopovidona al 10 % palpebral y al 5 % conjuntival.
- Se colocaron campos estériles.
- Se Colocó blefaróstato.
- Se midió y marcó a 3.5 ml en pseudofáquicos y 4 mm en fáquicos con compas en región temporal superior.
- Se Insertó la aguja a través de la esclera y conjuntiva en dirección hacia el centro del ojo, apretando el embolo de forma suave y retirar.
- Se colocará una gota de antibiótico de amplio espectro.

7.9: Análisis estadístico:

Se utilizo estadística descriptiva para los datos generales de la población. Para el análisis comparativo se utilizó la U de Mann Whitney.

8: LOGÍSTICA:

8.1: Recursos Humanos:

- Investigador Principal.
- Asesores Expertos.

8.2: Recurso Materiales:

- Material Bibliográfico Recopilado.
- Expedientes Clínicos.
- Hojas de recolección de datos.
- Papelería, computadora, impresora.
- Insumos en consultorio de Oftalmología (Proyector, ocluser, sillón, lámpara de hendidura, fluorangiografo, tomógrafo de coherencia óptica, lente de Goldman)
- Insumos en Quirófano (jeringas y agujas de insulina)

- Medicamentos (Bevacizumab, tetracaína oftálmica, antibiótico oftálmico amplio espectro)

8.3: Recursos Financieros:

- Recursos propios del investigador principal.

- Recursos del Hospital de Especialidades IMSS-Puebla.

9: CONSIDERACIONES ÉTICAS:

El presente protocolo se ajusta a los lineamientos de la Ley General de Salud de México promulgada en 1986 y al código de Helsinki de 1975 modificado en 1989, respecto a la confidencialidad de los participantes en el estudio, por lo que se realizó consentimiento informado por escrito y firmado.

10.- CRONOGRAMA:

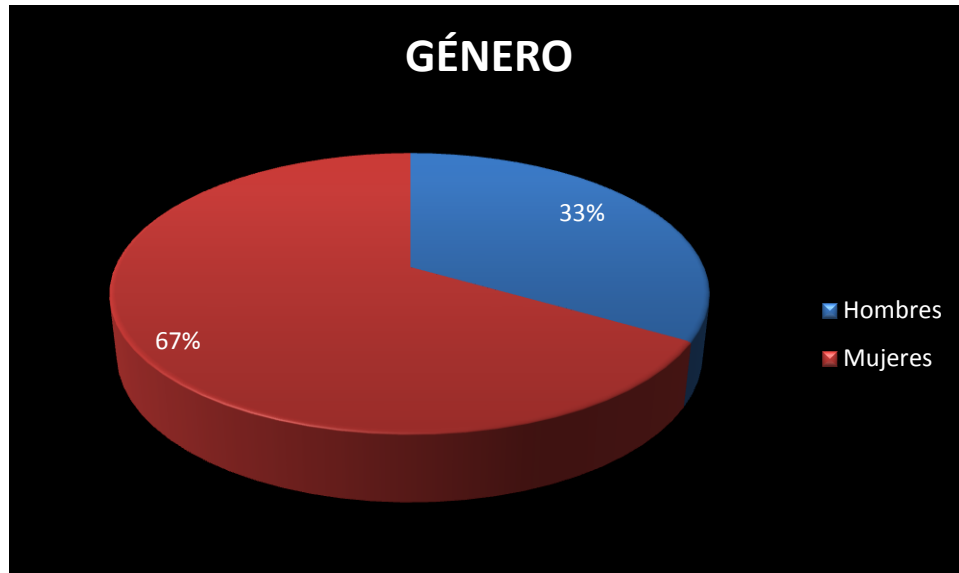
ACTIVIDAD	Nov 12	Dic 12	Ene 13	Feb 13	Mar 13	Mar 14	abril 14	May14	Jul 13	Ago 13	Ago 14
Recopilación Bibliográfica	+++++	+++++									
Elaboración del proyecto			+++++	+++++							
Desarrollo de Investigación					+++++	+++++	+++++				
Captura de Información					+++++	+++++	+++++				
Análisis de Datos								++++	+++++	+++++	
Redacción de Resultados									+++++	+++++	
Escritura de la Tesis											+++++

11. RESULTADOS:

11.1 Variables de población.

11.1.1 Género de total pacientes estudiados con edema macular diabético.

Se realizó el estudio a 17 ojos de 12 pacientes 6 asignados al grupo de Bevacizumab y 6 al grupo de Fotocoagulación de los cuales fueron 8 mujeres y 4 hombres. La proporción de mujeres fue de 0.66 y la proporción de hombres de 0.33. El porcentaje de mujeres fue de 67 % y el porcentaje de hombres fue de 33 %. La relación índice de mujeres es de 2 y de hombres de 0.5 (Gráfica 1).



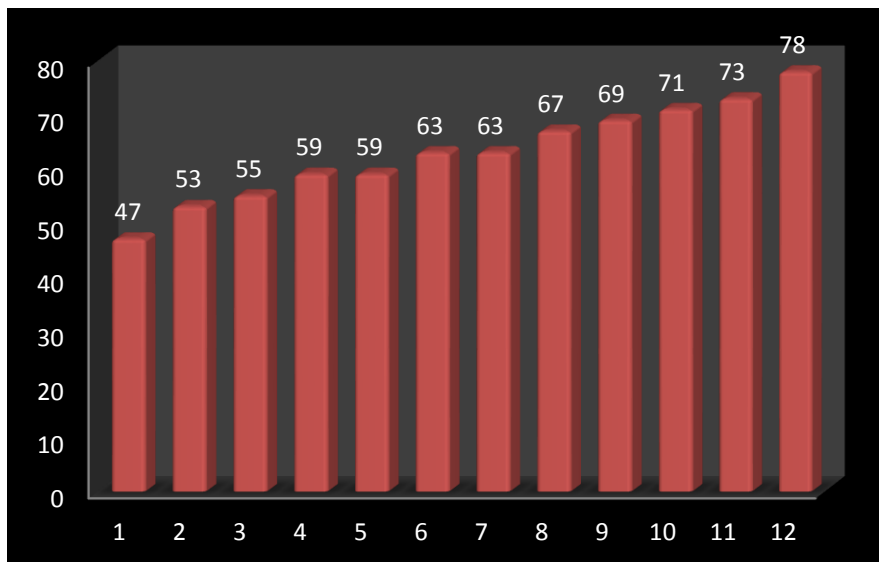
Gráfica 1 Género de pacientes

Proporción: H= 0.33 M = 0.66

Relación Índice: H:0.5 M: 2

11.1.2 Edad del total de pacientes con edema macular diabético estudiados.

La edad promedio de los pacientes fue de 63.0833 años, con una desviación estándar de 9.009, el paciente de menor edad fue de 47 años y el de mayor edad fue de 78 años (Gráfica 2).



