

EFICACIA DE RANIBIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DEL EDEMA MACULAR  
DIABETICO EN PACIENTES QUE CONSULTARON A LA FUNDACION  
OFTALMOLOGICA DEL CARIBE ENERO – MARZO 2012

LOURDES SOFIA RODADO GÓMEZ M.D.

FUNDACION UNIVERSITARIA SAN MARTIN SEDE CARIBE

FACULTAD DE MEDICINA

POSTGRADO DE OFTALMOLOGIA

BARRANQUILLA

2012

EFICACIA DE RANIBIZUMAB EN EL TRATAMIENTO DEL EDEMA MACULAR  
DIABETICO EN PACIENTES QUE CONSULTARON A LA FUNDACION  
OFTALMOLOGICA DEL CARIBE ENERO – MARZO 2012

LOURDES SOFIA RODADO GÓMEZ

ASESOR METODOLÓGICO

ISRAEL DIAZ

ASESOR CIENTIFICO

AIDA ZABALETA

FUNDACIÓN UNIVERSITARIA SAN MARTÍN

POSGRADO DE OFTALMOLOGIA

RESIDENTE III AÑO

BARRANQUILLA

2012

## TABLA DE CONTENIDO

	PÁG.
INTRODUCCIÓN	5
1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	7
1.1 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.	9
1.2 SISTEMATIZACIÓN DEL PROBLEMA.	9
2. JUSTIFICACIÓN.	10
3. PROPÓSITO.	12
4. OBJETIVOS.	13
4.1 OBJETIVO GENERAL	13
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.	13
5. MARCO TEÓRICO.	14
5.1 DIABETES	
5.1.1 DEFINICION DE DIABETES	
5.1.2 CLASIFICACIÓN DE DIABETES	
5.1.3 EPIDEMIOLOGIA DE LA DIABETES	
5.2 RETINOPATIA DIABETICA	
5.2.1 DEFINICION DE RETINOPATIA DIABETICA	
5.2.2 EPIDEMIOLOGIA DE LA RETINOPATIA DIABETICA	
5.2.3 PATOGENIA DE LA RETINOPATIA DIABETICA	
5.2.4 CLASIFICACIÓN DE LA RETINOPATIA DIABETICA	
5.3 EDEMA MACULAR DIABETICO	
5.3.1 DEFINICION	
5.3.2 PATOFISIOLOGIA	
5.3.3 CLASIFICACIÓN	
5.3.4 TRATAMIENTO	
5.4 RANIBIZUMAB	
5.4.1 PROPIEDADES FARMACOCINETICAS	
5.4.2 DATOS FARMACEUTICOS	
5.4.2.1 LISTA DE EXCIPIENTES	
5.4.2.2 INCOMPATIBILIDADES	
5.4.2.3 PERIODO DE VALIDEZ	
5.4.2.4 PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN	
5.4.2.5 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE	

#### 5.4.2.6 PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS

#### MANIPULACIONES

#### 5.4.3 CONTRAINDICACIONES

#### 5.4.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

#### 5.4.5 REACCIONES ADVERSAS

#### 5.5

### 6 METODOLOGIA

#### 6.1 TIPO DE ESTUDIO

#### 6.2 POBLACION

##### 6.2.1 UNIVERSO

##### 6.2.2 MUESTRA

#### 6.3 FUENTE DE INFORMACION

##### 6.3.1 PROCEDIMIENTO EN LA APLICACION DE MEDICACIÓN INTRAVITREO

##### 6.3.2 PROCEDIMIENTO EN LA REALIZACIÓN DE TOMOGRAFIA

#### 6.4 CRITERIOS DE INCLUSION

#### 6.5 CRITERIOS DE EXCLUSION

#### 6.6 DEFINICION DE EFICACIA

#### 6.7 CONSIDERACIONES ETICAS

#### 6.8 UNIDAD DE ANALISIS

#### 6.9 FLUJOGRAMA

### 7 MATERIALES Y METODOS

#### 7.1 ANALISIS DE DATOS

#### 7.2 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

#### 7.3 PRESUPUESTO

### 8 RESULTADOS

### 9 CONCLUSIONES

### 10 BIBLIOGRAFIA

## INTRODUCCIÓN

La diabetes que deriva de un vocablo griego que significa atravesar, es una enfermedad metabólica crónica que ocasiona diversas alteraciones en múltiples partes del cuerpo entre ellas oculares. Se vaticina que para el 2030 la Diabetes Mellitus será una epidemia mundial, lo cual está asociado al aumento de la población, al envejecimiento y a los cambios en el estilo de vida, afectando principalmente a los países en vías de desarrollo. En los países industrialmente desarrollados los pacientes con diabetes tienen más de 60 años, pero en los países en vías desarrollo tienen entre 40 y 60 años, lo cual afecta a la población en la edad laboral<sup>1</sup>.

Los afectados al año 2030 en Latinoamérica aumentaran de 13 a 33 millones, generando complicaciones más agresivas a menor edad, incluida la retinopatía, generando un alto impacto en salud y a nivel comunitario. Por lo anterior, aumentara la prevalencia de la retinopatía diabética considerando que más del 75% de los pacientes diabéticos con más de 20 años de evolución, tiene alguna forma de retinopatía, y esta es la primera causa de limitación visual y ceguera en la población laboralmente activa. La organización mundial de la salud estima que produce el 4.8% de los 37 millones de ciegos del mundo, lo cual

---

<sup>1</sup> Prevalencia estimada de diabetes al 2030 por la Federación Internacional de Diabetes (<http://www.idf.org> <http://www.diabetesatlas.org/downloads>)

varía de acuerdo al país, generando el 17% de la ceguera en Estados Unidos y Europa, un 7% en Latinoamérica, un 3% en India siendo desconocido en África.

La Retinopatía Diabética es la tercera causa de ceguera irreversible en el mundo, pero la primera en personas de edad productiva (16 a 64 años) en países en vías de desarrollo, generando grandes pérdidas económicas.<sup>2</sup>La Retinopatía Diabética es asintomática hasta que afecta el área de mayor agudeza visual, la mácula, produciendo el edema macular diabético sintomático y causa de ceguera irreversible sino se realiza tratamiento adecuado incluyendo el control metabólico estricto.

El tratamiento del Edema Macular Diabético ha experimentado una revolución en los últimos años con la introducción de los antiangiogénicos, moléculas capaces de devolver la arquitectura de la retina a la casi normalidad en el paciente diabético.

---

<sup>2</sup> Wild S et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. Diabetes Care, 2004, 27:1047-1053

## 1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se estima que existen, en el mundo, unos 170 millones de personas afectadas por diabetes mellitus<sup>2</sup> y que podría aumentar a unas 360 millones para el año 2030, lo cual afectaría mayormente a los países emergentes, así como a la población en la edad laboral, lo cual generara una epidemia mundial<sup>3</sup>. En Estados Unidos se estima que el 6,3% de la población tiene diabetes. En Colombia, Carlos Eduardo Márquez, director de la Fundación Colombiana de Diabetes, afirma que de acuerdo con las estadísticas del Federación Internacional de la Diabetes, el 7% de la población colombiana ha sido diagnosticada con esta enfermedad, algo que se traduce en 1'700.000 personas diabéticas con una tendencia de crecimiento promedia el 2,3% anual<sup>4</sup>.

La retinopatía diabética es la causa más importante de ceguera en muchos países industrializados y la organización mundial de la salud estima que ya produce casi el 5% de los 37 millones de ciegos del mundo<sup>5</sup>. Más del 75% de los diabéticos con más de 20 años de evolución, tiene alguna forma de retinopatía según el estudio epidemiológico de Wisconsin. También demostró que el 13% de los diabéticos con 5 años de evolución tienen

---

<sup>3</sup> Barría F: Diabetes mellitas: Una epidemia mundial. Arch. Chil. Oftalmol. 2008 65(1):63-66.

<sup>4</sup>[http://www.elcolombiano.com/BancoConocimiento/E/en\\_colombia\\_el\\_siete\\_por\\_ciento\\_de\\_la\\_poblacion\\_sufre\\_diabetes/en\\_colombia\\_el\\_siete\\_por\\_ciento\\_de\\_la\\_poblacion\\_sufre\\_diabetes.asp](http://www.elcolombiano.com/BancoConocimiento/E/en_colombia_el_siete_por_ciento_de_la_poblacion_sufre_diabetes/en_colombia_el_siete_por_ciento_de_la_poblacion_sufre_diabetes.asp)

<sup>5</sup> Resnokoff S et al. Global data on visual impairment in the year 2002. Bulletin of the World Health Organization, 2004, 82:844-851.

algún grado de retinopatía, que aumenta al 90% con 15 años de evolución, cuando diabetes se diagnostica antes de los 30 años<sup>6</sup>. Si el diagnóstico es después de los 30 años, se presume tipo 2, el 40% de los insulino-dependiente y el 24% con otros tratamientos tiene retinopatía a los cinco años<sup>7</sup>, que se incrementa al 84% de los insulino-dependientes y el 53% con otro tratamiento cuando la duración de diabetes es 15-20 años<sup>8</sup>. Los insulino-dependientes con más de 20 años de tratamiento, el 60% tiene retinopatía proliferativa<sup>7</sup> así como aquellos con más de 30 años, el 12% son ciegos. Si todos los pacientes con retinopatía proliferativa hubieran sido tratados precozmente, el rango de ceguera podría bajarse del 50% al 5%, reduciendo el 90% los casos de pérdida visual<sup>9</sup>.

En los Estados Unidos las cifras nos indican que esta es la principal causa de nuevos ciegos entre los americanos en edad laboral (25 a 74 años), las implicaciones de tipo social y económico que esto acarrea son enormes, entre un 25 y un 50 % de los pacientes diabéticos con retinopatía que ameritan tratamiento no están siendo atendidos. En Colombia no tenemos cifras que nos permitan medir la magnitud de este problema y es probable que la situación sea aun mas grave<sup>10</sup>.

---

<sup>6</sup> Klein R et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Archives of Ophthalmology, 1984, 102:520-526.

<sup>7</sup> Klein R et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy.III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis 30 or more years Archives of Ophthalmology, 1984, 102:527-532.

<sup>8</sup> Klein R, Klein BEK, Moss SE, Linton KL. The Beaver Dam Eye Study. Retinopathy in adults with newly discovered and previously diagnosed diabetes mellitus. Ophthalmology 1991;99:58-62

<sup>9</sup> Ferris FL. Results of 20 years of research on the treatment of diabetic retinopathy. Preventive Medicine, 1994, 23:740-742.

<sup>10</sup> Asociación Colombiana de Retina y Vítreo  
<http://www.acorev.net/info.aspx?Titulo=Retinopat%C3%ADa%20Diab%C3%A9tica>



La retinopatía diabética y el edema macular diabético son causa de una importante pérdida de la visión central en el mundo y se han beneficiado con el uso de triamcinolona intravítreo, con mejoría de la agudeza visual. Sin embargo, la respuesta a este medicamento es impredecible. La mayoría de pacientes desarrollan recurrencia del edema después de varios meses y requieren de inyecciones adicionales. Pero éstas pueden ocasionar progresión de la catarata y glaucoma inducido por esteroides, con el riesgo de que el glaucoma no pueda ser controlado y requieran de cirugía. Estas complicaciones han llevado a pensar que los riesgos puedan sobrepasar los beneficios esta inyección.

Sin embargo ha habido un gran avance en el entendimiento de la patogénesis de la retinopatía diabética y el edema macular diabético y se han desarrollado terapias farmacológicas para tratar los mecanismos moleculares involucrados. Dentro de estos el uso de un antagonista específico de un factor angiogénico, el Ranibizumab ha tenido un efecto positivo en el edema macular diabético y en la retinopatía diabética proliferativa. Existen estudios tales como el RESTORE y RESOLVE que comparan dosis diferentes de Ranibizumab frente a grupos control o laser. En ambos estudios<sup>11,12</sup>, la mejoría de la visión se acompaña de una disminución continua en el edema macular medido según el grosor de la retina central. De forma que sería interesante comprobar si existe una diferencia estadísticamente significativa en la reducción del edema Macular en los pacientes tratados con Ranibizumab.

---

11 Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE study): A 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010;33:2399–2405

12 Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118:615–625

## 1.1 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

¿Cuál es la eficacia del Ranibizumab en el tratamiento del edema macular diabético en pacientes que consultaron a la Fundación Oftalmológica del Caribe Enero – Marzo 2012?

## 1.2 SISTEMATIZACIÓN DEL PROBLEMA

¿Es efectivo el tratamiento con Ranibizumab en el tratamiento del edema macular diabético en pacientes que consultaron a la Fundación Oftalmológica del Caribe Enero – Marzo 2012?

¿Cuál es el cambio en el espesor retiniano macular central con el uso del Ranibizumab en el tratamiento del edema macular diabético en pacientes que consultaron a la Fundación Oftalmológica del Caribe Enero – Marzo 2012?

¿Cuáles son los efectos secundarios producidos por Ranibizumab en el tratamiento del edema macular diabético en pacientes que consultaron a la Fundación Oftalmológica del Caribe Enero – Marzo 2012?

## 2. JUSTIFICACIÓN

Hasta hace poco, el tratamiento para la retinopatía diabética se basó casi exclusivamente en el manejo de la desregulación metabólica causada por la diabetes mellitus hasta que la gravedad de las lesiones vasculares justificaba la cirugía con láser. El control metabólico intensivo sigue siendo un medio muy eficaz de control de la retinopatía y otras complicaciones relacionadas con la diabetes en muchos pacientes. La investigación reciente ha identificado el papel central del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF)<sup>13,14</sup> en las lesiones vasculares observadas en la retinopatía diabética, y los nuevos agentes que bloquean la acción del VEGF proporcionan un tratamiento eficaz para esta enfermedad debilitante en pacientes para quienes el control metabólico no es suficiente.

