

UNIVERSIDAD CENTRAL DE VENEZUELA
FACULTAD DE MEDICINA
COMISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN OFTALMOLOGÍA
HOSPITAL MIGUEL PÉREZ CARREÑO

**EDEMA MACULAR EN PACIENTES DIABETICOS: TRATAMIENTO CON
RANIBIZUMAB VERSUS RANIBIZUMAB TRIAMCINOLONA**

Trabajo Especial de Grado que se presenta para optar al título de Especialista en
Oftalmología

Isaura Stefanía Guerrero Córdova

Alba Constanza Solorzano Blanca.

Tutor: Francisco Chiappetta

Caracas, septiembre 2013

Dr. Francisco Chiappetta

Tutor

José L. Moctezuma

Director del curso

Sonia Ojea

Coordinador del Curso

INDICE DE CONTENIDO

RESUMEN	1
INTRODUCCIÓN	4
MÉTODOS	25
RESULTADOS	28
DISCUSIÓN	31
REFERENCIAS	39
ANEXOS	40

EDEMA MACULAR EN PACIENTES DIABETICOS:

TRATAMIENTO CON RANIBIZUMAB Vs RANIBIZUMAB TRIAMCINOLONA

Isaura Stefanía Guerrero Córdova, C.I. 14.965.990. Sexo: Femenino, E-mail: isauraguerrero@hotmail.com. Telf: 0414-1373869. Dirección: Hospital Central Miguel Pérez Carreño. Especialización en Oftalmología.

Alba Constanza Solorzano B, C.I: 15.392.402. Sexo: Femenino, E-mail: albitando@hotmail.com. Telf: 0424-3499331. Dirección: Hospital Central Miguel Pérez Carreño. Especialización en Oftalmología.

Tutor: Francisco Chiappetta, C.I: 13.114.283. Sexo: Masculino, E-mail: fjchiappetta@gmail.com. Telf: 0416-6375158. Dirección: Hospital Central Miguel Pérez Carreño. Especialista en Oftalmología.

RESUMEN

Objetivo: Comparar el efecto entre la inyección intravítrea de ranibizumab y ranibizumab- triamcinolona en el edema macular en pacientes diabéticos que consultan al Servicio de Oftalmología del Hospital Miguel Pérez Carreño en el período comprendido entre julio de 2010 y julio de 2011. Método: Se trata de un estudio descriptivo, prospectivo y longitudinal a realizarse en pacientes diabéticos con edema macular en quienes se inyectaron ambos ojos; se aplicó en un ojo una inyección intravítrea de 0.1ml de ranibizumab (1.25mg) y en un segundo tiempo se colocó 0.1 ml (1mg) de ranibizumab combinado con 0.2 ml (8mg) de triamcinolona en el ojo contralateral. Se procedió a realizar controles sucesivos en las semanas 1, 4 ,8

y 12 verificando mejor agudeza visual obtenida (logMAR) y espesor foveolar, mediante el uso del OCT, asimismo se buscó posibles complicaciones como aumento de PIO, catarata subcapsular posterior entre otros. Resultados: 12 pacientes inicialmente estudiados; 2 excluidos por isquemia macular y catarata subcapsular posterior respectivamente, para un total de 10 pacientes que culminaron el estudio. En pacientes sometidos sólo a ranibizumab se evidenció una media de agudeza visual mejor corregida inicial de 0,64 logMAR y a las 12 semanas de 0,45. En pacientes sometidos a ranibizumab y triamcinolona se evidenció una media de agudeza visual mejor corregida inicial de 0,68 logMAR y a las 12 semanas de 0,69. En pacientes sometidos sólo a ranibizumab se evidenció una media de GMC inicial de 449 ± 260 micras y a las 12 semanas de 329 ± 155 micras. En pacientes sometidos a ranibizumab y triamcinolona se evidenció una media de GMC inicial de 372 ± 141 micras y a las 12 semanas de 371 ± 220 micras. La variación de PIO no evidenció diferencias estadísticas entre grupos. Conclusiones: A las 12 semanas los pacientes tratados con ranibizumab intravítrea obtuvieron mejores resultados visuales que aquellos tratados con la combinación de ranibizumab- triamcinolona, aunque ésta no estuvo asociada con la disminución significativa del GMC. No se logró demostrar beneficios del uso de triamcinolona intravítrea. No se registraron complicaciones relacionadas al procedimiento. Se sugiere nuevos estudios de mayor alcance para determinar resultados visuales y posibles complicaciones en un lapso de tiempo más prolongado, después de la aplicación de estos medicamentos como tratamiento primario del edema macular diabético.

Palabras clave: ranibizumab, triamcinolona, edema macular diabético.

ABSTRACT

Diabetic patients macular edema:

Intravitrealranibizumab versus combined ranibizumab-triamcinolone treatment

Objective: To compare the effect between ranibizumabintravitrealvsranibizumab-triamcinolone and macular edema in diabetic patients treated at the Department of Ophthalmology at MiguelPérezCarreñoHospital in the period between July 2010 and July 2011. Method: This is a descriptive, prospective longitudinal performed in diabetic patients with macular edema who were injected in both eyes; in one eye applied intravitreal injection of ranibizumab 0.1ml (1.25mg) and in a second was placed 0.1 ml (1.25 mg) of ranibizumab combined with 0.2 ml (8 mg) of triamcinolone. Proceeded to perform successive controls at weeks 1, 4, 8 and 12 verifying better visual acuity and foveal thickness obtained by using the OCT. Also it was meant to determine several complications such as increased IOP and posterior subcapsular cataract among others. Results: 12 patients initially studied, 2 excluded due to macular ischemia and posterior subcapsular cataract, respectively, for a total of 10 patients who completed the study. In patients undergoing ranibizumab only, evidenced a mean initial BCVA of 0.54 (0.64) logMAR and at 12 weeks of 0.45. In patients undergoing ranibizumab and triamcinolone showed a mean initial BCVA of 0.68 logMAR and at 12 weeks of 0.69. In patients undergoing ranibizumab showed only half of initial GMC 449 ± 260 microns and 12 weeks of 329 ± 155 microns. In patients undergoing ranibizumab and triamcinolone showed a mean initial GMC 372 ± 141 microns and 12 weeks of 371 ± 220 microns. The variation of IOP showed no statistical differences between groups. Conclusions: Up to 12 weeks, intravitrealranibizumab treatment of patients with DME yielded better visual outcome than ranibizumab-triamcinolone group, although it was not associated with a significant decrease in CMT. No further beneficial effect of intravitreal triamcinolone could be demonstrated. Further clinical trials with longer follow-up are required to evaluate the long-term visual outcomes and complication profiles after primary treatment with such medications. Keywords: ranibizumab, triamcinolone, diabetic macular edema

INTRODUCCIÓN

La retinopatía diabética, constituye la principal causa de disminución o pérdida total de la agudeza visual en pacientes en edad laboral. El 98% de los diabéticos tipo I y el 78% de los diabéticos tipo II muestran 15 años después de diagnosticada la enfermedad algún tipo de retinopatía diabética. El paciente diabético tiene una posibilidad 25 veces mayor de ceguera⁽¹⁾. Por tratarse de un problema de salud pública, se ha buscado incesantemente el tratamiento más idóneo y quizás menos invasivo posible, desplazándonos a lo largo de la historia a través del uso tópico de AINES, la fotocoagulación, el uso intravítreo de antiangiogénicos hasta llegar a la cirugía vitreorretiniana; esta última reservada para aquellos casos donde los tratamientos previos no consiguen detener el avance de la enfermedad. Múltiples estudios han precisado el franco beneficio tanto de los antiangiogénicos intravítreos como de la triamcinolona, sin embargo poco se sabe del uso simultáneo de ambos fármacos. En tal sentido, se plantea la posibilidad de obtener tras la terapia combinada de ranibizumab-triamcinolona una vía terapéutica que ofrezca mejores resultados por tiempo más prolongado, reduciendo así tanto el costo del paciente como la posibilidad de complicaciones tras procedimientos repetidos e invasivos.

Planteamiento y delimitación del problema

Múltiples investigaciones, a lo largo de los años han logrado concretar el importante aporte del uso de corticoesteroides en patologías oculares, avance éste que se fundamenta en la patogenia de la misma, la cual no es sólo dependiente del Factor de Crecimiento Vascular Endotelial, sino también de una amplia respuesta

inflamatoria liderada por las prostaglandinas y leucotrienos⁽²⁾. Por lo antes expuesto, el uso de triamcinolona se ha intensificado cada vez más, reportándose, incluso, mejores resultados con triamcinolona en más corto tiempo. En tal sentido, se propone la realización de esta investigación a fin de determinar, acorde a la experiencia obtenida del Hospital Miguel Pérez Carreño, la combinación adecuada para obtener el mejor beneficio en el manejo del edema macular en paciente diabéticos.

En tal sentido, se planteó mediante esta investigación determinar y comparar: Es realmente efectiva la colocación intravítrea de la combinación ranibizumab-triamcinolonacomo alternativa en el tratamiento del edema macular en los pacientes diabéticos que consultaron al Servicio de Oftalmología del Hospital Miguel Pérez Carreño entre julio 2010 – julio 2011?

Justificación e importancia

La retinopatía diabética, sigue constituyendo la principal causa de disminución o pérdida total de la agudeza visual en pacientes en edad laboral, representando una de las principales complicaciones de la diabetes mellitus⁽³⁾.

El riesgo de desarrollar retinopatía diabética proliferativa es mayor en los diabéticos tipo I. El 98% de los diabéticos tipo I y el 78% de los diabéticos tipo II muestran 15 años después de diagnosticada la enfermedad algún tipo de retinopatía diabética. El 90% de los sujetos presentan algún tipo de retinopatía diabética después de 20 años del diagnóstico. En el caso de los tipos I la retinopatía diabética no proliferativa ocurre en el 18% de las personas en menos de 5 años de evolución de la enfermedad; 71% en las que tienen 10 años de diagnóstico y 42% en las que tienen

más de 40 años. En los diabéticos tipo II, 35% de ellos sufren retinopatía diabética no proliferativa, de 17% a 29% evidencian casos de retinopatía proliferativa en menos de 5 años de evolución, 25% a 47% con 5 a 14 años de evolución y 50 a 60% con más de 15 años. El paciente diabético tiene una posibilidad 25 veces mayor de ceguera⁽¹⁾.

A pesar de la efectividad de los tratamientos propuestos, sigue ocurriendo afectación severa de la visión, especialmente motivado por maculopatías, más específicamente, por edema macular y retinopatía diabética proliferativa⁽¹⁾. Múltiples terapias han sido establecidas en función de mejorar la calidad visual del paciente, sin embargo la ciencia no ha descansado en la búsqueda incesante de tratamientos cada vez más eficaces⁽²⁾ que permitan ofrecer un tratamiento oportuno que disminuya la progresión del edema macular asociado a retinopatía diabética.

El alto costo de la medicación, hace imperativo encontrar la manera en que la acción de los antiangiogénicos en la reducción del edema macular diabético, perdure en el tiempo, constituyendo el uso simultáneo de un esteroide de depósito, una alternativa viable para tal fin, disminuyendo de esta manera, el número de aplicaciones necesarias y por ende, el costo de la terapia.

Antecedentes

La triamcinolona, es un cortico esteroides ampliamente utilizado en el tratamiento de enfermedades oculares por su conocido efecto anti inflamatorio y por su acción como factor regulador de la permeabilidad vascular. Una de las principales causas de disminución de la agudeza visual en ciertas patologías oculares se debe al edema macular, evidenciándose una alta eficacia del uso de triamcinolona en el manejo del

mismo en cuadros clínicos tipo enfermedad de Behcet, el Síndrome Vogt-Koyanagi-Harada, oftalmopatía simpática, parsplanitis, uveítis posterior idiopática, entre otros⁽⁵⁾

Por tanto, se han realizado estudios que pretenden promocionar el empleo de triamcinolona en el manejo del edema macular refractario a tratamiento en pacientes con retinopatía diabética, tal como se evidenció en el Instituto TheDartmouth en Hanover, USA, en mayo de 2009, donde se realizó un estudio aleatorio que pretendía comparar la aplicación de una inyección de triamcinolona versus un grupo control al cual no se le aplicó tratamiento o al que se le colocó la inyección de triamcinolona subtenoniana, evidenciándose que el uso del esteroide sí mejoraba la agudeza visual, aunque este efecto perduraba sólo por un corto período de tiempo⁽⁴⁾.

Se ha sugerido además, el uso combinado de triamcinolona y fármacos antiangiogénicos, encontrándose múltiples estudios que comparan la aplicación intravítrea de bevacizumab y bevacizumab-triamcinolona o el uso de ambos y la terapia de fotocoagulación. En el EyeResearch Center, FarabiEye Hospital, Medical Sciences/University of Tehran and Ophthalmic Research Center, se realizó en noviembre del 2008 un estudio prospectivo y aleatorio, en el cual se emplearon 130 ojos de 110 pacientes con DM tipo 2, se asignaron 42 ojos a los cuales se les aplicó 1.25 mg de bevacizumab y 41 tratados con 1.25mg de bevacizumab y 2mg de triamcinolona o fotocoagulación (47 ojos), concluyendo que el uso de antiangiogénicos solos o combinados con esteroides permite una mayor reducción del edema macular en pacientes diabéticos, en relación al uso de fotocoagulación,

obteniéndose mejores resultados en los pacientes que recibieron terapia combinada⁽⁵⁾

Asimismo, se ha descrito el alcance del uso de terapia combinada en el manejo de la degeneración macular relacionada con la edad tipo exudativa⁽⁶⁾ y en la neurorretinitis neuropática⁽⁷⁾, estableciéndose de esta manera un precedente adicional para el manejo con terapia combinada de antiangiogénicos y triamcinolona en patologías retinianas.

Por otro lado, es importante destacar la existencia de estudios a fin de concretar la dosis de triamcinolona y sus efectos. En tal sentido, en junio de 2009, *Ophthalmology*, publicó un estudio retrospectivo que evaluó el efecto de diferentes dosis de triamcinolona intravítrea en el edema macular diabético, en el cual se concluyó que los efectos terapéuticos del esteroide perduran un tiempo mayor a medida que se incrementa la dosis, comparando la dosis de 25mg, 8mg y 4mg, respectivamente, sin observarse relación alguna entre dosis y elevación de la PIO⁽⁸⁾. Finalmente, resulta imprescindible determinar los factores pronósticos más confiables para determinar el efecto de la terapia intravítrea; en tal sentido, en el Departamento de Oftalmología y Ciencias Visuales de la Universidad de Hong Kong, China, se analizó de manera aleatoria, 107 ojos con edema macular diabético a los cuales se le administró 4 mg de triamcinolona, a fin de identificar los factores asociados con la variabilidad de la respuesta del edema macular posterior a la administración del esteroide, en dicho estudio se concluyó mejores resultados en aquellos pacientes que presentaron mayor edema y peor agudeza visual corregida, mientras que factores como edad, duración del edema y fotocoagulación previa no parecieron

tener significancia alguna. Asimismo, se demostró mejor evolución en aquellos pacientes que recibieron esteroide más fotocoagulación de manera simultánea y se logró determinar que el grosor macular central mediante Tomografía de Coherencia Óptica y la mejor agudeza visual corregida son los mejores factores predictivos de la respuesta anatómica y funcional del EMD a la aplicación de terapia intravítrea con o sin fotocoagulación⁽⁹⁾.

Por todo lo anteriormente expuesto, resulta interesante la realización del presente proyecto de tesis, ya que aun cuando existen antecedentes en cuanto al uso de triamcinolona combinada o no con bevacizumab, y de ambas asociadas a fotocoagulación, no existen precedentes suficientes en cuanto al uso simultáneo de triamcinolona y ranibizumab, razón por la cual éste resulta un proyecto no sólo ambicioso sino además innovador, el cual bien podría iniciar el camino hacia el desarrollo de nuevas pautas terapéuticas en el manejo de el edema macular diabético.

Marco teórico

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad de disfunción metabólica que se caracteriza por un aumento en las concentraciones de glucosa en sangre, por un déficit absoluto o relativo de insulina, y por alteraciones en los metabolismos de los carbohidratos, las proteínas y las grasas⁽¹⁰⁾.

En las últimas décadas se ha reportado un aumento en la prevalencia de la diabetes, una tendencia al incremento de su incidencia y repercusiones nefastas sobre la calidad de vida de las personas que la padecen, esto último es debido a que la DM

constituye una causa importante de amputaciones, pérdida visual e inminentemente incapacidad laboral^(12,13)

La Declaración de las Américas sobre la DM celebrada en San Juan, Puerto Rico en 1996⁽¹³⁾ enfatiza que son las complicaciones cardiovasculares de tipo aterosclerótico las responsables de la elevada tasa de morbimortalidad en la población diabética, muy especialmente en aquellos pacientes con DM no insulino-dependiente (DMNID).

La hiperglicemia mantenida, cuando el paciente está mal controlado, es asociada con la aparición y progresión de las diferentes formas clínicas de enfermedad vascular, pero el mecanismo por el cual se establece dicha asociación no es aún concluyente⁽¹⁴⁻¹⁶⁾

Las complicaciones vasculares del diabético se dividen en microvasculares, cuando se afectan los pequeños vasos (retinopatía, nefropatía y neuropatía) y macrovasculares, cuando están involucrados capilares, vénulas y arterias (macroangiopatía).

Se ha planteado que todos estos cambios están presentes cuando existe un mal control glicémico, sin embargo, se sabe que con sólo la disminución de los niveles de glucosa no se puede prevenir la progresión del daño vascular. En la práctica se ha observado que hay pacientes con un pobre control que no desarrollan complicaciones vasculares, sin embargo, otros con un adecuado control sí la desarrollan de forma severa y grave. Por lo que se asume, que existen factores distintos al control de glicemia, que generan mayores complicaciones, como por

ejemplo alteraciones en los mecanismos enzimáticos de detoxificación (enzimas reductasas)⁽¹⁴⁾

Retinopatía diabética

La retinopatía diabética es uno de los ejemplos más fácilmente demostrables del daño vascular propios de la diabetes en el cuerpo humano. La retinopatía diabética constituye la principal causa de disminución de la agudeza visual en personas laboralmente activas, afectando a hombre y mujeres por igual. Pacientes con Diabetes mellitus tipo1 pueden manifestar retinopatía diabética a los 5 años de realizarse el diagnóstico, y casi todos los pacientes desarrollarán algún grado de la enfermedad durante los 20 años subsiguientes al diagnóstico e incluso puede evidenciarse la misma al momento del diagnóstico.

Etiología y Fisiopatología

Diversos estudios han evidenciado que la hiperglicemia crónica, hipertensión arterial sistémica e hiperlipidemia, contribuye a la evolución de la retinopatía diabética, estando la misma directamente relacionada a la severidad y tiempo de progresión de la hiperglicemia. La manera exacta en que la hiperglicemia contribuye al daño vascular de la retina se encuentra pobremente definido. De cualquier forma, se sabe con certeza que ocurren múltiples mecanismos fisiopatológicos entre los que se encuentran la activación de la PCK, que conlleva a cambios celulares que se traducen en un aumento de la permeabilidad vascular de la retina, alteración de la circulación sanguínea retinal, engrosamiento de la membrana basal y aumento de la neovascularización ocular por acción de los factores de crecimiento endotelial⁽¹⁷⁾.

Asimismo, se conoce sobre la glicosilación de proteínas esenciales, la acumulación del piolol, el daño oxidativo, entre otros.

La retina es particularmente vulnerable a los daños microvasculares propios de la diabetes, debido a su alta tasa metabólica y consumo de oxígeno, el cual depende directamente de la integridad de la barrera hematoacuosa. El daño se origina a partir de dos factores esenciales, el primero, el aumento de la permeabilidad vascular por la ruptura de la membrana interna de los vasos sanguíneos y el segundo la oclusión microvascular, los cuales pueden ser diferenciados por angiografía fluoresceínica.

La clasificación de la retinopatía diabética es adaptación del ETDRS a la clasificación modificada de Airlie House dividiéndola según su grado de severidad:

GRADO DE SEVERIDAD	LESIONES EN FONDO DE OJO
Sin Retinopatía	Sin lesiones
RD No Proliferativa Leve	Microaneurismas/ hemorragias (Ma /H) escasos. Exudados duros (ed.), exudados blandos (eb.) mínimos.
RD No Proliferativa moderada	Ma/H moderados en 4 cuadrantes (C), o severas en menos de 4C. Arrosamiento venoso (ArV) leve en 1C. Anormalidades microvasculares intrarretinianas (AMIR) leves en 1-4 C.

RD Proliferativa Severa	No	Lo anterior y/o cualquiera de la regla del 4,2,1: Ma/H severas en 4C ArV en al menos 2C AMIR moderado o extenso en al menos 1C.
RD Proliferativa Severa	No Muy	Lo anterior pero mínimo en 2 cuadrante (AMIR mínimo en 2 cuadrantes)
RD Proliferativa Incipiente		Neo vascularización retiniana (NVE), o en disco óptico (NVD) de menos de 1/3 de diámetro papilar.
RD Proliferativa con características de alto riesgo		NVD o en 1 diámetro alrededor del disco NVD mayor de 1/3 de diámetro papilar NVE mayor a ½ diámetro papilar Hemorragia a vítreo y/o pre retiniana
RD Proliferativa avanzada		Proliferaciones fibrovasculares severas Hemorragia a vítreo o pre retiniana severa Desprendimiento traccional de retina Glaucoma Neo vascular

Maculopatía

La maculopatía, puede acompañar a cualquier estadio de la retinopatía diabética, incluso la leve. Constituye una causa importante de la pérdida de visión y se puede deber tanto al edema como a la isquemia macular. Se origina de la extravasación de proteínas a través de las filtraciones de la

barrera hematorretinal. El edema macular clínicamente significativo, se clasifica según las siguientes características:

- I. Edema retinal dentro de las 500 micras (un tercio de diámetro de disco) de la fovea.
- II. Exudados duros dentro de las 500 micras de la fovea si se encuentra asociado a un incremento adyacente del grosor retinal.
- III. Edema retinal a 1500 micras (un diámetro de disco) o más, encontrándose cualquiera de sus partes próximo a un diámetro de disco de la fovea.

Modalidad de tratamiento de la retinopatía diabética

Este apartado incluye terapia con láser y cirugía.

Fotocoagulación con láser

La terapia de panfotocoagulación resulta la principal vía de abordaje en cuanto a tratamiento de retinopatía diabética se refiere. La luz verde azul del láser argón es ampliamente absorbida por las estructuras vasculares. Tiene un spot de 50 a 500 micras, utilizándose en áreas pequeñas de extravasación detectadas por FRG, aunque es utilizada primordialmente para destruir largas áreas de retina desvitalizada. El objetivo principal del láser es prevenir la aparición o favorecer la regresión de la neovascularización. Se aplican de 1500 a 2000 disparos, dejando intacto el área central de la retina donde se encuentra el disco óptico, la mácula y el haz maculopapilar, limitando el flujo sanguíneo a esta área exclusivamente.

Los resultados expuestos en DiabeticRetinopathyStudy (DRS) y el EarlyTreatmentDiabeticRetinopathyStudy (ETDRS), resaltaron que la fotocoagulación disminuía el riesgo de ceguera en un 50% en pacientes con retinopatía no proliferativa y proliferativa. También se considera dicha terapia en el tratamiento de maculopatía diabética localizada (IRMA, microaneurismas), en lesiones que se encuentren de 500 a 3000 micras del centro de la mácula, o más lejos, que puedan originar exudados o engrosamiento retinal. El láser adecuadamente colocado origina pocas o ninguna complicación, sin embargo entre éstas figuran: disminución del campo visual, nictalopía, cambio en la percepción de colores, desprendimiento de retina, exacerbación del edema macular, quemaduras inadvertidas por el láser.

Cirugía vitreorretiniana

Se considera en aquellos pacientes donde la terapia con láser ha fracasado, con hemorragia vítrea, desprendimiento de retina o retinopatía diabética proliferativa. El DiabeticRetinopathyVitreotomyStudy (DRVS), concluyó que aquellos pacientes a los que se aplicó vitrectomía de forma temprana obtuvieron mejores resultados que aquellos tratados de manera conservadora, logrando una visión de 20/40 al cabo de dos años⁽¹⁸⁾.

Otras farmacoterapias

Entre los principales agentes se encuentran: los corticoesteroides, los antiangiogénicos y los agentes misceláneos.

- Corticoesteroides

Los esteroides pueden producir sus efectos mediante múltiples mecanismos de acción que incluyen su efecto anti inflamatorio y la regulación de los efectos del factor de crecimiento endotelial (VEGF). El uso de triamcinolona intravítrea, ha demostrado mejorar la retinopatía diabética y la agudeza visual. Sin embargo, estos conllevan al aumento de la PIO y cataratas por lo que su uso debe ser vigilado muy cuidadosamente. Actualmente, se plantea el uso de implantes o inyecciones de corticoesteroides de liberación prolongada como una alternativa médica, que se traduce en resultados satisfactorios en cuanto a agudeza visual y grosor macular se refiere.

Entre las sustancias antiinflamatorias están los esteroides de acción prolongada, específicamente la triamcinolona acetónida, esteroide dotado de potente, insoluble y duradera acción retardada antiinflamatoria hormonal y metabólica, que está ganando mucha popularidad por los resultados notables en el tratamiento del edema macular. Los resultados a corto plazo demuestran un tratamiento eficaz, aunque no exento de complicaciones (aún en estudio). La capacidad antiangiogénica y antiinflamatoria del acetato de triamcinolona a nivel local es conocida. Se ha demostrado en estudios en vitro y en vivo que el efecto intravítreo de la triamcinolona estimula la producción de matriz extracelular en las células del endotelio vascular, disminuye la permeabilidad vascular y estabiliza la barrera hematorretiniana, inhibe la angiogénesis y la proliferación de células inflamatorias.

Su efecto, consiste en disminuir la permeabilidad y estabilizar la barrera hematorretiniana (BHR); reducir la permeabilidad de la BHR al disminuir la

producción de prostaglandinas y del factor de crecimiento endotelial (VEFG) y restaurar la BHR al aumentar la expresión de las proteínas ocludina y zónula ocludens-1 en las uniones estrechas de las células endoteliales.

La inyección intravítrea de triamcinolonaacetónida tiene la gran ventaja de la máxima biodisponibilidad en el lugar de acción del fármaco. Estudios realizados demuestran, que la vida media del acetato de triamcinolonaintravítrea en los pacientes no vitrectomizados es de 18,6 días y de 3,2 días en los pacientes vitrectomizados⁽¹⁸⁾. Se ha evidenciado un número creciente de patologías en las que la aplicación de la triamcinolonaintravítrea podría ser un arma terapéutica efectiva, como son: retinopatía diabética proliferativa, edema macular diabético, oclusión de vena central de la retina y sus ramas, degeneración macular exudativa, glaucoma neovascular, uveítis crónica, edema macular crónico en pacientes pseudofáquicos, telangiectasiasperifoveales, oftalmía simpática, oftalmopatía isquémica, edema macular inducido por radiación, hipotonía ocular crónica pre-ptísica y retinitis pigmentaria. Una inyección puede ser suficiente para que se supere el episodio agudo de la enfermedad ocular, pero algunos individuos podrían necesitar una segunda inyección si hay recurrencia del edema macular.

Fue Macheimer el primero que sugerir el uso de cristales de cortisona intravítreos para suprimir de forma local la inflamación intraocular y la proliferación de células intraoculares. Las inyecciones de triamcinolona también están ganando aceptación porque el medicamento es relativamente económico y parece funcionar bien, además, los efectos colaterales del tratamiento son manejables y

puede ser de utilidad en problemas para las cuales no tenemos muchas otras alternativas. Hay reportes que el efecto benéfico del tratamiento persiste hasta 2 años en ojos con tratamiento repetido. Se ha comprobado por medio de estudios que tras la aplicación de triamcinolonaintravítrea han ocurrido cambios en la agudeza visual del paciente, improvisando líneas por regresión del edema, independientemente del sexo, la edad, pseudofaquia o tratamiento previo con láser.

- Antiangiogénicos

La inhibición de VEGF, en efecto constituye una terapia excelente, tomando en cuenta el importante rol que juega este factor en la ruptura de la membrana hematorretinal, la isquemia de la retina, es la estimulación de la neovascularización, favoreciendo la vida celular mediante la inhibición de la apoptosis, promoviendo la permeabilidad vascular y la inflamación, siendo primordial en la evolución de la retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad y retinopatía de la prematuridad. El factor VEGF A, constituye el miembro prototipo de una familia de genes que incluye factor de crecimiento placentario, VEGF B, VEGF C, VEGF D, entre otros. El RNA mensajero de dicho factor conlleva a la producción de cuatro isoformas principales 121, 165, 189 y 206 aminoácidos, siendo la segunda la isoforma predominante. Actualmente, el influir de una manera u otra en alguna de estas isoformas, constituye la base de la terapia antiangiogénica. Se encuentran 3 drogas en investigación el Pegaptanib (3mg), que demostró mejorar la visión y reducir en un 50% la necesidad de fotocoagulación y disminución de la

neovascularización; Avastin (bevacizumab), es una inmunoglobulina G antagonista de VEGF A, se diferencia del ranibizumab en que es una cadena más larga, lo que le confiere una vida media mayor asimismo se asocia a mejor agudeza visual, disminución del grosor macular y reducción de la extravasación por fluroangiografía; y finalmente Lucentis. Ranibizumab, un fragmento de anticuerpo monoclonal diseñado específicamente para tratar patologías oculares, bloquea todas las formas biológicamente activas del factor A de crecimiento endotelial vascular (VEGF-A), molécula que presumiblemente es la principal causa subyacente de la DMAE húmeda. La aprobación de Lucentis® se sustentó en dos ensayos clínicos de fase III pivotaes de registro: MARINA y ANCHOR. También se ha completado en un ensayo clínico de fase IIIb: PIER. MARINA es un estudio fase III, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego y controlado con inyección simulada en el que se evaluó la eficacia y la seguridad de Lucentis® en los pacientes con DMAE húmeda que presentaban lesiones de tipo mínimamente clásica o subfovealoculta⁽¹⁹⁾. MARINA reclutó 716 pacientes en Estados Unidos que se asignaron aleatoriamente en una relación de 1:1:1 a recibir 0,3 mg de Lucentis®, 0,5 mg de Lucentis® o una inyección simulada, aproximadamente 240 pacientes por grupo de estudio. Los resultados del estudio MARINA a los dos años demuestran lo siguiente:

- El 90% de los tratados con una dosis de 0,5 mg perdieron menos de 15 letras con respecto a la visita inicial frente al 53% de los que recibieron una inyección simulada.

- El 74,6% de los que recibieron 0,5 mg de Lucentis® ganaron cero o más líneas en la agudeza visual en comparación con el 27,7% de los tratados con inyecciones simuladas.
- El 33% de los que recibieron una dosis de 0,5 mg experimentaron un aumento de 15 letras o más en la agudeza visual, en comparación con el 4% de los que recibieron inyecciones simuladas.
- Los pacientes tratados con Lucentis® experimentaron un incremento de 6,6 letras (0,5 mg) en la agudeza visual media. Los pacientes con inyecciones simuladas perdieron 14,9 letras en la agudeza visual media.

ANCHOR es un estudio de fase III, aleatorizado, multicéntrico, doble ciego, en el que se compara la eficacia y la seguridad de Lucentis® administrado en forma de inyección intravítrea mensual vs. terapia fotodinámica (TFD) con verteporfina en pacientes con DMAE húmeda con lesiones de tipo subfoveal predominantemente clásica⁽²⁰⁾.

ANCHOR reclutó 423 pacientes en Estados Unidos, Australia y Europa que se asignaron al azar en una relación de 1: 1:1 a recibir 0,3 mg de Lucentis®, 0,5 mg de Lucentis® o terapia fotodinámica (TFD) – aproximadamente 140 pacientes por grupo de estudio. Los resultados de estudio ANCHOR tras un año ponen de manifiesto lo siguiente:

- El 96% de los tratados con una dosis de 0,5 mg perdieron menos de 15 letras con respecto a la visita inicial vs. el 64% de los pacientes con TFD.

- El 84,9% de los tratados con una dosis de 0,5 mg ganaron cero o más líneas de agudeza visual en comparación con el 34,3% de los pacientes que recibieron TFD.
- El 40% de los que recibieron una dosis de 0,5 mg experimentaron un aumento de 15 letras o más en la agudeza visual en comparación con el 6% de los pacientes con TFD.
- Los pacientes tratados con Lucentis® experimentaron un aumento de 11,3 letras (0,5 mg) en la agudeza visual media. Los pacientes que recibieron TFD perdieron 9,5 letras en la agudeza visual media.

Entre los acontecimientos adversos graves relacionados con el procedimiento de inyección y que ocurren en menos del 0,1% de las inyecciones intravítreas figuran la endoftalmitis, el desprendimiento de retina regmatógeno y la catarata por traumatismo iatrogénico, se ha descrito también en menos del 2% de los sujetos son la inflamación intraocular y la presión intraocular elevada.

Tomografía de Coherencia Óptica

Spectralis OCT. (Heidelberg Engineering), bajo esta presentación se encuentra el equipo de tomografía de coherencia óptica, disponible en el Servicio de Oftalmología del Hospital Central Miguel Pérez Carreño, mediante el cual se realizaron los controles sucesivos a través de la determinación del grosos macular central (GMC).

SPECTRALIS® es una serie de equipos que combina la adquisición de imagen de fondo del ojo mediante un oftalmoscopio confocal de barrido de láser con

el procedimiento de adquisición de imágenes de sección transversal mediante el tomógrafo de coherencia óptica Spectral-Domain (SD-OCT). La conducción activa del barrido OCT en directo permite lograr una nueva dimensión en la adquisición de imágenes diagnósticas: la tomografía de láser de seguimiento.

Tanto en el segmento posterior completo del ojo, como también directamente en un punto sospechoso del fondo del ojo, pueden utilizarse hasta cinco modos diferentes de adquisición de imagen de fondo por láser para el posicionamiento activo del barrido OCT. Con este tipo de adquisición multimodal de imágenes se puede obtener una visión desconocida hasta ahora de la estructura y del funcionamiento de la retina. Esta adquisición multimodal de imágenes permite obtener información minuciosa sobre la estructura y función de la retina. Este equipo, incluye la función de alineación ocular automática “**eye tracking**”, que detecta el patrón de retina para realizar el examen en la misma localización durante el seguimiento de la patología, y facilita la adquisición de los escaneos 3D y alcanzar una resolución de 1 micra.

SPECTRALIS utiliza fuentes de luz diferentes que permiten adquirir simultáneamente dos imágenes diagnósticas. Un rayo láser explora permanentemente el fondo de ojo, observa los movimientos de éste y sirve de este modo como referencia para poder conducir el segundo rayo precisamente sobre la posición apropiada para la adquisición de la imagen de sección transversal OCT.

En sentido figurado, este seguidor de ojo activo “congela” el barrido OCT sobre la imagen de fondo del ojo manteniéndolo siempre exactamente en la posición deseada, incluso en caso de movimientos oculares. Esto es especialmente

importante en caso de barridos de volumen 3D, ya que en este tipo de barridos todo movimiento ocular puede generar fácilmente artefactos en las imágenes.

SPECTRALIS posiciona las imágenes de sección transversal OCT exactamente en la misma posición durante los exámenes de seguimiento. Durante este proceso, el fondo del ojo del paciente sirve como “huella digital” para garantizar la posición correcta de la imagen de sección transversal OCT; de este modo se suprime el posicionamiento subjetivo de las imágenes de sección transversal OCT. Los procedimientos se optimizan pudiendo detectarse de manera eficaz cualquier variación estructural por mínima que sea. La posibilidad de reproducir valores de medición tiene especial importancia en el diagnóstico y el control de progresión de degeneraciones patológicas de la retina

Objetivo General

Comparar el efecto entre la inyección intravítrea de Ranibizumab y Ranibizumab- Triamcinolona en el edema macular en pacientes diabéticos que consultan al Servicio de Oftalmología del Hospital Miguel Pérez Carreño en el periodo comprendido entre julio de 2010 y julio de 2011.

Objetivos Específicos

- 1) Determinar la mejor agudeza visual corregida obtenida al cabo de las semanas 1, 4, 8 y 12 posterior a la colocación del tratamiento.
- 2) Determinar el espesor macular central obtenido al cabo de las semanas 1, 4, 8 y 12 posterior a la colocación del tratamiento mediante el empleo de Tomografía de Coherencia Óptica (OCT).

- 3) Describir las complicaciones posterior a la colocación de la inyección intravítrea de ranibizumab.
- 4) Describir las complicaciones posterior a la colocación de la inyección intravítrea de ranibizumab-triamcinolona.
- 5) Comparar la prevalencia de complicaciones entre ojos tratados con inyección intravítrea de ranibizumab y ranibizumab- triamcinolona.