Gráfica 2 Edad de pacientes

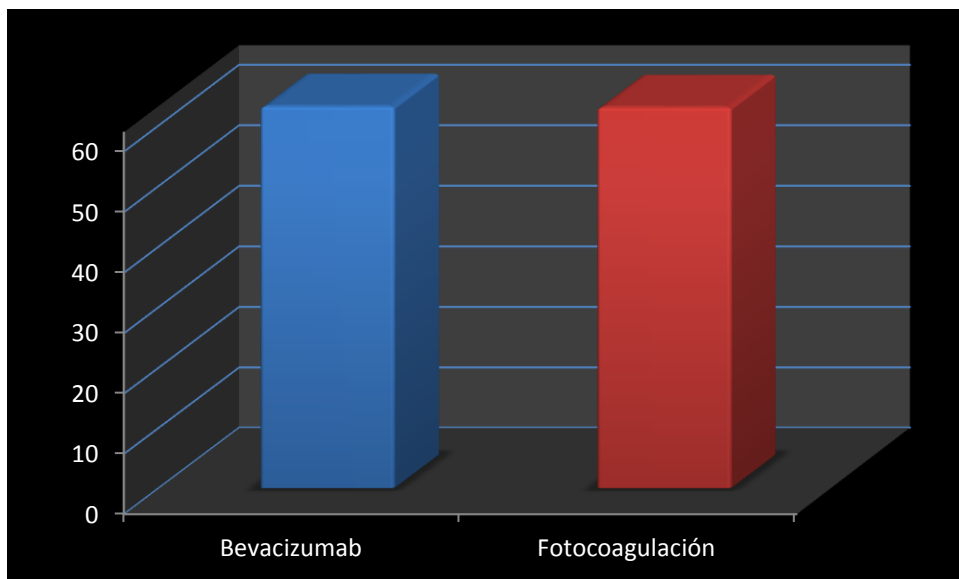
Promedio: 63.0833

Moda: 59 y 63 promedio 61

Mediana 63 DE: 9.009

Promedio de edad de pacientes con edema macular diabético para cada grupo de estudio.

Para el grupo de Bevacizumab la edad promedio fue 63.16 de años, y para el grupo de fotocoagulación fue 63 años (Gráfica 3).

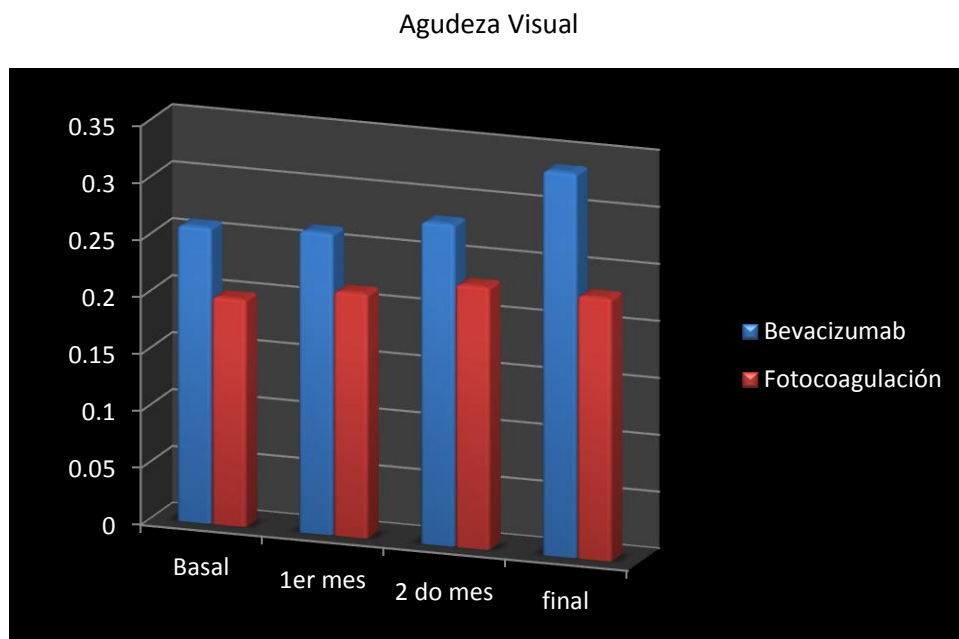


Gráfica 3 Promedio de edad según grupo.

11.2 Variables de estudio.

Comparacion de promedios en agudeza visual de los ojos del grupo de Bevacizumab con el grupo de fotocoagulacion.

Los promedios de agudeza visual basal fue de 0.26 para el grupo de bevacizumab y de 0.2 para el grupo de fotocoagulacion y los promedios finales fueron de 0.338 para el grupo de Bevacizumab y de 0.231 para el grupo de fotocoagulaci3n (Gr3fica 4 y tabla 1).

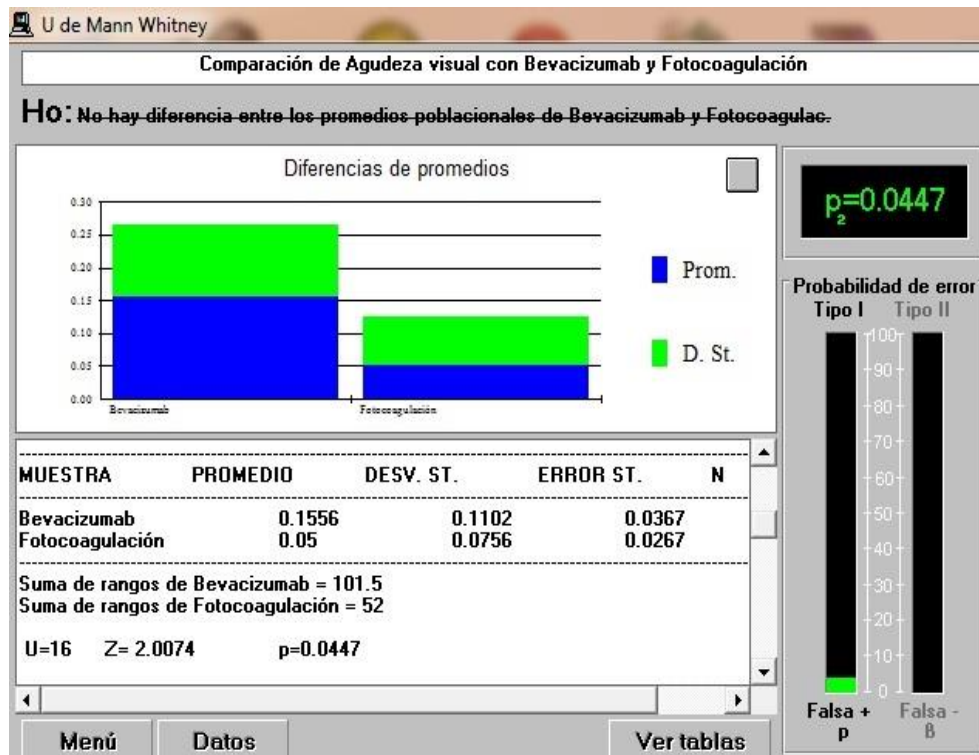


Gr3fica 4 Promedios de agudeza visual

AGUDEZA VISUAL PROMEDIOS				
Tratamiento/tiempo	Basal	1er mes	2 do mes	3er mes
Bevacizumab	0.26	0.265	0.283	0.338
Fotocoagulaci3n	0.2	0.215	0.231	0.231

Tabla 1 Promedios de agudeza visual

De los 17 ojos estudiados en el grupo de Bevacizumab se encontró una agudeza visual ganada de 0.1556 en promedio, y en el grupo de fotocoagulación una agudeza visual ganada de 0.05 en promedio. Se obtiene una $p = 0.0447$ (Gráfica 5).