Los estudios multicéntricos RISE y RIDE<sup>15</sup> demuestran que el Ranibizumab revierte de manera significativa la pérdida de visión por Edema Macular Diabético, y, sobre todo, ofrecen el más largo seguimiento, en ensayos controlados hasta la fecha. Los beneficios del Ranibizumab fueron observados 7 días después del inicio del tratamiento, y las mejoras

---

13 Schwesinger C, Yee C, Rohan RM, et al. Intrachoroidal neovascularization in transgenic mice overexpressing vascular endothelial growth factor in the retinal pigment epithelium. *Am J Pathol* 2001;158:1161-72.).

14 Krzystolik MG, Afshari MA, Adamis AP, et al. Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal antivascular endothelial growth factor antibody fragment. *Arch Ophthalmol* 2002;120:338-46.

15 Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119:789-801

iniciales se han mantenido y mejorado. A través de todas las medidas de mejora de la visión, la terapia con Ranibizumab mensual fue superior al grupo control, además de la variable principal de eficacia (un aumento de  $\geq 15$  letras o 3 líneas del gráfico de los ojos), se observó un beneficio de casi de 2 líneas de visión y más pacientes tratados con Ranibizumab tuvieron agudeza visual mejor corregida de Snellen equivalente de  $\geq 20/40$  a 24 meses. Este nivel de agudeza visual es importante para la visión de tareas como conducir y leer. Los oftalmólogos tienen ahora un nuevo enfoque para el manejo del Edema Macular Diabético, centrándose no sólo en la conservación de la visión, sino también en la mejora de la visión

Por tanto es importante realizar este estudio clínico ya que en Colombia no existe ningún estudio clínico que evalúe la eficacia del Ranibizumab; datos confirmados con las escuelas de formación oftalmológica. Además sería un soporte para otros ensayos clínicos en el futuro; en el ámbito profesional tendríamos un estudio colombiano que corrobora los efectos benéficos del tratamiento con Ranibizumab sobre la progresión de la retinopatía y el riesgo de pérdida de visión.

### 3. PROPÓSITO

El propósito de esta investigación es analizar el efecto del Ranibizumab en el edema macular diabético y de manera indirecta evaluar los efectos secundarios con su uso. Además crear una base de datos epidemiológicos para estudios subsiguientes en población con edema macular diabético.

## 4. OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GENERAL

Determinar la eficacia del ranibizumab en el tratamiento del edema macular diabético en pacientes que consultaron a la Fundación Oftalmológica del Caribe Enero – Marzo 2012.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

Verificar la eficacia del tratamiento con Ranibizumab en el tratamiento del edema macular diabético en pacientes que consultaron a la Fundación Oftalmológica del Caribe Enero – Marzo 2012.

Conocer el cambio en el espesor retiniano macular central con el uso del Ranibizumab en el tratamiento del edema macular diabético en pacientes que consultaron a la Fundación Oftalmológica del Caribe Enero – Marzo 2012.

Identificar los efectos secundarios producidos por Ranibizumab en el tratamiento del edema macular diabético en pacientes que consultaron a la Fundación Oftalmológica del Caribe Enero – Marzo 2012.

## 5. MARCO TEORICO

### 5.1 DIABETES

#### 5.1.1 DEFINICION DE DIABETES

La Diabetes Mellitus es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglicemia, consecuencia de defectos en la secreción y/o en la acción de la insulina. La hiperglicemia crónica se asocia en el largo plazo daño, disfunción e insuficiencia de diferentes órganos especialmente de los ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos.

#### 5.1.2 CLASIFICACIÓN DE LA DIABETES

En 1997 la Asociación Americana de Diabetes (ADA)<sup>16</sup>, propuso una clasificación que está vigente. Se incluyen 4 categorías de pacientes y un 5º grupo de individuos que tienen glicemias anormales con alto riesgo de desarrollar diabetes (también tienen mayor riesgo cardiovascular):

1. Diabetes Mellitus tipo 1
2. Diabetes Mellitus tipo 2

---

<sup>16</sup> ADA. Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Report of the Experts. Diabetes Care 1997; 20: 1183-97

3. Otros tipos específicos de Diabetes
4. Diabetes Gestacional
5. Intolerancia a la glucosa y glicemia de ayunas alterada

### 5.1.3 EPIDEMIOLOGIA DE LA DIABETES

La Diabetes Mellitus 1 es un desorden heterogéneo que se caracteriza por la destrucción de las células  $\beta$  pancreáticas, originando una deficiencia absoluta de insulina, la mayoría de las veces por un proceso de destrucción autoinmune (tipo 1a), mientras que en una minoría de pacientes se considera que la destrucción de las células  $\beta$  tiene un carácter idiopático (tipo 1b). La Diabetes mellitus 1 representa entre 5 y 10% de todos los casos de diabetes en el mundo. La presentación de este tipo de diabetes tiene una importante variabilidad global en relación con su prevalencia, incidencia (la variabilidad en la incidencia puede ser de hasta 400 veces entre los países) y tendencias temporales –aunque dicha variabilidad surge de aquellos países con sistemas avanzados en salud-, donde existen esquemas de vigilancia en salud pública y protocolos de investigación en diabetes bien diseñados. El comienzo usualmente agudo de la Diabetes Mellitus 1 –el cual necesita con mucho una valoración médica-institucional de forma rápida y eficaz–, origina que los casos nuevos sean fácilmente registrados y que al combinarse con un denominador poblacional permite calcular las incidencias específicas de enfermedad por edad y sexo. Varios estudios a gran



escala han evaluado la frecuencia de Diabetes Mellitus 1 (Proyecto DIAMOND, el estudio SEARCH y el estudio EURODIAB ACE). El proyecto **DIAMOND** fue iniciado por la Organización Mundial de la Salud en 1990, se diseñó con el objetivo de describir la incidencia de DM1 en niños. En el año 2000 se reportaron 19.164 casos en menores de 14 años de 50 países, en una población de 75,1 millones de niños evaluados, llamando la atención la alta variabilidad geográfica de la enfermedad –de 0,1/100.000 por año en China y Venezuela a incidencias tan altas como de 36,5/100.000 en Finlandia–, China y Sudamérica reportaron las más bajas incidencias y Finlandia, Suecia, Noruega, Portugal, Reino Unido, Nueva Zelanda, entre otros, reportaron las incidencias más altas. Las causas más probables que explican esta alta variabilidad en la frecuencia de la enfermedad en el proyecto DIAMOND son las diferencias en los factores medioambientales y en las “mezclas” genéticas; además de los rápidos cambios sociales y, probablemente, también los cambios en la exposición a los factores etiológicos para diabetes mellitus 1, lo preocupante es el incremento en la incidencia de la enfermedad en las últimas tres décadas.

El estudio SEARCH se diseñó con el objetivo de identificar la incidencia y prevalencia de diabetes en personas menores de 20 años de edad en Estados Unidos; entre los años 2002 y 2003 se identificaron 1.905 individuos con diabetes mellitus 1 entre una población de más de 10 millones de personas- año de seguimiento; las tasas más altas se presentaron en personas blancas no hispanas, comparativamente con otras razas-etnias, y fueron ligeramente más altas en mujeres; se encontró además que los picos de presentación se establecían entre los 5-9 años y entre los 10-14 años; para aquellas personas blancas no hispanas, la tasa de incidencia fue de más de 20/100.000 personas-año y la prevalencia de diabetes mellitus 1 en este estudio fue de 2,28/1.000 en jóvenes menores de 20 años –5.399

casos en una población aproximada de 3,5 millones–, con base en estos datos se estimó entonces en el año 2001 que en Estados Unidos 154.369 personas jóvenes tenían diabetes mellitus 1, diabetes mellitus 2 u otras formas no especificadas de diabetes.

En Colombia existen pocos datos poblacionales que estimen la frecuencia de diabetes mellitus1; hacia el año 1990 y haciendo parte del estudio DIAMOND se encontró en Bogotá una incidencia anual –ajustada por edad– de 3,8 por cada 100.000 niños menores de 15 años (IC del 95%:2,9-4,9), siendo ésta tres veces más baja que la encontrada en España y casi diez veces más baja que la encontrada en Finlandia y Cerdeña, que en ese momento tenían la incidencia más alta en el mundo. Hasta el momento no se conoce exactamente el por qué de esta diferencia. Es probable que algunos aspectos de la raza/etnia protejan a ciertas poblaciones de la aparición de la enfermedad y, a la inversa, también pueden existir factores de raza/etnia que predispongan a la presencia de diabetes mellitus1. Es claro que en ciertos grupos poblacionales –población blanca no hispana– la frecuencia de diabetes mellitus1 está entre las más altas del mundo, como también es claro que para la población mestiza y ciertos grupos indígenas la frecuencia es comparativamente menor; por ejemplo, los indios navajos jóvenes que fueron diagnosticados como diabéticos tenían especialmente diabetes mellitus2 (66 de 83 pacientes, según el estudio SEARCH), la prevalencia estimada de diabetes mellitus1 en estos individuos fue de 0,5/1.000 y la incidencia fue menor a 5/100.000 por año.

La frecuencia de la diabetes mellitus 2 ha aumentado considerablemente en las últimas décadas, muy seguramente por el aumento global en la prevalencia de obesidad. La clasificación y diagnóstico de la enfermedad es compleja y ha sido motivo de múltiples

debates, consultas, consensos y revisiones. La clasificación etiológica de la diabetes no ha sido aceptada universalmente, la diabetes mellitus 1 y diabetes mellitus 2 se aceptan como los dos principales tipos de diabetes, siendo la diabetes mellitus 2 la que origina la mayoría de los casos (>85%). Su comienzo y su característica presentación lenta, que difiere de la forma aguda como se manifiesta la diabetes mellitus 1, hace que el momento real de inicio de la enfermedad sea difícil de establecer; es bien sabido que existe un largo periodo “preclínico” y que prácticamente por cada persona diagnosticada con diabetes mellitus 2 existe otra sin diagnóstico, lo que alarmantemente llega a concluir que aproximadamente la mitad de la población diabética mundial se encuentra sin diagnosticar.

La diabetes mellitus 2 tiene un patrón de variabilidad geográfica bien marcada, siendo baja la prevalencia en áreas rurales de países en vía de desarrollo, intermedia en países desarrollados, y alta en ciertos grupos étnicos, particularmente en aquellos grupos poblacionales que adoptan patrones y estilos de vida occidentales. Las poblaciones con las más altas prevalencias tienen elevada prevalencia de obesidad (indios Pima en Arizona y los indios Nauruans en Micronesia), lo anterior ha permitido considerar la hipótesis del “genotipo ahorrador”, en donde la susceptibilidad genética a la obesidad en ciertas poblaciones puede ser una desventaja en tiempos o épocas donde existe abundancia de alimentos, pero que, a su vez, puede ser una ventaja cuando dicho alimento escasea. Esta hipótesis se demuestra por la interacción “genética-medio ambiente”, como la que se observa entre aquellas personas que migran de zonas de baja prevalencia de diabetes (como, Japón) a zonas de alta prevalencia (como en el hemisferio occidental).

Determinar la verdadera incidencia de diabetes mellitus 2 en la población es difícil, ya que se requeriría la realización permanente y repetitiva de una prueba de tolerancia a la glucosa; ahora bien, la prevalencia de la enfermedad se incrementa marcadamente de acuerdo con la edad y el sexo en todas las poblaciones. En el Reino Unido, por ejemplo, la prevalencia estimada de diabetes autorreportada es de 5,6% en hombres y de 4,2% en mujeres, mientras que la incidencia en Europa en general es de 7/1.000 personas-año de seguimiento. La incidencia en aquellas personas con estados intermedios de hiperglucemia (intolerancia a la glucosa) es de casi diez veces mayor que en aquellas con tolerancia normal a la glucosa, dicho riesgo también es mayor en aquellos con antecedentes de otros estados hiperglucémicos, incluyendo la diabetes gestacional. En 1980 había 5,6 millones de personas diagnosticadas con diabetes (de acuerdo con los Centros para el Control de Enfermedades de Estados Unidos), en comparación con los 17,1 millones de personas diagnosticadas en el año 2007. A nivel mundial hay un incremento proyectado en la prevalencia de diabetes de 285 millones (6,4%) en el año 2010 a casi 439 millones (7,7%) en el año 2030(49). Los países con mayor número de personas (entre los 20-79 años) con diabetes en el año 2010 fueron, en orden descendente: India (50,8 millones), China (43,2 millones), Estados Unidos (26,8), Federación Rusa (9,6 millones), Brasil (7,6 millones) y Alemania (7,5 millones), luego aparecen Pakistán, Japón, Indonesia y México. Para países como España, la prevalencia de diabetes entre el mismo grupo etario es de 8,7% (que corresponde a 2.939.000 de personas con diabetes).

Latinoamérica incluye 21 países con casi 500 millones de habitantes y se espera un aumento del 14% en los próximos diez años. Existen alrededor de 15 millones de personas con diabetes y esta cifra llegará a 20 millones en diez años, mucho más de lo esperado por

el simple incremento poblacional. Este comportamiento epidémico probablemente se debe a varios factores, entre los cuales se destacan la raza, el cambio en los hábitos de vida y el envejecimiento de la población. La mayoría de la población latinoamericana es mestiza (excepto Argentina y Uruguay), pero todavía hay algunos países como Bolivia, Perú, Ecuador y Guatemala donde más del 40% de los habitantes son indígenas. Estudios en comunidades nativas americanas han demostrado una latente pero alta propensión al desarrollo de diabetes y otros problemas relacionados con resistencia a la insulina, que se hace evidente con el cambio en los hábitos de vida, lo cual está ocurriendo en forma progresiva. De hecho, entre 20 y 40% de la población de Centroamérica y la región andina todavía vive en condiciones rurales, pero su acelerada migración probablemente está influyendo sobre la incidencia de la diabetes mellitus 2. La prevalencia en zonas urbanas oscila entre 7 y 8%, mientras en las zonas rurales es apenas del 1 al 2%. El aumento de la expectativa de vida también contribuye. En la mayoría de los países de Latinoamérica la tasa anual de crecimiento de la población mayor de 60 años es del orden del 3 al 4%, mientras que en Estados Unidos no pasa del 0,5%. La prevalencia de diabetes mellitus 2 en menores de 30 años es menor del 5% y después de los 60 sube a más del 20%. Los datos acerca de la frecuencia de diabetes en Latinoamérica, en general, son dispersos y escasos, la mayor prevalencia reportada corresponde a Barbados (16,4%), seguida por Cuba con 14,8%; en la mayoría de los países la prevalencia de diabetes es más elevada en las mujeres que en los hombres.

