

Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud



“Características demográficas y oculares en pacientes con edema macular diabético en tratamiento con antiangiogénicos”

presentada por

Dra. Christine Elizabeth López Yang

para obtener el grado de

Especialidad en Oftalmología

Programa Multicéntrico de Especialidades Médicas

Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud - Secretaría de Salud del Estado de
Nuevo León

Monterrey, Nuevo León, México, octubre 2019

Los Integrantes del Comité aprueban la tesis de Christine Elizabeth López Yang,
que presenta para cubrir el requisito parcial de obtención del grado de:

ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGIA

Comité de Tesis



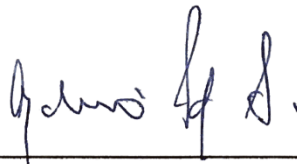
Dr. Alejandro Rodríguez García
Director de Comité de Sinodales



Dr. Pedro Mario González Madrigal
Sinodal



Dra. Angelina Espino Barros Palau
Sinodal



Dr. Alejandro Rodríguez García

Director Académico del programa en Oftalmología

DEDICATORIA

Quiero expresar mi más grande y sincero agradecimiento al Dr. Patricio Rodríguez Valdés, principal colaborador durante todo este proceso, quien con su dirección, conocimiento, enseñanza y colaboración permitió el desarrollo de este trabajo.

Agradezco también a mis profesores del Programa Multicéntrico de Residencias Médicas del Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, que gracias a sus conocimientos me han motivado a desarrollarme como persona y profesional.

A mis padres Alice y Raúl quienes con su amor, paciencia y esfuerzo me han permitido llegar hasta donde estoy, gracias porque con sus consejos y palabras de aliento hicieron de mí una mejor persona y de una u otra forma me acompañan en todos mis sueños y metas.

De forma especial quisiera también agradecer a Lily de archivo, cuya ayuda y disposición ayudaron a que se lograra este proyecto y asimismo al Dr. Salomón Alvarado por sus consejos en la elaboración del análisis estadístico.

Finalmente quiero dedicar esta tesis a todas mis amigas Nallely, Jocelyn, Clau y Caro, por apoyarme cuando más las necesito y extender su mano en momentos difíciles, siempre las llevo en mi corazón.

1.0 Índice

2.0	LISTA DE ABREVIATURAS.....	6
3.0	SÍNTESIS.....	7
4.0	DEFINICIONES.....	10
5.0	INDICE DE TABLAS.....	17
6.0	INDICE DE FIGURAS.....	18
7.0	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	19
8.0	JUSTIFICACION.....	20
9.0	ANTECEDENTES.....	21
9.1.	DIABETES.....	21
9.2.	RETINOPATIA DIABETICA.....	25
9.3.	EDEMA MACULAR DIABETICO.....	28
9.4.	TRATAMIENTO DEL EDEMA MACULAR DIABETICO.....	34
10.0	PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN OBJETIVOS E HIPOTESIS.....	41
10.1.	Pregunta de investigación.....	41
10.2.	Objetivo Principal.....	41
10.3.	Objetivos Secundarios.....	41
10.4.	Hipótesis.....	41
11.0	DISEÑO DEL ESTUDIO.....	42
12.0	MATERIALES Y MÉTODOS.....	43
13.0	METODOLOGÍA.....	44
14.0	CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	51
15.0	RIESGOS PREVISIBLES Y PROBABLES.....	52
16.0	PROTECCIÓN FRENTE AL RIESGO FÍSICO Y/O EMOCIONAL.....	52
17.0	ORGANIZACIÓN.....	52

18.0	FINANCIAMIENTO	52
19.0	RESULTADOS	53
21.0	DISCUSION	70
22.0	CONCLUSIONES:	78
23.0	BIBLIOGRAFÍA.....	81
24.0	ANEXOS	85

2.0 LISTA DE ABREVIATURAS

Agudeza Visual (AV), Agudeza Visual Mejor Corregida (AVMC)

Centro de Salud Integral (CSI)

Degeneración macular relacionada a la edad (DMRE)

Edema macular diabético (EMD)

Edema macular clínicamente significativo (CSME)

Edema macular de involucro central (CIDME)

Edema macular sin involucro central (NCIDME)

Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)

Epitelio pigmentario retiniano (EPR)

Estudios clínicos controlados aleatorizados (RCT)

Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)

Fluoroangiografía (FA)

Grosor central foveal (CFT)

Intravítreo (IVT)

Retinopatía diabética no proliferativa (RDNP)

Retinopatía diabética proliferativa (RDP)

Retinopatía diabética tratada (RDF)

Tomografía de coherencia óptica (OCT)

3.0 SÍNTESIS

Problema y objetivos

Problema: No existen estudios que definan las características basales demográficas y oculares de la población diabética mexicana con edema macular que es tratada con antiangiogénicos.

Asimismo, los resultados clínicos de vida real obtenidos con el tratamiento no son los mismos que aquellos obtenidos en los estudios aleatorizados controlados que se han realizado para el estudio del edema macular diabético.

Objetivo principal: Describir las características basales demográficas y oculares de pacientes mexicanos de Nuevo León con indicación para recibir inyecciones intravítreas de antiangiogénicos por edema macular diabético.

Objetivos secundarios:

- Cambio en la agudeza visual media del momento de indicación del tratamiento con antiangiogénico intravítreo (IVT) al año de la primera inyección.
- Cambio del grosor central macular basal del momento de indicación del tratamiento con antiangiogénico IVT al año de la primera inyección.
- Número de inyecciones IVT durante el primer año.

Métodos

Se revisaron de forma retrospectiva todos los expedientes de pacientes mayores de 18 años (180 pacientes, 252 ojos en total) en el Centro de Salud Integral los cuales recibieron antiangiogénico intravítreo por edema macular diabético entre 2013 a 2017.

Criterios de inclusión:

- Baja visual debido a edema macular diabético (DME)
- Pacientes en los que esté indicado el tratamiento con antiangiogénico intravítreo (IVT)
- Expedientes con historia clínica completa (para el análisis de características basales demográficas) y tiempo de seguimiento post inyección intravítrea mínimo de 12 meses (para el análisis de objetivos secundarios). Se incluyeron los pacientes que no tuvieron seguimiento por 12 meses para el análisis de apego al tratamiento.

Criterios de Exclusión:

- Tratamiento con esteroides intravítreos o antiangiogénicos 3 meses previos a tratamiento con antiangiogénico IVT. Serán excluidos solo del análisis de objetivos secundarios.

Resultados

De los 180 pacientes, 94 pacientes (52%) fueron del sexo femenino y 86 (48%) del sexo masculino. El promedio de edad al diagnóstico de EMD fue de 59 ± 10 años, con 33.3% de los pacientes presentando ≥ 65 años. Todos los pacientes incluidos en el estudio tenían diabetes mellitus tipo 2, con un promedio de duración de 15.3 ± 7.36 años. El número de inyecciones recibidas en un año a partir de la primera inyección aplicada por cada ojo en estudio fue de 2.9 ± 1.7 inyecciones en promedio. La agudeza visual (AV) reportada de base fue de 0.76 ± 0.51 logMAR. Al año, la AV fue de 0.67 ± 0.52 logMAR. El grosor foveal central (CFT) reportado de base fue de 376.87 ± 145.17 μm . Al año, el CFT reportado fue de 292.65 ± 114.76 μm . El volumen macular reportado de base fue de 9.7 ± 2.75 μm^3 . Al año, el volumen macular reportado fue de 8.6 ± 2.01 μm^3 .

Conclusión

Las características basales oculares y demográficas de los pacientes en este estudio son muy diferentes a las de los pacientes en los estudios grandes aleatorizados controlados (RCT). La mejoría en agudeza visual y grosor foveal central por OCT macular es inferior a la obtenida en los RCT. En condiciones del “mundo real”, las ganancias de agudeza visual son menores y se asocian con inyecciones intravítreas menos frecuentes por varias causas.

4.0 DEFINICIONES

- **Agudeza visual mejor corregida (AVMC):** Es una medida de la función visual en la que se mide la capacidad de un individuo para discriminar visualmente detalles finos con alto contraste. Se le llama mejor corregida cuando se revisa la agudeza visual con la refracción adecuada para el sujeto en estudio.
- **Desorganización de las capas internas de la retina (DRIL):** Se define como una ausencia de definición de los límites entre la capa ganglionar y plexiforme interna o capas interna-nuclear-externa-plexiforme en >50% del mm. central macular. ¹
- **Diabetic Retinopathy Clinical Research Retina Network (DRCR.net):** Es una red multicéntrica que realiza investigación y patrocina investigación clínica para el diagnóstico y tratamiento de retinopatía diabética, edema macular diabético y condiciones asociadas. Esta red está patrocinada por el Instituto Nacional Ocular y el Instituto Nacional de Diabetes y Enfermedades Digestivas y Renales de los Estados Unidos de América. Desde sus inicios en el 2002, ha publicado 24 protocolos y tiene 8 protocolos que se encuentran reclutando pacientes o en la porción de seguimiento. En el 2018, la red se expandió para considerar investigación en otros desordenes retinianos y cambió al nombre actual en abril 2019.
- **Edema macular diabético:** Definido por el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) como un área de engrosamiento retiniano o la presencia de exudados duros dentro de una distancia de 1 disco de diámetro del centro de la mácula. Esta definición es la más utilizada en la mayoría de los estudios relacionados con diabetes. ²

- **Edema macular diabético con involucro central (CIDME):** Edema macular diabético en el que la fovea está involucrada y la mácula central a menudo es la más engrosada (lo contrario a la morfología normal).¹
- **Edema macular diabético sin involucro central (NCIDME):** Edema macular diabético en el que la fovea no está involucrada.¹
- **Edema macular clínicamente significativo (CSME):** En el estudio ETDRS, se definió como edema macular que cumpliera con cualquiera de las siguientes condiciones: el engrosamiento retiniano está dentro de 500 micras del centro de la mácula y/o la presencia de exudados duros dentro de 500 micras del centro de la mácula asociados a engrosamiento de la retina adyacente y/o una zona(s) de engrosamiento retiniano de 1 disco óptico de diámetro que se encuentre a una distancia de 1 disco óptico de diámetro del centro de la mácula.^{2,3}
- **Edema macular diabético subclínico (SCDME):** EMD que no cumple con los criterios de CSME o CIDME.¹
- **Edema macular diabético persistente:** Edema macular que ha sido tratado previamente sin resolución completa.¹
- **Edema macular crónico o sin respuesta:** Se diagnostica como una falla de respuesta al tratamiento, definido como una ganancia < 5 letras del ETDRS (equivalente a 1 línea de optotipo) o < 10% de reducción en el grosor foveal central después de 4 inyecciones

intravítreas con antiangiogénico o después de 6 meses de tratamiento con la misma respuesta.⁴

- **Edema macular diabético recurrente:** Edema macular de nueva aparición que ha sido tratado previamente con resolución completa.¹
- **Epitelio pigmentario retiniano (EPR):** tipo de epitelio especializado que se localiza en la interfase entre la retina neurosensorial y la coriocapilaris, formando la barrera hematorretiniana externa. La membrana apical del EPR yace hacia los segmentos externos de los fotorreceptores y su membrana basolateral yace hacia la membrana de Bruch, la cual separa al EPR del endotelio de la coriocapilaris. Tiene varias funciones metabólicas, entre ellas, transportar nutrientes y secretar factores esenciales para la integridad retiniana, fagocitar el debris de los fotorreceptores y la reisomerización de all-trans-retinal a 11-cis-retinal.⁵
- **Estudios clínicos controlados aleatorizados (RCT):** tipo de estudio en el que los participantes son asignados, de forma aleatoria, a un grupo control (que recibe un tratamiento alternativo/convencional/placebo) y a un grupo experimental (el que recibe la intervención/tratamiento) y se siguen por cierto tiempo determinado para ver si hay diferencias en el resultado.⁶
- **ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study):** estudio clínico multicéntrico que fue diseñado para evaluar si el tratamiento con fotocoagulación con láser argón o el tratamiento con aspirina reducía el riesgo de pérdida visual o retrasaba el desarrollo de

retinopatía diabética en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa leve a severa o proliferativa temprana. En base a este estudio se realizó la estadificación más detallada de la retinopatía diabética y se establecieron los parámetros para el edema clínicamente significativo (CSME).

- **Factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF):** También conocido como factor de permeabilidad vascular (VPF), es un factor pro-angiogénico potente que estimula la migración, proliferación y permeabilidad de células endoteliales y juega un papel importante en funciones fisiológicas normales tales como la formación ósea, hematopoyesis y proceso de cicatrización.
- **Grosor foveal central (CFT):** grosor promedio en el punto de intersección de los 6 escaneos radiales maculares por la tomografía de coherencia óptica (OCT) de dominio de tiempo o correspondiente al grosor promedio de todas las capas retinianas en todos los puntos dentro de la zona central de 1000 µm de diámetro del ETDRS en el OCT de dominio espectral.
- **International Clinical Disease Severity Scale para retinopatía diabética:** Escala desarrollada por un grupo de expertos para simplificar la clasificación de retinopatía diabética, basada en los hallazgos del ETDRS y otro estudio llamado Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. Hay 5 estadios: 1. Sin retinopatía aparente 2. Retinopatía diabética no proliferativa leve 3. Retinopatía diabética no proliferativa moderada 4. Retinopatía diabética no proliferativa severa 5. Retinopatía diabética proliferativa.

- **Pérdida visual moderada:** pérdida de 15 o más letras de la cartilla del ETDRS entre la visita base y la visita de seguimiento, equivalente a un doblamiento del ángulo visual (ej. 20/20 a 20/40 o 20/50 a 20/100).
- **Pérdida visual severa:** agudeza visual $<5/200$ en 2 visitas consecutivas con un intervalo de 4 meses.
- **Retinopatía diabética:** Complicación crónica ocular neurovascular con cambios microvasculares provocada por la diabetes que conllevan progresivamente al desarrollo de isquemia retiniana, aumento de la permeabilidad retiniana, edema macular y neovascularización sin tratamiento adecuado.
- **Retinopatía diabética no proliferativa leve:** Retinopatía con presencia de algunos microaneurismas.
- **Retinopatía diabética no proliferativa moderada:** Retinopatía caracterizada por la presencia de microaneurismas, hemorragias intrarretinianas o arrosariamiento venoso que no alcanzan la severidad establecida por las fotografías estándar del ETDRS así como la regla 4:2:1 (que se menciona más adelante).
- **Retinopatía diabética no proliferativa severa:** Retinopatía que cumple con uno de los criterios de la regla 4:2:1 del ETDRS:
 - > 20 microaneurismas en cada uno de los 4 cuadrantes.

- Arrosariamiento venoso importante en al menos 2 cuadrantes.
- Anormalidad intrarretiniana microvascular (IRMA) importante en al menos 1 cuadrante.
- **Retinopatía diabética no proliferativa muy severa:** Retinopatía que cumple con ≥ 2 criterios de la regla 4:2:1 del ETDRS.
- **Retinopatía diabética proliferativa:** Retinopatía en la que existe uno o más de los siguientes criterios: neovascularización, hemorragia preretiniana/vítrea.
- **Tomografía de coherencia óptica (OCT):** Es una técnica de imagen no invasiva que provee de imágenes transversales de alta resolución de la retina, capa de fibras nerviosas retinianas y disco óptico. Utiliza luz de una fuente de luz de banda ancha que se divide en un haz de referencia y un haz muestra para obtener un perfil de reflectividad versus profundidad de la retina. Las ondas de luz que retornan de la retina interfieren con el haz de referencia, este patrón de interferencia se usa para realizar las mediciones.
- **Tomografía óptica de dominio del tiempo (TD-OCT):** sistema de OCT que se caracteriza por tasas de escaneo de 400 rastreos-A por segundo con una resolución axial de 8-10 μm en el tejido. Un ejemplo de este sistema es el Stratus OCT (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA, USA).

- **Tomografía óptica de dominio espectral (SD-OCT):** También llamado de dominio Fourier, detecta los ecos de luz simultáneamente midiendo el espectro de interferencia, utilizando un interferómetro con un espectrómetro de alta velocidad. Esta técnica permite tasas de escaneo de 20,000 a 52,000 rastreos-A por segundo y una resolución de 5-7 μm en el tejido. Ejemplos de este sistema son el Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec, Inc., Dublin, CA, USA) y el RTVue-100 (Optovue, Inc., Fremont, CA, USA).

5.0 INDICE DE TABLAS

Tabla 1	23
Tabla 2	24
Tabla 3	27
Tabla 4	54
Tabla 5	58
Tabla 6	59
Tabla 7	59
Tabla 8	60
Tabla 9	61
Tabla 10	61
Tabla 11	62
Tabla 12	62
Tabla 13	63
Tabla 14	64
Tabla 15	67

6.0 INDICE DE FIGURAS

Figura 1	54
Figura 2	55
Figura 3	56
Figura 4	57
Figura 5	58
Figura 6	59
Figura 7	62
Figura 8	64
Figura 9	68
Figura 10	69
Figura 11	74

7.0 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El edema macular es un proceso patológico común a varias enfermedades tales como la retinopatía diabética, la degeneración macular relacionada a la edad húmeda y las oclusiones vasculares retinianas. El mecanismo por el que se produce es muy similar en las tres enfermedades, donde hay una disrupción de la barrera hematorretiniana con el consiguiente acúmulo de fluido dentro de las capas intrarretinianas de la mácula.² Si el edema involucra el centro de la mácula, es decir, la región foveal, producirá una baja de la visión.