Aspectos éticos

Todos los pacientes que fueron seleccionados, presentaban indicación médica del procedimiento a realizar, tomando en cuenta las consideraciones éticas previas, los riesgos y beneficios, los cuales fueron del conocimiento del paciente, quienes aceptaron bajo un consentimiento informado. Durante el proceso de inyección intravítrea y en los controles posteriores al procedimiento, se cumplieron con normas de asepsia y antisepsia; pasos necesarios para favorecer el bienestar del paciente y así evitar complicaciones.

MÉTODOS

Tipo de estudio

Se trató de un estudio descriptivo, prospectivo, longitudinal, que fue realizado en pacientes diabéticos con diagnóstico de edema macular bilateral.

Población y muestra

La población estuvo representada por los pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus que acudieron a la consulta de retina del servicio de oftalmología del Hospital Miguel Pérez Carreño.

La muestra estuvo representada por aquellos pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión durante el período comprendido entre julio 2010 - julio del 2011 y que aceptaron el consentimiento informado.

Iniciaron un total de 12 pacientes, culminaron 10; el primero por la aparición de catarata subcapsular posterior y el segundo por Isquemia Macular.

- Criterios de Inclusión

- ❖ Hombre o mujer en edad comprendida entre 40 y 70 años
- ❖ Paciente con diagnóstico de diabetes mellitus (DM) y edema macular bilateral, secundario a dicha enfermedad
- ❖ Paciente con DM controlada (Glicemia no mayor a 140mg/dl, Hemoglobina glicosilada \leq 7%)
- ❖ Paciente sin comorbilidad ocular asociada
- ❖ Sin tratamiento ocular previo (láser, intravítreas, cirugías)

- Criterios de Exclusión

- ❖ Paciente que no cumpla con el seguimiento clínico
- ❖ Paciente que no acuda a controles
- ❖ Paciente que desarrolle alguna patología ocular posterior al inicio del procedimiento clínico, que no permita el adecuado seguimiento (Ej, cataratas)

Procedimientos

En primera instancia se procedió con la selección del paciente a estudiar según los criterios de inclusión ya expuestos; los datos pertinentes a la historia clínica del paciente (enfermedad actual, antecedentes personales y familiares, agudeza visual sin y con corrección, presión intraocular, biomicroscopía, refracción, fondo de ojo) fueron plasmados en un formato destinado para tal fin, el cual es empleado de manera regular por el Servicio de Oftalmología. Luego se procedió a solicitar una fluoroangiografía (FRG) y una Tomografía de Coherencia Óptica (OCT), la cual tuvo como finalidad precisar el espesor foveolar inicial, ésta fue realizada en el equipo disponible para tal fin, localizado en las instalaciones de nuestro hospital, explicado previamente. Una vez evidenciada la patología se procedió, a la colocación del tratamiento a comparar, lo cual se realizó de la siguiente manera: La designación del ojo a tratar, así como del medicamento a inyectar (Ranibizumab o Ranibizumab-triamcinolona), quedo a disposición de las residentes del 2do año, que para ese momento se encontraban realizando el Entrenamiento Médico Quirúrgico en Enfermedades de Retina Y Vítreo, que se imparte en las instalaciones del Servicio de

Oftalmología del Hospital Miguel Pérez Carreño (Curso de extensión). Posteriormente, bajo normas de asepsia y antisepsia, previa colocación de blefaroestato, se procedió a demarcar la zona exacta de inyección (3 mm del limbo en sector superotemporal). Se procedió a extraer 0.2 ml de humor vítreo. Se aplicó en un ojo una inyección intravítrea de 0,1ml de ranibizumab (1.25mg) y en un segundo tiempo se colocó 0.1 ml (1.25mg) de ranibizumab combinado con 0.2 ml (8mg) de triamcinolona en el ojo contralateral, según correspondiera el caso, a razón de una semana de intervalo entre un ojo y otro. Posteriormente, se procedió a realizar controles sucesivos en las semanas 1,4, 8 y 12 a fin de verificar la agudeza visual mejor corregida obtenida y el espesor foveolar, mediante la realización del OCT. Se procedió a colocar los datos obtenidos en un formato destinado para cada paciente, en el cual se describió: mejor agudeza visual corregida, GMC, presión intraocular, refracción, glicemia, hemoglobina glucosilada, complicaciones y hallazgos posteriores al procedimiento. Finalmente, estos datos se organizaron y analizaron según el tratamiento estadístico propuesto.

Tratamiento estadístico adecuado

Se calculó la media y la desviación estándar de las variables continuas; en el caso de las variables nominales se calculó sus frecuencias y porcentajes.

En el caso de las variables AVLCC, PIO y GMC se aplicó un modelo lineal general de medidas repetidas.

En el caso de las variables edad, glicemia y hemoglobina glicosilada, se aplicó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney.

Se consideró un valor significativo de contraste si $p < 0,05$. Los datos fueron analizados con SPSS 20.

RESULTADOS

Un total de 12 pacientes inicialmente estudiados; 2 excluidos por isquemia macular y catarata subcapsular. Los pacientes excluidos, sólo recibieron una sola inyección de ranibizumab.

En la tabla N. 1, se describe, estadísticamente, las características de la muestra de estudio, donde se evidencia que no existen diferencias significativas entre la edad, glicemia y hemoglobina glicosilada, lo que permite inferir que no existe sesgo en cuando a las comparaciones para las variables propias del estudio: agudeza visual, PIO y GMC.

En la tabla N. 2, se expone la variación de la agudeza visual mejor corregida antes del procedimiento y en las semanas posteriores a la aplicación del mismo, en ambos grupos. Se evidencia, en el grupo que recibió monoterapia (R) una media de agudeza visual mejor corregida inicial de $0,64 \pm 0,41$ logMar; y en las semana 1, 4, 8 y 12 de $0,53 \pm 0,28$; $0,46 \pm 0,28$; $0,44 \pm 0,33$ y $0,45 \pm 0,31$, respectivamente. Mientras que en el grupo que recibió terapia combinada (R+T) se evidencia una agudeza visual mejor corregida inicial de $0,68 \pm 0,56$; y en la semana 1, 4, 8 y 12 de $0,70 \pm 0,51$; $0,67 \pm 0,52$; $0,71 \pm 0,53$ y $0,69 \pm 0,53$ respectivamente. En tal sentido,

se puede precisar que ninguno de los valores de agudeza visual varió entre grupo en cada uno de los tiempos evaluados, aunque se observó que ésta permaneció inferior en el grupo R+T respecto al grupo R en todos los momentos del seguimiento. Al comparar las variaciones en cada grupo por separado, respecto al inicial, hubo cambios significativos respecto a la semana 4 ($p = 0,047$), semana 8 ($p = 0,026$) y semana 12 ($p = 0,024$). La tendencia general fue a un aumento de calidad de la AVL en el grupo tratado con R. En el caso de los que recibieron R+T, aunque no hubo diferencias estadísticas respecto al inicial, se evidenció una discreta mejoría en la AVL en la semana 4 con un deterioro posterior en la semana 8 y 12.

En la tabla N.3 se expresa la variación del grosor macular central (GMC) según grupos. Se evidencia, en el grupo que recibió monoterapia (R) una media de GMC inicial de 449 ± 260 ; y en las semana 1, 4, 8 y 12 de 279 ± 67 ; 282 ± 96 ; 308 ± 84 y 329 ± 155 , respectivamente. Mientras que en el grupo que recibió terapia combinada (R+T) se evidencia un GMC inicial de 372 ± 141 ; y en la semana 1, 4, 8 y 12 de 378 ± 218 ; 282 ± 84 ; 354 ± 212 y 371 ± 220 respectivamente. En tal sentido, se puede afirmar que aunque la GMC no varió entre los grupos en cada momento evaluado; en el caso de las variaciones intragrupalas, los que recibieron R, hubo disminución significativa de ésta respecto al inicial y a la semana 1 ($p = 0,016$) y semana 4 ($p = 0,010$), la semana 8 y 12 no hubo cambios significativos. En los pacientes que recibieron R+T, la GMC se mantuvo similar respecto al inicial en todos los momentos evaluados, a excepción de la semana 4 cuando se evidenció disminución del GMC, semana ésta en la que se registró también la mejor agudeza visual corregida en el grupo R+T.

En la tabla N. 4, se describe la variación de PIO en ambos grupos estudiados. Se evidencia, en el grupo que recibió monoterapia (R) una media de PIO inicial de 13 ± 2 ; y en las semana 1, 4, 8 y 12 de 13 ± 2 14 ± 3 ; 12 ± 2 ; y 13 ± 2 , respectivamente. Mientras que en el grupo que recibió terapia combinada (R+T) se evidencia una media de PIO inicial de 13 ± 2 ; y en la semana 1, 4, 8 y 12 de 14 ± 3 ; 12 ± 2 ; 13 ± 2 y 13 ± 2 respectivamente. Por lo que se puede determinar que en el caso de la PIO, aunque no se evidenciaron diferencias estadísticas entre grupos en cada momento evaluado, cuando se evaluó los cambios en cada grupo, sólo en el caso de los que recibieron R hubo elevación de la PIO respecto al inicial, siendo dicho cambio significativo a la semana 8 ($p = 0,023$); mientras que en el caso de los pacientes con R+T, hubo un pico o aumento máximo de la variabilidad a la semana 4 ($p = 0,034$). El resto permaneció igual.

DISCUSIÓN

Múltiples son los estudios que han tratado de encontrar la cura definitiva del edema macular, independientemente de su etiología, a fin de lograr la mejor agudeza visual corregida, que prevalezca durante el mayor tiempo posible, con el menor número de reintervenciones, bien sean de carácter invasivo o no.

En noviembre de 2007, se publicó un estudio titulado Intravitreal bevacizumab (avastin) injection alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation as primary treatment of diabetic macular edema, el cual se llevó a cabo en la Universidad de Beheshti en Irán, donde se buscó determinar la eficacia de la inyección intravítrea de bevacizumab y la combinación bevacizumab – triamcinolona vs fotocoagulación como tratamiento primario del edema macular diabético, concluyéndose que en efecto con el uso de antiangiogénicos intravítreos al cabo de 12 semanas se obtuvo una mejor agudeza visual corregida en comparación con el uso de la fotocoagulación, sin embargo no se evidenció ningún hallazgo innovador con el uso de la terapia combinada bevacizumab-triamcinolona⁽²¹⁾. En este último aspecto, coinciden los resultados obtenidos en el presente trabajo de investigación, ya que se evidenció al cabo de 12 semanas una MAVC superior en el grupo R ($0,45 \pm 0,31$) en relación al grupo R+T ($0,69 \pm 0,53$), siendo éstos más significativos para el grupo R en las semana 4 ($p = 0,047$), semana 8 ($p = 0,026$) y semana 12 ($p = 0,024$), no así para el grupo R+T, donde sólo se evidenciaron variaciones muy sutiles de la AVMC. Como un hallazgo bastante interesante, también se evaluó el grosor macular central (GMC) en los dos grupos estudiados, evidenciando que el mismo sólo descendió en la semana 6, sin embargo sus

variaciones no fueron significativas. Tal como ocurrió en la comparación ranibizumab vs ranibizumab-triamcinolona, donde se evidenció que la GMC no varió entre los grupos en cada momento evaluado; en los que recibieron R, hubo disminución significativa de ésta respecto al inicial y la semana 1 ($p = 0,016$) y semana 4 ($p = 0,010$), mientras que en la semana 8 y 12 no hubo cambios significativos. En los pacientes que recibieron R+T, la GMC se mantuvo similar respecto al inicial en todos los momentos evaluados. Por otra parte se podría inferir que quizás en los pacientes con edema macular diabético, la agudeza visual no dependa exclusivamente de dicho edema, sino además de una serie de alteraciones anatómicas, funcionales y metabólicas que bien pudieran ser irreversibles, isquemia macular por ejemplo.

Por otro lado, los institutos EyeResearch Center, FarabiEye Hospital, Medical Sciences/University of Tehran and Ophthalmic Research Center, en noviembre de 2008, emplearon 130 ojos de 110 pacientes con DM tipo 2, a los cuales se les aplicó 1.25 mg de bevacizumab y 1.25mg de bevacizumab y 2mg de triamcinolona o fotocoagulación, respectivamente, concluyéndose nuevamente, que el uso de antiangiogénicos solos o combinados con esteroides, permite una mayor reducción del edema macular en pacientes diabéticos, en relación al uso de fotocoagulación, obteniéndose incluso mejores resultados en los pacientes que recibieron terapia combinada (antiangiogénicos, esteroides y fotocoagulación). Al comparar el resultado de dicho estudio con los obtenidos en el presente trabajo de investigación se puede evidenciar que ciertamente la terapia angiogénica resulta efectiva en el manejo del edema macular diabético aunque no así cuando éste se asocia al esteroide estudiado, en este caso, la triamcinolona intravítrea. Sin embargo, el resultado

obtenido en este estudio, no necesariamente establece la no efectividad del esteroide, en contraposición abre una nueva brecha a fin de ampliar la línea de investigación en esta área. En primera instancia, porque para efectos de esta investigación se prefirió trabajar con la menor dosis de triamcinolona intravítrea; demostrada ejercer algún efecto sobre el edema macular, pero tal como se evidenció en el departamento de oftalmología de Konyang University, en Kim's Eye Hospital en Seoul, en pacientes con edema macular que recibieron mayores dosis de triamcinolona (25 mg y más) los efectos terapéuticos no sólo fueron mejores sino que además duraron más en el tiempo⁽¹⁰⁾. Esto, permite presumir que quizás la dosis aplicada (8mg) resultó insuficiente para el manejo del edema macular en los pacientes diabéticos seleccionados, por lo que bien se pudiera exaltar el realizar nuevos protocolos con dosis mayores del esteroide.

En cuanto a los efectos secundarios reportados en la terapia combinada, se describen cataratas, aumento de PIO y muy raramente endoftalmitis, tal como lo reportan en el Departamento de Oftalmología de la Clínica Mayo, en Rochester USA⁽²²⁾ 22). En este sentido, en el presente trabajo no se evidenciaron aumentos significativos de PIO; se reportó una catarata subcapsular posterior que ameritó la exclusión del paciente; y un caso de isquemia macular, el cual impresionó estar más asociado al avance progresivo de la enfermedad del paciente seleccionado más que al procedimiento en sí. Afortunadamente, no se reportaron casos de endoftalmitis. No se encontró relevancia en el desarrollo de efectos secundarios entre la inyección intravítrea de ranibizumab y Ranibizumab- triamcinolona.

Por todos los hallazgos anteriormente expuestos, se puede concluir que existe un largo camino por recorrer en el estudio del edema macular en pacientes diabéticos. A pesar de no haber evidenciado una franca mejoría en aquellos pacientes en quienes se administró terapia combinada, si se logró esclarecer dudas razonables con respecto a los efectos secundarios probables con la terapia combinada y se logró evidenciar la poca correlación entre GMC en la AVMC final, por lo que el presente trabajo de investigación basa su importancia en ser pionero en el estudio de ranibizumab – triamcinolona en el manejo del edema macular diabético, abriendo un nuevo camino en el estudio de dicha patología.

AGRADECIMIENTO

A Dios

Al Servicio de Oftalmología del Hospital Central Miguel Pérez Carreño.

Al Dr. Francisco Chiappetta, tutor de esta investigación.

Al Dr. Rudy Magdalenic, quien nos orientó en la selección y abordaje del tema de investigación.

A la coordinación docente y todos los adjuntos del servicio de oftalmología que de alguna forma influyeron y colaboraron a la realización de este estudio.

A nuestra familia.

REFERENCIAS

- (1) Zimmet P. Globalization, coca-colonization and the chronic disease epidemic: can the doomsday scenario be averted? *J InternMed* 2000;247:301-10.
- (2) Health Canada. Diabetes, complications. In: *Diabetes in Canada*, 2nd edition. Ottawa: Health Canada; 2003; www.phac-aspc.gc.ca/publicat/dic-dac2/english/13chap1_e.html. Accessed June 16, 2008.
- (3) Canadian Diabetes Association. Diabetes facts. The Association,2005-2008; www.diabetes.ca/Section_About/FactsIndex.asp. Accessed June 20, 2008
- (4) *Ophthalmology*. 2009 May;116(5):902-11; quiz 912-3. Intravitreal triamcinolone acetonide injection for treatment of refractory diabetic macular edema: a systematic review Yilmaz T, Weaver CD, Gallagher MJ, Cordero-Coma M, Cervantes-Castaneda RA, Klisovic D, Lavaque AJ, Larson RJ. The Dartmouth Institute for Health Policy and Clinical Practice, 30 Lafayette Street, Hanover, NH 03766, USA
- (5) *Eur J Ophthalmol*. 2008 Nov-Dec;18(6):941-8. Intravitreal bevacizumab versus combined bevacizumab-triamcinolone versus macular laser photocoagulation in diabetic macular edema. Faghihi H, Roohipour R, Mohammadi SF, Hojat-Jalali K, Mirshahi A, Lashay A, Piri N, Faghihi Sh. Eye Research Center, Farabi Eye Hospital, Medical Sciences/University of Tehran and Ophthalmic Research Center, Noor Eye Hospital, Tehran - Iran.

- (6) Ophthalmol. 2009 Apr 27. Combined intravitreal bevacizumab and triamcinolone in exudative age-related macular degeneration. Jonas JB, Libondi T, Golubkina L, Spandau UH, Schlichtenbrede F, Rensch F. Department of Ophthalmology, Medical Faculty Mannheim, Ruprecht-Karls-University of Heidelberg, Mannheim, Germany
- (7) Combined intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetonide injection for idiopathic neuroretinitis. Cakir M, Cekiç O, Bozkurt E, Pekel G, Yazici AT, Yilmaz OF. Beyoğlu Eye Training and Research Hospital, Istanbul, Turkey 2009 May-Jun;17(3):221-3.
- (8) Korean J Ophthalmol. 2009 ;23(2):80-5. Epub 2009 Jun 9. Dose dependent effects of intravitreal triamcinolone acetonide on diffuse diabetic macular edema. Bae JS, Park SJ, Ham IR, Lee TG. Department of Ophthalmology, Konyang University, Kim's Eye Hospital, Seoul, Korea.
- (9) Clinical Experiment Ophthalmol. 2009 Aug;37(6):602-8. Factors associated with variability in response of diabetic macular oedema after intravitreal triamcinolone. Mohamed S, Leung GM, Chan CK, Lai TY, Lee VY, Liu DT, Li KK, Li PS, Lam DS. Department of Ophthalmology and Visual Sciences, The Chinese University of Hong Kong, Hong Kong.
- (10) González L. Diabetes mellitus. En: Manejo nutricional del diabético. Barcelona: Prensa-Médica, 1993:37-42.
- (11) García MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population: sixteen years follow up study. Diabetes 1974;23:105-11

- (12) Alleine SG. La Diabetes: una declaración para las Américas. Bol Of SanitPanam 1996;121(5):461-6.
- (13) Kien H, Janett J, Fuller JK, McCartney P. Hyperglycaemia and arterial disease. Diabetes 1981;30(Suppl 2):44-53.
- (14) Rios M de los, Durruty P. Relación entre la hiperglicemia y las complicaciones crónicas. En: Diabetes mellitus. México, DF: Editorial Interamericana 1994:28-49.
- (15) Laakso M. Glycemic control and the risk for coronary heart disease in patients with non insulin dependent diabetes mellitus. Ann Intern Med 1996;124(1 pt 2):127-30.
- (16) Klein R, Klein BEK, Mass SE. Relation of glycemic control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus. Ann Intern Med 1996;124(1 pt 2):90-6.
- (17) Miller JW, Adamis AP, Aiello LP. Vascular endothelial growth factor in ocular neovascularization and proliferative diabetic retinopathy. Diabetic Metab Rev 1997; 13: 37 50

- (18) Dr. Shirag Shah. Department of Life Sciences, Accelaire Consulting and Research. Pvt. Ltd Pune 411 037, India
- (19) Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS, et al, for the MARINA Study group. Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration: 2-year results of the MARINA study.
- (20) Lucentis summary of product characteristics. Basel, Switzerland: Novartis Ophthalmics; 2006. Brown DM, Kaiser PK, Michels M, et al. Comparison of ranibizumab and verteporfin photodynamic therapy for neovascular age-related macular degeneration: 1-year results of the ANCHOR study
- (21) Soheilian M, Ramezani A, Bijanzadeh B, Yaseri M, Ahmadi H, Dehghan MH, Azarmina M, Moradian S, Tabatabaei H, Peyman GA. Retina. Intravitreal bevacizumab (avastin) injection alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation as primary treatment of diabetic macular edema. 2007 Nov-Dec;27(9):1187-95. Ophthalmology Department and Ophthalmic Research Center, Labbafinejad Medical Center, Shaheed Beheshti Medical University, Tehran, Iran. masoud_soheilian@yahoo.com
- (22) Mayo Clinic Department of Ophthalmology, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA. Intravitreal triamcinolone for intraocular inflammation and associated macular

ANEXOS

Sr./Sra _____, de ____ años de edad y con C.I _____, manifiesta que ha sido informado/a sobre los beneficios que podría suponer la inyección intravítrea de ranibizumab en un ojo y ranibizumab-triamcinolona en el ojo contralateral, a fin de participar en el protocolo de investigación titulado “Edema Macular en pacientes diabéticos: tratamiento con Ranibizumab Vs Ranibizumab-Triamcinolona” con el fin de evaluar los resultados.

He sido informado/a de los posibles perjuicios que el procedimiento quirúrgico puede tener sobre mi bienestar, salud sistémica y oftalmológica.

He sido también informado/a de que mis datos personales serán protegidos.

Tomando ello en consideración, OTORGO mi CONSENTIMIENTO a que este procedimiento tenga lugar y sea utilizado para cubrir los objetivos especificados en el proyecto.

Firma y cédula

Paciente N°
Nombre y Apellido
C.I.
Edad
Fecha
Intravitrea de:
Ojo:

HTA
DM I_ II_
Otros

Característica de la muestra del estudio.

Variables	R	R+T
n	12	10
Edad	62 ± 7	58 ± 5
Glicemia	121 ± 13	123 ± 7
Hemoglobina glicosilada	6,37 ± 0,69	6,70 ± 0,36

R: Ranibizumab

T: triamcinolona

Valores expresados como media ± desviación estándar

Edad: Z = 1,024 (p = 0,373)

Glicemia: Z = 0,284 (p = 0,864)

Hemoglobina glicosilada: Z = 0,651 (p = 0,600)

Variación de la agudeza visual según grupos (logMAR).

Grupos	Inicial	Semana 1	Semana 4	Semana 8	Semana 12
R	0,64 ± 0,41	0,53 ± 0,28	0,46 ± 0,28	0,44 ± 0,33	0,45 ± 0,31
R+T	0,68 ± 0,56	0,70 ± 0,51	0,67 ± 0,52	0,71 ± 0,53	0,69 ± 0,53

Comparaciones entre los grupos:

Inicial: p = 0,628

Semana 1: p = 0,654

Semana 4: p = 0,468

Semana 8: p = 0,165

Semana 12: p = 0,247

Comparaciones dentro de cada grupo:

En el grupo R:

Inicial vs Semana 1: p = 0,546

Inicial vs Semana 4: p = 0,047

Inicial vs Semana 8: p = 0,026

Inicial vs Semana 12: p = 0,024

En el grupo R+T:

Inicial vs Semana 1: p = 0,831

Inicial vs Semana 4: p = 0,864

Inicial vs Semana 8: p = 0,498

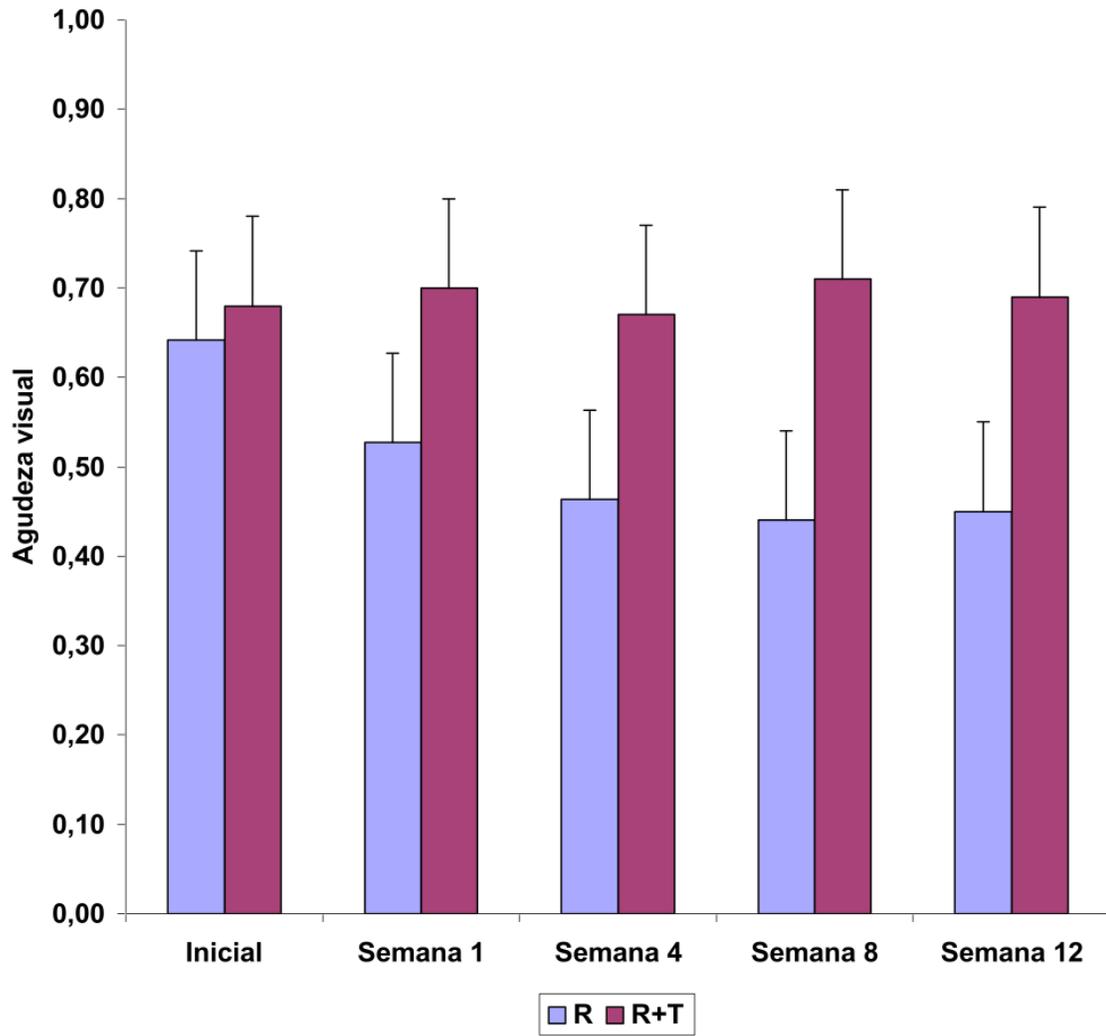
Inicial vs Semana 12: p = 0,783

Valores expresados como media ± desviación estándar

R: Ranibizumab

T: triamcinolona

Variación de la agudeza visual lejos con corrección según grupos (logMAR).



Fuente: Tabla N° 2.

Tabla 3.
Variación de la GMC según grupos (micras).

Grupos	Inicial	Semana 1	Semana 4	Semana 8	Semana 12
R	449 ± 260	279 ± 67	282 ± 96	308 ± 84	329 ± 155
R+T	372 ± 141	378 ± 218	282 ± 84	354 ± 212	371 ± 220

Comparaciones entre los grupos:

Inicial: p = 0,539

Semana 1: p = 0,197

Semana 4: p = 0,863

Semana 8: p = 0,971

Semana 12: p = 0,579

Comparaciones dentro de cada grupo:

En el grupo R:

Inicial vs Semana 1: p = 0,016

Inicial vs Semana 4: p = 0,010

Inicial vs Semana 8: p = 0,114

Inicial vs Semana 12: p = 0,114

En el grupo R+T:

Inicial vs Semana 1: p = 0,721

Inicial vs Semana 4: p = 0,074

Inicial vs Semana 8: p = 0,799

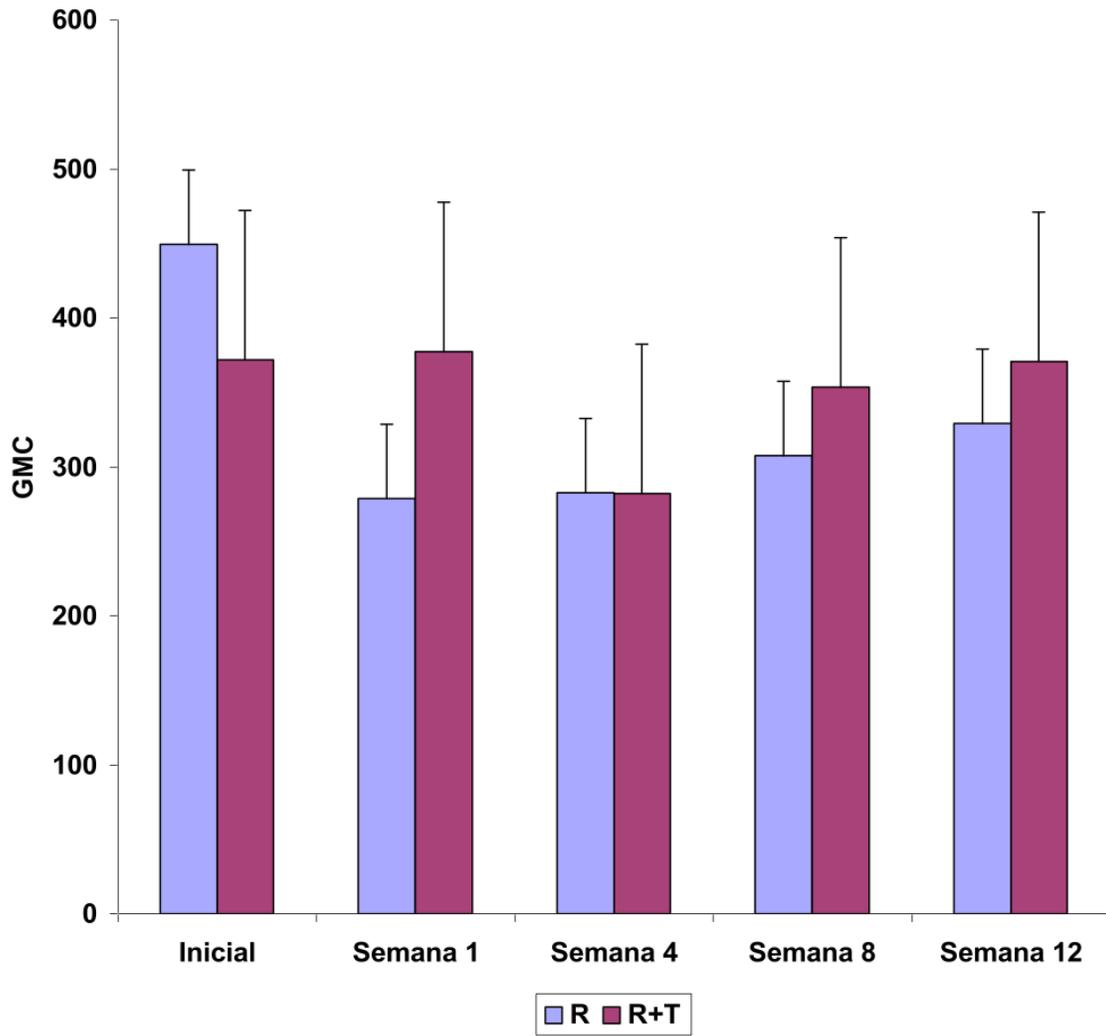
Inicial vs Semana 12: p = 0,878

Valores expresados como media ± desviación estándar

R: ranibizumab

T: triamcinolona

Gráfico 2.
Variación de la GMC según grupos (micras).



Fuente: Tabla N° 3

Tabla 4.
Variación de la PIO según grupos (mmHg).

Grupos	Inicial	Semana 1	Semana 4	Semana 8	Semana 12
R	13 ± 2	13 ± 2	14 ± 3	12 ± 2	13 ± 2
R+T	13 ± 2	14 ± 3	12 ± 2	13 ± 2	13 ± 2

Comparaciones entre los grupos:

Inicial: p = 0,771

Semana 1: p = 0,512

Semana 4: p = 0,251

Semana 8: p = 0,481

Semana 12: p = 0,739

Comparaciones dentro de cada grupo:

En el grupo R:

Inicial vs Semana 1: p = 0,581

Inicial vs Semana 4: p = 1,000

Inicial vs Semana 8: p = 0,023

Inicial vs Semana 12: p = 0,058

En el grupo R+T:

Inicial vs Semana 1: p = 0,109

Inicial vs Semana 4: p = 0,034

Inicial vs Semana 8: p = 0,763

Inicial vs Semana 12: p = 0,763

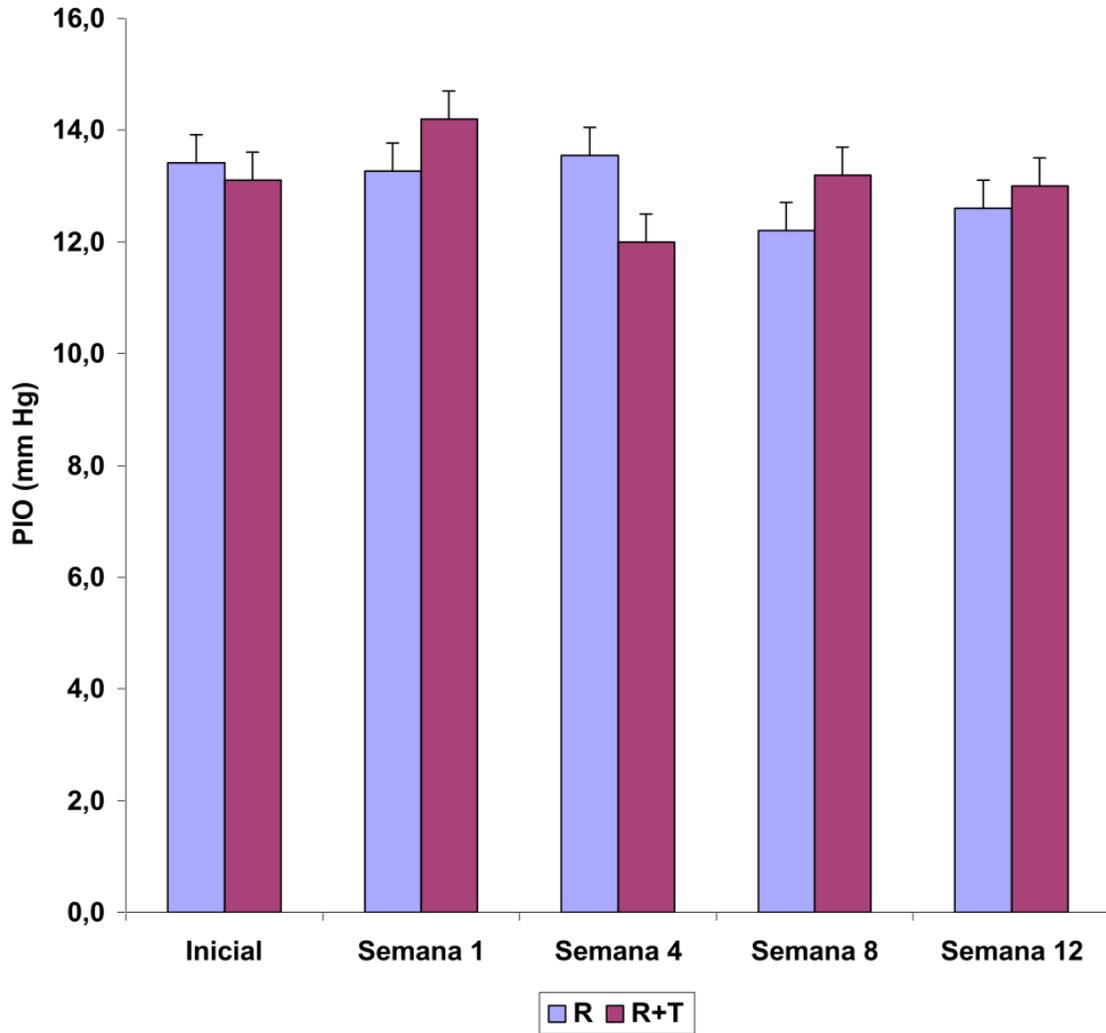
Valores expresados como media ± desviación estándar

R: Ranibizumab

T: triamcinolona

Gráfico 3.

Variación de la PIO según grupos (mmHg).



Fuente: Tabla N° 4

Operacionalización de variables

Nombre	Descripción	Tipo	Escala de Medición	Valores posible
Genero	Sexo	Cualitativa	Nominal	Femenino Masculino
Edad	Años desde el nacimiento	Cuantitativa	De razón	Edad en años
Agudeza Visual	Línea de vision, escala de Snellen	Cuantitativa	De orden	Arcos de minuto
Diabetes mellitus	Presencia	Cualitativo	Nominal	Si o No
Presión intraocular (PIO)	mmHg	Cuantitativa	De razón	Presión en mmHg
Edema macular	Presencia o no de edema macular (micras)	Cuantitativa	De razón	Si o No

