

**UNIVERSIDAD INTERNACIONAL DE LAS
AMÉRICAS**

ESCUELA DE FARMACIA

**ANÁLISIS DEL USO DE BEVACIZUMAB EN EL
TRATAMIENTO DE DEGENERACIÓN MACULAR
(ASOCIADA A LA EDAD) Y EDEMA MACULAR
DIABÉTICO A NIVEL INTERNACIONAL.**

TRABAJO DE GRADUACIÓN PARA OPTAR POR EL GRADO DE LICENCIATURA
EN FARMACIA

RICARDO HERNÁNDEZ MORA

Tutor:

Dr. Honorio Pérez Martínez

Lector:

Dr. Edgar Hernández Mora

SAN JOSÉ, JULIO, 2018

CONTENIDO

CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN.....	14
Planteamiento del problema.....	14
Objetivos.....	17
Objetivo general.....	17
Objetivos específicos.....	17
Justificación.....	18
Antecedentes.....	20
Internacional.....	21
Colaboraciones Latinoamericanas.....	24
CAPÍTULO II MARCO REFERENCIAL.....	26
Anatomía del ojo.....	26
Capa fibrosa externa.....	26
Capa vascular (túnica vascular) media.....	27
Capa interna (túnica interna).....	27
Contenido del globo ocular.....	28
Cristalino.....	28
Vítreo.....	28
Humor acuoso.....	29
Angiogénesis.....	30
Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF).....	31
Degeneración macular (asociada a la edad).....	31
Incidencia.....	31
Etiología.....	32
Manifestaciones clínicas.....	33
Causas.....	34
Tipos de DMAE.....	34
Degeneración macular seca o atrófica.....	34
Degeneración macular húmeda o exudativa.....	35
Factores de riesgo.....	36
Diagnóstico.....	38

Agudeza visual (AV)	38
Rejilla de Amsler	38
Examen de fondo de ojo.....	39
Angiografía con fluoresceína (AGF)	39
Cartilla de Snellen.....	40
Tomografía de coherencia óptica (OTC)	40
Tratamiento	42
DMAE atrófica	42
DMAE exudativa	42
Fotocoagulación con láser	42
Terapia fotodinámica	42
Fármacos antiangiogénicos (anti-VEGF).....	43
Edema macular diabética	43
Etiología	43
Fisiopatología	44
Manifestaciones clínicas	45
Clasificación	46
Factores de riesgo	47
Diagnóstico.....	48
Tratamiento	48
Fármacos utilizados en edema macular diabético	50
Triamcinolona.....	50
Otras patologías que utilizan la vía intravítrea	51
Fármacos anti-VEGFS	53
Bevacizumab (Avastin).....	53
Mecanismo de acción.....	54
Precauciones	55
Advertencias	56
Interacciones.....	56
Pegaptanib (Macugen)	56
Mecanismo de acción.....	57
Advertencias y precauciones	57
Interacción con otros medicamentos.....	58
Ranibizumab (Lucentis)	58
Mecanismo de acción.....	58
Advertencias y precauciones	58

Aflibercept.....	59
Mecanismo de acción.....	59
Advertencias y precauciones	59
Páncreas	61
Diabetes.....	63
Clasificación	64
Diabetes Mellitus tipo I.....	64
Diabetes Mellitus tipo 2	65
Otros tipos específicos de Diabetes Mellitus	65
Defectos genéricos en la acción de la insulina	65
Enfermedades del páncreas exocrino	65
Diabetes inducida por drogas o químicos	65
Diabetes gestacional.....	65
Fisiopatología	66
Manifestaciones clínicas	67
Factores de riesgo	68
No modificable.....	68
Modificable.....	69
Diagnóstico.....	69
Incidencia y prevalencia.....	71
Complicaciones	73
Complicaciones Agudas	74
Hipoglicemia	74
Hiperglicemia	74
Cetoacidosis Diabética	75
Acidosis láctica.....	75
Complicaciones Crónicas	75
Macrovasculares	76
Cardiopatía isquémica.....	76
Arteriopatía periférica	76
Enfermedad cerebrovascular	77
Microvasculares.....	77
Retinopatía diabética.....	77
Nefropatía diabética	77
Neuropatía diabética	78
Pie diabético	78
Clasificación de las lesiones	78
Infecciones.....	79
Tratamiento convencional	79
Insulinas.....	79

Hipoglucemiantes Orales	80
Biguanidas	82
Sulfonilureas	83
Meglitinidas	84
Tiazolidinedionas	84
Inhibidores α -glucosidasa	84
Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4).....	84
Ácidos biliares secuestrantes	85
Agonistas de dopamina-2	85
Inhibidores SGLT2	85
Agonistas de receptor de péptido 1 de glucagón (GLP-1)	86
 CAPÍTULO III MARCO METODOLÓGICO	 88
Método	88
Fuentes de información.....	88
Criterios de inclusión y exclusión	95
Categorías de Análisis	96
Categoría 1.	96
Categoría 2.	96
Categoría 3.	96
Categoría 4.	96
 CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS.....	 98
 CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	 127
Conclusiones.....	127
Recomendaciones	129
Referencias	131

Contenido de tablas

Tabla 1. Comparación entre los diferentes anti-VEGF.....	60
Tabla 2. Cuadro de diferencias entre DM tipo 1 y DM tipo2	66
Tabla 3. Síntomas de DM tipo 1 y DM tipo 2.....	67
Tabla 4. Criterios de diagnóstico para diabetes y prediabetes.	70
Tabla 5. Fuentes de información	89
Tabla 6. Cronograma de revisión bibliográfica.....	97
Tabla 7. Medición del grosor macular por OTC	99
Tabla 8. Fármacos usados para tratar el ojo del estudio después del final del ensayo clínico	101
Tabla 9. Valores basales y finales de medida del edema macular diabético mediante OCT	104
Tabla 10. Cambios al año de la mejor agudeza visual corregida media postratamiento según grupos de estudio.....	105
Tabla 11. Datos de agudeza visual	109
Tabla 12. Descripción de los resultados de la agudeza visual (MAVC; logMAR) y el Grosor del subcampo central (CSFT; mm) de los grupos de triamcinolona y bevacizumab.	112
Tabla 13. Comparación entre la mejor agudeza visual corregida y el espesor macular de base y pos cambio.....	114
Tabla 14. Comparación entre la mejor agudeza visual corregida (logMAR) y el espesor macular central previo al cambio, poscambio a ranibizumab y pos reversión del cambio a bevacizumab.....	114
Tabla 15. Dosis utilizada en el estudio CATT	116
Tabla 16. Cuadro de dosis utilizado en el estudio IVAN	116
Tabla 17. Cambios en la agudeza visual medidos en logMAR, de 4 revisiones.....	118
Tabla 18 evolución de la agudeza visual promedio de los pacientes según esquema de tratamiento.....	120

Tabla 19 evolución del grosor macular promedio de los pacientes según esquema de tratamiento.....	120
---	-----

Contenido de figuras

Figura 1. Anatomía del globo ocular	28
Figura 2. Corte histológico de la retina.....	30
Figura 3. Imágenes de fondo de ojo. A. macula normal. B. Mácula con drusas, neovascularización coroides y hemorragias subretiniana.....	34
Figura 4. Degeneración macular seca o atrófica	35
Figura 5. Degeneración macular húmeda o exudativa.....	36
Figura 6. Rejilla de Amsler.	39
Figura 7. Tomografía de coherencia óptica (OTC)	41
Figura 8. Exudados duros maculares en un paciente con edema macular diabético.....	45
Figura 9. Tipos angiográficos de edema macular diabético. A: edema macular focal. B. Edema difuso.....	46
Figura 10. Mecanismo de acción de bevacizumab.....	55
Figura 11. Forma esquemática los mecanismos que permiten regular la concentración de glucosa en la sangre.....	62
Figura 12. Estimación de prevalencia en Centro y sur América 2015	72
Figura 13. Incidencia y prevalencia de diabetes en Costa Rica.	73
Figura 14. Principales sitios de acción de los hipoglucemiantes orales.	81
Figura 15. Mecanismo de acción de metformina.	82
Figura 16. Características de los hipoglucemiantes orales	86
Figura 17. Gráficos de volumen macular y OTC grosor foveal en la 2 ^o y 3 ^o dosis respectivamente.	100
Figura 18. Distribución del cambio de espesor macular central medido por OCT, tras el tratamiento con ranibizumab.....	103

Figura 19. Cambios de la agudeza visual según grupos de estudio y el tiempo de seguimiento.	106
Figura 20. Cambios del grosor macular según grupos de estudio y el tiempo de seguimiento.	107
Figura 21. Patología ocular de base para tratamiento.....	110
Figura 22. Eventos adversos reportados luego del tratamiento.....	111
Figura 23. Cambio en la AVMC de ambos grupos durante 12 meses en valores logMAR.	113
Figura 24. Promedio de agudeza visual ganada por fármaco.....	117
Figura 25. Características de las variables de los pacientes estudiados.....	118
Figura 26. Relación entre grosor macular y agudeza visual	121
Figura 27. Cambio medio en la mejor agudeza visual corregida (en letras) desde la línea base comparando bevacizumab con ranibizumab a 1 y 2 años. IV, varianza inversa; SD, desviación estándar	122
Figura 28 Cambio promedio en la AVMC desde el inicio del tratamiento	123
Figura 29 Cambio en el espesor de la retina central.....	124

Dedicatoria y agradecimiento

Primero y antes que nada, dar gracias a Dios, por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino a aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el período de estudio.

A mi madre, por el gran amor y la devoción que tienes a tus hijos, por el apoyo ilimitado e incondicional que siempre me has dado, por tener siempre la fortaleza de salir adelante sin importar los obstáculos, por haberme formado como hombre de bien, y por ser la mujer que me dio la vida y me enseñó a vivirla.

A toda mi familia, por sus palabras de aliento, sus buenos deseos y sus oraciones que me fortalecieron para enfrentar este gran reto.

A todos aquellos que contribuyeron en mi formación académica y profesional, a mis profesores, que compartieron conmigo sus conocimientos a lo largo de mi educación universitaria; especialmente a el Dr. Honorio, por su apoyo y paciencia para la elaboración de este trabajo.

A mi amigo Mike y a todos los compañeros de la universidad por su apoyo en las buenas y malas experiencias que vivimos juntos.

CAPÍTULO I INTRODUCCIÓN

Planteamiento del problema

El manejo en el tratamiento farmacológico de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) y el edema macular diabética (EMD) ha sido estudiado por los oftalmólogos en los últimos años a nivel internacional. Según Dubón (2015), DMAE es una enfermedad progresiva y degenerativa de la retina que se presenta con mayor frecuencia en personas adultas, y según Romero, et al., (2005), EMA es una acumulación de líquido a nivel tisular provocando un engrosamiento de la retina.

Es importante recalcar que la incidencia y prevalencia de los trastornos oculares aumentan con la edad manifestando complicaciones que se pueden derivar por no intervenir al paciente con DMAE a tiempo, provocándole al adulto mayor una discapacidad visual, con el inconveniente de limitar en sus actividades básicas de la vida diaria.

Por lo anterior, Hernández, et al. (2015) citan que la degeneración macular relacionada con la edad (DMRE) es causa frecuente de pérdida severa de la visión en las personas de edad avanzada, pues afectan su independencia para la realización de las actividades básicas instrumentadas de la vida diaria.

Por otro lado, al igual que DMAE, la complicación que se presenta en el edema macular diabética es la pérdida de visión en el paciente diabético, en sujetos que han padecido la enfermedad por más de 5 años, como se menciona en el estudio de Prado (2009).

Costa Rica no escapa de estas enfermedades, la población tanto adulta mayor (50 años en adelante), como los pacientes diabéticos, son individuos económicamente activos, que se ven expuestos a una disminución paulatina en su agudeza visual, que probablemente sea un factor limitante en su diario vivir.

Hecha la observación anterior, en los últimos años en el país se viene utilizando en los servicios de oftalmología de los hospitales de la Caja Costarricense del Seguro Social (CCSS), muy puntualmente, en el Hospital Dr. Rafael A. Calderón Guardia, la utilización de bevacizumab como alternativa para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) y edema macular diabética (EMD).

Hoy en día, el sistema de salud no cuenta con un protocolo establecido institucionalmente para la utilización de este fármaco para dicha patología, se guían por protocolos hechos en estudios realizados por la comunidad científica internacional o utilizan esquemas propios de aplicación realizados por las unidades de salud.

Estos protocolos o esquemas son basados a los que se utilizan a nivel internacional sobre el uso de bevacizumab en pacientes con degeneración macular asociada a la edad y edema macular diabético donde se establecen lineamientos que incorporan exámenes clínicos previos al tratamiento, como la fluorangiografía retiniana (FAR) y la tomografía de coherencia óptica (OTC) que brindan el estado en que se encuentra el paciente. (Charles, 2007)

Es evidente entonces que los estudios realizados por parte de la comunidad internacional respaldan la utilización de Bevacizumab, disminuyendo significativamente el avance de la enfermedad y revertiéndola, con muy buenos resultados, ayudando a mejorar la agudeza visual de los pacientes.

Wu, et al. (2012) recalcan que la utilización de bevacizumab intravítreo es capaz de inducir la regresión de la neovascularización de la retina y disco óptico. Pero que, sin embargo, esta regresión no es permanente y la fotocoagulación panretiniana o vitrectomía, en algunos casos, son necesarias para consolidar el tratamiento.

Resulta oportuno tomar en consideración que para la utilización del bevacizumab como terapia en DMAE y EMD, se tiene que determinar la etapa en que se encuentra la

enfermedad que esté afectando al paciente, significa entonces que, dependiendo de la evolución de la enfermedad o alteraciones clínicas, se procede a la inclusión o no la utilización del fármaco para estas patologías.

Martínez, et al. (2007) mencionan los criterios para ser excluidos en la utilización de Bevacizumab, entre estas normas incluyen alteraciones clínicas que sugieran que la membrana neo vascular ser secundaria a otras patologías oculares o sistémica, historia de alergia o hipersensibilidad a algún componente del bevacizumab, embarazo, hipertensión arterial sistémica. (p. 14)

Con el análisis bibliográfico, se pretende dar respuesta a la siguiente pregunta en la investigación: ¿Cuál es el impacto del uso de bevacizumab como terapia en la degeneración macular asociada a la edad y en el edema macular diabética en pacientes mayores de 50 años probados a nivel internacional?

Objetivos

Objetivo general

Analizar el impacto del uso de Bevacizumab en la degeneración macular y edema macular diabética en pacientes mayores de 50 años a nivel internacional.

Objetivos específicos

Mencionar los requerimientos que se deben seguir para la autorización y utilización de Bevacizumab para uso en degeneración macular (asociada a la edad) y edema macular diabética.

Comparar los beneficios que se han logrado con el uso de Bevacizumab con otras terapias utilizadas a nivel internacional.

Determinar posibles efectos adversos a corto o mediano plazo en la aplicación de Bevacizumab en estos pacientes.

Justificación

La presente investigación se enfocará en analizar el uso que se le está dando al tratamiento del fármaco, Bevacizumab (Avastin), en las patologías degeneración macular (asociada a la edad) y edema macular diabético, a nivel internacional y hacer una comparación con lo que se está haciendo en los servicios de oftalmología de los hospitales de la Caja Costarricense del seguro Social, especialmente en el hospital Dr. Rafael A. Calderón Guardia, como medida para detener el avance y una eventual regresión de la enfermedad.

De acuerdo con Dussán (2016):

La degeneración macular relacionada con la edad (DMAE) es una enfermedad ocular progresiva y crónica que afecta principalmente personas mayores de 50 años. Es la principal causa de ceguera en el mundo occidental para personas mayores de 60 años y la tercera causa más común en el mundo después de cataratas y glaucoma.

Según Wu (2012): “El edema macular diabético es la mayor causa de pérdida visual moderada en pacientes diabéticos. El EMD puede ocurrir en cualquier estadio de la retinopatía diabética”. (p.71)

Esta investigación bibliográfica permitirá conocer los distintos procedimientos de cómo se aborda terapéuticamente para estas patologías, mediante un seguimiento posterior a la utilización de Bevacizumab, este estudio estará enfocado en adultos mayores (50 años) y pacientes con diabetes que están expuestos a una disminución en la agudeza visual, afectados por la edad o por la diabetes.

De acuerdo con Wu (2012):

El bevacizumab intravítreo es capaz de inducir regresión de la neovascularización de la retina y disco óptico; también puede ser considerado como adyuvante de la retinopatía diabética proliferativa, minimizando el riesgo de complicaciones exudativas, progresión de neovascularización retiniana, hemorragia vítrea, y disminución de agudeza visual debido a edema macular. (p.70)

Mediante el análisis de estudios relacionados con las patologías en mención, se reconoce por parte de los investigadores que la aplicación de Avastin (bevacizumab), mejora el problema de agudeza visual de los pacientes, minimizando las posibles complicaciones que se pudieran dar en la aplicación del fármaco.

Parada (2015) hace referencia a lo comentado anteriormente:

El edema disminuye significativamente luego de administrar bevacizumab, esta reducción es mayor con dos aplicaciones intravítreas a intervalos de 1 mes entre cada aplicación; también comenta que durante este estudio no se reporta complicaciones ni tampoco endoftalmitis, es una afectación grave que se produce por una inflamación intraocular causada por una infección de bacterias u otro microorganismos y aparece generalmente tras una cirugía ocular o por una herida perforante; durante todo el seguimiento efectuado a los pacientes.

Con la investigación clínica, se pretende que los profesionales en salud, especialmente oftalmólogos, reconozcan los manejos y los cuidados de aplicación del fármaco, que se requieren para las patologías, esto permitirá obtener buenos resultados y menor trauma para los pacientes evitándoles que aparezcan complicaciones a corto plazo como por ejemplo hiperemia conjuntival o hemorragia subconjuntival en el sitio de la aplicación.

Al respecto, Charles (2007) menciona:

Las aplicaciones se deben realizar según los lineamientos establecidos, realizados en un quirófano, luego de la antisepsia de piel y conjuntiva con yodopovidona al 10% y 5% en la piel y conjuntiva respectivamente.

Es de mucha importancia disponer de un protocolo de actuación en los centros de salud para el tratamiento de estas patologías, que se indique los procedimientos adecuados para su tratamiento y ser revisados por los oftalmólogos especializados en el tema, para actuar de una forma expedita.

Antecedentes

Pagenstecher y Gente, en 1876, describen por primera vez la degeneración macular asociada a la edad, suele iniciar sus manifestaciones por encima de la sexta década. En el cual, a nivel de fondo de ojo, se observan depósitos blanco-amarillentos (drusas), que acaban alterando la interfaz coroides-retina afectando la irrigación de los fotorreceptores. (Roca, 2006)

En marzo de 2005, en el Bascon Palmer Eye Institute en Miami Florida, Estados Unidos de América, EEUU, se iniciaron estudios que demostraron que el fármaco (Avastin) detiene el crecimiento de neovasos y su fuga en la retina de pacientes con degeneración macular. (Charles, 2007)

Se ha producido en la última década un apogeo creciente en la utilización de tratamientos farmacológicos para enfermedades retinianas. Se ha implicado el VEGF en la patogénesis de distintas enfermedades del segmento posterior del ojo. Es muy conveniente regular la vasculogénesis, la angiogénesis. Según Wu, et al. (2010), la inhibición del VEGF se perfila como una modalidad de tratamiento prometedora para estas enfermedades. La introducción de inhibidores del VEGF como el Pegaptanib, Ranibizumab y Bevacizumab ha contribuido en la farmacoterapia retiniana. (p.365)

De hecho, en Costa Rica, en los últimos 4 años se ha implementado la utilización de esta técnica (inyección intravítrea) con Bevacizumab, un anticuerpo recombinante humanizado, que inhibe el crecimiento endotelial (VEGF) y la utilización de otros anti-VEGF como Aflibercept, siguiendo los protocolos establecidos en estudios a nivel internacional.

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es en la actualidad la principal causa de ceguera en el mundo occidental. Es una patología retiniana que aparece a partir de los 50 años. Los pacientes que la padecen, sufren de una considerable pérdida de la calidad de vida viéndose imposibilitados para realizar actividades cotidianas como la lectura, escritura, reconocer la cara familiares y amigos. (García, 1998)

En cuanto al edema macular diabético, se describe como una acumulación de líquido en la capa de Henle y la capa nuclear interna de la retina. Este líquido proviene del comportamiento intravascular y su flujo, como en el resto de los tejidos. (Andonegui, 2008)

A continuación, se desglosa los antecedentes de la investigación a nivel internacional y nacional del uso de Bevacizumab intravítreo en degeneración macular (asociada a la edad) y edema macular diabético obtenida de la Biblioteca Nacional de Salud (BINASS) y UNED, a partir de bases de datos como Trip Data Base, EBSCO; PubMed, al igual que otros buscadores conforme a el tema de estudio.

Internacional

Ustariz, et al. (2006), comentan en su artículo *Eficacia y seguridad del Bevacizumab en las diferentes patologías retinianas*, que el Bevacizumab demostró tener un perfil de seguridad y eficaz en diferentes patologías de la retina, incluyendo la retinopatía diabética proliferativa, edema macular diabético y la neo vascularización secundaria a las oclusiones vasculares. En su estudio comentan que se cree que el éxito del tratamiento está relacionado con su actividad contra las isoformas del factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV).

Este estudio permite analizar que la aplicación del fármaco a este tipo de patología, presentan mejorías para los pacientes, incluso se comenta que esa recuperación es una vez aplicada la dosis del medicamento vía intravítreo.

Charles et al. (2007) mencionan en su artículo *Uso de Bevacizumab intravítreo para Tratamiento de las Neovascularizaciones Coroideas Secundarias a Degeneración Macular Relacionada con la Edad* (Resultados a corto plazo), que el uso de Bevacizumab en este estudio pareciera ser un tratamiento seguro y potencialmente eficaz, más aún en aquellos casos de menor tiempo de evolución.

Del anterior planteamiento, es importante recalcar que en estos estudios el promedio de edad de pacientes supera los 50 años y que la esperanza de vida ha aumentado y con la aplicación de este medicamento se espera ofrecer a una mejor calidad de vida para las personas que sufren este mal, pues como vemos mejora significativamente la agudeza visual.

Por otro lado, Bacalari, et al. (2013), en su estudio *Tratamiento de la Retinopatía del Prematuro con Bevacizumab Intravítreo hace referencia el uso de los medicamentos inhibidores del factor de crecimiento endotelial (VEGF)*, ha demostrado buenos resultados como monoterapia o bien como coadyuvante a la fotocoagulación con láser en prematuros con retinopatía.

Cabe destacar que el uso de Bevacizumab se enfoca a una serie de patologías que afectan, en este caso a prematuros y adultos también y donde se observa una detención del avance de la enfermedad y regresión de esta, mejorando la calidad de vida de los pacientes.

Chiang et al. (2014) explica en su artículo de revisión *Intravítrea de bevacizumab en el edema macular secundaria a oclusión venosa de rama retiniana*, describe que el tratamiento de la patología degeneración macular con bevacizumab es efectiva en el tratamiento del edema macular secundaria a las oclusiones venosas de ramas retinianas.

Con respecto al artículo anterior, se puede destacar que un porcentaje importante de pacientes sometidos al tratamiento presentaron mejorías significativas en la aplicación de bevacizumab, donde se obtuvo una disminución del grosor macular y aumentaba la agudeza visual.

Brevemente se puede tomar en cuenta en la realización de esta revisión bibliográfica, investigar es el uso combinado con otras técnicas para como la fotocoagulación o combinación de esteroides o bien con otros inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) para favorecer la recuperación del paciente.

Según Parada y De León (2015), en su artículo *Efecto del bevacizumab intravítreo en el edema macular diabético*, comentan que la utilización del medicamento en el edema macular diabético disminuye significativamente luego de ser administrado (bevacizumab) en dos aplicaciones intravítreas a intervalos de un mes entre cada aplicación.

Cabe destacar que el edema macular diabético, es muy frecuente en personas jóvenes y que se requiere tener al paciente en constante control, ya que este tipo de patología es la primera causa de ceguera en los adultos jóvenes diabéticos. En este estudio se utiliza el bevacizumab como primera alternativa, posterior a estudios que se les realizaron a los pacientes y que cumplieran con los requisitos establecidos para tal fin.

Schauwvlieghe, et al. (2016), en su artículo investigativo “*Comparing the Effectiveness of Bevacizumab to Ranibizumab in Patients with Exudative Age-Related Macular Degeneration*”, (Comparando la eficacia de Bevacizumab con Ranibizumab en pacientes con degeneración macular exudativa relacionada con la edad), hacen una comparación de dos de los medicamentos comúnmente usados como son el Bevacizumab y ranibizumab. Este estudio confirma que el bevacizumab no es inferior al ranibizumab en el tratamiento degeneración macular asociada a la edad.

Con referencia a lo anterior, es importante destacar que este estudio arroja datos de la efectividad del bevacizumab en comparación a ranibizumab, de hecho en su análisis sugiere al bevacizumab como la primera opción en el tratamiento de la enfermedad.

Foss, et al. (2015) realizan su publicación “*Comparing different dosing regimens of bevacizumab in the treatment of neovascular macular degeneration: study protocol for a randomised controlled trial*” (comparación de diferentes regímenes de dosificación de bevacizumab en el tratamiento de la degeneración macular neovascular: protocolo de estudio para un ensayo controlado aleatorizado).

El objetivo del trabajo investigativo fue el analizar dos fármacos como lo son Bevacizumab (Avastin) y Ranibizumab (Lucentis) basándose en estudios como CATT, IVAN y GEFA donos de demuestre que el Bevacizumab es igual de efectivo que Ranibizumab en la degeneración macular neovascular relacionada con la edad, también se aclara que la dosis óptima de Avastin no se conoce, pero existen pruebas que una dosis menor puede ser igualmente beneficiosa.

Es importante tomar en cuenta los resultados de este estudio, ya que puede aportar información importante, en cuanto a dosis utilizadas y lo más importante que aporta un protocolo para su aplicación, que podría tomarse para consideración, para una eventual propuesta.

Colaboraciones Latinoamericanas

Wu, Evans (2010) realizaron un estudio sobre *Cambios inmediatos en la presión intraocular después de una inyección intravítrea de 2.5 mg de bevacizumab*, esta investigación contribuyo a determinar posibles reacciones inmediatas después de la aplicación intravítrea de la inyección, que estas tienden a aumentar significativamente la presión intraocular, debido a una expansión volumétrica, esto quiere decir que un cambio de presión es directamente proporcional a un cambio de volumen.(p.366)

Wu, Arévalo y Serrano (2012) investigaron sobre el *Bevacizumab intravítreo (Avastin) en retinopatía diabética: resultados del grupo Panamericano de estudio colaborativo de Retina (PACORES)*, en su aporte de su estudio indica que el Bevacizumab intravítreo es capaz de inducir regresión de la neovascularización de la retina y disco óptico, sin embargo no es una regresión permanente, que se debe acompañar con fotocoagulación panretiniana (técnica terapéutica que se utiliza un haz de un láser sobre la retina), o una vitrectomía que son necesarias para consolidar el tratamiento.

Cabe destacar que este dato del estudio, se debe tener en cuenta en la investigación para tener en cuenta procedimientos que pudiese incorporarse en un protocolo de aplicación en los servicios de salud.

CAPÍTULO II MARCO REFERENCIAL

En este capítulo se van a definir conceptos importantes concerniente con los temas a tratar como la población adulta mayor, la degeneración macular asociada a la edad, el uso Bevacizumad, la diabetes y sus complicaciones. En Costa Rica, el envejecimiento de la población es un proceso que está ocurriendo rápidamente en el país, esto debido a que las ultimas décadas en el país aumento de manera extraordinaria su esperanza de vida (79,6 años) según datos reportados por la Comisión Económica para América Latina (CEPAL); esto implica que la población adulta mayor está expuesta a diferentes complicaciones, como por ejemplo a una disminución paulatina de la agudeza visual que complique el diario vivir de las personas.