Existen varias terapias para el tratamiento del edema macular, las más utilizadas actualmente involucran el uso de agentes que actúan bloqueando al factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). Los agentes que mayormente se han estudiado en los distintos protocolos clínicos controlados han sido el ranibizumab, aflibercept y bevacizumab.

Todos estos estudios clínicos tienen criterios de inclusión y exclusión muy estrictos de la población estudiada que muchas veces no reflejan las características reales de los pacientes que se encuentran en el ámbito clínico verdadero. A la vez, son estudios que se realizan con una población mayoritariamente caucásica, que tiene rasgos genéticos distintos a nuestra población (ej. se ha encontrado que en individuos diabéticos de raza hispana, la retinopatía diabética se desarrolla de una forma severa más temprana y progresa más rápido comparado con individuos afro americanos o europeo americanos, independientemente de su control glicémico y otros factores ambientales)⁷ y por tanto, una respuesta posiblemente distinta ante un mismo régimen de tratamiento. Por otra parte, como la mayoría de estos estudios tienen como finalidad la aprobación para el uso de dichas terapias por las agencias sanitarias regulatorias, dichos estudios

clínicos incluyen sólo a los pacientes con características basales favorables para un mayor efecto benéfico y excluyen a los pacientes con menores posibilidades de beneficio.

Por ende, es necesario conocer las particularidades de nuestra población específica para saber si realmente podemos aplicar las mismas guías de tratamiento que se especifican en los protocolos de estudios clínicos importantes y si podemos esperar resultados similares a los reportados en la literatura.

8.0 JUSTIFICACION

Los estudios clínicos controlados aleatorizados (RCT) se consideran el estándar de oro en cuanto a la evidencia que proveen sobre la eficacia y seguridad de los agentes farmacológicos. Sin embargo, debido a las restricciones de inclusión y exclusión que son necesarias al realizar un estudio clínico controlado, los datos que arrojan podrían no ser totalmente representativos de las situaciones clínicas en el mundo real.⁸ El mismo proceso de selección de los pacientes en los RCT también puede no ser representativo de ciertas subpoblaciones ej. personas con bajo grado de escolaridad, personas mayores, etc. Por estas razones, es importante realizar un estudio observacional y descriptivo sobre la situación clínica real para poder obtener datos de efectividad y eventos adversos oculares en nuestra población a un año.

9.0 ANTECEDENTES

9.1. DIABETES

La diabetes comprende un grupo de enfermedades metabólicas las cuales se caracterizan por un estado hiperglucémico, que puede deberse a una deficiencia en la secreción de insulina y/o defectos en la acción de la insulina. Este estado hiperglucémico, cuando se presenta de forma crónica, se asocia con daños a largo plazo en órganos blanco importantes tales como el corazón, los riñones, los ojos, las terminaciones nerviosas y la vasculatura (especialmente la microvasculatura).

Son varios los mecanismos patogénicos que conllevan al desarrollo de la diabetes, los cuales van desde la destrucción autoinmune de las células beta pancreáticas que provoca una deficiencia en la producción de insulina hasta alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos/ grasas/ proteínas que provocan una resistencia a la acción de la insulina sobre los tejidos blanco. La acción de la insulina también puede ser deficiente por una secreción inadecuada y/o respuesta disminuida de los tejidos en algún punto de la cascada hormonal. Ultimadamente, el paciente muchas veces presenta una mezcla de estas alteraciones por lo que no se puede saber a ciencia cierta cuál es la anormalidad que causó el estado hiperglucémico inicial.

Los síntomas que se presentan en estado hiperglucémico incluyen poliuria, polidipsia, pérdida de peso y visión borrosa. También puede presentarse depresión del estado inmune con una mayor susceptibilidad a ciertas infecciones oportunistas. Las complicaciones agudas de la diabetes descontrolada que representan amenaza para la vida incluyen la hiperglicemia con cetoacidosis o síndrome hiperosmolar no cetósico.

Dentro de las complicaciones a largo plazo de la diabetes, cabe destacar la retinopatía diabética con su potencial pérdida visual, la nefropatía que puede desembocar en insuficiencia renal, la neuropatía periférica con los riesgos propios de úlceras de pie diabético, amputaciones, articulaciones de Charcot y la neuropatía autonómica que causa disfunción sexual, gastrointestinal, genitourinaria y cardiovascular. Asimismo, los pacientes con diabetes tienen una mayor incidencia de enfermedades ateroscleróticas, cardiovasculares, periférica arterial y cerebrovascular.

Existen varias causas etiológicas para la diabetes mellitus (ver **tabla 1**) pero la mayoría de los casos de diabetes se pueden agrupar en dos grandes grupos: el primer grupo comprende las personas con diabetes tipo 1, en la cual hay una deficiencia absoluta de secreción de insulina. Las personas que tienen una susceptibilidad aumentada de desarrollar este tipo de diabetes se pueden identificar por marcadores genéticos así como por evidencia serológica de un proceso patológico autoinmune que ocurre a nivel de los islotes pancreáticos. El segundo grupo, que representa a 90-95% de los pacientes con esta enfermedad, comprende a las personas con diabetes tipo 2, en la cual existe una combinación de resistencia a la acción de la insulina junto con una respuesta insuficiente compensatoria secretora de la insulina (deficiencia relativa). En este grupo de pacientes, el nivel de hiperglicemia se produce de forma insidiosa pero puede ser suficiente para provocar los cambios patológicos y funcionales en varios tejidos blanco sin provocar los síntomas clásicos. Por este motivo, puede pasar un periodo prolongado de tiempo antes de que la diabetes sea detectada y el paciente ya presenta complicaciones micro y macrovasculares.⁹

- I. Type 1 diabetes (β -cell destruction, usually leading to absolute insulin deficiency)
 - A. Immune mediated
 - B. Idiopathic
- II. Type 2 diabetes (may range from predominantly insulin resistance with relative insulin deficiency to a predominantly secretory defect with insulin resistance)
- III. Other specific types
 - A. Genetic defects of β -cell function
 1. MODY 3 (Chromosome 12, HNF-1 α)
 2. MODY 1 (Chromosome 20, HNF-4 α)
 3. MODY 2 (Chromosome 7, glucokinase)
 4. Other very rare forms of MODY (e.g., MODY 4: Chromosome 13, insulin promoter factor-1; MODY 6: Chromosome 2, *NeuroD1*; MODY 7: Chromosome 9, carboxyl ester lipase)
 5. Transient neonatal diabetes (most commonly ZAC/HYAMI imprinting defect on 6q24)
 6. Permanent neonatal diabetes (most commonly KCNJ11 gene encoding Kir6.2 subunit of β -cell K_{ATP} channel)
 7. Mitochondrial DNA
 8. Others
 - B. Genetic defects in insulin action
 1. Type A insulin resistance
 2. Leprechaunism
 3. Rabson-Mendenhall syndrome
 4. Lipotrophic diabetes
 5. Others
 - C. Diseases of the exocrine pancreas
 1. Pancreatitis
 2. Trauma/pancreatectomy
 3. Neoplasia
 4. Cystic fibrosis
 5. Hemochromatosis
 6. Fibrocalculous pancreatopathy
 7. Others
 - D. Endocrinopathies
 1. Acromegaly
 2. Cushing's syndrome
 3. Glucagonoma
 4. Pheochromocytoma
 5. Hyperthyroidism
 6. Somatostatinoma
 7. Aldosteronoma
 8. Others
 - E. Drug or chemical induced
 1. Vacor
 2. Pentamidine
 3. Nicotinic acid
 4. Glucocorticoids
 5. Thyroid hormone
 6. Diazoxide
 7. β -Adrenergic agonists
 8. Thiazides
 9. Dilantin
 10. γ -Interferon
 11. Others
 - F. Infections
 1. Congenital rubella
 2. Cytomegalovirus
 3. Others
 - G. Uncommon forms of immune-mediated diabetes
 1. Stiff-man syndrome
 2. Anti-insulin receptor antibodies
 3. Others
 - H. Other genetic syndromes sometimes associated with diabetes
 1. Down syndrome
 2. Klinefelter syndrome
 3. Turner syndrome
 4. Wolfram syndrome
 5. Friedreich ataxia
 6. Huntington chorea
 7. Laurence-Moon-Biedl syndrome
 8. Myotonic dystrophy
 9. Porphyria
 10. Prader-Willi syndrome
 11. Others
- IV. Gestational diabetes mellitus

Patients with any form of diabetes may require insulin treatment at some stage of their disease. Such use of insulin does not, of itself, classify the patient.

Tabla 1. *Clasificación etiológica de la diabetes mellitus.*⁹

La diabetes puede ser diagnosticada mediante la glicemia plasmática en ayunas o después de una carga oral de glucosa, el nivel de hemoglobina glicosilada o una glicemia plasmática al azar con síntomas hiperglucémicos (ver **tabla 2**).

La hemoglobina glicosilada (HbA1C) refleja el promedio de los niveles séricos de glucosa en un periodo de 2-3 meses (vida media de un eritrocito). Esta prueba es de suma importancia para el paciente con diabetes ya que se correlaciona directamente con las complicaciones microvasculares y, en menor grado, macrovasculares del mismo y es un biomarcador esencial para establecer un manejo glicémico adecuado.

En el reporte más reciente del comité de expertos internacionales se hizo la recomendación de utilizar la HbA1C para el diagnóstico de diabetes así como por la Asociación Americana de Diabetes.^{10,11}

FPG \geq 126 mg/dL (7.0 mmol/L). Fasting is defined as no caloric intake for at least 8 h.*
OR
2-h PG \geq 200 mg/dL (11.1 mmol/L) during OGTT. The test should be performed as described by the WHO, using a glucose load containing the equivalent of 75-g anhydrous glucose dissolved in water.*
OR
A1C \geq 6.5% (48 mmol/mol). The test should be performed in a laboratory using a method that is NGSP certified and standardized to the DCCT assay.*
OR
In a patient with classic symptoms of hyperglycemia or hyperglycemic crisis, a random plasma glucose \geq 200 mg/dL (11.1 mmol/L).
*In the absence of unequivocal hyperglycemia, results should be confirmed by repeat testing.

Tabla 2. *Criterios diagnósticos para la diabetes mellitus.*¹⁰

9.2. RETINOPATIA DIABETICA

Acerca de las complicaciones oculares provocadas por la diabetes, la retinopatía diabética representa la tercera causa a nivel mundial de ceguera irreversible y es la causa principal de ceguera irreversible en países en desarrollo. Asimismo, es la causa principal de ceguera en los EUA en adultos de 20-65 años.¹²

El término de retinopatía diabética se usa para describir los cambios microvasculares anormales que ocurren en el fondo de ojo de las personas con diabetes.

En el estadio inicial de la retinopatía diabética no proliferativa, el primer cambio clínico visible es la aparición de microaneurismas en la retina, los cuales se observan como puntos rojos diminutos de bordes definidos. Estos microaneurismas representan dilataciones saculares localizadas en las paredes capilares debido a la pérdida de los pericitos y alteraciones en la microvasculatura. 80% de los microaneurismas se originan en la capa nuclear interna y sus zonas limítrofes y suelen estar cerca de áreas de no perfusión capilar.^{1,13}

Las hemorragias retinianas también son otra manifestación importante de la retinopatía diabética; pueden ser hemorragias en forma de flama, si se localizan a nivel de la capa de fibras nerviosas ganglionares o en forma de mancha (también llamada dot-blot) si se localizan en las capas medias de la retina. Las anomalías intrarretinianas microvasculares (IRMA) son segmentos microvasculares intrarretinianos tortuosos y dilatados. Otros cambios típicamente relacionados con la retinopatía diabética son la dilatación venular y arrosamiento venoso, que representan dilataciones focales en el calibre venoso.¹³ Los exudados duros son también parte del espectro de cambios relacionados a la retinopatía y se componen principalmente de lípidos. Son consecuencia de la fuga localizada de los vasos retinianos y se aprecian como lesiones de color

blanco-amarillento con bordes definidos cercanas a un grupo de microaneurismas, provocando áreas de edema focal.¹⁴ Los exudados blandos (también llamados manchas algodinosas), en cambio, representan áreas infartadas a nivel de la capa de fibras nerviosas ganglionares por isquemia focal y son de color blanco-grisáceo con bordes suaves mal definidos.¹³ Otras alteraciones que también se encuentran en esta etapa son la degeneración y no perfusión capilar, que eventualmente pueden llevar al progreso hacia la neovascularización por la hipoxia retiniana generada, lo cual representa el estadio de retinopatía diabética proliferativa. La misma hipoxia estimula la producción de factores vasoproliferativos, entre ellos, el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF). VEGF-A, que pertenece a una familia genética que incluye al factor de crecimiento placentario (PGF), VEGF-B, VEGF-C y VEGF-D, es uno de los factores más potentes para inducir angiogénesis. Varios estudios indican que es un mediador importante para el aumento en la permeabilidad retiniana; es producido por las células del EPR, células ganglionares, células de Muller, pericitos, células endoteliales, gliales y de músculo liso en la retina diabética.²

En 1968 se llevó a cabo un simposio entre varios expertos para tratar de establecer lo que se conocía hasta ese momento sobre la retinopatía diabética. En esta reunión, se desarrolló una clasificación estandarizada de la retinopatía diabética. Esta clasificación después se usó en el estudio de retinopatía diabética (DRS) y posteriormente, se modificó para utilizarse en el estudio del ETDRS. Después se realizó la clasificación de retinopatía diabética Airlie House basándose en la evaluación de las fotografías estereoscópicas de los 7 campos y se clasificó a la retinopatía diabética en 13 niveles con subgrados, yendo desde el nivel 10 (ausencia de retinopatía) hasta el nivel 85 (hemorragia vítrea severa o desprendimiento de retina con involucro de la mácula).

Debido a la complejidad de esta clasificación, por demás excelente para el ámbito investigativo, se desarrolló una clasificación más sencilla de la retinopatía diabética que fuera clínicamente útil (ver **tabla 3**). Esta clasificación, de 5 estadios, se denominó la escala International Clinical Disease Severity Scale para retinopatía diabética y fue basada en los hallazgos del estudio Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy y el ETDRS.¹⁵

Table 2. International Clinical Diabetic Retinopathy Disease Severity Scale	
Proposed Disease Severity Level	Findings Observable Upon Dilated Ophthalmoscopy
No apparent retinopathy	No abnormalities
Mild NPDR	Microaneurysms only
Moderate NPDR	More than just microaneurysms but less than severe NPDR
Severe NPDR	<p>US Definition</p> <p>Any of the following (4-2-1 rule) and no signs of proliferative retinopathy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Severe intraretinal hemorrhages and microaneurysms in each of four quadrants • Definite venous beading in 2 or more quadrants • Prominent IRMA in 1 or more quadrants <p>International Classification</p> <p>Any of the following and no signs of PDR</p> <ul style="list-style-type: none"> • More than 20 intraretinal hemorrhages in each of four quadrants • Definite venous beading in two or more quadrants • Prominent IRMA in one or more quadrants
PDR	<p>One of both of the following:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Neovascularization • Vitreous/preretinal hemorrhage

Tabla 3. *Escala para estadificar la severidad de la retinopatía diabética.*¹⁶

9.3. EDEMA MACULAR DIABETICO

Aunado a los hallazgos de retinopatía diabética previamente mencionados, los pacientes también pueden desarrollar edema macular que puede presentarse en cualquiera de los estadios de retinopatía diabética.