En Colombia, la Federación Internacional de Diabetes (FID), en el año 2009, estimó la prevalencia de diabetes para el grupo de edad entre 20-79 en 4,8%, y ajustada por edad en 5,2%, lo que proporciona una cifra aproximada de un millón y medio de personas con

diabetes mellitus 2. La prevalencia de la diabetes mellitus 2 en Colombia se encuentra entre el 4 y el 8% en función del rango de edad de la población estudiada, y es aproximadamente del 7,4% en hombres y del 8,7% en mujeres mayores de 30 años; en zonas rurales la prevalencia es menor (<2%). Para aquellas personas que cumplen criterios para síndrome metabólico, el riesgo de presentar diabetes es mayor cuando éstos se presentan con intolerancia a la glucosa (ITG), o con glucemia alterada en ayunas (GAA); cuando la ITG y la GAA se manifiestan juntas, bien sea asociadas o no al síndrome metabólico, originan un mayor riesgo. La prevalencia de estos estados intermedios (ITG, GAA) varía en las diferentes poblaciones estudiadas en Colombia, en estudios previos, en un conglomerado urbano 4,5% de los hombres y 6,6% de las mujeres tenían ITG, y al ajustarlo por edad para el grupo de 30-64 años, los valores fueron de 3,1 y 7,2%, respectivamente

## 5.2 RETINOPATIA DIABETICA

### 5.2.1 DEFINICION DE RETINOPATIA DIABETICA

La retinopatía diabética es una microangiopatía progresiva que se caracteriza por lesiones y oclusiones de los vasos retinales pequeños en personas con diabetes mellitus. Las alteraciones patológicas más tempranas son el engrosamiento de la membrana basal endotelial capilar y alteración del endotelio retinal, que producen filtración de líquidos y de

lípidos, asociado a una isquemia retinal que desencadena neovasos, hemorragia intraocular y un desprendimiento de retina Traccional.

## 5.2.2 EPIDEMIOLOGIA DE LA RETINOPATIA DIABETICA

La Retinopatía Diabética es la primera causa de ceguera en Estados Unidos en adultos entre los 20 y los 64 años, diagnosticándose 5.800 casos nuevos de ceguera legal cada año. El 3.6% de los diabéticos tipo I y el 1.6% de los diabéticos tipo II son legalmente ciegos. En los primeros, en más del 80% de los casos, la pérdida de visión es causada por la Retinopatía Diabética. El 25% de la población diabética padece algún grado de retinopatía y el 5% la padece en un grado avanzado<sup>17,18</sup>

Muchos estudios epidemiológicos globales están actualmente a disposición<sup>19,20,21,22,23</sup>.

---

17 Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II Prevalence and Risk of Diabetic Retinopathy When Age at Diagnosis Is Less Than 30 Years. Arch Ophthalmol. 1984 Apr;102(4):520-6.

18 Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. III Prevalence and Risk of Diabetic Retinopathy When Age at Diagnosis Is 30 or More Years. Arch Ophthalmol. 1984 Apr;102(4):527-32.

<sup>19</sup> Agarwal S, Raman R, Paul PG, Rani PK, Uthra S, Gayathree R, McCarty C, Kumaramanickavei G, Sharma T. Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiological molecular Genetic Study. Ophthalmic Epidemiol. 2005 Apr;12(2) 143-53

<sup>20</sup> Klein R, Moss S. A: Comparison of the study populations in the Diabetes Control and Complications Trial and the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. Arch Intern Med 1995;155:745-54.

<sup>21</sup> Leske MC, Wu SY, Hennis A, et al.: Barbados Eye Study Group. Hyperglycemia, blood pressure, and the 9-year incidence of diabetic retinopathy: the Barbados Eye Studies. Ophthalmology 2005;112:799-805

<sup>22</sup> Tung TH, Chen SJ, Shih HC, et al.: Assessing the natural course of diabetic retinopathy: a population-based study in Kinmen, Taiwan. Ophthalmic Epidemiol 2006;13:327-33

<sup>23</sup> Namperumalsamy P, Kim R, Vignesh TP, et al. Theni District, south India retinopathy: a population-based assessment from Prevalence and risk factors for diabetic. Br J Ophthalmol 2009;93:429-34.

Entre los grandes estudios de tamizaje regionales está el “DIA D”, realizado el año 1999 por iniciativa de la Asociación Panamericana de Oftalmología bajo la presidencia del Prof. Dr. Juan Verdaguer, donde se evaluaron 7.715 pacientes en 16 países constándose que el 40.2% presentaba algún grado de retinopatía y el 17% requería de tratamiento siendo preocupante que el 35% nunca había sido examinados por un oftalmólogo.

En India cuando la epidemia de diabetes apareció, en sus primeras etapas la incidencia de la retinopatía diabética era baja, es común relacionar esto a un promedio corto de la enfermedad. En los Estados Unidos la prevalencia de la diabetes ha ido incrementándose en las últimas décadas por una mayor sobrevivencia. Ambos factores aumentan la duración de la diabetes y la retinopatía es relativamente más común. No todas las retinopatías llevan a un compromiso visual, la retinopatía que amenaza la visión es la que incluye la retinopatía diabética proliferativa y la maculopatía, lo que ocurre entre el 3 y 12 % de los diabéticos. En Latinoamérica son limitados los estudios de prevalencia, por lo que hemos estimado que la retinopatía diabética está presente en un 30% de diabéticos y que la retinopatía diabética que amenaza la visión está presente aproximadamente el 5%. Un estudio realizado en Asunción Paraguay, revela que de 307 pacientes con Diabetes examinados, un 48.5 % se les registró una Retinopatía y de ellos un 8,5% tenía una retinopatía proliferativa <sup>24</sup>

Existen estudios poblacionales específicamente diseñados para estimar la prevalencia de ceguera en Latinoamérica, pero no son específicos para una retinopatía diabética. Siete

---

<sup>24</sup> Cano, Miriam; Prevalence of Diabetic Retinopathy and barriers to uptake of eye care services by diabetics at the Central Hospital of the Social Security Institute (IPS) in Asuncion, Paraguay. Community Eye Health J 2007;20 (61): 7-15)



estudios RACSS (Rapid Assessment of Cataract Surgical Services, de su sigla en inglés) o RAAB (Rapid Assessment of Avoidable Blindness) hechos en Latinoamérica describen datos acerca de la contribución de la retinopatía diabética en el total de los casos de ceguera. De acuerdo con estos estudios, desde un 1,4% (Colombia) a un 15.9% (Brasil) de los ciegos detectados en estos estudios, tienen como causa principal una Retinopatía Diabética

### 5.2.3 PATOGENIA DE LA RETINOPATIA DIABETICA

La retinopatía diabética es una microangiopatía que afecta a los pequeños vasos retinianos: arteriolas, capilares y vénulas precapilares retinianas. Los vasos más grandes retinianos también pueden verse afectados. El daño endotelial parece ser uno de los factores más importantes en el desarrollo de la enfermedad y a este nivel se van a desarrollar los acontecimientos de activación de receptores que desencadenan la proliferación vascular y el aumento de la permeabilidad de la membrana<sup>25</sup>.

El daño empieza con una alteración endotelial del vaso, como resultado se demuestra una impotencia del endotelio para ejercer sus funciones vasomotoras. Se produce después un

---

<sup>25</sup> Klein R, et al, The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. Arch Ophthalmol 1984; 102: 520-526

aumento de la permeabilidad vascular y estadios más avanzados se inician fenómenos vasoproliferativos que determinan acontecimientos oclusivos.

Los efectos de la hiperglucemia sobre el tejido microvascular en la retinopatía diabética, van a incluir el aumento de flujo a través de la vía de los polioles, la generación de los productos finales de la glicación, la producción de radicales libres y la activación de la vía de la proteinquinasa C (PKC)<sup>26,27</sup>

Las personas diabéticas con hiperglucemia, van acumulando en las células que no requieren insulina para captarla. Cuando se sobrepasa la capacidad de la vía glucolítica y de las pentosas, el exceso de glucosa se metaboliza por la vía de los polioles, Vía del Sorbitol, donde actúan 2 enzimas; la Aldolasa Reductasa y la Sorbitol Deshidrogenasa. El aumento del Sorbitol favorece un movimiento osmótico y paso de agua al interior de la célula (edema intracelular). También se produce una alteración en el balance de iones con acúmulo de Na intracelular, por disminución en la actividad en la bomba de la ATP-asa.

La alteración osmótica inducida por esta vía hace que en la célula lesionada se altere la permeabilidad y el balance electrolítico (salida de  $K^+$  y entrada de  $Na^+$ ) originando un aumento de la hipoxia tisular<sup>28,29</sup>

---

<sup>26</sup> Friedman EA. Advanced glycosylated end products and hyperglycemia in the patogénesis of diabetic complications. *Diabetes Care* 1999; 22(supl2): B65-71

<sup>27</sup> Giugliano D, et al. Oxidative stress and diabetic vascular complicatios. *Diabetes Care* 1996; 19: 257-267.

<sup>28</sup> Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414(13): 813-820.

<sup>29</sup> Boehm BO, et al. Elevated serum levels of N (epsilon)-Carboxymethyl-lysine, an advanced glycation end product, are associated with proliferativa diabetic retinopathy and macular edema. *Diabetologia* 2004; 47(8): 1376-1379

Un factor muy importante y relacionado con los nuevos fármacos en estudio es la Activación de la Proteinquinasa C. la PKC es una familia de enzimas que funcionan como señales de distintos factores de crecimiento, hormonas, neurotransmisores y citokinas. Se forma por unas 11 isoformas. Nueve de estas isoformas son activadas por el segundo mensajero lipídico diacilglicero (DAG), que es un activador fisiológico de la PKC . La activación de la isoforma beta, se ha implicado en la patogenia de las manifestaciones tempranas y tardías de la retinopatía diabética. Además su activación puede inducir el aumento de citokinas, incluidos los factores vasoactivos como el factor transformador del crecimiento y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factores implicados en el desarrollo de la neovascularización en los estadios proliferativos.

En el medio diabético, también van a observarse una serie de cambios anatómicos, como alteraciones en la membrana basal capilar y pérdida de pericitos. Observaremos cambios fisiológicos, quizás el más relevante sea la rotura de la barrera hematorretiniana interna, con aumento de la permeabilidad y elasticidad. Se han descrito así mismo numerosas sustancias con capacidad angiogénica, como los polipéptidos, entre ellos el Factor de Crecimiento Similar a la Insulina (IGF), la Hormona de Crecimiento (GH), el Factor Transformador del Crecimiento alfa, el Factor de Crecimiento de Fibroblastos básico (FCF o Bfgf) y el Factor de crecimiento de Endotelio Vascular (FCEV, VEGF).

El Vascular Endotelial Growth Factor (VEGF) o Factor de Permeabilidad Vascular, es el factor con más evidencias clínicas y experimentales. Es sintetizado por distintas células de

la retina que incluyen a las células ganglionares, células del Epitelio Pigmentario, pericitos, células endoteliales, astrocitos y células de Müller. Su expresión está mediada por la hipoxia. La hipoxia aumenta hasta 30 veces la producción de VEGF por estas células de la retina<sup>30,31</sup> Los efectos del VEGF están mediados por la unión a los receptores tirosinquinasa de la membrana plasmática del endotelio vascular<sup>32,33</sup>

Este factor actúa de una doble forma, estimula la formación de neovasos y además estimula la permeabilidad de los vasos contribuyendo al edema. Se ha demostrado que induce cambios en la expresión de las proteínas ocludina y zónula occludens, disminuyendo la cantidad de las mismas y aumentando así la permeabilidad vascular. Se ha demostrado que la activación de la PKC, en este paso es muy importante. Indudablemente todo es una alteración de los balances normales por que el VEGF está implicado en el crecimiento de vasos normales del organismo y no puede ser anulado con los nuevos tratamientos<sup>34</sup>

---

<sup>30</sup> Miller, Jw. Et al. Vascular endothelial growth factor in ocular neovascularization and proliferative diabetic retinopathy. Diabetes Metab Rev 1997; 13: 37-50.

<sup>31</sup> Aiello LP, et al. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor (VEGF) in retinal cells. Arch Ophthalmol 1995; 113(12): 1538-1544.

<sup>32</sup> Amin RH, Et al. Vascular Endothelial growth factor is present in glial cells of the retina and optic nerve of human subjects with nonproliferative diabetic retinopathy. Invest Ophthalmol Vis Sci 1997; 38: 36-47.

<sup>33</sup> Clermont A, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and severity of nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR) mediate retinal hemodynamics in vivo: A potential role for VEGF in the progression of nonproliferative diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol 1997; 124: 433-446.

<sup>34</sup> Antonetti, DA. Et al. Molecular mechanisms of vascular permeability in diabetic retinopathy. Semin Ophthalmol 1999; 14: 240-248.

#### 5.2.4 CLASIFICACIÓN DE LA RETINOPATIA DIABETICA (ETDRS)

En la actualidad, la clasificación más utilizada para la evaluación clínica y experimental de la RD, es la última revisión de la escala de severidad del EDTRS<sup>35</sup>. Esta clasificación establece 13 niveles de severidad, de menor a mayor. A nivel práctico se utiliza una modificación de la misma dividiéndola en 3 tipos.

A. No Retinopatía Diabética: Diabetes Mellitus sin lesiones oftalmoscópicas.

B. Retinopatía Diabética no Proliferativa

- Retinopatía Diabética no Proliferativa Leve: Microaneurismas (MA) con Hemorragias (H) intrarretinianas leves, exudados. El microaneurisma representa la lesión más inicial de la RD. Se observan como puntos de color rojo redondo, con bordes lisos bien definidos. Los microaneurismas se forman en los capilares

---

<sup>35</sup> ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group). Photocoagulation for diabetic macular edema: ETDRS Report N.º4. Int Ophth Clin. 1987; 27: 265-272.

venosos y con menos frecuencia en los arteriales. Pueden estar a cualquier nivel de espesor entre las redes capilares superficial y profunda. Histológicamente son dilataciones saculares adelgazadas de las paredes capilares con proliferación de células endoteliales. Las Hemorragias intrarretinianas (H) traducen una extravasación de sangre al parénquima retiniano y tienen su origen en la rotura de microaneurismas.

- Retinopatía Diabética no Proliferativa Moderada: Lesiones más avanzadas que en la leve, pero menos de la regla de 4,2,1.
  
- Retinopatía Diabética no Proliferativa Severa: Un criterio de la regla del 4,2,1.
  - o Microaneurismas (MA) con Hemorragias (H) intrarretinianas severas en 4 cuadrantes.
  - o Arrosariamiento venoso (ARRV) en al menos 2 cuadrantes.
  - o Anomalías Microvasculares Intrarretinianas (AMIR) moderado o extenso en al menos 1 cuadrante.

Entendemos por arrosariamiento venoso (ARRV) las vénulas de la retina de calibre irregular con zonas sucesivas de dilatación y estrechamiento tomando una apariencia característica en forma de cuentas de rosario. Se asocian a una alta probabilidad de progresión de retinopatía diabética proliferante.

Las Anomalías Microvasculares intrarretinianas (AMIR). Son segmentos vasculares intrarretinianos dilatados y tortuosos. Son respuestas a la isquemia focal de la retina y generalmente se encuentran alrededor o adyacentes a zonas de no perfusión arteriolar o capilar. Son anormalmente permeables a proteínas plasmáticas, por lo que hay fugas graduales originando edema retiniano.

- Retinopatía Diabética no Proliferativa Muy Severa: Al menos dos criterios de la regla 4,2,1.

### C. Retinopatía Diabética Proliferativa

- Sin Características de Alto Riesgo (SCAR), también llamada Retinopatía Diabética Proliferativa temprana o inicial.
  - o Neovascularización Extrapapilar (NVE) en cualquier extensión sin Hemorragia Vitrea (HV) o Hemorragia Prerretinana (HP).
  - o Neovascularización Papilar (NVP) de extensión inferior a la cuarta parte del área papilar.
- Con Características de Alto Riesgo (CCAR):

- Neovascularización Papilar de extensión igual o mayor a la cuarta parte del área papilar.
- Hemorragia Vitrea (HV) o Hemorragia Prerretinana (HP) con Neovascularización Papilar de cualquier extensión o con Neovascularización Extrapapilar igual o superior a media área papilar.
- Retinopatía Diabética Severa o Avanzada:
  - Hemorragias de vítreo muy extensas (no permiten valorar neovasos).
  - Desprendimiento de retina Traccional macular.
  - Glaucoma neovascular.
  - Ptisis Bulbi.

## 5.3 EDEMA MACULAR DIABETICO

### 5.3.1 DEFINICION

El Edema Macular es la causa más frecuente de pérdida de visión entre los pacientes con RD. No es otra cosa que la acumulación de fluido extracelular en la capa de Henle y capa nuclear interna de la retina<sup>36</sup>.

---

<sup>36</sup> Antcliff, RJ. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. Semin Ophthalmol 1999; 14: 223-232.



Varias teorías se acuñan para su explicación.

- La secreción, desde retina al vítreo de factores que aumentan la permeabilidad vascular como el VEGF, la interleukina 6 IL-6 o la angiotensina II.
- La rotura de la barrera hematorretiniana (BHR) con la consiguiente salida de fluido desde los capilares retinianos anormales y los microaneurismas<sup>37</sup>.
- La hipoxia retiniana<sup>38</sup>.
- La existencia de adhesiones vítreo-retinianas que producirían una tracción sobre la mácula<sup>39</sup>.

### 5.3.2 PATOFISIOLOGÍA

La alteración histológica encontrada en el edema macular diabético es una acumulación de líquido en la capa de Henle y la capa nuclear interna de la retina. Este líquido proviene del compartimiento intravascular y su flujo, como en el resto de los tejidos, está modulado por el balance entre la presión hidrostática y la presión osmótica. Pero en la retina existe otra estructura, que es la barrera hemoretiniana (BHR), que también actúa regulando la permeabilidad vascular. Esta barrera hemoretiniana se divide en dos partes, una interna

---

<sup>37</sup> Moss SE, et al. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1998; 105: 998-1003

<sup>38</sup> Nguyen, et al. Supplemental oxygen improves diabetic macular edema: a pilot study. *Invest Ophthalmol vis Sci* 45(2): 617-624.

<sup>39</sup> Lewis H, et al. The role of vitrectomy in the treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 123-125.

formada por el endotelio vascular de la retina y otra externa, que la constituyen las uniones estrechas de las células del epitelio pigmentario de la retina.

El principal mecanismo que conduce al acúmulo extracelular de líquido en la retina es una alteración en la permeabilidad de la barrera hematorretiniana. Parece ser que la hiperglucemia mantenida provoca, por mecanismos no del todo conocidos en la actualidad, un aumento en la producción de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) por parte de las células gliales, microgliales y neuronales de la retina. La hipoxia sería otro factor implicado en el aumento de la producción de VEGF<sup>40,41</sup> El VEGF, además de ser una sustancia con capacidades angiogénicas, tiene una muy importante actividad permeabilizante y actuaría aumentando la permeabilidad de la barrera hematorretiniana y facilitando la extravasación de líquido del compartimiento intravascular. La mayor susceptibilidad de la mácula a la formación de edema podría deberse al hecho de que esta zona de la retina posee muy pocos astrocitos. Estas células sintetizan factores que aumentarían la síntesis de proteínas de las uniones estrechas de la barrera hematorretiniana y disminuirían por tanto su permeabilidad.

También los factores sistémicos pueden favorecer el desarrollo del edema macular diabético. La hipertensión provoca un incremento en la presión hidrostática de los capilares retinianos. Otras circunstancias como la hipoalbuminemia van a disminuir la presión

---

<sup>40</sup> Nguyen QD, Shah SM, van Anden E et al. Supplemental inspired oxygen improves diabetic macular edema: a pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 45:617-624

<sup>41</sup> Derevjanik NL, Vinoses SA, Xiao W-H, Mori K, Turon T, Hudish T et al. Quantitative assessment of the integrity of the blood-retinal barrier in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 2462-2467.

oncótica. Ambas circunstancias conducen a un aumento de la permeabilidad vascular y favorecen la aparición de edema

### 5.3.3 CLASIFICACIÓN

El Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)<sup>35</sup> introdujo el término de edema macular diabético clínicamente significativo, que se define como:

- Engrosamiento retiniano a 500 micras o menos del centro de la fovea.
- Exudados duros a 500 micras o menos del centro de la fovea si se asocian con engrosamiento retiniano adyacente.
- Engrosamiento retiniano de al menos un disco de área y que parte del mismo se encuentre dentro de un disco de diámetro del centro de la fovea.

Según el ETDRS serían los pacientes cuyo edema pudiese encuadrarse como clínicamente significativo los que se beneficiarían del tratamiento con láser y de ahí la importancia de esta clasificación.

De forma más reciente se ha propuesto la Clasificación Internacional de la Retinopatía Diabética<sup>42</sup>, que en lo que se refiere al edema macular diabético propone tres grados:

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

La introducción de la tomografía de coherencia óptica (OCT) al diagnóstico del edema macular diabético ha hecho que se propongan nuevas clasificaciones. Otani describe tres tipos de edema basados en los cambios estructurales hallados en el OCT<sup>43</sup>. El engrosamiento esponjiforme de la retina se caracteriza por un aumento moderado del grosor de la mácula y la aparición de áreas de baja reflectividad en las capas externas de la retina. El edema macular quístico muestra grandes espacios quísticos que ocupan todo el grosor de la retina y provocan una importante distorsión de la anatomía macular. El desprendimiento seroso subfoveal se manifiesta como una zona hiporeactiva de configuración fusiforme en el espacio subfoveal.

---

<sup>42</sup> Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M et al. Proposed International Clinical Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema Disease Severity Scales. *Ophthalmology* 2003; 110: 1677-1682

<sup>43</sup> Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 688-693

Kim propone una nueva clasificación en la que incluye los tres tipos descritos por Otani, aunque al engrosamiento esponjiforme pasa a denominarlo engrosamiento difuso de la retina. Además añade otros dos tipos, que son la tracción hialoidea posterior sin desprendimiento de retina traccional y la tracción hialoidea posterior con desprendimiento de retina

Independientemente de la clasificación de edema macular, debemos de hablar de las formas clínicas en que encontramos dicho edema lo cual nos va a servir para orientar su tratamiento.

Edema Macular Focal (EMF), nos referimos con ello a las áreas localizadas de engrosamiento retiniano que son el resultado de una fuga localizada desde un o un grupo de microaneurismas o de las anomalías microvasculares intrarretinianas. Estas zonas se delimitan con frecuencia por anillos de depósitos que llamamos circinadas.

Edema Macular Difuso (EMD), en este tipo existe un engrosamiento de la retina más extenso producido por una pérdida generalizada desde los capilares, anormalmente permeables y con frecuencia dilatados en todo el polo posterior. Se define como un engrosamiento de la retina de dos o más áreas de disco con afectación de alguna porción de la zona avascular foveal, con o sin edema macular cistoideo.

### 5.3.4 TRATAMIENTO

Hasta la fecha tan solo el control metabólico y la fotocoagulación con láser<sup>35</sup> han demostrado de forma concluyente su eficacia en el tratamiento del edema macular diabético mediante estudios prospectivos randomizados. El ETDRS demostró que la fotocoagulación focal con láser era capaz de frenar la pérdida visual en pacientes con edema macular clínicamente significativo<sup>35</sup>. Parece ser que el efecto del láser en el edema macular diabético es, por una parte, destruir fotorreceptores en la zona macular para disminuir la hipoxia en esta zona. La hipoxia ha sido implicada en el desarrollo del edema macular diabético<sup>40</sup>, posiblemente por el aumento que provoca en la producción de VEGF<sup>41</sup>. También el láser podría actuar induciendo la proliferación de las células endoteliales y de las células del epitelio pigmentario retiniano. De esta forma, las células destruidas por el láser serían sustituidas por otras nuevas, de mejor funcionalidad, con lo que mejoraría la eficacia de la barrera hematorretiniana interna y externa en el control del edema<sup>44</sup>. A pesar de estos supuestos buenos resultados obtenidos en el ETDRS, menos de un 3% de estos pacientes experimentan mejoría en su visión, 12 % continúan perdiendo agudeza visual a pesar del tratamiento y en 40% de ellos persiste el edema pasados 12 meses<sup>35</sup>. También se ha comprobado que aquellos pacientes cuyo edema se clasificaba como de tipo difuso serían refractarios al tratamiento con láser<sup>45,46</sup>

---

<sup>44</sup> Bandello F, Lanzetta P, Menchini U. When and how to do a grid laser for diabetic macular edema. *Doc Ophthalmol* 1999; 97: 415-419.

<sup>45</sup> Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser fotocoagulation for diffuse diabetic macular edema: long term visual results. *Ophthalmology* 1991; 98: 1594-1602

<sup>46</sup> Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research group. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline. ETDRS report nº 19. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 1144-1155.

Los malos resultados visuales obtenidos con el láser y su incapacidad para tratar los edemas difusos han hecho surgir en los últimos años alternativas de tratamiento como la vitrectomía o la inyección intravítrea de triamcinolona o de otras sustancias antiangiogénicas

Otro tratamiento que ha despertado gran interés y ha levantado enormes expectativas para el tratamiento del edema macular diabético es la inyección intravítrea de triamcinolona<sup>47, 48</sup>. Esta sustancia actuaría reduciendo temporalmente la permeabilidad de los capilares o disminuyendo la producción de VEGF<sup>49</sup>, pero no actúa sobre la hipoxia, que podría estar implicada en el desarrollo del edema macular. Uno de los inconvenientes que presenta este tratamiento es que aunque a corto plazo se obtiene una desaparición del edema y una mejoría de la visión en un gran porcentaje de pacientes, su eficacia es temporal<sup>50</sup> y a medio plazo la recidiva del edema es la norma<sup>51</sup>. Por otra parte, un importante porcentaje de los pacientes que reciben esta terapia desarrollan elevación de la presión intraocular o catarata

---

<sup>47</sup> Jonas JB, Sofker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 425-427.

<sup>48</sup> Jonas JB, Kreising I, Sofker K, Degenring RF. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 57-61.

<sup>49</sup> Funatsu H, Yamashita H, Sakata K, Noma H, Mimura T, Suzuki M et al. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule 1 are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005; 112: 806-816

<sup>50</sup> Inoue M, Takeda K, Morita K, Yamada M, Tanigawara Y, Oguchi Y. Vitreous concentration of triamcinolone acetonide in human eyes after intravitreal or subtenon injection. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 1046-1048.

<sup>51</sup> Massin P, Audren F, Haouchine B, Erginay A, Bergmann JF, Benosman R et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema: Preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology* 2004; 111: 218-225.

## 5.4 RANIBIZUMAB

El ranibizumab (LUCENTIS®) es un fragmento de anticuerpo monoclonal totalmente humanizado que se une a todas las isoformas activas del VEGF-A y las desactiva. Lucentis se desarrolló a partir de un precursor de anticuerpo monoclonal anti-VEGF-A de ratón. Se eliminó del precursor la secuencia génica de la porción de la molécula que se une al VEGF-A y se insertó en el vector *E. coli* para producir una versión 1 del rhuFab. En este proceso se eliminó la porción Fc del anticuerpo de ratón, con lo que disminuyó el potencial inmunogénico en humanos y se redujo el tamaño del agente para facilitar su penetración en los tejidos retinianos. En el fragmento se llevó a cabo una maduración de la afinidad para aumentar su afinidad de unión al VEGF-A. Este fragmento es el que se conoce como Lucentis<sup>52,53</sup>

La maduración de la afinidad se traduce en una potencia 30–100 veces mayor en las valoraciones biológicas que miden la mitogénesis de las células endoteliales inducida por el VEGF-A<sup>52</sup>. Además, en base molar, Lucentis tiene una potencia aproximadamente 5–20 veces mayor que el anticuerpo completo<sup>53</sup>

---

<sup>52</sup> Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, Chisholm V, Meng YG, Krummen L. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res.* 1997 Oct 15;57(20):4593-9.

<sup>53</sup> Chen Y, Wiesmann C, Fuh G, Li B, Christinger HW, McKay P, de Vos AM, Lowman HB. Selection and analysis of an optimized anti-VEGF antibody: Crystal structure of an affinity-matured Fab in complex with antigen. *J Mol Biol.* 1999 Nov 5;293(4):86.



El Lucentis a diferencia del anticuerpo completo (ej. Bevacizumab) no tiene la porción Fc del anticuerpo lo cual elimina la posibilidad de citotoxicidad mediada por el complemento.<sup>54</sup> Además tiene una mayor penetración a través de las capas de la retina. El Lucentis es un medicamento aprobado por el FDA y por el INVIMA para su uso intravítreo en DMRE neovascular, edema macular diabético y edema macular secundario a obstrucción de vasos retinianos<sup>55,56</sup>

La eficacia y seguridad de Lucentis se han evaluado en dos ensayos aleatorizados, doble ciego, controlados con tratamiento simulado (sham) o con tratamiento activo de 12 meses de duración, en pacientes con afectación visual debida al edema macular diabético. En estos ensayos fueron reclutados un total de 496 pacientes (336 con tratamiento activo y 160 con control), la mayoría tenían diabetes tipo II, 28 pacientes tratados con ranibizumab tenían diabetes tipo I.

En el ensayo de fase II D2201 (RESOLVE<sup>57</sup>), 151 pacientes fueron tratados con ranibizumab (6 mg/ml, n=51, 10 mg/ml, n=51) o con tratamiento simulado (n=49) mediante inyecciones intravítreas mensuales hasta alcanzar los criterios de interrupción del tratamiento predefinidos. La dosis de ranibizumab inicial (0,3 mg o 0,5 mg) podía ser

---

<sup>54</sup> Ferrara N, Damico L, Shams N, Lowman H, Kim R. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2006 Oct;26(8):859-70

<sup>55</sup>FDA [internet]. Silver Spring: c2011. Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=SearchDrugDetails>

<sup>56</sup> INVIMA [internet]. Bogotá. c2011 [2011 Dic 12]. Disponible en: [http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp)

<sup>57</sup> Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE study): A 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010;33:2399–2405

doblada en cualquier momento durante el estudio tras la primera inyección. La fotocoagulación con láser se permitió como tratamiento de rescate desde el Mes 3 en ambos brazos de tratamiento. El estudio tenía dos partes: una parte exploratoria (los primeros 42 pacientes analizados al Mes 6) y una parte confirmatoria (los restantes 109 pacientes analizados al Mes 12).

En el ensayo de fase III D2301 (RESTORE), se aleatorizaron 345 pacientes con afectación visual debida a edema macular para recibir o bien inyección intravítrea de ranibizumab 0,5 mg en monoterapia y fotocoagulación con láser simulada (n=116), o ranibizumab 0,5 mg y fotocoagulación con láser combinados (n=118), o inyección simulada y fotocoagulación con láser (n=111). El tratamiento con ranibizumab se inició con inyecciones intravítreas mensuales y continuó hasta que la agudeza visual era estable durante un mínimo de tres controles mensuales consecutivos. El tratamiento se reiniciaba cuando se observaba una reducción de la AVMC debida a progresión del EMD. La fotocoagulación con láser se aplicaba al inicio en el mismo día, como mínimo 30 minutos antes de la inyección de ranibizumab, y después según necesidad basándose en los criterios ETDRS.

El efecto fue consistente en la mayoría de subgrupos. Sin embargo, sujetos con una AVMC bastante buena al inicio (>73 letras) y con un edema macular con un grosor de la retina central de <300 m, no parecían con la fotocoagulación con láser.

La mejora en la agudeza visual observada con Lucentis 0,5 mg a los 12 meses se acompañó de beneficios notificados por el mismo paciente en lo que respecta a las funciones más relacionadas con la visión, medidos según las puntuaciones del Cuestionario de Función Visual del National Eye Institute (VFQ-25). Para las otras subescalas de este cuestionario no pudieron establecerse diferencias ligadas al tratamiento. La diferencia entre Lucentis 0,5 mg y el grupo control fue evaluada con valores de p de 0,0137 (ranibizumab monoterapia) y de 0,0041 (ranibizumab+láser) para la puntuación compuesta del VFQ-25.

En ambos estudios, la mejora de la visión se acompañó de una disminución continua en el edema macular medido según el grosor de la retina central (CRT).

#### 5.4.1 PROPIEDADES FARMACOCINETICAS

Tras la administración intravítrea mensual de Lucentis a pacientes con DMAE neovascular, las concentraciones séricas de ranibizumab fueron en general bajas, con niveles máximos (Cmax) por debajo de la concentración de ranibizumab necesaria para inhibir la actividad biológica del VEGF en un 50% (11-27 ng/ml, valorado en un ensayo de proliferación celular in vitro). La Cmax fue proporcional a la dosis, en el rango de dosis de 0,05 a 1,0 mg/ojo. Las concentraciones séricas en un número limitado de pacientes con EMD indican que no puede excluirse una exposición sistémica ligeramente superior en comparación con la observada en pacientes con DMAE neovascular. Las concentraciones séricas de

ranibizumab en pacientes con OVR fueron similares o ligeramente superiores en comparación con las observadas en pacientes con DMAE neovascular.

En base al análisis farmacocinético poblacional y a la desaparición sérica de ranibizumab en pacientes con DMAE neovascular tratados con la dosis de 0,5 mg, el promedio de la vida media de eliminación vítrea de ranibizumab es de 9 días aproximadamente. Tras la administración intravítrea mensual de Lucentis 0,5 mg/ ojo, se prevé que la Cmax de ranibizumab sérica alcanzada aproximadamente 1 día después de la administración, varíe en general en un rango de entre 0,79 y 2,90 ng/ml, y que la Cmin varíe en general en un rango de entre 0,07 y 0,49 ng/ml. Se prevé que las concentraciones séricas de ranibizumab sean aproximadamente 90.000 veces inferiores a las concentraciones vítreas de ranibizumab.

Pacientes con insuficiencia renal: No se han realizado estudios formales para investigar la farmacocinética de Lucentis en pacientes con insuficiencia renal. En un análisis farmacocinético poblacional de pacientes con DMAE neovascular, el 68% (136 de 200) de los pacientes tenían insuficiencia renal (leve en un 46,5% [50-80 ml/min], moderada en un 20% [30-50 ml/min] y grave en un 1,5% [<30 ml/min]). En el caso de pacientes con OVR, el 48,2% (253 de 525) tenían insuficiencia renal (leve en un 36,4%, moderada en un 9,5% y grave en un 2,3%). El aclaramiento sistémico fue ligeramente inferior, pero esto no fue clínicamente significativo.

Insuficiencia hepática: No se han realizado estudios formales para investigar la farmacocinética de Lucentis en pacientes con insuficiencia hepática

La administración intravítrea bilateral de ranibizumab a macacos, a dosis de entre 0,25 mg/ojo y 2,0 mg/ojo una vez cada 2 semanas durante 26 semanas, ocasionó efectos oculares dosis-dependientes.

Intraocularmente, se observaron incrementos dosis-dependientes de exudados y de células en la cámara anterior, con un máximo a los 2 días después de la inyección. Por lo general, la gravedad de la respuesta inflamatoria disminuyó con las inyecciones posteriores o durante el periodo de recuperación. En el segmento posterior, hubo infiltración de células en la cámara vítrea y partículas flotantes, que tendieron también a ser dosis-dependientes y que, en general, persistieron hasta el final del periodo de tratamiento. En el ensayo a 26 semanas, la gravedad de la inflamación vítrea aumentó con el número de inyecciones. Sin embargo, se observó evidencia de reversibilidad tras el periodo de recuperación. La naturaleza y cronología de la inflamación en el segmento posterior sugiere una respuesta inmunitaria mediada por anticuerpos, que puede ser clínicamente irrelevante. En algunos animales se observó la formación de cataratas tras un periodo relativamente largo de inflamación intensa, lo cual sugiere que las alteraciones en el cristalino fueron secundarias a la inflamación grave. Tras las inyecciones intravítreas se observó un aumento transitorio de la presión intraocular independiente de la dosis.

Los cambios oculares microscópicos fueron relacionados con la inflamación y no eran indicativos de procesos degenerativos. Se observaron cambios inflamatorios granulomatosos en el disco óptico de algunos ojos. Estas alteraciones en el segmento posterior disminuyeron, y en algunos casos se resolvieron, durante el periodo de recuperación.

Tras la administración intravítrea, no se detectaron signos de toxicidad sistémica. En un subgrupo de animales tratados se detectaron anticuerpos séricos y vítreos contra ranibizumab.

No se dispone de datos de carcinogenicidad ni de mutagenicidad. En hembras de mono preñadas, el tratamiento con ranibizumab intravítreo resultando en exposiciones sistémicas máximas 0,9-7 veces la peor exposición clínica, no provocó toxicidad en el desarrollo ni teratogenicidad y no tuvo ningún efecto sobre el peso o la estructura de la placenta, aunque en base a su efecto farmacológico, ranibizumab debe considerarse potencialmente teratogénico y embrio/fetotóxico.

La ausencia de efectos mediados por ranibizumab sobre el desarrollo embrio-fetal está plausiblemente relacionada principalmente con la incapacidad del fragmento Fab de atravesar la placenta. Sin embargo, se describió un caso de niveles séricos de ranibizumab maternos elevados y presencia de ranibizumab en el suero fetal lo que sugiere que el

anticuerpo contra ranibizumab actuó como proteína transportadora (conteniendo la región Fc) para ranibizumab, disminuyendo de ese modo su aclaramiento sérico materno y permitiendo su paso a la placenta. Dado que las investigaciones en el desarrollo embrio-fetal se llevaron a cabo en animales preñados sanos y las enfermedades (tales como la diabetes) pueden modificar la permeabilidad de la placenta para el fragmento Fab, el estudio debe interpretarse con cautela.

## 5.4.2 DATOS FARMACEUTICOS

### 5.4.2.1 LISTA DE EXCIPIENTES

$\alpha,\alpha$ -trehalosa dihidrato

Hidrocloruro de histidina monohidrato

Histidina

Polisorbato 20

Agua para inyectables

### 5.4.2.2 INCOMPATIBILIDADES

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

### 5.4.2.3 PERIODO DE VALIDEZ

3 años

#### 5.4.2.4 PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

#### 5.4.2.5 NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE

0,23 ml de solución estéril en un vial (vidrio tipo I) con un tapón (goma de clorobutilo), 1 aguja roma con filtro (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, 5 µm), 1 aguja para inyección (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm) y 1 jeringa (polipropileno) (1 ml). El envase contiene 1 vial

#### 5.4.2.6 PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

El vial, la aguja para inyección, la aguja con filtro y la jeringa son para un solo uso. La reutilización puede dar lugar a una infección u otra enfermedad/lesión. Todos los componentes son estériles. No debe utilizarse ningún componente cuyo envase muestre signos de deterioro o manipulación. La esterilidad sólo se puede garantizar si el sellado del envase de los componentes se mantiene intacto.

#### 5.4.3 CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.



Pacientes con infecciones oculares o perioculares o con sospecha de éstas.

Pacientes con inflamación intraocular grave.

#### 5.4.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES

- Reacciones relacionadas con la inyección intravítrea

Las inyecciones intravítreas, incluidas las de Lucentis, se han asociado a endoftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento de retina regmatógeno, desgarro retiniano y catarata traumática iatrogénica (ver sección 4.8). Siempre que se administre Lucentis se deben emplear técnicas de inyección asépticas adecuadas. Además, deberá realizarse un seguimiento de los pacientes durante la semana posterior a la inyección para poder administrar tratamiento temprano en caso de infección. Se deberá instruir a los pacientes sobre la necesidad de comunicar inmediatamente cualquier síntoma que sugiera endoftalmitis o cualquiera de los acontecimientos mencionados anteriormente.

- Aumento de la presión intraocular

Se han observado aumentos transitorios de la presión intraocular (PIO) en los 60 minutos siguientes a la inyección de Lucentis. También se han identificado aumentos sostenidos de la PIO (ver sección 4.8). Tanto la presión intraocular como la perfusión de la cabeza del nervio óptico, se deben monitorizar y tratar adecuadamente.

- Tratamiento bilateral

No se ha estudiado la seguridad y la eficacia de la terapia con Lucentis administrada en los dos ojos de forma concurrente. Si se lleva a cabo el tratamiento bilateral a la vez, esto podría conllevar un incremento de la exposición sistémica, lo cual podría aumentar el riesgo de efectos adversos sistémicos.

- Inmunogenicidad

Hay un potencial de inmunogenicidad con Lucentis. Dado que en sujetos con EMD existe un potencial para una exposición sistémica incrementada, no puede excluirse un mayor riesgo para desarrollar hipersensibilidad en esta población de pacientes. También se deberá instruir a los pacientes sobre la necesidad de notificar si la inflamación intraocular incrementa en su gravedad, lo que puede ser un signo clínico atribuible a la formación de anticuerpos intraoculares.

- Uso concomitante con otros anti-VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular)

Lucentis no se deberá administrar de forma concurrente con otros medicamentos anti-VEGF (sistémicos u oculares). 5

- Aplazamiento del tratamiento con Lucentis

La administración se deberá aplazar y el tratamiento no deberá reanudarse antes del siguiente tratamiento programado en caso de:

- o disminución en la agudeza visual mejor corregida (AVMC) de  $\geq 30$  letras comparado con la última evaluación de la agudeza visual;
- o Presión intraocular de  $\geq 30$  mmHg;
- o Rotura retiniana;

- Hemorragia subretiniana que afecte al centro de la fovea, o, si el tamaño de la hemorragia es  $\geq 50\%$  del área total de la lesión;
- Cirugía intraocular realizada en los 28 días previos o prevista durante los 28 días posteriores.

- Desgarro del epitelio pigmentario de la retina

Los factores de riesgo asociados con el desarrollo de un desgarro del epitelio pigmentario de la retina tras la terapia con anti-VEGF para la DMAE exudativa, incluyen un desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina extenso y/o elevado. Cuando se inicie la terapia con Lucentis se debe tener precaución en pacientes con estos factores de riesgo de desarrollar desgarros del epitelio pigmentario de la retina.

- Desprendimiento de retina regmatógeno o agujeros maculares

El tratamiento se debe interrumpir en sujetos con desprendimiento de retina regmatógeno o agujeros maculares en estadios 3 ó 4.

- Poblaciones con datos limitados

Sólo existe experiencia limitada en el tratamiento de sujetos con EMD debido a diabetes tipo I. Lucentis no ha sido estudiado en pacientes que hayan recibido previamente inyecciones intravítreas, en pacientes con infecciones sistémicas activas, retinopatía diabética proliferativa, ni en pacientes con enfermedades oculares simultáneas tales como desprendimiento de retina o agujero macular. Tampoco existe experiencia en el tratamiento con Lucentis en pacientes diabéticos con un HbA1c

por encima del 12% e hipertensión no controlada. El médico debe tener en cuenta esta falta de información al tratar a tales pacientes.

- Antecedentes de accidente cerebrovascular o ataques isquémicos transitorios

Existen datos limitados sobre seguridad en el tratamiento de pacientes con EMD y edema macular debido a OVR que tengan antecedentes de accidente cerebrovascular o ataques isquémicos transitorios. Dado que tras el uso intravítreo de inhibidores del VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular) existe un riesgo potencial de acontecimientos tromboembólicos arteriales, se debe tener precaución cuando se traten tales pacientes

- Episodios previos de OVR, oclusión de la rama venosa retiniana y oclusión de la vena central retiniana isquémicas

Existe experiencia limitada en el tratamiento de pacientes con episodios previos de OVR y de pacientes con oclusión de la rama venosa retiniana (ORVR) y oclusión de la vena central retiniana (OVCR) isquémica. No se recomienda el tratamiento en pacientes con OVR que presentan signos clínicos de pérdida irreversible de la función visual isquémica.

#### 5.4.5 REACCIONES ADVERSAS

La mayoría de las reacciones adversas notificadas tras la administración de Lucentis están relacionadas con el procedimiento de inyección intravítrea. Las reacciones adversas oculares tras la

inyección de Lucentis notificadas más frecuentemente son: dolor ocular, hiperemia ocular, aumento de la presión intraocular, vitritis, desprendimiento de vítreo, hemorragia retiniana, alteración visual, partículas flotantes en el vítreo, hemorragia conjuntival, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, aumento del lagrimeo, blefaritis, ojo seco, y prurito ocular.

Las reacciones adversas no oculares notificadas más frecuentemente son cefalea, nasofaringitis y artralgia. Las reacciones adversas notificadas con menor frecuencia, pero de mayor gravedad, incluyen endoftalmitis, ceguera, desprendimiento de retina, desgarro retiniano y catarata traumática iatrogénica.

Se debe informar a los pacientes de los síntomas de estas reacciones adversas potenciales e instruirlos para que informen a su médico en caso de aparición de signos tales como dolor ocular o aumento del malestar en el ojo, empeoramiento del enrojecimiento del ojo, visión borrosa o disminución de la visión, aumento del número de pequeñas manchas en su visión o aumento de la sensibilidad a la luz.

En la siguiente tabla se resumen las reacciones adversas ocurridas tras la administración de Lucentis en los ensayos clínicos.

- Listado tabulado de reacciones adversas

Las reacciones adversas se listan con un sistema de clasificación de órganos y frecuencia usando el siguiente criterio: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a

<1/100), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo frecuencia. Infecciones e infestaciones

Muy frecuentes

Nasofaringitis

Frecuentes

Infección de las vías urinarias\*

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuentes

Anemia

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuentes

Hipersensibilidad

Trastornos psiquiátricos

Frecuentes

Ansiedad

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes

Cefalea

Trastornos oculares

Muy frecuentes

Vitritis, desprendimiento de vítreo, hemorragia retiniana, alteración visual, dolor ocular, partículas flotantes en el vítreo, hemorragia conjuntival, irritación ocular, sensación de cuerpo extraño en los ojos, aumento del lagrimeo, blefaritis, ojo seco, hiperemia ocular, prurito ocular.

Frecuentes

Degeneración retiniana, trastorno retiniano, desprendimiento de retina, desgarro retiniano, desprendimiento del epitelio pigmentario retiniano, desgarro del epitelio pigmentario

retiniano, agudeza visual reducida, hemorragia vítrea, trastorno del cuerpo vítreo, uveítis, iritis, iridociclitis, catarata, catarata subcapsular, opacificación de la cápsula posterior, queratitis punctata, abrasión corneal, células flotantes en la cámara anterior, visión borrosa, hemorragia en el lugar de inyección, hemorragia ocular, conjuntivitis, conjuntivitis alérgica, secreción ocular, fotopsia, fotofobia, molestia ocular, edema palpebral, dolor palpebral, hiperemia conjuntival.

## 6. METODOLOGIA

### 6.1 TIPO DE ESTUDIO

Ensayo clínico prospectivo controlado aleatorizado

### 6.2 POBLACION

#### 6.2.1 UNIVERSO

La investigación se realizó en la Fundación Oftalmológica del Caribe en la calle 86 # 50 – 93 en los meses de Enero – Marzo del 2012. La población fueron todos aquellos pacientes con edema macular diabético.

#### 6.2.2 MUESTRA

La muestra se tomó de aquellos pacientes a quien se les demostrara por tomografía de coherencia óptica edema macular diabético difuso. De manera aleatorizada simple los pacientes se dividieron en 2 grupos; un grupo recibió tratamiento con Ranibizumab



intravítreo y un grupo control al cual se le indico como tratamiento una inyección simulada. El seguimiento de los pacientes se realizo a los 30 y 60 días.

### 6.3 FUENTE DE INFORMACION

La fuente de información es primaria, la cual es recolectada en varios seguimientos. La primera parte de la información es recogida con un formato tipo encuesta diseñado de acuerdo a los objetivos específicos, a través de una entrevista personal al paciente. La segunda parte de la información es recopilada a través de los resultados obtenidos con la aplicación de tratamiento intravítreo. La tercera parte son los seguimientos de los pacientes, el cual se realizó a los 7 días, 30 días y 60 días de tratamiento.

#### 6.3.1 PROCEDIMIENTO EN LA APLICACION DE MEDICACIÓN INTRAVITREO

El procedimiento de inyección deberá llevarse a cabo bajo condiciones asépticas, que incluyen el lavado quirúrgico de las manos, el uso de guantes estériles, un campo estéril, un blefarostato estéril para los párpados y la disponibilidad de una paracentesis estéril (en caso necesario). Antes de realizar el procedimiento de inyección intravítrea, se deberá evaluar detalladamente la historia clínica del paciente en cuanto a reacciones de hipersensibilidad. Antes de la inyección se debe desinfectar la piel de la zona periocular,

párpado y superficie ocular, y se debe administrar una anestesia adecuada y un microbicida tópico de amplio espectro.

Todos los componentes son estériles y para un solo uso. No debe utilizarse ningún componente cuyo envase muestre signos de deterioro o manipulación. La esterilidad sólo se puede garantizar si el sellado del envase de los componentes se mantiene intacto.

Para la preparación del Ranibizumab para administración intravítrea, siga las siguientes instrucciones:

1. Antes de extraer la solución, se debe desinfectar la parte exterior del tapón de goma del vial.
2. Incorporar la aguja con filtro de 5  $\mu\text{m}$  (18G x 1½", 1,2 mm x 40 mm, suministrada) a la jeringa de 1 ml (suministrada) usando técnicas asépticas. Insertar la aguja roma con filtro en el centro del tapón del vial hasta que la aguja toque el extremo inferior del vial.
3. Extraer todo el líquido del vial, manteniendo el vial en posición vertical, ligeramente inclinado para facilitar la extracción completa.
4. Al vaciar el vial, asegurar que el émbolo se retira hacia atrás lo suficiente de forma que se vacíe por completo la aguja con filtro.

5. Dejar la aguja roma con filtro en el vial y desconectarla de la jeringa. La aguja con filtro se debe desechar tras extraer el contenido del vial, y no se debe utilizar para la inyección intravítrea.

6. Incorporar la aguja para inyección (30G x ½", 0,3 mm x 13 mm, suministrada) a la jeringa con firmeza y de forma aséptica.

7. Quitar el capuchón de la aguja para inyección cuidadosamente sin desconectar la aguja para inyección de la jeringa.

Nota: Sujetar la aguja para inyección por el cono amarillo mientras se retira el capuchón.

8. Expulsar el aire de la jeringa y ajustar la dosis hasta la marca de 0,05 ml en la jeringa cuidadosamente. La jeringa está lista para la inyección.

Nota: No secar la aguja para inyección. No tirar del émbolo hacia atrás.

La aguja para inyección se deberá introducir 3,5-4,0 mm por detrás del limbo en la cavidad vítrea, evitando el meridiano horizontal y en dirección al centro del globo. Seguidamente debe liberarse el volumen de inyección de 0,05 ml; las inyecciones siguientes deberán aplicarse cada vez en un punto escleral distinto.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local. Desechar las agujas usadas en un contenedor para objetos punzantes

### 6.3.2 PROCEDIMIENTO EN LA REALIZACIÓN DE TOMOGRAFIA

La realización de la tomografía de coherencia óptica se realizó con un equipo CIRRUS HD-OCT Modelo 4000 con software 6.0. Se realizaba el estudio previo a la realización de la inyección intravítrea con fecha no mayor a 30 días y luego de la aplicación del medicamento intravítreo con fecha no mayor a 30 días.

### 6.4 CRITERIOS DE INCLUSION

Los criterios de inclusión de esta investigación son los siguientes:

1. Pacientes con edema macular diabético demostrado con tomografía de coherencia óptica (OCT) vigencia no mayor a 30 días.
2. Aceptar ser parte del estudio, firmando el consentimiento informado.
3. Persona mayor de 18 años.
4. No tener aplicación previa de medicación intravítrea.
5. No tener antecedente de enfermedad psiquiátrica.
6. Asistir a los controles establecidos de seguimiento.
7. Cumplir con el tratamiento establecido por el investigador.

## 6.5 CRITERIOS DE EXCLUSION

Los criterios de exclusión de esta investigación son los siguientes:

1. Pacientes con edema macular diabético demostrado con tomografía de coherencia óptica (OCT) vigencia mayor a 30 días.
2. Pacientes sin diagnóstico de edema macular diabético
3. No Aceptar ser parte del estudio.
4. Persona menor de 18 años.
5. Tener aplicación previa de medicación intravítreo.
6. Tener antecedente de enfermedad psiquiátrica.
7. No cumplir con los controles establecidos de seguimiento.
8. No realizar el tratamiento establecido por el investigador.

## 6.6 DEFINICION DE EFICACIA

En nuestro estudio definimos eficacia cuando tenemos una mejoría en la agudeza visual de 2 o más líneas de visión de la inicial.

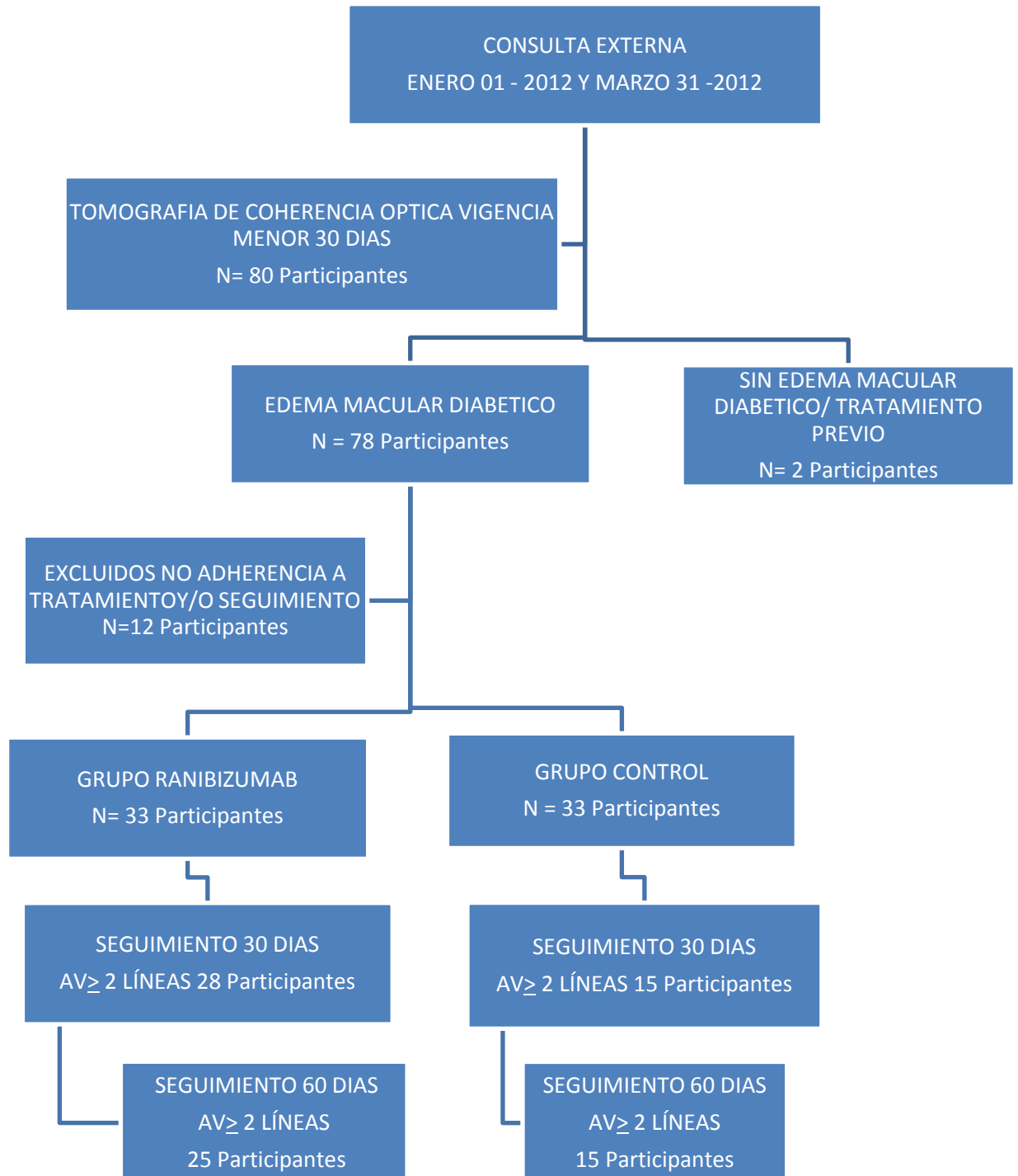
## 6.7 CONSIDERACIONES ETICAS

1. El trabajo se ajusto a las normas internacionales de investigaciones biomédicas, la declaración de Helsinki y buenas prácticas medicas.
2. A todos los pacientes se les entrego un consentimiento informado con las especificaciones de la investigación, el uso de medicamentos intravitreos y sus posibles consecuencias, en cualquier momento del estudio el participante podía decidir salir del mismo. Se le explicaban y aclaraban dudas al respecto y sus beneficios a la comunidad.
3. El producto utilizado tiene registro sanitario colombiano INVIMA 2007M-0007158
4. El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética y de Investigaciones Científicas de la Fundación Oftalmológica del Caribe el 01 de Diciembre de 2011 para su ejecución.

## 6.8 UNIDAD DE ANALISIS

La unidad de análisis de este estudio es el paciente con edema macular diabético que se encuentre activo en la base de datos de consulta de la Fundación Oftalmológica del Caribe en los meses de Enero – Marzo 2012

## 6.9 FLUJOGRAMA



## 7. MATERIALES Y METODOS

El estudio fue realizado en la Fundación Oftalmológica del Caribe ubicada en la calle 86 ·50-63, en consulta externa y cirugía. Todos aquellos pacientes procedentes de consulta externa con edema macular diabético y tomografía de coherencia óptica con vigencia menor a 30 días, fueron evaluados con fondo de ojo, toma de presión intraocular y evaluación de segmento anterior. Luego se le explica y se firma el consentimiento informado. Posteriormente se realizó su aleatorización simple a uno de dos grupos y se aplicó Ranibizumab intravítreo.

### 7.1 ANALISIS DE DATOS

Se utilizó software Excel para la tabulación de los datos y para el análisis se utilizó Epi-Info 6.0.



## 7.2 OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición	Naturaleza	Nivel de medición	Categoría	Definición
Género	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra	Cualitativa	Nominal	Femenino	Propio de la mujer
				Masculino	Propio del varón
Edad	Tiempo que el paciente ha vivido desde el momento del nacimiento hasta la realización de la encuesta	Cuantitativa	Razón	18-27 años	Pacientes con edades comprendidas entre los 18 y 27 años
				28-37 años	Pacientes con edades comprendidas entre los 28 y 37 años
				38-47 años	Pacientes con edades comprendidas entre los 38 y 47 años
				48-57 años	Pacientes con edades comprendidas entre los 48 y 57 años
				58-67 años	Pacientes con edades comprendidas entre los 58 y 67 años
				Mayor de 68 años	Pacientes con edades mayores a 68 años
Diagnóstico edema macular diabético	Paciente a quien se le diagnosticó clínicamente líquido intraretiniano en la macula previo a ingresar al estudio	Cualitativa	Nominal	Si	Paciente con diagnóstico edema macular diabético
				No	Paciente sin diagnóstico previo edema macular diabético
Tratamiento previo edema macular diabético	Aplicación de medicación intravitrea para tratar de aliviar o curar el edema macular diabético	Cualitativa	Nominal	Si	Recibió tratamiento previo al ingreso al estudio
				No	No recibió tratamiento previo al ingreso al estudio
Agudeza visual LogMar previa a tratamiento	Es la capacidad para discriminar detalles finos de un objeto en el campo visual previa al tratamiento intravitreo.	Cuantitativa	Razón	0.0 – 0.1	Agudeza visual LogMar comprendida entre 0.0 – 0.1

				0.2 – 0.3	Agudeza visual LogMar comprendida entre 0.2 – 0.3
				0.4 – 0.5	Agudeza visual LogMar comprendida entre 0.4 – 0.5
				0.6 – 0.7	Agudeza visual LogMar comprendida entre 0.6 – 0.7
				0.8 – 0.9	Agudeza visual LogMar comprendida entre 0.8 – 0.9
				1.0 – 1.3	Agudeza visual LogMar comprendida entre 1.0 – 1.3
Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) previa a inyección intravítrea	Medición cuantitativa reproducible del grosor macular retiniano central previa a inyección intravítrea	Cuantitativa	<b>Intervalo</b>	Micras	Valor dado en micras por el equipo del espesor macular central
Grupo de Tratamiento	Participante asignado aleatoriamente a un grupo de tratamiento con principio activo definido	Cualitativa	Nominal	Ranibizumab	Pertenece al grupo de tratamiento intravítrea de Ranibizumab
				Control	Pertenece al grupo de tratamiento de inyección simulada
Agudeza visual LogMar	Es la capacidad para discriminar detalles finos	Cuantitativa	Razón	0.0 – 0.1	Agudeza visual LogMar comprendida entre 0.0 –

Seguimiento 30 días	de un objeto en el campo visual tomada al día 30 posterior al tratamiento intravitreo				0.1
				0.2 – 0.3	Agudeza visual LogMar comprendida entre 0.2 – 0.3
				0.4 – 0.5	Agudeza visual LogMar comprendida entre 0.4 – 0.5
				0.6 – 0.7	Agudeza visual LogMar comprendida entre 0.6 – 0.7
				0.8 – 0.9	Agudeza visual LogMar comprendida entre 0.8 – 0.9
				1.0 – 1.3	Agudeza visual LogMar comprendida entre 1.0 – 1.3
Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) posterior a inyección intravitrea	Medición cuantitativa reproducible del grosor macular retiniano central posterior a inyección intravitrea	Cuantitativa	<b>Intervalo</b>	Micras	Valor dado en micras por el equipo del espesor macular central
Agudeza visual LogMar Seguimiento 60 días	Es la capacidad para discriminar detalles finos de un objeto en el campo visual tomada al día 60 posterior al tratamiento intravitreo	Cuantitativa	Razón	0.0 – 0.1	Agudeza visual LogMar comprendida entre 0.0 – 0.1
				0.2 – 0.3	Agudeza visual LogMar comprendida entre 0.2 – 0.3
				0.4 – 0.5	Agudeza visual LogMar comprendida entre 0.4 – 0.5
				0.6 – 0.7	Agudeza visual LogMar comprendida entre 0.6 – 0.7
				0.8 – 0.9	Agudeza visual LogMar comprendida entre 0.8 – 0.9

				1.0 – 1.3	Agudeza visual LogMar comprendida entre 1.0 – 1.3
Efectos adversos oculares presentados durante tratamiento	Efecto no deseado del medicamento estudiado durante tratamiento	Cualitativa	Nominal	Elevación de presión intraocular	Incremento de presión intraocular durante tratamiento intravitreo que requiere mediación para su control
				Endoftalmitis	Infección severa en el interior del ojo, sin extensión a la zona exterior del mismo, que puede producir la pérdida completa de la visión.
				Sequedad ocular	Sensación de falta de líquido o humedad a nivel ocular
				Hiperemia conjuntival	Coloración rojiza de la conjuntival palpebral
				Desprendimiento de retina	Desprendimiento de la neuroretina del epitelio pigmentario y puede deberse a la aparición de una ruptura o solución de continuidad del epitelio sensorial
				Hemorragia subconjuntival	Colección de sangre en la porción anterior del ojo, por debajo de la conjuntiva
				Otros	Cualquier otro síntomas percibido por el paciente no descrito anteriormente
Eficacia	Capacidad de lograr mejoría en la agudeza visual de 2 o más líneas de visión de la inicial.	Cualitativa	Nominal	Si	Mejoría en agudeza visual de 2 o más líneas de visión.
				No	No mejoría en agudeza visual de 2 o más líneas de visión

### 7.3 PRESUPUESTO

ARTICULO	CANTIDAD	VALOR
FORMULARIO DE RECOLECCION DE DATOS	100	22.000
FORMULARIO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	100	22.000
LAPICEROS	8	16.000
IMPRESIÓN DE ARTICULOS	25	69.000
LLAMADAS A CELULAR	60	30.000
IMPRESIÓN DE TRABAJO	2	100.000
TRANSPORTE	10	40.000
RANIBIZUMAB	33	MEDICAMENTO INCLUIDO EN EL POS
TOTAL		299.000

## 8. RESULTADOS

Fueron evaluados 80 pacientes de la consulta externa de la Fundación Oftalmológica del Caribe con sospecha de Edema Macular Diabético en los meses de Enero y Marzo del 2012, con tomografía de coherencia óptica con vigencia menor a 30 días. De estos pacientes se incluyeron en el estudio todo aquel que presentaba Edema Macular diabético demostrable a través de tomografía y que cumplieran los criterios de inclusión los cuales fueron 78 pacientes. Fueron excluidos del estudio por no adherencia y/o incumplimiento de tratamiento 12 pacientes, para un total de 66 pacientes, 66 ojos; se incluyeron dentro del estudio un solo ojo por paciente, el mayormente afectado. De manera aleatoria simple los pacientes se dividieron en 2 grupos; un grupo recibió tratamiento intravítreo con Ranibizumab y en el otro grupo control se simuló la inyección intravítrea. De los 66 ojos, 33 ojos pertenecieron al grupo de Ranibizumab y 33 ojos al grupo control. El paciente desconocía a cual grupo era asignado. El seguimiento de los pacientes se realizó a los 30 y 60 días de tratamiento.

El promedio de edad en ambos grupos fue muy similar. En el grupo de Ranibizumab tenía un promedio de  $61,45 \pm 6,9$  años, con una edad mínima de 50 años y una edad máxima de 73 años. En el grupo control tenían un promedio de edad de  $62,7 \pm 5,8$  años, con una edad mínima de 50 años y una edad máxima de 76 años (valor  $p = 0,40$ ). Con respecto a la distribución por sexos en el grupo de Ranibizumab ingresaron 17 mujeres (51,5%) y 16 hombres (48,4%) y en el grupo control ingresaron 16 mujeres (48,4%) y 17 hombres (51,5%) (Valor  $p = 0,80$ ). Todos los pacientes habían recibido algún tratamiento previo para el Edema macular diabético pero sin incluir aplicación intravítrea de medicamentos.

<b>Tabla I. Características demográficas de los participantes con Edema Macular Diabético que consultaron en la Fundación Oftalmológica del Caribe Enero – Marzo 2012</b>			
	Grupo Ranibizumab n = 33	Grupo Control n = 33	Valor p
<b>Edad</b>	61,45 ± 6,9 años	62,7 ± 5,8 años	0.40
<b>Género</b>	16 ♂/17 ♀ (48,4/51,5%)	17 ♂/16 ♀ (51,5/48,4%)	0.80

Fuente: Registros estadísticos Fundación Oftalmológica del Caribe

Dentro de las características oftalmológicas evaluadas previa al tratamiento están la agudeza visual y la tomografía por coherencia óptica del espesor central de la macula. La agudeza visual medida por LogMar previa al tratamiento en el grupo de Ranibizumab tenía un promedio de  $6,5 \pm 1,5$  y en el grupo control un promedio de  $6,5 \pm 1,4$ , en ambos grupos con un valor mínimo de 0.4 y un valor máximo de 1.0 de agudeza visual previa al tratamiento (valor p = 0.93). Con respecto al espesor macular central previo al tratamiento medido por Tomografía de coherencia óptica en el grupo de Ranibizumab el promedio fue de  $487,5 \pm 57,2$  micras, con un valor mínimo de 389 micras y un valor máximo de 578 micras y en el grupo control el promedio fue  $475 \pm 66$  micras, con un valor mínimo de 389 y un valor máximo de 635 micras (valor p = 0,41)

<b>Tabla II. Características oftalmológicas previa al tratamiento de los participantes con Edema Macular Diabético que consultaron en la Fundación Oftalmológica del Caribe Enero – Marzo 2012</b>			
	Grupo Ranibizumab n = 33	Grupo Control n = 33	Valor p
<b>Agudeza visual LogMar</b>	$6,5 \pm 1,5$	$6,5 \pm 1,4$	0.93
<b>Espesor macular central por tomografía de coherencia óptica</b>	$487,5 \pm 57,2$ micras	$475 \pm 66$ micras	0.41

Fuente: Registros estadísticos Fundación Oftalmológica del Caribe

A los 30 días de seguimiento en el grupo de Ranibizumab hay mejoría  $\geq 2$  líneas en 28 participantes y en el grupo control hay mejoría  $\geq 2$  líneas en 15 participantes. Entre el día 30 y el 59 día se realiza la tomografía de coherencia óptica de seguimiento posterior al tratamiento en ambos grupos. En el grupo de Ranibizumab tenían un promedio de espesor central macular de  $332 \pm 68$  micras, con un valor mínimo de 230 micras y un valor máximo de 500 micras. En el grupo control tenían un promedio de espesor macular central de  $423,5 \pm 85,7$  micras, con un valor mínimo de 256 micras y un valor máximo de 580 micras (valor  $p = 0.00001$ ). Con respecto a la agudeza visual final medida por LogMar a los 60 días de seguimiento en el grupo de Ranibizumab el promedio fue de  $4,6 \pm 1,5$  con un valor mínimo de 0,2 y un valor máximo de 0,8. En el grupo control la agudeza visual final medida en LogMar el promedio fue de  $6,0 \pm 1,7$  con un valor mínimo de 0,3 y un valor máximo de 0,9 (valor  $p = 0.0004$ ).

**Tabla III. Resultados oftalmológicas posterior al tratamiento de los participantes con Edema Macular Diabético que consultaron en la Fundación Oftalmológica del Caribe Enero – Marzo 2012**

	Grupo Ranibizumab n = 33	Grupo Control n = 33	Valor p
<b>Agudeza visual LogMar</b>	$4,6 \pm 1,5$	$6,0 \pm 1,7$	0.0004
<b>Espesor macular central por tomografía de coherencia óptica</b>	$332 \pm 68$ micras	$423,5 \pm 85,7$ micras	0.00001

Fuente: Registros estadísticos Fundación Oftalmológica del Caribe

A los 60 días de seguimiento en el grupo de Ranibizumab hay mejoría en la agudeza visual  $\geq 2$  líneas en 25 de 33 participantes correspondientes al 75,7% y en el grupo control hay

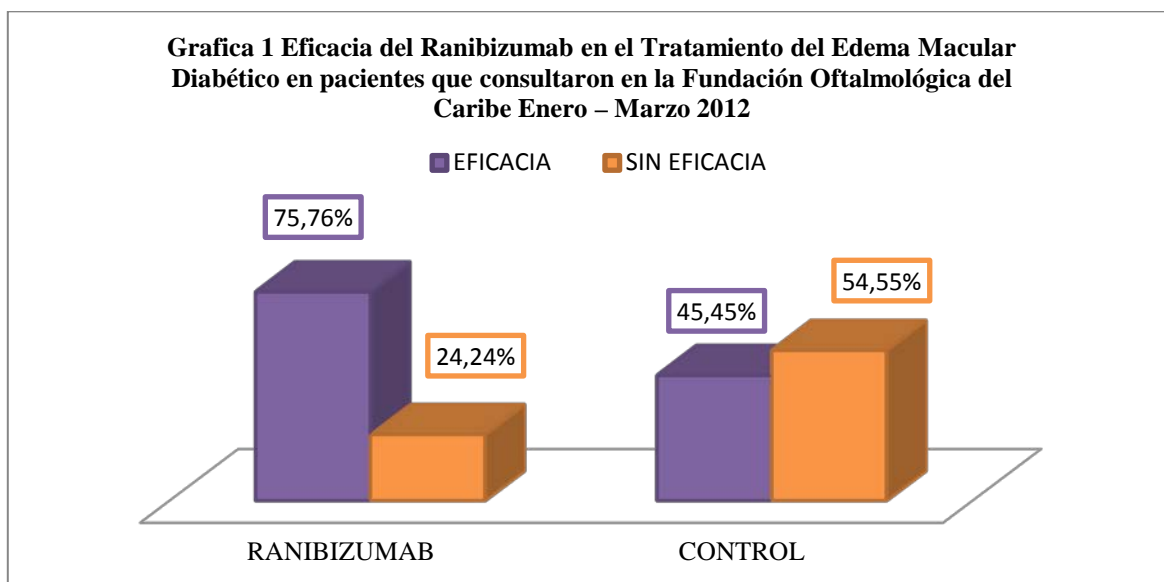


mejoría en la agudeza visual  $\geq 2$  líneas en 15 de 33 participantes que corresponde al 45,4% con un valor de  $p = 0.006$ , un Odds ratio 3,75 (IC 95% 1,31 – 10,72). En nuestro estudios no se presentaron efectos adversos con el uso de Ranibizumab intravítreo.

**Tabla IV. Eficacia del Ranibizumab en el tratamiento del Edema Macular Diabético en pacientes que consultaron en la Fundación Oftalmológica del Caribe Enero – Marzo 2012**

	Grupo Ranibizumab n = 33	Grupo Control n = 33	Valor p
<b>Eficacia</b>	25 ojos (75,7%)	15 ojos (45,4%)	0.006

Fuente: Registros estadísticos Fundación Oftalmológica del Caribe Odds ratio 3,75 (IC 95% 1,31 – 10,72)



Fuente: Tabla IV

## 9. CONCLUSIONES

El edema macular diabético es una enfermedad con potencial de prevención si los pacientes llevan cambios en el estilo de vida y control estricto de glicemia. Sin embargo en aquellos pacientes a quienes las metas de tratamiento no se cumplieron existe actualmente una nueva molécula en nuestro medio, los antiangiogénicos como el Ranibizumab que pueden llevar a disminuir la causa principal de ceguera en los diabéticos como es el edema macular.

En este estudio se comprobó que el Ranibizumab es eficaz para el manejo del edema macular diabético demostrado a través del espesor central macular con tomografía de coherencia óptica. Además si el uso es continuado podemos ofrecer una agudeza visual que se mantiene en el tiempo. Por lo tanto dentro del esquema de tratamiento para el edema macular diabético refractario a terapia laser y edema difuso están los antiangiogénicos en su representación el Ranibizumab.

Es importante continuar con estudios a largo plazo para determinar que no produzcan efectos secundarios y garantizar el tratamiento integral al paciente.

## 10. BIBLIOGRAFIA

1. Prevalencia estimada de diabetes al 2030 por la Federación Internacional de Diabetes (<http://www.idf.org> <http://www.diabetesatlas.org/downloads>)
2. Wild S et al. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*, 2004, 27:1047-1053
3. Barría F: Diabetes mellitas: Una epidemia mundial. *Arch. Chil. Oftalmol.* 2008 65(1):63-66.
4. [http://www.elcolombiano.com/BancoConocimiento/E/en\\_colombia\\_el\\_siete\\_por\\_ciento\\_de\\_la\\_poblacion\\_sufre\\_diabetes/en\\_colombia\\_el\\_siete\\_por\\_ciento\\_de\\_la\\_poblacion\\_sufre\\_diabetes.asp](http://www.elcolombiano.com/BancoConocimiento/E/en_colombia_el_siete_por_ciento_de_la_poblacion_sufre_diabetes/en_colombia_el_siete_por_ciento_de_la_poblacion_sufre_diabetes.asp)
5. Resnokoff S et al. Global data on visual impairment in the year 2002. *Bulletin of the World Health Organization*, 2004, 82:844-851.
6. Klein R et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Archives of Ophthalmology*, 1984, 102:520-526.
7. Klein R et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy.III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis 30 or more years *Archives of Ophthalmology*, 1984, 102:527-532.
8. Klein R, Klein BEK, Moss SE, Linton KL. The Beaver Dam Eye Study. Retinopathy in adults with newly discovered and previously diagnosed diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1991;99:58-62
9. Ferris FL. Results of 20 years of research on the treatment of diabetic retinopathy. *Preventive Medicine*, 1994, 23:740-742.
10. Asociación Colombiana de Retina y Vítreo <http://www.acorev.net/info.aspx?Titulo=Retinopat%C3%ADa%20Diab%C3%A9tica>
11. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE study): A 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010;33:2399–2405
12. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118:615–625
13. Schwesinger C, Yee C, Rohan RM, et al. Intrachoroidal neovascularization in transgenic mice overexpressing vascular endothelial growth factor in the retinal pigment epithelium. *Am J Pathol* 2001;158:1161-72.).

14. Krzystolik MG, Afshari MA, Adamis AP, et al. Prevention of experimental choroidal neovascularization with intravitreal antivascular endothelial growth factor antibody fragment. *Arch Ophthalmol* 2002;120:338-46.
15. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119:789-801
16. ADA. Expert Committee on the diagnosis and classification of Diabetes Mellitus. Report of the Experts. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-97
17. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. II Prevalence and Risk of Diabetic Retinopathy When Age at Diagnosis Is Less Than 30 Years. *Arch Ophthalmol*. 1984 Apr;102(4):520-6.
18. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. III Prevalence and Risk of Diabetic Retinopathy When Age at Diagnosis Is 30 or More Years. *Arch Ophthalmol*. 1984 Apr;102(4):527-32
19. Agarwal S, Raman R, Paul PG, Rani PK, Uthra S, Gayathree R, McCarty C, Kumaramanickavei G, Sharma T. Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy Epidemiological molecular Genetic Study. *Ophthalmic Epidemiol*. 2005 Apr;12(2) 143-53
20. Klein R, Moss S. A: Comparison of the study populations in the Diabetes Control and Complications Trial and the Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Arch Intern Med* 1995;155:745–54.
21. Leske MC, Wu SY, Hennis A, et al.: Barbados Eye Study Group. Hyperglycemia, blood pressure, and the 9-year incidence of diabetic retinopathy: the Barbados Eye Studies. *Ophthalmology* 2005;112:799 –805
22. Tung TH, Chen SJ, Shih HC, et al.: Assessing the natural course of diabetic retinopathy: a population-based study in Kinmen, Taiwan. *Ophthalmic Epidemiol* 2006;13:327–33
23. Namperumalsamy P, Kim R, Vignesh TP, et al. Theni District, south India retinopathy: a population-based assessment from Prevalence and risk factors for diabetic. *Br J Ophthalmol* 2009;93:429-34.
24. Cano, Miriam; Prevalence of Diabetic Retinopathy and barriers to uptake of eye care services by diabetics at the Central Hospital of the Social Security Institute (IPS) in Asuncion, Paraguay. *Community Eye Health J* 2007;20 (61): 7-15)
25. Klein R, et al, The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 520-526
26. Friedman EA. Advanced glycosylated end products and hyperglycemia in the pathogenesis of diabetic complications. *Diabetes Care* 1999; 22(supl2): B65-71
27. Giugliano D, et al. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996; 19: 257-267.

28. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001; 414(13): 813-820.
29. Boehm BO, et al. Elevated serum levels of N (epsilon)-Carboxymethyl-lysine, an advanced glycation end product, are associated with proliferative diabetic retinopathy and macular edema. *Diabetologia* 2004; 47(8): 1376-1379
30. Miller, Jw. Et al. Vascular endothelial growth factor in ocular neovascularization and proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Metab Rev* 1997; 13: 37-50.
31. Aiello LP, et al. Hypoxic regulation of vascular endothelial growth factor (VEGF) in retinal cells. *Arch Ophthalmol* 1995; 113(12): 1538-1544.
32. Amin RH, Et al. Vascular Endothelial growth factor is present in glial cells of the retina and optic nerve of human subjects with nonproliferative diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38: 36-47.
33. Clermont A, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and severity of nonproliferative diabetic retinopathy (NPDR) mediate retinal hemodynamics in vivo: A potential role for VEGF in the progression of nonproliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1997; 124: 433-446.
34. Antonetti, DA. Et al. Molecular mechanisms of vascular permeability in diabetic retinopathy. *Semin Ophthalmol* 1999; 14: 240-248.
35. ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group). Photocoagulation for diabetic macular edema: ETDRS Report N.º4. *Int Ophth Clin.* 1987; 27: 265-272.
36. Antcliff, RJ. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. *Semin Ophthalmol* 1999; 14: 223-232.
37. Moss SE, et al. The 14-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 1998; 105: 998-1003
38. Nguyen, et al. Supplemental oxygen improves diabetic macular edema: a pilot study. *Invest Ophthalmol vis Sci* 45(2): 617-624.
39. Lewis H, et al. The role of vitrectomy in the treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 123-125.
40. Nguyen QD, Shah SM, van Anden E et al. Supplemental inspired oxygen improves diabetic macular edema: a pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 45: 617-624
41. Derevjanik NL, Vinos SA, Xiao W-H, Mori K, Turon T, Hudish T et al. Quantitative assessment of the integrity of the blood-retinal barrier in mice. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002; 43: 2462-2467.
42. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M et al. Proposed International Clinical Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema Disease Severity Scales. *Ophthalmology* 2003; 110: 1677-1682
43. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 688-693
44. Bandello F, Lanzetta P, Menchini U. When and how to do a grid laser for diabetic macular edema. *Doc Ophthalmol* 1999; 97: 415-419.

45. Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: long term visual results. *Ophthalmology* 1991; 98: 1594-1602
46. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research group. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline. ETDRS report n° 19. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 1144-1155.
47. Jonas JB, Sofker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001; 132: 425-427.
48. Jonas JB, Kreising I, Sofker K, Degenring RF. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 57-61.
49. Funatsu H, Yamashita H, Sakata K, Noma H, Mimura T, Suzuki M et al. Vitreous levels of vascular endothelial growth factor and intercellular adhesion molecule 1 are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2005; 112: 806-816
50. Inoue M, Takeda K, Morita K, Yamada M, Tanigawara Y, Oguchi Y. Vitreous concentration of triamcinolone acetonide in human eyes after intravitreal or subtenon injection. *Am J Ophthalmol* 2004; 138: 1046-1048.
51. Massin P, Audren F, Haouchine B, Erginay A, Bergmann JF, Benosman R et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema: Preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology* 2004; 111: 218-225.
52. Presta LG, Chen H, O'Connor SJ, Chisholm V, Meng YG, Krummen L. Humanization of an anti-vascular endothelial growth factor monoclonal antibody for the therapy of solid tumors and other disorders. *Cancer Res.* 1997 Oct 15;57(20):4593-9.
53. Chen Y, Wiesmann C, Fuh G, Li B, Christinger HW, McKay P, de Vos AM, Lowman HB. Selection and analysis of an optimized anti-VEGF antibody: Crystal structure of an affinity-matured Fab in complex with antigen. *J Mol Biol.* 1999 Nov 5;293(4):86.
54. Ferrara N, Damico L, Shams N, Lowman H, Kim R. Development of ranibizumab, an anti-vascular endothelial growth factor antigen binding fragment, as therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Retina.* 2006 Oct;26(8):859-70
55. FDA [internet]. Silver Spring: c2011. Disponible en: <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.DrugDetails>
56. INVIMA [internet]. Bogotá. c2011 [2011 Dic 12]. Disponible en: [http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg\\_encabcum.jsp](http://web.sivicos.gov.co:8080/consultas/consultas/consreg_encabcum.jsp)
57. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE study): A 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care.* 2010;33:2399–2405