



UNIVERSIDAD IBEROAMERICANA

Facultad de Ciencias de la Salud

Escuela de Medicina

Proyecto final para optar por el título de:

**ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGÍA**

**Cambios en el Grosor de la capa de fibras nerviosa de la retina tras la administración intravítrea de bevacizumab en pacientes diagnosticados con edema macular diabético vistos por el departamento de oftalmología del Instituto Nacional de Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN), durante el periodo enero 2020 - diciembre 2022.**

**Sustentante:**

Dra. Remyi Isabel Duran Goris

Matrícula 191121

Asesores

Dr. Luis E. Melo (Asesor clínico)

Dr. Ángel S. Campusano M. (Asesor metodológico)

Los conceptos expuestos en la presente investigación son de la exclusiva responsabilidad de la sustentante de la misma.

Junio 2023

Santo Domingo, Distrito Nacional

## CONTENIDO

Agradecimiento.....	ii
Dedicatorias.....	iii
Resumen.....	iv
Abstract .....	v
Introducción.....	1
<b>CAPÍTULO 1: EL PROBLEMA.</b>	
1.1. Planteamiento del problema.....	4
1.2. Preguntas de investigación.....	6
1.3. Objetivos.....	7
1.3.1. Objetivo general .....	7
1.3.2. Objetivos específicos .....	7
1.4. Justificación .....	8
<b>CAPITULO 2: MARCO TEÓRICO.</b>	
2.1. Antecedentes.....	10
2.2. Marco conceptual .....	13
2.2.1. Edema macular diabético.....	13
2.2.1.1. Definición de EDM .....	13
2.2.1.2. Fisiopatología del edema macular diabético .....	14
2.2.1.3. Tomografía de coherencia óptica en el EMD .....	15
2.2.1.4. Tratamiento para el EMD .....	17
2.2.1.4.1. Láser macular .....	17
2.2.1.4.2. Corticosteroides intravítreos.....	17
2.2.1.4.3. Vitrectomía .....	18
2.2.1.4.4. Anti-angiogénicos.....	19
2.2.2. Retinopatíadiabética.....	19
2.2.2.1. Definición de retinopatía diabética.....	19
2.2.2.2. Epidemiología de RPD .....	20
2.2.2.3. Fisiopatología .....	22
2.2.2.4. Clasificación.....	23
2.2.2.5. Factores de riesgo .....	23

2.2.2.6. Manifestaciones clínicas.....	23
2.2.2.7. Retinopatía diabética no proliferativa .....	24
2.2.2.8. Retinopatía diabética proliferativa .....	25
2.2.3. Bevacizumab .....	25
2.2.3.1. Definición.....	25
2.2.3.2. Mecanismo de acción.....	26
2.2.3.3. Farmacocinética.....	26
2.2.3.4. Toxicidad.....	29
2.2.3.5. Reacciones adversas .....	29
2.3. Contextualizaciones .....	30
2.3.1. Reseña sector .....	30
2.3.2. Reseña institucional .....	30
2.3.3. Aspectos sociales .....	30
<b>CAPITULO 3. DISEÑO METODOLÓGICO</b>	
3.1 Tipo de estudio .....	33
3.2. Variables y su Operacionalización .....	33
3.3. Métodos y técnicas .....	34
3.4. Instrumento de recolección de datos .....	35
3.5. Selección de la población y muestra .....	35
3.5.1. Población .....	35
3.5.2. Muestra .....	35
3.5.3. Criterios.....	36
3.5.3.1. Criterios inclusión .....	36
3.5.3.2. Criterios exclusión.....	36
3.6. Procedimientos para el procesamiento y análisis de datos .....	36
3.7. Consideraciones éticas .....	37
<b>CAPITULO 4: RESULTADOS</b>	
4.1. Resultados .....	38
<b>CAPÍTULO 5: DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS</b>	
5.1. Análisis de los resultados.....	54
	56

## **CAPITULO 6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

6.1. Conclusiones.....	59
6.2. Recomendaciones .....	60
Referencias bibliográficas.....	61
Anexos .....	67
Anexo #1. Cronograma .....	68
Anexo #2. Costos y Recursos .....	69
Anexo #3: Instrumento de recolección de datos .....	70
Anexo #4. Tablas.....	71
Anexo #5. Mapa .....	76
Anexo #6. Carta de aprobación de recolección de datos .....	77
Anexo #7. Certificación en ética de investigación.....	78
Anexo #8. Aprobación de aplicación para proyecto de investigación.....	79

## **AGRADECIMIENTOS.**

Eternamente agradecida de Dios porque fue quien me dio la oportunidad de estar aquí en este nivel de mi vida, sin el nada es posible.

A mi raíz, soporte y motor para hacer todo en la vida, mi madre María Goris, quien siempre me apoya y ayuda incondicionalmente en cada paso que doy.

A mis **amigas**, que me regalo el INDEN, las cuales se convirtieron en mis hermanas; Ashley Pérez, Stefy Pérez y Andrea Cifuentes, sin ellas mi trayecto de cuatro años no iba a ser igual, que bueno conocerlas y saber que puedo contar siempre con cada una de ustedes. Gracias por el soporte y sobre todo por el apoyo incondicional.

A cada uno mis médicos adjunto (MA), los cuales aportaron en mis conocimientos y mi formación continua durante mi trayectoria en el INDEN, gracias a cada uno de ustedes.

Agradezco al personal del hospital, de manera especial a Nelly, a la Licenciada Peña y a Yamilka (Samira), porque siempre estaban dispuestas a ayudarme con muchos deseos.

Al INDEN por abrirme las puertas de su institución y contribuir en formar la oftalmóloga en la que hoy me convertí.

A mis asesores, al Doctor Ángel campusano y al Doctor Luis Melo, quienes me estuvieron guiando, Gracias.

Dra. Remyi I. Duran G.

## **DEDICATORIAS**

A mi abuela, **Melania Paulino Cordero**, un ser muy bonito y con mucho significado para mí, quien velo siempre por mi bienestar, sé que estarías inmensamente feliz por este paso tan importante para mí, te amo.

A cada uno de mis pacientes, a los que atendí con mucha dedicación, amor y mucho placer de ayudar, fueron pieza necesaria e indispensables para mi formación.

Dra. Remyi I. Duran G.

## RESUMEN

El edema macular diabético es la principal causa de ceguera en la población diabética; es un engrosamiento de la retina en el área macular provocado por la extravasación de líquido al espacio extravascular por daño a nivel de la barrera hematorretiniana. El factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), en esta patología, induce a un incremento de la permeabilidad vascular. Se ha demostrado que el VEGF tiene propiedades neurotróficas y neuroprotectoras, y sus efectos neuroprotectores son a través de la inhibición de la apoptosis y por la estimulación de la neurogénesis, por lo que las terapias anti VEGF, pueden afectar estas propiedades. **Objetivo:** Determinar los cambios en el Grosor de la capa de fibras nerviosa (CFN) de la retina tras la administración intravítrea de bevacizumab en pacientes diagnosticados con edema macular diabético vistos por el departamento de oftalmología del Instituto Nacional de Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN), durante el periodo enero 2020 - diciembre 2022. **Material y Métodos:** se tomaron los expedientes de los pacientes sometidos a inyecciones intravítreas con bevacizumab, de los cuales se evaluaron las tomografías de coherencia óptica (OCT) antes del ciclo de inyecciones intravítreas y se compararon con los OCT realizados un mes después de haber finalizado el ciclo de terapia intravítrea. **Discusión:** la media de grosor de la CFN antes del tratamiento fue de 97 micras y luego del tratamiento fue de 92 micras, así mismo se evidencio una disminución a nivel de la capa de células ganglionares con un grosor pretratamiento de 84 micras y postratamiento de 72 micras. **Conclusión:** se evidencia una disminución tanto de la capa de células ganglionares como de la capa de fibras nerviosas de la retina, utilizando la media de la población general.

**Palabras clave:** capa de células ganglionares, capa de fibras nerviosa, VEGF, inyección intravítrea, bevacizumab, edema macular diabético.

## ABSTRACT

Diabetic macular edema is the leading cause of blindness in the diabetic population; It is a thickening of the retina in the macular area caused by fluid extravasation into the extravascular space due to damage to the blood-retinal barrier. The vascular endothelial growth factor (VEGF), in this pathology, induces an increase in vascular permeability. VEGF has been shown to have neurotrophic and neuroprotective properties, and its neuroprotective effects are through inhibition of apoptosis and stimulation of neurogenesis, so anti-VEGF therapies can affect these properties. **Objective:** To determine the changes in the thickness of the retinal nerve fiber layer (RNFL) after intravitreal administration of bevacizumab in patients diagnosed with diabetic macular edema seen by the ophthalmology department of the National Institute of Diabetology, Endocrinology and Nutrition (INDEN), during the period January 2020 - December 2022. **Material and Methods:** the records of patients who underwent intravitreal injections with bevacizumab were taken, of which the optical coherence tomography (OCT) was evaluated before the cycle of intravitreal injections and compared with the OCT performed one month after the end of the intravitreal therapy cycle. **Discussion:** the mean thickness of the RNFL before treatment was 97 microns and after treatment it was 92 microns, likewise a decrease was evidenced at the level of the ganglion cell layer with a pre-treatment thickness of 84 microns and a post-treatment thickness of 72 microns. **Conclusion:** there is evidence of a decrease in both the ganglion cell layer and the retinal nerve fiber layer, using the mean of the general population.

**Keywords:** ganglion cell layer, nerve fiber layer, VEGF, intravitreal injection, bevacizumab, diabetic macular edema.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es la enfermedad metabólica más frecuente con distribución universal, con una morbilidad y una mortalidad significativas, además es una de las principales causas de pérdida de visión adquirida. Afecta a un porcentaje importante de la población, con una clara tendencia creciente y, durante su evolución, puede conllevar a la aparición de complicaciones metabólicas, vasculares y neurológicas, constituyendo un motivo importante de deterioro de la calidad de vida.<sup>1</sup>

Una de las complicaciones de la diabetes a nivel ocular es la retinopatía diabética (RD) y el edema macular diabético (EMD). La RD considerada en los países desarrollados como la primera causa de ceguera en personas de edad laboral, es una importante causa de ceguera en Latinoamérica, después de la catarata.<sup>1</sup>

El edema macular diabético es la principal causa de ceguera en la población diabética, además es una afección crónica y multifactorial. Se define como un engrosamiento de la retina en el área macular provocado por la extravasación de líquido al espacio extravascular por daño a nivel de la barrera hematorretiniana.<sup>2</sup>

Se sabe que en el EMD el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), juega un papel importante ya que incrementa la permeabilidad vascular y a su vez el debilitamiento de la barrera hematorretiniana, conllevando a la extravasación de líquido al espacio intrarretiniano. El VEGF es una proteína de señalización implicada en la vasculogénesis y angiogénesis. Recientes estudios experimentales han demostrado que el factor de crecimiento endotelial vascular tiene propiedades neurotróficas y neuroprotectoras, así como angiogénicas, en si el VEGF ejerce sus efectos neuroprotectores directos a través de la inhibición de la muerte celular programada, apoptosis, y la estimulación de la neurogénesis. Se dice que la presencia del VEGF conduce a un aumento de aproximadamente 5 veces en la viabilidad celular después de 24 horas de hipoxia y privación de glucosa.<sup>3</sup>

En la actualidad, la opción terapéutica más empleada para el edema macular diabético son las inyecciones intravítreas de anti-VEGF. Existen diversos agente anti-VEGF, pero el más utilizado es bevacizumab, este es un anticuerpo monoclonal que se inyecta en la cavidad vítrea a través de la pars plana. Bevacizumab es el más utilizado debido a su fácil disponibilidad y precio más bajo en comparación con otras preparaciones comerciales de factor de crecimiento endotelial antivascular. La duración de la acción de una sola inyección es de alrededor de cuatro semanas, después de lo cual debe repetirse si está indicado. Los agentes anti VEGF intravítreos disminuyen la permeabilidad de los vasos además de ayudar en la absorción del líquido ya presente dentro de las capas de la retina.<sup>4</sup>

La retina es la capa más interna del globo ocular, constituida por diez capas, dentro de estas la capa de fibras nerviosas es una capa importante de la retina en relación con el desarrollo del glaucoma. Esta es la capa que se ve afectada cuando ocurre el daño glaucomatoso por elevación de la presión intraocular. Por lo tanto, las enfermedades que afectan a la retina, como la diabetes, también pueden afectar esta capa en particular. También durante el tratamiento de diversas enfermedades de la retina, la anatomía de esta capa puede cambiar, haciéndola así más susceptible al daño glaucomatoso. Datos recientes sugieren que las terapias anti-VEGF pueden alterar el grosor de la capa de fibras nerviosas, que está compuesta por axones de células ganglionares de la retina en su camino hacia el nervio óptico.<sup>5</sup>

La Tomografía de coherencia óptica (OCT), es una técnica de diagnóstico, de control y seguimiento, que nos permite el estudio de cortes histológicos de la retina en vivo, con la que podemos ver cambios a nivel macular secundarios al EMD y además nos muestra un mapa esquemático del nervio óptico. Este es un método diagnóstico no invasivo, es decir, no requiere contacto con el ojo, es rápida y carece de efectos secundarios.<sup>6</sup>

## **CAPÍTULO 1: EL PROBLEMA**

## **CAPÍTULO 1: EL PROBLEMA**

### **1.1. Planteamiento del problema**

La retinopatía diabética es una de las complicaciones microvasculares más comunes de la diabetes mellitus, puede progresar a una pérdida visual permanente secundario a un mal control glucémico. La principal causa de pérdida visual en esta patología es el edema macular diabético, este puede afectar el ojo durante cualquier etapa de la retinopatía diabética y, si no se trata a tiempo, puede provocar pérdida visual permanente.<sup>6,7</sup>

El VEGF, conlleva a un aumento de la permeabilidad vascular por alteración a nivel de la barrera hematorretiniana interna y externa. Varios reportes han corroborado que éste tiene propiedades de neuroprotección a nivel tanto de las células ganglionares (CCG) como para la CFN, Sin embargo, los mecanismos celulares de la neuroprotección mediada por VEGF en las CCG aún no están claros, incluso si actúa directa o indirectamente sobre las CCG. Se han descrito evidencia de que VEGF puede afectar directamente la supervivencia de CCG al activar sus receptores de VEGF en un modo autocrino/paracrino. Se habla que el VEGF es un factor autocrino producido por la CCG para promover su propia supervivencia, Además, si se ha demostrado que las células microgliales liberan VEGF, lo que sugiere que también ejerce neuroprotección a través de la vía paracrino.<sup>8</sup>

La administración intravítrea de fármacos antiangiogénicos se ha convertido en un modo popular de tratamiento para diversos trastornos que involucran la retina. El Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal que, cuando se inyecta en la cavidad vítrea, disminuye la permeabilidad de los vasos de la retina y también acelera la absorción del líquido ya presente en las capas de la retina. Bevacizumab es el más utilizado debido a su fácil disponibilidad y precio más bajo en comparación con otras preparaciones comerciales. La duración de la acción de bevacizumab es de unas cuatro semanas, tras las cuales puede repetirse si está indicado.<sup>9,10</sup>

Los tratamientos anti-VEGF alteran el grosor de la CFN en pacientes glaucomatosos. Un informe ya sugirió que la terapia anti-VEGF podría afectar negativamente la supervivencia de

RGC. Dichos efectos negativos podrían ser más importantes en pacientes con CCG ya comprometidas.<sup>11,12</sup>

La OCT es un modo moderno no invasivo de obtener imágenes tridimensionales de micro resolución de todas las capas de la retina. Permite las imágenes ultraestructurales de todas las capas y ayuda en el estudio de cualquier cambio en las capas de la retina secundario a cualquier factor ocular o sistémico.<sup>13</sup>

Por lo antes planteando nos presentamos la siguiente interrogante: ¿Cuáles son los Cambios en el Grosor de la capa de fibras nerviosa de la retina tras la administración intravítrea de bevacizumab en pacientes diagnosticados con edema macular diabético vistos por el departamento de oftalmología del Instituto Nacional de Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN), durante el periodo enero 2020 - diciembre 2022?

## **1.2. Preguntas de investigación**

1. ¿Existen cambios de la capa de fibras nerviosas luego de la inyección de bevacizumab intravítreo de los pacientes diabéticos que asisten al departamento de oftalmología del centro?
2. ¿Cuál es la edad y sexo más prevalente en los pacientes que componen nuestra población?
3. ¿Cuál es el tipo de diabetes más observado en nuestra población?
4. ¿Cuál es el tipo de retinopatía diabética no proliferativa más prevalente en nuestra población?

## **1.2. OBJETIVOS**

### **1.3.1. Objetivo general**

Determinar los cambios en el Grosor de la capa de fibras nerviosa de la retina tras la administración intravítrea de bevacizumab en pacientes diagnosticados con edema macular diabético vistos por el departamento de oftalmología en el Hospital Escuela Dr. Jorge Abraham Hazoury Bahles en el período de enero 2020 a diciembre 2022.

### **1.3.2 Objetivos específicos**

1. Determinar la edad y sexo de los pacientes que componen nuestra población.
2. Verificar el grado de retinopatía diabética no proliferativa más prevalente en nuestro grupo de pacientes.
3. Cuantificar los cambios de la capa de fibras nerviosas y de la capa de células ganglionares luego del tratamiento intravítreo con bevacizumab.
4. Correlacionar los cambios en los parámetros de la capa de fibras nerviosas y capa de células ganglionares pre y post tratamiento con inyecciones intravítrea de bevacizumab.

### **1.3. Justificación**

El tratamiento del edema macular diabético (EMD) en las últimas décadas ha sido la fotocoagulación láser focal, sin embargo en los últimos años se han propuesto tratamientos alternativos, como la inyección intravítrea de acetato de triamcinolona, vitrectomía posterior y la más empleada, la administración intravítrea de los fármacos inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial, uno de estos fármacos es el bevacizumab, que a diferencia de los demás antiangiogénicos su uso en oftalmología aún no está aprobado por la FDA, pero se utiliza de forma off-label como tratamiento del EMD, para el cual ha dado excelentes resultados.

Diversas publicaciones han indagado sobre la disminución de la capa de fibra nerviosa (CFN) luego del uso de antiangiogénico en pacientes con degeneración macular relacionada a la edad (DMAE), en donde no se ha obtenido buenas conclusiones por el sesgo que arroja la cicatriz disciforme sobre la CFN.