También es importante recalcar que, en los últimos 50 años en Costa Rica, predomina las enfermedades crónicas, entre ellas, la Diabetes Mellitus (DM), siendo importante tanto en términos de morbilidad y mortalidad. Asimismo, porque es la patología genera altos costos en atención hospitalaria anual. (Cedeño, Alfaro y Sánchez, 2009, p.331)

Anatomía del ojo

El ojo humano es un órgano sensorial altamente especializado, sensible, capaz de detectar con gran precisión la forma, el color la intensidad de la luz reflejada de muchos objetos diferentes, compuesta por tres tunicas:

Capa fibrosa externa

Se divide en dos regiones, la esclerótica (la parte blanca) cubre la mayor parte de la superficie del ojo y consta de tejido conjuntivo colagenoso denso que se encuentra perforado por vasos sanguíneos y nervios. La córnea es la región transparente anterior de la esclerótica modificada que admite luz en el ojo; está compuesta casi en su totalidad por capas muy compactas de fibrillas colagenosas y delgados fibroblastos planos, y cubierta por epitelio pavimentoso estratificado delgado. (Saladin, 2012, p.163)

Capa vascular (túnica vascular) media

Otro nombre que recibe es úvea, debido a que tiene la forma de una uva sin piel. Consta de tres regiones: coroides es una capa de tejido vascular muy pigmentado que se encuentra detrás de la retina. El cuerpo ciliar forma un anillo muscular alrededor del cristalino; da soporte al iris y el cristalino, y secreta un líquido denominado humor acuoso. El iris es un diafragma ajustable que controla el diámetro de su apertura central, la pupila tiene dos capas pigmentadas, un epitelio pigmentario posterior que bloquea la luz para que no alcance la retina, y la capa de borde anterior, que contiene células pigmentadas denominadas cromatóforos. (Saladin, 2012, p.163)

Capa interna (túnica interna)

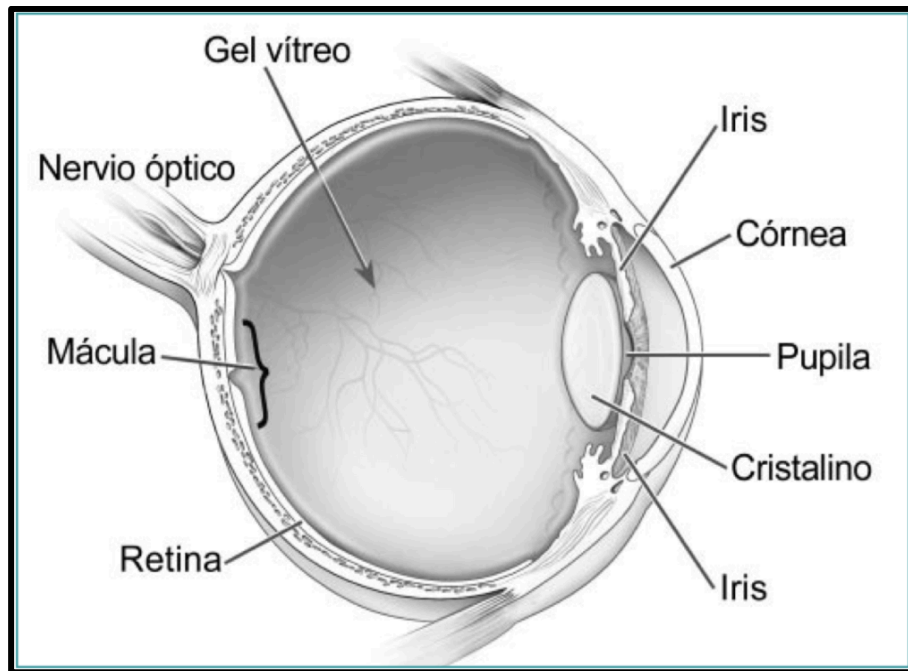
Está integrada por la retina y el inicio del nervio óptico. La retina es la encargada de recoger, elaborar y transmitir los estímulos visuales. En ella se distinguen funcionalmente varias capas: la más externa está formada por células pigmentadas y contactan con las coroides; las capas internas están formadas por elementos neurales, fotorreceptores, células ganglionares y bipolares y células gliales. (González, 2014, p. 3)

Los fotorreceptores son las células encargadas de la absorción de la luz y su transformación en impulsos nerviosos y se reconocen dos tipos: los conos, que predominan en la fovea, y los bastones, mucho más abundantes en número. (p.3)

En cuanto a las células bipolares son las encargadas de modular los estímulos al haber sinapsis con los fotorreceptores y las células ganglionares; axones, se agrupan en el polo posterior de ojo para formar el nervio óptico, prolongándose hasta áreas corticales a donde conducen los impulsos visuales.

En la retina se diferencian dos áreas especiales: la macula y la papila. La macula es una estructura oval localizada en el polo posterior en dirección temporal y situada por detrás de la papila. (p.3)

Figura 1. Anatomía del globo ocular



Fuente: González, 2014, p. 1

Contenido del globo ocular

Cristalino

Es un lente biconvexo transparente, avascular y carente de nervios. Consta de cápsula o cristaloides, corteza y núcleo, formados por fibras que son células del epitelio que han perdido su núcleo; y de epitelio cristalino. Es una capa de células que permite el crecimiento del cristalino durante toda la vida.

Vítreo

El humor vítreo o cuerpo vítreo es una masa transparente o incolora de consistencia blanda y gelatinosa transparente avascular que representa el 80 % del volumen del globo. Es un tejido conjuntivo especializado formado por células, hialocitos y fibrocitos, fibras y sustancia fundamental. Tiene función óptica y de sostén. (p.3)

Humor acuoso

Líquido que ocupa las cámaras anterior y posterior del ojo, con un 99% de agua. Formado en los procesos ciliares (80% por secreción activa, 20% por ultrafiltración y algo por difusión) en su mayoría se drena por medio del sistema trabeculum canal de Schlemm, y una mínima proporción, por una segunda vía alternativa, llamada úveo-escleral. Responsable de mantenimiento de la presión intraocular. (González, 2014, p. 3)

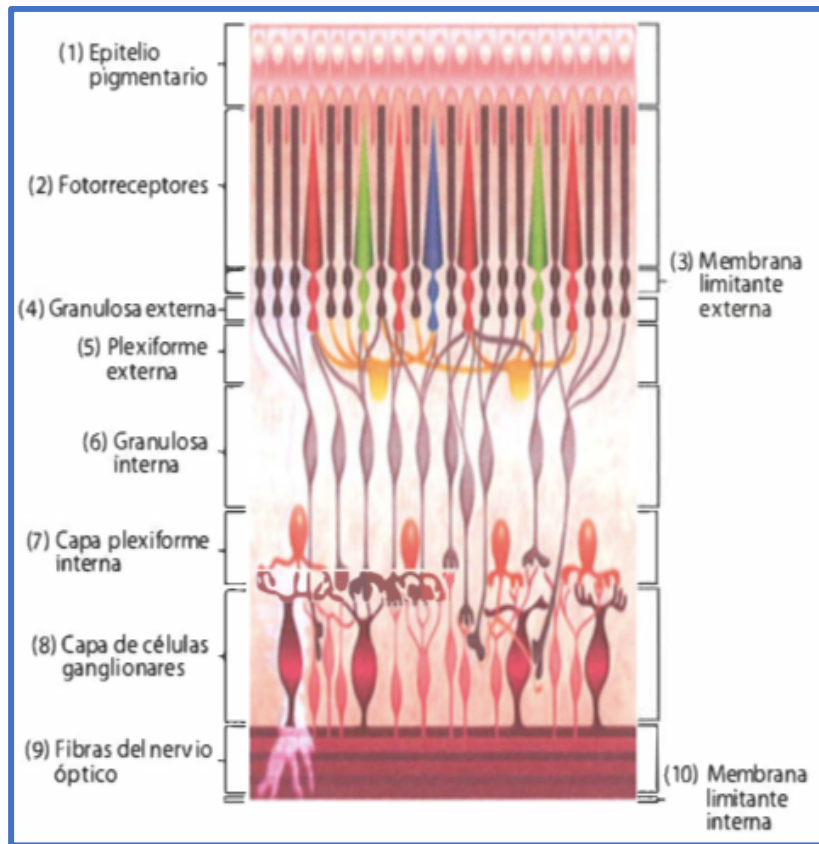
Mácula

También llamada área central retiniana, su apariencia es una pequeña mancha de color amarillo que se encuentra en el interior de la retina y permite tener visión de los detalles y el movimiento. En el punto focal del ojo tanto óptico como funcional; es un área altamente especializada que permite la agudeza visual. (Rigo, 2012, p.19)

Vascularización de la mácula

La mácula esta irrigada por ramas distales de las arterias ciliares cortas y se con la zona de la coroides de mayor presión de perfusión de flujo de sangre. La fovea es avascular, carece de capilares retinianos, en esta zona los conos se nutren, exclusivamente de la coriocapilar, que este tiene un patrón segmentado y se distribuye con una organización lobular por toda la retina excepto en el área macular. (Rigo, 2012, p.22)

Figura 2. Corte histológico de la retina



Fuente. González, 2014, p. 3.

Angiogénesis

La retina realiza un proceso de vascularización que se da en la semana 14 de gestación, a través de dos fases. La primera fase se caracteriza por el ingreso de células mesenquimatosas a través del nervio óptico, estas células se encargan de la formación de los vasos de la retina, ellas distribuyen en dirección centripeta desde el nervio hasta la periferia, llegando a la parte nasal entre la semana 32-36 de la gestación. En la segunda fase, se observa formación de capilares desde los vasos ya formados, en esta fase los capilares se replican y aumentan de tamaño, formando así la vasculatura de la retina. (Arellano, et al, 2017.p31)

Estas células productoras de factores de crecimiento promueven la formación de vasos a nivel de la retina, estas células funcionan de manera paracrina, autocrina y endocrina que actúan como reguladores en el proceso de neo-vascularización. Estos factores favorecen la

formación de vasos sanguíneos: factor de crecimiento fibroblástico ácido y básico, antigénica, interferón, factor de necrosis tumoral alfa, factor de crecimiento derivado de plaquetas y factor de crecimiento vascular endotelial,

El factor endotelial vascular es una glucoproteína dimerica secretada al momento de la hipoxia gracias a los pericitos, células del epitelio pigmentado de la retina y células gliales (celular Müller), este factor estimula de manera directa la neovascularización interna y externa del ojo. (p.33)

Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF)

Desde 1980, el VEGF, es identificado como la molécula causante de la patología retinal asociada con isquemia, que se encuentra presente en enfermedades como la Degeneración Macular Relacionada a la Edad (DMAE), el Edema Macular Diabético (EMD) y las oclusiones vasculares retinianas.

Ahora bien, el VEGF es responsable de un crecimiento anormal vascular de los tumores (patología retinal isquémica), al tratar de generar nuevos vasos que suplan la deficiencia circulatoria; estos neovasos van a presentar características anatómicas anormales que empeoran el fenómeno patológico inicial y producen complicaciones como acumulación de líquido (edema) y más isquemia. (Castro, 2015. p.225)

Degeneración macular (asociada a la edad)

Incidencia

La incidencia de DMAE es de un 8,9%, un tercio de la población mayor a 70 años presentara lesiones compatibles con maculopatía relacionada con la edad y la enfermedad progresara de forma avanzada a partir de los 80 años, las personas mayores a 75 años tienen una probabilidad 14 veces mayor de desarrollar la enfermedad que aquellas que se hallan entre 43 y los 53 años. La incidencia mundial DMAE atrófica y neovascular es de 0,8% y

1,4% y el riesgo de bilateralidad varía en función de las lesiones que afecten los ojos. (Domínguez, et al, 2014, p.4)

Prevalencia

La prevalencia afecta de forma igual a ambos sexos, no obstante, algunas publicaciones se cree que afecta más al sexo femenino, debido a que la esperanza de vida de las mujeres es mucho mayor que la de los hombres. Se estima que un 30 % de la población de 70 años tiene alguna forma de DMAE. Otros estudios, refieren mayor prevalencia de la DMAE atrófica; el 86 % de formas son secas y el 14% son formas húmedas. (Domínguez, et al, 2014, p.5)

En los E.E.U.U. la prevalencia aumenta con la edad afectando entre 2 y un 10% de la población, entre edades de 65 a 75 años, pacientes que han perdido algo de visión central como consecuencia de la DMAE y 30% de los mayores de 75 años también se ven afectados en algún sentido. (Álvarez, 2013, p.11)

Etiología

La degeneración Macular asociada a la edad (DMAE) es una patología retiniana multifactorial caracterizada por la aparición de una o varias alteraciones degenerativas progresivas en la macula como pueden ser la formación de drusas, alteraciones del epitelio pigmentario de retina y formación de neovasos. (García, 2013, 487: 24-30)

En la actualidad, es la principal causa de pérdida de visión central severa e irreversible en la población mayor de 50 años en países desarrollados, viéndose seriamente afectada la autonomía y calidad de visión de los pacientes, por lo que se supone un importante problema de salud pública. (Fernández, 2017, p.525)

Según Carretero, en su artículo científico de avances farmacológicos, indica que, DMAE afecta a 300.000 personas en España, es la primera causa de ceguera en personas mayores y que genera un costo sanitario de 671 millones de euros. Por esta causa, el autor

menciona que, por el grado de incapacidad que genera, se cree que será uno de los problemas socio sanitario más importante del siglo.

Conforme las proyecciones de la OMS, en las próximas décadas, la DMAE triplicará su prevalencia como consecuencia del incremento de la longevidad de las sociedades industrializadas. (Carretero, 2006, p78).

La pérdida de visión central que casusa la DMAE afecta considerablemente en las actividades de la vida diaria de las personas afectadas con esta patología. De hecho, se puede afirmar que origina un impacto en cuatro aspectos de la vida: emocional, familiar, social y económica.

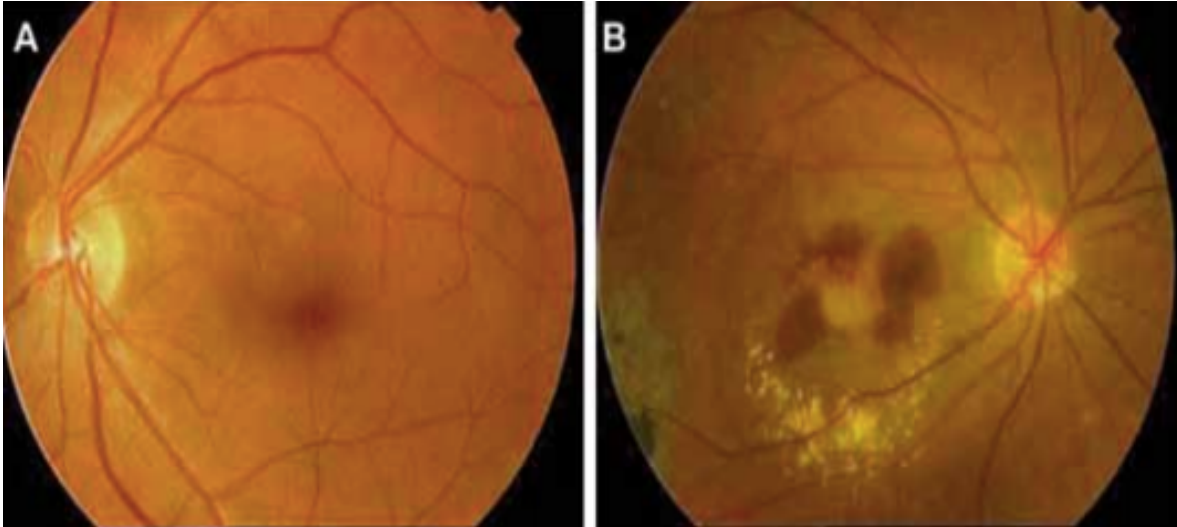
En lo emocional, está relacionado con una alta incidencia de depresión, por la incapacidad de realizar actividades cotidianas como prepararse sus propios alimentos, leer, conducir, ver televisión, esa sensación de depender de otras personas para realizar estas tareas, provocan baja autoestima y sentimientos de inutilidad.

De igual forma, en estos casos el entorno familiar se verá afectado, esto porque los pacientes requerirán de la ayuda de sus allegados de modo constante para realizar tareas básicas.

Manifestaciones clínicas

Al comienzo de la enfermedad, los pacientes experimentan una visión distorsionada de las líneas rectas y los objetos, por ejemplo, el solo hecho de mirar un reloj con manecillas, los pacientes quizá pueden ver los números, pero no las manecillas. Después hay una pérdida de la agudeza visual y disminuye la percepción de los colores. Más avanzada la enfermedad, aparece una mancha en el centro del campo visual que puede excederse hasta acabar totalmente con la visión central.

Figura 3. Imágenes de fondo de ojo. **A.** macula normal. **B.** Mácula con drusas, neovascularización coroides y hemorragias subretinianas.



Fuente: imágenes de artículo Genética de la degeneración macular asociada a la edad, Simón., B; (2015)

Causas

Aunque la fisiopatología es muy compleja, su causa no está del todo aclarada, no obstante, se sabe que existe una predisposición genética familiar, sobre la que actúan unos factores ambientales como tabaco y la dieta. A pesar de ello, el factor más determinante es la edad, ya que este aparece después de los 50 años y nunca antes de esa edad, pero con el aumento de la edad la incidencia se multiplica. Otros factores que influyen la exposición directa a la luz del sol, pues la retina es una de las partes más sensibles a la acción de la irradiación lumínica.

Tipos de DMAE

Degeneración macular seca o atrófica

Implica una desaparición progresiva del epitelio pigmentario retiniano (EPR), su proyección a través de los años es bastante lenta, es la más frecuente, se dice que representa

el 80-85% de los casos. Este tipo es complejo de diagnosticar, sin embargo, una vez establecido el diagnóstico, tiene buen pronóstico (Carretero, 2006, p.79)

Figura 4. Degeneración macular seca o atrófica



Fuente: Domínguez, 2014, p.4.

Signos principales

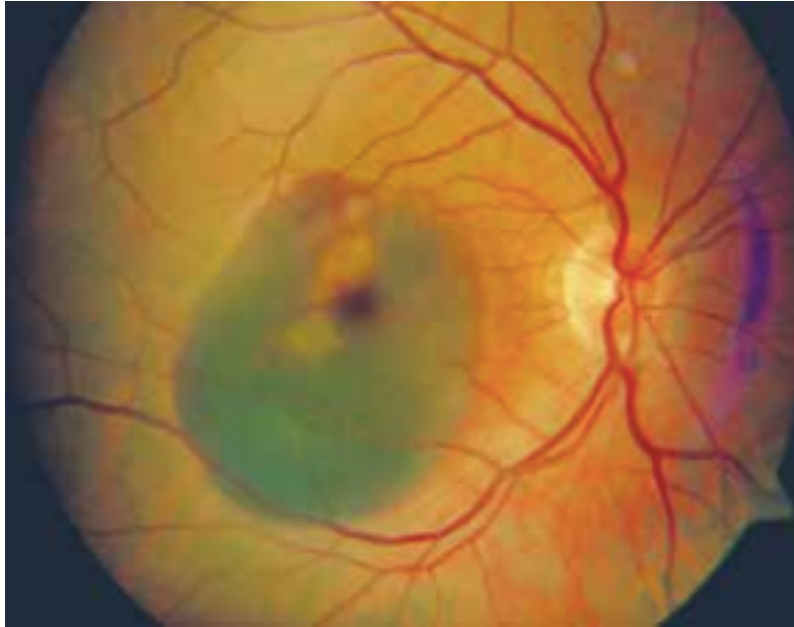
Presenta pequeños depósitos (drusas) bien definidos blanco-amarillentos, en cualquier parte del ojo, pero más frecuente en la mácula. Es una de las primeras manifestaciones de la DMAE. Hay ciertos casos que el paciente puede convivir toda la vida con estos depósitos y no avanza más; pero en muchos casos, las drusas son un comienzo que acabará en DMAE.

Degeneración macular húmeda o exudativa

Pese a que no es menos común, es la causa de la mayoría de la pérdida de visión. Se relaciona con un crecimiento anómalo de nuevos vasos sanguíneos en la retina y la región de la macula, los cuales, por su fragilidad, pierden fluido en los tejidos. Es lo que se conoce

como neo vascularización y de no tratarlo se produce un tejido cicatrizante que destruye la mácula. (Lemp, 2007)

Figura 5. Degeneración macular húmeda o exudativa



Fuente: Domínguez, 2014, p.4.

Signos principales

La forma exudativa puede ser muy rápida de instalarse y progresiva de sus síntomas, en ocasiones, el paciente puede notar que no ve una zona de su campo visual central. La persona afectada distingue el contorno de las cosas al mirar en forma excéntrica, pero cuando intenta fijar su visión en el objeto, este se ubica en la zona de la estoma y no puede mirar. (López, 2005, p.45)

Factores de riesgo

Entre los factores de riesgo que afectan la patología son:

- Edad. La prevalencia de DMAE va aumentar con los años, iniciando después de los 50 años y aumentando cada vez más con el tiempo.
- Tabaco. Fumar aumenta el riesgo de la DMAE seca y húmeda, con riesgos relativos de dos a cuatro en comparación con personas que nunca fumaron.
- Sexo. En diferentes estudios indican que las mujeres son más propensas a padecer la enfermedad. Esto puede ser debido que las mujeres tienen más esperanza de vida que los hombres.
- Raza. Diversos estudios han detallado que la etnia es un factor determinante en la DMAE. Tanto negros como hispanos tienen menor prevalencia de DMAE avanzado, no así la raza blanca que es la de mayor prevalencia.
- Dieta. Esta juega un papel importante en interpretar en la DMAE. Los aportes nutricionales pueden prevenir i frenar la progresión de la DMAE. Según un estudio (Carotenoids in Age-Related Eye Disease Study) donde se puso de manifiesto que modificar el estilo de vida tomando una dieta sana, haciendo ejercicio y no fumando, podría reducir el riesgo de inicio de DMAE un 71%.
- Antecedentes familiares. Se menciona que los pacientes que tienen antecedentes familiares tienen mucho mayor riesgo de padecer la enfermedad, sobre todo aquellos con inicio temprano y enfermedad más grave.

Diagnóstico

La detección temprana de la enfermedad, el correcto diagnóstico y su clasificación, y la rápida instauración del tratamiento, son esenciales. En ambos tipos de DMAE, la sintomatología suele incluir pérdida de la visión central indolora, que se traduce en el campo visual como una estoma central. Determinados estudios afirman que también se altera la percepción de los colores, la percepción del tamaño de los objetos.

Hecha la observación anterior, las pruebas que se realizan para determinar el diagnóstico son:

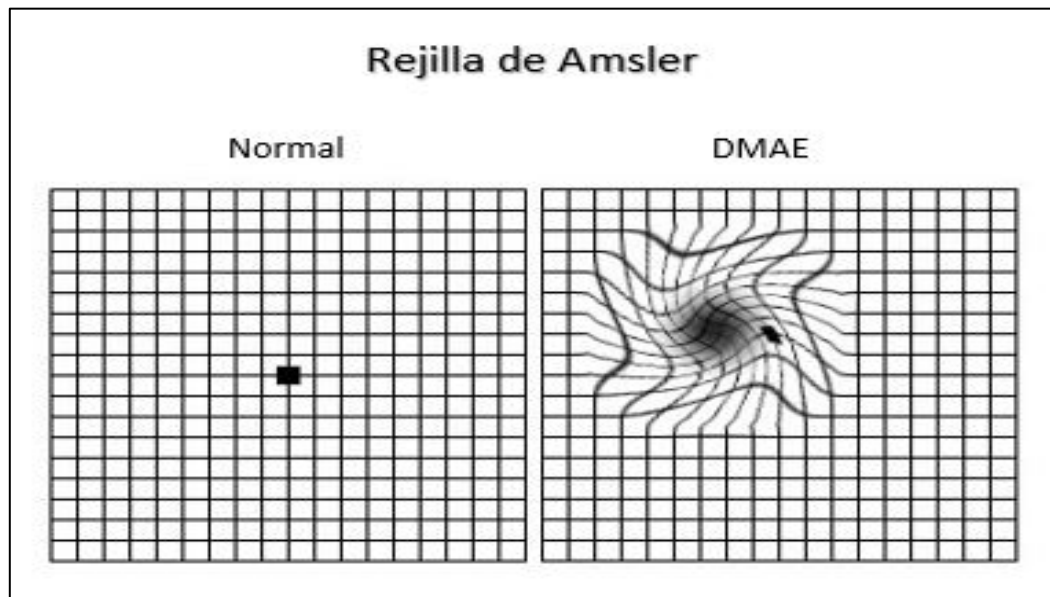
Agudeza visual (AV)

Si bien la enfermedad se manifiesta con una disminución de la AV central, es lenta y progresiva en la DMAE, seca y rápida en la húmeda. Esta patología se presenta generalmente en forma bilateral, aunque puede presentarse primero en un ojo y pasar por desapercibida, en el paciente, ya que este no se daría cuenta de su pérdida visual por que el ojo aún está sano su afectación es menos intensa, se emplea el sistema ETDS que permite detectar cambios mínimos de la agudeza visual de manera escalonada, progresiva y niveles de visión. (Rodríguez, 2014, p.15)

Rejilla de Amsler

Esta prueba es muy útil para valorar la visión central, porque permite detectar cambios en el centro de la retina que de una forma pasarían desapercibidos. No obstante, esta prueba no se considera prueba confirmatoria de la DMAE porque hay otras patologías de la retina que pueden producir metamorfopsias (distorsión de la imagen), como el edema macular diabético o por obstrucción vascular, pero se puede utilizar para la detección precoz y el seguimiento de la DMAE.

Figura 6. Rejilla de Amsler.



Fuente. Rojas, 2012, p.49.

Examen de fondo de ojo

Es una prueba o examen oftalmológico que permite examinar el fondo del ojo específicamente la retina, la mácula, los vasos de la retina y la cabeza del nervio óptico. Esta prueba permitirá encontrar hallazgos como, por ejemplo, en DMAE atrófica, se podrá observar drusas (duras, blandas, calcificadas), dispensación del pigmento atrofía del epitelio pigmentado.

Y en el caso de DMAE neo vascular, hay un desprendimiento del epitelio pigmentario de la retina, desprendimiento exudativo de la retina, hemorragias subretinianas o intraretinianas.

Angiografía con fluoresceína (AGF)

Es una prueba diagnóstica para estudio de la patología retiniana, ya que ayuda a localizar la formación de nuevos vasos sanguíneos. Es clave en el tratamiento de la neovascularización coroidea con terapia fotodinámica o con láser.

Es aconsejable realizar una, como mínimo, en el momento del diagnóstico, ya que sirve como dato pronóstico debido a que las membranas clásicas son más agresivas que las ocultas. Se podría retrasar el tratamiento de una membrana oculta que no presenta signos de actividad y no puede retrasar el tratamiento de una membrana clásica porque el riesgo de progresión y pérdida visual es mucho mayor.

Cartilla de Snellen

Mediante este procedimiento se puede evaluar la visión, más concretamente la agudeza visual y la visión de los colores. Los tipos consisten en tablas que llevan impresas letras, números y figuras en diferentes tamaños, previamente determinados y se catalogan en decimas de visión. Se puede presentar en pantallas retroiluminadas o en proyecciones.

Retinografía

Es una prueba diagnóstica que permite a los oftalmólogos tener una imagen de la retina o del fondo del ojo. La retinografía es una prueba sencilla, útil, segura y muy cómoda para el paciente. Mediante este procedimiento se pueden detectar diferentes patologías que afectan a la retina, como retinopatía diabética, retinopatía hipertensiva, retinopatía pigmentaria y la DMAE.

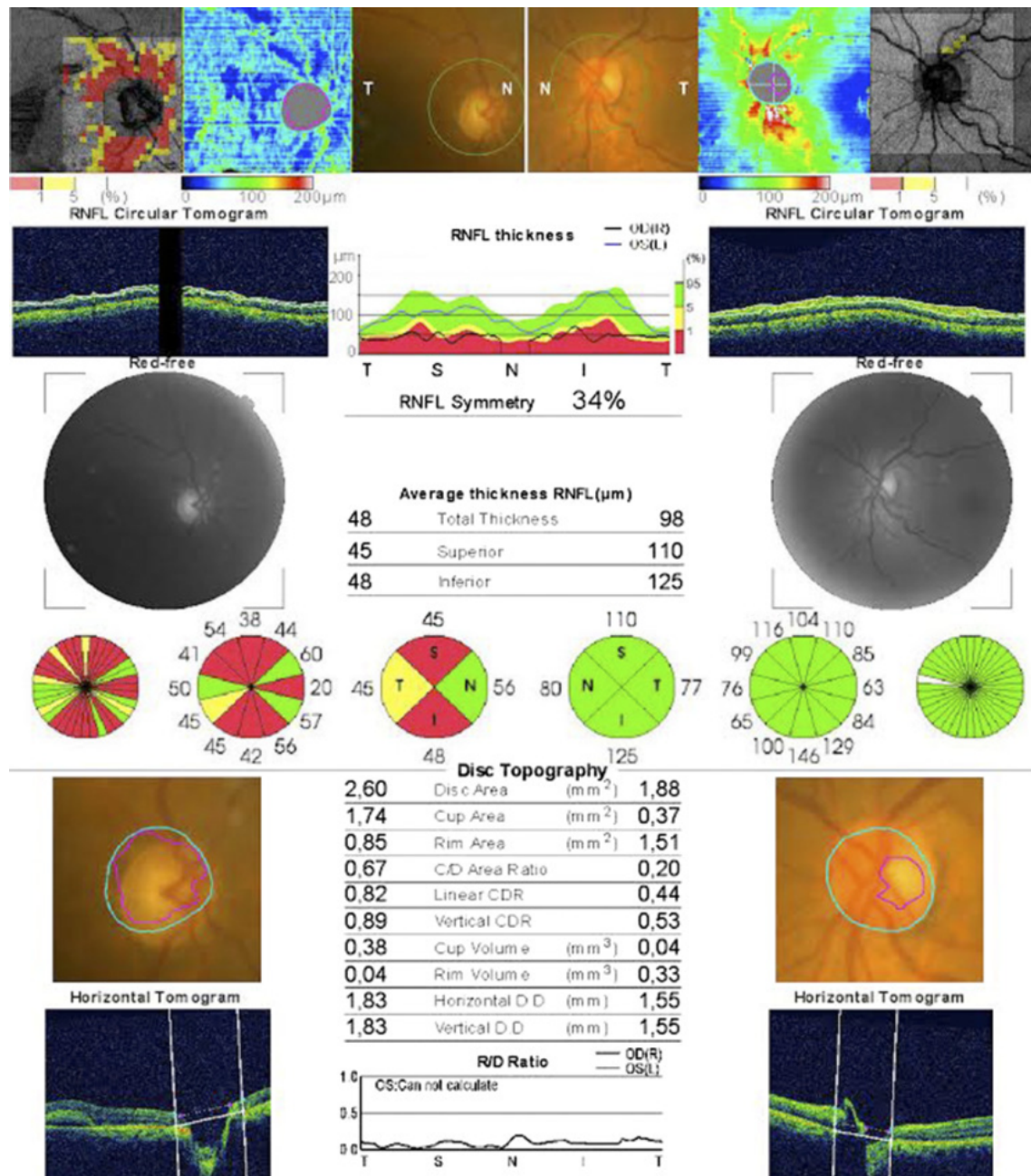
Tomografía de coherencia óptica (OTC)

Esta técnica de valoración importante para el diagnóstico, es una modalidad de imagen no invasiva, rápida y sin contacto que producen imágenes de cortes transversales oculares por medio de la emisión de ondas de luz, sin necesidad de midriáticos. Permite hacer una evaluación del estado de la retina y del epitelio pigmentario.

Aparte de usarse para el diagnóstico en DMAE, identificando alteraciones retinianas y subretinianas como drusas, lesiones asociadas a la neo vascularización coroidea, igualmente puede ayudar a monitorizar la respuesta al tratamiento en la patología.