El edema macular diabético (EMD) es la causa más común de pérdida visual en las personas con retinopatía diabética y está aumentando su prevalencia de forma global. Se estima que la prevalencia del EMD en pacientes con retinopatía diabética es del 2.7 al 11% y depende del tipo de diabetes y la duración de la enfermedad, pero para ambos tipos 1 y 2 después de 25 años de la enfermedad, se acerca al 30%. En un estudio por Prado y col. reportaron una prevalencia de hasta 16% en pacientes con DM tipo 1 y 2.⁴⁰ Los factores sistémicos que se asocian con el EMD incluyen: mayor duración de la diabetes, presión arterial sistólica y diastólica elevada, nivel de HbA1C elevado e hiperlipidemia. El único factor ocular asociado con el EMD es la severidad de la retinopatía diabética, ya que a mayor severidad hay un aumento en la prevalencia del EMD.^{1,2}

Dentro de la patofisiología del edema macular diabético, se ha reportado que existe una disminución importante del flujo sanguíneo coroideo en los ojos con EMD comparado con ojos sin EMD, lo cual es sugestivo de una hipoxia relativa del epitelio pigmentario retiniano y la retina externa que podría aumentar la permeabilidad de la barrera retiniana externa.¹

La hiperglicemia prolongada conduce a una disminución de la tensión de oxígeno en la retina interna, con dilatación venular y aumento en los niveles del VEGF, disfunción endotelial, adhesión leucocitaria, disminución en los niveles de factor derivado del epitelio pigmentario (PEDF) y aumento en la producción de la proteína quinasa C. La disrupción de la barrera

hematorretiniana por estos procesos proinflamatorios y un aumento en la permeabilidad vascular endotelial permite la salida de proteínas y líquido hacia las capas intrarretinianas (principalmente las capas nucleares interna y externa y plexiforme externa) en el espacio extracelular (edema vasogénico), que sobrepasa la capacidad de bombeo del epitelio pigmentario retiniano (EPR) y provoca el edema macular. ^{2,4,14}

Además del edema extracelular, el edema intracelular también juega un papel importante ya que el metabolismo alterado se asocia con el acúmulo de solutos intracelulares osmóticamente activos que atraen agua y provocan edema celular. ¹

Las anomalías en la interfase vitreoretiniana debido a la diabetes también pueden favorecer el desarrollo del EMD. Durante el proceso de separación vítrea, debe recordarse que la mácula y el disco óptico son lugares de adhesión más firmes a la hialoides posterior, con una tracción subsecuente que puede contribuir a la disrupción de la barrera hematorretiniana y permite la potencial proliferación celular (ej. retinopatía diabética proliferativa), lo cual aumenta la tracción en la mácula. ¹ De igual manera, puede contribuir a la loculación de citoquinas en el espacio potencial premacular. ²

El estudio Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) definió al EMD como un área de engrosamiento retiniano o la presencia de exudados duros dentro de una distancia de 1 disco de diámetro del centro de la mácula. Esta definición es la más utilizada en la mayoría de los estudios relacionados con diabetes. ²

El edema macular diabético con involucro central (CIDME) es aquel en el que la fovea está involucrada y la mácula central a menudo es la más engrosada (lo contrario a la morfología normal). Esto puede explicarse debido a que en la zona avascular foveal, el único mecanismo

que se encarga de la reabsorción de líquido extracelular es el epitelio pigmentario retiniano. Un signo asociado al CIDME es la aparición de una estrella macular lipídica; y hasta el 15-30% de los casos con EMD puede apreciarse un desprendimiento de retina seroso subfoveal. El edema macular diabético sin involucro central (NCIDME) es aquel en el que la fovea no está involucrada.¹

Para poder establecer la severidad del EMD y las guías de tratamiento, se utiliza el término de edema macular clínicamente significativo (CSME). En el estudio ETDRS, se definió como edema macular clínicamente significativo (CSME) cualquiera de las siguientes condiciones: el engrosamiento retiniano está dentro de 500 micras del centro de la mácula y/o la presencia de exudados duros dentro de 500 micras del centro de la mácula asociados a engrosamiento de la retina adyacente y/o una zona(s) de engrosamiento retiniano de 1 disco óptico de diámetro que se encuentre a una distancia de 1 disco óptico de diámetro del centro de la mácula.^{2,3}

El edema macular diabético subclínico (SCDME) también se ha descrito en el que el EMD no cumple con los criterios de CSME o CIDME. Esta clasificación usualmente es controversial ya que la valoración clínica del EMD y la evaluación del EMD por OCT no coinciden en todos los casos. Puede haber ojos en los que no se detecta EMD clínicamente pero sí es detectable en el OCT.¹

Para la detección del EMD se puede realizar la evaluación estereoscópica por medio de la biomicroscopía de lámpara de hendidura usando un lente de fondo de ojo. El oftalmoscopio directo también ayuda a detectar los exudados lipídicos asociados pero no permite la estereopsis. Aunque la presencia de exudados duros es muy sugestiva de engrosamiento macular asociado, los dos hallazgos no son mutuamente intercambiables.

Por último, también se ha mencionado en la literatura el EMD persistente y recurrente. El EMD persistente se refiere al edema macular que ha sido tratado previamente sin resolución completa. Este tipo de edema se ha observado en cierta proporción de ojos tratados con cualquier modalidad de tratamiento (ej. laser focal, esteroides, antiangiogénicos) y no hay criterios definidos que establezcan el número de tratamientos o la duración de tratamiento antes de utilizar esta terminología.

El EMD recurrente se ha definido como aquel en el que el EMD se resuelve por completo pero recurre posteriormente. Es importante notar que el EMD puede resolver de forma espontánea sin tratamiento; el término de EMD se usa exclusivamente para EMD tratada y con recurrencia.¹

Previamente, las fotografías estereoscópicas de fondo de ojo y la angiografía con fluoresceína se utilizaban para valorar la presencia de EMD pero en la actualidad, la tomografía de coherencia óptica (OCT) ha suplantado en gran parte estos métodos.

Las mediciones con el OCT son altamente reproducibles y confiables. En general, cualquier cambio de grosor macular mayor a 11% de la medida previa, supera cualquier variabilidad en la medición por OCT y puede asumirse que hay un cambio real en el grosor macular.

Adicionalmente, existen fluctuaciones a corto plazo en el grosor macular del EMD. Esto se refiere a la variabilidad observada en el curso de días e inclusive semanas en el que no hay una tendencia clara de los cambios. Estas fluctuaciones son dependientes del grosor macular actual y son mayores que la variabilidad de medición.

De los múltiples índices de OCT que pueden valorarse en el EMD, la mejor medida simple es el grosor foveal central promedio (CFT), es mucho más reproducible que el grosor puntual central, aunque tiene una alta correlación con este último. El volumen macular total se correlaciona de

menor forma con el CFT; las conclusiones que se han hecho tomando en cuenta el volumen macular total son indistintas de las que se podrían determinar estudiando solo el CFT.

El OCT se desarrolló originalmente usando la adquisición de imágenes de dominio temporal (TD-OCT). Actualmente, se han desarrollado instrumentos más avanzados que utilizan la adquisición de imágenes de dominio espectral (SD-OCT) y de barrido (SS-OCT). El SD-OCT y SS-OCT permiten una mayor rapidez en la adquisición de imágenes, mayor muestreo de la mácula y una mejor definición y calidad de imagen de la coroides y retina externa.

Los valores normales para estos últimos aparatos difieren debido a que los algoritmos de segmentación definen las capas retinianas de forma distinta; por lo tanto, las medidas no son interconvertibles de aparato a aparato de las diferentes compañías. La resolución axial del SD-OCT es de 2-5 μm . Para el CST, el coeficiente de variación del SD-OCT se ha reportado en 0.66% y el coeficiente de reproducibilidad es de 5 μm .

Los centros clínicos que han participado en estudios clínicos organizados por el Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net) han hecho la transición de instrumentos de TD-OCT a SD-OCT. El DRCR ha continuado usando las medidas de grosor macular retiniano para establecer los criterios de inclusión de pacientes, aplicar retratamientos en ojos de estudio y como medidas para valorar resultados del EMD en los estudios. Por tanto, se ha hecho necesario convertir las medidas de grosores por OCT obtenidos en los diferentes instrumentos a un lenguaje común que permita la comparación y seguimiento adecuados.

Existen fórmulas desarrolladas para la conversión de los valores del grosor foveal central (CFT) y los volúmenes maculares para cada una de las máquinas SD-OCT y traducirlos en un valor “Stratus equivalente”.^{17,18}

El OCT es un buen instrumento para medir de forma objetiva el grosor macular pero el engrosamiento macular se correlaciona moderadamente con la agudeza visual, quizá debido a la duración variable del edema y la isquemia. La longitud del segmento externo de los fotorreceptores (distancia entre la zona elipsoidal y el EPR) y el grosor de la retina externa (distancia entre la membrana limitante externa y el EPR) se correlacionan de mejor forma con la agudeza visual.

La desorganización de las capas internas de la retina (DRIL), definida como una ausencia de definición de los límites entre la capa ganglionar y plexiforme interna o capas interna-nuclear-externa-plexiforme en >50% del área del milímetro subfoveal central, se ha asociado a una peor agudeza visual y menor respuesta a las inyecciones con bevacizumab o ranibizumab. En promedio, cada 100 µm de DRIL se asocia a una pérdida de 6 letras en la cartilla del ETDRS. Asimismo, la disrupción de la membrana limitante externa y la zona elipsoide se asocian con peores resultados en la agudeza visual. ¹

El ETDRS permitió obtener muchos datos con respecto a la historia natural del EMD. En los 3 años de seguimiento del estudio, la tasa de pérdida visual moderada (definida como pérdida de >15 letras en la cartilla del ETDRS) fue de 8% por año. Las tasas de pérdida visual aumentaron de acuerdo a la agudeza visual basal inicial, siendo los ojos con peor agudeza visual inicial los que perdían más visión. Las tasas de pérdida visual también aumentaban con respecto a la severidad de la retinopatía basal inicial, los ojos con retinopatía diabética más severa perdían visión más rápidamente que los ojos con retinopatía menos severa. Las tasas de ganancia de agudeza visual de al menos 6 letras en la cartilla del ETDRS en ojos sin tratamiento con EMD y

agudeza visual <20/40 fueron de 20-25%. De los ojos con SCDME sin tratamiento, 22% y 25% progresaron a CIDME al primer y tercer año respectivamente. ¹⁹

El EMD crónico sin tratamiento y el EMD refractario a tratamiento pueden llevar a fibrosis subretiniana, particularmente si hay exudados duros presentes y cambios pigmentarios en el EPR. ¹

9.4. TRATAMIENTO DEL EDEMA MACULAR DIABETICO

La prevención y el tratamiento del EMD son esenciales para minimizar la pérdida visual en los pacientes con diabetes. El ETDRS estableció la fotocoagulación macular focal como el tratamiento estándar para el edema macular diabético. El mecanismo propuesto por el cual el láser en rejilla mejora el edema es que aumenta la oxigenación de la retina interna por medio de la destrucción del número de fotorreceptores (que consumen oxígeno) y acorta la vía de difusión del oxígeno de la coroides hacia la retina interna. La fotocoagulación focal también destruye las fuentes de fuga, como los microaneurismas, y podría mejorar la función de las células del EPR al mejorar el bombeo de los iones de sodio y agua hacia la coroides. ¹ En el ETDRS hubo una reducción del 50% (21.1 a 11.2%) en la pérdida visual moderada en pacientes que fueron tratados con fotocoagulación laser temprana. La desventaja principal de la terapia con láser es que no permitió la recuperación significativa de agudeza visual. En el ETDRS sólo 3% de los ojos tratados con láser ganaron >3 líneas de visión. ²⁰

Actualmente, el láser focal se utiliza cada vez menos en el tratamiento del EMD en favor del uso de antiangiogénicos y, en menor grado, los esteroides intravítreos y la vitrectomía.

Los corticoesteroides reducen la expresión del gen de VEGF, regulan la expresión de varios receptores de VEGF y tienen otros efectos no mediados por VEGF tales como la disminución del reclutamiento de leucocitos y producción de ICAM-1 e inhibición de la inducción de colagenasa, lo cual reduce la permeabilidad de la microvasculatura retiniana. La vitrectomía tiene su función aumentando los niveles de oxígeno intravítreo y en la retina interna lo que regula negativamente la síntesis de VEGF, disminuyendo así la permeabilidad de la microvasculatura. Además, la vitrectomía puede potencialmente abrir compartimentos loculados de citoquinas y relajar la tracción sobre la macula en caso de haber una alteración del vítreo. ¹

El razonamiento que llevó a que se considerara el uso de la terapia con agentes anti-VEGF para el EMD se basó en la observación de que los niveles de VEGF están aumentados en la retina y el vítreo de los ojos con retinopatía diabética, con el aumento consecuente de la permeabilidad vascular y edema retiniano. Por tanto, la inhibición del VEGF representaría una opción terapéutica muy útil para el tratamiento del EMD. ²¹

En febrero del 2004, el US Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso de bevacizumab, un anticuerpo (Ac) monoclonal humanizado anti-VEGF que bloquea todas sus isoformas, para el tratamiento del cáncer de colon. En el mismo tiempo, se descubrió que el VEGF jugaba un papel importante en el desarrollo de la degeneración macular relacionada a la edad húmeda (DMRE). Una de las primeras terapias que se desarrolló en el mismo tiempo para tratarla fue el pegaptanib (Macugen), un haptómero ARN que se une y neutraliza al VEGF165.

Después de que fuera aprobado el bevacizumab para la terapia de cáncer, se comenzó a administrar de forma sistémica para tratar la DMRE húmeda. Al notar mejoría de la agudeza visual y engrosamiento retiniano en algunos pacientes tratados, los oftalmólogos comenzaron a

inyectar bevacizumab directamente en la cavidad vítrea como un uso *off-label*. Se encontró que esta forma de administración tenía mínimos efectos adversos sistémicos y era efectivo en el tratamiento de la enfermedad.

Ranibizumab, un fragmento Fab del Ac monoclonal del bevacizumab, fue aprobado en el 2006 por la FDA después de estudios de fase 3 ANCHOR y MARINA.^{2,22} Otro medicamento, aflibercept, una proteína de fusión compuesta por la porción Fc de la IgG1 y dominios de los receptores 1 y 2 de VEGF, fue creada con la finalidad de mejorar la afinidad hacia el VEGF. La afinidad de este agente es hasta 100 veces más que la de ranibizumab/ bevacizumab y fue aprobado por la FDA en el 2011.²²

En el protocolo I del DRCR, con resultados publicados del seguimiento a 5 años, se pudo establecer que el tratamiento con ranibizumab combinado con láser focal diferido tuvo mejores resultados visuales y de grosores retinianos a largo plazo comparado al tratamiento con láser focal solo o el tratamiento con triamcinolona/láser + ranibizumab diferido en el EMD. En este estudio, el algoritmo de tratamiento incluía tratamiento de base seguido por retratamiento con ranibizumab/triamcinolona/placebo IVT cada 4 semanas hasta completar la semana 12 de estudio. A partir de la semana 16 de estudio en adelante, el algoritmo de retratamiento para las inyecciones intravítreas de medicamento/placebo estaba diseñado para requerir retratamientos al menos que en una de las visitas de estudio se determinara “éxito” momento en el cual el retratamiento se daba a discreción del investigador. De la semana 24 de estudio en adelante, el retratamiento se hacía a discreción del investigador si en la visita se determinaba que “no había mejoría”.^{21,23}

Los estudios RISE/RIDE fueron estudios multicéntricos (simultáneos y paralelos) de fase 3, aleatorizados con doble enmascaramiento, en los cuales se evaluó la eficacia y seguridad de ranibizumab intravítreo vs placebo en pacientes con edema macular diabético de involucro central. Se iniciaron en Junio 2007 y terminaron en Noviembre del 2012.

Se desarrollaron en 3 fases: la primera fue un periodo de 24 meses de tratamiento controlado en los 3 grupos de pacientes (inyecciones mensuales con ranibizumab a 0.3 mg, ranibizumab a 0.5 mg o inyección placebo) seguido por fase 2, un periodo de 12 meses de tratamiento en el que los pacientes del grupo placebo podían escoger cambiarse al grupo que recibía tratamiento mensual con ranibizumab 0.5 mg. Mientras que los otros 2 grupos de tratamiento con ranibizumab proseguían con el mismo tratamiento que en los 2 años previos. La tercera fase fue de extensión, en el que los pacientes que no hubiesen discontinuado tratamiento para el mes 36 eran candidatos para proseguir con ranibizumab 0.5 mg *pro re nata* (PRN) por hasta 2 años más.

Desde el punto de vista de eficacia, los grupos originalmente asignados a ranibizumab (0.3 mg o 0.5 mg) mantuvieron la ganancia de agudeza visual (>15 letras en ETDRS de visión basal en 36.8% a 51.2% de los pacientes) por un año más posterior al logro del objetivo principal a los 24 meses sin mostrar datos de toxicidad ocular. Adicionalmente, el tratamiento tuvo como efecto una reducción importante de la progresión hacia la retinopatía diabética proliferativa así como una reducción mantenida del engrosamiento retiniano medido por OCT.

El cambio promedio de la AVMC se mantuvo en los dos grupos asignados originalmente a ranibizumab y comenzó a mejorar en el grupo placebo una vez que se reasignó en la segunda fase a ranibizumab 0.5 mg. Sin embargo, este último grupo no logró alcanzar el mismo nivel de mejoría visual como los dos grupos anteriores (2.8 vs 10.6 y 11.1 letras de ganancia).²⁴

Los estudios VIVID/VISTA también fueron estudios multicéntricos (simultáneos y paralelos) de fase 3, aleatorizados con doble enmascaramiento, en los cuales se evaluó la eficacia y seguridad de dos regímenes de aflibercept intravítreo vs fotocoagulación macular en pacientes con edema macular diabético de involucro central. Se iniciaron en Mayo 2011 y terminaron en Noviembre del 2014.

De los pacientes reclutados, se dividieron en 3 grupos: un grupo recibió aflibercept IVT 2 mg cada 4 semanas, el segundo grupo recibió aflibercept IVT 2 mg cada 8 semanas después de un periodo inicial de 5 meses de dosis mensuales y el tercer grupo recibió fotocoagulación macular en la visita inicial y posteriormente, recibieron fotocoagulación en caso de reunir criterios para retratamiento. Los ojos de todos los grupos podían recibir tratamiento de rescate a partir de la semana 24 si el EMD disminuía la AV > 10 letras en 2 visitas consecutivas o >15 letras en una visita comparada a la mejor visión previa. Los grupos de aflibercept recibían laser en vez de laser placebo y el grupo de laser recibía aflibercept en vez de inyección placebo.