Hasta la fecha no hay prueba evidente de si existe o no cambios a nivel de la CFN luego del uso intravítreo de bevacizumab en pacientes con EMD, por tanto, nos interesamos en llevar a cabo este estudio, con el propósito de medir la variación en la CFN antes y después del paciente con EMD ser tratado, con la finalidad de tener el conocimiento de si verdaderamente ocurre alguna modificación en esta capa e individualizar a cada paciente a la hora de tomar una decisión terapéutica, sobre todo en pacientes con glaucoma avanzado.

## **CAPITULO 2: MARCO TEÓRICO**

## CAPITULO 2: MARCO TEÓRICO.

### 2.1. Antecedentes

René Hernán Parada V., Julio Enrique de León O. Realizaron un estudio con el objetivo de determinar el efecto de bevacizumab intravítreo en el edema macular diabético 2022. Determinar el grosor macular en pacientes con edema macular diabético antes y después de administrar bevacizumab intravítreo como único tratamiento. Determinar el efecto de la primera y de la segunda dosis intravítrea con un mes de diferencia entre aplicaciones. Estudio prospectivo, observacional, transversal y cuantitativo de 63 ojos en el período de un año donde se administraron dosis mensuales de bevacizumab 1.25 mg. Se midió el volumen macular total (mm<sup>3</sup>) y el espesor central foveolar (μm) en la tomografía de coherencia óptica (OCT Stratus 3000) antes de la primera dosis, al mes de aplicada y al mes de la segunda dosis. El volumen macular total antes de la primera dosis fue de  $8.33 \pm 2.5$  mm<sup>3</sup> (media  $\pm$  desviación estándar). Al mes de la primera aplicación de bevacizumab el volumen macular total fue de  $7.45 \pm 1.8$  y, comparado con la medición antes de la inyección, fue significativamente menor ( $p = 0.0001$ ). Al mes de la segunda aplicación de bevacizumab el volumen macular total fue de  $6.88 \pm 1.98$  y, comparado con la medición preinyección, fue significativamente menor ( $p < 0.0001$ ). El espesor foveolar antes de la inyección fue de  $341.12 \mu\text{m} \pm 174.2$ ; al mes de la primera aplicación intravítrea fue de  $278.96 \pm 104.0$ , significativamente menor ( $p = 0.0001$ ); y después de la segunda inyección fue  $241.88 \pm 92.9$ , significativamente menor a valor preinyección ( $p < 0.0001$ ). Hubo mejoría de la agudeza visual pero la diferencia entre antes y después de la inyección no fue significativa. El edema macular diabético disminuye significativamente en las mediciones obtenidas por OCT y es mayor el efecto con dos aplicaciones intravítreas y un mes de diferencia entre aplicaciones.<sup>14</sup>

Sara Muñoz Lara. Realizo un estudio y evaluación de la capa de fibras nerviosas de la retina y de las células ganglionares mediante dispositivo OCT en pacientes diagnosticados de glaucoma 2016. El glaucoma primario de ángulo abierto (GPAA) representa un importante problema de salud pública. La Organización Mundial de la Salud (OMS) llevó a cabo un análisis de la literatura científica para estimar la prevalencia, la incidencia y la gravedad de los distintos tipos

de glaucoma en todo el mundo. Se estimó que los diferentes tipos de glaucoma constituyen el 15% de los casos de ceguera, representando la tercera causa de ceguera en el mundo, por detrás de las cataratas y de la oncocercosis. A pesar de estas abrumadoras estadísticas, el impacto del glaucoma en la perspectiva de la salud pública no ha sido bien apreciado. Actualmente se dispone de relativamente poca información sobre la carga individual asociada a los efectos psicológicos de padecer una enfermedad crónica con riesgo de ceguera y la pérdida funcional cualitativa asociada a la disminución de los campos visuales (CV). Así, en el trabajo sobre costos institucionales del glaucoma y la hipertensión ocular (HTO) realizado por Daniela Koleva el número promedio de consultas anuales en los pacientes con glaucoma fue de 3,68 por paciente. Los autores refieren un costo promedio por consulta de oftalmología de 206,4 EUR y un costo promedio por pruebas diagnósticas de 99,6 EUR, a los que se adicionan los costos por medicamentos, cirugía y hospitalización para un costo promedio anual de atención al paciente de 734,3 EUR. En un estudio realizado en Estados Unidos en el año 2006 sobre la carga económica total anual de los trastornos visuales más importantes en los adultos, los gastos médicos directos para cada una de las afecciones estudiadas fueron: \$6,8 mil millones para la catarata, \$5,5 mil millones para los trastornos refractivos, \$2,9 mil millones para el glaucoma, \$575 millones para la degeneración macular asociada a la edad y \$493 millones para la retinopatía diabética. Las implicaciones sociales y económicas del glaucoma, refieren que los costes de la atención al paciente con esta enfermedad aumentan conforme avanza la enfermedad y que un diagnóstico precoz puede reducir significativamente su carga económica. Por tanto, se establece casi como prioridad el hecho de un diagnóstico precoz de esta enfermedad que detenga el avance de la pérdida de fibras nerviosas a nivel retiniano, que se traduce en daños irreparables en el CV. Este hecho es definitivo para mantener la calidad de vida de los pacientes que lo padecen. La exploración de la cabeza del nervio óptico (CNO) y de la capa de fibras nerviosas de la retina (CFNR) es imprescindible para su diagnóstico y tratamiento. La valoración de la papila es un hecho primordial para el diagnóstico del glaucoma. En la práctica diaria esto se realiza mediante oftalmoscopia directa o indirecta, lo cual deja a interpretación del oftalmólogo que puede no detectar pequeñas alteraciones y dificulta la comparación con visitas anteriores. La valoración exhaustiva de la CFNR es un paso básico para el diagnóstico precoz del glaucoma, permitiendo su diagnóstico años antes de que aparezcan los defectos campimétricos característicos. La aparición de nuevos equipos de diagnóstico como la Tomografía de

Coherencia Óptica (OCT) permite medir de forma objetiva estas estructuras, sin estar ancladas a la opinión subjetiva del sujeto, lo cual aumenta la fiabilidad y reproducibilidad de estas técnicas.<sup>15</sup>

Saldaña Vásquez, Sofía de los Ángeles, Realizaron un estudio sobre la efectividad del Bevacizumab intravítreo en el edema macular asociado a oclusión venosa central de la retina<sup>2022</sup>. Demostrar la efectividad del tratamiento con bevacizumab intravítreo en el edema macular asociado a oclusión de la vena central de la retina en los pacientes que acudieron al servicio de retina del Instituto Regional de oftalmología Javier Servat Univazo en el periodo 2013-2018. Este estudio corresponde a un diseño observacional, analítico tipo cohorte retrospectiva única, antes y después. Se incluyeron a 40 pacientes con diagnóstico clínico de edema macular asociado a la oclusión venosa central de la retina atendidos en el servicio de Retina del Servicio de Retina del Instituto Regional de oftalmología Javier Servat Univazo en el periodo 2013-2018. Resultados: El tratamiento con 3 dosis mensuales de bevacizumab intravítreo fue efectivo en la mejoría anatómica del edema macular asociado a oclusión de la vena central de la retina, mas no en la mejoría funcional. El número promedio de filas ganadas de agudeza visual tras terminar el tratamiento con 3 dosis mensuales de bevacizumab fue mayor en el adulto masculino, el OVCR fue más prevalente en el grupo etario adulto mayor (70%). El espesor macular antes del tratamiento fue mayor en el grupo etario adulto y en el género masculino. El tratamiento con 3 dosis mensuales de bevacizumab intravítreo fue efectivo en la mejoría anatómica del edema macular asociado a oclusión de la vena central de la retina, mas no en la mejoría funcional.<sup>16</sup>

Félix Alexander Manco L. Realizo un estudio sobre resultados anatómicos y funcionales tras la terapia antiVEGF en el edema macular diabético en la práctica clínica 2016. El edema macular diabético (EMD) representa en la actualidad la causa más frecuente de discapacidad visual severa en las personas con diabetes. La fotocoagulación con láser ha sido considerada el tratamiento “Gold standard” para el EMD clínicamente significativo no traccional. Sin embargo, diversos ensayos clínicos multicéntricos ponen de manifiesto la superioridad de los fármacos anti-angiogénicos, entre ellos ranibizumab, frente al láser. Estos fármacos han cambiado el pronóstico funcional de esta enfermedad al conseguir mejorar la agudeza visual en un porcentaje

significativo de pacientes. Sin embargo, en la práctica clínica los resultados están muy por debajo de lo esperado. Analizar el manejo del paciente con EMD con afectación central tratado con ranibizumab y averiguar dónde están los “gaps” o diferencias que separan los resultados obtenidos en la práctica clínica de los ensayos clínicos. Estudio de investigación clínica observacional, retrospectivo y analítico realizado en pacientes diabéticos con EMD naïve y disminución de la agudeza visual tratados con ranibizumab. La variable principal del estudio fue la respuesta global, funcional y anatómica, del EMD al tratamiento durante 12 meses con ranibizumab. Las variables secundarias fueron las variables clínicas y tomográficas cualitativas y cuantitativas. Se incluyeron un total de 30 ojos de 30 pacientes con EMD. El 80% de los pacientes presentaba EMD naïve, pero el 100% no había recibido ranibizumab como terapia previa. El tiempo medio de evolución del EMD fue de  $2,6 \pm 1,94$  meses. A los 12 meses de la terapia anti-angiogénicos, se obtuvo una ganancia media de  $5,77 \pm 6,42$  letras y el porcentaje medio de reducción del espesor macular central (EMC) fue del  $24,78 \pm 15,7\%$ , con una media de 4,53 inyecciones intravítreas y una media de 7,67 visitas. Además, el 70% de los pacientes tuvo una ganancia de al menos 5 letras, aunque en sólo el 16,7% de ellos fue  $\geq 15$  letras, el 86,7% una reducción de al menos un 10% del EMC inicial, y el 63,3% presentó respuestas funcionales y anatómicas aceptables. Se evidenció una correlación positiva estadísticamente significativa entre EMC/VMT (volumen macular total) y el porcentaje de reducción del EMC ( $p < 0,0001$  y  $p = 0,001$ , respectivamente), mientras que la correlación entre la respuestas anatómica y funcional no resultó ser estadísticamente significativa ( $p = 0,257$ ). En relación a las variables tomográficas cualitativas, se produjo un cierto grado de mejoría de la retina externa, la banda de elipsoides presentó una recuperación del 52,2% y desaparecieron los quistes intrarretinianos de las capas externas en un 85,7%. No se observaron cambios en la membrana limitante externa con el tratamiento.<sup>17</sup>

## **2.2. Marco conceptual.**

### **2.2.1. Edema macular diabético**

#### **2.2.1.1. Definición de EDM**

El EMD se define como un engrosamiento de la retina que se encuentra dentro del equivalente a un diámetro de dos discos del centro de la mácula ( $3,000\mu\text{m}$  aproximadamente). Cuando el EMD compromete directamente el centro de la macula, la fovea, o se esta en riesgo elevado de

hacerlo porque la zona de edema macular se encuentra dentro de una distancia de un diámetro de disco de la fovea (1500µm aproximadamente) se considera que existe EMCS; cuando está más lejos implica un riesgo bajo para presentar disminución de la agudeza visual y se considera sin significancia clínica. Cuando el EMCS compromete el centro de la fovea se denomina EMCS difuso o con involucro central (EMCS-IC) y cuando no es así se denomina EMCS focal o local clasificación que puede realizarse fácilmente con ayuda de estudios como la tomografía de coherencia óptica (OCT) y/o fluorangiografía de retina (FA).

El edema macular diabético (EMD) es una complicación de la diabetes que se produce a nivel del sistema visual y puede provocar pérdida de agudeza visual. Básicamente consiste en la inflamación y acumulación de líquido en la mácula, que es la parte central de la retina responsable de la visión central y de los detalles. El edema macular suele producirse en personas que padecen a retinopatía diabética en sus fases más avanzadas (proliferativa), cuando se producen escapes de fluido en los vasos sanguíneos de la retina. También puede asociarse a otras enfermedades de la retina.<sup>18</sup>

#### 2.2.1.2. Fisiopatología del edema macular diabético

El edema de retina que compromete la mácula es una consecuencia importante de la alteración de la permeabilidad vascular que ocurre en la retinopatía diabética, se conoce como edema macular diabético y se caracteriza por el acumulo de líquido intersticial, aumento en el grosor macular y la subsecuente alteración anatómica estructural de la zona central de la retina responsable de la visión de alta resolución, que es la mácula. Se puede producir pérdida de visión por la presencia de edema macular tanto en la RDnP como en la RDP.

El EMD se produce a partir del daño en la barrera hematorretiniana (BHR) que da lugar tanto a la acumulación de fluidos como de macromoléculas en la retina. La BHR posee componentes retinianos internos y externos: las uniones estrechas del endotelio vascular retiniano se denominan BHR interna, y las uniones estrechas del epitelio pigmentario retiniano (EPR) se denominan a su vez BHR externa.<sup>19</sup>

El EPR también participa muy activamente en el transporte de fluidos hacia afuera de la retina, con un flujo neto de salida de fluidos que contribuye a que no se desprenda la retina neurosensorial. Si bien en teoría la ruptura tanto de la BHR interna como externa o la disfunción del EPR podrían provocar edema macular, en el caso de EMD la mayor parte de la evidencia clínica que surge de las angiografías con fluoresceína de sodio (AF) apunta al compromiso de la BHR interna como la mayor responsable. Una vez que la BHR se ve comprometida, el grado de inflamación retiniana queda determinado por la Ley de Starling, que describe el movimiento del flujo como la resultante del equilibrio entre las presiones hidrostáticas y oncóticas en tejidos y compartimientos intravasculares.<sup>20</sup>

En el EMD el deterioro en la BHR interna puede ocurrir de dos formas; focal o difusa. Cuando sucede de la primera forma se le llama EMD focal y la filtración o fuga localizada de plasma y macromoléculas como lipoproteínas plasmáticas puede surgir de uno o varios microaneurismas y frecuentemente se producen exudados duros. Cuando sucede de la segunda manera se le llama EMD difuso y la filtración difusa surge de las paredes capilares en un área extensa de incompetencia de la BHR interna, a menudo distribuida en forma dispersa en el área macular, dando una imagen de filtración difusa, que no permite individualizar el o los orígenes de la filtración y se asocia a menudo con la formación de espacios quísticos intrarretinianos a nivel de la mácula.

Por otro lado, el cierre de capilares retinianos en esta misma área, puede producir isquemia macular, lo que se conoce como maculopatía isquémica, la que también produce pérdida de visión y de peor pronóstico. En algunos casos, pueden presentarse simultáneamente el edema macular y la maculopatía isquémica.<sup>21</sup>

### 2.2.1.3. Tomografía de coherencia Óptica en el EMD

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es una técnica de imagen tomográfica óptica, no invasiva e interferométrica, que ofrece una penetración milimétrica a los tejidos (aproximadamente 2-3 mm) con resolución axial y lateral de escala micrométrica; ideado primero en 1991 por Huang y otros. La OCT se ha convertido en una prominente técnica biomédica de imagen de tejidos particularmente adecuada a las aplicaciones oftalmológicas y

otras imágenes de tejidos que requieren resolución micrométrica y profundidad de penetración milimétrica.

La OCT está basada en la interferometría de baja coherencia. En la interferometría convencional con la longitud de coherencia larga (interferometría láser), la interferencia de la luz ocurre sobre una distancia de metros. En la OCT, esta interferencia es acortada a una distancia de micrómetros gracias al uso de fuentes de luz de banda ancha (fuentes que pueden emitir luz sobre una amplia gama de frecuencias). La luz con ancho de banda amplio puede ser generada usando diodos superluminiscentes (LEDs superbrillantes) o láser con pulsos extremadamente cortos (láser de femtosegundo). La luz blanca es también una fuente de banda ancha con energías más bajas.<sup>22</sup>

La luz en un sistema de OCT es dividida en dos rayos; un rayo de muestra (conteniendo el objeto de interés) y un rayo de referencia (usualmente un espejo). La combinación de la luz reflejada del rayo de muestra y la luz del rayo de la referencia da lugar a un patrón de interferencia, pero solamente si la luz de ambos rayos ha viajado la "misma" distancia óptica ("misma" significando una diferencia de menos que una longitud de coherencia). Explorando el espejo en el rayo de referencia, puede ser obtenido un perfil de reflectividad de la muestra (éste es dominio de tiempo de OCT). Las áreas de la muestra que reflejan de vuelta mucha luz crearán mayor interferencia que las áreas que no lo hacen. Cualquier luz que esté fuera de la corta longitud de coherencia no interferirá. Este perfil de reflectividad, llamado A-scan, contiene información sobre las dimensiones y la localización espaciales de estructuras dentro del objeto de interés. Un tomógrafo de corte transversal (B-scan) puede ser alcanzado al combinar lateralmente una serie de estas exploraciones de profundidad axial (A-scan). Dependiendo del motor de imagen usado, es posible la imagen de cara (C-scan) a una profundidad adquirida el grosor macular del primer milímetro de diámetro central. Se considera como valor promedio normal del grosor macular central (GMC) de  $170 \pm 20 \mu\text{m}$ , valor límite de 190-230  $\mu\text{m}$  y edema cuando es mayor de 230  $\mu\text{m}$ . Se ha demostrado una correlación moderada entre el grosor macular y la agudeza visual.<sup>23</sup>

#### 2.2.1.4. Tratamiento para el EMD

Existen múltiples publicaciones sobre las opciones terapéuticas del EMD difuso y tanto el tratamiento estándar como las nuevas opciones distan de ser óptimos ya que su objetivo no es mejorar la visión sino disminuir el riesgo de pérdida visual. Las opciones actuales aprobadas para tratar de disminuir el riesgo de pérdida de la agudeza visual por EMD son fotocoagulación láser, control intensivo de la glicemia y control de la presión arterial. Si bien la fotocoagulación focal o en rejilla con láser ocupa un lugar importante y es considerado el tratamiento de primera línea y el único aceptado para el manejo de pacientes con EMD, su efecto suele ser transitorio, inadecuado y subóptimo. Además, actualmente existen otras opciones no aprobadas, como los esteroides y los anti-angiogénicos intravítreos.<sup>24</sup>

##### 2.2.1.4.1. Láser macular

Actualmente el tratamiento establecido para la retinopatía diabética es la panfotocoagulación retiniana periférica con láser y para el EMCS es la fotocoagulación macular con láser la cual se puede dividir en términos generales en dos técnicas. Para el EMCS focal la técnica de fotocoagulación con láser utiliza pequeñas quemaduras de intensidad moderada dirigidas a el microaneurisma intrarretinianos, cerrando y deteniendo la fuga; para el EMCS difuso la técnica de fotocoagulación con láser se aplica con un patrón en rejilla de quemaduras más grandes, pero de baja intensidad a nivel del EPR.