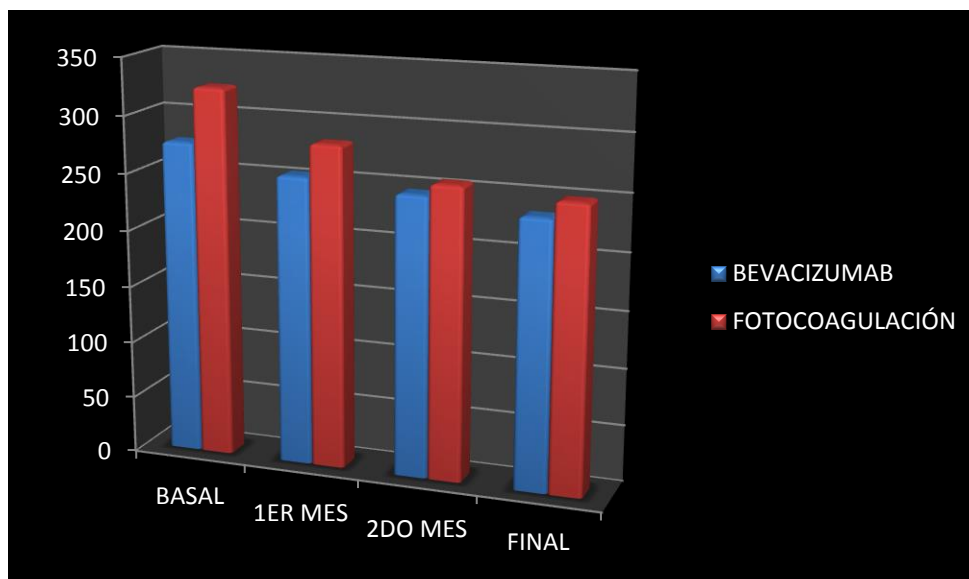


Gráfica 5 Comparación de Agudeza Visual de Bevacizumab con fotocoagulación.

Comparación de promedios de grosor retiniano de los ojos del grupo de Bevacizumab con el grupo de fotocoagulación.

Los promedio del grosor macular basal en el grupo de bevacizumab fue de 276.44 y en el grupo de fotocoagulación de 324.75, al final del tratamiento en el grupo de Bevacizumab de 235.44 y de 250.25 para el grupo de fotocoagulación (Gráfica 6 y tabla 2).

Grosor promedio en tomografía de coherencia óptica

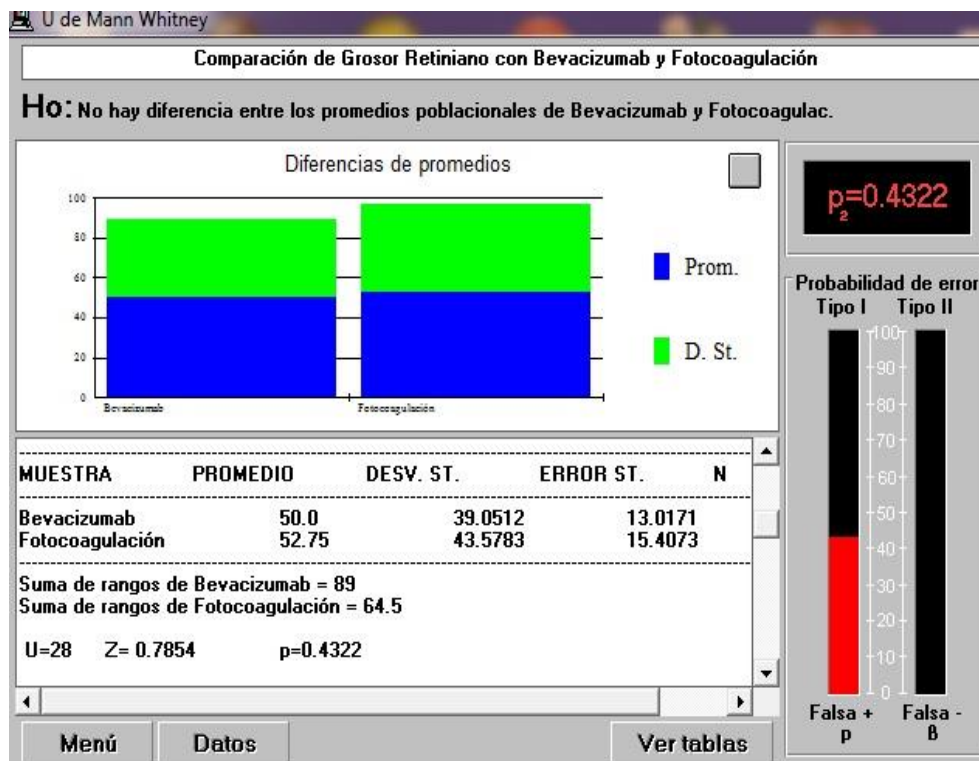


Gráfica 6 Grosor promedio en tomografía de coherencia óptica

PROMEDIO DE GROSOR EN TOMOGRAFIA DE COHERENCIA OPTICA				
Tratamiento/Tiempo	Basal	1er mes	2do mes	3er mes
Bevacizumab	276.44	254.11	246.22	235.44
Fotocoagulación	324.75	283.125	256.5	250.25

Tabla 2 Grosor promedio en Tomografía de Coherencia optica

De los 17 ojos estudiados el promedio final de la disminución fue de 50.0 para el grupo de Bevacizumab y de 52.75 para el grupo de fotocoagulación. Se obtiene una $p=0.4322$ (Gráfica 7).

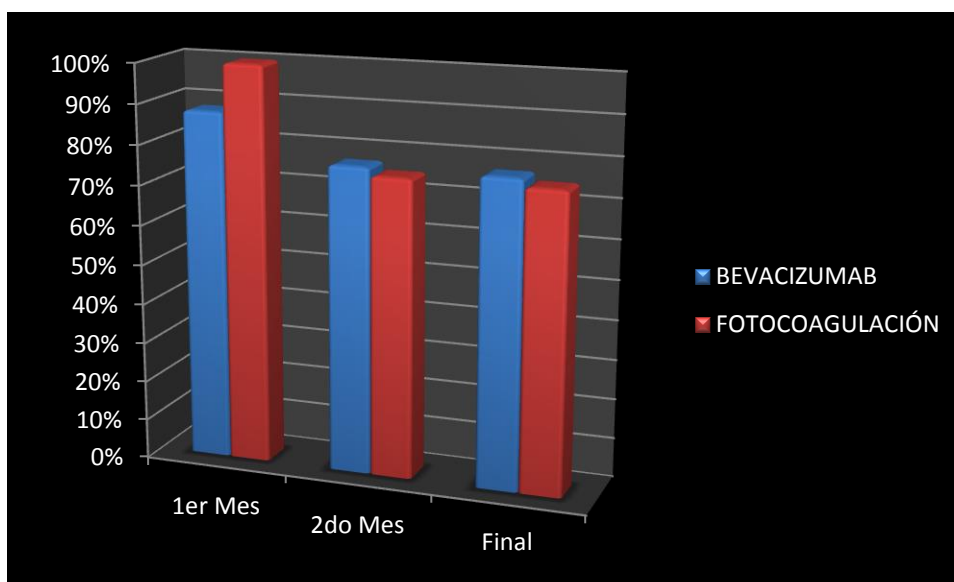


Grafica 7 Comparacion estadistica de Disminucion de Grosor macular

Comparacion de porcentajes de los ojos sin fuga fluorangiografica del grupo de Bevacizumab con el grupo de fotocoagulacion.