Al ser una prueba no invasiva, fácil de realizar y con constantes mejoras en su resolución que cada vez la aproximan más a la histología retiniana, la OCT se ha convertido en una técnica imprescindible en el diagnóstico y manejo de la DMAE.

Figura 7. Tomografía de coherencia óptica (OTC)



Fuente: Díaz, et al, 2015. p4.

Tratamiento

DMAE atrófica

En la actualidad, no existe un tratamiento específico que demuestre una eficacia clínica para tanto mejorar o detener la progresión de la DMAE atrófica, pero un estudio de enfermedades oculares relacionadas con la edad del National Eye Institute of Health, encontró que ingerir una combinación de dosis altas de vitaminas antioxidantes y zinc puede reducir el riesgo de progresión de la DMAE seca.

DMAE exudativa

En la forma exudativa se va utilizar inyecciones intraoculares de fármacos denominados antiangiogénicos. Se requiere un número variable de inyecciones dependiendo de cada caso. Estos fármacos evitan la exudación del líquido desde los vasos anormales, sin embargo, no curan la causa que originan la enfermedad (predisposición genética y la edad), por lo que la exudación tiene tendencia a reaparecer.

Fotocoagulación con láser

Se pretende con esta técnica ocluir los vasos de la neo vascularización, aunque puede producir un daño retiniano o un escotoma visual. Asimismo, el riesgo de recidiva esta próximo al 50%. Por tal motivo, es destructiva y poco selectiva.

Terapia fotodinámica

Esta terapia consiste en inyectar por vía intravenosa en el brazo Verteporfina (Visudyne), combinado con estimulación con láser de longitud de onda roja y tiene como finalidad la destrucción selectiva de los neovasos.

Fármacos antiangiogénicos (anti-VEGF)

Son tratamientos que se administran intravítreo de fármacos anti-factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), utilizando inyecciones en forma periódica. Hoy en día, es el tratamiento más eficaz para todos los subtipos de DMAE, independientemente de su localización. Los fármacos disponibles son: Ranibizumab (Lucentis), Bevacizumab (Avastin), Pegabtanib sódico (Macugen) y aflibercept (Eylea).

En diferentes estudios clínicos se ha evidenciado mejorías visuales (no conseguidas con otras terapias), pero existen ciertos inconvenientes con la aplicación de estos medicamentos, como por ejemplo el alto costo y la necesidad de repetidas aplicaciones durante años. Adicionalmente, pueden producirse complicaciones oculares como endoftalmitis, desprendimiento de retina o cataratas por traumatismo con la aguja.

Edema macular diabética

Etiología

El edema macular es el engrosamiento anormal de la mácula relacionado con la acumulación de líquido en una parte de la retina llamada macula, encargada de la habilidad de visión más detallada, como consecuencia de derrames en los vasos sanguíneos. Para que suceda un edema macular diabético (EMD), primero el paciente debe padecer de una retinopatía diabética.

La retinopatía diabética es una enfermedad que daña los vasos sanguíneos de la retina y va produciendo una discapacidad visual. Si no se atiende a tiempo los vasos sanguíneos empiezan a acumular presión en el ojo y van perdiendo líquido, lo que provoca EMD. Usualmente, EMD tiene dos formas:

- EMD focal o local, causada por anomalías en los vasos sanguíneos, caracterizada por la aparición de exudados duros alrededor de grupos de micro aneurismas.

- EMD difuso, originado por el ensanchamiento e inflamación de los capilares de la retina, estos vasos son muy delgados.

Fisiopatología

La alteración histológica encontrada en el EMD es una acumulación de líquido en la capa de Henle y la capa nuclear interna de la retina. Según Andonegui, et al. (2008), el líquido proviene del compartimento intravascular y su flujo, como el resto de los tejidos, esta modulado por el balance entre la presión hidrostática y la presión osmótica. No obstante, en la retina hay otras estructuras que actúan como reguladores de la permeabilidad vascular, como es la barrera hemoretiniana (BHR). Esta barrera está compuesta por dos partes, una formada por el endotelio vascular de la retina y otra más externa, que compone las uniones de las células del epitelio pigmentario de la retina. (p36)

El principal mecanismo que se presenta en la acumulación extracelular de líquido en la retina es una alteración en la permeabilidad de la BHR. La causa de esta situación parece ser una hiperglucemia mantenida provocada 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. (Andonegui, et al., 2008, p.36)

Otro factor implicado en el aumento de producción de VEGF es la hipoxia. Igualmente, el VEGF es una sustancia muy importante en la actividad permeabilizante y actuaria aumentando la permeabilidad de BHR, facilitando la extravasación del líquido intravascular.

De igual forma, los factores sistémicos pueden favorecer el desarrollo del edema macular diabético. La hipertensión va a provocar un aumento en la presión hidrostática de los capilares retinianos.

Manifestaciones clínicas

Una de las causas de pérdida visual en los pacientes diabéticos es el edema macular diabético. Esta alteración determina la aparición de un engrosamiento de la retina en el área de la macula provocado por la extravasación del líquido al espacio extravascular. El engrosamiento de la retina, puede ser detectado en el examen biomicroscópico o por medio de dispositivos de diagnósticos como la OTC.

El engrosamiento de la retina puede asociarse de exudados duros, que están constituidos por material lipídico y proteináceo extravasado de los vasos de la retina y se depositan en las capas externas de la retina o incluso en ocasiones en el espacio subretiniano.

Figura 8. Exudados duros maculares en un paciente con edema macular diabético



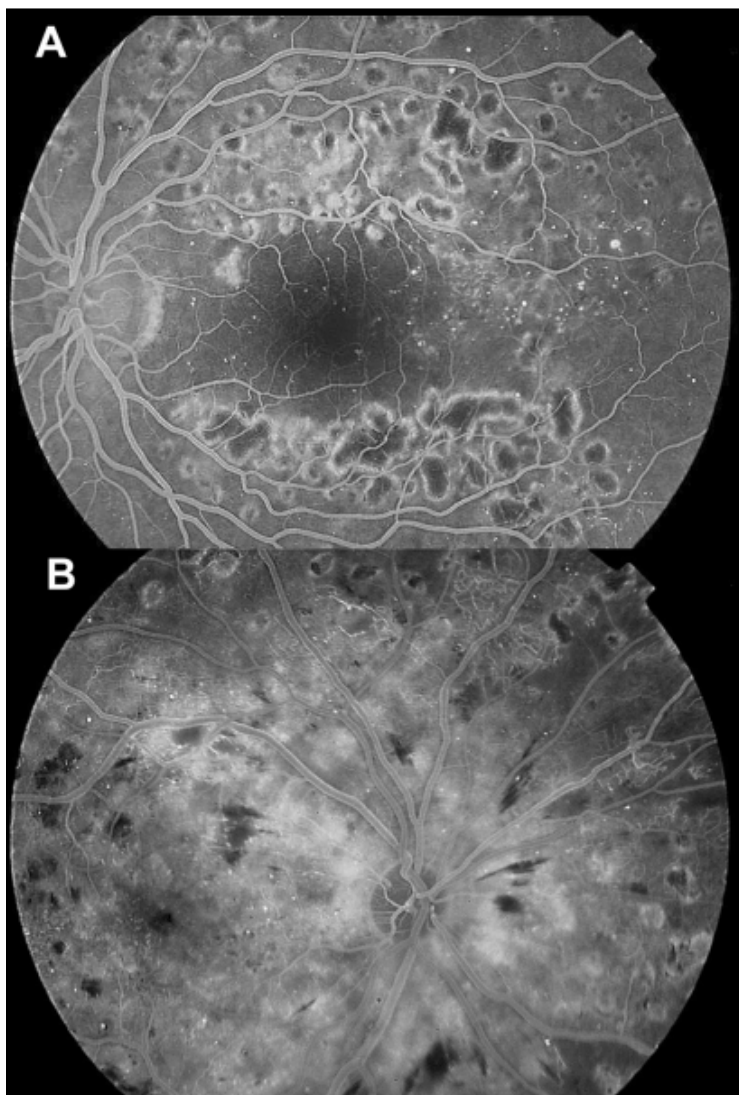
Fuente: Andonegui, et al., 2008, p.37.

La disminución visual central, es una manifestación clínica más relevante en el EMD. Ya que se asocia a una deformación de las imágenes, que aparecen en estudios tempranos de la enfermedad. Es más frecuente en personas de edad avanzada y pacientes con diabetes tipo II.

Clasificación

Como anteriormente se mencionó, el EMD se clasifica en dos, en focal o difuso. En el edema focal se va a caracterizar por la aparición de exudados duros circinados alrededor de grupos de microaneurismas. En cuanto al difuso, no se evidencia la aparición de exudados o de microaneurismas.

Figura 9. Tipos angiográficos de edema macular diabético. **A**: edema macular focal. **B**. Edema difuso.



Fuente: Andonegui, 2008. p.37.

Otra forma más reciente se ha propuesto la clasificación internacional de la retina diabética, propone tres grados de EMD:

- Leve es un engrosamiento de la retina o exudado duro en el polo posterior pero lejos de la mácula.
- Moderado, cercanía del engrosamiento o los exudados al centro de la macula.
- Severo, acá los exudados o el engrosamiento afecta al centro de la mácula.

Factores de riesgo

- Es frecuente el edema en ambos tipos de diabetes mellitus (1y 2) en su forma avanzada de retinopatía.
- Es tipo de retinopatía asociada es más frecuente en la forma más severa.
- Control de glucemia es uno de los factores más importantes para el desarrollo de edema macular, la presencia de niveles elevados de hemoglobina A1c se asocia a una mayor incidencia de edema macular en paciente con DM de tipo 1 como de tipo 2.
- Hipertensión arterial: el control de la presión arterial es tan importante como el de la glucemia para evitar la aparición y posterior progresión del edema macular.
- Niveles elevados de colesterol LDL y lipoproteína A: relacionado con la presencia de exudados duros en la macula, lo cual es un factor de mal pronóstico en el edema macular.

Diagnóstico

Cabe mencionar que un método usado en el diagnóstico es el examen biomicroscópico, pero este método presenta un problema, pues la información que proporciona es exclusivamente cuantitativa y subjetiva. Este método es poco sensible puesto que se necesita grandes variaciones en el grosor de la retina para que pueda ser detectado mediante este examen.

En cuanto a la angiografía con fluoresceína (AGF), su interpretación de los resultados también es subjetiva y aunque es útil para detectar el escape vascular, este no siempre está asociado a engrosamiento de la retina, que es lo que define la presencia o no de edema macular diabético.

La AGF tiene actualmente indicaciones en dos situaciones; la primera es detectar puntos focales de fuga para guiar el tratamiento con láser y la segunda es valorar la presencia de isquemia macular, que es un factor de muy mal pronóstico en lo que la recuperación visual se refiere.

En la actualidad, el método más útil para diagnosticar y clasificar el edema macular diabético es el OTC. Esta prueba realiza unos cortes topográficos que detectan de forma objetiva y con precisión la presencia de líquido en las capas de la retina en donde se puede rastrear la existencia de zonas de engrosamiento retiniano, así mismo, se puede obtener medidas que arrojen datos objetivos para valorar la evolución y la respuesta del tratamiento de estos pacientes.

Tratamiento

Hoy en día, tan solo en control metabólico y la flocoagulación con láser, se ha demostrado en forma concluyente, la eficacia del tratamiento en el EMD mediante estudios prospectivos randomizados. El ETDRS ha demostrado que la fotocoagulación focal con láser era capaz de frenar la pérdida visual en pacientes con esta patología.

El láser, por su parte, lo que hace es destruir foto receptores en la zona macular para disminuir la hipoxia en la zona afectada. El desarrollo de EMD, se debe la hipoxia que provoca un aumento de producción de VEGF. Ahora bien, la utilización del láser pueda que induzca a la proliferación de células endoteliales y de las células del epitelio pigmentario retiniano. De esta forma, las células destruidas con el láser serian reemplazadas por otras de mejor funcionabilidad.

La utilización de triamcinolona, aplicado en una inyección intravítrea, ha despertado interés y ha levantado expectativas en la utilización de EMD. Este fármaco actúa reduciendo temporalmente la permeabilidad de los capilares o disminuyendo la producción de VEGF, pero no actúa sobre la hipoxia.

Uno de los problemas que presenta el uso de triamcinolona es que, aunque a corto plazo se obtienen una desaparición del edema y una mejoría de la visión en gran parte de los pacientes, su eficacia es temporal y a mediano plazo la recidiva del edema es la norma. Cabe mencionar que los pacientes que reciben este tratamiento, desarrollan elevación de la presión intraocular o catarata.

Para mejorar estos resultados, se ha propuesto utilizar en forma conjunta la utilización de triamcinolona, combinarla con fotocoagulación con láser. Utilizando primero la inyección intravítrea de triamcinolona y unas semanas después, realizar una fotocoagulación en la rejilla en la zona de la macular. Esto permitiría aplicar el láser en forma más precisa y aplicarla en una retina menos gruesa. Esto aumentaría la eficacia del láser y prolonga el efecto de la triamcinolona.

En cuanto a las inyecciones de sustancias antiangiogénicas, utilizadas recientemente, tanto el ranibizumab como pegaptanib consiguen a corto plazo la desaparición del edema y no presentan tantos efectos secundarios como si se presentan con la triamcinolona intravítrea.

Fármacos utilizados en edema macular diabético

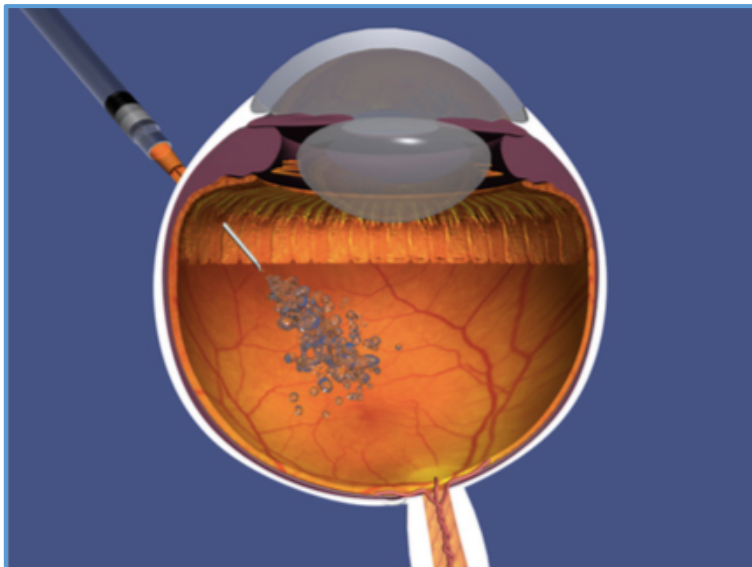
Triamcinolona

En la actualidad, es el corticoide más usado por vía intravítrea, el mecanismo de acción de los corticoide a nivel ocular a parte de su efecto antiinflamatorio al inhibir la producción de ácido araquidónico, consiste en disminuir la permeabilidad y estabilizar la barrera hematorretiniana (BHR). La triamcinolona reduce la permeabilidad de la BHR al disminuir la producción de prostaglandinas y del factor de crecimiento endotelial (VEFG) y restaura la expresión de las proteínas ocludina y zónula ocludens-1 en las uniones estrechas de las células endoteliales. (Cabrera, 2006, p.2)

Vía Intravítrea

Es una técnica mínimamente invasiva cada vez más utilizada para el tratamiento de distintas patologías oftalmológicas. Consiste en la aplicación de diversos agentes farmacológicos directamente al ojo a través de la esclera y hacia la región situada posterior al cristalino, llamada cavidad vítrea. El método se realiza, en el segmento posterior del ojo, en el lugar donde se pueda penetrar sin dañar las estructuras oculares.

Técnica intravítrea



Fuente: Informes de evaluación de tecnologías sanitarias 2017, p.19

Esta técnica es un apoyo en la administración del tratamiento oftalmología en procesos como la endoftalmitis, la retinitis vírica, la degeneración macular asociada a la edad, el edema macular quístico y diabético, así como en uveítis, oclusiones de la vena central retiniana (OVCR), neovascularización coroidea (NVC) secundaria a miopía u otras patologías y desprendimiento de retina.

Otras patologías que utilizan la vía intravítrea

Como anteriormente se mencionó, es importante la utilización de la técnica intravítrea como un procedimiento de fácil acceso para la aplicación de fármacos, se utilizan en DMAE, EMD y también se emplea en:

Endoftalmitis

La endoftalmitis es una afectación inflamatoria del ojo, que se supone debida a un proceso infeccioso por bacterias, hongos o, en ocasiones aisladas, parásitos que penetran el ojo durante el periodo preoperatorio. También podría deberse a fuentes endógenas en las cuales la septicemia afecta al interior del ojo por objetos o materia orgánica. (Barry, et al, 2013, p.1)

Uveítis

Es una inflamación de la capa media del ojo, es decir al iris, al cuerpo ciliar y la coroides. La uveítis es usada para describir una inflamación intraocular que afecte la retina y sus vasos. Se menciona que se presenta en 54 por cada 100 000 personas por año, con una incidencia mayor en personas mayores a 65 años, predominantemente en hombre.

Hay tres tipos de uveítis y va a depender de la zona afectada. Cerca de la parte frontal del ojo se llama uveítis anterior; esta se inicia repentinamente y los síntomas pueden durar hasta 8 semanas. En la uveítis intermedia, los síntomas pueden persistir unas pocas semanas

o varios años. Por su parte, en la uveítis posterior, los síntomas pueden desarrollarse gradualmente y prolongarse muchos años. (American Academy of Ophthalmology)

Oclusión de la vena central de la retina

La oclusión de la vena central de la retina (OVCR) se define como un desorden vascular retiniano con complicaciones potenciales que pueden conducir a la ceguera. Después de la retinopatía diabética, la enfermedad de OVCR es probablemente la causa más común de desórdenes vasculares. Presenta un signo muy propio de la afectación y es la aparición de un edema del nervio óptico y de la retina, dilatación y tortuosidad venosa asociada a la presencia de hemorragias retinianas radiales al nervio óptico que se extiende hacia la periferia en todos los cuadrantes, hacen fácil su diagnóstico. (Rodríguez, et al, 2003, p.81)

Neovascularización coroidea

Son nuevos vasos sanguíneos que crecen por debajo de la retina y alteran la visión. Estos vasos sanguíneos crean en una zona llamada coroides, entre la retina y la esclerótica (parte blanca del ojo). La función de la coroides es suministrar oxígeno y nutrientes al ojo. Ahora bien, la neovascularización coroidea va a ocurrir cuando nuevos vasos sanguíneos comienzan a crecer en la coroides y van rompiendo la pared entre la coroides y la retina. (American Academy of Ophthalmology)

Desprendimiento de la retina

El desgarramiento, por lo general, sucede cuando el vítreo se separa de la retina son causar problemas. Ahora bien, a veces la vítrea tira con mucha fuerza y rompe la retina en uno o más lugares. El líquido puede pasar a través de un desgarrado de la retina, levantándola de la parte posterior del ojo. Un desprendimiento de la retina ocurre cuando esta se separa de la parte posterior del ojo, la visión se vuelve borrosa y casi siempre causa ceguera. (American Academy of Ophthalmology)

Beneficios y riesgos de la vía intravítrea

Esta vía se considera muy segura cuando se siguen las pautas, protocolos o directrices establecidos, una de las ventajas es la capacidad para maximizar los niveles intraoculares de los medicamentos y evitar las toxicidades que se pudiesen presentar con el tratamiento sistémico.

Sin embargo, a pesar de que los beneficios superan a los riesgos, se debe tener presente la debida atención a estos, en especial cuando se implica múltiples inyecciones. Los efectos adversos más comunes son las molestias o el dolor en el lugar de la inyección, la hemorragia subconjuntival y la elevación temporal de la presión intraocular.

Como anteriormente se comentó, la complicación más importante en esta vía es la endoftalmitis, que puede provocar una pérdida de visión. Su incidencia después de la aplicación es difícil de evaluar debido a pocos estudios, según McCannel et al, (2010) está entre 0.019% y 0,54 %.

Fármacos anti-VEGFS

Los fármacos anti-VEGF van afectar directamente al receptor de señalización, evitando de esta manera la migración, duplicación o permeabilización endotelial. El uso de fármacos anti-VEGF en el tratamiento de enfermedades neovasculares de la retina han demostrado un eficacia superior en comparación a las terapias convencionales, todos los fármacos anti-VEGF pueden presentar riesgos teóricos de aumento de presión intraocular y episodios tromboembólicos arteriales sistémicos, aunque los resultados de los ensayos clínicos que estudian estos riesgos no son concluyentes. (Arellano, et al, 2017, p.33)

Bevacizumab (Avastin)

En los Estados Unidos, el uso de bevacizumab fue aprobado en el 2004, y en 2005 fue admitido por la Agencia Europea de Medicamentos. Su buena tolerancia indica tiene actividad positiva en el tratamiento de cáncer de células renales, cáncer de páncreas y cáncer

de mama metastásico. En recientes estudios hablan del aumento de la expresión de VEGF es significativo, como en el cáncer de próstata y el cáncer de ovario.

Ahora bien, el uso de bevacizumab se considera su uso como off-label, significa que el fármaco se puede administrarse en un marco de seguridad apoyado de evidencia científica, es en aquellos casos en los que la literatura aporta estudios de un efecto terapéutico de un fármacos sobre una indicación para la cual no está aprobado, o puede ser una prescripción de menor soporte científico. En estos casos, la prescripción off-label continuamente debe fundamentarse. (Barral, et al, 2014, p.2)

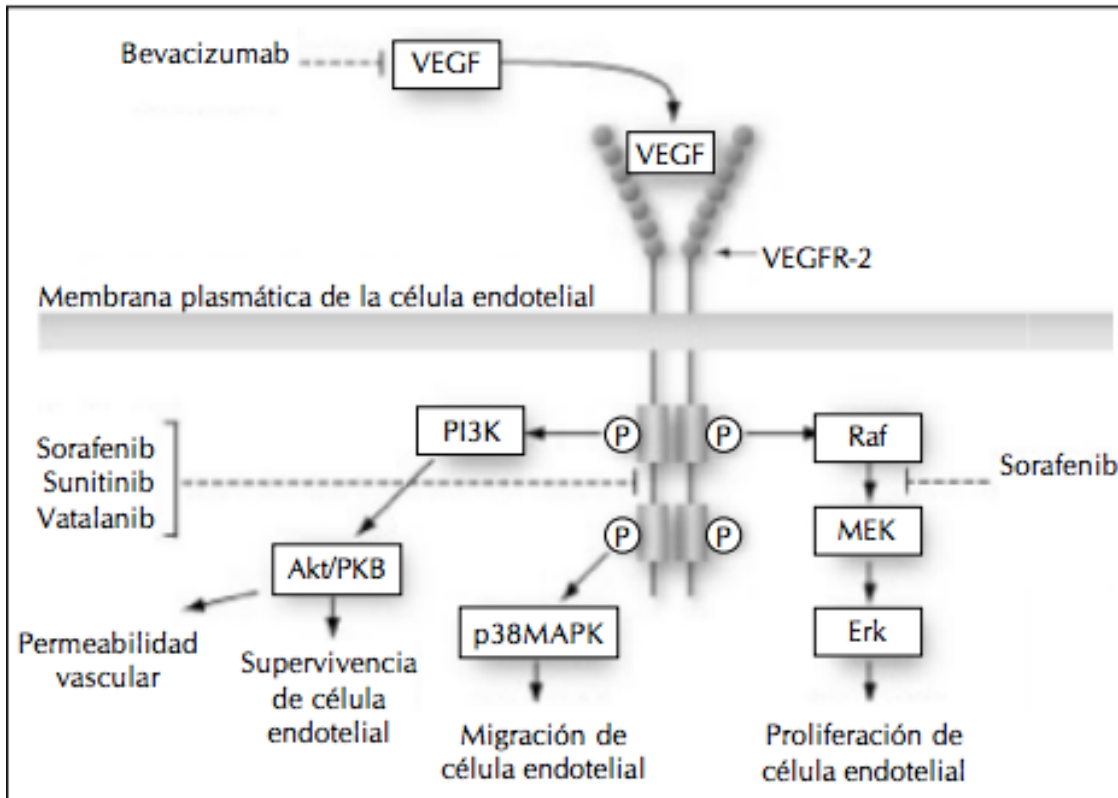
La prescripción Off-label busca un efecto terapéutico provechoso pero no está exento de inconvenientes importantes como el riesgo de efectos secundarios y toxicidad no documentados. Asimismo, se debe considerar que en ocasiones la falta de una evidencia científica que apoye dicha prescripción provoca una responsabilidad añadida que recae en el médico prescriptor. (p.2)

Según Montes, et al., en su artículo menciona que existe una cantidad importante de estudios de bevacizumab que describen enfermedades de degeneración macular, esto debido a que VEGF fue descubierto por primera vez como mediador fundamental del angiogénesis en retina patológica y la terapia anti-VEGF efectiva para la DM húmeda, siendo esta una de las causas de ceguera en ancianos. (2013, p.74)

Mecanismo de acción

Es un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado que va encaminado a actuar contra el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) humano, factor clave de la vasculogénesis y la angiogénesis, inhibiendo así la unión de éste a sus receptores Flt-1 (VEGFR-1) y KDR (VEGFR-2), situados en la superficie de las células endoteliales. Esta neutralización de la actividad biológica del VEGF produce una regresión de la vascularización de los tumores, normaliza la vasculatura residual del tumor e inhibe la neovascularización tumoral, inhibiendo así el crecimiento del tumor. (Montes, et al., 2013, p.73)

Figura 10. Mecanismo de acción de bevacizumab.



Fuente: Montes, 2013, p.76

Precauciones

- Elevación transitoria de la presión intraocular tras la inyección. Se debe dar seguimiento de la presión intraocular y de la perfusión de la cabeza del nervio óptico.
- Reacciones anafilácticas, incluyendo angioedema, en las horas posteriores a la inyección.
- Visión borrosa transitoria tras la inyección afectando a la capacidad de conducir o a la utilización de maquinaria.
- No debe usarse de forma concomitante con otros anti-VEGF.

Advertencias

Se debe tomar en cuenta las siguientes situaciones en las que hay que valorar al paciente y enviar a un especialista para que valore si suspende o aplaza el tratamiento antiVEGF. (Benlloch, 2017)

- Si el paciente no está mejorando parámetros visuales ni anatómicos.
- Disminución de AVMC (Agudeza Visual Mejor Corregida) de ≥ 30 letras comparada con la última evaluación.
- Pacientes con presiones intraoculares ≥ 30 mmHg.
- Hemorragia subretiniana con afectación foveal, o si el tamaño es $\geq 50\%$ de área total de la lesión.
- Cirugía intraocular 28 días antes o después de la administración.
- En casos de desprendimiento de retina regmatógeno o agujeros maculares.

Interacciones

- No se han observado interacciones clínicamente relevantes en la farmacocinética de Bevacizumab con la administración concomitante de quimioterapia.
- No se han establecido la seguridad y la eficacia de la administración concomitante de radioterapia y Bevacizumab.

Pegaptanib (Macugen)

Pegaptanib es el primer fármaco utilizado en el tratamiento antiangiogénico que detiene la DMAE. Es el primer medicamento que se utilizó para inhibir selectivamente la actividad del factor de crecimiento del endotelio vascular.

Mecanismo de acción

Inhibe la actividad de VEGF165, una proteína que actúa como inductor de la neovascularización coroidea, el único proceso de la enfermedad común a todos los tipos de DMAE húmeda. Debido a esta unión, el fármaco reduce el exudado y el crecimiento de los vasos sanguíneos, lo cual va a limitar la progresión de la enfermedad.

Advertencias y precauciones

- Incremento de la presión intraocular tal y como se puede esperar de la administración de inyecciones intravítreas, se pueden observar aumentos transitorios en la presión intraocular. Por lo tanto, se debe verificar la perfusión de la cabeza del nervio óptico, debiéndose monitorizar el aumento de la presión intraocular adecuadamente después de cada inyección. En un estudio observacional post-comercialización también se ha notificado un pequeño riesgo de que se produzca un aumento lento y sostenido de la presión intraocular.
- Hemorragias intravítreas: Tras la administración de las inyecciones de pegaptanib, se pueden producir hemorragias intravítreas tanto de forma inmediata (el día de la inyección) como con posterioridad.
- Reacciones de hipersensibilidad Durante la etapa post-comercialización se han observado casos de anafilaxia, incluyendo angioedema, en las horas siguientes al procedimiento de administración intravítrea con pegaptanib. En ninguno de estos casos se ha establecido una relación directa con Macugen, con otros tratamientos administrados como parte del procedimiento de preparación de la inyección, o con otros factores.

Interacción con otros medicamentos

No se han realizado estudios de interacción de Macugen con otros medicamentos. Pegaptanib se metaboliza mediante nucleasas, por lo que no son previsibles interacciones farmacológicas mediadas por el citocromo P450.

En dos ensayos clínicos exploratorios realizados en pacientes que recibieron Macugen solo o en combinación con Terapia Fotodinámica (TFD) no se observó ninguna diferencia significativa en la farmacocinética plasmática de pegaptanib.

Ranibizumab (Lucentis)

Es un fragmento de anticuerpo (Fab) humanizado que se une a todas las formas activas de VEGF. Se administra mensualmente es eficaz y seguro en todas las lesiones angiográficas. Fue autorizado por la FDA en 2006 y por la EMEA en 2007, la dosis aprobada de este fármaco para la administración intravítrea es de 0,5 mL.

Mecanismo de acción

Ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal recombinante humanizado dirigido contra el factor de crecimiento endotelial vascular A (VEGF-A) humano. Se une con alta afinidad a las isoformas del VEGFA (p. ej. VEGF110, VEGF121 y VEGF165), impidiendo, por tanto, la unión del VEGF-A a sus receptores VEGFR-1 y VEGFR-2. La unión del VEGF-A a sus receptores conduce a la proliferación de las células endoteliales y la neovascularización, así como a la exudación vascular, todo lo cual se cree que contribuye a la progresión de la forma neovascular de la degeneración macular asociada a la edad.