Si bien se cree que el mecanismo de acción del tratamiento con láser focal es directo por que produce un cierre físico de un microaneurisma con fuga, el mecanismo de acción del tratamiento láser en rejilla aún no se comprende con claridad, pero la hipótesis más aceptada propone que el láser dirigido al EPR lo estimula de alguna manera para mejorar la integridad de la BHR externa y así mejorar la capacidad del EPR para eliminar fluido de la retina, o ambos. La mayoría de los pacientes con EMD presentan una combinación de fuga focal y difusa, y por lo tanto requieren un tratamiento láser focal y difuso combinado.<sup>25</sup>

##### 2.2.1.4.2. Corticosteroides intravítreos

Otra opción de tratamiento no aprobada para el EMCS y que fue utilizada hace algunos años es la administración de corticosteroides intravítreos, en particular la triamcinolona (Kenalog), con

el fundamento biológico de probablemente inhibir la expresión génica del VEGF. Produce una mejoría significativa en la reducción del EMCS y una mejoría significativa en la agudeza visual, de 20/165 a 20/105 a los 6 meses, en otro estudio se demostró una disminución del grosor macular central de 469 $\mu$ m a 207 $\mu$ m a los 3 meses, pero la visión no mejoró significativamente. En estos y otros estudios esta mejoría se acompañó por lo menos en el 30 a 40% de los casos de hipertensión intraocular (HTIO) crónica con el consiguiente daño al nervio óptico (la cual en algunos casos necesito vitrectomía para retirar el medicamento del vítreo y trabeculectomía para controlar la presión intraocular) además del conocido efecto de los corticosteroides de producir cataratas, en particular del tipo subcapsular posterior; además presenta un riesgo del 1% de complicaciones como la endoftalmitis y el desprendimiento de retina. En los últimos años salieron al mercado nuevas formulaciones de triamcinolona diferentes en su composición al Kenalog®; con el objetivo de no producir el tan elevado porcentaje de HTIO, los cuales se han venido utilizando también sin registro (off-label) para el tratamiento del EMD.<sup>26</sup>

En una revisión sistemática de la literatura se observó que la inyección intravítrea de triamcinolona producía mejoría significativa pero transitoria de la agudeza visual a los 3 meses, pero sin presentar mejoría a los 6 meses y algunos reportaron aumento en la TIO.

Se han publicado comparaciones de la respuesta terapéutica de la triamcinolona contra el láser, lo cual ya comentamos en la sección de láser macular, y contra el bevacizumab en tratamiento solo o combinado lo cual comentaremos más adelante en la sección de bevacizumab.<sup>27</sup>

#### 2.2.1.4.3. Vitrectomía

La vitrectomía suele reservarse para los casos más refractarios de EMD que no han mejorado con láser o medicamentos intravítreos y que están asociados con tracción y hemovítreo. También conlleva riesgos quirúrgicos (formación de cataratas, desprendimiento de retina y endoftalmitis) y ofrece mejoría visual limitada a una minoría de pacientes (38%) y con probabilidad de deterioro visual en hasta la quinta parte de los casos.<sup>28</sup>

#### 2.2.1.4.4. Anti-angiogénicos

Los anti-angiogénicos son un grupo de agentes con la capacidad de disminuir, detener o incluso causar regresión de vasos sanguíneos; una de las formas para lograr esto es inhibiendo a uno de los más potentes agentes proangiogénicos que se encuentran en el cuerpo humano, el VEGF. El antagonismo terapéutico del VEGF en modelos animales a mostrado disminución de la neovascularización retiniana y coroidea, así como disminución de la permeabilidad vascular. Debido a los limitados beneficios que los tratamientos actuales ofrecen para las enfermedades que cursan con neovascularización retiniana y/o coroidea, fue necesario ir en la búsqueda de nuevas opciones terapéuticas que fueran dirigidas a inhibir las formaciones neovascular patológicas. Y así en los últimos años se han estado utilizado agentes que bloquean los efectos del VEGF en la angiogénesis para tratar de forma experimental diferentes enfermedades que presentan anomalías vasculares retinianas y coroideas, como es el caso de la degeneración macular asociada a la edad, las obstrucciones venosas de la retina, la retinopatía diabética y el edema macular clínicamente significativo.<sup>29</sup>

Estas nuevas opciones de tratamiento se centran en inhibir los efectos a nivel ocular del VEGF ya sea neutralizando, secuestrando o bloqueando a dicho agente o a su receptor. El primero de ellos fue el Bevacizumab, a este le siguieron el Pegaptanib y el Ranibizumab, de estos solo los últimos dos están aprobados para uso intraocular y únicamente para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad en su variedad húmeda, la cual es una patología que involucra a la retina y a la coroides en la zona macular y que produce neovascularización coroidea secundaria a procesos degenerativos del epitelio pigmentado de la retina. Vale mencionar que el precio del bevacizumab sobre los otros dos es mucho menor y los tres han sido utilizados sin registro (off-label) para tratar el EMD.<sup>30</sup>

#### 2.2.2. Retinopatía diabética

##### 2.2.2.1. Definición de retinopatía diabética

La Retinopatía Diabética (RPD) es la principal manifestación del compromiso ocular en los pacientes diabéticos. Es un problema de salud pública de gran magnitud tanto en México como en el mundo, es una de las principales causas de ceguera en adultos en el mundo. Durante muchos años los pacientes diabéticos estuvieron condenados irremediablemente a la ceguera. En

1967 Duke Elder describió a la Retinopatía Diabética como una enfermedad no prevenible y relativamente intratable. Recién en la década de los setenta se iniciaron los que serían los precursores de los tratamientos actuales: la fotocoagulación con láser de Argón y la vitrectomía por pars plana. Entre los años setenta y los noventa, se llevaron a cabo los estudios más importantes en lo referente a la evolución y tratamiento de la Retinopatía Diabética: el Diabetic Retinopathy Study (DRS) y el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS). Ambos sentaron las bases para el manejo moderno de la Retinopatía Diabética, lo cual ha permitido mejorar de forma sustancial el pronóstico de esta enfermedad.<sup>31</sup>

#### 2.2.2.2. Epidemiología de RPD

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que existen más de 150 millones de pacientes diabéticos en el mundo y más de 15 millones en los Estados Unidos (EUA); de los cuales solo la mitad están diagnosticados. A su vez el Centro de Control de enfermedades (CDC) estima que 18.2 millones de personas en EUA tienen diabetes mellitus (DM), de los cuales el 90% es tipo 2. Sin embargo, la Federación internacional de diabetes (IDF) indica una mayor prevalencia y es de 246 millones de casos en el mundo y hasta la mitad de los casos no sabe que la tiene. También indica que en EUA del 25-33% de los hispano-americanos o latinos mayores de 40 años tienen diabetes y el 18% de los mayores de 40 años en el caso de blancos no hispanos.

La incidencia de ceguera es 25 veces superior en personas con diabetes de lo que lo es en la población general. La retinopatía diabética es la principal causa de pérdida visual en adultos en edad laboral (entre 20 y 65 años de edad) en países industrializados. Es la principal causa de nuevos casos de ceguera legal entre los estadounidenses con edades entre los 20 y 74 años. En ese país causa entre 12,000 y 24,000 casos nuevos de ceguera al año representa el 8% de la totalidad de los casos de ceguera legal y el 12% de los casos nuevos de ceguera. El 3.6% de los diabéticos tipo 1 y el 1.6% de los diabéticos tipo 2 son legalmente ciegos.<sup>32</sup>

En México la retinopatía diabética es la primera causa de ceguera adquirida en edad productiva y el 5% de los diabéticos en México tienen ceguera.

La retinopatía diabética es una complicación común de la diabetes Tipo 1 y Tipo 2, pero también se puede presentar en mujeres con diabetes gestacional. El 25% de la población diabética padece algún grado de retinopatía y el 5% la padece en un grado avanzado. Se estima que la retinopatía diabética afecta a más de 2.5 millones de personas en el mundo, con una prevalencia para la diabetes tipo 1 que va del 10.8% al 79.0% y para el tipo 2 va del 10.1% al 65.4%.

La edad, la raza, los años con el diagnóstico de diabetes, el tipo de diabetes y el país inciden significativamente en la prevalencia y severidad de la retinopatía diabética.<sup>33</sup>

Los porcentajes de prevalencia de diabetes varían también entre los diferentes autores. En México, la prevalencia de retinopatía diabética en diabetes tipo 2 va del 23.1% al 49.5% de la población. En EUA afecta a más del 2.5% de la población, la prevalencia va del 68.4% al 79% en la diabetes tipo 1 y del 16.7% al 55% en la tipo 2. Es más frecuente y más severa en afroamericanos y México-Americanos que en blancos no hispanos con diabetes tipo 2 en los Estados Unidos. La prevalencia en México-Americanos es del 33.4%, en negros no hispanos del 26.5% y en blancos no hispanos 18.2%. Afecta a más de 5.3 millones de estadounidenses mayores de 18 años y a más de 4.1 millones de personas mayores de 40 años.

A los 15 años del diagnóstico de diabetes tres cuartas partes de las personas tendrán al grado de retinopatía diabética.<sup>34</sup>

En la diabetes tipo 1 a los 20 años de evolución prácticamente todos tendrán algún grado de retinopatía diabética y en el caso de la diabetes tipo 2 alrededor del 60% la tendrá, Según el Estudio epidemiológico de Wisconsin sobre la retinopatía diabética (WESDR); en el caso de la diabetes tipo 1, puede existir involucro ocular tan pronto como a los 3 años después del diagnóstico, pero es poco frecuente (8%); a los 5 años el 25%; 60% a los 10 años y 80% a los 15 años. Después de 15 años con el diagnóstico alrededor del 28% tienen RDP y 15% tiene edema macular diabético (EMD); para los 20 años con el diagnóstico la prevalencia de cualquier tipo de RPD es alrededor del 98% a los 25 años la prevalencia de edema macular diabético es del 28%.<sup>35</sup>

En el caso de la diabetes tipo 2, hasta el 15% de los pacientes presentan algún grado de RPD al momento del diagnóstico, e incluso en algunos casos este es el primer signo de diabetes; a los 15 años del diagnóstico el 25% de los que usa insulina y el 14% de los que no usa insulina tendrá (edema macular clínicamente significativo) EMCS; a los 20 años con el diagnóstico el 50-80% tiene algún grado de RPD y el 10-30% tiene retinopatía diabética proliferativa (RDP).

El edema macular diabético es la causa más común de disminución de la visión en los pacientes diabéticos, está presente en el 9% de los pacientes diabéticos, afecta aproximadamente al 29% de los pacientes con diabetes de 20 años o más de duración. La OMS estima que sin tratamiento el 25-30% de los pacientes diabéticos desarrollará EMCS, pero si se de tratamiento se puede reducir este riesgo un 50%. La prevalencia del EMCS es de alrededor del 38% en pacientes con RDnP moderada o severa y del 71% en pacientes con RDP.<sup>36</sup>

#### 2.2.2.3. Fisiopatología

Las alteraciones de la retinopatía diabética se producen por daño microangiopático. La causa exacta de está microangiopatía no está esclarecida del todo, sin embargo, la teoría más aceptada menciona que la hiperglucemia produce alteraciones del metabolismo intracelular que llevan, como resultado, a un aumento del sorbitol, lo que produce el engrosamiento de la membrana basal endotelial y la pérdida de los pericitos, los cuales son células que envuelven a los capilares de la retina, proporcionándoles soporte y actuando como parte de la barrera hematorretiniana.<sup>37</sup> La pérdida de pericitos produce, a su vez, dos secuencias de eventos paralelos:

- a) Alteración de la barrera hematorretiniana, que produce filtración de suero al espacio extravascular, denominándosele a esto edema de retina. Está filtración de suero contiene lípidos que pueden depositarse en el espacio intercelular formando lo que se conoce como exudados duros.
- b) Formación de microaneurismas por debilidad estructural de la pared de los capilares de la retina, y las subsecuentes trombosis intracapilar, obstrucción y cierre capilar secundarios a la activación de la cascada de la coagulación que sucede por la turbulencia producida dentro de los microaneurismas; lo que produce isquemia retiniana y micro infartos de la capa de fibras nerviosas que se observan como exudados blandos en la retina. Todo la anterior libera factores proangiogénicos, entre ellos el factor de

crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento de fibroblastos básico(FCFb), que promueven la formación de neovascularización, hemorragias, edema macular, desprendimiento de retina seroso y/o traccional, glaucoma neovascular y, por último, ceguera irreversible.<sup>38</sup>

#### 2.2.2.4. Clasificación

De acuerdo al ETDRS la retinopatía diabética (RD) se puede clasificar en una etapa temprana o retinopatía diabética no proliferativa (RDnP) y una más avanzada o retinopatía diabética proliferativa (RDP). La RDnP se subdivide a su vez en leve, moderada, severa y muy severa. La RD se subdivide en temprana, de alto riesgo y avanzada. El edema macular diabético (EMD) es un evento que puede suceder en cualquier momento de la progresión de la RD.<sup>39</sup>

#### 2.2.2.5. Factores de riesgo

Los factores de riesgo primarios para el desarrollo y la progresión de la retinopatía son:

- Duración de la diabetes.
- Control del nivel de glicemia.

Factores de riesgo adicionales:

- Hipertensión arterial.
- La presencia de otras complicaciones microvasculares.
- Dislipidemia.
- Embarazo.

Todos estos factores de riesgo, en particular la duración de la enfermedad y el nivel de glicemia, son fuertes predictores para el desarrollo y la severidad de la retinopatía.<sup>40</sup>

#### 2.2.2.6. Manifestaciones clínicas

##### **Retinopatía diabética no proliferativa**

- Retinopatía diabética no proliferativa
  - Incluye micro aneurismas, que son los cambios iniciales visibles, caracterizado por dilatación de los vasos.

- Hemorragias intrarregionales, que ocurren por la ruptura de capilares débiles.
- Exudados duros, que consisten en lipoproteínas que se fugan a través de vasos retinianos anormales.
- Tortuosidades venosas y anomalías microvasculares intrarretinianas.<sup>41</sup>

### **Retinopatía diabética proliferativa**

Podría presentar áreas de hemorragia de la retina y el vítreo, visión oscura, desprendimiento de la retina y todo esto podría provocar ceguera permanente.

Edema macular es común en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa y se puede desarrollar en cualquier estadio de la enfermedad. Se asocia con el incremento de la permeabilidad de los capilares de la retina y la acumulación de fluidos intraretina.<sup>42</sup>

#### 2.2.2.7. Retinopatía diabética no proliferativa

Los cambios que se producen en la RDnP están limitados a la retina. Los elementos característicos que se pueden apreciar en el examen oftalmoscópico comprenden microaneurismas, hemorragias intrarretinianas en flama y puntiformes, edema de retina, exudados duros, dilataciones venosas que pueden adoptar la forma de arrosamientos venosos, anomalías microvasculares intrarretinianas (IRMAS, por sus siglas en inglés), exudados blandos, anomalías arteriolas y áreas de cierre capilar. Estas alteraciones pueden ser observadas durante una exploración de fondo de ojo con oftalmoscopia directa o indirecta.

No detallaremos las características oftalmoscópicas específicas de cada una de las subdivisiones de la RDNP. Sin embargo, basta decir que a mayor número de hemorragias intrarretinianas, aparición de dilataciones venosas o de anomalías microvasculares intrarretinianas, la RDNP aumenta en su severidad y empeora en su pronóstico.

Según el ETDRS, los pacientes con RDNP severa tienen un 15% de posibilidades de progresar a RDP de alto riesgo en un año y los que padecen RDNP muy severa tienen un 45% de posibilidades de progresar a RDP de alto riesgo en un año.<sup>43</sup>

#### 2.2.2.8. Retinopatía diabética proliferativa

La isquemia progresiva que se produce en la retinopatía diabética, debido al cierre capilar, tiene como consecuencia la liberación y activación de factores pro-angiogénicos y la subsecuente formación de neovasos, los cuales junto con la cama de tejido fibroso que los acompaña, proliferan más allá de la retina, sobre ella y hacia la cavidad vítrea. La aparición de estos neovasos es lo que define a la retinopatía diabética proliferativa. Los neovasos se observan con mayor frecuencia en el nervio óptico o cerca de ese y cercanos a las arcadas vasculares, pero se pueden encontrar en cualquier parte del fondo de ojo. Es posible ver los neovasos mediante oftalmoscopia directa o indirecta.<sup>44</sup>

La progresión de la neovascularización aumenta el riesgo de hemorragias prerretinianas y hemovítreos. En etapas más avanzadas está proliferación fibrovascular que se ha anclado en el humor vítreo puede traccionar la retina produciendo desprendimiento de retina traccional o romper la retina periférica en los puntos de adherencia al vítreo, es decir un desgarro periférico de la retina con el subsecuente desprendimiento de retina regmatógeno. También pueden producirse desprendimientos de retina combinados en donde coexisten ambos mecanismos. La presencia de un desprendimiento de retina crónico en un paciente con RDP es un factor de riesgo para la formación de neovasos en el iris (rubeosis iridis) y glaucoma neovascular secundario, cuyo pronóstico es muy sombrío.