Se detectó al primer mes en el grupo de Bevacizumab el 88% y en el grupo de fotocoagulación el 100 % de ojos. Al segundo mes en el grupo de Bevacizumab el 77% y en el grupo de fotocoagulación el 75 % de pacientes. Al tercer mes en el grupo de Bevacizumab el 77% y en el grupo de fotocoagulación el 75 % de pacientes sin fuga fluorangiografica (Gráfica 8 y tabla 3).

Porcentaje de ojos con mejoria de fuga capilar

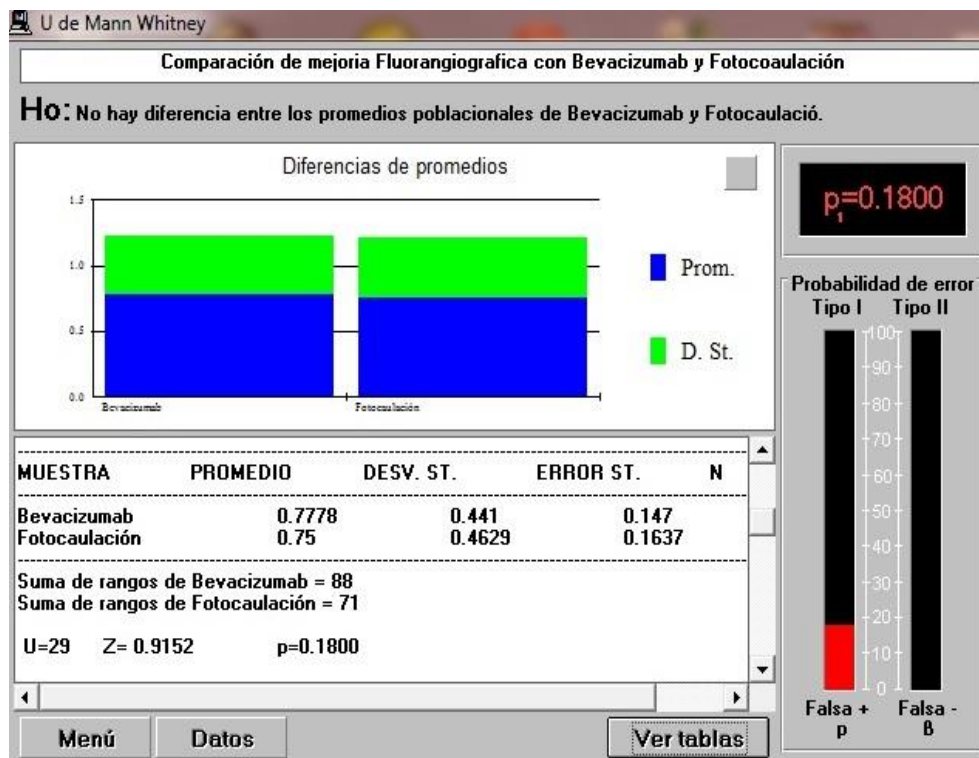


Gráfica 8 Control mediante Fluorangiografía

PORCENTAJE DE OJOS CON MEJORIA DE FUGA CAPILAR			
Tratamiento/Tiempo	1er Mes	2do Mes	3er mes
Bevacizumab	88%	77%	77%
Fotocoagulación	100%	75%	75%

Tabla 3 Porcentaje de ojos con mejoria de fuga capilar

De los 17 ojos estudiados el promedio de mejoría de fuga capilar fue de 0.778 para el grupo con bevacizumab y de 0.75 para el grupo de fotocoagulación. Se obtiene una $p=0.1800$ (Gráfica 9).



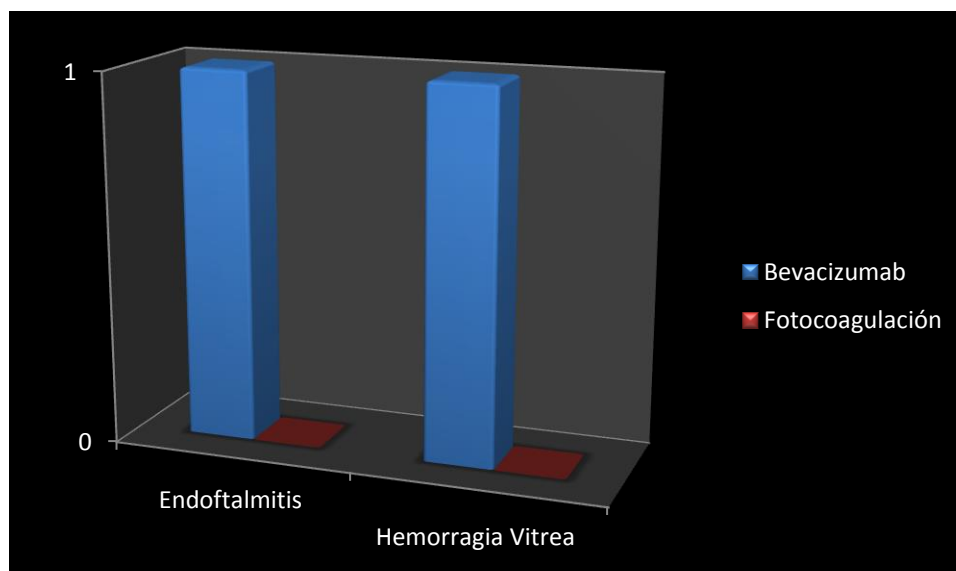
Gráfica 9 Comparación estadística de fuga fluorangiografica

11.2.2 Variables de seguridad

Comparación de complicaciones Oftálmicas graves del grupo de Bevacizumab con el grupo de fotocoagulación

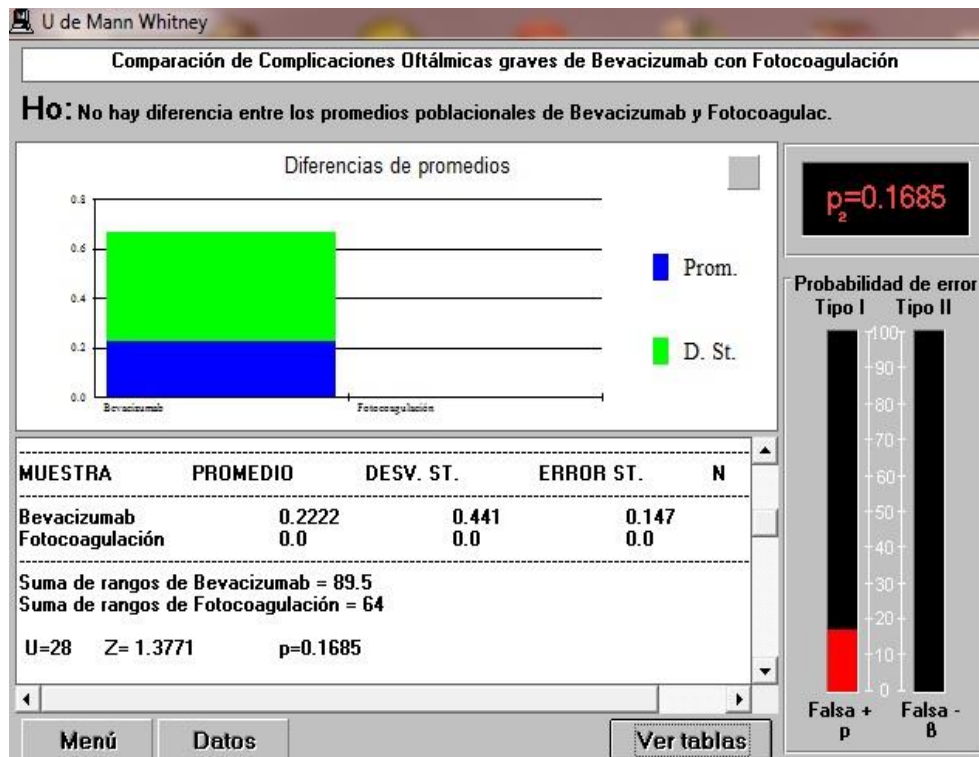
De los 17 ojos estudiados en el grupo de bevacizumab se presentó una endoftalmitis y una hemorragia vítrea, en el grupo de fotocoagulación no se presentó ninguna complicación grave (Gráfica 10).