Advertencias y precauciones

Se han observado aumentos de presión intraocular en los 60 minutos siguientes a la inyección. Tras el tratamiento puede aparecer endoftalmitis, inflamación intraocular, desprendimiento de retina, desgarro retiniano y catarata traumática. Discontinuar tratamiento

en pacientes con desprendimiento de retina o agujeros maculares en estadios 3 o 4. No administrar de forma concurrente con otros agentes anti-VEGF (sistémicos u oculares). No se recomienda en niños y adolescentes. Utilizar método anticonceptivo eficaz.

Interacciones

No se han realizado estudios de interacciones formales.

Aflibercept

Mecanismo de acción

Proteína de fusión recombinante. Actúa como un receptor anzuelo soluble que se une al VEGF-A (factor de crecimiento endotelial vascular-A) y al PlGF (factor de crecimiento placentario) con mayor afinidad que sus receptores naturales, por lo que es capaz de inhibir la unión y activación de estos receptores habituales para el VEGF.

Advertencias y precauciones

Endoftalmitis inflamación intraocular, desprendimiento retiniano regmatógeno, desgarro retiniano y catarata traumática; glaucoma mal controlado (no utilizar cuando PIO sea ≥ 30 mmHg).

En caso de ruptura retiniana, aplazar tratamiento y no reanudar hasta que se haya reparado. En caso de cirugía intraocular realizada aplazar la dosis en los 28 días previos o posteriores.

Se ha observado aumento de la presión intraocular en los 60 minutos siguientes de la inyección intravítrea. Es necesario tener precaución en los pacientes con glaucoma mal controlado.

Interacciones

No se han realizado estudios de interacciones.

Tabla 1. Comparación entre los diferentes anti-VEGF

Principio activo	Bevacizumab	Pegaptanib	Ranibizumab	Aflibercept
Nombre comercial	Avastin	Macugen	Lucentis	Eylea
Indicación terapéutica	Tratamiento del cáncer y DMAE	DMAE neovascular	DMAE, edema maculares y neo vascularización coroidea miópica	DMAE, edemas maculares y neo vascularización coroidea miópica.
Mecanismo de acción	Se une a VEGF. Regresión de la neo vascularización, disminución del espesor central foveal y mejora AVMC.	Dirigido específicamente a la isoforma VEGF-A165. Reduce la neo vascularización, el tamaño del exudado y el crecimiento de la lesión	Se une a VEGF-A	Se une a VEGF-A, B y PIGF. Reduce el grosor de la retina y el tamaño de la lesión.
Posología	1.25 mg cada 4 semanas	0.3 mg cada 6 semanas	0.5 mg cada 4 semanas	2 mg cada 8 semanas
Vía de administración	Inyección intravítrea	Inyección intravítrea	Inyección intravítrea	Inyección intravítrea

Observaciones	No está preparada para la administración intravítrea	Si no hay beneficio al cabo de 12 semanas, suspender el tratamiento	Hasta el momento, el más utilizado y el más eficaz.	Las 3 primeras dosis son cada 4 semanas.
----------------------	--	---	---	--

Fuente: Bemlloch, 2017, p.4.

Páncreas

El páncreas es una glándula digestiva accesoria alargada que se sitúa retroperitonealmente, cubriendo y cruzando de forma transversal de las vértebras L1 y L2 en la pared posterior del abdomen. Se halla posterior al estómago, entre el duodeno a la derecha y el bazo a la izquierda.

El páncreas exocrino va a producir encimas para la digestión de carbohidratos, proteínas y grasas. Por otro lado, el páncreas endocrino está formado por islotes de Langershans que predominan en la cola del páncreas; contienen varios tipos de células siendo tres las principales: alfa (secreta glucagón), beta (secretan insulina), delta (secreta somatostatina) y las células F (inhibe las secreciones exocrinas); luego las hormonas se vierten directamente a la sangre. (Segarra, 2006, p.91)

Estos islotes secretan por lo menos cuatro polipéptidos con actividad reguladora y los seres humanos tienen mínimo cuatro tipos de célula que son:

1. Células Alfa (α): sintetizan la hormona glucagón, que incrementa las concentraciones de glucosa en la sangre y acelera la degradación de glucógeno y la liberación de glucosa por el hígado y tiene una función catabólica.

2. Células beta (β): esta se encarga de sintetizar la hormona insulina, que reduce la glucemia e incrementa la captación y la utilización de glucosa, ácidos grasos y aminoácidos por la mayoría de las células del organismo. Tiene función anabólica.
3. Células delta (δ): van a sintetizar la hormona somatostatina, que inhibe la producción y secreción de glucagón e insulina, a su vez, va a retardar la absorción de los alimentos y la secreción enzimática en todo el tubo digestivo
4. Células F: estas células van a sintetizar el polipéptido pancreático que inhibe las contracciones vesiculares y regula la producción de algunas enzimas pancreáticas.

Figura 11. Forma esquemática los mecanismos que permiten regular la concentración de glucosa en la sangre.



Fuente: Propia 2018.

Para Lieberman (2013), hay ciertos conceptos importantes que están relacionados con la glucosa y el metabolismo del glucógeno que continuación se describen:

- Gluconeogénesis: es un proceso mediante el cual la glucosa se sintetiza desde precursores no carbohidratos (como el glicerol y aminoácidos, principalmente alanina).
- Glucogénesis: síntesis de glucógeno mediante la polimerización de la glucosa. (p.562-570)
- Glicólisis: es una de las principales vías para generar ATP en las células y ocurren en todos los tipos de células. Proviene de la división de la glucosa en dos moléculas de ácido pirúvico en preparación para la fermentación anaeróbica o respiración celular. (p.397)
- Glucogenólisis: hidrólisis de glucógeno para liberar glucosa libre o glucosa 1-fosfato. (p.515)

La insulina y el glucagón tienen función anabólica y catabólica respectivamente, al presentar una acción recíproca se secretan en muchas circunstancias. Cuando la insulina no es suficiente, la glucosa se acumula en el cuerpo, específicamente en la sangre, dando lugar a toda una serie de complicaciones que a largo plazo pueden producir daños en el cuerpo y pueden disminuir significativamente la calidad de vida de las personas. A esa elevación de glucosa en la sangre se le conoce como diabetes; por otra parte, cabe mencionar la producción excesiva de glucagón y somatostatina origina hiperglucemia. (Barret et., 2010, pp.315-316)

Diabetes

Según Mediavilla, et al, (2015), la diabetes mellitus (DM) es un grupo de trastornos metabólicos caracterizados por la hiperglucemia debida a defectos en la secreción o acción de la insulina. También, existen procesos fisiopatogénicos involucrados en su aparición

que varían desde la destrucción auto inmunitario de las células β del páncreas hasta alteraciones que conducen a la resistencia a la acción de la insulina. (p.2)

La Organización Mundial de la Salud (OMS), define a la DM como una enfermedad crónica que aparece cuando el páncreas no produce insulina suficiente en el momento que el organismo no puede utilizar con eficiencia la insulina que produce. La diabetes es un importante problema de salud pública y una de las cuatro enfermedades no transmisibles (ENT). En las últimas décadas han aumentado sin pausa el número de casos y la prevalencia de la enfermedad. (2016, p. 2)

La diabetes se puede dar principalmente, por un aumento en la cantidad de glucosa que entra a la sangre que se produce cuando se ingiere alimentos, inmediatamente se envía una señal al páncreas para que se secrete insulina y esta evita que lo niveles de glucosa suban demasiado y se vaya disminuyendo gradualmente. (Herrera, 2011, p. 20)

Clasificación

En la actualidad, la Asociación Americana de Diabetes (ADA) expone una clasificación basada en el aspecto etiológico y de características fisiopatológicas de la enfermedad.

Diabetes Mellitus tipo I

Generalmente, se les diagnostica DM 1 a niños y adulto jóvenes. Anteriormente, se conocía como diabetes juvenil. Esta afecta al 5-10% de la población diabética; se caracteriza por una destrucción de las células β del páncreas, que da lugar a un déficit absoluto de insulina. Esta destrucción suele deberse a un mecanismo autoinmune, aun cuando en un reducido número de casos no existe evidencia de autoinmunidad ni de otra causa conocida que destruya a las células. (p.2)

Diabetes Mellitus tipo 2

La DM2 es el tipo más común de diabetes; supone el 85-95% de los casos de DM y se caracteriza por una Resistencia a la insulina combinada con un déficit progresivo de producción de esta o las células no hacen uso de la insulina. (p.2)

Otros tipos específicos de Diabetes Mellitus

Existen otros tipos específicos de DM, pueden deberse a enfermedades del páncreas, genéticas o por exposición a fármacos, otro tipo de diabetes es la gestacional, esta se manifiesta durante el embarazo.

Defectos genéricos en la acción de la insulina

Se encuentran casos inusuales de DM resultantes de alteración genética en la acción de la insulina. En cuanto a las alteraciones metabólicas asociadas con las mutaciones en los receptores de la insulina producen diversos grados de hiperglucemia. (p.2)

Enfermedades del páncreas exocrino

En casos inusuales de diabetes resultantes de alteraciones genéticas en la acción de la insulina. Estas alteraciones metabólicas se asocian con mutaciones en los receptores de la insulina y producen diversos grados de hiperglucemia.

Diabetes inducida por drogas o químicos

Algunas drogas pueden alterar la secreción de insulina, no causan diabetes en sí mismas, sino más bien la precipitan en individuos con resistencia a la insulina. Entre los fármacos se tienen los glucocorticoides y el ácido nítrico.

Diabetes gestacional

Se define como intolerancia a la glucosa que se reconoce por primera vez durante el embarazo y se ha postulado como una variante de DM tipo 2. Se manifiesta por una alteración

en el metabolismo de carbohidratos por medio de una hiperglucemia. (Huidoro, et al., 2004, p.932)

Fisiopatología

La diabetes tipo 1, también conocida como insulino dependiente, inicia comúnmente desde la infancia y se considera una enfermedad inflamatoria crónica causada por la destrucción específica de las células β en los islotes de Langerhans del páncreas. Estas células tienen una función primordial la secreción de insulina en respuesta al incremento en la glucemia. Existen distintas causas por las cuales pueden ocurrir la destrucción de los islotes: por virus, agentes químicos, autoinmunidad cruzada o incluso una predisposición genética. (Cervantes, et al., 2013, p.101)

La diabetes tipo 2 se asocia con una falta de adaptación al incremento en la demanda de insulina, además de una pérdida de la masa celular por la glucotoxicidad. Sin embargo, el receptor a insulina representa alteraciones en su función. Cuando la insulina se une a su receptor en las células del músculo, inicia las vías de señalización complejas que permiten la translocación del transportador GLUT4 localizado en vesículas hacia la membrana plasmática para llevar a cabo su función de transportar la glucosa de la sangre al interior de la célula. (Cervantes, et al., 2013, p.101)

Tabla 2. Cuadro de diferencias entre DM tipo 1 y DM tipo 2

Diabetes tipo 1	Diabetes tipo 2
El cuerpo no produce nada de insulina	Producción de insulina insuficiente
Requiere un control de la dieta. Se debe ajustar la dosis de insulina a la cantidad de alimentos que se planean ingerir.	Requiere administración de antidiabéticos orales en caso de que no responda al plan de dieta y ejercicio.
Provocada por un ataque del propio sistema inmunitario	Muy relacionada con la obesidad, el sedentarismo y factores genéticos

No existe cura	No existe cura, pero algunos casos con el tratamiento adecuado puede remitir
No se puede prevenir	En ocasiones se puede prevenir y retrasar su aparición con una dieta sana y la práctica de ejercicio físico

Fuente: propia, 2018.

Manifestaciones clínicas

Los pacientes manifiestan síntomas como poliuria, que es un aumento de emisión de orina, hay un incremento en la necesidad por comer, conocida como polifagia, también experimentan un incremento de la sed (polidipsia), también hay pérdida de peso sin razón aparente. Conjuntamente, se presenta fatiga, cansancio, cambios en la agudeza visual y con menor frecuencia vaginitis, en las mujeres, y balanitis en hombres, también los pacientes pueden presentar hormigueo o adormecimiento en manos y pies, presencia de úlceras o heridas de cicatrización lenta y mal aliento. (Camejo, et al. 2017, pp.4-5)

Tabla 3. Síntomas de DM tipo 1 y DM tipo 2.

Diabetes tipo 1	Diabetes tipo 2
Constante necesidad de orinar	Infecciones frecuentes
Sed inusual	Visión borrosa
Hambre extrema	Cortes/moretones que tardan en sanar
Pérdida inusual de peso	Hormigueo o entumecimiento en las mano o los pies
Fatiga e irritabilidad extremas	Infecciones recurrentes de la piel, encías o vejiga.

Fuente: propia 2018.

Factores de riesgo

No modifiable

- Edad. La prevalencia de DM2 aumenta a partir de la mediana edad, y es mayor en pacientes de la tercera edad. (Martínez, 2015, p.16)
- Raza/etnia. El riesgo de desarrollar DM2 es menor en individuos de raza caucásica que en hispanos, asiáticos, negros y grupos nativos americanos (indios, hawaianos, etc.), que además presentan una evolución más rápida a diabetes mellitus. (Martínez, 2015, p.16)
- Antecedentes de DM2 en un familiar de primer grado. Los individuos con padre o madre con DM2 tienen entre dos y tres veces mayor riesgo de desarrollar la enfermedad. (Martínez, 2015, p.16)
- Antecedentes de DM gestacional las mujeres que hayan padecido durante el embarazo Dm gestacional tiene alrededor de 7,5 veces mayor riesgo de padecer DM.
- Síndrome de ovario poliquístico. Este síndrome se ha asociado a alteraciones en la regulación de la glucosa en diferentes poblaciones; en Estados Unidos hasta un 40% de las mujeres con síndrome de ovario poliquístico tiene alterada su regulación de la glucosa a los 40 años.

Modificable

- **Obesidad.** Esta condición aumenta el riesgo de intolerancia a la glucosa y DM2 en todas las edades. Actúan induciendo resistencia a la insulina. más del 80 % de los casos de DM2 se pueden atribuir a la obesidad y su reversión también disminuye el riesgo y mejora el control glucémico en pacientes con DM establecida.
- **Sedentarismo.** Un estilo de vida sedentaria reduce el gasto de energía y promueve el aumento de peso, lo que eleva el riesgo de DM². Entre las conductas sedentarias, ver televisión mucho tiempo se asocia con el desarrollo de obesidad. La actividad física moderada reduce la incidencia de nuevos casos de DM. (Martínez, 2015, p.16)
- **Tabaquismo.** El consumo de tabaco se asocia a un mayor riesgo de DM2 dependiente dosis (cuantos más cigarrillos, mayor riesgo). Dejar de fumar puede reducir el riesgo de DM.
- **Patrones dietéticos.** Una dieta caracterizada por un alto consumo de carnes rojas o precocinadas, productos lácteos altos en grasa, refrescos azucarados, dulces se asocian con un mayor riesgo de DM2 independientemente del IMC.
- **En cuanto la diabetes mellitus inducida por fármacos,** los antipsicóticos atípicos como la clozapina se asocia a un mayor riesgo de desarrollar diabetes. Entre los fármacos del área cardiovascular, la combinación con beta bloqueadores y diuréticos tiazidicos también se asocia al desarrollo de la enfermedad. (Martínez, 2015, p.16)

Diagnóstico

La detección y diagnóstico precoz va a permitir identificar una situación de riesgo en las personas, de este modo, solo se pueden poner en funcionamiento medidas preventivas, principalmente en el estilo de vida.

Cabe mencionar que la Asociación Americana de Diabetes (ADA) y la Organización Mundial de la Salud, han establecido criterios para el diagnóstico. Por ejemplo:

- Hemoglobina glucosilada $\geq 6,5 \%$
- Glucosa plasmática en ayunas: Se diagnóstica diabetes cuando, glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dl. Esta prueba se realiza generalmente en horas de la mañana, en ayunas.
- Prueba de tolerancia a la glucosa oral: Se diagnóstica diabetes cuando, glucosa en la sangre a las 2 horas ≥ 200 mg/dl., se toma una muestra dos horas antes y dos horas después de tomar una bebida dulce.
- Prueba aleatoria de glucosa plasmática: si la glucosa es ≥ 200 mg/dl., se realiza prueba en cualquier momento del día.

Tabla 4. Criterios de diagnóstico para diabetes y prediabetes.

Criterio	Prediabetes	Diabetes
Glucosa plasmática en ayunas	100-125 mg/dl.	Mayor o igual a 126 mg/dl.
HbA 1c (hemoglobina Glucosilada)	5.7-6.4%	Mayor a 6.5%
Prueba de tolerancia a la glucosa oral	140-199 mg/dl.	Mayor o igual a 200 mg/dl.

Fuente: propia, 2018.

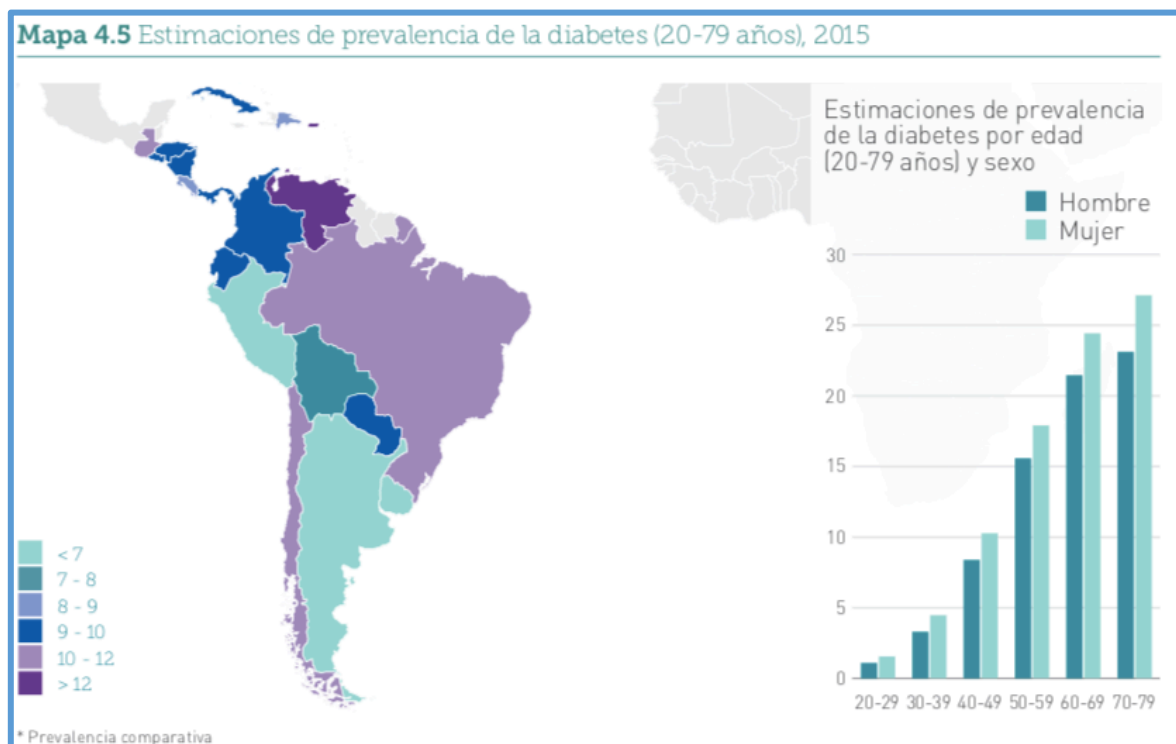
Incidencia y prevalencia

La diabetes es considerada una de las mayores emergencias de salud mundial de este siglo. En un informe de la Federación internacional de Diabetes publicado en abril del 2015, cada año más personas viven con esta condición, que van a desencadenar complicaciones a lo largo de la vida. Esta organización menciona que 415 millones de personas en el mundo actualmente tiene diabetes, esto implica 1 de cada 11 adultos tiene diabetes, y si continua esta tendencia en el 2040 unos 642 millones de personas tendrán esta patología.

Cribado de diabetes en pacientes asintomáticos

- Debe realizarse en sujetos asintomáticos de cualquier edad, con un índice de masa corporal (IMC) ≥ 25 Kg/m² y con uno o más factores de riesgo asociados para el desarrollo de DM. En personas son estos factores de riesgo, se comenzará el cribado a los 45 años.
- Si el test es normal, se repetirá al menos cada tres años.
- Para el cribado de DM, son apropiados cualquiera de las tres determinaciones: HbA1c, glucemia en ayunas o glucemia a las dos horas del test de sobrecarga oral con 75g de glucosa.
- Si se detecta prediabetes, hay que valorar y tratar, si fuera necesario, otros factores de riesgo cardiovascular.

Figura 12. Estimación de prevalencia en Centro y sur América 2015



Fuente: Altas de la Federación Internacional de Diabetes 2015. p.89

Estudios recientes mencionan que las prevalencias de diabetes a nivel mundial se encuentran entre un 3-4%, lo cual indica es mayor en países desarrollados, pero el número de diabéticos es mayor en los países en vía de desarrollo, esto corresponde por contar con mayor número de habitantes. Se toma en cuenta que la prevalencia es diferencial por raza o grupo étnico, lo que resalta el carácter genético y hereditario de la enfermedad, por lo que se dice que, en raza negra, tiene mayor predisposición que en raza blanca; otro dato, es que es mayor en mujeres que en hombres. (Isla, et al.2013, pp.11-12)

Según Hasbun (2010), la prevalencia de DM2 en Costa Rica es muy similar a la descrita en los países industrializados. Esto no sorprende, ya que la prevalencia de obesidad en Costa Rica es muy similar a la señalada en Estados Unidos y Europa. Con respecto a la incidencia, se da un promedio de 1.19% por año, la tasa de incidencia fue de 1.62 casos por 100 personas al año, para ambos sexos. (p.93)

No existe ningún estudio que evalúe la prevalencia de DM1 en Costa Rica; pero se estima que en el país hay 85 pacientes que la padecen, por estimación sería un 0.02% por lo tanto la incidencia de DM1 no es tan frecuente en nuestro país. (p.93)

Figura 13. Incidencia y prevalencia de diabetes en Costa Rica.

Prevalencia de DM2	6,4%
Incidencia de DM2	1,62 casos por 100 personas al año
Prevalencia de DM1	0,02% (estimación)
Incidencia de DM1	3,14 casos nuevos por 100.000 menores de 15 años al año
DM1: diabetes mellitus tipo 1; DM2: diabetes mellitus tipo 2.	

Fuente: Hasbum, 2010, p.93.

Complicaciones

Todos los tipos de diabetes pueden provocar complicaciones en muchas partes del cuerpo e incrementar el riesgo general de muerte prematura. Dentro de las complicaciones que se puedan dar esta: ataques cardiacos, accidentes cerebrovasculares, insuficiencia renal, amputación de piernas, pérdida de visión y daños neurológicos. Durante el embarazo, si la diabetes no se controla de forma adecuada, aumenta el riesgo de muerte fetal y otras complicaciones. (Informe mundial, OMS, 2016)

Estas complicaciones mencionadas, encaminan a consecuencias agudas por el control inadecuado de la enfermedad y crónicas por el progreso de la enfermedad. (Camejo, et al. 2017, p.16)

Complicaciones Agudas

Hipoglicemia

Constituye la complicación más frecuente asociada al tratamiento farmacológico de la diabetes mellitus. Sucede muy frecuentemente en pacientes con tratamientos antidiabéticos orales o con insulina. Es un descenso de la concentración de glucosa en sangre venosa inferior a 60 mg/dl, algunos pacientes pueden presentar un deterioro neurológico con una concentración ligeramente superior a la indicada. (Mediavilla, 2001, p.132)

Las causas pueden ser por exceso en la dosis de insulina por tratamiento inapropiado o por error en la administración, aumento del ejercicio físico, consumo de alcohol o por interacciones medicamentosas con:

- Medicamentos que favorecen la acción periférica de la insulina; sulfonilureas, salicilatos, IECA.
- Medicamentos que la liberación de insulina; sulfonilureas, salicilatos, mebendazol, antagonistas alfa.
- Medicamentos que enmascaran la respuesta a la hipoglucemia; bloqueadores beta, guanetidina.
- Medicamentos que potencian la acción de las sulfonilureas bien sea disminuyendo su unión a proteínas o por disminuir el metabolismo hepático o su secreción renal.

Hiperglicemia

La hiperglicemia es el resultante del déficit absoluto o relativo de insulina, lo cual puede desembocar en que los pacientes diabéticos presenten un cuadro de Cetoacidosis diabética, su mecanismo subyacente es la deficiencia de insulina junto con el aumento de hormonas como el glucagón, cortisol, catecolaminas y la hormona del crecimiento. Provoca un cuadro de hiperglucemia y cetonemia; el inicio de la DM1 es una de las causas, además de situaciones en las que hay un aumento de las necesidades de insulina y errores en la dosis

o administración de insulina, también cuando hay un fracaso secundario de antidiabéticos orales. (Mediavilla, 2001, p.133)

El coma hiperglucémico hiperosmolar no cetósico es la complicación aguda más frecuente en pacientes mayores de 60 años y provoca mortalidad superior que la cetoacidosis diabética (Mediavilla, 2018, p.135). Este cuadro se presenta con un deterioro agudo de la función del sistema nervioso central y gravemente deshidratado, se caracteriza por una glucemia plasmática y osmolaridad elevadas en ausencia de cuerpos cetónicos acompañados de depresión sensorial y signos neurológicos. (Fernández et al, 2015, p.25)

Cetoacidosis Diabética

Es una complicación metabólica propia de la diabetes mellitus tipo 1, aunque también se puede encontrar en la DM2 en situaciones de estrés. Se puede manifestar a consecuencia de un déficit relativo o absoluto de insulina que cursa con hiperglucemia superior a 300 mg/dl. La cetoacidosis se produce en un 2-5% de los pacientes con DM1 al año. La muerte, debida a la falta de diagnóstico, a las complicaciones asociadas al tratamiento o a trastornos asociados desencadenantes (sepsis). (Mediavilla, 2018, p.135)

Acidosis láctica

Es poco frecuente, pero se asocia a una reducción del aporte de oxígeno o una hipoxia hística relacionada con una disfunción miocárdica, infección o al uso de biguanidas. Se caracteriza por un aumento en la concentración hemática de lactato y pH inferior a 7,35; además su cuadro clínico aparece de forma brusca cursa con taquipnea, deshidratación, dolor abdominal y grado variable de coma. (Mediavilla, 2018, p.136)

Complicaciones Crónicas

Los pacientes a lo largo de su padecimiento van desarrollando complicaciones, no necesariamente por la intensidad o la duración, los únicos factores determinantes para la aparición de dichas complicaciones, también intervienen otros factores, como la hipertensión arterial, dislipemia y tabaquismo, fundamentalmente.

Las complicaciones crónicas se clasifican en: a) macrovasculares (equivalente a arteriosclerosis), que son las que afectan a las arterias en general produciendo enfermedad cardíaca coronaria, cerebrovascular y vascular periférica; b) microvasculares, que va incluir la retinopatía, nefropatía y neuropatía, y c) el pie diabético, que aparecería como consecuencia de la neuropatía. (Mediavilla, 2018, p.136)

Macrovasculares

Cardiopatía isquémica

La diabetes se asocia a un riesgo 2 a 5 veces superior de padecer cardiopatía isquémica, se puede presentar en el momento del diagnóstico de la enfermedad. Los pacientes diabéticos presentan mayor predisposición a una forma más extensa y grave de la enfermedad vascular aterosclerótica de los vasos grandes (Miladinova, 2010, p.12). Existen diferentes manifestaciones clínicas desde pacientes asintomáticos hasta angina, infarto, insuficiencia cardíaca y muerte súbita. (Fernández *et al*, 2015, p.29)

Arteriopatía periférica

Es importante a tomar en cuenta que la prevalencia de arteriopatía periférica es 4 veces superior en el varón diabético y hasta 8 veces mayor en la mujer diabética. La lesión se da en los miembros inferiores sobre todo en el territorio distal en arterias tibioperoneas y pedias; se ven manifestaciones como:

- Claudicación intermitente. Es la imposibilidad de caminar una determinada distancia como resultado del dolor o del adormecimiento en los músculos de las piernas. Es de gravedad si aparece después de caminar una distancia de 150 m en un campo plano y a un paso normal. (Mediavilla, 2018, p.143)
- Dolor en reposo. A medida que avanza la enfermedad en gravedad, la enfermedad vascular se va presentando dolor en reposo que se describe como un dolor profundo se los músculos del pie. Si hay presencia de componente isquémico, el pie estará frío, pálido y aumentara el dolor a la elevación del mismo. (Mediavilla, 2018, p.143)

- Gangrena seca. Si las complicaciones continúan pueden que se produzca una ulceración o gangrena que inicia a partir del primer orjejo del pie. Se debe tener cuidado con lesiones vecinas que puedan infectar la úlcera.

Enfermedad cerebrovascular

Se presentan con el doble de frecuencia en pacientes diabéticos que en los no diabéticos y se establece que la suma de factores de riesgo como la hipertensión, la dislipemia y cardiopatía aumenta la frecuencia de las complicaciones cerebrovasculares en el diabético, pero el más importante es la hipertensión, ya que la mortalidad por ictus en diabéticos llega al 50 % de los casos. (FID, 2015, p.28)

Microvasculares

Retinopatía diabética

La retina es la estructura que tiene gran afectación en la diabetes, sin embargo, se puede ver afectada cualquier parte de aparato visual; la retinopatía es la segunda causa de ceguera en el mundo y la más común en personas mayores de 30 años (Mediavilla, 2008, p.137). Los primeros signos de retinopatía son la presencia de microaneurismas y hemorragias en la retina, hay dos factores de riesgo importantes el tiempo de evolución de la diabetes y el control metabólico, ya que cuanto más elevados sean los niveles de hemoglobina glicosilada mayor riesgo de retinopatía. (Castro, Aguilar, Liceaga y Hernández, 2010, p.22)

Nefropatía diabética

La enfermedad renal es causada por daño en los vasos sanguíneos pequeños que pueden causar que los riñones disminuyan su función o fallen por completo, lo cual se podría evitar manteniendo un control en los niveles de glucosa en sangre y la presión arterial (FID, 2015, p.29). La primera manifestación de daño renal es la presencia de microalbuminuria; aunque el tabaquismo y las dislipidemias son factores de riesgo importantes. (Castro, Aguilar, Liceaga y Hernández, 2010, pp.23-24)

Neuropatía diabética

Se refiere al daño de los nervios que puede afectar cualquier parte del cuerpo debido a los altos niveles de glucosa durante periodos prolongados, lo que provoca pérdida de sensibilidad, hormigueo y dolor, también puede provocar disfunción eréctil y problemas digestivos y la micción (FID, 2015, p.29). Existen dos tipos la periférica y la autonómica. (Castro, Aguilar, Liceaga y Hernández, 2010, p.25)

Pie diabético

Además del daño en los nervios en la diabetes se experimentan problemas con la mala circulación en los pies, como daño en los vasos sanguíneos, lo que aumenta el riesgo de ulceraciones, infecciones y amputaciones. Por consiguiente, las personas diabéticas deben estar atentas a cualquier anomalía en sus pies, ya que esto puede llevar a una incapacidad. (FID, 2015, p.28)

Es una lesión en los pies que provoca una lesión tisular y puede que aparezcan úlceras. La DM es una de las causas de amputación no traumática de los pies. La prevalencia de amputación entre diabéticos es del 2% y la incidencia de úlceras es de un 6%. Del desarrollo de úlceras aumenta el riesgo en pacientes que tienen una evolución de 10 años o más de padecer la enfermedad.

Clasificación de las lesiones

Precisar el grado de la lesión es importante para determinar la terapéutica adecuada. Según Wagner, la afectación del pie puede clasificarse en seis estadios:

- Grado 0. No hay lesión, pero se trata de un pie de riesgo (callos, fisuras, hiperqueratosis).
- Grado 1. Presencia de úlcera superficial. Suelen aparecer en la superficie plantar, en la cabeza de los metatarsianos o en los espacios interdigitales.

- Grado 2. Úlcera profunda que penetra en el tejido celular subcutáneo, afectando tendones y ligamentos, pero no hay presencia de absceso o afección ósea.
- Grado 3. Úlcera profunda acompañada de celulitis, absceso u osteítis.
- Grado 4. Gangrena localizada, generalmente en talón, de los dedos o zonas distales del pie.
- Grado 5. Gangrena extensa. (Mediavilla, 2018, p.144)

Infecciones

Ciertos tipos de infecciones aparecen con mayor frecuencia en los pacientes diabéticos, como las infecciones en los tejidos blandos de las extremidades, osteomielitis, infecciones en las vías urinarias, pielonefritis, infecciones candidósicas de la piel y superficies mucosas, caries dentales y tuberculosis. Por lo general, causan mayor gravedad que en los demás pacientes, ya que la hiperglucemia y glucosuria pueden influir en el crecimiento microbiano e incrementar la gravedad de la infección. Las concentraciones elevadas de glucosa sanguínea también pueden alterar las defensas del cuerpo como la función de los neutrófilos y células inmunitarias. (Porth, 2010, p.824)

Tratamiento convencional

Según los estándares de atención médica en diabetes 2017 de la ADA, en su capítulo 8 muestra los enfoques farmacológicos para el tratamiento de la diabetes. Ahí se menciona que en el control de los niveles de glucosa en pacientes con DM1 el pilar terapéutico son las insulinas y su dosis inicial va depender del peso del paciente, aunque en ciertos casos también forman parte del tratamiento de la DM2. (p.564)

Insulinas.

- Acción ultrarrápida: Lispro, Aspart, Glulisina con un inicio de 5-15 minutos y duración de 3-5 horas.

- Acción rápida: insulina R tiene un inicio de 15-30 minutos y duración de 5-7 horas.
- Acción prolongada: Glargina, Detemir, Degludec el inicio de acción dentro de las primeras 4 horas con una duración de hasta 24 horas.
- Acción intermedia: NPH inicia su acción en 1 a 2 horas, el pico se da entre las 4 y 12 horas y su duración total es de 18 a 26 horas.
- Insulina premezclada: NPH/Regular 70/30, Mezcla Aspart 70/30, Mezcla lispro 75/25, mezcla lispro 50/50.

Según menciona ADA, existe otra alternativa para los pacientes con DM1 que han usado insulinas sin éxito es combinarla con la Pramlintide, que es un análogo de amilina, es un agente que retrasa el vaciamiento gástrico, embota la secreción pancreática de glucagón y mejora la saciedad. Estas acciones complementan las de la insulina para regular las concentraciones de glucosa en sangre. La amilina es relativamente deficiente en pacientes con diabetes tipo 2, dependiendo de la gravedad de la falla secretoria de las células beta, y está esencialmente ausente en pacientes con diabetes tipo 1. (Edelman, Maier y Wilhelm, 2008, p.1)

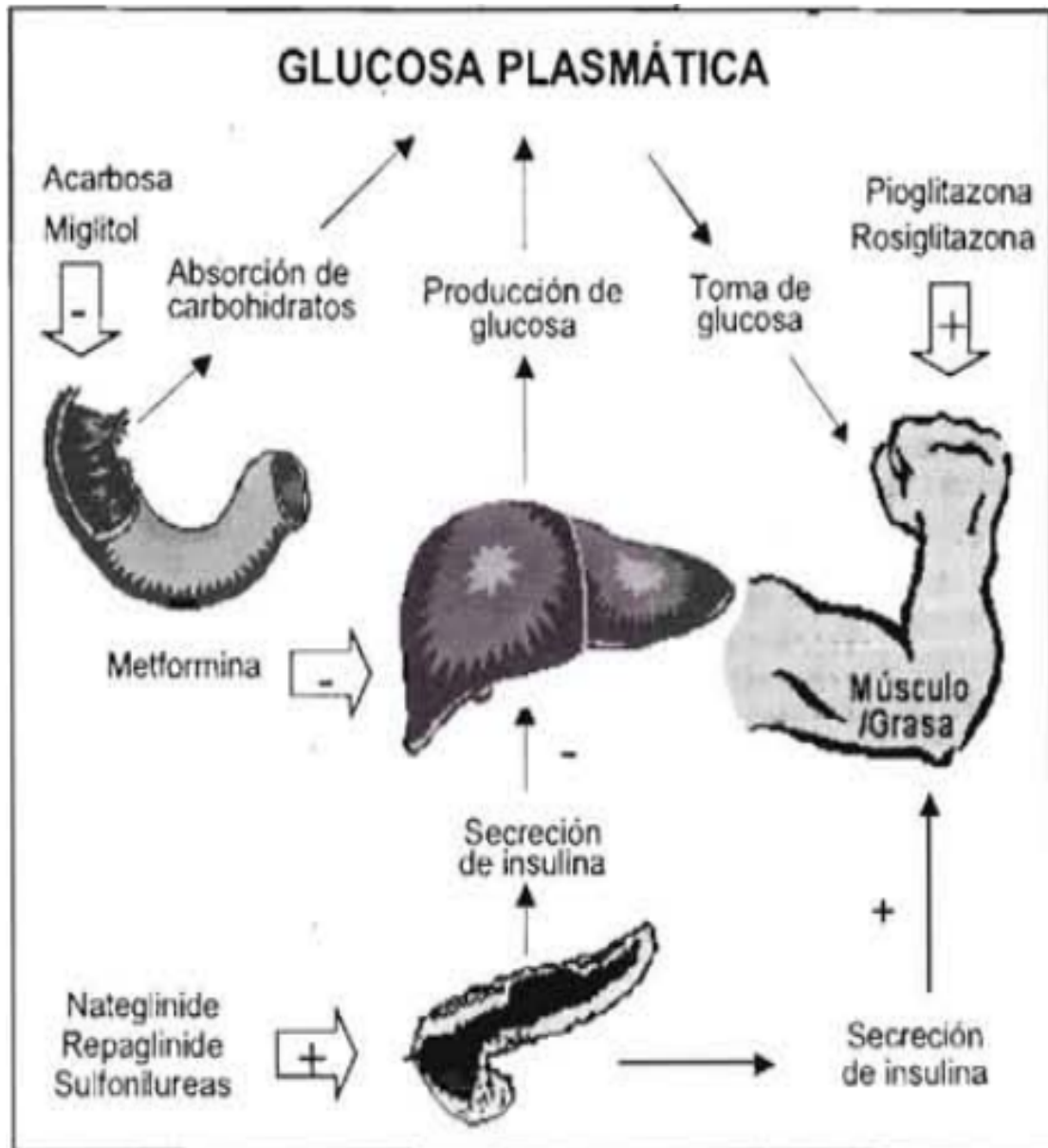
La asociación también sugiere el trasplante de páncreas e islotes, pues ha demostrado que normaliza los niveles de glucosa, pero requieren inmunosupresión de por vida para prevenir el rechazo y la recurrencia del injerto de la destrucción de islotes autoinmunes. (ADA, 2017, p.565)

Hipoglucemiantes Orales

Los hipoglucemiantes orales son una alternativa para el tratamiento de la diabetes mellitus, cuando la dieta y el ejercicio erran en su manejo. Los hipoglucemiantes tienen ventajas y desventajas para el tratamiento de la diabetes. Una de ellas ventajas es su bajo costo, de fácil administración y amplia disponibilidad. Por otra parte, una desventaja es que

pueden atravesar la barrera placentaria, y producirle al bebe hipoglicemia, podría producir teratogenicidad. (Pavlovic, 2013, p.168)

Figura 14. Principales sitios de acción de los hipoglucemiantes orales.



Fuente: Chong, et al, 2011, p.39.

Biguanidas

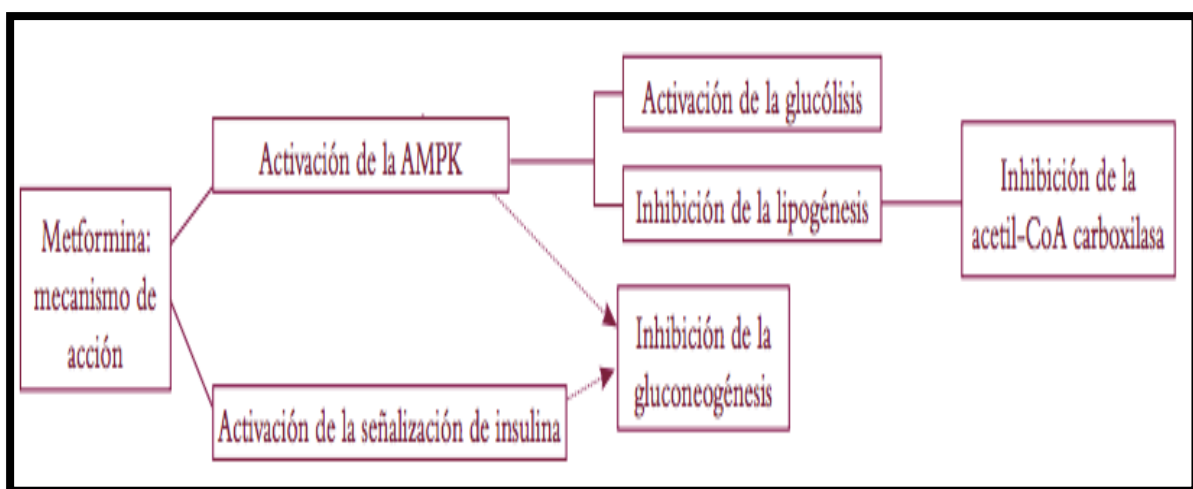
Su principal mecanismo de acción es el aumento de la sensibilidad a la insulina en tejido hepático: disminución de la glucogenólisis (liberación hepática de glucosa) y neoglucoénesis (Formación de glucosa a partir de otros sustratos como aminoácidos o glicerol).

También hay un aumento de sensibilidad a la insulina en tejido periférico (principalmente músculo), directa e indirectamente (disminución del efecto tóxico de la hiperglucemia) la metformina no tiene efecto directo sobre la célula beta. (Crespo, 2009, p.24)

Metformina

Los medicamentos por vía oral constituyen el principal tratamiento para los pacientes diabéticos tipo 2; la metformina es un hipoglicemiante oral tipo dimetilbiguanida y es la única existente en la actualidad de esta clase, es de elección en pacientes con sobrepeso u obesidad y el único antidiabético oral que demostró reducción de las complicaciones macrovasculares a largo plazo (Chave, 2012, p.11). Su mecanismo de acción es la inhibición de la producción hepática de glucosa y el aumento en la captación periférica de glucosa por el músculo.

Figura 15. Mecanismo de acción de metformina.



Fuente: Tébar, 2014, p.150.

Habitualmente, logra disminuir la hemoglobina glicosilada cerca de 1,5% y tiene un efecto de estabilidad o disminución del peso corporal (Castro, Aguilar, Liceaga y Hernández, 2010, p.39). Según Tiziani, está indicada para personas con diabetes tipo 2 que no responden solo a la dieta y en quienes la insulina es inaceptable; además como tratamiento coadyuvante con insulina, rosiglitazona y sulfonilureas. La dosis inicial es de 500mg VO 1 a 2 veces al día con los alimentos, si es necesario se debe aumentar en forma gradual a 1g tres veces al día. (Tiziani, 2011, pp.156- 157)

Los efectos secundarios más frecuentes son a nivel gastrointestinal, sobre todo al inicio del tratamiento puede ocasionar diarrea, náuseas y dolor abdominal en aproximadamente el 30% de los pacientes; pueden minimizarse si se inicia con dosis bajas y se toma con comidas. También puede provocar un sabor metálico en la boca, además de cefalea, anorexia o pérdida del apetito y raramente produce hipoglicemia e hipersensibilidad; por otra parte, se ha asociado a largo plazo con disminución en la absorción intestinal de vitamina B12 y ácido fólico. (Tébar y Escobar, 2014, p.151)

La metformina está contraindicada en insuficiencia renal, respiratoria, cardíaca y hepática, así como en embarazo y lactancia; también en hipoxemia, hipotensión y alcoholismo porque aumenta el riesgo de acidosis láctica. (Tébar y Escobar, 2014, p.151)

Sulfonilureas

Las sulfonilureas aumentan la secreción de insulina por las células beta del páncreas, un incremento muy leve en la sensibilidad periférica a la insulina y efecto antioxidante (ADA, 2017, p.568). Generalmente, se administran con biguanidas como la metformina, lo que incrementa la efectividad terapéutica (Rodríguez, Cuautle y Molina, 2017, p.204). Los efectos secundarios más frecuentes son aumento de peso e hipoglicemia. (Rivas, Zerquera, Hernandez y Sánchez, 2017, p.241)

Meglitinidas

Las meglitinidas actúan estimulando la secreción de insulina durante la primera fase de liberación no inducen una liberación prolongada de insulina, su tiempo de acción es menor al de las sulfonilureas ya que la concentración máxima se alcanza alrededor de una hora después de su administración por lo que deben darse antes de cada comida (Rodríguez, Cuautle y Molina, 2017, p.204). La ganancia de peso y la hipoglicemia son sus reacciones más frecuentes (Rivas, Zerquera, Hernández y Sánchez, p.242).

Tiazolidinedionas.

Son sensibilizadoras a la insulina al ser agonistas selectivos del receptor peroxisoma-proliferador activo gamma, activan la respuesta de la insulina sobre el metabolismo de la glucosa y lípidos: aumentan la expresión de transportadores de glucosa (GLUT-4) incrementando su actividad (Rodríguez, Cuautle y Molina, 2017, p.205). Según la ADA 2017. Tiene ventajas, ya que disminuye los triglicéridos y el riesgo de accidente cerebrovascular e infarto agudo de miocardio, según el estudio IRIS, aunque también desventajas, ya que se puede presentar aumento de peso, edemas y fracturas óseas (p.568)

Inhibidores α -glucosidasa

Retrasan la digestión y absorción de los hidratos de carbono a nivel intestinal, lo que disminuye la glucosa postprandial y mejora el control glucémico sin riesgo de aumento de peso o hipoglucemia. Puede provocar flatulencias y meteorismo al inicio del tratamiento (Velázquez, pp.637-638). Algunas ventajas que presentan son que disminuye la glucosa posprandial y eventos cardiovasculares en prediabetes, (ADA, 2017, p.568)

Inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 (DPP-4)

Aumentan las concentraciones de incretinas postprandial al inhibir la actividad de la DPP- 4 lo que aumenta la secreción de insulina y disminuye la secreción de glucagón, tienden a aumentar las hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca pero generalmente son bien tolerados (ADA, 2017, p.568). Rivas, Zerquera, Hernández y Sánchez aportan que también disminuyen el vaciado gástrico. (2017, p.244)

Ácidos biliares secuestrantes

Ligan ácidos biliares en el tracto intestinal aumentando la producción hepática de ácidos biliares, lo cual disminuye la producción hepática de glucosa y aumenta los niveles de incretinas. Puede causar estreñimiento y aumento de los triglicéridos, raramente causa hipoglicemia y disminuye el LDL circulante. (ADA, 2017, p.568)

Agonistas de dopamina-2

Activa los receptores dopaminérgicos y regulan el metabolismo por moduladores hipotalámicos; además, y aumentan la sensibilidad a la insulina. Sus principales efectos son mareos, síncope, náuseas y rinitis. (ADA, 2017, p.568)

Inhibidores SGLT2

Los inhibidores bloquean la reabsorción de glucosa por el riñón al inhibir SGLT2 en la nefrona proximal, lo que incrementa la excreción urinaria de glucosa, disminuye la glucemia y mejora la sensibilidad periférica de la insulina. Tienden a las infecciones genitourinarias, poliuria, depleción de volumen, hipotensión, aumento de la creatinina de forma transitoria y disminución de peso. (ADA, 2017, p.569)

Agonistas de receptor de péptido 1 de glucagón (GLP-1)

Actúan activando los receptores GLP-1 lo que aumenta la secreción de insulina, disminuye la secreción de glucosa, reduce el vaciado gástrico y aumenta la saciedad. Sus principales efectos secundarios son gastrointestinales y el aumento de la frecuencia cardiaca (ADA, 2017, p.569). Según Rivas, Zerquera, Hernández y Sánchez también son resistentes a la inactivación por la DPP- 4. (2017, p.243)

Figura 16. Características de los hipoglucemiantes orales

Fármaco	Dosis diaria	Dosis/día	Duración de la acción (horas)	Principales efectos adversos
Sulfoniluras				Hipoglicemia, aumento de peso
<i>Primera generación</i>				
Tolbutamida	0.5-2.0 g	2-3	6-12	
Acetohexamida	0.25-1.5 g	1-2	8-24	
Tolazamida	0.1-1.0 g	1-2	12-24	
Clorpropamida	1.25-20.0 mg	1	36-72	
<i>Segunda generación</i>				
Gliburida	5-20 mg	1-2	16-24	
Glipizida	1-8 mg	1-2	12 24	
Glimepiride	1-4 mg	1		
Meglitinidas				Hipoglicemia, aumento de peso
Repaglinida	1-16 mg	2-4	1-2	
Biguanidas				Intolerancia gastrointestinal, acidosis láctica
Metformina	1.0-2.5 g	2-3	6-12	
Metformina de liberación prolongada	0.5-2.0 g	1	24	
Inhibidores de la alfa-glucosidasa				Intolerancia gastrointestinal
Acarbosa	75-300 mg	3	4	
Miglitol	75-300 mg	3	4	
Tiazolidinedionas				Retención hídrica, hepatotoxicidad
Rosiglitazona	2-8 mg	1-2	12-24	
Pioglitazona	15-45 mg	1	24	
Derivados de la D-fenilalanina				Hipoglicemia, aumento de peso
Nateglinida	60-120 mg	3	1.5	
Combinaciones				Ver fármacos individualmente
Gliburida con Metformina	20 mg de gliburida con 2.0 g de metformina	1	Ver fármacos individualmente	

Fuente: Chong, et al, 2011, p.39.

CAPÍTULO III MARCO METODOLÓGICO

En este capítulo se presentará el enfoque y el diseño de la investigación, así como los criterios de inclusión y exclusión que ayudaran a establecer las fuentes de información y las categorías de análisis, además del procedimiento para la recolección y análisis de los datos.

Método

La presente investigación es de tipo revisión bibliográfica donde se analizará los datos de distintas fuentes de información a nivel de artículos que abarcarán los temas del uso de bevacizumab en patologías como degeneración macular asociada a la edad y edema macular diabética.

Es evidente entonces, que hay factores a considerar, se tomarán en cuenta artículos o publicaciones que dentro de su contenido tenga información sobre la población en estudio, en degeneración macular asociada a la edad, pacientes mayores de 50 años de ambos sexos y que se incluya en su tratamiento bevacizumab. En edema macular diabética, se incluirá artículos relacionados con pacientes con diabetes mellitus tipo II, mayores de 50 años en adelante.

Hecha la observación anterior, no se tomarán en cuenta artículos científicos mayores a los 12 años de haber sido publicados, ni investigaciones que incluyan trabajos que involucre la población infantil.

Fuentes de información

En el presente capítulo se seleccionaron un total de 16 artículos, 6 en idioma inglés y 10 en español, no se consideran artículos en otros idiomas. Las temáticas de los artículos sobre la utilización de bevacizumab aplicado en pacientes con degeneración macular asociada a la edad y edema macular diabética. Se seleccionó solamente investigaciones realizadas a pacientes mayores de 50 años, de ambos sexos y pacientes con diabetes tipo II.

Las fuentes de información se recabaron en las diferentes bibliotecas del país, UNED, BINASS; igualmente, se buscó información en las diferentes bases de datos como: EBSCO; Scielo, science hub, redalyc.org, PubMed, del mismo modo se hicieron búsquedas en sitios oficiales de la American Diabetes Association, American Geriatrics Society (AGS) y American Academy of Ophthalmology.

Tabla 5. Fuentes de información

Artículo	Resumen
<p>García, A.; (1998), Degeneración macular asociada a la edad, Revista de medicina de la Universidad de Navarra, España, recuperado de: www.unav.edu/publicaciones/revistas/index.php/revistas-de-medicina/article/view/6358</p>	<p>DMAE es una de las condiciones que causan ceguera en adultos mayores, con ello sufriendo de una considerable pérdida de la calidad de vida, limitando realizar sus actividades de la vida diaria. También se menciona que uno de los principales problemas de esta enfermedad es la ausencia de un tratamiento verdaderamente eficaz que haga revertir el proceso. Cabe destacar que los autores sugieren que la dietas ricas en grasa pueden favorecer la aparición de la DMAE.</p>
<p>Ustariz, O.; Gordon, M.; Martínez, M. y Quiroz, H.; (2006), Eficacia y seguridad del bevacizumab en las diferentes patologías</p>	<p>El estudio se demuestra que el bevacizumab tiene un perfil de seguridad y eficacia en</p>

<p>retinianas, Revista mexicana Oftalmológica, México, 80(5).</p>	<p>diferentes patologías de la retina. También se menciona que se cree que el éxito del tratamiento está relacionada con su actividad contra las isoformas del factor de crecimiento endotelial vascular (FCEV).</p>
<p>Charles, M.; Charles, N.; Zompa, T.; Miguens, M.; Charles, D.; (2007), Uso de Bevacizumab intravítreo para Tratamiento de las Neovascularizaciones Coroideas Secundarias a Degeneración Macular Relacionada con la Edad (Resultados a corto plazo), Revista Oftalmología Clínica y Experimental, Buenos Aires, Argentina, ISSN 1851-2658, volumen 1, número 2, 1: 19-24</p>	<p>El uso de bevacizumab intravítreo en DMAE según concluye los autores, parecería ser un tratamiento seguro y potencialmente eficaz, más aún en aquellos casos de menor tiempo de evolución. Los resultados son promisorios; aun teniendo en cuenta su uso "off-label" (uso fuera de especificación). Es necesario realizar un mayor seguimiento de estos pacientes para ver la seguridad de esta droga a largo plazo y su comparación con otros tratamientos o combinaciones posibles.</p>
<p>Wu, L.; Arévalo, F.; Serrano, M., (2012), Bevacizumab intravítreo (Avastin) en retinopatía diabética: resultados del grupo Panamericano de estudio colaborativo de Retina (PACORES), Review, 11(3)</p>	<p>El aporte del estudio indica que el bevacizumab intravítreo es capaz de inducir regresión de la patología, pero sin embargo esa regresión no es permanente, que se debe</p>

	acompañar con fotocoagulación (técnica terapéutica que se utiliza un haz de un láser sobre la retina).
Romero, P., Almena, M., Baget, M., Méndez, I., Salvat, M., (2005) Actualización en la epidemiología del Edema Macular diabético, <i>Annals d' oftalmología</i> , 13(2):93	Los autores mencionan factores de riesgos que pudiesen ser detonantes en la aparición de edema macular. Ser paciente con DM tipo 2, es un factor que con el transcurso del tiempo aumenta la probabilidad de disminuir la agudeza visual.
Chiang, C.; Rúa, R.; Llanes S.; Toledo, Y.; Lapido, S.; Baldaquín, W.; (2014), Intravítrea de bevacizumab en el edema macular secundaria a oclusión venosa de rama retiniana, <i>Revista Cubana de Oftalmología</i> , La Habana, Cuba, 24(3).	Los autores describen en este artículo que el fármaco bevacizumab es efectiva en el tratamiento de EMD secundaria a las oclusiones venosas de ramas retinianas.
Parada, R., De León, J., (2015), Efecto del Bevacizumab intravítreo en el edema macular diabético, <i>Guatemala</i> , 8(2). PP. 262.	Hace una breve descripción de la retinopatía diabética es una de las primeras causas de disminución visual y ceguera. Los autores hacen referencia que al utilizar bevacizumab en una dosis 1.25 mg en todos los casos, obteniendo como resultado una disminución significativa del edema macular.

<p>Dubón, M., Bustamante, L.; (2015) Degeneración macular relacionada con la edad; membrana neovascular, Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM, pp 40-50.</p>	<p>La degeneración macular relacionada con la edad (DMAE) es una enfermedad ocular progresiva y crónica que afecta principalmente personas mayores de 50 años. Es la principal causa de ceguera en el mundo occidental para personas mayores de 60 años y la tercera causa más común en el mundo después de cataratas y glaucoma.</p>
<p>Foss, A.; Childs, M.; Reeves, B.; Empeslidis, T.; Tesha, P.; Dhar-Munshi, S.; Mughal, S.; Culliford, L.; Rogers, C.; Tan, W., (2015), Comparing different dosing regimenes of bevacizumab in the treatment of neovascular macular degenration: study protocol for a randomised controlled trial, BioMed central, DOI 10.1186/s13063-0608-2, pp 2-9.</p>	<p>Este estudio hace una comparación de dos fármacos utilizados entre bevacizumab que es igual de efectivo que Ranibizumab en la degeneración macular neovascular relacionada con la edad, también se aclara que la dosis óptima de Avastin no se conoce, pero existen pruebas que una dosis menor puede ser igualmente beneficiosa.</p>
<p>Schauwvlieghe, A.; Dijkman, G.; Verbraak, F.; Hoyng, M., Dijkgraaf, G.; Vingerling, R.; Schlingemann, R.; (2016) Comparing the Effectiveness of Bevacizumab to Ranibizumab in Patients with Exudative Age-Related Macular Degeneration, Plos ONE 11(5).</p>	<p>La investigación hace una comparación entre dos fármacos comúnmente utilizados para DMAE (bevacizumab y ranibizumab), y se concluye que el bevacizumab no es inferior al</p>

	su homologo ranibizumab, en el tratamiento de la patología.
<p>Kriechbaum, K., Prager, S., Mylonas, G., Scholda, C., Rainer, G., Funk, M., Kundi, M., Schmidt, U., (2013) Intravitreal bevacizumab (Avastin) versus triamcinolone (Volon A) for treatment of diabetic macular edema: one-year results, Department of Ophthalmology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria, pp. 10-16.</p>	<p>El análisis fue comparar la morfología de la retina y la función después de las inyecciones intravítreas de bevacizumab (Avastin) o triamcinolona (Volon A) en pacientes con edema macular diabético (DME) temprano. Utilizando 8 mg de triamcinolona en un grupo y el otro 2,5 de bevacizumab, estos dos fármacos son igualmente efectivos en la reducción de la CSRT en los primeros DME. Después 6 meses, la rehabilitación de la visión fue comparable en ambos casos de tratamiento, mientras que en el seguimiento final en el mes 12, la MAVC fue superior en el bevacizumab que en la muestra de triamcinolona. Esto puede estar relacionado con el desarrollo de cataratas después del tratamiento con esteroides, así como con los mecanismos específicos de la sustancia dentro de la cascada</p>

	angiogénica frente a la inflamatoria.
Chu, L., Lawrence, J., Wei, J., Chilov, M., (2018) Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis of randomized controlled trials, BMC ophthalmology, Universidad de Sidney, Australia, 18:103, pp.1-15.	En la investigación se evalúa la eficacia relativa y la seguridad de agentes anti-VEGF para DMAE; se evaluó la agudeza visual y el grosor de la mácula central desde el inicio hasta los 2 años de seguimiento. El resultado de este estudio revela que ambos fármacos (bevacizumab/ranibizumab), tuvieron una eficacia equivalente de la MAVC, mientras que ranibizumab tuvo mayor reducción de la CMT y menor efecto adverso.

Criterios de inclusión y exclusión

Se han incluido los artículos que cumplen con los siguientes criterios de inclusión:

- Artículos de revisiones bibliográficas y estudios experimentales, tesis, revistas científicas, publicadas en los últimos 5 años.
- Artículos o publicaciones que dentro de su contenido tenga información sobre las poblaciones en estudio, pacientes mayores de 50 años de ambos sexos, afectados con degeneración macular asociada a la edad.
- Artículos que en su contenido tenga información de edema macular diabética, en pacientes con diabetes tipo II.
- Estudios que evalúen la actividad de fármacos anti-VEGF y que se hallan utilizado en estas patologías.
- Artículos redactados en inglés o español que se relacionen con los criterios mencionados anteriormente.
- Artículos que hablen de fármacos Anti-VEGF comparándose con bevacizumab.
- Se tomaron en cuenta 10 artículos en español y 6 artículos en idioma inglés.

Se excluyen artículos con las siguientes características:

- Publicaciones científicas mayores a 12 años.
- Artículos que no se incluyan la población infantil.
- Artículos que estén en otro idioma (solo inglés o español).
- Artículos que incluyan pacientes con edema macular que tengan DM tipo 1.
- Artículos que incluyan a pacientes menores de 50 años.
- Artículos que hablen de fármacos diferentes a Anti-VEGF (solamente).

Categorías de Análisis

En el presente se expondrán las categorías de análisis:

Categoría 1. Degeneración macular asociada a la edad

DMAE es un problema en la retina, se produce cuando una parte de la retina llamada macular se daña y se pierde la visión central. (García, 1998)

Categoría 2. Edema macular diabético

Se puede definir como un aumento del líquido a nivel tisular provocando un engrosamiento de la retina. (Romero, 2005, p.93)

Categoría 3. Mecanismo de acción Bevacizumab

Es un anticuerpo IgG1 monoclonal humanizado recombinante que inhibe el factor de crecimiento endotelial vascular humano (VEGF), se une al factor de crecimiento del endotelio vascular, inhibiendo la unión a sus receptores. (Chen, 2009, p.65)

Categoría 4. Diabetes mellitus tipo II

Conjunto de enfermedades metabólicas caracterizadas por la presencia de niveles elevados de glucosa en sangre que puede estar producida por una deficiente secreción de insulina, una resistencia a la acción de la misma o una mezcla de ambas. (Prado, 2009, p. 262)

CAPÍTULO IV. ANÁLISIS DE RESULTADOS

A partir de lo investigado, se mostrarán resultados basados en requerimientos en la utilización de Bevacizumab en DMAE y EMD, igualmente identificar los beneficios y efectos adversos a corto o mediano plazo del fármaco.

Según García, et al. (2013), establecen que la decisión de iniciar el tratamiento en pacientes con DMAE se deben de confirmarse con pruebas adicionales y se debería tener en cuenta las condiciones generales del paciente. Entre las pruebas de diagnósticos se tiene: agudeza visual medida mediante el sistema ETDRS, angiografía con fluoresceína (AGF) y OCT.

Carmona, et. Al (2014), por su parte, menciona métodos de diagnósticos que son indispensables en los requerimientos que se deben cumplir para la utilización de los fármacos anti-VEGF, específicamente bevacizumab, ellos refieren a métodos clásicos para la detección de la enfermedad como: angiografía con fluorescencia (AGF), tomografía de coherencia óptica (OCT). (p.600)

Ashraf, et al (2018) en su investigación hace referencia de realizar un examen ocular completo a todos los pacientes, implica una medición de la mejor agudeza visual corregida (MAVC), usando las cartillas clásicas de Snellen o de agudeza visual decimal, convertidas a logMAR y su equivalente en letras EDTRS, tonometría y biomicroscopía de los segmentos anterior y posterior. También se realizó angiografía con fluoresceína, al igual que OCT para determinar el espesor de la macula central. (p.3)

Parada, et al. (2013) realizaron un estudio entre setiembre 2013 a octubre 2014, se seleccionaron a pacientes diagnosticados con diabetes mellitus, previamente analizadas las historias clínicas de pacientes diabéticos con edema macular. También se sometieron a una anamnesis, agudeza visual, retinoscopía, toma de presión intraocular, evaluación de fondo de ojo.

En este estudio se incluyó 41 pacientes, de los cuales, 16 eran hombres (39%) y 25 mujeres (61%), diagnosticados con edema macular diabético que cumplieron los criterios de inclusión; con una edad promedio de 68.82 años. Los autores comentan que un total de 63 ojos (29 derechos y 34 izquierdos) fueron los que se trataron en el proceso. La agudeza visual mejor corregida pre-inyección por cartilla de Snellen promedio fue de $20/60 \leq 20/70$ en el 63.49% posterior a la aplicación.

Posteriormente, se realizó la medición con OTC macular del volumen de la macula total y el grosor foveal en la primera consulta y posterior a la primera aplicación de la primera y segunda dosis de bevacizumab.

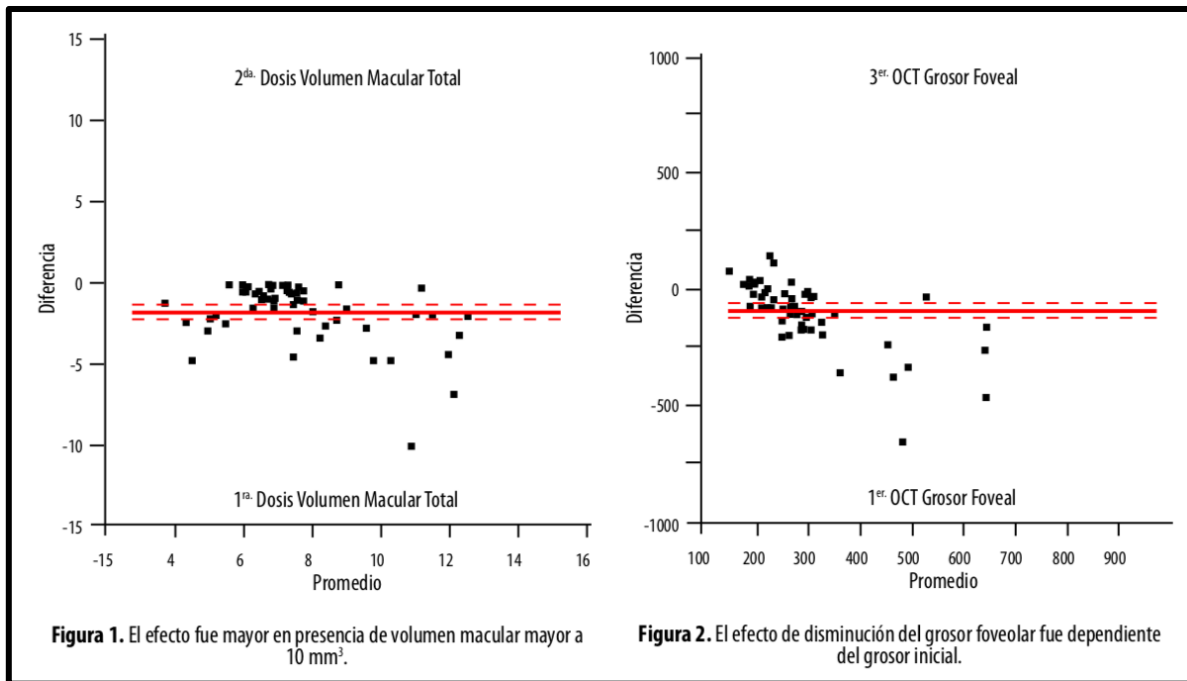
Tabla 7. Medición del grosor macular por OTC

MEDICIONES ENCONTRADAS						
	Volumen macular total (mm ³)			Grosor foveal (micras)		
	Basal	2o.	3o.	Basal	2o.	3o.
Media (desviación estándar)	8.43 (2.6)	7.38 (1.85)	6.71 (1.9)	351.1 (179.0)	276.3 (105.8)	235.5 (88.5)
	P<0.0001			P<0.0001		

Fuente. Parada, et al, 2015, p.42

En el gráfico Bland-Altman sus resultados se interpretan de la siguiente forma; determino el volumen macular de la segunda y tercera medición comparado con la medición pre-tratamiento fue significativamente menor en la segunda y tercera medición. Disminución del edema macular luego de la aplicación de bevacizumab (volumen y grosor foveal).

Figura 17. Gráficos de volumen macular y OCT grosor foveal en la 2^o y 3^o dosis respectivamente.



Fuente. Parada, et al, 2015, p.43

Es importante destacar que en el estudio no se efectuó comparaciones de agudezas visuales pre y post aplicación de bevacizumab, no obstante, las agudezas visuales se mantuvieron estables (promedio 20/60) sin hallar fluctuaciones posteriores a las dosis del antiangiogénico.

Por lo anterior, en Latinoamérica el uso de bevacizumab en el tratamiento de edema macular diabético, ha abierto una oportunidad para tratar a los pacientes con retinopatía diabética por ser económico, accesible. Bevacizumab muestra una disminución del volumen macular total y el espesor foveal.

Carmona, et. Al (2014) en su estudio hacen mención de una técnica llamada fotocoagulación focal con láser, que es capaz de frenar la pérdida de visual en pacientes con EMD, esto destruiría los fotorreceptores en la zona macular para disminuir la hipoxia. Asimismo, el láser podría inducir a una proliferación de las células endoteliales y las células

del epitelio pigmentario retiniano, esto quiere decir que las células destruidas serán reemplazadas por otras nuevas.

A pesar de los buenos resultados obtenidos, menos del 3% de estos pacientes experimenta mejoría en su visión, 12% continúa perdiendo la agudeza visual aun recibiendo el tratamiento y un 40% de ellos persiste el edema pasados 12 meses. p.603

Maguire, et al, (2016), en su estudio en los Estados Unidos, entre marzo 2014 y marzo 2015, de un total de 1117 pacientes del ensayo inicial (final del estudio 914pacientes), se realizó una medición de agudeza visual a 647 personas (70.8%) como un estudio de seguimiento promedio de 5.5 años, donde los pacientes se sometieron a un examen ocular dilatado, refracción y agudeza visual, examen OCT y angiografía con fluorescencia.

De estos 647 pacientes del estudio de seguimiento CATT más de la mitad de los enfermos DMAE, recibieron tratamiento diferente al medicamento asignado a ellos en el ensayo clínico. De los 328 pacientes asignados a ranibizumab, 46 (14%) no recibieron tratamiento, 64 (19.5%) les aplicaron ranibizumab y 218 (66.5%) recibió al menos otro tipo de tratamiento. El otro grupo de 319 pacientes asignados a bevacizumab, 50 (15.7%) no recibieron tratamiento, 99 (31%) recibieron tratamiento solo bevacizumab y 170 (53.3%) al menos recibieron otro tratamiento. (p.1754)

Tabla 8. Fármacos usados para tratar el ojo del estudio después del final del ensayo clínico

Drugs Used	Drug Assigned in the Clinical Trial	
	Ranibizumab (n = 328)	Bevacizumab (n = 319)
None	46 (14.0)	50 (15.7)
Bevacizumab only	77 (23.5)	99 (31.0)
Ranibizumab only	64 (19.5)	37 (11.6)
Aflibercept only	8 (2.4)	4 (1.3)
Bevacizumab and ranibizumab	41 (12.5)	31 (9.7)
Bevacizumab and aflibercept	28 (8.5)	35 (11.0)
Ranibizumab and aflibercept	36 (11.0)	28 (8.8)
Bevacizumab, ranibizumab, and aflibercept	28 (8.5)	33 (10.3)
Other treatment	0 (0.0)	2 (0.6)
Data are no. (%).		

Fuente: Maguire, et al. (2016), p.1754.

De lo mencionado anteriormente, a la mayoría de los pacientes (60%) se les aplicó 1 vez o más con un medicamento diferente a su medicamento asignado. Los investigadores indican que, en la visita de 5 años, el 50 % de los ojos tenía agudeza visual (AV) de 20/40 o mejor y el 20 % tenía AV de 20/200 o peor. El cambio registrado del promedio en AV fue de 3 letras desde el inicio y 11 letras desde 2 años.

Otros parámetros analizados en el estudio, nos indican que, de 467 ojos con angiografía con fluoresceína, el área total de la lesión promedio fue de 12.9 mm², una medida de 4.8 mm² mayor que a los 2 años. El grosor total medio foveal fue de 278 mm, una disminución de 182 mm desde el inicio y 20 mm desde los 2 años. La retina era anormalmente delgada (<120 mm) en el 36 % de los ojos, de entre 2 a 5 años del grupo originalmente asignado a ranibizumab, esto dio como resultado pérdida de AV comparado con Bevacizumab. Concluyen que no hubo diferencias estadísticas significativas en la AV o los resultados morfológicos entre los grupos de medicamentos o regímenes. (p.1758)

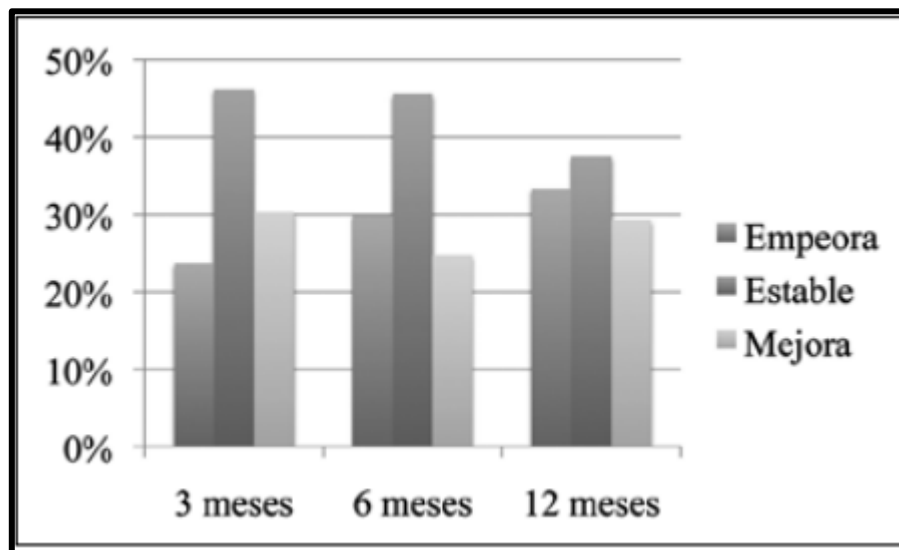
Abreu, et al. (2014) en Tenerife España, en un estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico de revisión de historias clínicas de pacientes con edema macular tratados con ranibizumab, entre agosto del 2012 y agosto del 2013, en el hospital Universitario de la

Candelaria, con la finalidad de analizar los resultados de agudeza visual y el OTC clasificándolo en: mejoría, estabilidad y empeoramiento.

Para este estudio se tomaron en cuenta 130 ojos de 106 pacientes, de los cuales 60 (46.2%) fueron hombres y 70 (53.8%) fueron mujeres, con una edad media de 68 ± 11 años. La media de seguimiento fue de $6,91 \pm 3,52$ meses (rango de 1-12 meses). Otro parámetro importante fue la agudeza visual previa al tratamiento con ranibizumab intravítreo, fue de 0.34 (log MAR) no observándose diferencia estadística significativa al compararla con el seguimiento a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento. (p.43)

Asimismo, indican que la distribución del número de tratamientos con ranibizumab intravítreo realizado a los pacientes, el 53,8 % se le aplicó una dosis; un 31.5% 2 dosis; 10.8% tres dosis. Es importante recalcar que los investigadores no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el porcentaje de pacientes versus grupos de empeoramiento, estabilidad o mejoría de la AV a lo largo del seguimiento.

Figura 18. Distribución del cambio de espesor macular central medido por OCT, tras el tratamiento con ranibizumab



Fuente. Abreu, 2014, p.44.

El tratamiento con ranibizumab produce una mejoría significativa en OCT, disminuyendo respecto a la medida basa, estabilizándose o mejorando la OTC después de la aplicación del tratamiento casi en un 91%.

Tabla 9. Valores basales y finales de medida del edema macular diabético mediante OCT

	Basal	Final
CST (micras)	427±133	359±120
CV (mm³)	12,43±1,85	11,7±1,7
CAT (micras)	344±52	325±47

Fuente. Abreu, 2014, p.44.

En esta investigación se presentó un caso de endoftalmitis como única complicación en todos los casos estudiados, que según menciona el artículo se resolvió satisfactoriamente con inyecciones intravítreas de antibióticos. La incidencia de endoftalmitis tras la administración del fármaco intravítreo fue de 0,04%. (p.6)

Vila, et al (2016), en Cuba, realizaron un estudio comparativo del uso de bevacizumab, sola o en combinación con triamcinolona, con 90 pacientes, ellos fueron evaluados en un periodo de un año, mediante la realización de exámenes oftalmológicos: agudeza visual corregida (cartilla de Snellen), presión intraocular, biomicroscopia, retinografía a color, angiografía fluoresceínica, tomografía de coherencia óptica (OCT) antes y después del tratamiento.

Esta investigación los autores dividieron a los pacientes en tres grupos de tratamiento: un grupo de control (láser), otro con intravítrea de bevacizumab (1.25mg en 0.05mL) y otro con bevacizumab y triamcinolona (1.25mg en 0.05mL más 4mg en 0.1 mL respectivamente). Cada grupo conformado por 30 pacientes cada uno. (p.18)

Se debe tomar en cuenta en este análisis, que la edad promedio de los pacientes fue de 64 años \pm 8,87. La, mejor agudeza visual corregida (MAVC) basal promedio fue de 0,3 \pm 0,21; y el grosor macular central (GMC) basal promedio fue de 419 \pm 189. Pero al año de tratamiento, el MAVC no tuvo significación estadística. Hay que recalcar que el grupo de laser el 40% mejoro 2 o más líneas, seguido del grupo de bevacizumab (20%) y el de bevacizumab/triamcinolona (10%). No obstante, en este último fue en el que menos casos empeoraron (23.3%).

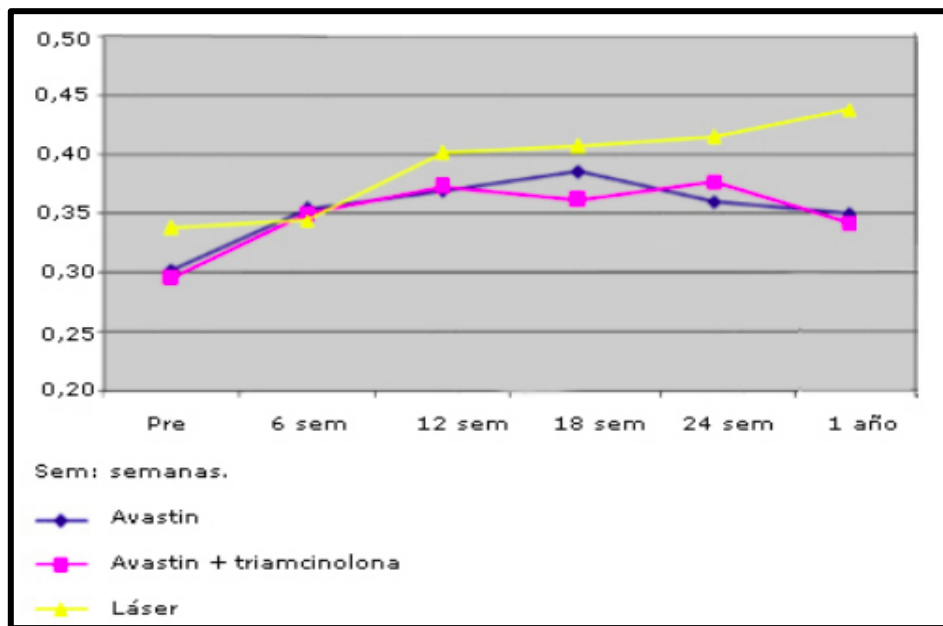
Tabla 10. Cambios al año de la mejor agudeza visual corregida media postratamiento según grupos de estudio

Cambios mejor agudeza visual corregida	Láser No. (%)	Bevacizumab No. (%)	Triamcinolona + bevacizumab No. (%)
Mejoría 2 o más líneas	12 (40)	6 (20)	3 (10)
Mejoría una línea	3 (10)	2 (6,6)	6 (20)
Sin cambios	5 (16,7)	11 (36,7)	14 (46,7)
Empeoraron	10 (33,3)	11 (36,7)	7 (23,3)
Total	30 (100)	30 (100)	30 (100)

Fuente: Vila et al, 2016, p.16

En los resultados obtenidos la MAVC promedio mejoró en los tres grupos al año. En la sexta semana, el grupo IVB y IVB/IVT tuvieron los mejores resultados, pero disminuye con el tiempo; mientras que en el grupo laser fue más lenta la mejoría, pero es más estable.

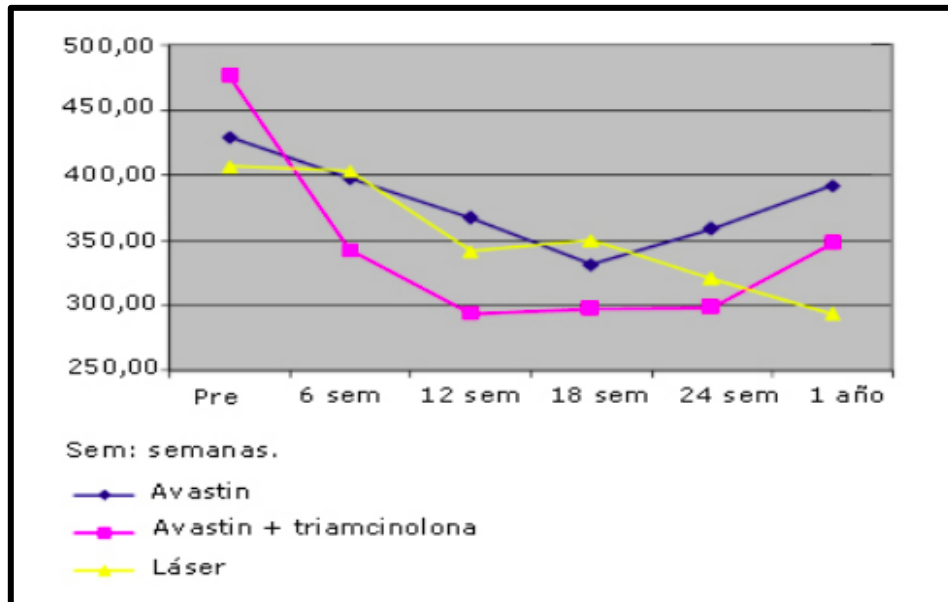
Figura 19. Cambios de la agudeza visual según grupos de estudio y el tiempo de seguimiento.



Fuente: Vila et al, 2016, p20.

En cuanto a GMC, el promedio de la disminución con los tres tratamientos, se dio en las semanas 6 a 12 los mejores resultados del grupo IVB/IVT. En importante resaltar que el efecto del láser logra una disminución del GMC más estable; no así en las primeras semanas.

Figura 20. Cambios del grosor macular según grupos de estudio y el tiempo de seguimiento.



Fuente: Vila et al, 2016, p20.

Haritoglou, et al. (2017) en su investigación de casos prospectivos, consecutivos, no comparativos, incluyó a 51 pacientes (26 mujeres y 25 hombres), la edad media de los pacientes fue de 64.1 años. Todos los pacientes completaron las 6 semanas de seguimiento; de los cuales 23 (45%) se presentaron para la visita de seguimiento de 12 semanas. De estos 23 pacientes, 16 (70%) recibieron una segunda inyección intravítrea de bevacizumab.

De los 51 ojos analizados, 28 ojos derechos (55%) y 23 ojos izquierdos se incluyeron en el estudio. de lo anterior se menciona que al menos habrían recibido una terapia alternativa antes de la inyección intravítrea. La terapia focal con láser se aplicó a 18 ojos (35%) una vez, y dos veces a 10 ojos (20%). También se indica que la terapia con inyección intravítrea de triamcinolona se les aplicó a 17 ojos (33%) dos veces en 7 ojos (14%) y tres veces en 1 ojo (2%).

Para la evaluación de agudeza visual se usaron los resultados de la prueba Snellen; al inicio del estudio, la agudeza visual media 0.86 ± 0.38 de letras de Snellen (es decir, 20/145)

y $25,88 \pm 4,43$ ETDRS. Luego de dos semanas, la agudeza visual media había mejorado a 0.80 ± 0.37 en los gráficos Snellen. Seis semanas después de la inyección, se observa una mejoría significativa a $0,75 \pm 0,37$ mediante la prueba de Snellen.

En esta evaluación se observó un aumento en la agudeza visual de al menos 3 líneas para el 29% (15) de 51 ojos en el seguimiento de 6 semanas y 26% (6) de 23 ojos completaron 12 semanas de seguimiento.

Debido a que no existen indicaciones basadas en la evidencia para tratamiento del edema macular diabético con bevacizumab, se incluye en la investigación, una amplia gama de pacientes con edema macular diabético difuso clínicamente significativo que no respondieron a otros tratamientos como fotocoagulación, inyección intravítrea de triamcinolona o vitrectomía.

Tabla 11. Datos de agudeza visual

Patient	Sex	Age (y)	No. of Previous FRP	Previous PRP	Previous PPV	No. of Previous Intravitreal Triamcinolone Injections	FAZ Diameter (μm)	VA, Snellen Test Results	VA, LogMAR of Snellen Letters	ETDRS Letters	Retinal Thickness by OCT (μm)	Second Bevacizumab Injection Received
1	M	68	1	0	0	1	350	0.30	0.52	61	614	Yes
2	F	23	1	1	0	0	430	0.50	0.30	43	421	No
3	F	67	2	0	0	0	450	0.40	0.40	36	562	No
4	M	52	0	1	0	2	630	0.30	0.52	18	444	No
5	F	67	1	1	0	0	450	0.30	0.52	20	360	No
6	F	70	1	0	0	1	425	0.20	0.70	5	466	Yes
7	F	68	0	1	0	0	350	0.07	1.17	24	487	No
8	M	63	0	1	0	1	1,150	0.40	0.40	34	361	Yes
9	F	71	0	0	0	1	300	0.05	1.30	36	594	No
10	M	71	1	0	0	1	500	0.10	1.00	16	461	No
11	M	75	0	0	0	1	0	0.03	1.55	41	609	No
12	F	74	2	0	0	0	570	0.05	1.30	12	737	No
13	F	74	2	0	0	0	0	0.10	1.00	23	473	No
14	M	65	1	0	0	0	430	0.20	0.70	38	492	No
15	F	53	2	1	0	2	390	0.03	1.55	10	414	No
16	M	71	1	0	0	2	300	0.05	1.30	18	480	Yes
17	M	60	0	1	1	1	475	0.20	0.70	32	564	Yes
18	M	66	1	0	1	1	440	0.10	1.00	13	850	Yes
19	M	55	2	0	0	0	540	0.16	0.80	27	588	No
20	F	69	1	1	0	0	600	0.20	0.70	39	252	No
21	M	40	0	1	1	1	650	0.10	1.00	8	1031	Yes
22	M	69	2	0	0	0	560	0.20	0.70	23	484	No
23	F	76	1	0	0	1	450	0.10	1.00	38	485	Yes
24	F	79	1	0	0	0	490	0.05	1.30	15	482	Yes
25	F	75	2	0	0	1	355	0.05	1.30	6	370	Yes
26	F	65	0	0	0	1	580	0.30	0.52	29	447	No
27	F	45	0	0	0	0	320	0.40	0.40	39	600	No
28	F	54	0	1	0	3	—	0.05	1.30	31	486	Yes
29	M	57	1	0	0	0	—	0.30	0.52	25	926	No
30	M	57	1	0	0	0	—	0.10	1.00	36	571	No
31	M	55	1	0	0	0	310	0.60	0.22	42	364	Yes
32	F	59	1	0	0	1	565	0.20	0.70	34	459	No
33	F	63	2	1	1	0	380	0.05	1.30	29	434	No
34	M	55	0	1	1	0	890	0.05	1.30	28	705	Yes
35	M	63	0	1	0	2	1,150	0.30	0.52	34	361	Yes
36	F	71	0	0	0	2	730	0.20	0.70	14	620	No
37	F	77	1	0	0	0	600	0.05	1.30	6	710	Yes
38	M	66	2	0	0	0	420	0.05	1.30	22	435	No
39	F	64	1	1	0	1	435	0.25	0.60	55	329	No
40	M	48	0	1	0	1	555	0.20	0.70	28	300	Yes
41	M	71	0	1	0	0	305	0.20	0.70	20	308	No
42	M	78	1	0	0	0	550	0.30	0.52	12	541	Yes
43	F	63	0	1	1	0	340	0.60	0.22	9	288	No
44	M	72	0	1	0	0	360	0.40	0.40	41	410	Yes
45	F	60	0	1	0	2	600	0.05	1.30	3	530	No
46	F	68	0	0	0	0	500	0.05	1.30	2	580	No
47	F	65	1	0	0	2	415	0.07	1.17	26	284	No
48	M	69	2	0	0	1	845	0.40	0.40	41	340	Yes
49	M	61	0	1	0	0	240	0.20	0.70	32	306	No
50	M	75	0	0	0	1	500	0.05	1.30	1	400	Yes
51	F	68	0	0	0	0	280	0.20	0.70	14	514	No

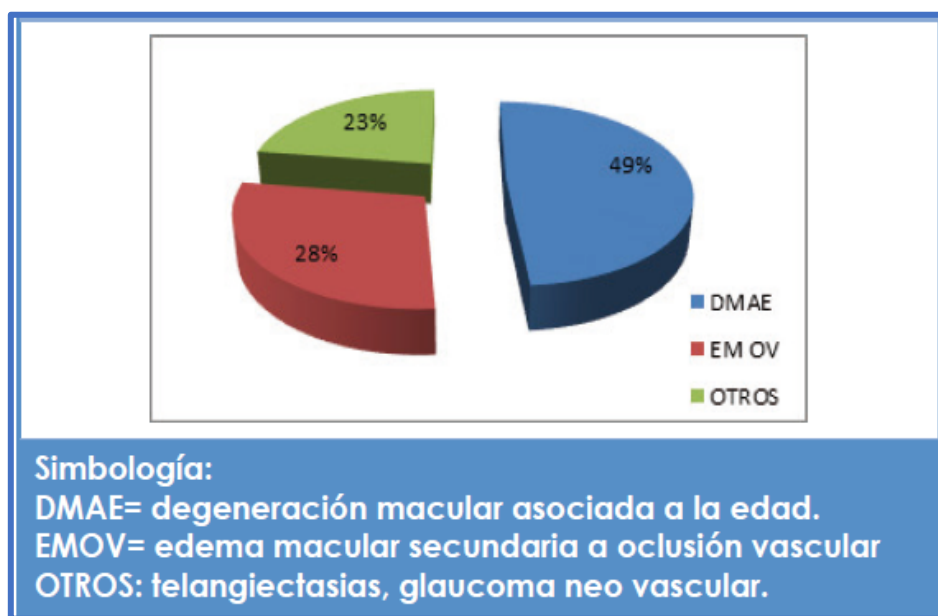
FRP, focal retinal photocoagulation; PRP, parretinal photocoagulation; PPV, pars plana vitrectomy; FAZ, foveal avascular zone; VA, visual acuity; OCT, optical coherence tomography.

Fuente: Haritoglou et al, 2017

Tipantaxi, et al. (2014) en un estudio observacional retrospectivo, acerca de la seguridad del tratamiento con inyecciones intravítreas múltiples de ranibizumab y bevacizumab durante el primer semestre del 2014, independientemente del diagnóstico, se incluyeron en el estudio un total de 316 pacientes; 160 hombres (60,63%) y 156 mujeres (49,36%), con edad promedio de 67 años.

De este estudio se toma en cuenta los principales diagnósticos de base para la utilización del tratamiento (ranibizumab o bevacizumab), destacando la DMAE, 155 casos (49%); EMOV, (89 casos 28%). (p.24)

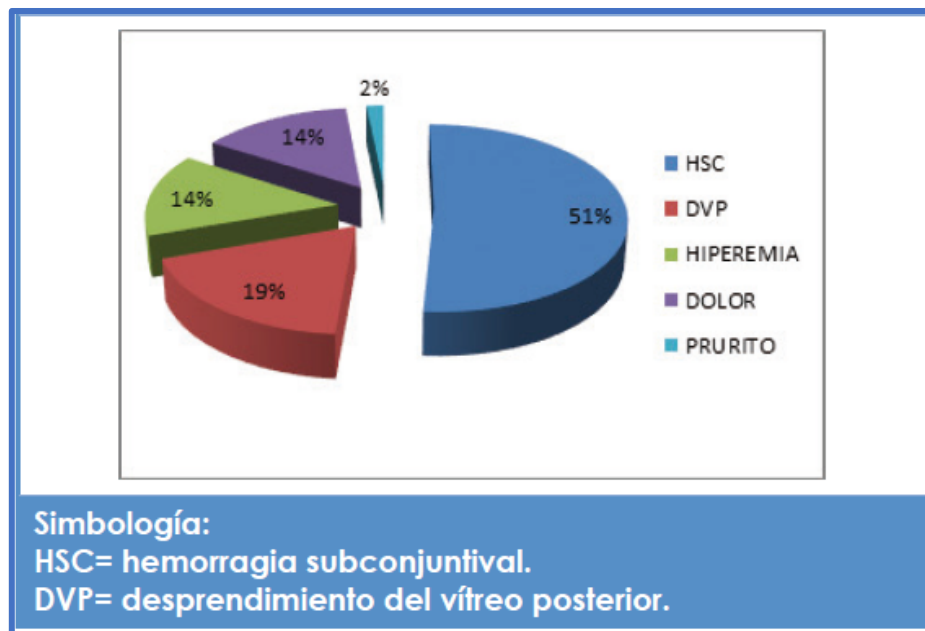
Figura 21. Patología ocular de base para tratamiento



Fuente: Tipantaxi, et al, 2014, p.24

También destaca en este estudio, luego del tratamiento, 121 pacientes (38,3%) se reportaron asintomáticos y 195 sujetos (61,7%) manifestaron presentar uno o más eventos adversos siendo el más frecuente la hemorragia conjuntival. Los investigadores de este ensayo hacen la salvedad que este efecto adverso se debe más al procedimiento que al agente farmacológico inyectado.

Figura 22. Eventos adversos reportados luego del tratamiento



Fuente: Tipantaxi, et al, 2014, p.24

Como se mencionó anteriormente en este estudio, al menos en el periodo de 2 años de seguimiento, se observaron complicaciones locales, entre ellas inflamación intraocular, hemorragia conjuntival, incremento transitorio de la presión intraocular, hemorragia vítrea, desprendimiento retiniano, endoftalmitis bacteriana y uveítis. (p.23)

Kriechbaum et al (2013) en Viena, Austria, en un estudio de casos comparativos intervencionistas prospectivos, aleatorios en pacientes con edema macular en Department of Ophthalmology, Medical University of Vienna, un total de 30 pacientes (edad media 59 ± 11 años), la proporción de pacientes masculinos fue de 12 sujetos (40%) y 18 femeninas (60%), del total cuatro personas tenían antecedentes de cirugía de cataratas; la fotocoagulación previa con láser macular o la terapia de inyección intravítrea, la retinopatía diabética proliferativa activa con necesidad de tratamiento con láser en los últimos 6 meses se definieron como criterio de exclusión. (p.11)

De estos 30 pacientes con edema macular, fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos grupos de tratamiento; 15 ojos recibieron tres inyecciones de 2,5 mg de bevacizumab y el otro grupo de 15, se aplicó una inyección inicial de 8 mg de triamcinolona y 2 inyecciones simuladas después de 4 y 8 semanas respectivamente.

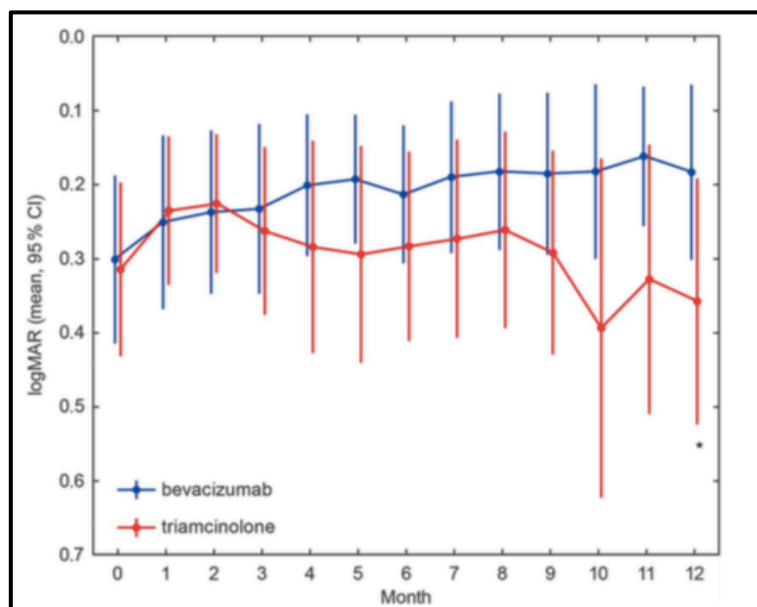
Es importante en este recalcar en este estudio que después de 12 semanas, el OCT mostró alguna evidencia de líquido subretiniano o un aumento de 100 μ m en el grosor retiniano del subcampo central en visitas programadas previamente y si se cumplían una de estas condiciones los pacientes recibían inyecciones adicionales de bevacizumabo inyecciones de tramcinolona cada 3 meses.

Tabla 12. Descripción de los resultados de la agudeza visual (MAVC; logMAR) y el Grosor del subcampo central (CSFT; μ m) de los grupos de triamcinolona y bevacizumab.

	Basal	Mes 3	Mes 6	Mes 9	Mes 12
VA (logMAR) bevacizumab	0.30 (0.190– 0.416)	0.23 (0.120– 0.346)	0.22 (0.122– 0.307)	0.19 (0.077– 0.296)	0.18 (0.064– 0.303)
VA (logMAR) triamcinolone	0.32 (0.197– 0.432)	0.26 (0.151– 0.377)	0.28 (0.157– 0.411)	0.29 (0.157– 0.429)	0.36 (0.194– 0.523)
CSFT (μm) bevacizumab	505 (437.9– 571.7)	358 (306.5– 409.9)	353 (297.0– 408.7)	343 (287.8– 398.2)	351 (258.0– 444.8)
CSFT (μm) triamcinolone	490 (433.2– 546.7)	308 (254.2– 362.2)	295 (241.2– 348.6)	300 (235.2– 364.8)	296 (223.6– 367.7)

Fuente: Kriechbaum et al., 2013, p.12

Figura 23. Cambio en la AVMC de ambos grupos durante 12 meses en valores logMAR.



Fuente: Kriechbaum et al., 2013, p.12

En esta investigación, durante el periodo de observación de 12 meses, la presión intraocular (PIO), se mantuvo en un nivel constante en ambos grupos. No se produjo eventos sistémicos u oculares adversos; no se observó inflamación o endoftalmitis en ningún ojo. (p.13)

Ashraf, et al (2018) en su estudio realizado en Egipto con 31 pacientes (edad promedio $56,4 \pm 7,1$) con edema macular diabético que fueron tratados con bevecizumab se le realizo un cambio a ranibizumab, en un periodo comprendido entre septiembre del 2015 y septiembre del 2016, realizado por la facultad de medicina de la Universidad de Alejandría.

De estos 31 pacientes, se analizaron 43 ojos iniciales, que habían sido tratados con bevacizumab, se les cambio el tratamiento a ranibizumab. De los 43 ojos, 34 mostraron mejoría en el espesor del subcampo central (ESC), mientras que 9 ojos mostraron poca o ninguna mejoría. Se realizó una revisión del cambio de fármaco a 25 ojos, de los cuales 9 ojos no se les hicieron la revisión y recibieron una segunda dosis de ranibizumab.

Cabe destacar, que los pacientes con cambio a ranibizumab se evidenció mejoría estadísticamente significativa en la MAVC de $0,67 \pm 0,39$ a $0,55 \pm 0,36$ logMAR. Al igual se obtuvo una disminución en el ESC de una media de $475,3 \pm 122,8$ a $427,3 \pm 109,1$.

Tabla 13. Comparación entre la mejor agudeza visual corregida y el espesor macular de base y pos cambio

	Previo al cambio	Pos cambio
MAVC (LogMAR)	$0,67 \pm 0,39$	$0,55 \pm 0,36$
media \pm DE Mediana	0,69	0,39
CST (um)	$475,3 \pm 122,8$	$417,3 \pm 109,1$
Media \pm DE Mediana	462	396

Fuente: Ashraf, et al, 2018, p.4

De igual forma, el estudio menciona que, de los 43 ojos analizados, a 21 se les volvió realizar el cambio de ranibizumab a bevacizumab. Esta reversión del cambio a bevacizumab, el ESC medio aumento ligeramente de una media de $374 \pm 72\mu\text{m}$ a una media de $404,9 \pm 106,3 \mu\text{m}$.

Tabla 14. Comparación entre la mejor agudeza visual corregida (logMAR) y el espesor macular central previo al cambio, poscambio a ranibizumab y pos reversión del cambio a bevacizumab.

	Media \pm DE (número de ojos 21)	Significación (prueba t pareada)
<i>Espesor macular central (μm)</i>		
Antes del cambio	474,5 \pm 138,6	
Después del cambio	374,6 \pm 72,0	p = 0,003^a
Después de la reversión	404,9 \pm 106,3	p = 0,197^b
<i>mejor agudeza visual corregida (logmar)</i>		
Antes del cambio	0,71 \pm 0,35	
Después del cambio	0,301 \pm 0,065	p = 0,001^a
Después de la reversión	0,40 \pm 0,08	p = 0,266^b
La significación de los resultados obtenidos fue de 0,0125% (corrección de Bonferroni).		
^a Valor de p de los datos antes del cambio con los datos de después del cambio.		
^b Valor de p de los datos tras el cambio con los datos tras la reversión del cambio.		
* Estadísticamente significativo.		

Fuente: Ashraf, et al, 2018, p.5

Alcaraz, et al. (2012) elaboraron un documento llamado, Criterio de utilización de Bevacizumab y Ranibizumab en pacientes con degeneración Macular Asociada a la Edad, que pone de manifiesto los criterios clínicos en relación con la utilización de bevacizumab y ranibizumab en el tratamiento de DMAE. Con la intención de evaluar la evidencia del beneficio y el riesgo de bevacizumab en comparación con ranibizumab.

Su estudio se basó en recopilar información de estudios clínicos que se compara la eficacia de ranibizumab y bevacizumab en pacientes con DMAE neovascular. El CATT (comparison of Age-related macular degeneration Treatment Trials), es el primer ensayo clínico que tuvo como objetivo compara la seguridad de ranibizumab y bevacizumab. Es un estudio de 2 años de duración, con un total de 1208 pacientes con los siguientes criterios de inclusión: mayores de 50 años con neovascularización coroidea activa debido a DMAE, sin tratamiento previo y con agudeza visual entre 20/25 y 20 /320.

En el primer año de tratamiento, ambos fármacos se mostraron equivalentes cuando se comparan entre sí, administrado tanto mensual como a demanda. Cabe destacar que en este estudio el ranibizumab a demanda y pausado se muestran equivalentes, mientras que el

bevacizumab a demanda su resultado no fue concluyente, aunque el margen de agudeza visual es de solo una letra de no inferioridad.

Al segundo año los resultados indican ganancias de agudeza visual lograda por cada una de las pautas durante el primer año se mantienen. También en el estudio se menciona que los pacientes tratados con ranibizumab mensual, se observó una disminución el grosor de la foveal central.

Tabla 15. Dosis utilizada en el estudio CATT

Medicamento	Dosis	Frecuencia
Ranitizumab	0.50mg (0.05 ml)	Cada 28 días o PRN
Bevacizumab	1.25mg (0.05 ml)	Cada 28 días o PRN
	Catt	

Fuente. Propia 2018.

Otro estudio que mencionan los autores es el IVAN, (Inhibit VEGF in Age-related choroidal Neovascularisation), realizada en el Reino Unido, esta investigación se realizó con 610 pacientes en un periodo de tiempo de 2 años, al igual que CATT lo que busca es comparar el efecto sobre la agudeza visual de la administración mensual y a demanda de los fármacos en cuestión. Se incluyeron pacientes mayores de 50 años con neovascularización coroidea activa sin tratamiento previo secundaria a degeneración macular asociada a la edad. El resultado de la investigación confirmo que, en relación con la agudeza visual, bevacizumab no es inferior a ranibizumab.

Tabla 16. Cuadro de dosis utilizado en el estudio IVAN

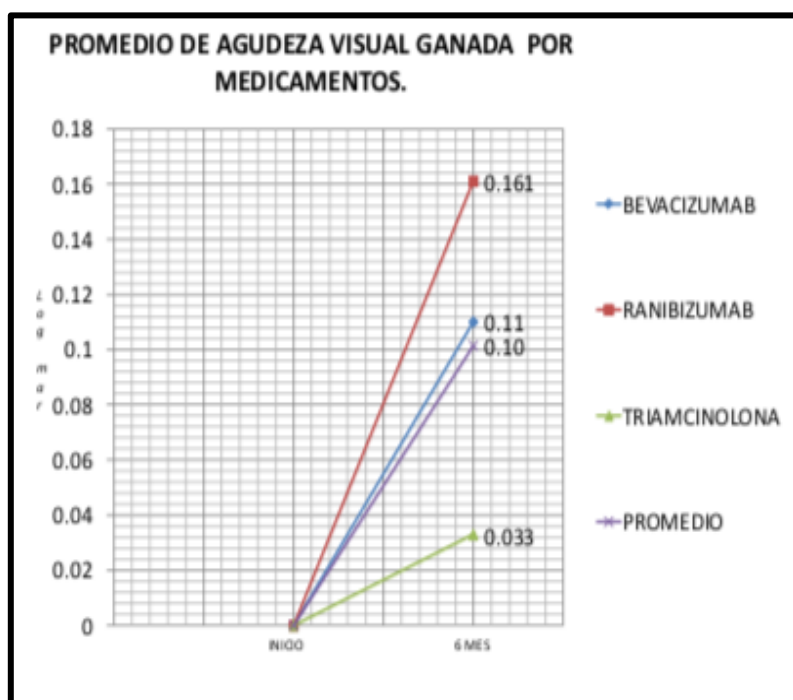
Medicamento	Dosis	Frecuencia
Ranitizumab	0.50mg (0.05 ml)	Mensual o a demanda
Bevacizumab	1.25mg (0.05 ml)	Mensual o a demanda
	Estudio IVAN	

Fuente. Propia 2018.

Bautista, et al (2014) en su investigación ingresaron 5 estudios completos a la revisión que consistían en ensayos clínicos, aleatorios de evidencia I b, dentro de las características de los pacientes de los artículos evaluados, fueron 185 ojos, edad promedio de $57,3 \pm 13,1$ años y el 57% es del género femenino en el artículo Eficacia y seguridad de bevacizumab en las diferentes retinopatías retinianas”. En otro “Evaluación de laser ranibizumab más del sistema o el diferido o triamcinolona” donde se trataron 854 ojos, con promedio de edad de 60 años, el porcentaje de hombres fue de 70%. (p.23)

En esta investigación se muestra un promedio del grupo de medicamentos utilizados en los diferentes estudios investigados que lograron mayor agudeza visual un promedio de 0,10 y el fármaco que encabezó la gráfica fue la ranibizumab con 0,161. (p.24)

Figura 24. Promedio de agudeza visual ganada por fármaco



Fuente: Bautista, et al, 2014, p.24

Tabla 17. Cambios en la agudeza visual medidos en logMAR, de 4 revisiones.

ARTICULO	FRECUENCIAS					
	No. Ojos	Edad promedio	Masc	Fem	AV Antes	AV Después
1.-Bevacizumab intravítreo en retinopatía diabética avanzada. ¹⁵	78	59.7 ± 9.3 años	54%	55%	0.87 LogMar	0.6 Log Mar
2.- Eficacia y seguridad del bevacizumab en las diferentes retinopatías retinianas. ¹⁶	185	57.3 ± 13.1 años	43%	57%	0.7 LogMar	0.3 LogMar
3.- Intravítreo del bevacizumab solo o combinado con fotocoagulación macular en el edema macular del diabético. ¹⁷	128	60 años	70%	40%	0.52 LogMar	0.36 LogMar
4- Evaluación de láser ranibizumab más del sistema o el diferido; o triamcinolona, además laser sistema de edema macular diabético. ¹⁸	854	62 años	56%	44%	0.4 LogMar	0.3 LogMar
5.-Triamcinolona intravítrea como coadyuvante en el Tratamiento del edema macular diabético difuso. ¹⁹	20	58 años	40%	60%	0.4 LogMar	0.3 Log Mar

Fuente: Bautista, et al, 2014, p.23

Chiang, et al (2014) realizaron un estudio prospectivo, intervencional, no comparativo, para evaluar los resultados del tratamiento de bevacizumab vía intravítreo; se tomaron en cuenta 18 pacientes (18 ojos), 7 eran masculinos (38.88%) y 11 mujeres (61.11%), la edad promedio fue de 63.1 años. De este total de 18 pacientes, 7 recibieron una única dosis (38.88%), 6 con 2 dosis (33.33%) y 5 con 3 dosis (27.77%) más fotocoagulación grid macular.p.407

Figura 25. Características de las variables de los pacientes estudiados

No.	Ttos.	AV inicial	AV final	Cambios AV	GRF inicial	GRF final	Cambios GRF
1	1	0,4	1,0	0,6	474	175	299
2	1	0,1	1,0	0,9	547	170	377
3	2	0,1	1,0	0,9	576	201	375
4	2	0,2	1,0	0,8	430	170	260
5	3	0,4	0,5	0,1	547	146	401
6	1	0,05	0,2	0,2	640	150	490
7	2	0,4	1,0	0,6	283	195	88
8	2	0,05	0,7	0,7	410	184	226
9	1	0,05	0,1	0,1	415	119	296
10	3	0,1	0,3	0,2	782	278	504
11	1	0,3	0,4	0,1	532	112	420
12	1	0,4	0,8	0,4	566	176	390
13	2	0,2	0,6	0,4	453	312	141
14	3	0,2	0,5	0,3	1 020	190	830
15	1	0,3	0,4	0,1	640	156	484
16	3	0,2	0,6	0,4	488	160	328
17	3	0,5	1,0	0,5	562	195	367
18	2	0,4	0,7	0,3	468	170	298

Ttos: tratamientos, AV: agudeza visual, GRF: grosor retinal foveal.

Fuente: Chiang, et al, 2014, p 408.

Estos resultados muestran que la agudeza visual inicial fue de 0.24 (0.05-0.5) con una mejoría evidente a 0.66 (0.1-1.0) a los 12 meses de seguimiento. Una ganancia de 15 letras o más en un 66.66% de los pacientes a los 6 meses y de 77.77% a los 12 meses de seguimiento, un promedio de 20 y 22.2 letras ganadas a los 6 y 12 meses, respectivamente. (p.409)

Tabla 18 evolución de la agudeza visual promedio de los pacientes según esquema de tratamiento.

Momento	1 dosis	2 dosis	3 dosis	Total
Inicio	0,23	0,22	0,28	0,24
3 meses	0,40	0,75	0,42	0,52
6 meses	0,47	0,83	0,54	0,61
9 meses	0,53	0,85	0,56	0,64
12 meses	0,56	0,83	0,58	0,66

Fuente: Fuente: Chiang, et al, 2014, p 409.

En cuanto al grosor macular que fue medido por OCT fue de 546,2 micras y disminuyó hasta 181,05 micras, al final del seguimiento. Se presentó una reducción de 200 micras o más en un 9,4 y 88.8% de los pacientes a los 6 y 12 meses respectivamente.

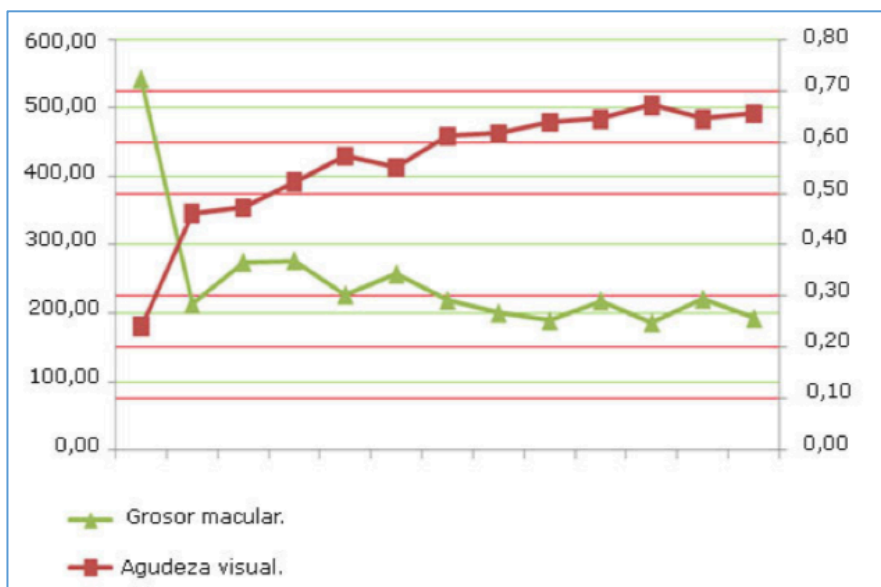
Tabla 19 evolución del grosor macular promedio de los pacientes según esquema de tratamiento.

Momento	1 dosis	2 dosis	3 dosis	Total
Inicio	544,86	436,67	664,40	546,20
3 meses	177,29	237,00	462,80	276,50
6 meses	169,29	205,83	301,60	218,22
9 meses	156,86	216,67	304,40	217,78
12 meses	151,14	238,67	193,80	181,05

Fuente: Fuente: Chiang, et al, 2014, p 409.

Es importante destacar que en todos los casos se observó una relación inversamente proporcional entre agudeza visual corregida y el grosor macular. En este estudio no existieron complicaciones significativas a momento del tratamiento.

Figura 26. Relación entre grosor macular y agudeza visual



Fuente: Fuente: Chiang, et al, 2014, p 410.

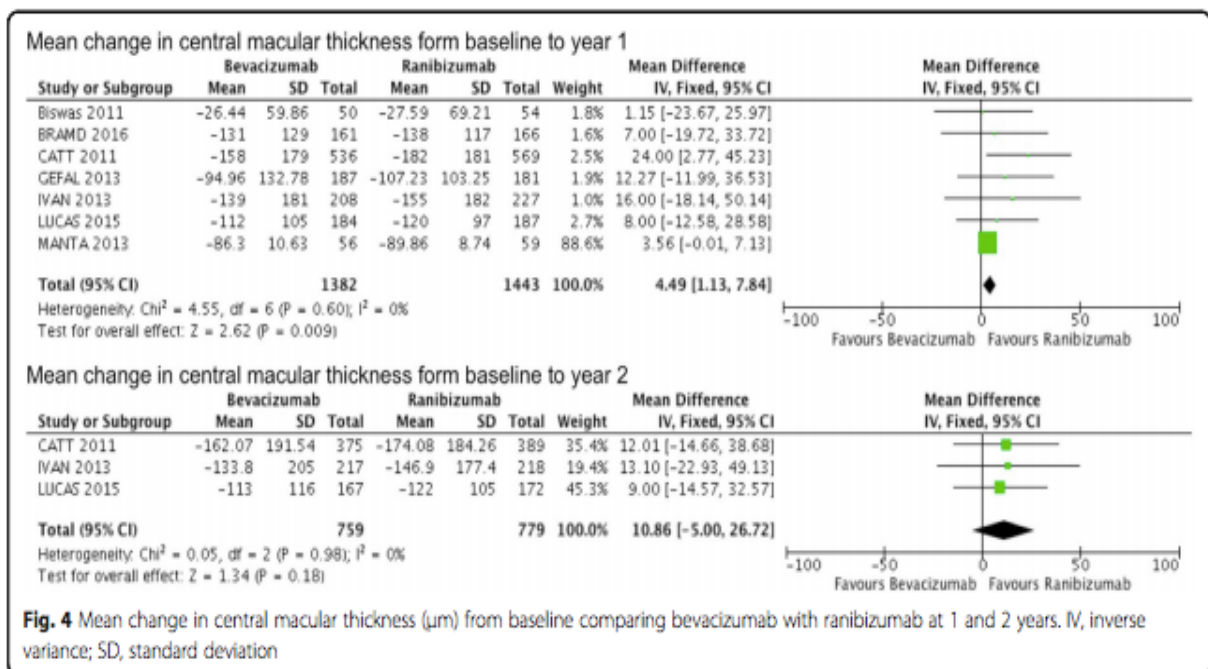
Luan, et al (2018) determinaron la eficacia relativa y seguridad de los agentes anti-factor crecimiento endotelial vascular, en el tratamiento para la degeneración macular relacionada a la edad, lo realizaron por medio de una revisión bibliográfica, evaluando la mejor agudeza visual corregida y el grosor macular central (TMC)

Este estudio es un metanálisis llevado a cabo para comparar el uso de bevacizumab versus ranibizumab, de ocho estudios con 3140 pacientes para comprobar la eficacia de los dos fármacos con respecto al cambio medio en la MAVC a 1 año desde el inicio, y 3 estudios con 1634 pacientes que se extendieron a 2 años.

Los resultados de estos análisis mostraron que tanto bevacizumab como ranibizumab habían mejorado en la MAVC. Donde no hubo diferencias significativas a 1 o 2 años; diferencia de medias ponderadas -0.57; IC, intervalo de confianza del 95%: 1.55 a 0.41 en comparación con ranibizumab \Rightarrow , 76, IC 95% -2.25 a 0.73. (p.5)

Además, en otros estudios de 7 estudios con 2825 pacientes se informó el cambio medio en el CMT (Grosor macular central) al año de seguimiento y los resultados demostraron que el ranibizumab fue más eficaz para reducir CMT (deferencias ponderadas 4.49; IC del 95%: 1.13 a 7.84). (p.5)

Figura 27. Cambio medio en la mejor agudeza visual corregida (en letras) desde la línea base comparando bevacizumab con ranibizumab a 1 y 2 años. IV, varianza inversa; SD, desviación estándar



Fuente: Luan, et al 2018, p.7.

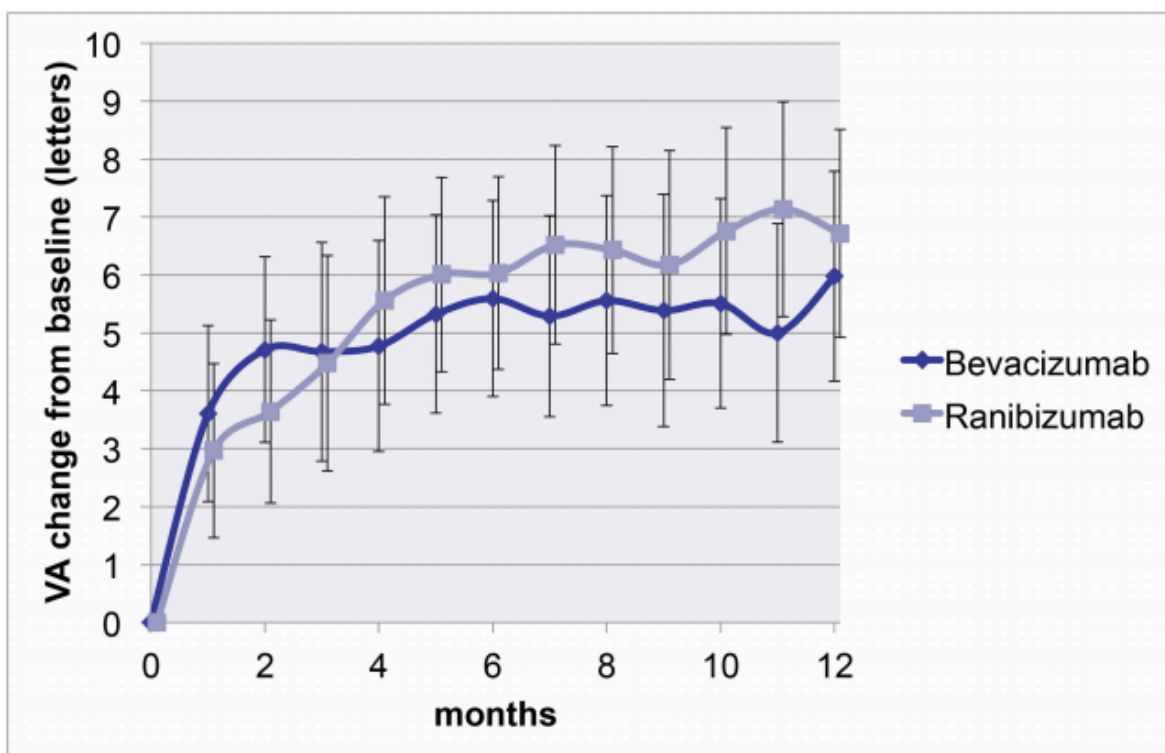
Schauwvlieghe, et al (2016) en su estudio se compara la efectividad de bevacizumab y ranibizumab en el tratamiento de la degeneración macular exudativa relacionada con la edad teniendo como parámetro de medición una mejor agudeza visual corregida (AVMC) entre 20 y 78 letras en un EDTRS en el ojo de estudio.

Este estudio llamado BRAMD, se tomaron en cuenta 327 pacientes que fueron reclutados de 5 centros médicos académicos en los Países Bajos, llevado a cabo entre enero del 2009 y diciembre 2011, donde todos los pacientes recibieron inyecciones mensuales durante 12 meses.

La respuesta a bevacizumab fue significativamente más variada que con ranibizumab, ya que en el grupo de bevacizumab el 24% de los pacientes tuvo una ganancia de 15 letras, 11 % una pérdida de 15 letras, y 65% una ganancia o pérdida < 15 letras mientras que en el grupo de ranibizumab este resultado fue 19%, 5%, 76% respectivamente.

Las proporciones de pacientes con AVMC 20/40 se mantuvieron similares entre los grupos durante todo el estudio; 27 % al inicio del estudio (23 de 161pacientes) en el grupo de bevacizumab versus 29% (48 de 166) en el grupo de ranibizumab. En cuanto al engrosamiento retiniano central no hubo diferencias significativas (258 micras para bevacizumab; 246 micras en ranibizumab)

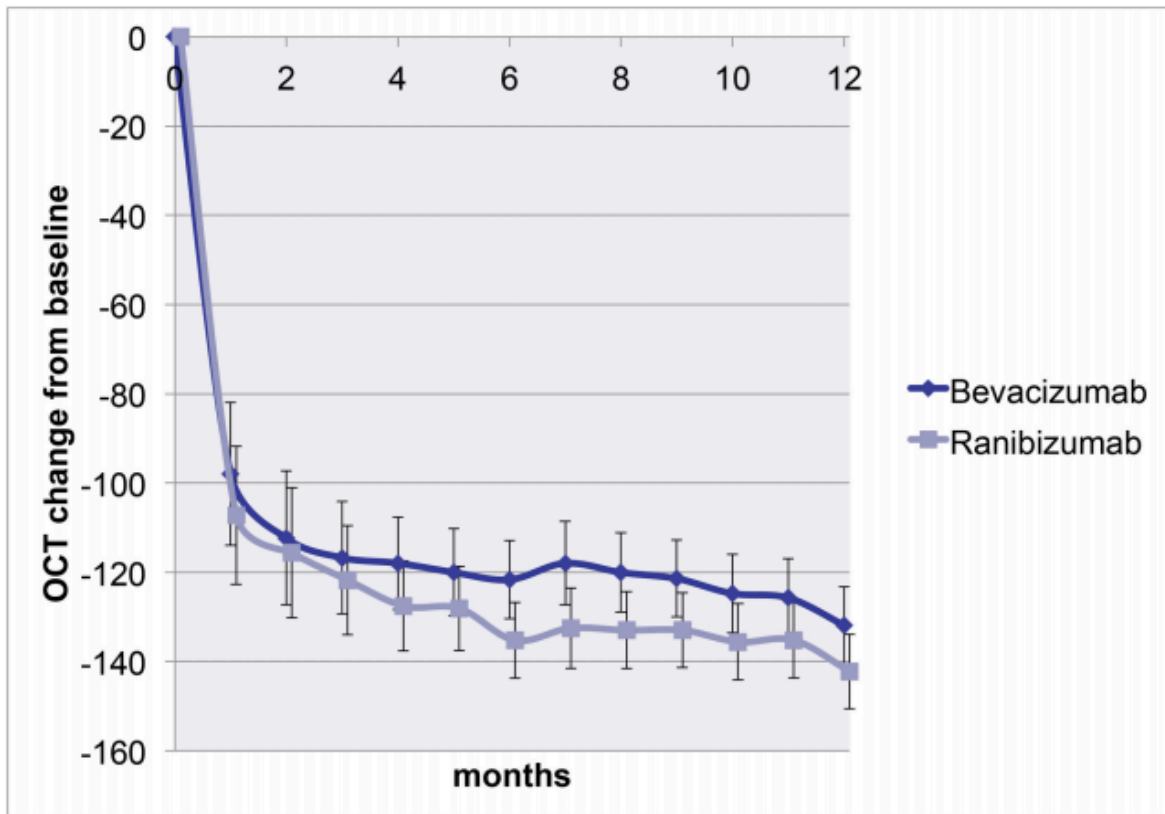
Figura 28 Cambio promedio en la AVMC desde el inicio del tratamiento



Fuente: Schauwvlieghe, et al (2016), p. 9

Este tipo de análisis muestra un cambio promedio en la AVMC por grupo donde se evidencia una ganancia media de 5,9 letras en el grupo de bevacizumab y una ganancia media de 6,7 letras en el grupo de ranibizumab.

Figura 29 Cambio en el espesor de la retina central



Fuente: Schauwvlieghe, et al (2016), p. 11

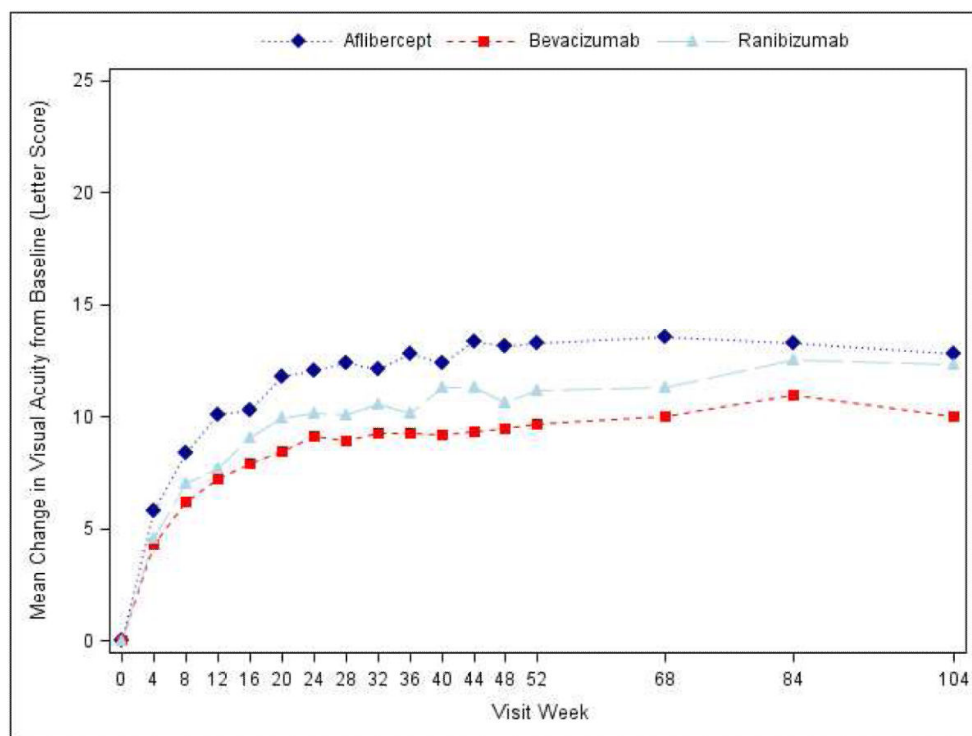
En el cambio de el espesor de la retina central no se encontraron diferencias significativas a los 12 meses (bevacizumab 258 micras versus 246 micras ranibizumab). En este estudio (BRAMD) confirma que el bevacizumab no es inferior al ranibizumab en el tratamiento de DMAE.

Según Wells, et al (2016) en su estudio proporcionan resultados de eficacia y seguridad en tratamientos por 2 años, comparando a 3 agentes anti factor de crecimiento endotelial vascular, tanto para EMD como para DMAE.

Se reclutaron 660 participantes (61 ± 10 años) de las cuales 310 eran mujeres (47%) 350 hombres (53%), con agudeza visual corregida de 20/32 a 20/ 320 previo a el tratamiento. Los pacientes se asignaron aleatoriamente a inyecciones intravítreas de aflibercept (2.0 mg), bevacizumab (1,25 mg), o ranibizumab (0,3 mg), los pacientes tenían cada 4 semanas las aplicaciones de los medicamentos durante un año, y luego cada 4 a 16 semanas durante el segundo año.

El efecto del tratamiento en la agudeza visual durante los dos años mejoro desde el inicio, en promedio, en 12,8 letras con aflibercept, 10,0 letras con bevacizumab y 12,3 letras con ranibizumab.

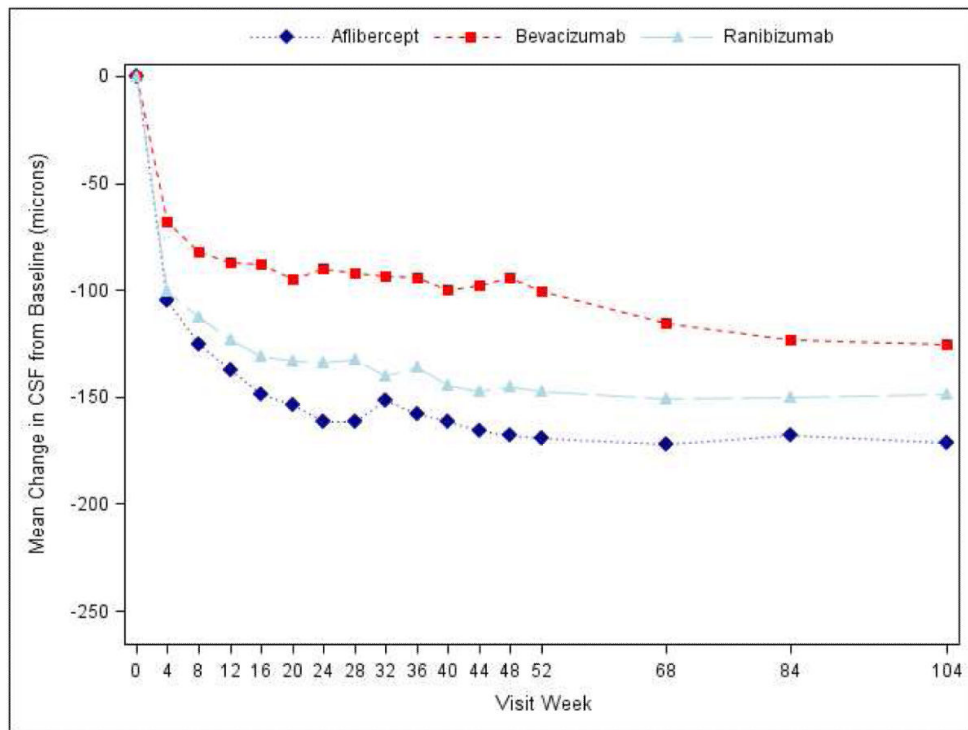
Figura 30. Cambio de la agudeza visual a lo largo del tiempo



Fuente: Wells, et al (2016), p.10

En la visita de 2 años, el grosor del sub campo central disminuyó en promedio en 171 ± 141 micras con aflibercept, 126 ± 143 micras con bevacizumab y 149 ± 141 micras con ranibizumab (IC 95%).

Figura 31. Espesor del subcampo central en el tiempo



Fuente: Wells, et al (2016), p.13

Los tres regímenes, en promedio, produjeron una mejoría sustancial de la agudeza visual hasta los 2 años. Durante este tiempo, no se ha identificado diferencias significativas en el cambio medio de agudeza visual entre los grupos de tratamiento. En ojos con agudeza visual basal de 20/50 o peor, la ventaja de aflibercept sobre ranibizumab, observada al cabo de 1 año, había disminuido y ya no era estadísticamente significativo a los 2 años, mientras que aflibercept seguía siendo superior al bevacizumab.

En ojos con una agudeza visual entre aflibercept y los otros dos agentes fueron clínicamente relevantes al año, la diferencia relativa entre porcentajes de ojos en el grupo aflibercept que ganó 15 o más letras al año fue 63% mayor que el grupo de bevacizumab (67% frente a 41%) y 34% mayor que el grupo de ranibizumab (67% frente a 50%). Sin embargo a los dos años estas diferencias relativas fueron solo 12% (58% frente a 52%) y 5% (58% frente a 55%).

CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

Conclusiones

En el siguiente capítulo se analizarán las conclusiones y sus recomendaciones, fundamentándose en los resultados obtenidos de la investigación, específicamente de capítulo anterior.

Se reconoce la acción terapéutica del bevacizumab en el tratamiento de edema macular diabético y degeneración macular, donde es evidente que la utilización de bevacizumab, disminuye significativamente el avance de la enfermedad y revertiendo su proceso, mejorando así la agudeza visual del paciente.

Es importante recalcar en esta revisión, muchos estudios coinciden que el bevacizumab juega un papel importante como un instrumento efectivo y seguro, de primera elección por su bajo costo y accesible a las poblaciones ayudando a disminuir el gasto a la seguridad social de los países.

Objetivo #1. Mencionar los requerimientos que se deben seguir para la autorización y utilización de Bevacizumab para uso en degeneración macular (asociada a la edad) y edema macular diabética.

Se describen tres técnicas de estudio que son indispensables para la aprobación del uso del fármaco en las patologías, las cuales son: angiografía con fluoresceína (AGF) valora el estado de los vasos sanguíneos de la retina, tomografía de coherencia óptica (OCT) para determinar el grosor de la macula y agudeza visual mediante el sistema ETDS, estas herramientas permitirán diagnosticar y evaluar el avance de la enfermedad.

Objetivo #2. Comparar los beneficios que se han logrado con el uso de Bevacizumab con otras terapias utilizadas a nivel internacional.

Se reconocen resultados prometedores en eficacia y seguridad de la terapia intravítrea combinada de anti-VEGF/esteroide mejorando la agudeza visual en pacientes con EMD, reduciendo de manera significativa el grosor de la mácula.

No obstante, la utilización de anti-VEGF estabiliza o mejoran la agudeza visual después de 1 y 2 años de tratamiento. Asimismo, el bevacizumab y ranibizumab tuvo una eficacia equivalente para la BCVA, mientras que ranibizumab tuvo mayor reducción en CMT y una menor tasa de eventos adversos.

Objetivo #3. Determinar posibles efectos adversos a corto o mediano plazo en la aplicación de Bevacizumab en estos pacientes.

En general, se identificaron reacciones adversas, tanto a corto como a mediano plazo, de las cuales se describe un aumento de la presión intraocular, luego de ser aplicado el medicamento vía intravítreo. También se describe inflamación intraocular, hemorragia conjuntival, hemorragia vítrea y en el peor de los casos desprendimiento retiniano, endoftalmitis bacteriana.

En conclusión, el uso intravítreo de fármacos anti-VEGF es una técnica importante en el tratamiento de enfermedades neovasculares de la retina, se ha comprobado su eficacia y seguridad en comparación a los tratamientos convencionales, así como reconocer las posibles complicaciones que se puedan presentar durante el tratamiento o posterior al mismo.

Recomendaciones

A nivel hospitalario:

Dar charlas al personal farmacéutico sobre el uso de bevacizumab en degeneración macular asociada a la edad y edema macular diabético, reconocer posibles efectos adversos y riesgos que se puedan suscitar durante su aplicación.

Es importante que al personal farmacéutico del servicio de oncología, investigue y conozca los requerimientos necesarios para la aprobación del uso de fármacos anti-VEGF (bevacizumab) y gestionar ante el comité de farmacoterapia (local o central) la adquisición del producto.

Para los médicos del servicio de oftalmología:

Al personal médico oftalmológico que aporten evidencia actualizada de estudios realizados a nivel internacional que demuestren seguridad y eficacia de nuevos tratamientos anti-VEGF, esto con el fin de adjuntar y justificar la adquisición de los fármacos.

Es importante que los oftalmólogos realicen exámenes visuales periféricos antes y después de la inyección intravítrea para descartar y atender oportunamente alguna complicación (desgarros retinianos).

Adoptar técnicas de asepsia, como desinfectar el globo ocular y los sacos conjuntivales con antibióticos tópicos y lavarlos con yodopovidona al 5%, antes y después de la inyección, no sin antes, recordar el correcto lavado de mano y uso de guantes y esterilización de instrumentación en el procedimiento.

Para el paciente:

Se debe informar al paciente acerca de los beneficios y riesgos de teratogenicidad, mientras se lleva a cabo el tratamiento y los efectos secundarios del mismo.

Indicar al paciente que acuda de inmediato al servicio de emergencias si presenta dolor o pérdida de visión horas después del procedimiento.

Para la CCSS

Hacer un estudio a nivel nacional donde se establezca los lineamientos del uso de bevacizumab en edema macular diabético y degeneración macular asociada a la edad, que permita su adquisición en los servicios de farmacia.

La institución debe implementar un protocolo para la preparación y aplicación del bevacizumab en los pacientes de los servicios de oftalmología.

Elaborar un seguimiento de la implementación del protocolo a corto y a mediano plazo con la finalidad de analizar posibles necesidades de ajuste que se deban dar al programa de aplicación.

Realizar una investigación a nivel nacional para identificar la prevalencia de patologías oculares, que permitan establecer programas de prevención y protocolos de intervención, adaptados a la seguridad social del país.

Referencias

- Abreu, R., Pérez, L., Solé, L., Alonso, M., Gil, M., Abreu, P., (2014) ***Tratamiento del edema macular diabético con ranibizumab intravítreo (Lucentis): resultados en la práctica clínica habitual***, servicio de oftalmología Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria, Tenerife, España, 25:41-45.
- Arellano, G., Peralco, A., Moncayo, C., Maldonado, G., Imasumak, S., (2017), Fármacos antiangiogénicos en enfermedades neovasculares de la retina, revista científica de medicina 20(1):31-37
- Andonegui, J., Jiménez, L., (2008), edema macular diabético, recuperado de: www.sielo.isciii.es/pdf/asisna/v31s3/original4.pdf
- Ashraf, M., Souka, A., Daich, M., Kayal, H., Schlottmann, (2018) ***Cambio a ranibizumab en edema macular diabético refractario al tratamiento con bevacizumab***, departamento de oftalmología, facultad de medicina, Universidad de Alejandría, Egipto, pp. 1-7.
- Bancalari, A.; Schade, R.; Peña, R.; Pavez, N.; (2013), ***Tratamiento de la Retinopatía del Prematuro con Bevacizumab Intravítreo***, Revista Chilena de Pediatría, Chile, 8(3). pp 300-307.
- Barral, C., Ross-Cucurull, E., Roncero, C., (2014), ***Prescripción off-label en patología dual***, revista de patología dual, 1(3): 10, pp. 1-8.
- Barry, P., Cordovés, L., Gardner, S., (2013), Guías de la ESCRS para la prevención y el tratamiento de la endoftalmitis después de cirugía de cataratas, sociedad europea de cirujanos de cataratas y refractiva. Pp. 1-44.
- Barrett, K., Barma, S., Boitano, S. y Brooks, H. (2010). Ganong Fisiología médica. 23a Edición. McGRAW-HILL Interamericana Editores, S.A.
- Bautista, D., Velásquez, H., Montes, R., (2014), Medidas ***terapéuticas en el restablecimiento de la agudeza visual en pacientes con retinopatía diabética avanzada con edema***, revista médica Universidad Veracruzana, pp.20-26.

- Benlloch, J., Ribas, M., (2017), *Influencia del tratamiento de los anti-VEGFS en DMAE*. Gaceta artículo científico. España, recuperado de: www.Cgcoo.es/gaceta529/3_influencia_tratamiento_anti-VEGFS_DMAE.pdf
- Castro, A., (2015), *Tendencias y Costos del Uso de Antiangiogénicos en Colombia*, revista Sociedad Colombiana de oftalmología, Vol. 48(3):223-231.
- Carretero, M., (2006), *Degeneración macular asociada a la edad*, Actualidad científica Avances farmacológicos, Barcelona. pp. 78-80.
- Cedeño, M., Alfaro, L.; Sánchez, I., (2009). *Análisis Epidemiológico de la Diabetes mellitus*. Revista médica de Costa Rica y Centroamérica, pp.331-336.
- Cervantes, R.; Presno, J., (2013), Fisiopatología de la diabetes y los mecanismos de la muerte de las células β pancreáticas, revista de endocrinología y nutrición, México, p.98-106.
- Charles, M.; Charles, N.; Zompa, T.; Miguens, M.; Charles, D.; (2007), *Uso de Bevacizumab intravítreo para Tratamiento de las Neovascularizaciones Coroideas Secundarias a Degeneración Macular Relacionada con la Edad (Resultados a corto plazo)*, Revista Oftalmología Clínica y Experimental, Buenos Aires, Argentina, ISSN 1851-2658, volumen 1, número 2, 1: 19-24.
- Chiang, C.; Rúa, R.; Llanes S.; Toledo, Y.; Lapido, S.; Baldaquín, W.; (2014), *Intravítrea de bevacizumab en el edema macular secundaria a oclusión venosa de rama retiniana*, Revista Cubana de Oftalmología, La Habana, Cuba, 24(3). PP. 403-415.
- Chu, L., Lawrence, J., Wei, J., Chilov, M., (2018) *Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular age-related macular degeneration: a meta-analysis of randomized controlled trials*, BMC ophthalmology, Universidad de Sidney, Australia, 18:130, pp.1-15.
- Crespo, S., (2009), *Metformina, a 50 años de su uso: Eficacia, tolerancia, seguridad y nuevas indicaciones*. Revista científica médica, 12(2):23-5
- Dubón, M., Bustamante, L.; (2015) *Degeneración macular relacionada con la edad; membrana neovascular*, Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM, pp 40-50.
- Dussán, G., (2016) *Health-related quality of life on age-related macular degeneration patients*, Artículos de investigación científica y tecnológica, Bogotá, Colombia, doi:<http://dx.doi.org/10.19052/sv.3999>.

- Fernández, S.; (2017); Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) y calidad de visión, Gaceta artículo científico, recuperado de: www.cgcoo.es/descargas/gaceta525/2_DMAE_calidad_vision.pdf
- Foss, A.; Childs, M.; Reeves, B.; Empeslidis, T.; Tesha, P.; Dhar-Munshi, S.; Mughal, S.; Culliford, L.; Rogers, C.; Tan, W., (2015), ***Comparing different dosing regimens of bevacizumab in the treatment of neovascular macular degeneration: study protocol for a randomized controlled trial***, BioMed central, DOI 10.1186/s13063-0608-2, pp. 2-9.
- García, A.; (1998), ***Degeneración macular asociada a la edad***, Revista de medicina de la Universidad de Navarra, España, recuperado de: www.unav.edu/publicaciones/revistas/index.php/revistas-de-medicina/article/view/6358
- García, M.; Salinas, E.; (2013) ***Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE). Guía clínica optométrica, a partir de estudios basados en la evidencia***. Gaceta de optometría y óptica oftálmica, 487: 24-30.
- Hasbum, B., (2010), Epidemiología de la diabetes en Costa Rica, avances en Diabetología, San José, Costa Rica, 26:91-4, p.91-94.
- Hernández, M., Olivares, A., Carillo, A., Tovar, G., Pedraza, A., (2015), ***Prevalencia de trastornos visuales y su relación con la funcionalidad en adultos mayores***, Revista Cubana de Oftalmología, La Habana, Cuba, PP. 190-197.
- Huidoro, A., Fulford, A., Carrasco, E., (2004), Incidencia de diabetes gestacional y su relación con obesidad en embarazadas chilenas, revista médica de Chile, 132: 931-938.
- Kriechbaum, K., Prager, S., Mylonas, G., Scholda, C., Rainer, G., Funk, M., Kundi, M., Schnidt, U., (2013) ***Intravitreal bevacizumab (Avastin) versus triamcinolone (Volon A) for treatment of diabetic macular edema: one-year results***, Department of Ophthalmology, Medical University of Vienna, Vienna, Austria, pp. 10-16.
- Lemp, M., Baudouin, C., Batum, J., (2007); The definition and classification of dry eye disease: Report of the definition and classification subcommittee of the international dry eye workshop. Ocul surf 5:75-92.

- Lieberman, M.; Marks, A.; Peet, A.; (2013); *Bioquímica Médica Básica*, 4ª edición; editorial Lippincott Williams y Wilkins.
- López, J., (2015), *Degeneración macular relacionada a la edad (DMAE)*, facultad de medicina, Universidad Católica de Chile, p. 40-45.
- Maguire, M., Martin, D., Ying, G., Jaffe, G., Daniel, E., Grunwald, J., Torh, C., Ferris, F., Fine, S., (2016), *Five-year outcomes with Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment of Neovascular Age- Related Macular*, American Academy of Ophthalmology, 2016.03.045, pp.1751-1761.
- Mediavilla, J., Alonso, M., Santiago, A., Moreno, A., (2015), *Guías Clínicas: Diabetes Mellitus*, Euromedice, p.2.
- Montes, M., Garrido, O., Anguiano, L., Sánchez, J., Pérez, E., Rodríguez, U., Cruz, J., Ruiz, J., (2013), *Aspectos farmacocinéticas de bevacizumab*, revista hospitalaria de Juárez, México, pp. 73-78.
- Parada, R., De León, J., (2015), *Efecto del Bevacizumab intravítreo en el edema macular diabético*, Guatemala, 8(2). PP. 39-46.
- Pavlovic, M., Carvajal, J., (2013), *Hipoglucemiantes orales para el tratamiento de la diabetes mellitus gestacional. Revisión sistemática de la literatura*, revista chilena de obstetricia, 78(3):167-178.
- Roca, S., Lago, J., Millan, J., Gómez, F., (2006), *Enfermedad de Alzheimer y Degeneración Macular Asociada a la Edad*, sociedad española de oftalmología, 81: 73-78.
- Rodríguez, J., Graue, F., (2003) Oclusión de la vena central de la retina, instituto de oftalmología “fundación Conde de Valenciana”. PP. 83-87.
- Rodríguez, V., (2014), *Actualización de las pruebas para el diagnóstico clínico y la detección precoz de la DMAE*, facultad de ciencias, Universitat d Alacant.
- Rojas, S., Saucedo, A., (2012), *Retina y Vítreo*; asociación mexicana de retina, 2ª edición, editorial Manual Moderno, p.49.
- Romero, P., Almena, M., Baget, M., Méndez, I., Salvat, M., (2005) *Actualización en la epidemiología del Edema Macular diabético*, Annals d' oftalmología, 13(2):92-102.
- Saladin, k., (2012), *Anatomía Fisiología: la unidad entre forma y función*, sexta edición, editorial McGraw Hill. pp. 612-616.

- Schauwvlieghe, A.; Dijkman, G.; Verbraak, F.; Hoyng, M., Dijkgraaf, G.; Vingerling, R.; Schlingemann, R.; (2016) *Comparing the Effectiveness of Bevacizumab to Ranibizumab in Patients with Exudative Age-Related Macular Degeneration*, Plos ONE 11(5). pp. 1-16.
- Segarra, E.; (2006); Fisiología de los Aparatos y Sistemas; facultada de ciencias médicas; Universidad de Cuenca, p.91. *Tratamiento del edema macular con triamcinolona intravítrea decantada y ultra filtrada*, sociedad de canaria de oftalmología, España, p.2.
- Schauwvlieghe, A., Dijkman, G., Hooymans, J., Verbraak, F., Hoyng, C., Dijkgraaf, M., Peto, T., Vingerling, J., Schlingemann, R., *Comparing the Effectiveness of Bevacizumab to Ranibizumab in Patients with Exudative Age-Related Macular Degeneration. The BRAMD Study*, PLoS ONE 11(5): e0153052. doi:10.1371/journal.pone.0153052
- Ustariz, O.; Gordon, M.; Martínez, M. y Quiroz, H. ;(2006), *Eficacia y seguridad del bevacizumab en las diferentes patologías retinianas*, Revista mexicana Oftalmológica, México, 80(5). PP. 272-278.
- Vila, I., Ramos, M., Pérez, E., Ruiz, M., Pereira, E., Padilla, C., (2016), *Intravítrea de bevacizumab y triamcinolona para edema macular diabético*, Revista Cubana de Oftalmología, 29(1):16-25.
- Wells, J., Glassman, A., Ayala, A., Jampol, L., Bressler, N., Bressler, S., Brucker, A., Ferris, F., Hampton, R., Jhverri, C., Melia, M., Beck, R., *Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial*, 123(6): 1351–1359. doi:10.1016/j.optha.2016.02.022, pp. 1-19.
- Wu, L., Evans, T., (2010), *Cambios inmediatos en la presión intraocular después de una inyección intravítrea de 2.5 mg de bevacizumab*, Elsevier Doyma, 85(11)364-369.
- Wu, L.; Arévalo, F.; Serrano, M., (2012), *Bevacizumab intravítrea (Avastin) en retinopatía diabética: resultados del grupo Panamericano de estudio colaborativo de Retina (PACORES)*, Review, 11(3) pp. 70-79.

Tipantaxi, S., Zambrano, A., Torres, G., (2014) *Evaluación de la seguridad en el uso de fármacos antiangiogénicos intravítreos*, en el Servicio de Oftalmología del Hospital Carlos Andrade Marín, revista de ciencias médicas Quito 39(1): 22-25.