La RDP evoluciona en tres etapas de menor a mayor severidad: temprana, de alto riesgo y avanzada. Esto está dado por la ubicación y extensión de los neovasos, la presencia o ausencia de hemovítreo y la presencia o ausencia de desprendimiento de retina con o sin compromiso macular.<sup>45</sup>

#### 2.2.3. Bevacizumab.

##### 2.2.3.1. Definición.

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado producido por tecnología de ADN en células ováricas de hámster chino. El bevacizumab está indicado en combinación con el 5-fluorouracilo por vía intravenosa o con la combinación 5-fluorouracilo/ácido folínico/irinotecan intravenosos en pacientes con carcinoma metastásico de colon o recto. Solo o en combinación

con el irinotecan, produce una respuesta favorable en un alto porcentaje de pacientes con glioblastoma.<sup>46</sup>

#### 2.2.3.2. Mecanismo de acción

Bevacizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) humano. La unión del VEGF-A a sus receptores conduce a la proliferación de las células endoteliales y la neovascularización, así como a la exudación vascular, todo lo cual se cree que contribuye a la progresión de la forma neovascular de la degeneración macular asociada a la edad o a la afectación visual causada por el edema macular diabético o por el edema macular secundario a oclusión de la vena retiniana.<sup>47</sup>

#### 2.2.3.3. Farmacocinética

El bevacizumab se administra en perfusión intravenosa, dependiendo la duración de la misma de la tolerabilidad. La farmacocinética del bevacizumab es lineal en un intervalo de dosis de 1 a 10 mg/kg. Después de una dosis única de bevacizumab de 0.1-10 mg/kg se observan unas concentraciones máximas de 2.8–284 µg/mL El área bajo la curva oscila entre 31 a 87 µg · hr/mL después de una dosis de 0.3-mg/kg a 2480–6010 µg · hr/mL después de una dosis de 10-mg/kg. Cuando el fármaco se administra en dosis repetidas cada se observa una acumulación (2.8 veces) alcanzándose el estado de equilibrio a los 100 días.

En pacientes tratados con dosis de 1 a 20 mg/kg una vez a semana, el fármaco mostró un volumen de distribución de 2.92 l. Los hombres muestran una distribución un 22% mayor que las mujeres.<sup>48</sup>

El metabolismo del bevacizumab en el conejo después de una dosis de producto marcado con 125I pone de manifiesto que se metaboliza como una IgG nativa no unida al factor de crecimiento endotelial. El fármaco se aclara a razón de 0,231 l/día. Las semi-vidas de eliminación inicial de 1.4 días y final de unos 20 días son similares a las la IgG humana endógena. En los pacientes con niveles plasmáticos bajos de albúmina (< 29 g/L) y con fosfatasa alcalina alta (> 483 UI) el aclaramiento es un 20% mayor que en los pacientes con valores de laboratorio normales.

La farmacocinética del bevacizumab no varía con la edad de los pacientes. Se desconoce la farmacocinética de este fármaco en niños y en pacientes con insuficiencia hepática o renal.<sup>49</sup>

#### 2.2.3.4. Toxicidad

En estudios de toxicidad crónica en macacos, se observó displasia ósea en animales jóvenes con cartílagos de crecimiento abiertos, a concentraciones séricas medias de bevacizumab inferiores a las esperadas con dosis recomendadas para los humanos. En conejos, se ha observado que bevacizumab inhibe la cicatrización a dosis inferiores a la dosis clínica recomendada. Se ha observado que los efectos sobre la cicatrización son completamente reversibles.

No se han realizado estudios para evaluar el potencial mutagénico y carcinogénico de bevacizumab. No se han llevado a cabo estudios específicos en animales para evaluar el efecto sobre la fertilidad. Sin embargo, puede esperarse un efecto adverso sobre la fertilidad femenina ya que, en estudios de toxicidad a dosis repetidas realizados en animales, se ha observado una inhibición de la maduración de los folículos ováricos, una disminución/ausencia del cuerpo lúteo y una disminución asociada del peso de ovarios y útero, así como una disminución en el número de ciclos menstruales.<sup>50</sup>

El bevacizumab es embriológico y teratogénico en conejos. Se observa una disminución del peso corporal materno y fetal, un aumento del número de resorciones fetales y un aumento de la incidencia de malformaciones morfológicas y esqueléticas del feto. Estos efectos fueron observados con todas las dosis, siendo la más baja una dosis que produce unas concentraciones séricas aproximadamente 3 veces mayores que las observadas en humanos tratados con 5 mg/kg cada 2 semanas.<sup>51</sup>

#### 2.2.3.5. Reacciones adversas

Las reacciones adversas más graves observadas en los estudios clínicos con bevacizumab han sido las perforaciones gastrointestinales, hemorragias y tromboembolismo arterial.

**Perforaciones gastrointestinales:** En los ensayos clínicos realizados en carcinoma metastásico de colon o recto se ha observado perforación gastrointestinal en el 1,4% - 2,0% de los pacientes

tratados con bevacizumab. De estos casos, el 0,4% - 1% tuvieron un desenlace mortal. Hubo diferencias en el tipo y gravedad de estas reacciones, oscilando entre la presencia de aire libre detectada en radiografía simple de abdomen, que se resolvió sin necesidad de tratamiento, hasta la perforación del colon con absceso abdominal y desenlace mortal. La característica común en estos casos fue la inflamación intrabdominal como consecuencia de úlcera gástrica, necrosis tumoral, diverticulitis o de colitis asociada a la quimioterapia.<sup>52</sup>

**Cicatrización de heridas:** debido a que bevacizumab puede tener un impacto negativo en la cicatrización de heridas, se excluyeron de los ensayos clínicos de cáncer metastásico de colon o recto aquellos pacientes que se habían sometido a cirugía mayor en los últimos 28 días.

En los ensayos clínicos de carcinoma metastásico de colon o recto, los pacientes que habían sido sometidos a cirugía relacionada con el tumor entre los 28 y los 60 días antes de iniciar la terapia no presentaron un aumento del riesgo de hemorragia postoperatoria o de complicaciones en la cicatrización de heridas durante el tratamiento comparado con los pacientes de los grupos control. En el 10% - 20% de los pacientes tratados con bevacizumab que se sometieron a cirugía mayor mientras recibían el tratamiento se observaron reacciones adversas relacionadas con hemorragia postoperatoria o con complicaciones en la cicatrización de heridas.<sup>53</sup>

**Tromboembolismo:** En los ensayos clínicos realizados en carcinoma metastásico de colon o recto, la incidencia global de acontecimientos tromboembólicos fue similar en los pacientes tratados con bevacizumab (18,0% - 19,4%) y en los controles (16,2% - 18,3%).

La incidencia de los acontecimientos tromboembólicos arteriales fue mayor en los pacientes tratados con bevacizumab (3,3% - 10,0%) que en los controles (1,3% - 4,8%). Por otra parte, se presentaron acontecimientos tromboembólicos venosos incluyendo trombosis venosa profunda, embolia pulmonar y tromboflebitis en el 9,0% - 16,6% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 10,3% - 15,2% de los controles.<sup>54</sup>

Otras reacciones adversas reportadas son:

**Insuficiencia Cardíaca Congestiva /Cardiomiopatía:** En los ensayos clínicos controlados en fase III en cáncer metastásico de mama, se observó (ICC)/cardiomiopatía en el 3% de los pacientes tratados con bevacizumab en comparación con el 1% observado en el grupo control.

**Hemorragias:** de todos los pacientes tratados con bevacizumab, un 4,0% presentó episodios de sangrado Grado 3 y 4 según escala NCI-CTC. En los ensayos clínicos realizados en carcinoma metastásico de colon o recto no hubo diferencias significativas en la incidencia de sangrado grado 3 y 4 observada en los pacientes tratados con bevacizumab (3,1%-5,1%) respecto a los controles (2,5%-2,9%).<sup>55</sup>

**Proteinuria:** En los ensayos clínicos de carcinoma metastásico de colon o recto se observó proteinuria en el 21,7%-38,0% de los pacientes tratados con bevacizumab. No se observó proteinuria Grado 4.

**Hipertensión:** En los ensayos clínicos de carcinoma metastásico de colon o recto, el 22,4%-32,0% de los pacientes tratados con bevacizumab presentaron hipertensión de cualquier grado. Se observó hipertensión Grado 3 (que requirió medicación antihipertensiva) en el 11,0%-16,0% de los pacientes tratados con bevacizumab. No se observaron crisis hipertensivas (Grado 4).<sup>56</sup>

**Anomalías de Laboratorio:** La disminución del recuento de neutrófilos, la disminución del recuento de glóbulos blancos y la presencia de proteínas en la orina pueden estar asociados con el uso de bevacizumab. En todos los ensayos clínicos, las anomalías de laboratorio Grado 3 y 4 observadas más frecuentemente en los pacientes tratados con bevacizumab fueron disminución del recuento de neutrófilos y disminución del recuento de glóbulos blancos. Las anomalías de laboratorio Grado 3 y 4 que se presentaron en el  $\geq 5\%$  de los pacientes tratados en cualquiera de los ensayos con bevacizumab con o sin quimioterapia incluyeron disminución del recuento de neutrófilos, disminución del recuento de glóbulos blancos, presencia de proteínas en la orina, disminución del potasio en sangre, disminución del fósforo en sangre, aumento de la glucosa en sangre y aumento de la fosfatasa alcalina en sangre.<sup>57</sup>

## **2.3. CONTEXTUALIZACIONES.**

### **2.3.1. Reseña sector.**

El Instituto Nacional De Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN) también conocido como Hospital Escuela Dr. Jorge Abrahán Hazoury Bahles, está ubicado en la urbanización de los ríos, Santo Domingo República Dominicana.

### **2.3.2. Reseña Institucional.**

La investigación fue realizada en el Instituto Nacional de la Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN), este comenzó su función en octubre 26 del año 1972. En este, el entonces presidente Joaquín Balaguer discretamente diseñó una superficie de 10, 534,417 metros cuadrados que pertenecen al Instituto.

Este Hospital tiene tres extraordinarias maneras de ser responsable y una institución ejemplar:

**MISIÓN:** Brindar atención médica integral con los más altos niveles de excelencia, basada en la investigación y actualización científica constante, soportada por un equipo humano altamente calificado y motivado.

**VISIÓN:** Ser la primera institución de atención integral a la salud, con alta calidad humana.

### **VALORES:**

- Equidad, solidaridad y universalidad del servicio.
- Sentido de innovación.
- Vinculación y lealtad de los empleados con la organización.
- Respeto hacia los valores éticos y la dignidad humana.

### **2.3.3. Aspectos sociales.**

El Instituto Nacional De Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN), se enfoca en brindar atención especializada, multidisciplinaria y de alta calidad a todos los pacientes que acuden a la institución, sin embargo está destinado mayoritariamente a los pacientes de escasos recursos; ya

que cuentan con programa en trabajo social con ayuda del patronato contra la diabetes, se ayuda en los gastos asistenciales a los pacientes que lo necesitan, también se ayuda con los medicamentos de bajo costo en la farmacia de la institución. Desatancando la entrega gratuita a los diabéticos que se atienden en el centro.

### **CAPITULO 3. DISEÑO METODOLÓGICO**

## CAPITULO 3. DISEÑO METODOLÓGICO

### 3.1 Tipo de estudio

El tipo de estudio en cuestión fue observacional, descriptivo y retrospectivo con el fin de determinar cambios en el Grosor de la capa de fibras nerviosa de la retina tras la administración intravítrea de bevacizumab en pacientes diagnosticados con edema macular diabético vistos por el departamento de oftalmología del Instituto Nacional de Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN), durante el período de enero 2020 a diciembre 2022.

### 3.2. Variables y su Operacionalización

<b>Variables</b>	<b>Definición</b>	<b>Indicadores</b>	<b>Escala</b>
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la realización del estudio.	Años cumplidos por paciente	Nominal
Sexo	Estado fenotípico condicionado genéticamente y que determina el género al que pertenece un individuo.	<ul style="list-style-type: none"><li>• Masculino.</li><li>• Femenino.</li></ul>	Nominal
Tipo de DM	Tipos de diabetes mellitus el cual tenga cada uno de los pacientes.	<ul style="list-style-type: none"><li>• DM1.</li><li>• DM2.</li></ul>	Nominal
Ojo afectado	Globo afectado por patología de base	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ojo derecho</li><li>• Ojo izquierdo</li><li>• Ambos</li></ul>	Nominal
Capa de fibras nerviosas	Numero de fibras retinianas	Número de fibras retinianas	Discreta
Célula ganglionar	Tipo de neurona ubicada cerca de la superficie interna de la retina, capa número nueve de la retina.	Células ganglionares de la retina	Discreta

Retinopatía diabética no proliferativa	Grado de retinopatía diabética en donde aún no existe datos de proliferación	Leve. Moderado. Severo.	Nominal
Ojo afectado	Localización del ojo afectado.	Ojo derecho. Ojo izquierdo.	Nominal
Cubo macular central	Identifica grosor macular a nivel del centro fóvea	Diámetro en micras.	Discreta

### 3.3. Métodos y técnicas

De los pacientes sometidos a inyección intravítrea de bevacizumab y que cumplieron con los criterios de inclusión propuestos para este trabajo, se tomaron los expedientes clínicos archivados de los cuales se recogió información general como edad, sexo, tipo de diabetes, otras comorbilidades, nivel de glicemia capilar y de hemoglobina glicosilada.

Se revisaron las tomografías de coherencia de los expedientes de cada paciente previo al tratamiento de inyección intravítrea de bevacizumab en donde se evaluaba la capa de fibras nerviosas, la capa de células ganglionares y el grosor central del cubo macular. Luego de aplicar un ciclo o más de bevacizumab intravítreo (equivalente a 3 dosis de la inyección, una inyección por mes, hasta completar 3 meses). Luego se revisaron la tomografía de coherencia óptica un mes después de aplicar la última inyección intravítrea, en donde nuevamente se valoraron los mismos parámetros, tales como la capa de fibras nerviosas de la retina, la capa de células ganglionares y el grosor central del cubo macular. Se realizó un estudio cauteloso de cada expediente ya que unos de los criterios de inclusión más importantes es que el paciente no tenga laser intraocular, retinopatía diabética proliferativa y glaucoma.

El estudio de imagen que aporta las referencias necesarias y cuantitativas de nuestra investigación fue la tomografía de coherencia óptica. Nuestros pacientes no necesitaron consentimiento informado previo al análisis, ya que el tipo de estudio es de tipo observacional y retrospectivo.

### **3.4. Instrumento de recolección de datos**

Se elaboró una ficha técnica de los expedientes clínicos que se generaron durante el período determinado, donde se recolectaron los datos generales del paciente como edad, sexo, comorbilidades, historia de diabetes. En cuanto a la revisión oftalmológica, se tomó la información de agudeza visual, grado de retinopatía diabética no proliferativa, edema macular diabético, las variables arrojadas por la tomografía de coherencia óptica, de donde se determinó el estado de las capas de fibras nerviosas antes y después de someter a nuestros pacientes a la terapia intravítrea con bevacizumab.

### **3.5. Selección de la población y muestra**

#### **3.5.1. Población**

Se tomaron todos los pacientes que fueron sometidos a inyección intravítrea de bevacizumab por diagnóstico de edema macular diabético en el departamento de oftalmología del Instituto Nacional de Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN) durante el período de estudio.

#### **3.5.2. Muestra**

Se realizó un muestreo no probabilístico a conveniencia, a partir del cual se seleccionaron los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión propuestos para este trabajo, resultando una muestra total de 24 pacientes y 39 ojos.

### **3.5.3. Criterios**

#### **3.5.3.1. Criterios inclusión**

1. Expedientes completos.
2. Pacientes diagnosticados con edema macular diabético.
3. Pacientes con indicación de inyección intravítrea para edema macular diabético.
4. Pacientes diagnosticados con retinopatía diabética no proliferativa.
5. Pacientes que cuenten con tomografía de coherencia óptica (OCT) realizada antes y después de la terapia intravítrea, las cuales fueron realizadas con la misma marca de equipo de OCT y con la misma base de datos.

#### **3.5.3.2. Criterios exclusión**

1. Pacientes con antecedentes de glaucoma.
2. Pacientes diagnosticados con patología del nervio óptico.
3. Pacientes con fotocoagulación láser ocular previa.
4. Pacientes con retinopatía diabética proliferativa.

### **3.6. Procedimientos para el procesamiento y análisis de datos**

Luego de la recolección de datos, se procedió a la tabulación de las variables en el programa Microsoft Excel 2020, para su posterior importación y análisis en el programa Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). El análisis estadístico consistirá en el empleo de estadística descriptiva como el uso de mediana, frecuencia y cálculo de porcentajes. Se utilizará la Prueba T Student para establecer relaciones entre variables nominales. Luego de analizados los datos, se realizaron las representaciones gráficas de las mismas.

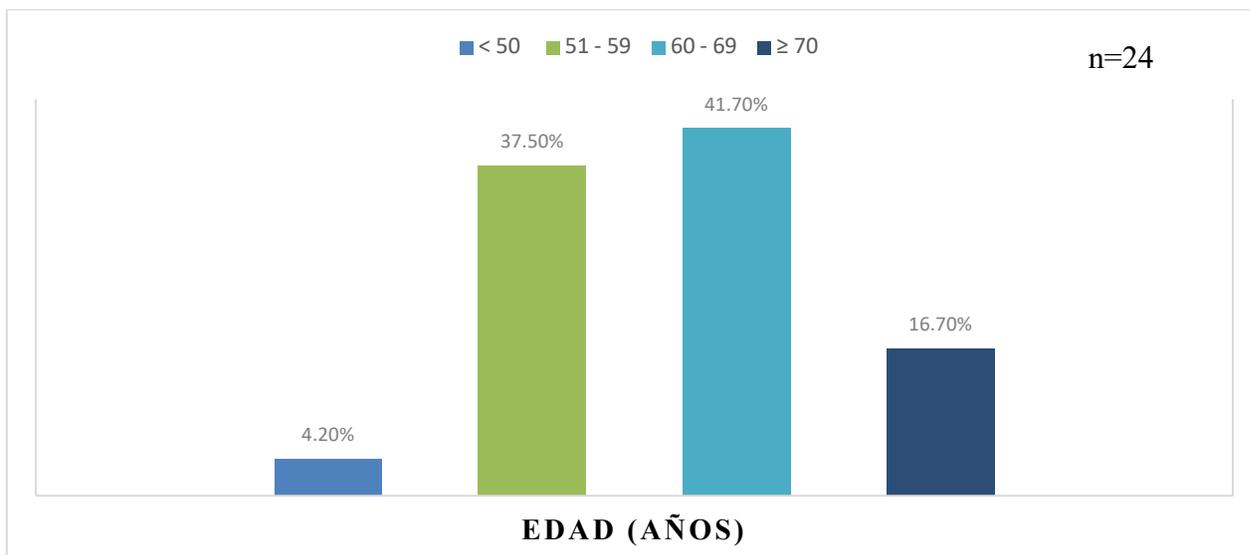
### **3.7. Consideraciones éticas**

Esta investigación fue presentada al comité de ética de la Universidad Iberoamericana (UNIBE), así como al comité de ética del Instituto Nacional de Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN). Al expediente de cada paciente se le designó un código único con el fin de su identificación y mantener la confidencialidad de cada uno de los pacientes. No fue empleado ningún documento de consentimiento informado ya que el estudio a realizar fue de carácter retrospectivo, observacional y descriptivo, en el cual únicamente se realizó revisión de expedientes.