Complicaciones Oftálmicas graves



Gráfica 10 Complicaciones Oftálmicas graves

De los 17 ojos estudiados en el grupo de Bevacizumab el 0.2222 en promedio presentó complicaciones oftálmicas graves, y en el grupo de fotocoagulación un 0 en promedio. Se obtiene una $p= 0.1685$ (Gráfica 11).

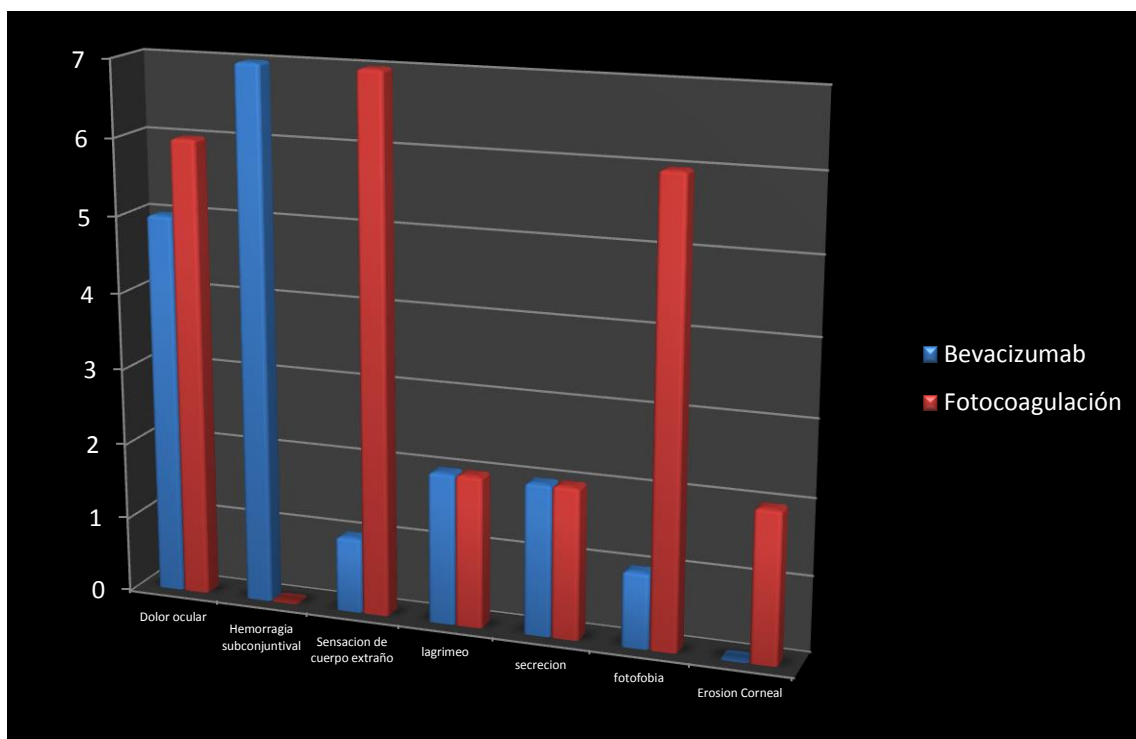


Gráfica 11 Comparación estadística de complicaciones Oftálmicas Graves

Comparación de Complicaciones oftálmicas no graves de los pacientes del grupo de Bevacizumab con el grupo de fotocoagulación.

Se presentaron 45 complicaciones oftálmicas no graves, 18 en el grupo de bevacizumab y 27 en el grupo de Fotocoagulación (Gráfica 12 y tabla 4)

Complicaciones oftálmicas no graves

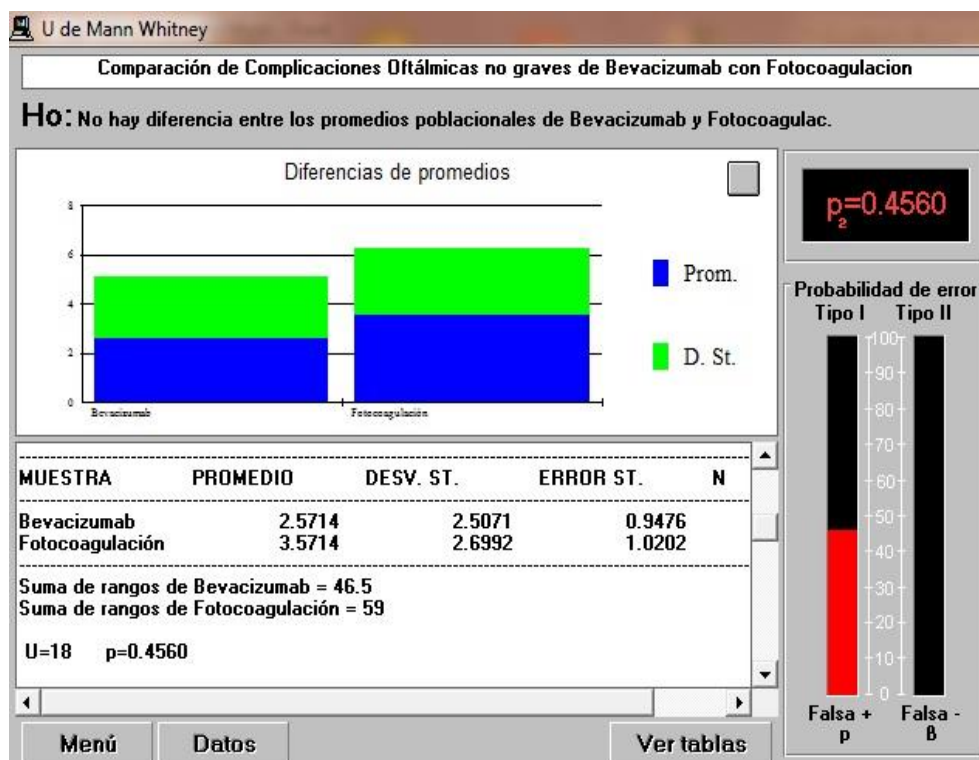


Gráfica 12 Complicaciones oftálmicas no graves

Complicaciones no graves		
Tratamiento/Complicación	Bevacizumab	Fotocoagulación
Dolor ocular	5	6
Hemorragia subconjuntival	7	0
Sensación de cuerpo extraño	1	7
Lagrimeo	2	2
Secreción	2	2
Fotofobia	1	6
Erosión Corneal	0	2
Total	18	27