Tanto en VISTA como VIVID, los ojos tratados con aflibercept tuvieron mejorías sustanciales y sostenidas en AV hasta la semana 100. (AV $+11.5 \pm 13.8$, $+11.1 \pm 10.7$ [grupos aflibercept] vs $+0.9 \pm 13.9$ letras [grupo laser]). Esta diferencia se mantuvo a favor de los grupos tratados con aflibercept aún después de incluir en el análisis a los grupos después de que se incluyera el tratamiento de rescate. Asimismo, hubo una mayor cantidad de ojos tratados con aflibercept con mejoría de hasta 2 grados en la escala de severidad de retinopatía diabética vs los ojos tratados con láser.²⁵

Gracias a estos estudios, la FDA aprobó el uso de estos medicamentos para la indicación de edema macular diabético en 2012 (ranibizumab) y 2014 (aflibercept). El bevacizumab se sigue utilizando de forma *off-label* ya que, hasta la fecha, no han habido estudios que demuestren la superioridad del mismo contra los otros 2 agentes previos. No obstante, el costo de bevacizumab es significativamente menor, lo cual lo hace más accesible para los pacientes con recursos económicos limitados; de acuerdo al DRCR, para pacientes en los Estados Unidos, el costo de una inyección de aflibercept es de \$1,950 USD (dosis 2 mg.), una inyección de ranibizumab \$1,200 USD (dosis 0.3 mg) y una inyección de bevacizumab \$50 USD (tomando en cuenta que se utilizan 10 mg. para hacer dosis de 1.25 mg).²⁶

El protocolo T fue un estudio realizado por el DRCR.net para probar la eficacia y seguridad de aflibercept, bevacizumab y ranibizumab en el tratamiento de edema macular diabético. El estudio fue iniciado en agosto del 2012 y terminó en octubre del 2018. Este estudio se realizó con 660 pacientes con CIDME los cuales fueron asignados al azar a 3 grupos de tratamiento: el primero con aflibercept 2 mg, el segundo con bevacizumab 1.25 mg y el tercero con ranibizumab 0.3 mg. Los medicamentos se aplicaron mensualmente y el resultado primario fue el cambio promedio de agudeza visual al año. El régimen de tratamiento fue un protocolo *pro re nata* modificado en el que los pacientes fueron tratados mensualmente durante los primeros 6 meses a menos que la agudeza visual fuera 20/20 o mejor o que el grosor retiniano central (CFT) por OCT fuera mejor que el basal. A partir de la semana 24, independientemente de la visión o el CFT por OCT, no se aplicaba el antiangiogénico si el paciente no mostraba mejoría o tenía un deterioro después de 2 inyecciones consecutivas, pero se reestablecía el tratamiento si la visión o el CFT empeoraban.

El umbral para mejoría/empeoramiento fue una calificación de >4 letras ETDRS de cambio en la agudeza visual o > 9% de cambio en el CFT.

Al año, se reportó una mejoría en agudeza visual comparada a la basal con los 3 antiangiogénicos, siendo el mejor resultado obtenido con aflibercept (+13 letras), luego ranibizumab (+11 letras) y por último con bevacizumab (+10 letras), aunque los resultados anatómicos fueron superiores con aflibercept y ranibizumab.²⁶

Ahora bien, múltiples estudios de “vida real” han determinado que los resultados de la aplicación de antiangiogénico IVT para el tratamiento de edema macular en poblaciones abiertas son peores que en los estudios multicéntricos.

En estos estudios de “vida real”, la AV basal debe tomarse en cuenta a la hora de interpretar las ganancias de AV a través del tiempo. La visión basal promedio al momento de comenzar el tratamiento con antiangiogénicos IVT refleja que tan buen acceso tienen los pacientes al servicio.²⁷

Finalmente, un estudio retrospectivo realizado por Holekamp y colaboradores²⁸ involucró análisis de la base de datos del Geisinger Health System de un total de 110 pacientes tratados con antiangiogénico para EMD. En 12 meses, las visitas promedio al oftalmólogo fue de 9.2; el número promedio de inyecciones IVT fue de 3.1 (rango de 1-12) con la mayor parte de los ojos (68.6%) recibiendo < 3 inyecciones. Esto contrasta con los estudios multicéntricos de referencia tales como RISE/RIDE, VISTA y VIVID en los cuales típicamente los pacientes tuvieron monitoreo mensual y de 9-12 inyecciones en el primer año de tratamiento. Los pacientes de este estudio tuvieron peores resultados visuales comparados a los pacientes en los estudios mencionados.

10.0 PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN OBJETIVOS E HIPOTESIS

10.1. Pregunta de investigación

- ¿Cuáles son las características basales demográficas y oculares de pacientes mexicanos de Nuevo León con indicación para recibir inyecciones intravítreas de antiangiogénico por edema macular diabético?

10.2. Objetivo Principal

- Determinar las características basales demográficas y oculares de los pacientes mexicanos de Nuevo León que han recibido tratamiento con antiangiogénico IVT por edema macular debido a EMD.

10.3. Objetivos Secundarios

- Determinación de la agudeza visual basal al momento de indicar el tratamiento con antiangiogénico IVT.
- Determinación de la agudeza visual al año de la inyección IVT con antiangiogénico.
- Determinación del grosor central macular basal al momento de indicar el tratamiento con antiangiogénico IVT.
- Determinación del grosor central macular al año de la inyección IVT con antiangiogénico.
- Número de inyecciones IVT realizadas hasta un año después de su primera indicación.

10.4. Hipótesis

Este estudio no tiene hipótesis debido a que es un estudio observacional descriptivo y retrospectivo de una serie de casos.

11.0 DISEÑO DEL ESTUDIO

11.1. Clasificación

Descriptivo

11.2. Tipo de investigación

Observacional longitudinal

11.3. Características del estudio

Transversal

11.4. Tipo de análisis

Inferencial

11.5. En relación al tiempo

Retrospectivo

12.0 MATERIALES Y MÉTODOS

12.1. Pacientes

Se incluyeron todos los pacientes mexicanos de Nuevo León mayores de 18 años con diagnóstico de edema macular diabético tratados con antiangiogénico intravítreo entre 2013 y 2017 en el CSI.

12.2. Criterios de Inclusión

- Presencia de baja visual debido a edema macular diabético (DME)
- Pacientes en los que esté indicado el tratamiento con antiangiogénico intravítreo (IVT)
- Expedientes con historia clínica completa (para el análisis de características basales demográficas) y tiempo de seguimiento post inyección intravítrea mínimo de 12 meses (para el análisis de objetivos secundarios).

12.3. Criterios de Exclusión

- Tratamiento con esteroides intravítreos 3 meses previos a tratamiento con antiangiogénico IVT. Serán excluidos solo del análisis de objetivos secundarios.
- Tratamiento previo con antiangiogénicos 3 meses previos a indicación actual. Serán excluidos solo del análisis de objetivos secundarios.

13.0 METODOLOGÍA

13.1. Metodología de la Investigación

Población

Expedientes de pacientes consecutivos mayores de 18 años en el Centro de Salud Integral los cuales recibieron antiangiogénico intravítreo por edema macular diabético entre 2013 a 2017. En total se reclutaron 180 pacientes (252 ojos).

Materiales

Se recolectaron los datos de las características basales demográficas y oculares clínicos del expediente clínico de pacientes mayores de 18 años en quienes se les realizó inyección intravítrea con antiangiogénico por edema macular diabético.

Técnicas y Procedimientos

Se obtuvieron datos de las bitácoras por consultorio realizadas en Microsoft Excel (Clínica de Oftalmología, Centro de Salud Integral, Fundación Santos y de la Garza Evia) para encontrar los expedientes de pacientes mayores de 18 años que habían recibido inyección intravítrea con antiangiogénico por edema macular diabético en el periodo establecido.

Lugar donde se realizó el estudio

Clínica de Oftalmología, Centro de Salud Integral (CSI), Fundación Santos y de la Garza Evia, Santa Catarina, NL.

Universo, muestra y tamaño de la muestra

Universo: expedientes de los pacientes revisados en la Clínica CSI.

Muestra: expedientes de pacientes mayores de 18 años que hubiesen recibido antiangiogénico intravítreo por edema macular diabético.

Método de selección de los participantes

Todos los expedientes de pacientes mayores de 18 años que hubiesen tenido tratamiento con antiangiogénico intravítreo por edema macular diabético.

13.2. Variables

- **Ficha de identificación:** Número de expediente, edad, género, peso, presión arterial
- **Antecedentes:** Patológicos, medicamentos, alergias, quirúrgicos, hemoglobina glicosilada (HbA1C – en el caso de pacientes diabéticos), tabaquismo.
- **Datos de exploración oftalmológica:** Agudeza visual AV (cartilla de Snellen o “E”, convertida a LogMAR), iris, cristalino, vítreo, presión intraocular, fundoscopia, tomografía de coherencia óptica (OCT) macular, fluoroangiografía (FA).
- **Edema macular diabético:** edad a la presentación y diagnóstico, OCT macular al momento del diagnóstico y un año posterior a tratamiento con antiangiogénico, FA al momento del diagnóstico, número de inyecciones recibidas al año de primer tratamiento, tratamiento adicional para el edema macular (ej. laser, esteroides), complicaciones reportadas por el procedimiento.

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento.	Tiempo que ha transcurrido en años desde el nacimiento hasta el momento actual referido en el expediente.	Cuantitativa discreta	<ul style="list-style-type: none"> • Años
Género	Características biológicas que distinguen al hombre de la mujer. Se refiere exclusivamente al ámbito de lo biológico y lo natural, a las diferencias biológicas entre personas, las que determinan la presencia del cromosoma X o Y en el cuerpo humano	Se consignará el sexo que esté referido en el expediente.	Cualitativa Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Hombre • Mujer
Etnia	Comunidad humana definida por afinidades raciales, lingüísticas, culturales, etc.	Se consignará la etnia especificada en el expediente.	Cualitativa Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Mexicana
Lugar de vivienda	El pueblo, ciudad o país, donde vive una persona	Se consignará el lugar de vivienda proporcionado en el expediente.	Cualitativa Nominal	<ul style="list-style-type: none"> • Domicilio referido en expediente

Tabaquismo	Consumo de tabaco	Se consignará el consumo de tabaco especificado en el expediente.	Cualitativa Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> • Tabaquismo • No tabaquismo
Diabetes	Enfermedad crónica e irreversible del metabolismo en la que se produce un exceso de glucosa en la sangre y en la orina debido a una disminución/ausencia de secreción de la hormona insulina	Se especificará el tipo de diabetes según lo reportado en el expediente.	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes tipo 1 • Diabetes tipo 2
Hemoglobina glicosilada (HbA1C)	Forma de hemoglobina cuya medición provee el promedio de la concentración plasmática de glucosa en los últimos 3 meses.	Reporte numérico en porcentaje	Cuantitativo	<ul style="list-style-type: none"> • Medición de HbA1C según reporte de laboratorio o

				reportado en expediente.
Presión arterial (PA)	Presión que ejerce la sangre al circular sobre las paredes vasculares.	Reporte numérico en fracción	Cuantitativo	<ul style="list-style-type: none"> Medición de PA según lo reportado en expediente.
Peso	Fuerza con que la Tierra atrae a un cuerpo.	Reporte numérico	Cuantitativo	<ul style="list-style-type: none"> Medición de peso reportado en expediente.
Patológicos	Datos de enfermedades presentadas durante la infancia o pubertad.	Antecedentes patológicos reportados en el expediente.	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> Presentes (especificar enfermedades) No presentes
Medicamentos	Sustancias que sirven para el tratamiento o prevención de una enfermedad, para reducir sus efectos sobre el organismo o para aliviar un dolor físico.	Medicamentos reportados en el expediente	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> Insulina Hipoglucemiantes Secretagogos Vitaminas
Alergias	Reacción inmunitaria del organismo frente a una sustancia generalmente inocua para el anfitrión, que se manifiesta por unos signos y síntomas característicos cuando este se expone a el	Presencia de alergias, reportadas en el expediente	Cualitativa Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> Presentes No Presentes
Quirúrgicos	Se refiere a los antecedentes que se relacionan a operaciones quirúrgicas.	Antecedentes quirúrgicos a los que se haya sometido el paciente, los cuales se encuentren reportados en el expediente.	Cualitativa Dicotómica	<ul style="list-style-type: none"> Presentes (especificar cirugías) No presentes
Agudeza visual	La habilidad de un paciente de reconocer letras o formas progresivamente pequeñas, de discriminar entre dos objetos separados y de distinguir un objeto de su fondo.	Cartilla de Snellen o "E", convertida a LogMAR	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> Medición de Agudeza visual reportada en LogMAR
Motivo del edema macular	Se define como la patología principal por la que se produce el edema macular secundario.	Se consignará la patología principal referida en el expediente.	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> EMD
Ojo(s) inyectado(s)	Ojo que tuvo la inyección intravítrea con bevacizumab por edema macular.	El ojo en el que se realizó la inyección intravítrea.	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> Derecho Izquierdo Ambos

Fecha de inyección intravítrea	El año, mes y día de la inyección.	Se consignará la fecha referida en el expediente.	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> Fecha de inyección referida en expediente
Número de inyecciones	La cantidad de inyecciones intravítreas realizadas en el mismo paciente en el ojo de estudio en un año posterior a la primera.	Se determinará el número de inyecciones realizadas.	Cuantitativa	<ul style="list-style-type: none"> Número de veces que se realizaron inyecciones intravítreas
Grosor foveal central (CFT)	El grosor promedio en el punto de intersección de los 6 escaneos radiales maculares por la tomografía de coherencia óptica (OCT) de dominio de tiempo.	Se consignará el resultado numérico arrojado por el estudio en el expediente.	Cuantitativa	<ul style="list-style-type: none"> Medición según lo reportado en el estudio OCT macular en el expediente.

13.1. Técnicas de análisis estadístico

13.1.1 Análisis iniciales

Se determinarán valores de tendencia central, desviación estándar, análisis de normalidad e histogramas de frecuencia para variables cuantitativas. Se determinarán proporción de frecuencia, porcentaje con relación al total de entradas además de proporción de frecuencia para escalas al estudiar variables categóricas. Se examinará la distribución de los datos de las variables dependientes en cuanto a si su distribución se apega o no a la normalidad, para definir el tipo de análisis con estadística paramétrica (distribución normal) o no paramétrica (distribución diferente a la normal).

13.1.2 Análisis comparativo

Se agruparán a los pacientes con esquema de las variables registradas al inicio del tratamiento y se compararán con las registradas a los 12 meses. A partir de este punto se comparará los resultados de las evaluaciones clínicas, parámetros de OCT y desenlaces. Para las variables de tendencia central se compararán con T de Student ajustado a normalidad y homogeneidad de varianza, de dos colas para los grupos de interés a tomar como significativos valores de P menor a 0.05, en caso de no ser paramétrica se estudiará con la prueba pertinente de acuerdo con la cantidad de categorías presentes con U de Man - Whitney o bien Kruskal - Wallis.

Otros procesos de comparación de medias como ANOVA de una vía se emplearán para evaluar las diferencias provocadas subgrupos organizados por el equipo de investigación. Otros resultados serán comparados con ecuaciones generales para

estimación de interacciones en los desenlaces de las variables. En caso de requerirse se realizará MANOVA para múltiples variables a comparar.

Para los muestreos categóricos a comparar se empleará prueba exacta de Fisher de 2 colas para describir las diferencias entre los grupos de comparación si las observaciones se realizan con muestras menores de 50, si se tienen muestras mayores o una incidencia esperada mayor del 5% para las comparaciones se empleará prueba de χ^2 de 2 colas, se tomará significativo P menor a 0.05.

Se analizarán medidas de riesgo/beneficio al analizar grupos y subgrupos (Coeficiente de Momios OD, Riesgo Relativo RR), además, de encontrarse variables con potencial predictivo se evaluará la distribución bajo la curva para evaluar posible carácter predictivo.

13.1.3 Resumen de análisis:

Comparaciones Generales. T-Student o Mann Whitney para cuantitativas. Prueba Fisher o distribución χ^2 para cualitativas.

Evaluación de Predicción. Estimación de Curva de Operación, Regresión Logística, Análisis Factorial, Regresión Multivariable.

Programas a utilizar para análisis de datos. R 6.1.0

14.0 CONSIDERACIONES ÉTICAS

14.1. Clasificación de la investigación

Según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo N° 17, la investigación es:

Investigación sin riesgo: Es un estudio retrospectivo en donde se revisaron expedientes.

14.2. Consentimiento informado

No aplica al ser un estudio no experimental y retrospectivo, con la confidencialidad de los datos personales e identidad de los pacientes sujetos al tratado de Helsinki.

14.3. Confidencialidad

De acuerdo con la Ley de Protección de Datos Personales y del tratado de Helsinki.

La información personal del participante (nombre, edad, género, número de matrícula, nombre del médico tratante) será mantenido de manera confidencial.

Únicamente manejada por el investigador y co-investigador principal por número de matrícula, no tendrá ninguna repercusión a ningún nivel ya sea académico o personal. Los resultados serán resguardados de manera privada en el archivo particular del investigador principal.

15.0 RIESGOS PREVISIBLES Y PROBABLES

Ninguno.

16.0 PROTECCIÓN FRENTE AL RIESGO FÍSICO Y/O EMOCIONAL

No aplica al ser un estudio retrospectivo observacional con la confidencialidad de los datos personales e identidad de los pacientes sujetos al tratado de Helsinki.

17.0 ORGANIZACIÓN

17.1. Recursos humanos

No aplica.

17.2. Recursos materiales

Computadora personal de los residentes.

17.3. Capacitación del personal

No aplica.

18.0 FINANCIAMIENTO

No aplica al ser un estudio retrospectivo observacional.

19.0 RESULTADOS

De los 658 pacientes consecutivos encontrados que recibieron inyecciones intravítreas con antiangiogénico entre el 2013 y 2017, 200 pacientes cumplían con el criterio de haber recibido antiangiogénico por diagnóstico de edema macular diabético (EMD). De estos 200, 180 cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión. De 19 pacientes faltantes no fue posible encontrar el expediente debido a que no se hallaba físicamente o había sido depurado por haber pasado más de 5 años desde la última visita a la clínica y 1 paciente fue excluido por presentar oclusión vascular de vena central en el ojo candidato al estudio.

19.1. CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS BASALES

De los 180 pacientes, 94 pacientes (52%) fueron del sexo femenino y 86 (48%) del sexo masculino. El promedio de edad al diagnóstico de EMD fue de 59 ± 10 años, con 33.3% de los pacientes presentando ≥ 65 años.

Todos los pacientes fueron de etnia mexicana, la mayor parte de raza mestiza y eurodescendiente.

19.2. CARACTERISTICAS BASALES DE SALUD

De los 180 pacientes, 126 pacientes (70%) no tenían registrados sus hábitos farmacodependientes específicos para tabaquismo, 14 pacientes (8%) tenían tabaquismo positivo y 39 (22%) negaban tabaquismo.

Todos los pacientes incluidos en el estudio tenían diabetes mellitus tipo 2, el promedio de duración fue de 15.3 ± 7.36 años.

DURACION DE DIABETES MELLITUS TIPO 2	
Total de pacientes (180):	
<ul style="list-style-type: none"> • No reportado • ≤ 5 años • 6-10 años • 11-15 años • 16-20 años • > 20 años 	<ul style="list-style-type: none"> • 5 (2.7%) • 19 (10.5%) • 27 (15%) • 39 (21.6%) • 53 (29.4%) • 37 (20.5%)

Tabla 4. Tiempo de duración reportado con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.

De los 180 pacientes, 149 pacientes (82.7%) tenían reportado su control glicémico en el expediente.

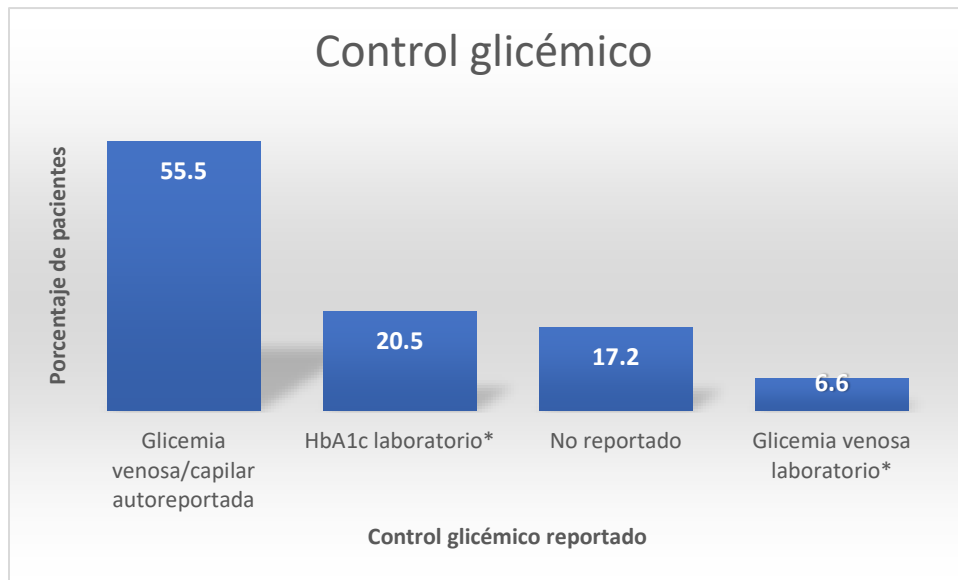


Figura 1. Tipo de control glicémico reportado en el expediente. * Indica que el resultado fue cotejado con el reporte de laboratorio anexo al expediente.

De los 180 pacientes, 31 pacientes (17.2%) tenían reportado antecedente de enfermedad renal. De estos, la mayoría padecía de insuficiencia renal crónica (IRC) por nefropatía diabética.

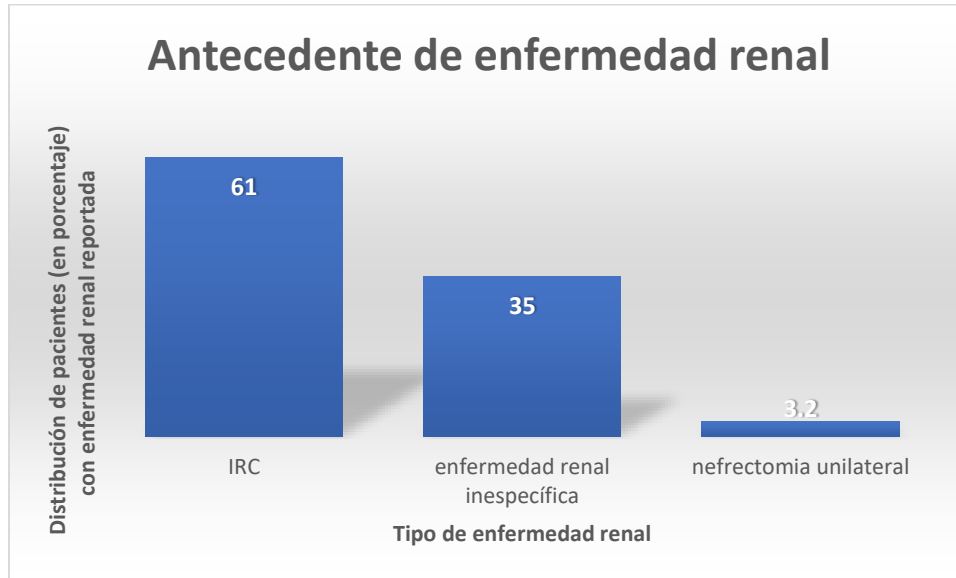


Figura 2. Clasificación de los pacientes con enfermedad renal reportada en expediente. IRC: insuficiencia renal crónica.

De los 180 pacientes, 121 pacientes (67.2%) tenían hipertensión arterial como comorbilidad. La cifra sistólica promedio fue de 151.86 ± 23.96 mmHg. y la cifra diastólica promedio fue de 77.22 ± 11.75 mmHg.

El índice de masa muscular (BMI) presentaba un rango de 17 a 42.4 kg/m^2 , con una media de $28.34 \pm 4.43 \text{ kg/m}^2$.

19.3. CARACTERISTICAS DEL TRATAMIENTO CON ANTIANGIOGENICO

Todos los pacientes del estudio (252 ojos) fueron tratados con bevacizumab 1.25 mg/0.05 ml.

El tiempo promedio desde el diagnóstico de EMD hasta la primera inyección de antiangiogénico fue de 33 ± 24 días (rango de 1 a 126 días).

El número de inyecciones recibidas en un año a partir de la primera inyección aplicada por cada ojo en estudio tuvo un rango de 0 hasta 7, con un promedio de 2.9 ± 1.7 inyecciones por ojo.

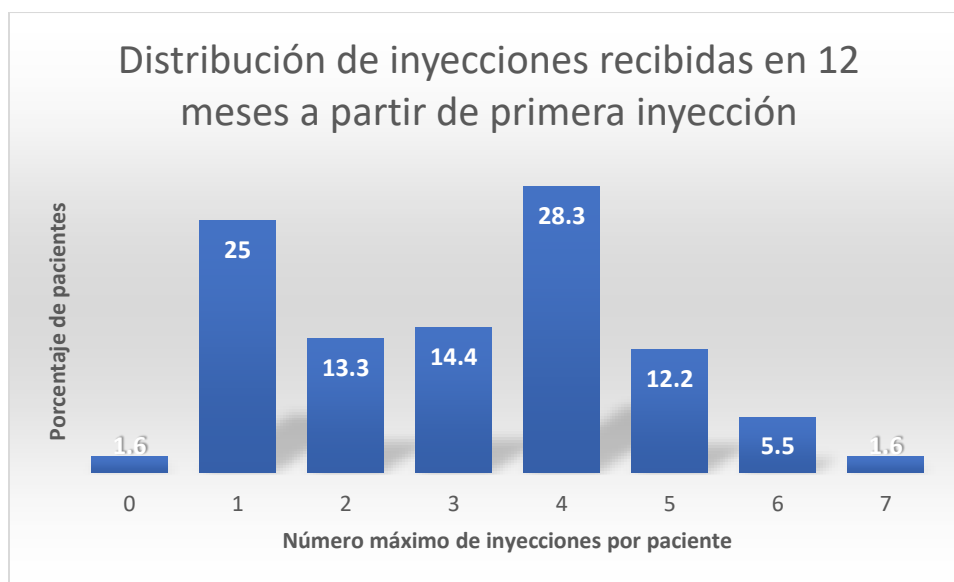


Figura 3. *Distribución de numero de inyecciones recibidas en los 12 meses después de la primera inyección.*

De los 180 pacientes, 81 pacientes (45%) tuvieron un seguimiento completo al año (exploración oftalmológica completa con dilatación pupilar y estudio control de OCT macular). En 4 pacientes (2.2%) no era posible valorar el estudio de control o no se había realizado por opacidad de medios (catarata densa/desprendimiento de retina/hemovítreo denso).

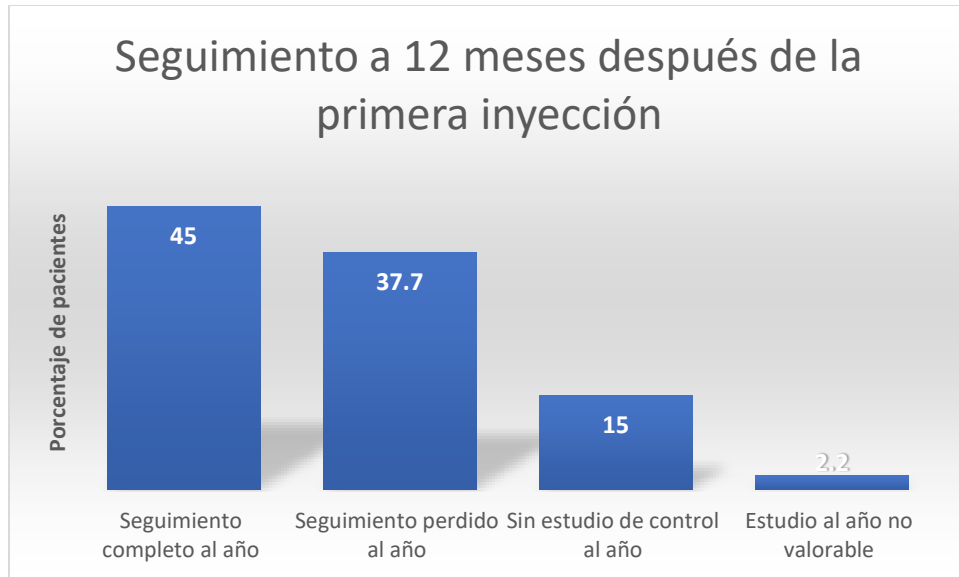


Figura 4. Distribución de seguimiento de pacientes a 12 meses de primera inyección.

19.4. CARACTERISTICAS DE EDEMA MACULAR POR OCT

El grosor foveal central (CFT) reportado de base fue de $376.87 \pm 145.17 \mu\text{m}$. Al año, el CFT reportado fue de $292.65 \pm 114.76 \mu\text{m}$.

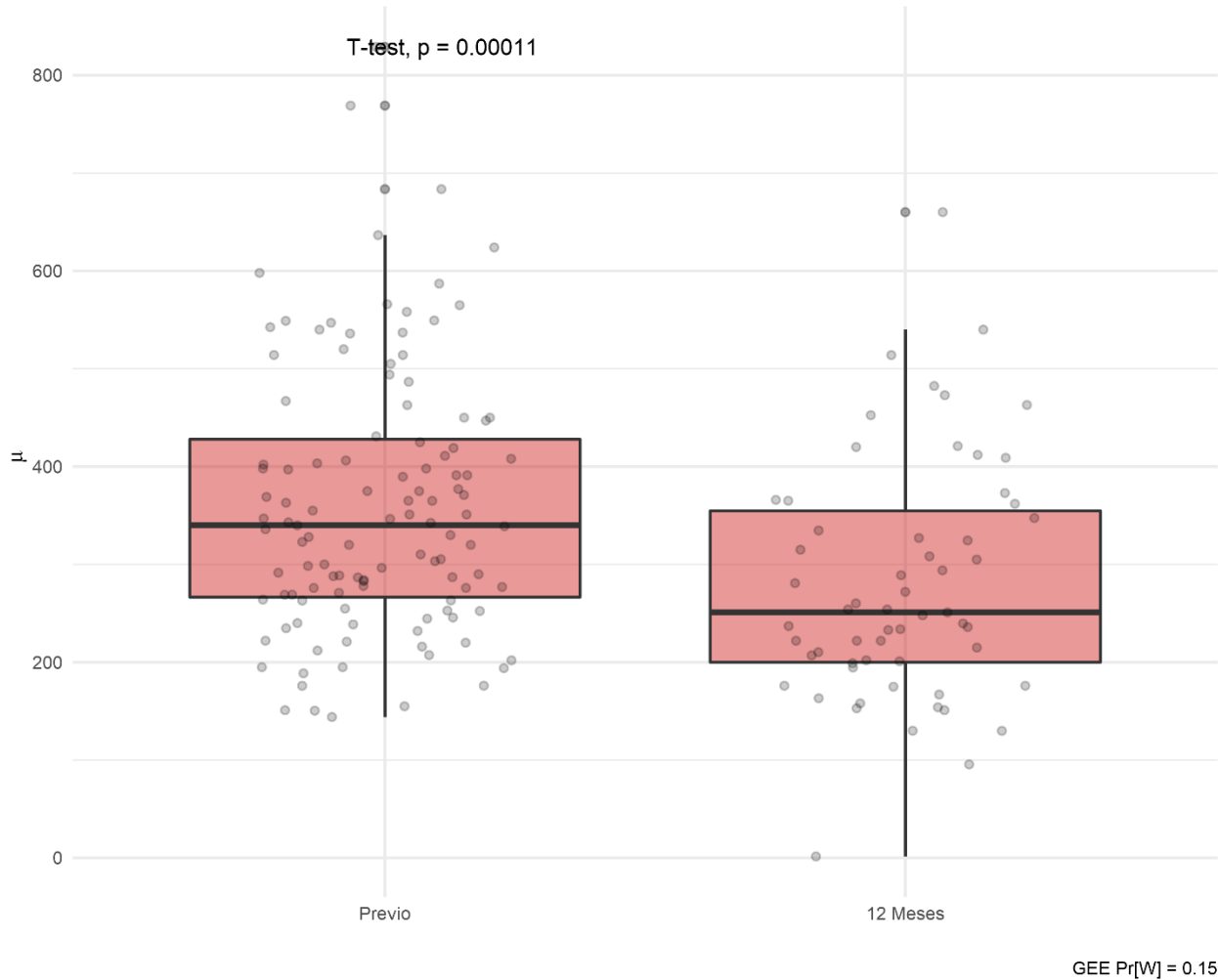


Figura 5. Cambio promedio de grosor foveal central base a 12 meses de seguimiento ($p < .001$).

El volumen macular reportado de base fue de $9.7 \pm 2.75 \mu\text{m}^3$. Al año, el volumen macular reportado fue de $8.6 \pm 2.01 \mu\text{m}^3$.

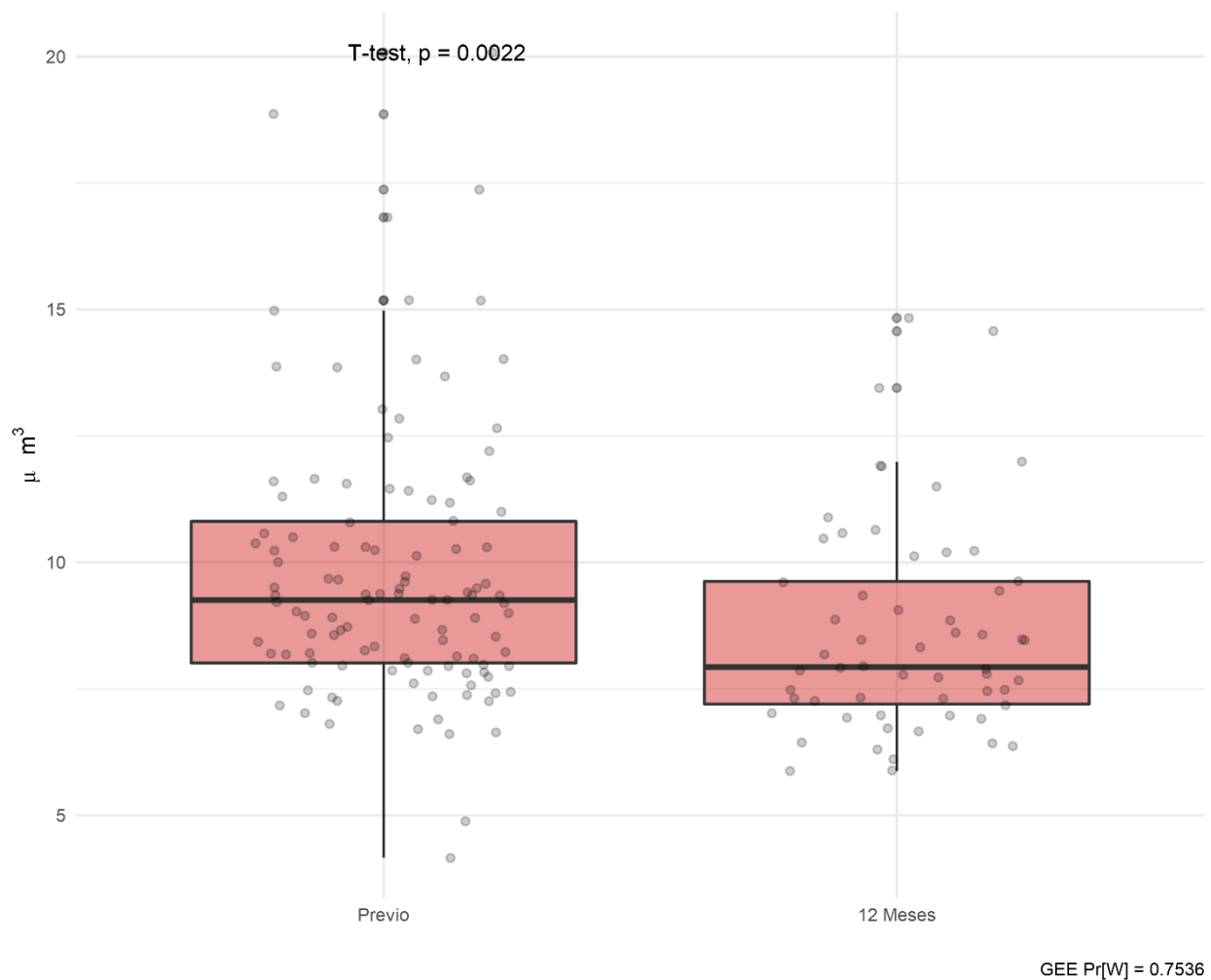


Figura 6. Cambio promedio de volumen macular base a 12 meses de seguimiento ($p = .002$).

De los 180 pacientes, al momento de diagnóstico 161 pacientes (89.4%) presentaron edema macular que involucraba el centro (CIDME), 16 pacientes (8.8%) edema macular que no involucraba el centro (NCIDME) y en 3 pacientes (1.6%) no era posible valorar el edema por falta de estudio de OCT macular. Adicionalmente, se clasificó el tipo de edema macular que presentaban por OCT macular (ver tabla). En 12 pacientes (6.6%) no fue posible valorar el tipo de edema macular que presentaban debido a que no había estudio de OCT macular.

TIPO DE EDEMA MACULAR POR OCT MACULAR	
• Edema macular no valorable	• 12 (6.6%)
• Sin edema macular quístico o fluido subretiniano	• 16 (8.8%)
• Edema macular quístico	• 115 (63.8%)
• Fluido subretiniano	• 4 (2.2%)
• Edema macular quístico + fluido subretiniano	• 33 (22%)

Tabla 5. *Clasificación de tipo de edemas macular por OCT macular.*

De los 180 pacientes, 49 pacientes (27.2%) habían recibido previamente tratamiento para edema macular diabético (EMD). De estos, la mayoría había recibido tratamiento con antiangiogénicos previamente.

TIPOS DE TRATAMIENTOS PREVIOS PARA EMD	
Pacientes con tratamiento previo para EMD	Total: 49 (27.2%)
• Antiangiogénico IVT	• 35 (71.4%)
• Esteroides IVT	• 10 (20%)
• Láser focal/grid	• 6 (12.2%)
• AINES tópicos	• 4 (8.2%)
• Vitrectomía	• 3 (6.1%)

Tabla 6. *Tipos de tratamiento para EMD en los pacientes que habían recibido tratamiento previo.*
*AINES: antiinflamatorios no esteroideos

De los 180 pacientes, sólo 35 (19.4%) habían tenido tratamiento previo con antiangiogénico para EMD.

TRATAMIENTO PREVIO CON ANTIANGIOGENICO PARA EMD	
Pacientes con tratamiento previo con antiangiogénico	Total: 35 (19.4%)
<ul style="list-style-type: none"> • 1 inyección • ≤ 2 inyecciones • 3-4 inyecciones 	<ul style="list-style-type: none"> • 21 (60%) • 7 (20%) • 7 (20%)

Tabla 7. *Número de inyecciones de antiangiogénico en pacientes tratados previamente por EMD.*

19.5. CARACTERISTICAS DE RETINOPATIA DIABETICA

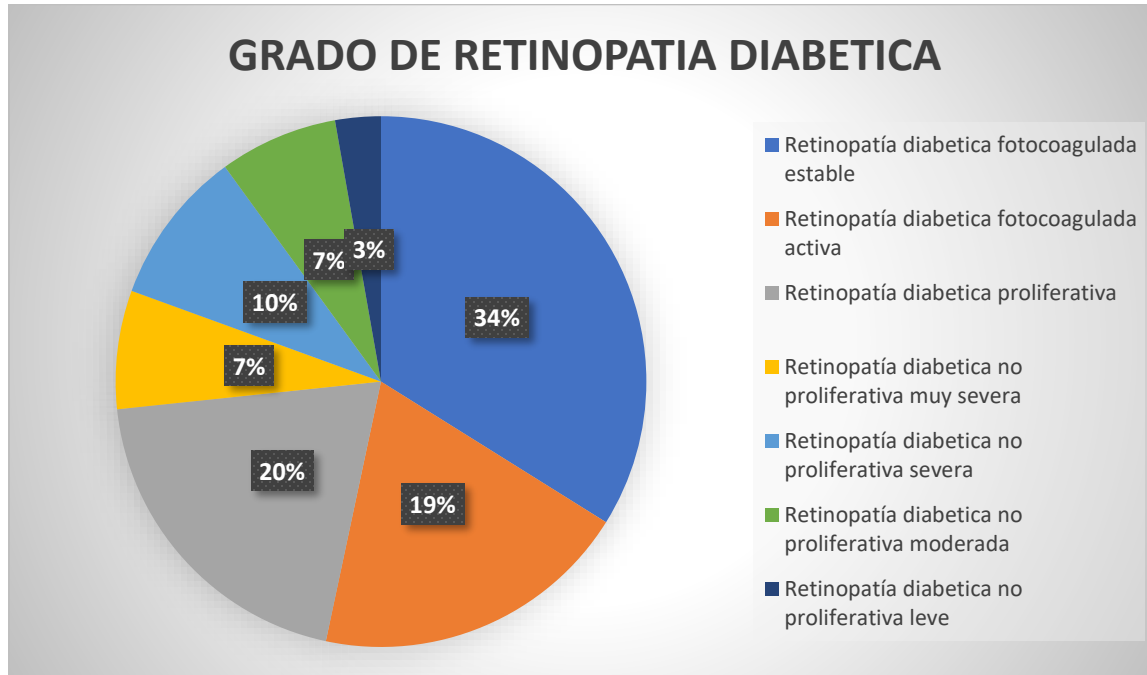


Figura 7. Distribución de pacientes por grado de retinopatía al momento del diagnóstico de EMD.

De los 180 pacientes, 95 pacientes (52.7%) habían recibido previamente panretinofotocoagulación. Al momento del diagnóstico de EMD, 64 pacientes (35.5%) presentaban retinopatía diabética proliferativa (RDP) o retinopatía diabética fotocoagulada (RDF) activa. De estos, la gran mayoría (62.5%) presentaban neovascularización fuera del disco (NVE).

RETINOPATIA DIABETICA PROLIFERATIVA Y FOTOCOAGULADA ACTIVA	
Pacientes con RDP y RDF activa:	Total: 64 (35.5 %)
<ul style="list-style-type: none"> • NVD • NVE • NVD+NVE 	<ul style="list-style-type: none"> • 13 (20 %) • 40 (62.5 %) • 11 (17.2 %)

Tabla 8. Tipo de neovascularización clínicamente valorada en los pacientes con actividad en segmento posterior. NVD: neovascularización en disco. NVE: neovascularización fuera del disco.

De los 180 pacientes, 23 pacientes (12.7%) presentaron rubeosis iridis en algún momento del seguimiento a los 12 meses.

PRESENCIA DE RUBEOSIS IRIDIS	
Pacientes sin rubeosis iridis	Total: 157 (87.2 %)
Pacientes con rubeosis iridis:	Total: 23 (12.7 %)
<ul style="list-style-type: none"> • Rubeosis iridis inicial • Rubeosis iridis al año • Rubeosis iridis persistente (inicial y al año) 	<ul style="list-style-type: none"> • 19 (82.6 %) • 1 (4.3 %) • 3 (13 %)

Tabla 9. *Presencia de rubeosis iridis durante el seguimiento a 12 meses desde el diagnóstico.*

19.6. CARACTERISTICAS OCULARES BASALES

La presión intraocular de los pacientes tratados fue en promedio de 15.2 mmHg \pm 2.4. De los 180 pacientes, 17 pacientes (9.4%) estaban bajo tratamiento tópico con hipotensores oculares, la mayoría con \geq 2 medicamentos hipotensores.

PRESION INTRAOCULAR	
Pacientes sin tratamiento hipotensor ocular	Total: 163 (90.5 %)
Pacientes con tratamiento hipotensor ocular:	Total: 17 (9.4 %)
<ul style="list-style-type: none"> • Monoterapia • \geq 2 medicamentos hipotensores 	<ul style="list-style-type: none"> • 6 (35.3%) • 11 (64.7 %)

Tabla 10. *Distribución de pacientes sin/con hipotensores oculares.*

De los 180 pacientes, solamente 12 pacientes (6.6%) presentaban una catarata importante que pudiera disminuir la agudeza visual por más de 3 líneas.

Ningún paciente tenía equivalente esférico $>$ -8 D de miopía o antecedente de cirugía filtrante para glaucoma.

La agudeza visual (AV) reportada de base fue de 0.76 ± 0.51 logMAR. Al año, la AV fue de 0.67 ± 0.52 logMAR.

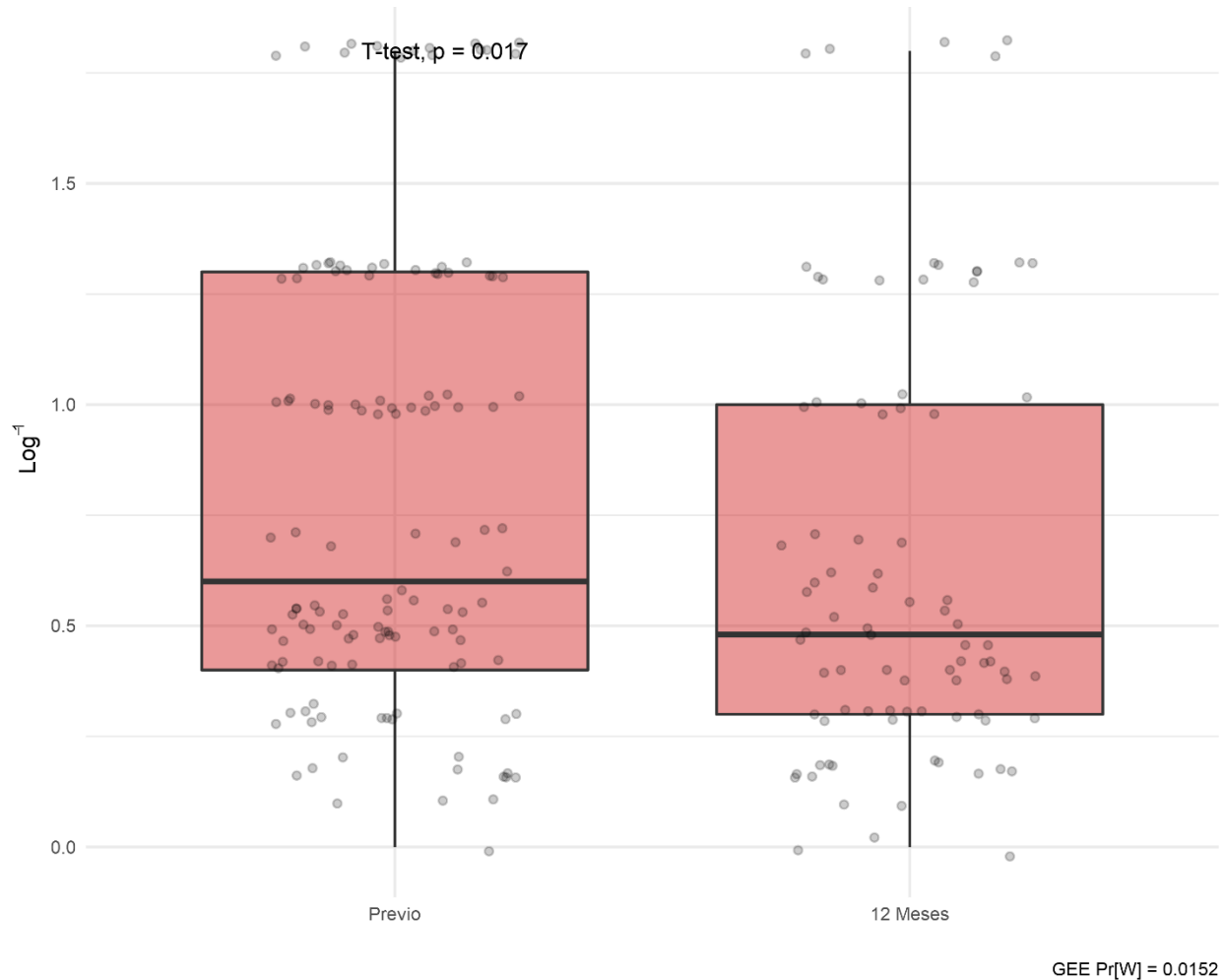


Figura 8. Cambio promedio de agudeza visual base a 12 meses de seguimiento ($p = .017$).

En total, de los 180 pacientes, se trataron 252 ojos de los cuales 72 fueron ambos ojos, 54 fueron ojos derechos y 54 fueron ojos izquierdos.

De los 126 ojos derechos tratados, 29 ojos (23%) habían tenido cirugía ocular mayor previa.

TIPO DE CIRUGIA OCULAR MAYOR PREVIA EN OJOS DERECHOS	
Ojos derechos con cirugía ocular mayor previa:	Total: 29 (23%)
<ul style="list-style-type: none"> • Facoemulsificación + LIO* • Facoemulsificación + LIO + vitrectomía posterior + endoláser • Facoemulsificación + LIO + vitrectomía posterior + endoláser + silicón • Facoemulsificación + LIO + vitrectomía anterior • Facoemulsificación + LIO + ciclodíálisis • Facoemulsificación + LIO + antiangiogénico transquirúrgico 	<ul style="list-style-type: none"> • 21 (72.4%) • 3 (10.3%) • 2 (6.9%) • 1 (3.4%) • 1 (3.4%) • 1 (3.4%)

Tabla 11. Tipo de cirugía intraocular mayor previa en ojos derechos. *LIO: lente intraocular.

De los 126 ojos izquierdos tratados, 23 ojos (18.25%) habían tenido cirugía ocular mayor previa.

TIPO DE CIRUGIA OCULAR MAYOR PREVIA EN OJOS IZQUIERDOS	
Ojos izquierdos con cirugía ocular mayor previa:	Total: 23 (18.25%)
<ul style="list-style-type: none"> • Facoemulsificación + LIO* • Facoemulsificación + LIO + vitrectomía posterior + endoláser • Facoemulsificación + LIO + vitrectomía anterior • Vitrectomía posterior • Retinopexia neumática 	<ul style="list-style-type: none"> • 17 (74%) • 3 (13%) • 1 (4.3%) • 1 (4.3%) • 1 (4.3%)

Tabla 12. Tipo de cirugía intraocular mayor previa en ojos izquierdos.

De los 252 ojos de estudio, 29 ojos (11.5%) tenían una condición ocular presente (fuera de retinopatía diabética) que pudiera alterar la agudeza visual durante el curso del estudio.

CONDICION OCULAR PRESENTE (EXCEPTUANDO RETINOPATIA DIABETICA) QUE PUDIERA ALTERAR LA AV DURANTE EL ESTUDIO	
Ojos con condición ocular:	Total: 29 (11.5%)
• Hemovítreo	• 9 (31%)
• Glaucoma neovascular	• 7 (24%)
• Retinopatía hipertensiva	• 4 (13.8%)
• CRVO	• 3 (10.3%)
• BRVO	• 1 (3.4%)
• Neovascularización coroidea	• 1 (3.4%)
• Desprendimiento de retina traccional	• 1 (3.4%)
• Cirugía con colocación de silicón	• 1 (3.4%)
• Glaucoma primario de ángulo abierto avanzado	• 1 (3.4%)
• Síndrome de Irvine-Gass	• 1 (3.4%)

Tabla 13. *Condiciones oculares encontradas (fuera de retinopatía diabética) que pudieran haber afectado la agudeza visual durante el seguimiento a 12 meses.*

De los 252 ojos de estudio, 56 ojos (22.2%) tenían una condición ocular presente en la que la pérdida de AV no mejoraría con la resolución del edema macular.

CONDICION OCULAR PRESENTE QUE IMPIDE LA MEJORIA DE LA AGUDEZA VISUAL AUN CON RESOLUCION DEL EDEMA MACULAR	
Ojos con condición ocular:	Total: 56 (22.2%)
<ul style="list-style-type: none"> • Exudados duros densos subfoveales • Membrana epiretiniana con tracción tangencial o vitreomacular • Hemovítreo • Edema macular cistoide crónico con disrupción anatómica de fotorreceptores • Atrofia foveal retiniana • Cirugía previa con colocación de silicón • Pobre perfusión macular • Fibrosis preretiniana macular • Proliferación fibrovascular • Desprendimiento de retina neurosensorial • Glaucoma primario de ángulo abierto avanzado 	<ul style="list-style-type: none"> • 20 (35.7%) • 12 (21.4%) • 9 (16%) • 4 (7.1%) • 3 (5.3%) • 3 (5.3%) • 1 (1.8%) • 1 (1.8%) • 1 (1.8%) • 1 (1.8%) • 1 (1.8%)

Tabla 14. *Condiciones oculares presentes que impedirían la mejoría de la agudeza visual aún con la resolución del EMD.*

19.7. CARACTERÍSTICAS DE AGUDEZA VISUAL Y CFT

La agudeza visual (AV) reportada de base fue de 0.76 ± 0.51 logMAR (~20/120- Snellen). Al año, la AV fue de 0.67 ± 0.52 logMAR (~20/100- Snellen, ganancia aproximada de 1 línea de visión).

En el grupo de pacientes que recibieron < 4 inyecciones de antiangiogénico, la AV promedio de base fue de 0.68 ± 0.49 logMAR (~20/100- Snellen). Al año, la AV fue de 0.64 ± 0.56 (~20/100+ Snellen, cambio clínicamente insignificante).

En el grupo de pacientes que recibieron ≥ 4 inyecciones de antiangiogénico, la AV promedio de base fue de 0.81 ± 0.51 (~20/120 Snellen). Al año, la AV fue de 0.69 ± 0.50 (~20/100 Snellen, ganancia aproximada de 1 línea de visión).

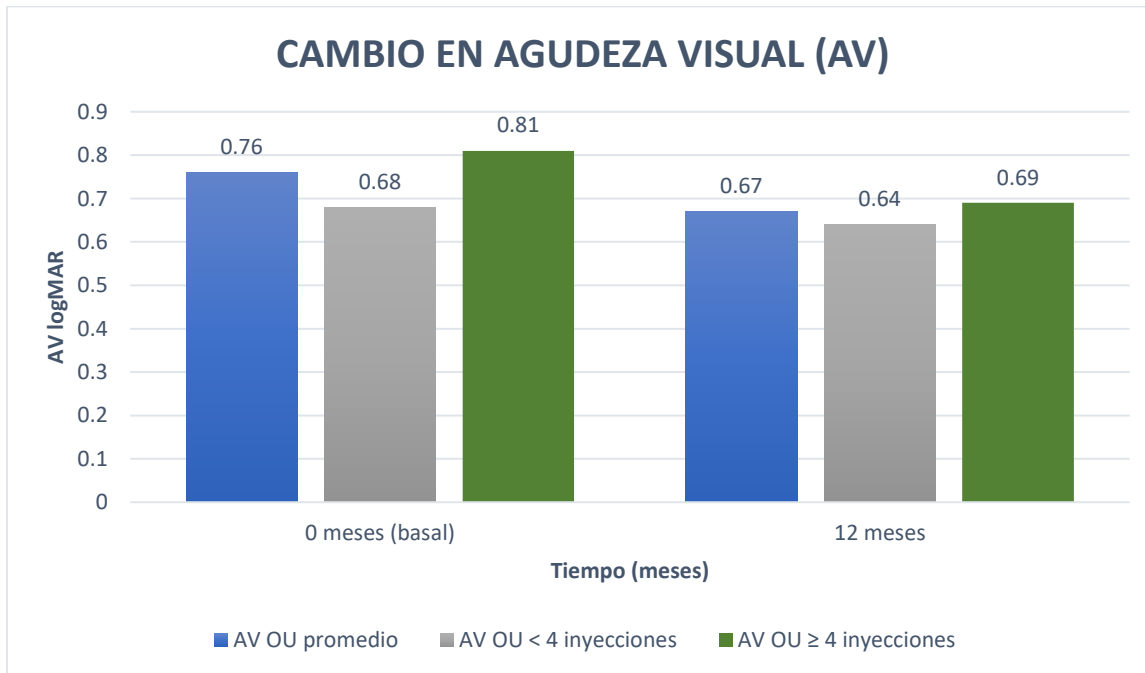


Figura 9. Cambio en agudeza visual promedio a los 12 meses en subgrupos (cambio promedio, cambio promedio en pacientes con < 4 inyecciones, cambio promedio de pacientes con ≥ 4 inyecciones). *Eliminando pacientes con seguimiento incompleto.

Por otro lado, el grosor foveal central (CFT) reportado de base fue de $376.87 \pm 145.17 \mu\text{m}$. Al año, el CFT reportado fue de $292.65 \pm 114.76 \mu\text{m}$ (disminución de CFT 22.35%).

En el grupo de pacientes que recibieron < 4 inyecciones de antiangiogénico, el CFT promedio de base fue de $360.37 \pm 155.6 \mu\text{m}$. Al año, el CFT fue de $265.97 \pm 87.31 \mu\text{m}$ (disminución de CFT 26.2 %).

En el grupo de pacientes que recibieron ≥ 4 inyecciones de antiangiogénico, el CFT promedio de base fue de $384.35 \pm 140.63 \mu\text{m}$. Al año, el CFT promedio fue de $304.75 \pm 123.8 \mu\text{m}$ (disminución de CFT 20.71 %).

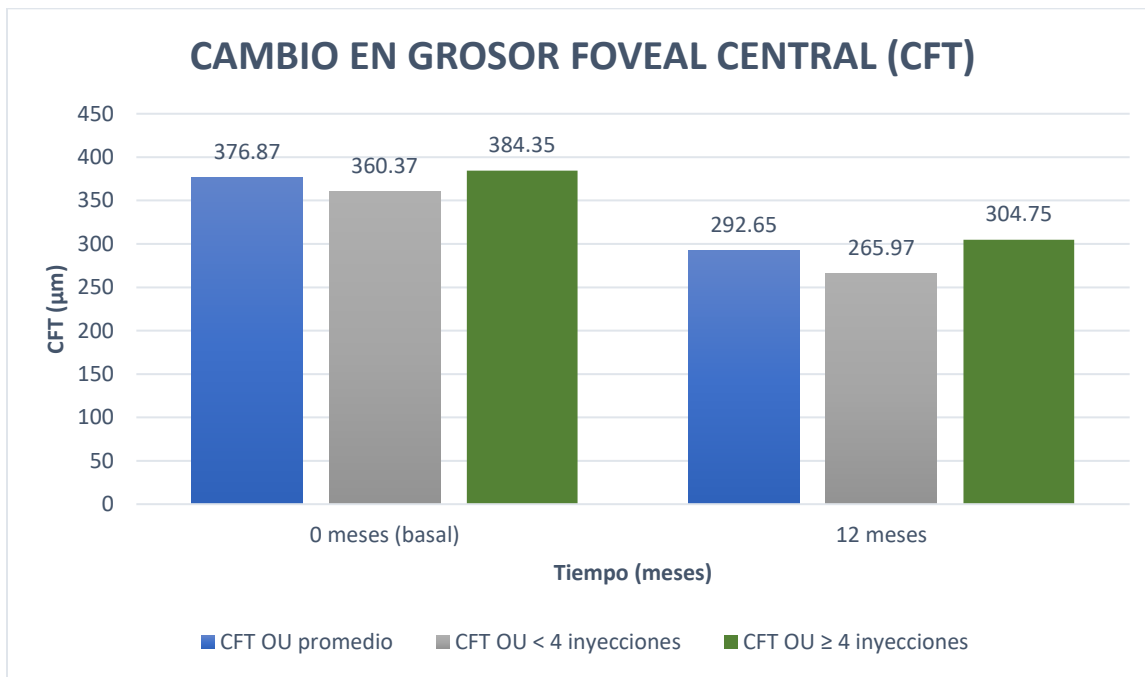


Figura 10. Cambio en CFT promedio a los 12 meses en subgrupos (cambio promedio, cambio promedio en pacientes con < 4 inyecciones, cambio promedio de pacientes con ≥ 4 inyecciones). *Eliminando pacientes con seguimiento incompleto.

20.0 DISCUSION

El presente estudio se realizó para investigar las características oculares basales y demográficas de los pacientes con edema macular diabético (EMD) que reciben tratamiento con antiangiogénico en la “vida real” de nuestra clínica. Es interesante notar que, de apegarse a los criterios de inclusión y exclusión de los estudios clave en EMD (ej. RISE/RIDE, protocolo I), únicamente 60 pacientes (33.3%) de este estudio hubiesen sido candidatos para participar en uno de los RTC. La distribución de pacientes que no cumplirían con los criterios de inclusión y exclusión se establece en la siguiente tabla:

CRITERIOS NO ALCANZADOS EN PACIENTES CON EMD	
<ul style="list-style-type: none"> • Cifras de PA* > 180/110 • HbA1C > 12% • AVMC >20/320 o < 20/32 <ul style="list-style-type: none"> ○ AVMC < 20/32 ○ AVMC > 20/320 • CFT < 250 m por OCT macular • Previa cirugía vitreoretiniana en ojo de estudio • Pacientes en tratamiento con hipotensores oculares por glaucoma o hipertensión ocular 	<ul style="list-style-type: none"> • 27 (15%) • 1 (0.5%) • 39 (21.6%) <ul style="list-style-type: none"> ○ 7 (17.9%) ○ 32 (82%) • 40 (22.2%) • 12 (6.6%) • 17 (9.4%)

Tabla 15. Criterios de inclusión y exclusión en los estudios controlados (RCT) no alcanzados por los pacientes del presente estudio. *PA: presión arterial

Existen diferencias étnicas en cuanto al riesgo del desarrollo de CSME. En un estudio comparativo entre grupos étnicos, se demostró que los hispanos y afro-americanos tenían un mayor riesgo de CSME. Asimismo, un meta-análisis realizado por el grupo de Investigación de la Prevalencia de

Enfermedades Oculares reveló una mayor prevalencia de EMD en las poblaciones de minoría étnica comparadas a los blancos no hispanos.²⁹

El estudio prospectivo Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT), encontró que el CSME era más prevalente en los hispanos y afroamericanos (18% y 15.6% respectivamente) que en los blancos no hispanos (6.3%). Asimismo, la prevalencia de CSME estaba asociada con la etnicidad (hispanos blancos vs blancos no hispanos OR 2.3), la presión arterial diastólica (1.13 por cada 5 mmHg), la presencia de amputaciones y la severidad de la retinopatía diabética.³⁰

En el estudio Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR), se encontró que la presión diastólica en el rango del cuarto cuartil estaba asociada con un aumento del 210% de riesgo a 4 años en desarrollar edema macular comparado al rango del primer cuartil en aquellos que tenían diabetes mellitus de inicio en la edad media. Asimismo, en el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS), se encontró que los pacientes en el rango del tercil superior (PA sistólica > 140 mmHg) tenían 2.8 veces mayor riesgo de desarrollar RD que los pacientes en el rango del tercil inferior (PA sistólica <125 mmHg).³¹ El promedio de presión arterial fue de 151.86 ±23.96 mmHg sistólica y 77.22 ±11.75 mmHg diastólica en los pacientes en este estudio. Es muy importante que haya un buen control de la presión arterial ya que ayuda a aminorar el deterioro visual a través de la reducción del edema macular y menor riesgo de progresión de la severidad de la retinopatía. La hipótesis detrás del mecanismo sobre como la presión arterial aumenta el riesgo de edema macular es que, al haber un mayor flujo sanguíneo, hay un daño de las células endoteliales capilares retinianas en las que ya existe un daño por la retinopatía.

En nuestro estudio, el 87% (158 pacientes) de pacientes presentaban CIDME, lo que indica que el tratamiento con antiangiogénico fue adecuadamente indicado en la mayoría de los casos.

A pesar de que las inyecciones seriadas de antiangiogénicos son la terapia de primera línea para el EMD, algunos pacientes no responden o responden de manera incompleta al tratamiento. En este estudio se encontró que del 45% (81 pacientes) de pacientes que completaron el seguimiento al año, el 49% (40 pacientes) de los pacientes tenían EMD persistente a los 12 meses a pesar del tratamiento con antiangiogénico (pacientes que recibieron al menos 4 inyecciones mensuales).

En los estudios de RISE y RIDE, se encontró que en el 20-25% de pacientes tenían un engrosamiento macular persistente. Un análisis secundario del protocolo T del DRCR.net, comparando aflibercept, bevacizumab y ranibizumab para CIDME, encontró EMD persistente a las 24 semanas en el 31.6%, 65.6% y 41.5% de los ojos tratados, respectivamente. Se encontraron resultados parecidos en el análisis secundario del protocolo I del DRCR.net.¹

En los pacientes del presente estudio que recibieron tratamiento, 22.2% presentaban factores oculares por los que probablemente no mejoraría la AV aún y cuando el edema macular se hubiera resuelto, el factor más frecuente siendo la presencia de exudados duros subfoveales por el edema macular crónico del paciente.

No se han reportado mejores resultados clínicos en cuanto a la agudeza visual y el grosor retiniano por OCT macular que aquellos reportados en los estudios de RISE y RIDE utilizando un régimen de inyecciones mensuales. Sin embargo, los estudios de RESOLVE y RESTORE, así como los protocolos I y T del DRCR.net han demostrado que se pueden obtener resultados similares con inyecciones mensuales por 3-4 meses seguido por tratamiento *pro re nata* guiado por OCT y

agudeza visual. Este régimen disminuye el número de inyecciones requeridas para producir un resultado visual aceptable. ^{1,32}

En el estudio realizado, se encontró que 95 (52.7%) pacientes recibieron 3 o menos inyecciones dentro de los 6 meses a partir de la primera inyección recibida. Esto quiere decir que 1 de cada 2 pacientes tratados recibieron un tratamiento subestándar según los protocolos establecidos por los RCT. Esto se asemeja al número de inyecciones reportado en un estudio realizado por Kiss y colaboradores ³³ en el que realizaron un análisis retrospectivo de reclamos al seguro en 2,733 pacientes con EMD de reciente diagnóstico entre el 2008 y 2010. El promedio anual de inyecciones con bevacizumab fue de 2.2, 2.5 y 3.6 para los años de 2008, 2009 y 2010 respectivamente. En otro estudio retrospectivo en el que se analizaron 121 ojos de 110 pacientes con diagnóstico reciente de EMD y que recibieron antiangiogénico IVT entre el 2007 y 2012 en la base de datos del Sistema de Salud Geisinger, reportaron un promedio de 3.1 ± 2.4 inyecciones por ojo en el primer año de tratamiento. El cambio promedio de AVMC fue de 4.7 ± 12.3 letras aproximadas en ETDRS (calculadas de la AV por Snellen). ²⁸

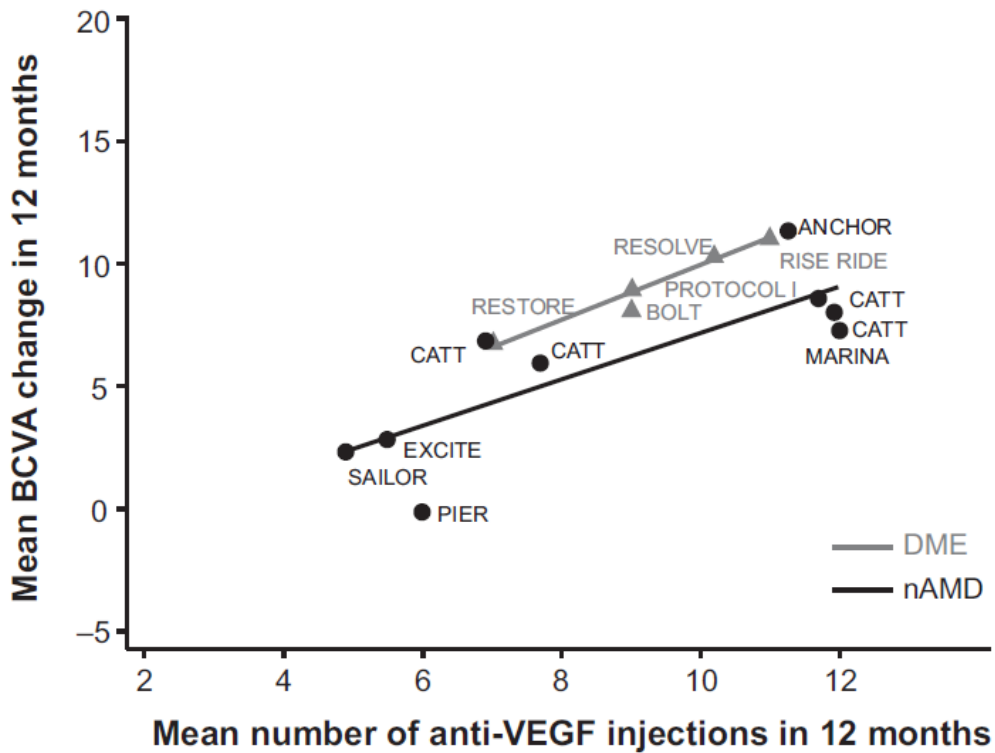


Figura 11. Correlaciones entre el número de inyecciones de bevacizumab y ranibizumab con el promedio de ganancia de letras de ETDRS a los 12 meses en los RCT clave fase II y fase III de EMD y DMRE húmeda.³³

En la **figura 11**, se observa la correlación entre el número de inyecciones de antiangiogénico y el promedio de ganancia en letras del ETDRS a los 12 meses de seguimiento para los distintos estudios clave para EMD y degeneración macular relacionada a la edad húmeda. Se puede observar que en el protocolo I hubo una ganancia de aproximadamente 9 letras del ETDRS con 9 inyecciones en promedio, mientras que en los protocolos RISE/RIDE hubo una ganancia de aproximadamente 11 letras del ETDRS con 11 inyecciones en promedio.

Los protocolos del DRCR definen como mejoría, después del tratamiento, a un aumento > 5 letras del ETDRS (equivalente Snellen de 1 línea aproximadamente) o una disminución en el CFT $> 10\%$. Por el contrario, una pérdida de ≥ 5 letras del ETDRS o un aumento del CFT $\geq 10\%$ se define como empeoramiento.³⁴

En este estudio, hubo una mayor ganancia de visión en los pacientes que recibieron ≥ 4 inyecciones de antiangiogénico (+5 letras vs 0 letras) comparado al grupo de pacientes que recibieron < 4 inyecciones. En cuanto al CFT, no hubo mucha diferencia en la mejoría del mismo entre los grupos, los pacientes que recibieron ≥ 4 inyecciones de antiangiogénico tuvieron una disminución del CFT de aproximadamente 20.71% vs 26.2%, comparado al grupo de pacientes que recibieron < 4 inyecciones.

En los últimos resultados de seguimiento al año y a los dos años del protocolo T del DRCR.net, se demostró que si la respuesta inicial a los antiangiogénicos era buena a los 3 meses, la agudeza visual final sería buena.⁴

A mayor número de inyecciones de antiangiogénicos en los primeros 12 meses, después del diagnóstico de EMD, se producen mejores resultados visuales, lo que vuelve a recalcar los resultados inferiores de la vida real vs los resultados obtenidos en los RCT.

En el estudio presente, 68 pacientes (37.7%) se perdieron al año de seguimiento y 27 pacientes (15%) no tenían estudio de control (OCT macular) al año de seguimiento.

En el estudio de Gao y colaboradores³⁵, encontraron que las etnias que se relacionaban con pérdida al seguimiento incluían hispanos, indios americanos, nativos de las islas pacíficas y otras razas no especificadas comparados a la etnia caucásica. Otros factores incluían aquellos con un ingreso bruto de \$50,000 a \$75,000 USD (vs pacientes con ingresos $> \$75,000$ USD). En un análisis de un

subgrupo, se encontró también que había una asociación significativa entre mayor disminución de visión basal con mayor pérdida al seguimiento.

La mayor parte de los pacientes en este estudio son personas de la tercera edad y usualmente dependen de sus hijos o familiares jóvenes cercanos para acudir al centro. Los costos económicos de perder un día de trabajo, no solo para el paciente sino para el familiar o persona que lo acompaña, son mayores que los aparentes beneficios de acudir a las múltiples visitas de seguimiento.

Asimismo, al ser pacientes de la tercera edad, tienen otras comorbilidades como hipertensión arterial (en el 67% de los pacientes del estudio) e insuficiencia renal (en el 10% de los pacientes del estudio), entre otras, que pueden tener mayor relevancia en el cuidado médico del paciente.^{33,36,37} En el caso de los pacientes más jóvenes, la retinopatía diabética suele tener un curso más rápido y agresivo cuando existe descontrol glicémico. En un estudio por Wallick y colaboradores³⁸, tanto los pacientes más jóvenes como pacientes de la tercera edad con EMD presentaban tasas más altas de comorbilidades y pérdida de tiempo de trabajo/personal comparados a pacientes diabéticos sin EMD. De esta forma, los pacientes pueden ir relegando la visión a un segundo plano y buscan la atención médica sólo cuando la agudeza visual está muy deteriorada lo que predispone a que obtengan resultados menos satisfactorios/efectivos aún y cuando después se apeguen al tratamiento establecido por los RCT.

Por último, cabe resaltar que el salario mínimo en México en el 2017 (para un salario mínimo general) era de \$80.04 pesos diarios.³⁹ El costo total promedio de un “tratamiento inicial completo” de un solo ojo (es decir una serie de 4 inyecciones mensuales con antiangiogénico) para un paciente en el 2017 en el centro era de aproximadamente \$3,670 M.N. (incluyendo 3 visitas de consulta, 4

inyecciones de bevacizumab, 1 OCT macular de base y 1 OCT de control al terminar la primera serie de 4 inyecciones). Esto representaba aproximadamente 46 salarios mínimos equivalentes a 1 mes y medio de trabajo del paciente.

21.0 CONCLUSIONES:

En conclusión, de apegarse a los criterios de inclusión y exclusión de características basales de los pacientes de los estudios clave en EMD (ej. RISE/RIDE, protocolo I), únicamente 60 pacientes (33.3%) de este estudio hubiesen sido candidatos para participar en uno de los RTC.

Asimismo, las ganancias visuales y número de inyecciones reportadas fueron inferiores a aquellas obtenidas en el tratamiento de EMD en los RCT. En condiciones del “mundo real”, las ganancias inferiores de agudeza visual están asociadas con inyecciones intravítreas menos frecuentes.^{28,33,36}

Hay muchos factores que podrían explicar estos resultados inferiores de la “vida real”. En los estudios RCT, los pacientes son preseleccionados de aquellos que manifiestan el compromiso de cumplir con las visitas de estudio establecidas y frecuentemente se les provee de subsidios para el transporte necesario al centro de estudio. Asimismo, los costos del tratamiento y pruebas/estudios se realizan por cuenta del centro de estudio.^{28,33,36} Esto contrasta con la vida real, en la que los pacientes, especialmente aquellos que tienen recursos económicos limitados (como en el centro donde se llevó al cabo el estudio), no siempre tienen la forma de realizarse los estudios necesarios ni de transportarse al centro para su atención óptima, mucho menos de poder pagar el costo de un tratamiento completo, que en este caso son idealmente 8-9 inyecciones promedio en el primer año de tratamiento.

Otros factores que podrían contribuir a las diferencias de resultados son el que no se realizan refracciones en todas las visitas de seguimiento de los pacientes y, según el clínico, puede haber variación en el régimen de tratamiento escogido o combinaciones con otros tratamientos (esteroides, laser focal).

Antes de comenzar una terapia para EMD, es importante comunicarle al paciente que el control de los factores sistémicos, como el nivel glicémico y la presión arterial, es la base del tratamiento a largo plazo. Es importante recalcar que la visión muy probablemente se siga deteriorando sin tratamiento y entre más tiempo pase sin tratamiento, menos probabilidad de que responda a la terapia por el daño crónico anatómico. Se debe concientizar al paciente que probablemente se requieran de varias inyecciones en los primeros 2 años de tratamiento (en promedio 8-9 inyecciones en el primer año y 3-4 inyecciones en el segundo año) y que el tratamiento interrumpido no podrá ayudar a predecir la agudeza visual final ni ayudará a saber si hay buena respuesta al tratamiento.

Dentro de las fortalezas de este estudio incluye que se realizó con criterios de inclusión generales que pudieran abarcar pacientes que usualmente son excluidos de los RCT, se incluyeron también aquellos pacientes que no tuvieron el seguimiento completo al año lo que permite tener una idea más real acerca del apego al tratamiento en la realidad y que todos los pacientes incluidos fueron diabéticos con diabetes mellitus tipo 2 tratados con un solo tipo de antiangiogénico (bevacizumab). Dentro de las limitaciones de este estudio se encuentra el número pequeño de pacientes, el carácter retrospectivo que impidió poder obtener todos los datos necesarios en cada paciente, el que no se realizó una refracción en cada visita para determinar la AVMC y el análisis de tan solo dos puntos en el tiempo para la agudeza visual y el grosor foveal central por OCT (base y a los 12 meses).

Se requiere de investigación adicional con un mayor número de pacientes para poder confirmar los hallazgos de este estudio, así como realizar un seguimiento más largo con mayor número de puntos corte de referencia.

Sobra decir que el tratamiento ideal para EMD es económicamente prohibitivo para una gran parte de la población mexicana y representa un problema de salud que irá incrementando en la siguiente década con la actual epidemia mundial de diabetes.

22.0 BIBLIOGRAFÍA

1. Browning DJ, Stewart MW, Lee C. (2018) Diabetic macular edema Evidence-based management. *Indian J Ophthalmol*, 66(12),1736–1750
2. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA.(2009) Diabetic Macular Edema Pathogenesis and Treatment. *Surv Ophthalmol*, 54(1),1-32.
3. Relhan N, Flynn HW Jr.(2017) The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study historical review and relevance to today’s management of diabetic macular edema. *Curr Opin Ophthalmol*; 28(3):205-212.
4. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, et al.(2016) Diabetic Macular Edema Pathophysiology vasogenic versus inflammatory. *J Diabetes Res*, 2016,2156273
5. Simo R, Villarroel M, Corraliza L, Hernandez C, Garcia-Ramirez M. (2009) The Retinal Pigment Epithelium: Something More than a Constituent of the Blood-Retinal Barrier— Implications for the Pathogenesis of Diabetic Retinopathy. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*,2010,1-15
6. Kendall JM. (2013) Designing a research project randomised controlled trials and their principles. *Emergency Medicine Journal*,20(2)
7. Hallman DM, Huber JC, Gonzalez VH, Klein BE, Klein R, Hanis CL.(2005) Familial aggregation of severity of diabetic retinopathy in Mexican Americans from Starr County, Texas. *Diabetes Care*, 28(5),1163-8.
8. Ziemssen F, Feltgen N et al.(2017) Demographics of patients receiving intravitreal anti-VEGF treatment in real-world practice healthcare research data versus randomized controlled trials. *BMC Ophthalmology*; 17(7):1-20.
9. American Diabetes Association. (2014) Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*, 37(Suppl 1), S81-S90.
10. American Diabetes Association.(2018) Classification and Diagnosis of Diabetes Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care*, 41(Suppl 1),S8-S16.
11. International Expert Committee.(2009) International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care*, 32(7),1327–1334.
12. Kempen JH, O’Colmain BJ, Leske MC, Haffner SM, Klein R, Moss SE, Taylor HR, Hamman RF.(2004) The prevalence of diabetic retinopathy among adults in the United States. *Arch Ophthalmol*, 122,552–563.
13. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F et al.(2017) Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*, 237,185-222

14. Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy.(2011) *Prog Retin Eye Res*, 30(5),343–358.
15. Wu L, Fernandez-Loaiza P, Sauma J, Hernandez-Bogantes E, Masis M. (2013) Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *World J Diabetes*, 4(6),290-94
16. American Academy of Ophthalmology Retina-Vitreous Panel. (2014) Preferred Practice Pattern® Guidelines. *Diabetic Retinopathy*. San Francisco, CA: American Academy of Ophthalmology
17. Bressler SB, Edwards AR, Chalam KV, Bressler NM et al.(2014) Reproducibility of spectral-domain optical coherence tomography retinal thickness measurements and conversion to equivalent time-domain metrics in diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol*, 132(9),1113-22
18. Bressler SB, Edwards AR, Andreoli CM, Edwards PA et al. (2015) Reproducibility of Optovue RTVue Optical Coherence Tomography Retinal Thickness Measurements and Conversion To Equivalent Zeiss Stratus Metrics in Diabetic Macular Edema. *Transl Vis Sci Technol* 2015,4(1),5
19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group.(1985) Photocoagulation for diabetic macular edema. Early treatment diabetic retinopathy study report number 1. *Arch Ophthalmol*, 103,1796–806
20. Jusufbegovic D, Mugavin MO, Schaal S.(2015) Changing Trends in the Management of Diabetic Macular Edema at a Single Institution Over the Past Decade. *Retina*, 35,929-934
21. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, Beck RW et al.(2010) Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*, 117(6),1064-1077
22. Kim LA, D’Amore PA.(2012) A brief history of anti-VEGF for the treatment of ocular angiogenesis. *AJP*; 181(2):376-379.
23. Bressler SB, Glassman A, Almkhatar T, Bressler N et al.(2016) Five-Year Outcomes of Ranibizumab With Prompt or Deferred Laser Versus Laser or Triamcinolone Plus Deferred Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *Am J Ophthalmol*, 164, 57–68
24. Nguyen QD, Brown DM et al.(2012) Ranibizumab for diabetic macular edema results from 2 phase III randomized trials RISE and RIDE. *Ophthalmology*, 119(4),789-801.
25. Brown DM, Schmidt-Erfurth U et al.(2015) Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema 100 week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology*, 122(10),2044-2052.
26. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network.(2015) Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *N Engl J Med*, 372(13), 1193–1203

27. Mehta H, Tufail A, Daien V, Lee AY et al.(2018) Real-world outcomes in patients with neovascular age-related macular degeneration treated with intravitreal vascular endothelial growth factor inhibitors. *Prog Retin Eye Res*, 65,127-146
28. Holekamp NM, Campbell J et al. (2018) Vision Outcomes Following Anti-Vascular Growth Factor Treatment of Diabetic Macular Edema in Clinical Practice. *Am J Ophthalmol*,191,83–91
29. Sivaprasad S, Gupta B, Crosby-Nwaobi R, Evans J. (2012) Prevalence of Diabetic Retinopathy in Various Ethnic Groups a Worldwide Perspective. *Surv Ophthalmol*, 57(4):347-70
30. Emanuele N, Moritz T, Klein R, Davis MD et al. (2009) Ethnicity, race, and clinically significant macular edema in the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT). *Diabetes Res Clin Pract*, 86(2):104-10
31. Klein R, Klein BEK. (2002) Blood pressure control and diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*, 86(4), 365–367
32. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO et al. (2011) The RESTORE study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*,118,615–25
33. Kiss S, Liu Y, Brown J, Holekamp NM, Almony A, Campbell J et al.(2014) Clinical utilization of anti-vascular endothelial growth-factor agents and patient monitoring in retinal vein occlusion and diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol*,8,1611–21
34. Mukkamala L, Bhagat N, Zarbin M. (2017) Practical Lessons from Protocol T for the Management of Diabetic Macular Edema. *Dev Ophthalmol*, 60:109-12
35. Gao X, Obeid A, Aderman CM et al.(2019) Loss to Follow-up After Intravitreal Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Injections in Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmol Retina*, 3(3),230-236.
36. Patrao NV, Antao S, Egan C, Omar A, Hamilton R, Hykin PG et al.(2016) Real-world outcomes of ranibizumab treatment for diabetic macular edema in a United Kingdom National Health Service setting. *Am J Ophthalmol*,172,51–7
37. Smiddy RA, Smiddy WE. (2014) Nonmedical costs and implications for patients seeking vitreoretinal care. *Retina*,34,1882-7
38. Wallick CJ, Hansen RN, Campbell J, Kiss S, Kowalski JW, Sullivan SD et al. (2015) Comorbidity and health care resource use among commercially insured non-elderly patients with diabetic macular edema. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*,46,744–51.
39. (2019) Tabla de Salarios Mínimos Generales y Profesionales por Areas Geográficas. Recuperado el 10 de Septiembre del 2019 de <https://www.gob.mx/conasami/documentos/tabla-de-salarios-minimos-generales-y-profesionales-por-areas-geograficas>.

40. Prado-Serrano A, Guido-Jimenez MA, Camas-Benitez JT. (2009) Prevalencia de retinopatía diabética en población mexicana. *Rev Mex Oftalmol*, 83(5), 261-266

23.0 ANEXOS

Tabla de datos de variables recolectadas

Número asignado
Edad
Género
Tabaquismo
Tipo de DM
duración DM
HbA1C (al dx, tomar 2)
previos TIA/CVA
previa enf renal
Previa enf hepática
HTN
PA (medida)
Peso
Estatura (m)
BMI (kg/m ²)
Meds DM (orales, insulina, combinados)
Edad al Dx (indicación 1 para inyección)
Tiempo transcurrido desde Dx (DME) hasta 1er tx:
Fecha de Dx
Fecha de 1 inyección
Tiempo total (días)
INYECCIONES de base hasta 1 año
Si hay +1 indicación para inyección, especificar:
*primaria
*secundaria(s)
* ojo derecho
* ojo izquierdo
*ambos
Snellen al Dx
Snellen al año
CFT (SD) promedio de base
CFT (SD) promedio al año
OCT volumen retiniano (mediana)
OCT anomalía quística *cuestionable
OCT anomalía quística *definitiva

OCT fluido subretiniano presente: *cuestionable
OCT fluido subretiniano presente: *definitivo
presencia de DME:
DME involucra el centro
DME no involucra el centro
Perfusión retiniana: *perfundida
Perfusión retiniana: *no perfundida
Perfusión retiniana: *no se puede valorar
Retinopatía diabética: tipo y severidad (grado)
rubeosis iridis (si/no):
*inicial
*final
Si hay RDP, presencia de NVD/NVE
Tx previo para DME:
*Cualquiera
*laser focal/grid
*esteroides
*Vitrectomía
*Otros
Laser PRP previo
hx de cirugía ocular mayor (vitrectomía, banda, catarata, cualquier cirugía intraocular)
Tx previo con anti-VEGF (numero)
Tx previo con anti-VEGF para DME
Estatus cristalino: fáquico, pseudo, afaquia
PIO (mediana)
Actualmente con meds para glaucoma, HTN ocular
Alergia conocida a antiangiogénico, fluoresceína
Catarata importante en la que esté disminuyendo la AV por + 3 líneas

Condición ocular presente (fuera de RD) que, según el investigador, pueda alterar la AV durante el curso del estudio (ej. oclusión de vena o arteria retiniana, uveítis u otra enfermedad inflamatoria ocular, glaucoma neovascular, etc.)
DRT que involucra la mácula
Tracción vitreomacular
Fibrosis preretiniana que involucre la mácula
Equivalente esférico > -8D de miopía
Hx de cirugía filtrante para glaucoma
Condición ocular presente en la que la pérdida de AV no mejoraría con la resolución del edema macular (ej. atrofia foveal, anormalidades pigmentarias, exudados densos subfoveales, otras condiciones no retinianas)