## **CAPITULO 4: RESULTADOS**

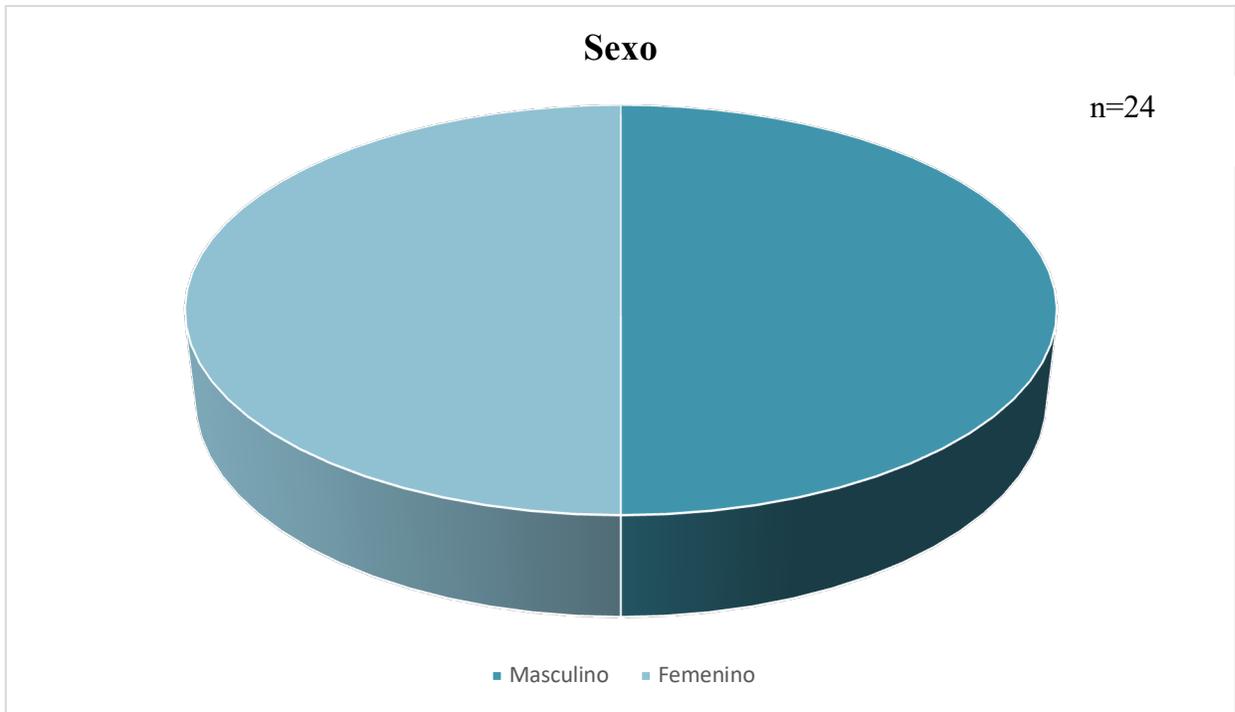
## CAPITULO 4: RESULTADOS

Luego de revisar los expedientes de 24 pacientes y las evaluaciones de sus 38 ojos que fueron tratados con bevacizumab intravítreo, se obtuvieron los siguientes resultados:



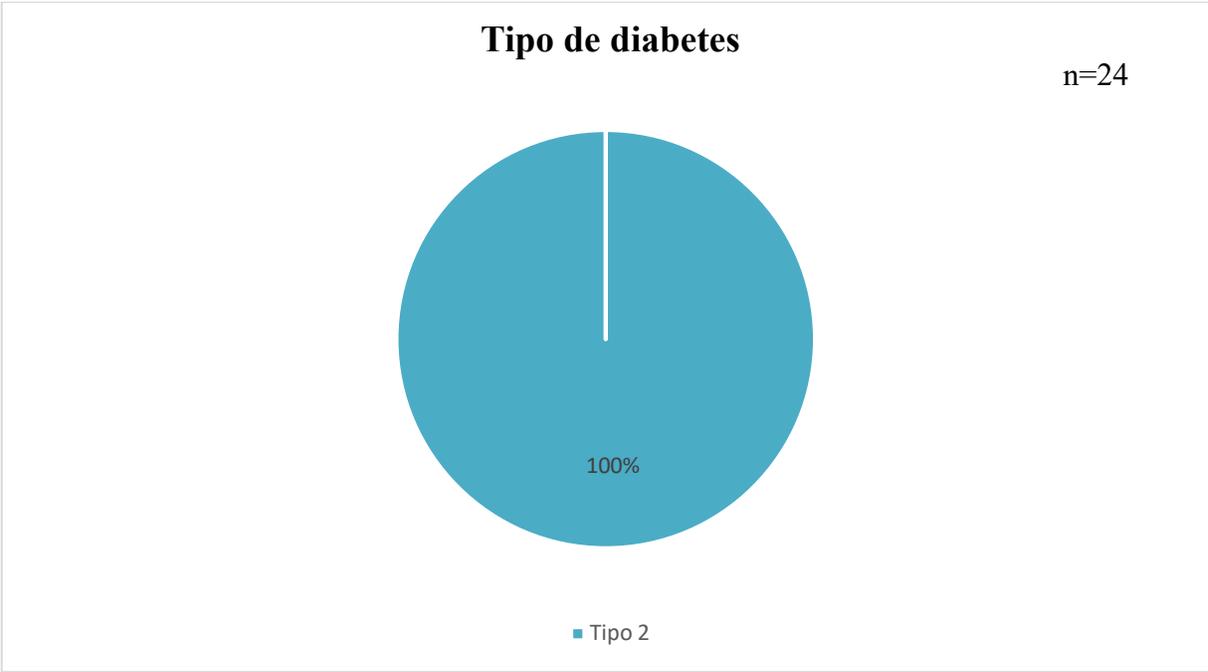
**Gráfico 1. Distribución de pacientes según edad.**

Fuente: Tabla 1 (ver anexos)



**Gráfico 2. Distribución de pacientes según el sexo.**

Fuente: Tabla 2 (ver anexos)



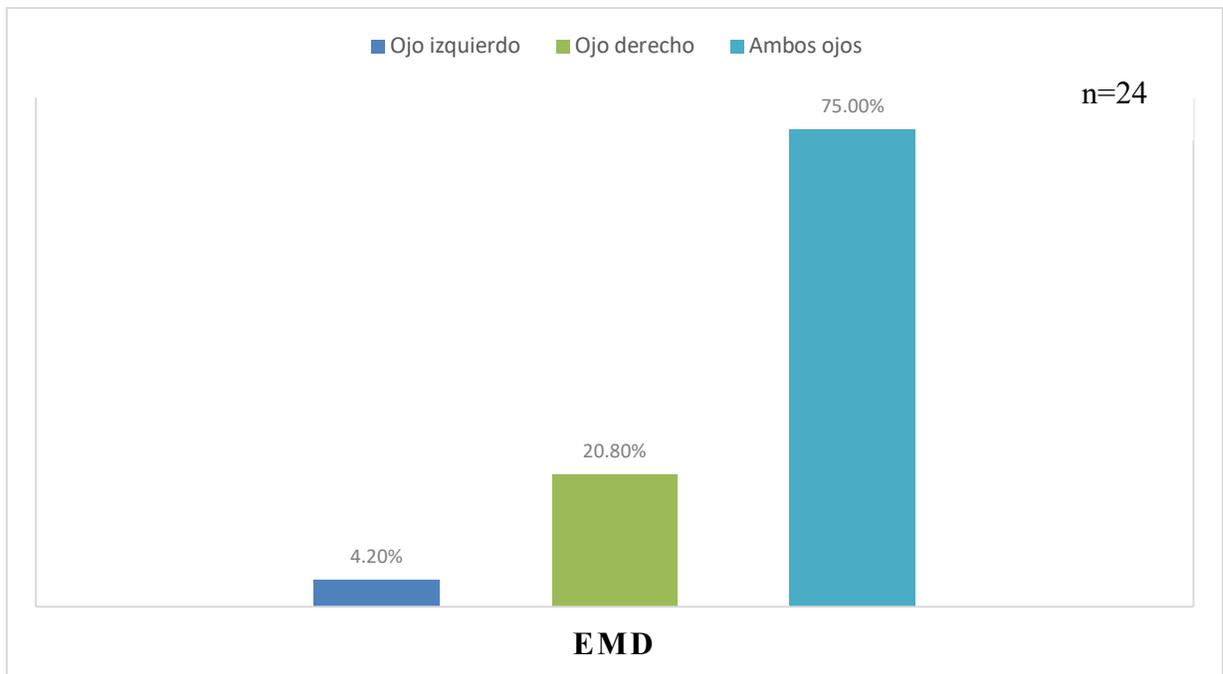
**Gráfico 3. Distribución de pacientes según tipo de diabetes.**

Fuente: Tabla 3 (ver anexos)

	<b>MEDIANA</b>
<b>GLICEMIA</b>	200 mg /dl
<b>HBA1C</b>	9.00%

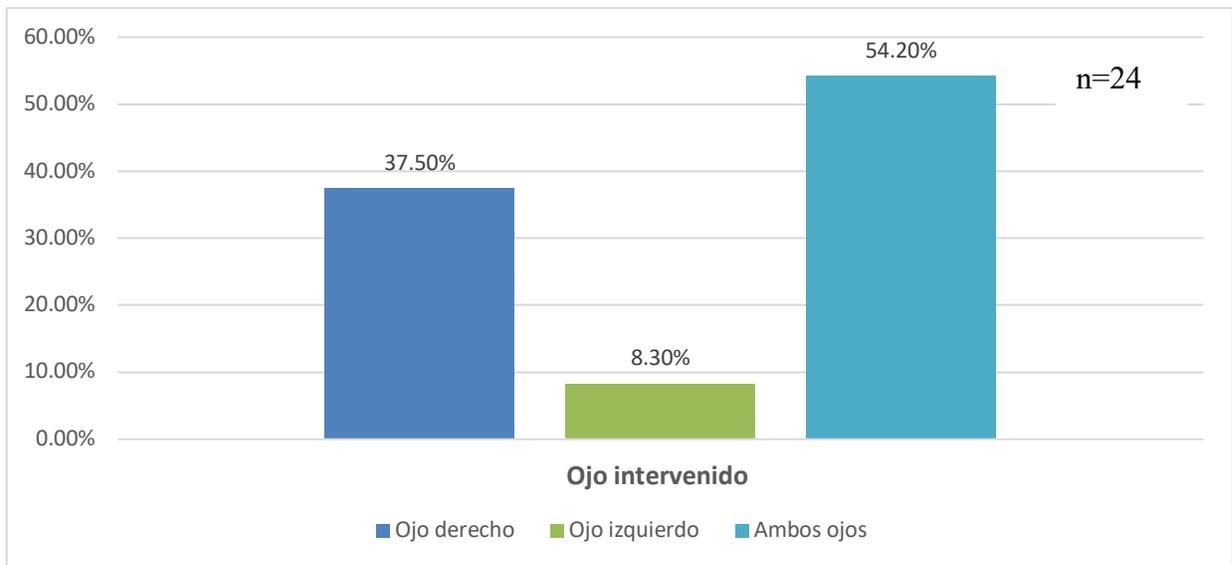
**Cuadro 4. Promedio del glicemia y de HbA1c**

Fuente: Tabla 4 (ver anexos).



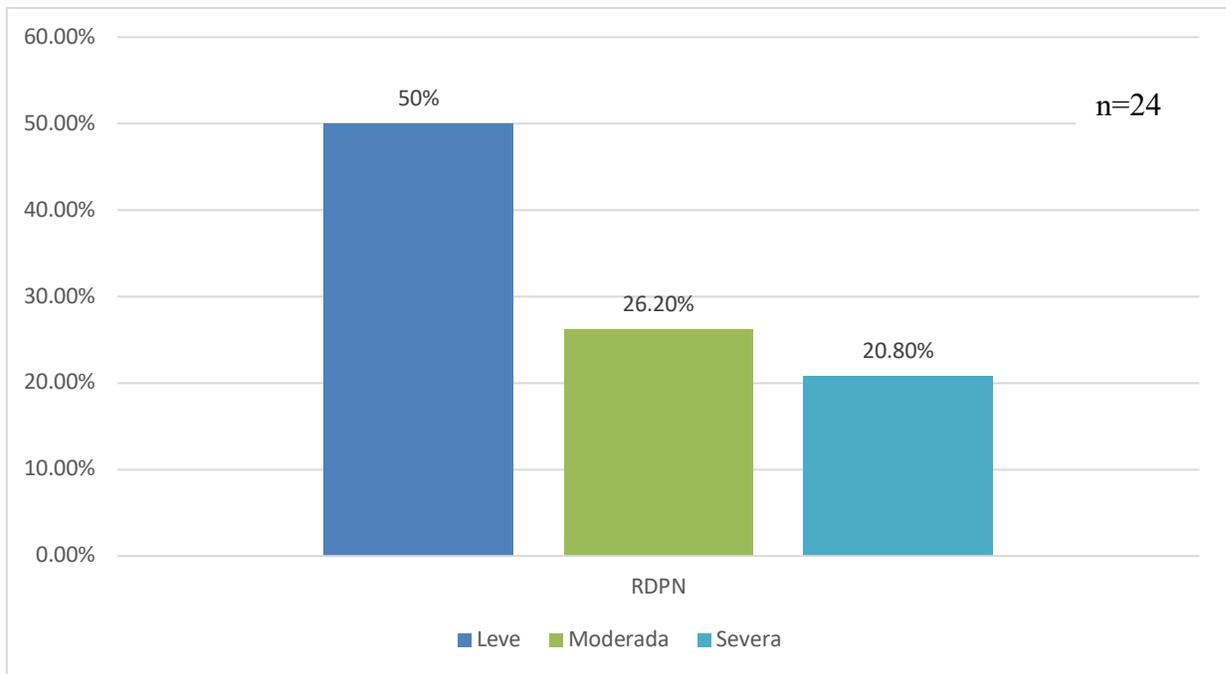
**Gráfico 5. Distribución de pacientes con edema macular diabético**

Fuente: Tabla 5 (ver anexos)



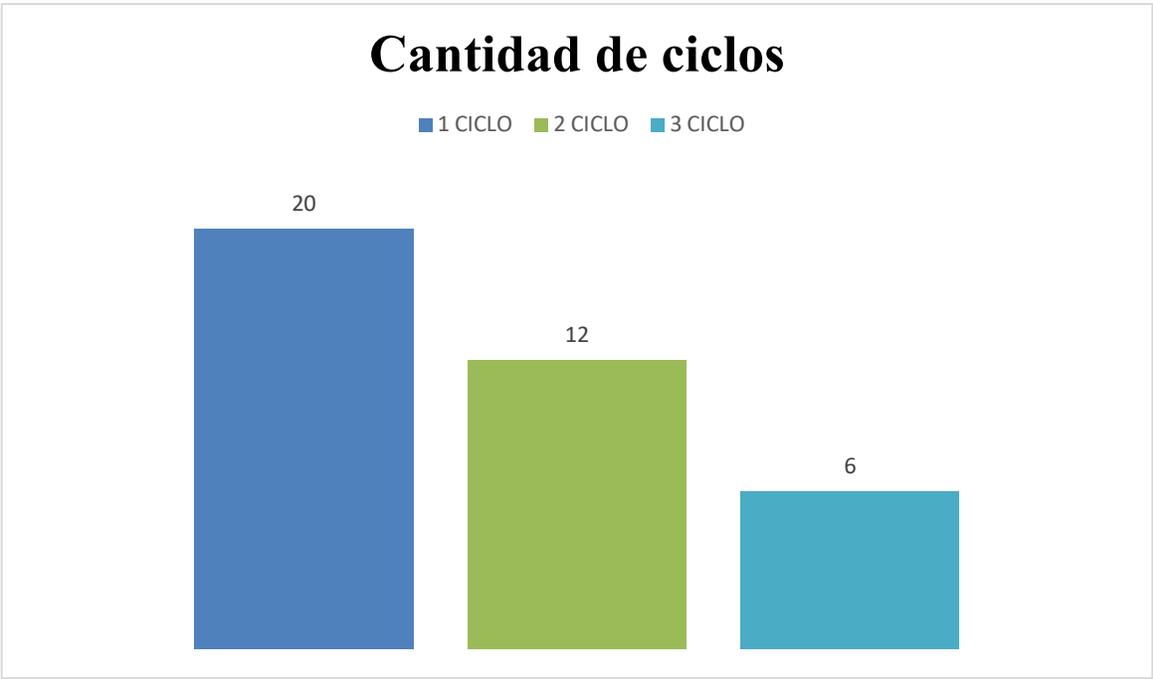
**Gráfico 6. Porcentaje de ojos intervenidos**

Fuente: Tabla 6 (ver anexos)