Tabla 4 Complicaciones oftálmicas no graves

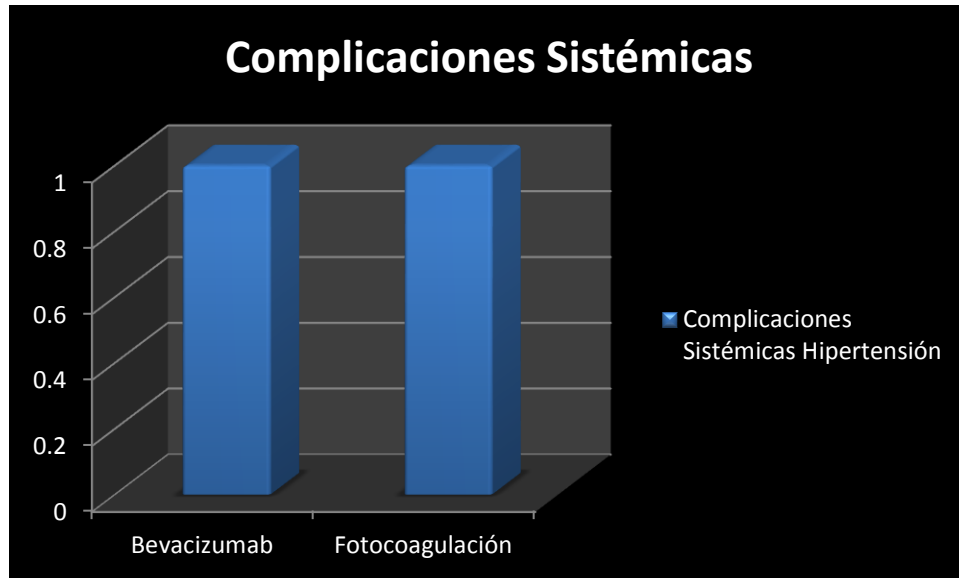
De los 17 ojos estudiados se presentaron en el grupo de Bevacizumab en promedio 2.5714 complicaciones oftálmicas no graves, y en el grupo de Fotocoagulación 3.5714. Se obtiene una $p=0.0456$ (Gráfica 13).



Gráfica 13 Comparación estadística de complicaciones Oftálmicas no graves

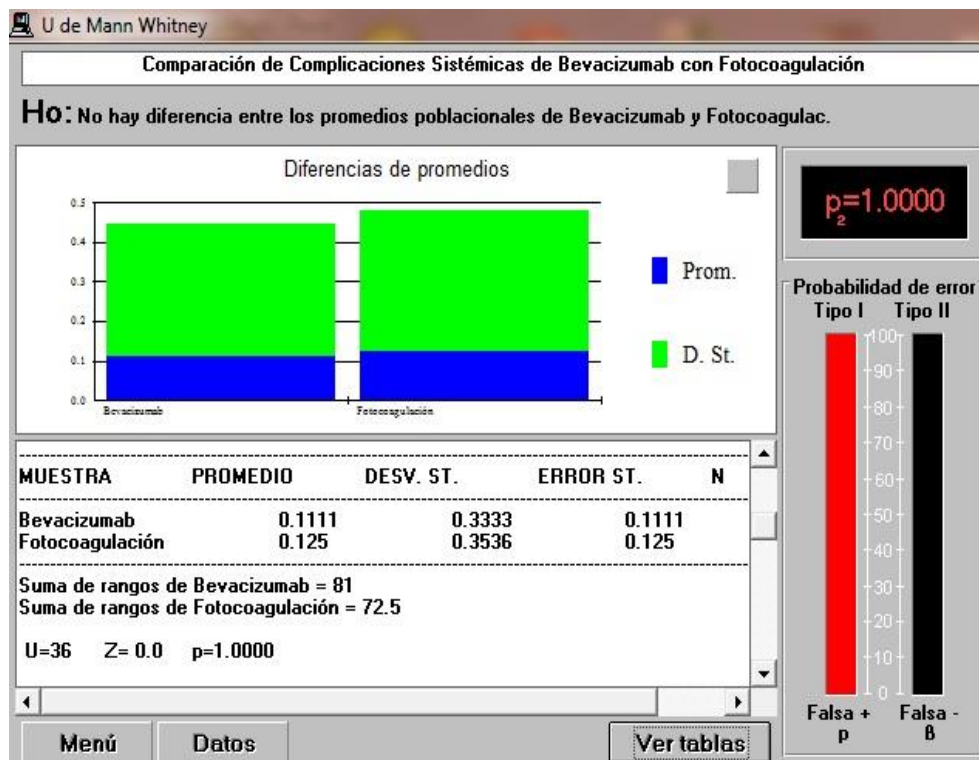
Comparacion de complicaciones sistémicas de los pacientes del grupo Bevacizumab con el grupo de fotocoagulación.

Se presentaron 2 complicaciones sistémicas 1 en el grupo de bevacizumab y 1 en el grupo de fotocoagulación (Gráfica 14).



Gráfica 14 Complicaciones sistémicas

De los 17 ojos estudiados se presentaron en el grupo de Bevacizumab en promedio 0.1111 complicaciones sistémicas, y en el grupo de Fotocoagulación 0.125. Se obtiene una $p=1$ (Gráfica 15).



Gráfica 15 Comparación estadística de complicaciones sistémicas

12. DISCUSIÓN:

En la literatura universal esta reportado que no existen diferencias para el desarrollo de retinopatía diabética en cuanto a género, la mayor participación del género femenino en nuestro estudio se debió a que este género siempre se observó más motivado que el masculino.

La edad de los pacientes estudiados se encuentra similar a la literatura ya que se presenta en población económicamente activa de los 35 a 65 años (3).

La agudeza visual mejoró después de ambas intervenciones en la mayoría de los casos en ambos grupos, de una mayor manera en los tratados con antiangiogénico tanto de forma clínica como estadísticamente significativa.

Esto se debe a que el bevacizumab actúa directamente inhibiendo el factor de crecimiento endotelial vascular que es un precursor de la fuga capilar y así disminuyendo la fuga capilar causante del edema macular diabético, así como disminuyendo la formación de vasos nuevos. sin afectar a otras células retinianas (2).

Por otro lado en el grupo de la fotocoagulación debido a su efecto térmico y a la afectación de células retinianas tanto sanas como enfermas, disminuyó la fuga capilar pero el resultado no fue tan bueno en agudeza visual que en el grupo de Bevacizumab (3)

Estos resultados en cuanto a agudeza visual son similares a otro estudio publicado donde se evaluó un mayor numero de pacientes demostrando en ambos la superioridad del Bevacizumab para mejoría de agudeza visual en edema macular diabético (10-11).

El grosor retiniano disminuyo con ambas intervenciones en todos de los casos, el promedio final de disminución fue mayor en el grupo de los tratados con fotocoagulación solo observado de forma clínica, estadísticamente no tuvo significancia.