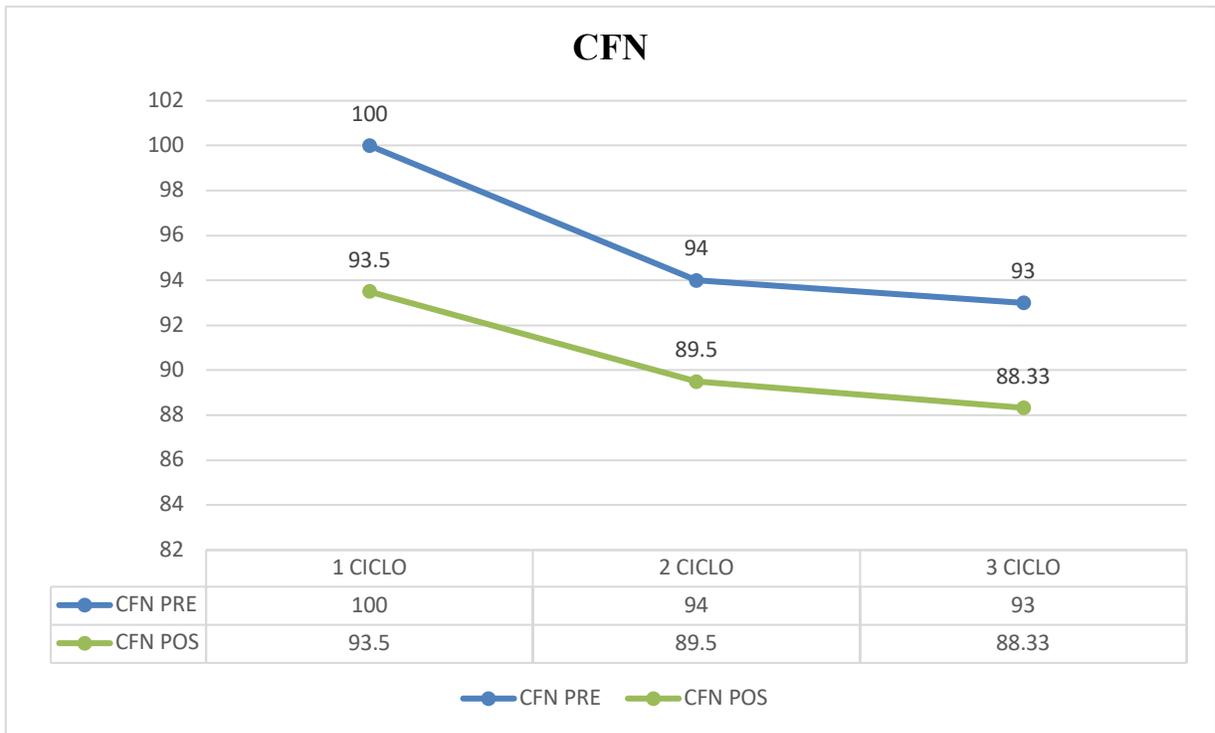
**Gráfico 7. Grado de retinopatía diabética no proliferativa**

Fuente: Tabla 7 (ver anexos)



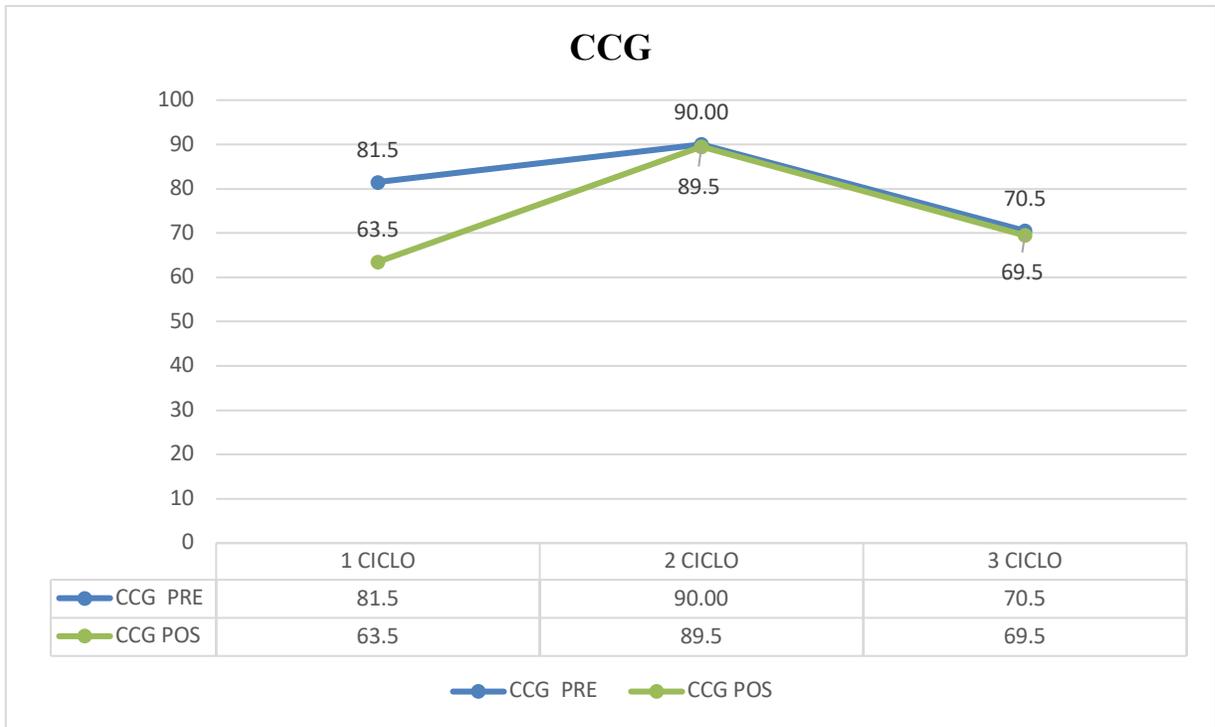
**Gráfico 8. Cantidad de ciclos**

Fuente: Tabla 8 (ver anexos)



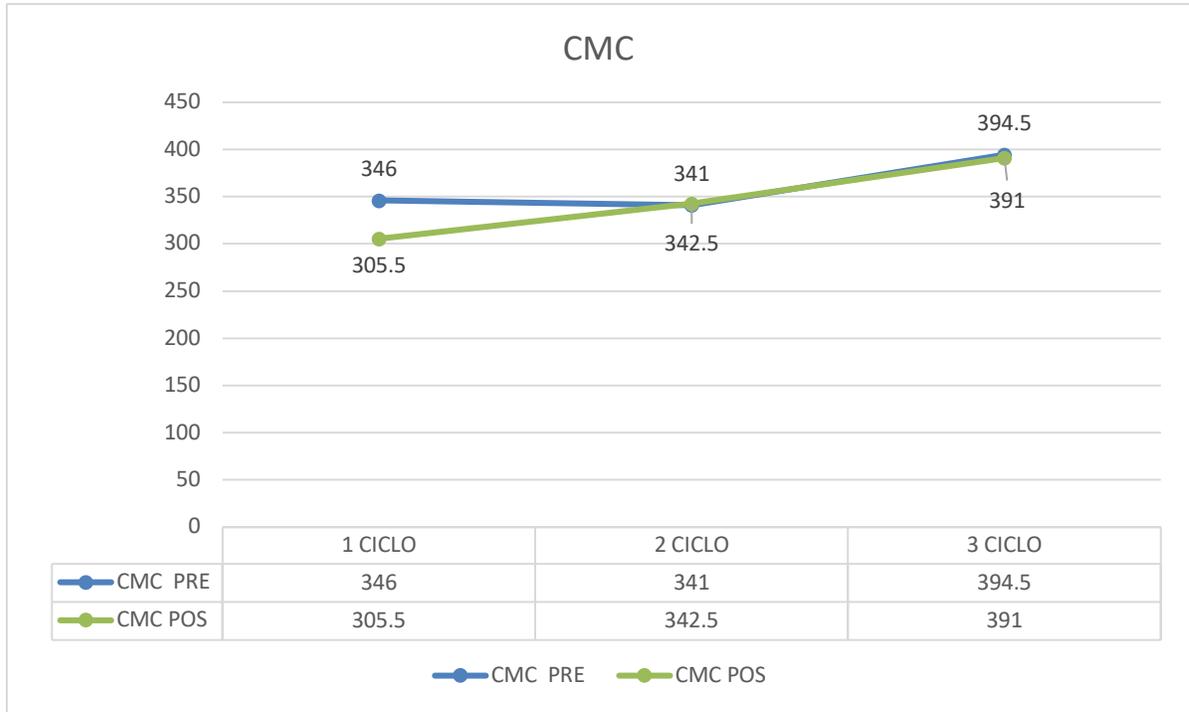
**Gráfico 9. Comparación en promedio de la capa de fibras nerviosas antes y después de los diferentes ciclos de inyección intravítrea de bevacizumab.**

Fuente: Tabla 9 y 11 (ver anexos)



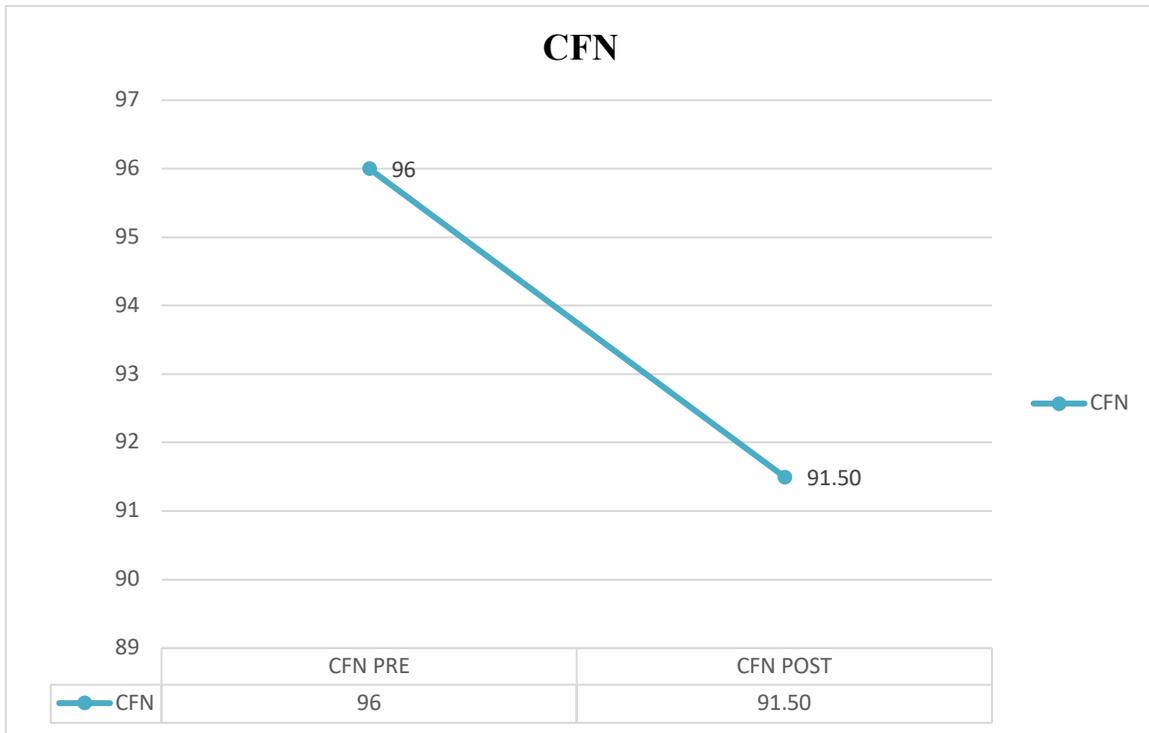
**Gráfico 10. Comparación de la capa células ganglionares antes y después de los diferentes ciclos de inyección intravítrea de bevacizumab.**

Fuente: Tabla 9 y 12 (ver anexos)



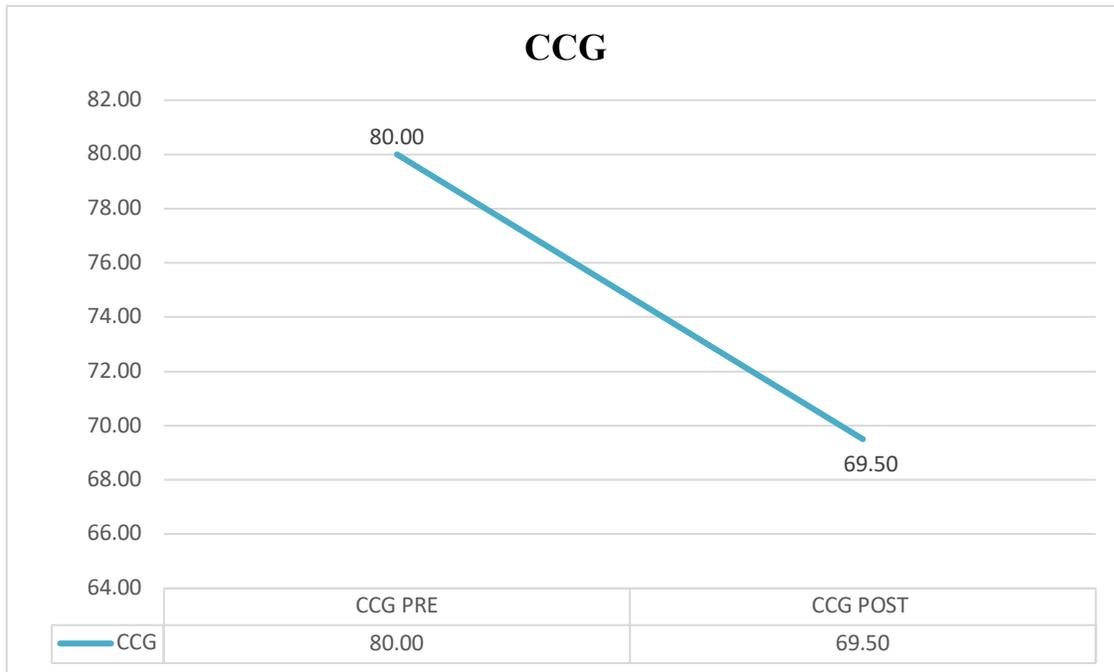
**Gráfico 11. Comparación del cubo macular central antes y después de los diferentes ciclos de inyección intravítrea de bevacizumab.**

Fuente Tabla 9 y 13 (ver anexos)



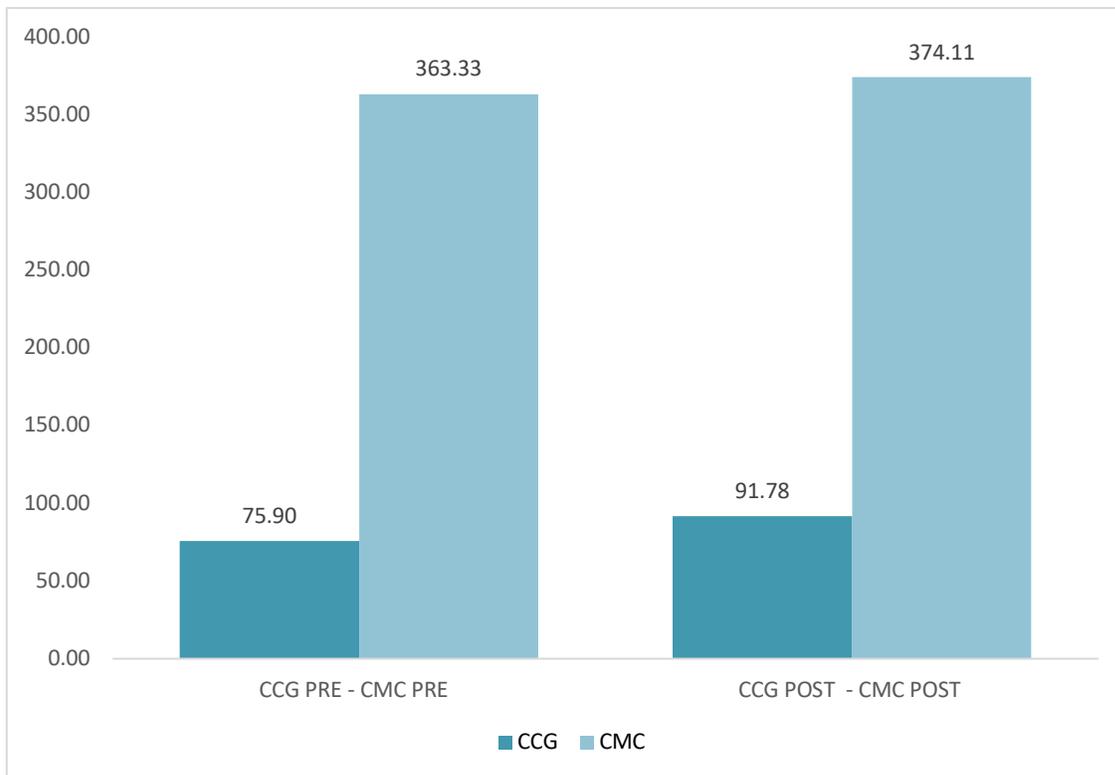
**Gráfico 14. Capa fibras nerviosas antes y después de los diferentes ciclos de inyección intravítrea de bevacizumab.**

Fuente: Tabla 9 y 14 (ver anexos)



**Gráfico 15. Capa de células ganglionares antes y después de los diferentes ciclos de inyección intravítrea de bevacizumab.**

Fuente: Tabla 9 y 15 (ver anexos)



**Gráfico 16. Comparación de la capa células ganglionares y el cubo macular en pacientes que tuvieron aumento de la capa de células ganglionares antes y después de los diferentes ciclos de inyección intravítrea de bevacizumab.**

Fuente: Tabla 9 (ver anexos)

## **CAPÍTULO 5: DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS**

## **CAPÍTULO 5: DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS**

Con el propósito de hacer posible el cumplimiento de los objetivos establecidos al inicio de la investigación, se estudiaron 24 pacientes que recibieron tratamiento intravítreo con bevacizumab, para un total de 38 ojos, en los cuales se buscaba determinar cambios en el Grosor de la capa de fibras nerviosa de la retina tras la administración intravítrea de bevacizumab en pacientes diagnosticados con edema macular diabético vistos por el departamento de oftalmología del Instituto Nacional de Diabetes, Endocrinología y Nutrición (INDEN), durante el periodo enero 2020 - diciembre 2022.

Se presentaron los resultados siguiendo un orden establecido por los objetivos de la investigación, para los cuales se obtuvo que el rango de edad más frecuente fue el de 60 – 69 años con el 41.7%, seguido del rango de edad 51-59 años con el 37.5%, mayores de 70 años con el 16.7% y el rango de edad menos prevalente el de menores de 50 años con el 4.2%. se observa que la mayor parte de la población estudiada está en la década de los 60. Este grupo etario fue también el más prevalente de los analizados en los estudios piloto existentes. En un estudio realizado por Aurora Ruiz Calvo en la Universidad Complutense de Madrid en el año 2017, donde se estudió la evaluación del efecto de la administración de bevacizumab sobre el grosor de la capa de fibra nerviosas de la retina, la edad más predominante fue entre 60 a 69 años en un 49.5 por ciento de los pacientes, relacionándose con nuestro estudio en donde el rango de edad que predominó fue entre 60 a 69 años de edad, en un 41.7 por ciento de los pacientes estudiados.

En esta investigación con relación al sexo de los pacientes el 50% de los pacientes que recibieron tratamiento intravítreo con bevacizumab eran del sexo masculino y el otro 50% Femenino. En el estudio realizado por Carmen Hernández Martínez en la Universidad Miguel Hernández de Elche España en el año 2018, donde el 65.8 por ciento de los pacientes diagnosticados con edema macular diabético pertenecían al sexo masculino.

El 100 por ciento de los pacientes con diabetes tipo 2 fueron diagnosticado con edema macular diabético y que recibieron tratamiento intravítreo con bevacizumab. Siendo similar al estudio

realizado por Juan Manuel Jiménez Sierra et al en el Hospital Universitario José Eleuterio González, Universidad Autónoma de Nuevo León, Monterrey, Nuevo León. México en el año 2021, donde el 99.8 por ciento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, fueron diagnosticados con edema macular diabético y tratados con inyecciones intravítrea. En cuanto al grado de retinopatía diabética no proliferativa se evidenció un predominio del grado leve en un 50%, seguido de moderado en el 26% y finalmente severa en un 20.8%, demostrándose de que el edema macular diabético puede ocurrir en cualquier estadio.

Con relación a la glicemia y la HBA1C en los pacientes con edema macular diabético en el estudio realizado por Mariana González Reyes en la Universidad Autónoma de Sinaloa en el año 2018, donde de mostró una glicemia de un 210% y un HBA1C de un 10%. Mostrándose similar a nuestro estudio donde los pacientes diagnosticados con edema macular diabético presentaron una mediana de glicemia de 200 mg/dl y de HBA1C de 9.00%, demostrando que un descontrol metabólico crónico, aumenta la incidencia de edema macular clínicamente significativo.

En cuanto a la cantidad de ciclos, de una población de 24 pacientes, a 53% se le aplicó un ciclo, a 32% recibieron dos ciclos y solamente a un 16% se le administró tres ciclos, Similar al estudio realizado por Karim Mohamed Noriega en la Universidad Autónoma de Nuevo León México en el año 2019, donde el 20.5 por ciento, representando el porcentaje mayor de los pacientes con edema macular diabético que se les administraron un ciclo de bevacizumab.

En la comparación en mediana de la capa de fibras nerviosas (CFN) se evidencia una disminución progresiva entre los pacientes de cada grupo. De los pacientes que tenían edema macular diabético antes de ser sometidos al tratamiento de un ciclo intravítrea con bevacizumab, la mediana de las CFN fue de  $100 \pm 17$  micras, evidenciándose una disminución luego de su intervención donde la CFN se presentaron en  $93.50 \pm 19$  micras. En cambio, en los pacientes del grupo de dos ciclos, antes de la intervención intravítrea se evidenció una mediana de CFN de  $94 \pm 12$  micras y luego del tratamiento se observó de  $88.33 \pm 13$  micras. Finalmente, en los que recibieron tres ciclos, la CFN sufrió una ligera disminución, con resultados de  $93 \pm 11$  micras antes de ser tratados y luego del tratamiento en  $88.30 \pm 10$  micras. En cuanto a la mediana

total de estos tres ciclos se evidencia una disminución antes del tratamiento de 96 micras y posterior de 91.5 micras. En donde se obtuvo un valor de  $P < 0.050$  por lo que el valor de CFN pre y postratamiento es estadísticamente significativo.

En la mediana de la capa de células ganglionares (CCG) se evidencia una disminución entre los tres grupos luego del tratamiento, sin embargo, en los grupo que recibió dos ciclos y tres ciclos post tratamiento se evidencio una pobre variación. De los pacientes que tenían edema macular diabético antes de ser sometidos al tratamiento de un ciclo intravítreo con bevacizumab, la mediana de las CCG fue de  $81.5 \pm 20$  micras, evidenciándose una disminución luego de su intervención donde la CCG tuvo una importante disminución observándose una mediana de  $63 \pm 23$  micras. En cambio, en los pacientes del grupo que recibieron dos ciclos, la CCG se mantuvo estable, con una mediana antes del tratamiento de  $90 \pm 28$  micras y luego del tratamiento se observó de  $89.5 \pm 21$  micras. Finalmente, en los que recibieron tres ciclos se observó una ligera disminución de la CCG, con resultados de  $70.5 \pm 24$  antes de ser tratados y luego del tratamiento en  $69.5 \pm 23$  micras. En cuanto a la mediana total de estos tres ciclos se evidencia una disminución importante, antes del tratamiento de 80 micras y posterior de 69.5 micras. En donde se obtuvo un valor de  $P < 0.050$  por lo que el valor de CCG pre y postratamiento es estadísticamente significativo.

Se tomo en cuenta la mediana del cubo macular central (CMC), en donde se evidencio una ligera disminución en cada grupo de paciente luego del tratamiento intravítreo. De los pacientes que tenían edema macular diabético antes de ser sometidos al tratamiento de un ciclo intravítreo con bevacizumab, la mediana del CMC fue de 346 micras, luego de su intervención disminuyo a 305.5 micras. En cambio, en los pacientes del grupo de dos ciclos, antes de la intervención intravítrea el CMC fue de 341 micras y luego del tratamiento aumento a 342.5 micras. Finalmente, en los que recibieron tres ciclos se observó una ligera disminución del CMC, con resultados de 394.5 micras antes de ser tratados y luego del tratamiento en 392 micras. En cuanto a la mediana total de estos tres grupos se evidencia antes del tratamiento un CMC de 349.5 micras y posterior de 324 micras. En donde se obtuvo un valor de  $P > 0.050$  por lo que el valor del CMC pre y postratamiento no es estadísticamente significativo.

Se evidencio que la capa de células ganglionares aumento proporcionalmente al aumento del cubo macular central, tal cual como se muestra en la gráfica 16, en donde antes del tratamiento la mediana de CCG se vio en 75.9 micras con un CMC de 363 micras versus postratamiento en donde se evidencia un aumento proporcional de la CCG en relación con el CMC; mediana de CCG 91.5 micras y del CMC de 374 micras.

En general si se evidencio una disminució n tanto en la capa de células ganglionares como en la capa de fibras nerviosas de la retina, aunque no se obtuvo una disminució n tan significativa, esta si fue estadísticamente significativa ya que en valor de p en cada una de estas fue de  $< 0.050$ , por tanto, se debe de tener cuidado en los pacientes con diagnóstico de glaucoma, y sobre todo siempre valorar la terapia anti-angiogénica de forma individual en cada uno de estos pacientes.

Es importante destacar que, aunque no todos los resultados del presente estudio son estadísticamente significativos, la informaci ó n obtenida es valiosa; cada vez es más frecuente el uso de anti-angiogénicos intravítreo en diversas patologías retinianas, por lo que su uso extendido puede comprometer la integridad tanto de la capa de células ganglionares y como de la capa de fibras nerviosas.

## **CAPITULO 6. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES**

## 6.1. Conclusiones

1. Las inyecciones intravítreas con bevacizumab conllevan a una disminución progresiva de la capa de fibras nerviosas.
2. Al igual que la capa de fibras nerviosas, la capa de células ganglionares se ven afectadas, aunque en algunos pacientes esta última capa puede presentar aumento secundario a un mayor engrosamiento del cubo macular en pacientes con pobre respuesta al tratamiento.
3. La cantidad de ciclos de bevacizumab intravítreo puede empeorar la integridad de estas capas, es decir, a mayor cantidad de ciclos mayor afección de la capa de células ganglionares y de fibras nerviosas de la retina.
4. Ambas capas se ven afectada, aunque, la capa de células ganglionares se ve más afectadas que la capa de fibras nerviosas luego del tratamiento intravítreo con bevacizumab.
5. Aunque la disminución de la capa de fibras nerviosa fue progresiva, no fue cuantitativamente significativa, por lo que probablemente captar una mayor población podría aportar mejores resultados.

## 6.2. Recomendaciones

- Tener un uso cauteloso del tratamiento antiangiogénico intravítreo en pacientes con glaucomas avanzados, ya que podría tener como consecuencia una progresión de su enfermedad.
- Para otras investigaciones, valorar tomar la presión intraocular en cada paciente antes y después de la aplicación intravítrea de antiangiogénicos para correlacionar con las variables.
- Crear un protocolo estándar para todos los pacientes sometidos a inyecciones intravítrea y así poder monitorizar a cada participante de una forma más personalizada y cercana, con el fin de lograr una mayor población.
- Que este estudio sea motivación para llevar a cabo una investigación con un periodo tiempo más largo para lograr una muestra con mayor cantidad y tener datos más significativos, tomando en cuenta que la utilización del mismo equipo para realizar la tomografía de coherencia óptica, antes y después de las terapias intravítrea, es un paso importante e imprescindible para obtener un buen resultado final.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Red de Colaboración sobre la Carga Mundial de Morbilidad. Global Burden of Disease Study 2019. Results. Instituto de Sanimetría y Evaluación Sanitaria. 2020 (<https://vizhub.healthdata.org/gbd-results/>).
2. Hwang DJ, Lee EJ, Lee SY, Park KH, Woo SJ. Effect of diabetic macular edema on peripapillary retinal nerve fiber layer thickness profiles. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014 May 15;55(7):4213-9. doi: 10.1167/iops.13-13776. PMID: 24833740.
3. Góra-Kupilas K, Joško J. The neuroprotective function of vascular endothelial growth factor (VEGF). *Folia Neuropathol*. 2005;43(1):31-9. PMID: 15827888.
4. Lin H, Gong YZ. Association of HLA-B27 with ankylosing spondylitis and clinical features of the HLA-B27-associated ankylosing spondylitis: A meta-analysis. *Rheumatol Int* 2017; 37:1267-80.
5. Bonin E, Queguiner S, Wondstra C, Gorin S, Barbier N, Harder TC, et al. Molecular subtyping of European swine influenza viruses and scaling to high throughput analysis. *Virol J* 2018; 15:7
6. Mendoza Santiesteban Carlos E, Santiesteban Freixas Rosaralis, González García Alberto, González Hess Luisa, Perdomo Trujillo Yahumara, Alemañy Rubio Ernesto et al . La tomografía de coherencia óptica en el diagnóstico de enfermedades de la retina y el nervio óptico. *Rev Cubana Oftalmol [Internet]*. 2005 Dic [citado 2023 Jun 06] ; 18( 2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21762005000200009&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21762005000200009&lng=es).
7. Nentwich MM, Ulbig MW. Diabetic retinopathy - ocular complications of diabetes mellitus. *World J Diabetes*. 2015 Apr 15;6(3):489-99. doi: 10.4239/wjd.v6.i3.489. PMID: 25897358; PMCID: PMC4398904.
8. Varma R, Bressler NM, Doan QV, Gleeson M, Danese M, Bower JK, Selvin E, Dolan C, Fine J, Colman S, Turpcu A. Prevalence of and risk factors for diabetic macular edema in the United States. *JAMA Ophthalmol*. 2014 Nov;132(11):1334-40. doi: 10.1001/jamaophthalmol.2014.2854. PMID: 25125075; PMCID: PMC4576994.
9. Nicolas Froger, Frederic Matonti, Christophe Roubéix, Valérie Forster, Ivana Ivkovic, et al.. VEGF is an autocrine/paracrine neuroprotective factor for injured retinal ganglion neurons. *Scientific Reports*, 2020, {10.1038/s41598-020-68488-z}. {hal-02893711v1}

10. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Bressler NM, Bressler SB, Brucker AJ, Ferris FL, Hampton GR, Jhaveri C, Melia M, Beck RW; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016 Jun;123(6):1351-9. doi: 10.1016/j.ophtha.2016.02.022. Epub 2016 Feb 27. PMID: 26935357; PMCID: PMC4877252.
11. Krohne, Tim U. MD \* ; Muether, Philipp S. MD † ; Stratmann, Nina K. MD \* ; Holz, Frank G. MD \* ; Kirchhof, Bernd MD † ; Meyer, Carsten H. MD ‡ ; Fauser, Sascha MD † . Influencia Del Volumen Ocular Y El Estado Del Cristalino En La Farmacocinética Y La Duración De La Acción De Los Inhibidores Del Factor De Crecimiento Endotelial Vascular Intravítreo. *Retina* 35(1):p 69-74, enero de 2015. | DOI: 10.1097/IAE.0000000000000265
12. Nicolas Froger, Frederic Matonti, Christophe Roubéix, Valérie Forster, Ivana Ivkovic y otros VEGF es un factor neuroprotector autocrino/paracrino para las neuronas ganglionares de la retina lesionadas. *Informes científicos*, 2020, [10.1038/s41598-020-68488-z](https://doi.org/10.1038/s41598-020-68488-z) . {hal-02893711v1}
13. Muhammad Shaheer, Arooj Amjad and Zubair Saleem, Retinal Ganglion Cell Complex Changes after Intravitreal Bevacizumab for Diabetic Macular Edema, *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan* 2019, Vol. 29 (5): 426-429
14. René Hernán Parada V., Julio Enrique de León O. Efecto de bevacizumab intravítreo en el edema macular diabético. *Escuela Superior de Oftalmología*, Guatemala 2022.
15. Sara Muñoz Lara. Estudio y evaluación de la capa de fibras nerviosas de la retina y de las células ganglionares mediante dispositivo OCT en pacientes diagnosticados de glaucoma. Universidad zaragoza. Facultad de Ciencias, Grado en Óptica y Optometría 2016.
16. Saldaña Vásquez, Sofía de los Ángeles, Efectividad del Bevacizumab intravítreo en el edema macular asociado a oclusión venosa central de la retina. *Universidad Privada Antenor Orrego* 2022.
17. Félix Alexander Manco L. Resultados anatómicos y funcionales tras la terapia antiVEGF en el edema macular diabético en la práctica clínica. *Valladolid*, septiembre del 2016.

18. Wong T, Sun J, Kawasaki R, Ruamviboonsuk P, Gupta N, Lansingh V, et al. Guidelines on diabetic eye care: the International Council of Ophthalmology Recommendation for Screening, Follow-up, Referral and Treatment Based on Resource Settings. *Ophthalmology*. 2018;125: 1608-22.
19. Ting D, Cheung G, Wong T. Diabetic retinopathy: global Prevalence, major risk factors, screening practices and public health challenges: a review. *Clin Exp Ophthalmol*. 2016; 44:260-77.
20. Jampol L, Glassman A, Sun J. Evaluación and care of patients with diabetic retinopathy. *N Engl J Med*. 2020; 382:1629-37.
21. Basto A, Barrientos T, Rojas R, Aguilar C, López N, De la Cruz V, et al. Prevalence of diabetes and por glycemic control in Mexico: results from ENSANUT 2016. *Salud Publica Mex*. 2020; 62:50-9.
22. Mendoza K, Quezada A, Pedroza A, Hernández C, Fromow J, Barquera S. A diabetic retinopathy screening tol for low-income adults in Mexico. *Prov. Chronic Dis*. 2016;14: E95.
23. Bandello F, Battaglia M, Lanzetta P, Loewenstein A, Massin P, Menchini F, et al. Diabetic macular edema. *Dev Ophthalmol*. 2017; 58:102-38.
24. Wu M, Yiang G, Lai T, Li C. The oxidative stress and mitochondrial dysfunction during the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Oxid Med Cel Long*. 2018; 2018:3420187.
25. Das A, McGuire P, Rangasamy S. Diabetic macular edema: Pathophysiology and novel therapeutic targets. *Ophthalmology*. 2015; 122:1375-94.
26. Tan G, Cheung N, Simó R, Cheung G, Wong T. Diabetic macular oedema. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017; 5:143-55.
27. Lally D, Shah C, Heier J. Vascular endothelial growth factor and diabetic macular edema. *Surv Ophthalmol*. 2016; 71:759-68.
28. Whitehead M, Osborne A, Widdowson P, Man Y, Martin K. Angiopoietins in diabetic retinopathy: current understanding and therapeutic potential. *J Diabet Res*. 2019; 2019:5140521.
29. Whitehead M, Wickremasinghe S, Osborne A, Van Wijngaarden P, Martin R. Diabetic retinopathy: a complex pathophysiology requiring novel therapeutic strategies. *Expert Opin Biol Ther*. 2018; 18:1257-70.

30. Wang W, Lo Y. Diabetic retinopathy: pathophysiology and treatments. *Int J Mol Sci*. 2018; 19:1816.
31. Kusuhara S, Fukushima Y, Ogura S, Inoue N, Uemura A. Pathophysiology of diabetic retinopathy: the old and the new. *Diabetes Metab J*. 2018; 42:364-76.
32. Schmidt U, García J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, et al. Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017; 237:185-222.
33. Salz D, de Carlo T, Adhi M, Moulton E, Choi W, Baumal C, et al. Select features of diabetic retinopathy on swept-source optical coherence tomographic angiography compared with fluorescein angiography and normal eyes. *JAMA Ophthalmol*. 2016; 134:644-50.
34. Rio Sd. Tamizaje en el diagnóstico y prevalencia de retinopatíadiabética en atención primaria. *revista médica chile*. 2017; 145, 564-571.
35. Calderon GD JOHGPSDICZ. Oxidative stress and diabetic retinopathy: development and treatment. [Online]; 2017. Acceso 02 de octubre de 2021.
36. Rossino MG CG. Nutraceuticals for the Treatment of Diabetic Retinopathy. *nutrients*. 2019; 11:771.
37. El Rami H BRSJSP. Evidence-Based Treatment of Diabetic Retinopathy. *Seminars in Ophthalmology*. 2016.
38. Jennifer K. Sun LMJ. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network and its Contributions to the Treatment of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmic Research*. 2019; 62, 225-230.
39. Wang W LA. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018; 19, 1816.
40. Claire E Fraser MPDJD MARSM. UpToDate. [Online].; 2019. Acceso 02 de octubre de 2021.
41. El Rami H BRSJSP. Evidence-Based Treatment of Diabetic Retinopathy. *Seminars in Ophthalmology*. 2016
42. Silvio E Inzucchi MBLM. Clinical presentation, diagnosis, and initial evaluation of diabetes mellitus in adults. *UpToDate*. 2021.

43. Jennifer K. Sun LMJ. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network and its Contributions to the Treatment of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmic Research*. 2019; 62, 225-230.
44. Wang W LA. Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018; 19,1816.
45. F. Serrano F. MACARSRCC. Diabetic retinopathy, a vascular and Inflammatory disease: Therapeutic implications. *ELSEVIER*. 2019; 11, 1086.
46. Wells J, Glassman A, Ayala A, Jampol L, Aiello L, Antoszyk A, et al. Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular edema. *New Engl J Med*. 2015; 372:1193-203.
47. Busch C, Zur D, Fraser S, Láíns I, Santos A, Lupidi M, et al. Shall we stay, ¿or shall we switch? Continued anti-VEGF therapy versus early switch to dexamethasone implant in refractory diabetic macular edema. *Acta Diabetologica*. 2018; 55:789-96.
48. Wells J, Glassman A, Ayala A, Lee M, Jampol M. Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular edema. Two year results from a comparative effectiveness randomized Clinical trial. *Ophthalmology*. 2016; 123:1351-9.
49. Lee J, Moon B, Cho A. Optical coherence tomography angiography of DME and its association with anti-VEGF treatment response. *Ophthalmology*. 2016; 123:2368-75
50. Mittal S, El-Serag HB, Sada YH, Kanwal F, Duan Z, Temple S, et al. Hepatocellular carcinoma in the absence of cirrhosis in United States veterans is associated with non alcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2016; 14:124-31.
51. Endo H, Kase S, Takahashi E, Saito M. Relationship between diabetic macular edema and choroidal layer thickness. *PLoS One*. 2020;15: e0226630.
52. Chen X, Song W, Cai H. Macular edema after cataract surgery in diabetic eyes evaluated by optical coherence tomography. *Int J Ophthalmol*. 2016; 9:81-5.
53. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han K-H, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018;391, 10126: 1163-73
54. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al; IMbrave150 Investigators. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;382-20:1894-1905.

55. U.S. Food & Drug Administration. FDA approves atezolizumab plus bevacizumab for unresectable hepatocellular carcinoma.
56. Lee, M. S., Ryoo, B.-Y., Hsu, C.-H et al. Atezolizumab with or without bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma GO30140: an open-label, multicentre, phase 1b study. *The Lancet Oncology*, 21, 6, 808-820.
57. Reig M, Forner A, Ávila MA, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update of the consensus document of the AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI, and SETH. *Med Clin, Barc*, 2021; 156, 9: 463.e1-463.e30.

## **ANEXOS**

## Anexo No.1 Cronograma

<b>Variables</b>	<b>Tiempo: 2023</b>	
<b>Selección del tema</b>	2023	<b>Febrero</b>
<b>Búsqueda de referencias</b>		<b>Marzo</b>
<b>Elaboración del anteproyecto</b>		<b>Marzo</b>
<b>Sometimiento y aprobación</b>		<b>Abril</b>
<b>Revisión expedientes clínicos</b>		<b>Mayo</b>
<b>Tabulación y análisis de la información</b>		<b>Junio</b>
<b>Redacción del informe</b>		
<b>Revisión del informe</b>		<b>Junio</b>
<b>Encuadernación</b>		<b>Junio</b>
<b>Presentación</b>		<b>Junio</b>

## Anexo No 2: Costos y Recursos

Humanos			
Un investigador o sustentante			
Dos asesores			
Archivistas y digitadores			
Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	3 resmas	130.00	390.00
Papel Mistique	3 resmas	80.00	540.00
Lápices	1 docena	180.00	36.00
Borras	6 unidades	3.00	24.00
Bolígrafos	1 docena	4.00	36.00
Sacapuntas	6 unidades	3.00	18.00
Computador Hardware: Pentium III 700 Mhz; 128 MB RAM; 20 GB H.D.;CD-ROM 52x			3.00
Impresora HP 932c			
Scanner: Microteck 3700			
Software:			
Microsoft Windows XP			
Microsoft Office XP			
MSN internet service			
Omnipage Pro 10			
Dragon Naturally Speaking			
Easy CD Creator 2.0			
Presentación:			
Sony SVGA VPL-SC2 Digital data proyector			
Cartuchos HP 45 A y 78 D	2 unidades		1,200.00
Calculadoras	2 unidades		150.00
Antibióticos			10,000.00
V.2.3.3. Información			
Adquisición de libros			
Revistas			
Otros documentos			
Referencias bibliográficas (ver listado de referencias)			
V.2.3.4. Económicos			
Papelería(copias )	1200 copias	2.00	2,400.00
Encuadernación	12 informes	800.00	9,600.00
Alimentación			2,200.00
Transporte			3,000.00
Imprevistos			3,000.00
<b>TOTAL</b>			<b>\$33,197.00</b>

### Anexo No. 3: Instrumento de recolección de datos

Numero de record: \_\_\_\_\_

1. Edad: \_\_\_\_\_ Años
2. Sexo: Masculino \_\_\_\_\_ Femenino \_\_\_\_\_
3. Comorbilidades: \_\_\_\_\_
4. Tipo de Diabetes: Tipo 1 \_\_\_\_\_ Tipo 2 \_\_\_\_\_
5. AVSC: PRE \_\_\_\_\_ POS \_\_\_\_\_
6. Glicemia: \_\_\_\_\_
7. HBA1C: \_\_\_\_\_
8. EDM: \_\_\_\_\_
9. Bevacisumab: Un ciclo \_\_\_\_\_ Dos ciclos \_\_\_\_\_ Tres ciclo \_\_\_\_\_
10. Ojo intervenido: Izquierdo \_\_\_\_\_ Derecho \_\_\_\_\_ Ambos \_\_\_\_\_
11. CFN: PRE \_\_\_\_\_ POS \_\_\_\_\_
12. Cubo macular: PRE \_\_\_\_\_ POS \_\_\_\_\_
13. CCG: PRE \_\_\_\_\_ POS \_\_\_\_\_

#### Anexo No. 4: Tablas de resultados

**Tabla 1.** Distribución de pacientes según edad

<b>Edad (años)</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
<b>&lt; 50</b>	1	4.2
<b>51 - 59</b>	9	37.5
<b>60 - 69</b>	10	41.7
<b>≥ 70</b>	4	16.7
<b>Total</b>	24	100.0

Fuente: expedientes clínicos.

**Tabla 2.** Distribución de pacientes según sexo

<b>Sexo</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
<b>Masculino</b>	12	50.0
<b>Femenino</b>	12	50.0
<b>Total</b>	24	100.0

Fuente: expedientes clínicos.

**Tabla 3.** Distribución de pacientes según tipo de diabetes

<b>Tipo de diabetes</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>
<b>Tipo 2</b>	24	100.0
<b>Total</b>	24	100.0

Fuente: expedientes clínicos.

**Tabla 4.** Mediana de glicemia y HbA1c.

	Glicemia	HbA1c
Media	221.0000	9.3292
N	24	24
Desv. estándar	83.04321	2.02173
Mediana	200.0000	9.0000

Fuente: expedientes clínicos.

**Tabla 5.** Distribución de pacientes con edema macular diabético

EMD	Frecuencia	%
Ojo izquierdo	1	4.2
Ojo derecho	5	20.8
Ambos ojos	18	75.0
Total	24	100.0

Fuente: expedientes clínicos.

**Tabla 6.** Porcentaje de ojos intervenidos

Ojo intervenido	Frecuencia	%
Ojo derecho	8	37.5
Ojo izquierdo	3	8.3
Ambos ojos	13	54.2
Total	24	100.0

Fuente: expedientes clínicos.

**Tabla 7.** Grado de retinopatía diabética no proliferativa

RDPN	Frecuencia	%
Leve	12	50.0
Moderada	7	26.2
Severa	5	20.8
<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>100.0</b>

Fuente: expedientes clínicos

**Tabla 8.** Cantidad de ciclos

	Ojo inyectado	
	F	%
Un ciclo	20	53
Dos ciclos	12	32
Tres ciclos	6	16

Fuente: expedientes clínicos.

**Tabla 9.** Informe de media, desviación estándar y mediana en cada ciclo de terapia antiangiogenica

BEVACIZUMAB	CFN PRE	CFN POS	CCG PRE	CCG POS	CUBO MACULAR PRE	CUBO MACULAR POST	
1	Media	102.00	96.05	85.90	63.05	350.00	350.85
	N	20	20	20	20	20	20
	Desv. estándar	17.250	18.830	20.848	23.239	78.445	144.474
	Mediana	100.00	93.50	81.50	63.50	346.00	305.50
2	Media	92.92	89.67	84.83	87.67	343.25	348.00
	N	12	12	12	12	12	12
	Desv. estándar	11.619	13.614	28.543	21.347	59.411	63.582
	Mediana	94.00	89.50	90.00	89.50	341.00	342.50
3	Media	93.17	88.33	77.83	73.00	383.50	381.50
	N	6	6	6	6	6	6
	Desv. estándar	10.998	10.539	24.718	23.824	69.532	82.670
	Mediana	93.00	88.30	70.50	69.50	394.50	391.00
Total	Media	97.74	92.82	84.29	72.39	353.16	354.79
	N	38	38	38	38	38	38
	Desv. estándar	15.167	16.258	23.584	24.747	71.057	113.943
	Mediana	96.00	91.50	80.00	69.50	349.50	324.00

**Tabla 10.** Prueba T de muestras emparejadas

		Prueba de muestras emparejadas						Significación		
		Diferencias emparejadas					t	gl	P de un factor	P de dos factores
		Media	Desv. estándar	Media de error estándar	95% de intervalo de confianza de la diferencia					
					Inferior	Superior				
Par 1	CFN PRE – CFN POS	4.921	13.099	2.125	.615	9.227	2.316	37	.013	.026
Par 2	CCG PRE – CCG POS	11.895	23.654	3.837	4.120	19.670	3.100	37	.002	.004
Par 3	CUBO MACULAR PRE – CUBO MACULAR POST	-1.632	100.573	16.315	-34.689	31.426	-.100	37	.460	.921

**Tabla 11.** Comparación en mediana de la capa de fibras nerviosas antes y después de los diferentes ciclos de inyección intravítrea de bevacizumab

CICLOS	CFN PRE	CFN POS
1 CICLO	100	93.5
2 CICLO	94	89.5
3 CICLO	93	88.33

**Tabla 12.** Comparación en mediana de la capa células ganglionares antes y después de los diferentes ciclos de inyección intravítrea de bevacizumab.

CICLOS	CCG PRE	CCG POS
1 CICLO	81.5	63.5
2 CICLO	90.00	89.5
3 CICLO	70.5	69.5

**Tabla 13.** Comparación en mediana del cubo macular central antes y después de los diferentes ciclos de inyección intravítrea de bevacizumab.

	CMC PRE	CMC POS
1 CICLO	346	305.5
2 CICLO	341	342.5
3 CICLO	394.5	391

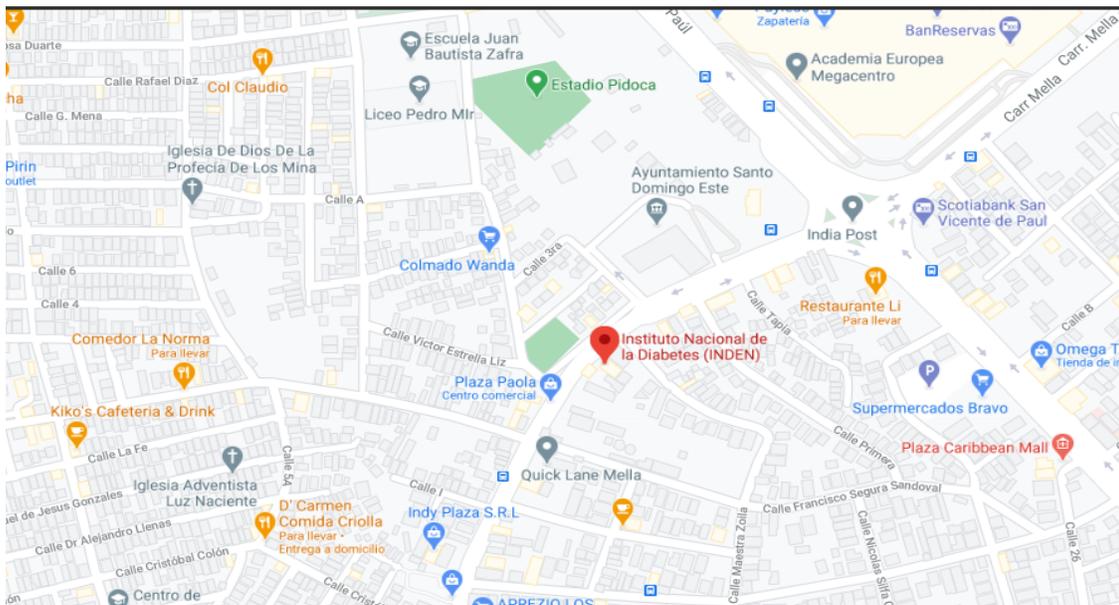
**Tabla 14.** Mediana de la capa de fibras nerviosas antes y después de los diferentes ciclos de inyección intravítrea de bevacizumab.

CFN	
CFN PRE	96
CFN POST	91.50

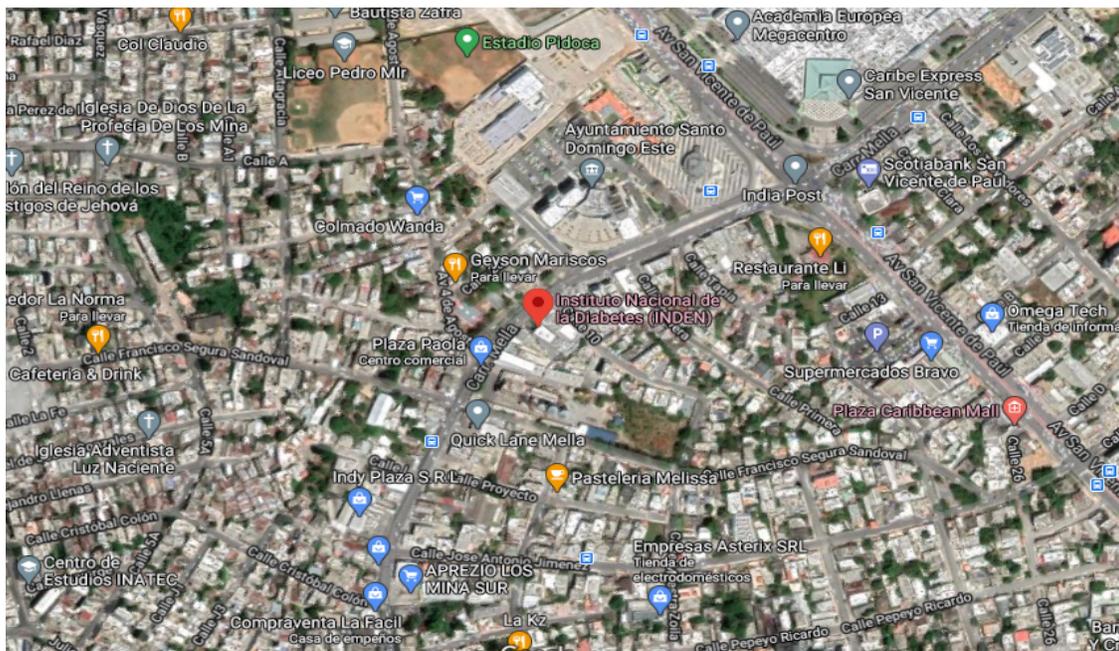
**Tabla 14.** Mediana de la capa de células ganglionares antes y después de los diferentes ciclos de inyección intravítrea de bevacizumab.

CCG	
CCG PRE	80.00
CCG POST	69.50

## Anexo No. 5: Mapa institucional



Mapa cartográfico



Vista aérea

## Anexo No.6: Carta de aprobación de recolección de datos



Por medio de la presente certifico que la estudiante **REMYI DURAN GORIS**, con el numero de admisión 40289, residente de 4to de la Residencia de Oftalmología del Hospital Escuela Dr. Jorge Abraham Hazoury Bahles, (INDEN) puede realizar su trabajo de grado con el título "Valoración del grosor de la capa de fibras nerviosas de la retina tras la administración intravitrea de bevacizumab en los pacientes que acuden al departamento de oftalmología del Hospital Escuela Dr. Jorge Abraham Hazoury Bahles, , durante el periodo enero 2018 a diciembre 2022"

Como centro (hospitalario) institución, confirmamos que nuestro manejo de los expedientes / entrevistas / datos se adhiere a las normas éticas nacionales e internacionales en materia de protección de participantes humanos.

Nombre. Dr. Ammar Ibrahim  
Cargo. Director General  
Numero de contacto. 809-385-0451

Firma [Signature]  
Fecha 20/12/2022



**SELLO**

## Anexo No.7: Certificación en ética de investigación



### CERTIFICACIÓN EN ÉTICA DE INVESTIGACIÓN

<b>Nombre Completo</b>	Remyi Isabel Duran Goris
<b>Matrícula o código institucional</b>	191121
<b>Correo Electrónico Institucional</b>	191121@unibe.edu.do
<b>Carrera/Posición:</b>	Postgrado en Medicina
<b>Estado del examen</b>	Aprobado
<b>Número de Certificación</b>	<b>DIAIRB2023-0055</b>
<b>Fecha</b>	Wednesday, March 1, 2023

Firma CEI

**Michael A. Aicantara-Minaya, MU**  
Coordinador Comité de Ética  
Vicerrectoría de Investigación e Innovación  
Universidad Iberoamericana (UNIBE)



## Anexo No.8: Aprobación de aplicación para proyecto de investigación



### Aplicación Completa para Estudiantes

<b>Código de Aplicación</b>	ACECEI2023-08
<b>Nombre del Estudiante #1</b>	Remyi Duran
<b>Matrícula del Estudiante #1</b>	191121
<b>Nombre del Proyecto de Investigación</b>	Grosor de la capa de fibras nerviosa de la retina tras la administración intravítrea de bevacizumab
<b>ESTADO DE LA APLICACIÓN</b>	APROBADO
<b>Fecha de revisión</b>	Thursday, March 9, 2023

Hoja de evaluación trabajo profesional de oftalmología

---

**Dra. Remyi Isabel Duran Goris**

Sustentante

**Asesores**

---

**Dr. Luis Melo**

Asesor Clínico

---

**Dr. Ángel Campusano**

Asesor Metodológico

---

**Dr. Jefther De Los Santos**

Jurado

---

**Marcos A. Núñez C.**

Decano facultad ciencias de la salud

---

**Cosme R. Nazario L.**

Coordinador residencias médicas UNIBE

---

**Dra. Yinnette Read**

Jefa de enseñanza

---

**Dra. Rosa Fernández**

Coordinadora residencia oftalmología

Calificación final: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_