Esto se debe a la efectividad de ambos tratamientos en el control de la fuga capilar retiniana y el consiguiente edema macular, debido a que la fotocoagulación produce daños permanente en las células afectadas disminuyendo así la permeabilidad hacia el espacio intersticial y la inhibición del factor de crecimiento endotelial vascular disminuyendo la fuga capilar causante del edema macular y la inhibición del factor de crecimiento endotelial vascular en las células endoteliales disminuyendo así la fuga capilar y por consiguiente el edema macular en el grupo de Bevacizumab (3).

Estos resultados fueron similares en estudios publicados aunque en uno de ellos la significancia estadística favoreció al grupo de antiangiogénico esto quizá debido al mayor número de pacientes estudiados (9,10).

La fuga capilar medida mediante fluorangiografía disminuyó con ambas intervenciones en la mayoría de los casos, de mayor manera clínicamente en el primer mes para el grupo de fotocoagulación y en los dos meses siguientes para e grupo de Bevacizumab, permaneciendo así hasta el final del estudio al tercer mes.

Esto se debe a la efectividad de ambos tratamientos en el control de la fuga capilar retiniana y el consiguiente edema macular, debido a que la fotocoagulación produce daños permanente en las

células afectadas disminuyendo así la permeabilidad hacia el espacio intersticial y por parte del bevacizumab por la inhibición del factor de crecimiento endotelial vascular disminuyendo la fuga capilar causante del edema macular.

Esto es resaltable en nuestro trabajo ya que en estudios previos se utilizó únicamente para valorar presencia o ausencia de isquemia macular con la intención de omitir un sesgo en la agudeza visual, y en el presente estudio se utilizó para valorar la fuga capilar durante los 3 meses de estudio aportando un factor más y marcar diferencias entre ambos tratamientos (9,10).

Las complicaciones oftálmicas graves como lo son la hemorragia vítrea y la endoftalmitis se presentaron más en pacientes a los que se aplicó Bevacizumab por el método de inyección intravítrea y no por el medicamento (11).

Es bien documentado en la bibliografía como uno de los factores etiológicos de ambas complicaciones como lo son la endoftalmitis y la hemorragia vítrea ya sea para inyección de antiangiogénico, antibiótico, esteroide... La hemorragia vítrea por fotocoagulación macular es muy rara (3).

En los antecedentes específicos no se analizaron estas complicaciones graves lo cual es resaltable para el presente estudio (9,10).

Las complicaciones oftálmicas no graves, fueron más frecuentes en pacientes a los que se aplicó fotocoagulación, estas directamente relacionadas por el método de colocación de lente de contacto ya que este al estar en contacto directo con la córnea produce desepitelización de esta produciendo exposición de los nervios corneales y provocando grandes molestias, la inyección al no realizarse con contacto alguno en la córnea las molestias ocasionadas fueron menores.

Las complicaciones oftálmicas no graves al ser comparadas en ambos grupos no tuvieron significancia estadística en este estudio ni tampoco las referidas en los antecedentes específicos, pero si lo tuvieron en un estudio previo aunque este realizado con un antiangiogénico distinto el ranibizumab, quizá debido al mayor número de pacientes estudiados (9-11).

Las complicaciones sistémicas se presentaron solo 2 una en cada grupo y ninguna con relación directa por el método utilizado ni por el medicamento, ya que estos pacientes contaban con diagnóstico de hipertensión esencial y el descontrol se debió probablemente al mal control previo y a la tensión psicógena por el procedimiento y el dolor producido por las mismas intervenciones oculares.

Las complicaciones sistémicas al ser comparadas en ambos grupos no tuvieron significancia estadística en este estudio, tampoco se encontraron en estudios previos esto quizá a su muy baja incidencia y a que en estudios previos no se consideraron las que no tenían relación con las intervenciones del estudio, como si se realizó en este (9,10).

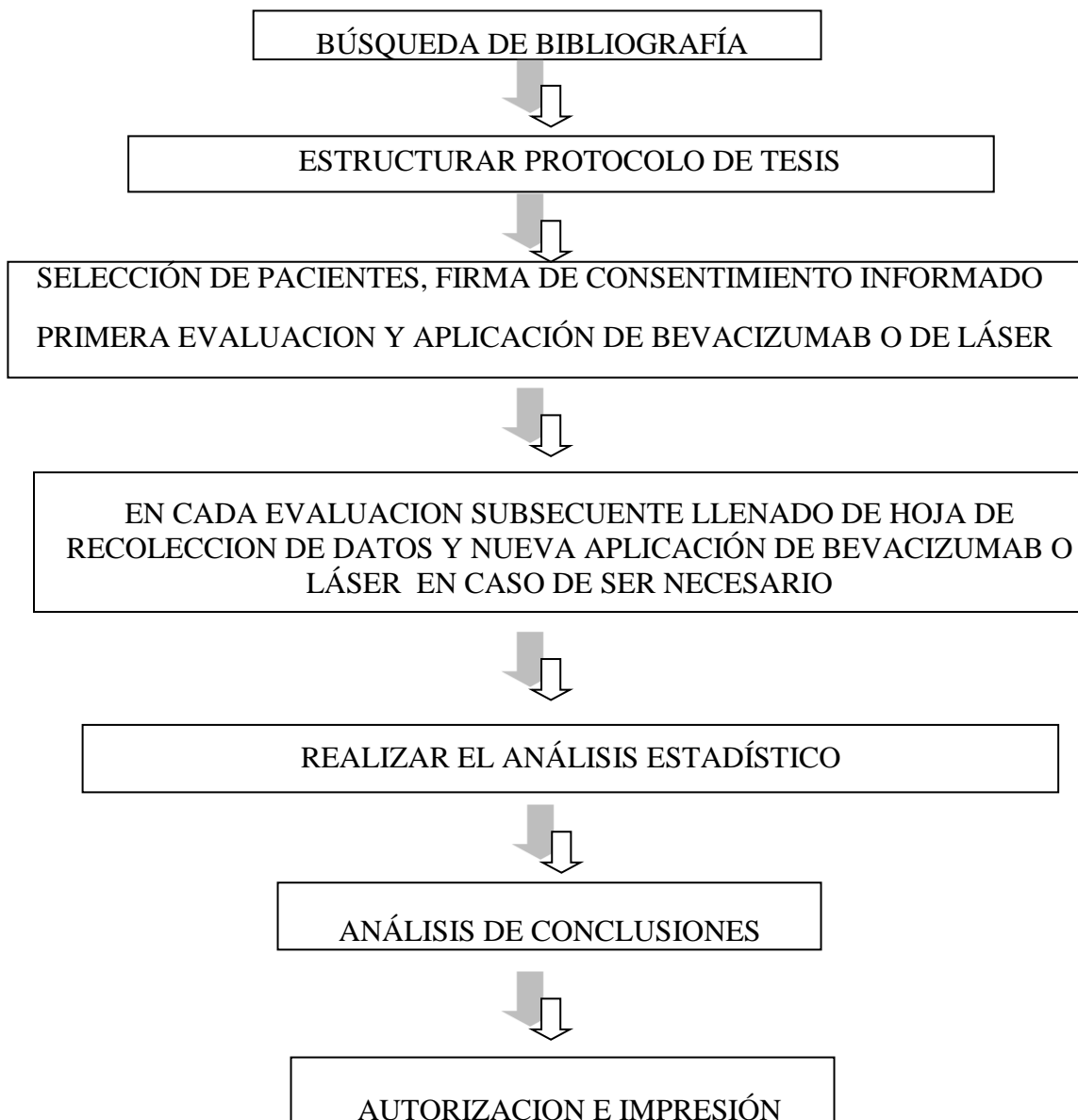
13. CONCLUSIONES:

1. El Bevacizumab intravítreo es más eficaz que la fotocoagulación para la mejoría de agudeza visual a corto plazo (3 meses).
2. El Bevacizumab intravítreo es más seguro que la fotocoagulación en cuanto a evitar a complicaciones oftálmicas no graves, las molestias ocasionadas por la colocación de lente de contacto resultan mayores que con la inyección intravítrea.
3. El método de la inyección intravítrea de medicamentos resulta con más complicaciones oftálmicas graves que la aplicación de fotocoagulación, por ello al momento se investigan técnicas de liberación prolongada de medicamento y así disminuir el riesgo por el mayor número de inyecciones.
4. No se comprobó la eficacia al comparar bevacizumab con fotocoagulación en cuanto a grosor macular y fuga fluorangiografica.
6. La inyección de Bevacizumab intravítreo cobra importancia para el medio institucional mexicano, ya que el mayor número de estudios sobre el tema se realizan con ranbizumab fármaco etiquetado para su aplicación oftalmológica con un costo máximo por dosis de \$ 17,500 y el costo de Bevacizumab es de \$ 62.50 por dosis, aunque sin etiqueta para este uso.

14.- BIBLIOGRAFIA:

1. Funnell M, Brown T, Childs B, Summary of revisions for the 2012 clinical practice recommendations. *Diabetes care* 2012;35:1-2.
2. Bonafonte S, García C. *Retinopatía diabética*. 2nd ed. Madrid España; Elsevier. 2006. Pp. 73-94.
3. Barría Von-Bischhoffshausen F, Martínez Castro F. *Guía de práctica clínica de retinopatía diabética para latinoamérica*. Taller programa para vision 2020/IAPB latinoamerica; 2010 Oct 11-12; Queretaro México;2011.
4. Quiroz-Mercado H, Vélez-Montoya R. *Terapia antiangiogénica ocular, experiencia clínica en México*. *Gac. Méd. Méx.* 2008;144:98-104.
5. Ustáriz-Gonzalez O, Furn-Sola F, Quiroz-Mercado H. *Angiogénesis Ocular. Revisión del Tema*. *Rev Méx Oftalmol* 2006;80:268-271.
6. Yanoff M, Duker J. S. *Ophthalmology. Diabetic Retinopathy*. Third edition. China: Mosby Elsevier;2009. pp. 613-621.
7. Kansky J. *Oftalmología clínica. Retinopatía diabética*. Quinta edición. Madrid, España: Elsevier; 2005. pp 447-497.
8. Ferris F. Early Photocoagulation in patients with either type I or type II diabetes. Early treatment diabetic retinopathy study. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1996;94:505-537.
9. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, Fraser-Bell S. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010;117:1078-1086.
10. Jeong L, Tae K, Sung M. Intravitreal bevacizumab alone versus combined with macular Photocoagulation in Diabetic Macular Edema. *Korean J Ophthalmol* 2011;25:299-304.
11. Mitchell P, Bandello F, Schmidt U. Ranibizumab en monoterapia o combinado con láser en monoterapia para el tratamiento del edema macular diabético. *Ophthalmology* 2011;118:615-25.

15. FLUJOGRAMA:



16 HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLITICAS DE SALUD
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD
CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Nombre del estudio:	Comparación del eficacia y seguridad del bevacizumab con fotocoagulación en edema macular diabético.
Patrocinador externo (si aplica):	Ninguno
Lugar y fecha:	Puebla Puebla, Marzo de 2013
Número de registro:	
Justificación y objetivo del estudio:	Obtener un tratamiento más seguro y eficaz para su enfermedad que es edema macular.
Procedimientos:	Aplicación de laser en retina o aplicación de medicamento en el vítreo.
Posibles riesgos y molestias:	Dolor ocular y menos visión hasta 12 horas después del tratamiento.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Mejoría visual.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Los tratamientos empleados en este estudio son lo mejor disponible para su enfermedad.
Participación o retiro:	La participación o retiro del estudio se efectuara cuando el paciente lo decida.
Privacidad y confidencialidad:	Este estudio será totalmente privado y confidencial
En caso de colección de material biológico (si aplica):	
<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	No autoriza que se tome la muestra. Si autorizo que se tome la muestra solo para este estudio. Si autorizo que se tome la muestra para este estudio y estudios futuros.
Disponibilidad de tratamiento médico en derechohabientes (si aplica):	
Beneficios al término del estudio:	
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigador Responsable:	Dr. Carlos Joel García García.
Colaboradores:	Dra. Irma Judith Gutiérrez Herrera; Dra. Irma Beatriz González Merino.
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, Correo electrónico: comision.etica@imss.gob.mx	

_____ Nombre y firma del sujeto	_____ Nombre y firma de quien obtiene el consentimiento
_____ Testigo 1	_____ Testigo 2
_____ Nombre, dirección, relación y firma	_____ Nombre, dirección, relación y firma
Este formato constituye una guía que deberá completarse de acuerdo con las características propias de cada protocolo de investigación, sin omitir información relevante del estudio	
Clave: 2810-009-013 45	

17. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Instituto Mexicano del Seguro Social.

Servicio de Oftalmología

NOMBRE:	EDAD:	SEXO:
FECHA:	AFIL:	
Dirección:	Tel:	
APP:	APOFT:	
Control Glúcemico:		
TX:	Antiangiogénico	Fotocoagulación

Visita/Variable	basal	1 mes	2 mes	3 mes
Retratamiento	Si/no	Si/no	Si/no	Si/no
Agudeza Visual	Mejor /Igual /Peor	Mejor /Igual /Peor	Mejor /Igual /Peor	Mejor /Igual /Peor
Fuga Capilar	Si/no	Si/no	Si/no	Si/no
Grosor Retiniano	Aumenta/ Disminuye/ Igual _____ micras	Aumenta/ Disminuye/ Igual _____ micras	Aumenta/ Disminuye/ Igual _____ micras	Aumenta/ Disminuye/ Igual _____ micras
Complicaciones Oftálmicas	Si/no ¿Cual?	Si/no ¿Cual?	Si/no ¿Cual?	Si/no ¿Cual?
Complicaciones Sistémicas	Si/no ¿Cual?	Si/no ¿Cual?	Si/no ¿Cual?	Si/no ¿Cual?

Observaciones:



"2014, Año de Octavio Paz".

Dictamen de Autorizado

Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud 2101
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO, PUEBLA

FECHA 05/09/2014

DRA. IRMA JUDITH GUTIERREZ HERRERA

PRESENTE


Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título:

**COMPARACION DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DEL BEVACIZUMAB (5473) INTRAVÍTREO
CON FOTOCOAGULACION EN EDEMA MACULAR DIABETICO.**

que sometió a consideración de este Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud, 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_U_T_O_R_I_Z_A_D_O**, con el número de registro institucional:

Núm. de Registro
R-2014-2101-61

ATENTAMENTE


DR. (A) EDUARDO RAMÓN MORALES HERNÁNDEZ
Presidente del Comité Local de Investigación y Ética en Investigación en Salud No. 2101

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL