

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SINALOA

CENTRO DE INVESTIGACIÓN Y DOCENCIA EN CIENCIAS DE LA
SALUD



SERVICIO DE OFTALMOLOGÍA
DR. LUIS SÁNCHEZ BULNES



“Eficacia y seguridad de bevacizumab versus cámara hiperbárica más bevacizumab para mejorar la agudeza visual central en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa con edema macular”

Tesis para obtener el grado de especialista en:

“OFTALMOLOGÍA”

LA C. DRA. MARIANA GONZÁLEZ REYES

Director de Tesis
Dr. Efraín Romo García
Cirujano Oftalmólogo
Alta Especialidad en Retina y vítreo

Codirectora de Tesis
Dra. Gilma López López
Cirujano Oftalmólogo
Prof e Inv. T.C. Titular “C”

Asesor Clínico
Dr. Enrique López Ramos
Médico Internista e Intensivista

Asesor Estadístico
Dr. Felipe de Jesús Peraza Garay
Doctor en ciencias

Culiacán, Sinaloa, Enero de 2014

Dr. Edgar Dehesa López
Maestría en Ciencias Especialidad en Medicina Interna
Subespecialidad en Nefrología
Vo. Bo. Subdirector de Investigación
Centro de Investigación en Ciencias de la Salud

Dr. Carlos Fernando Corona Sapien
Vo. Bo. Subdirector de Enseñanza
Centro de Investigación en Ciencias de la Salud

Dr. Sergio Sital Gastelum
Vo. Bo. Jefe del Servicio del curso de Oftalmología
Centro de Investigación en Ciencias de la Salud

Director de Tesis
Dr. Efraín Romo García
Cirujano Oftalmólogo
Alta Especialidad en Retina y vítreo

Codirectora de Tesis
Dra. Gilma López López
Cirujano Oftalmólogo
Prof e Inv. T.C. Titular "C"

Asesor Clínico
Dr. Enrique López Ramos
Médico Internista e Intensivista

Asesor Estadístico
Dr. Felipe de Jesús Peraza Garay
Doctor en ciencias

Agradecimientos

A DIOS, por darme la dicha de llegar a este momento de mi vida.

A MI ESPOSO, por su apoyo incondicional, amor y paciencia.

A MIS PADRES, por sus consejos, que me han llevado por el mejor camino, y permitido llegar a esta etapa de mi vida.

A MIS MAESTROS, por sus enseñanzas, tiempo y paciencia.

A MIS AMIGOS, por esos momentos inolvidables, que quedaran plasmados en mi memoria para siempre.

ÍNDICE

1. Resumen	8
2. Marco teórico	10
3. Marco Científico.....	35
4. Planteamiento del problema	40
5. Justificación	41
6. Hipótesis	43
7. Objetivos	44
7.1 Objetivo general	44
7.2 Objetivos específicos	44
8. Material y métodos	45
8.1 Diseño del estudio	45
8.2 Universo	45
8.3 Lugar de realización	45
8.4 Periodo del tiempo de realización	45
8.5 Criterios de inclusión.....	46
8.6 Criterios de exclusión	46
8.7 Criterios de eliminación	47
8.8 Análisis estadístico.....	47
8.9 Cálculo del tamaño de muestra	47

8.10 Descripción general del estudio	48
8.11 Definición operacional de variables	52
8.12 Estandarización de instrumentos de medición.....	55
9. Aspectos éticos	56
10. Recursos y financiamientos	58
11. Resultados	59
12. Discusión	63
13. Conclusiones	66
14. Referencias bibliográficas	67
15. Figuras	71
16. Anexos	72

1. RESUMEN

Titulo

Eficacia y seguridad de bevacizumab versus cámara hiperbárica más bevacizumab para mejorar la agudeza visual central en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa con edema macular

La retinopatía diabética es una de las complicaciones oculares más importantes de la diabetes, y es la causa principal de deterioro visual.

Objetivo: Determinar la eficacia del bevacizumab versus cámara hiperbárica más bevacizumab en el tratamiento de edema macular en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa.

Material y métodos: se realizó un ensayo clínico aleatorizado, se estudiaron 18 pacientes los cuales fueron sometidos a terapia antiangiogénica con bevacizumab una dosis 2.5 mg (0.1 ml), donde el grupo experimental además recibieron 10 sesiones 2 ATA en cámara hiperbárica. Posteriormente se revisaron MAVC final y si hubo complicaciones oculares o sistémicas.

Resultados: No hubo diferencias significativas entre los grupos de estudio en cuanto a características generales con una (p=.477) en edad; sexo (p=0 .671); grado de retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) (p=0 .737), así como grado de edema macular (.671). No se observaron diferencias significativas (p=0 .314) en factores de riesgo entre los grupos de estudio. La diferencia de MAVC final-inicial entre los grupos

fue de .1285 logMAR a favor del grupo de Bevacizumab mas Cámara Hiperbárica (p=.042).

Discusión: Actualmente el uso de antiangiogénicos se encuentra en la primera línea de tratamiento de edema macular diabético, un efecto directo de la cámara hiperbárica es la hiperoxia arterial, venosa y tisular, esto proporciona un posible efecto terapéutico en las patologías en que existe un fenómeno de hipoxia.

Conclusiones: El uso de la cámara hiperbárica en los pacientes con retinopatía diabética no proliferativa con edema macular puede ser un coadyuvante al tratamiento antiangiogénico.

Palabras clave: Bevacizumab, cámara hiperbárica, edema macular.

2. MARCO TEORICO

EDEMA MACULAR DIABÉTICO

I. GENERALIDADES

A) EPIDEMIOLOGÍA

El Estudio Epidemiológico de Wisconsin de Retinopatía Diabética (WESDR), es el más completo estudio de base poblacional de ojos con retinopatía, informó que la prevalencia total de retinopatía fue del 25% en las personas con diabetes de 5 años de duración, el 60% en aquellos con 10 años de diabetes, y el 80% después de 15 años de diabetes.¹⁻²

El grupo WESDR reportó que la incidencia de edema macular aumentó significativamente con la severidad de la retinopatía diabética.³

B) DESCRIPCIÓN CLINICA Y CLASIFICACIÓN

La clasificación de retinopatía diabética propuesta en el 2003, es la Escala Internacional de Severidad de la Retinopatía, y es la que se considera que debería de utilizarse en la práctica (tabla 1).⁴

Tabla 1. Escala de Severidad de Retinopatía Diabética

Nivel propuesto de severidad	Características observables por oftalmoscopia con dilatación pupilar
Sin RD aparente	Ausencia de anomalías
RD no proliferativa leve	Solo Microaneurismas
RD no proliferativa moderada	Más que microaneurismas pero menos que retinopatía diabética no proliferativa severa.
RD no proliferativa severa	Cualquiera de los siguientes: más de 20 hemorragias intrarretinianas en cada uno de los 4 cuadrantes; arrosariamiento venoso en 2 o más cuadrantes; anomalías microvasculares intrarretinianas (AMIR) en 1 o más cuadrantes y no signos de retinopatía proliferativa.
Retinopatía Diabética Proliferativa	Una o más de las siguientes: neovascularización, hemorragia prerretiniana o hemovítreo.

El edema macular diabético (EMD) es diagnosticado estereoscópicamente como un engrosamiento del área macular por medio de biomicroscopía indirecta de fondo de ojo.

El estudio para el tratamiento temprano de la retinopatía diabética (ETDRS) por sus siglas en ingles, define el EMD como un engrosamiento retiniano o la presencia de exudados duros dentro de un diámetro de disco del centro de la macula⁵, como se describe a continuación:

– Con Edema Macular Clínicamente Significativo (EMCS):

- Engrosamiento retiniano dentro de 500 µm del centro de la macula.
- Exudados duros dentro de 500 µm del centro si se asocia a un engrosamiento de retina adyacente.
- Un área de engrosamiento retiniano del tamaño de al menos 1 área del disco o mayor, parte de la cual está a menos de 1 Diámetro de Disco del centro de la macula⁵.

La mejor agudeza visual corregida (MAVC) no forma parte de la definición de edema macular y ésta puede ir de 1.2 a percepción de luz (PL), ambas incluidas, y presentar EMCS.

La clasificación del edema macular diabético ha sufrido diferentes procesos. La primera que tuvo amplia aceptación fue la de Bresnick⁶ que dividió a los pacientes en:

- Edema macular focal: exudados circinados ± edema macular quístico.
- Edema macular difuso: Edema macular quístico presente frecuentemente, con escasos exudados.
- Maculopatía isquémica

C) EDEMA MACULAR DIABETICO FOCAL VERSUS DIFUSO

El edema macular clínicamente significativo (EMCS) además es clasificado dentro de focal o difuso, dependiendo del patrón de extravasación visto en la fluorangiografía (FAG). Las fugas encontradas en la FAG no son sinónimo de edema o engrosamiento. La FAG se utiliza para identificar las áreas de vaso permeabilidad aumentada, por ejemplo, extravasación por microaneurismas o de lechos capilares, y se evalúan como isquemia retiniana.

En el EMCS focal, discretos puntos de hiperfluorescencia retinal en la FAG, son fugas focales de microaneurismas y estas son la causa del engrosamiento retinal. Comúnmente esta extravasación por microaneurismas están rodeados por anillos circinados o exudados duros. Los exudados son depósitos de lipoproteínas en las capas externas de la retina. En el EMD difuso aéreas de extravasación difusa son observadas en la FAG debido a extravasación del lecho capilar retinal dilatado y/o anomalías microvasculares intrarretinianas, y/o (en casos severos) a arteriolas o

vénulas con discretos focos de extravasación de microaneurismas. Puede estar asociado a edema macular cistoide. El edema macular cistoide es el resultado de la ruptura de la barrera hematorretiniana con la acumulación de líquido, principalmente en la capa plexiforme externa⁷.

II. PATOGÉNESIS

A. BARRERA HEMATORRETINIANA (BHR)

La vía común que resulta en EMD es la disrupción de la barrera hematorretiniana. Esta es un compartimiento que separa la retina neurosensorial del componente vascular. El mantenimiento y adecuado funcionamiento de la barrera hematorretiniana, es un proceso complejo e involucra la interacción diversos factores. La BHR consta de 2 componentes principales: la barrera exterior y la barrera interior. La BHR interior es una unidad biológica formada por la unión estrecha de complejos entre las células de la retina endotelial vascular y una red bien diferenciada de células gliales (astrocitos y células de Müller) que opera para mantener una baja permeabilidad en su entorno. La BHR exterior es formada por uniones estrechas entre las células del epitelio pigmentario de la retina e incluye zonulas ocludens con desmosomas prominentes. Varios estudios clínicos sugieren, sin embargo, que el componente interno de la BHR es el principal sitio de extravasación que resulta en el edema macular en el paciente diabético.

La ruptura de la BHR conduce a un flujo anormal de líquido en la retina neurosensorial que supera el flujo de salida con la acumulación de líquido en las capas intrarretinianas del área macular. El mecanismo de disrupción de la BHR es multifactorial, puede

deberse a cambios en las uniones estrechas, pérdida de pericitos, pérdida de células endoteliales, leucocitosis en los vasos retinianos, sobre regulación en el transporte vascular, incremento en la permeabilidad de la superficie de membrana de células del endotelio vascular y epitelio pigmentario de la retina, dilatación de la vasculatura retiniana y tracción vitreorretiniana.⁷

B. FACTORES VASOACTIVOS

Varios factores vasoactivos (por ejemplo, el VEGF, proteína quinasa C [PKC], la heparina, la angiotensina II, el PEDF, metaloproteasas) y las vías bioquímicas, pueden verse afectados por la hiperglucemia sostenida en la diabetes, que puede influir en el desarrollo de la estructura y cambios funcionales en la retinopatía diabética.

Todos estos factores pueden estar relacionados entre sí, por ejemplo la hipoxia y la hiperglucemia sobre regulan la producción del Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF), en la retinopatía diabética, que a su vez incrementa la permeabilidad vascular mediante la activación de la PKC. La hiperglucemia, sin embargo, puede incrementar directamente la PKC y la angiotensina II, ambas pueden causar vasoconstricción y aumento de la hipoxia por su efecto en las endotelinas.⁷

1.- FACTOR DE CRECIMIENTO VASCULAR ENDOTELIAL-A (VEGF-A)

VEGF-A pertenece a una familia de genes que incluye el factor de crecimiento placentario (PGF), VEGF-B, VEGF-C y VEGF-D. VEGF-A recientemente fue aceptado como uno de los factores más potentes que inducen angiogénesis. Existen 6 isoformas mayores: 121, 145, 165, 183, 189 y 206. El VEGF-A es un ligando para 2 receptores de

Tirosina Quinasa VEGF-R1 Y VEGF-R2 ambos actúan a partir de señales en cascada. El VEGF-A especialmente la isoforma VEGF-165, emerge como un importante factor en la fisiopatología del edema macular diabético.

La hipoxia en la diabetes se debe a la relación con la vasoconstricción y pérdida de capilares que lleva a una sobre regulación en la expresión del VEGF y un incremento en la permeabilidad vascular.

El VEGF está incrementado en la retina de ratas diabéticas así como en humanos diabéticos. El VEGF es producido por células del epitelio pigmentario de la retina, células ganglionares, células de Müller, pericitos, células endoteliales, células gliales, neuronas, y células de musculo liso de la retina diabética. La sobre regulación por VEGF por hipoxia ocurre en todos estos tipos celulares. Las células de Müller son la más importante fuente de VEGF en la retina debido a su alta tasa de glicólisis. ⁷

El VEGF produce cambios estructurales en las uniones estrechas en las células del endotelio vascular de la retina, además induce fosforilación de las proteínas de unión estrecha, ocludin y zonula ocludens 1 (ZO-1), que incrementa la permeabilidad vascular por fosforilación del citoesqueleto y las proteínas de unión de las células del endotelio vascular y la inducción de fenestraciones en las membranas en las células endoteliales.

2.- PROTEIN QUINASA C (PKC)

La PKC es una familia de quinasas serina-treonina que son activadas por hormonas del crecimiento. La hiperglucemia puede inducir directamente la sobre regulación de PKC.

La activación de protein quinasa C puede causar vasoconstricción por incremento en la

expresión de endotelinas, especialmente endotelina-1(ET-1). Las endotelinas son inmunomoduladores e importantes factores de crecimiento paracrino y autocrino. La expresión de endotelinas induce una variedad de factores de crecimiento y citoquinas, incluyendo trombina, factor de crecimiento de granulocitos B (TGF- β), factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), inmunoglobulina 1, insulina y sustancias vasoactivas, incluyendo angiotensina II, norepinefrina, vasopresina y bradicinina.

3.- ANGIOTENSINA II (AII)

Funatsu y colaboradores, investigan la correlación entre AII y VEGF, y la severidad de edema macular en pacientes diabéticos. La concentración de ambos en vítreo fue significativamente alta en pacientes diabéticos con edema macular que en pacientes no diabéticos.

Por otra parte, el incremento sostenido de hiperglucemia genera radicales libres y óxido nítrico, el cual puede afectar distintas vías metabólicas y causar un daño oxidativo y la desorganización de la barrera hematorretiniana.⁷

C. INTERFASE VITREORRETINIANA

La evidencia clínica y anatómica indica las anomalías en la estructura de la interfase vitreorretiniana puede jugar un importante rol en la patogénesis de EMD. El edema macular diabético puede ser exacerbado debido a tracción vitreomacular persistente, por vítreo cortical residual secundario a desprendimiento de vítreo posterior, hialoides posterior engrosada y tensa que puede estar o no adherido a la membrana limitante interna, tracción macular debido a membranas traccionales, e inoculación de citoquinas en el vítreo premacular.

III. DIAGNÓSTICO CON NUEVAS MODALIDADES DE IMAGEN

Los métodos tradicionales de evaluación de enfermedades maculares, tal como la biomicroscopía con lámpara de hendidura y fotografías de fondo, tienen poca sensibilidad en pequeños cambios en el grosor retiniano. Varias técnicas diagnósticas se utilizan para obtener imágenes oculares: ultrasonido, ultrasonido de alta frecuencia y oftalmoscopia por escaneo con laser. Sin embargo, estas técnicas carecen de una resolución suficiente para proporcionar imágenes clínicamente útiles de la estructura retiniana.⁷

A. ANGIOGRAFÍA CON FLUORESCÉINA (FAG)

La angiografía con fluoresceína es un método estándar utilizado para evaluar a un paciente con EMD, que es sensible para la detección cualitativa de extravasación de líquido. Las fugas en la FAG no se puede equiparar al engrosamiento o edema clínico en la retina. Una vez que un paciente es diagnosticado con edema macular clínicamente significativo, un angiograma es realizado para identificar lesiones de extravasación tratables y para evaluar áreas de isquemia. La maculopatía isquémica es diagnosticada cuando no hay perfusión capilar vista en la FAG.

Kang y colaboradores clasifican el EMD en la angiografía por fluoresceína en 3 tipos diferentes:

- 1) Extravasación focal: áreas focales bien definidas de fuga de microaneurismas o capilares dilatados.

- 2) Extravasación difusa: presencia de extravasación amplia de anomalías microvasculares intrarretinianas, en el lecho capilar retiniano.
- 3) Extravasación quística difusa: fuga difusa y acumulación de colorante en los espacios quísticos en el área macular en la fase tardía de la angiografía con fluoresceína.

B. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA (OCT)

La OCT se ha utilizado para imágenes de alta resolución de la retina y la detección en un incremento en el grosor retiniano. La tomografía de coherencia óptica utiliza iluminación infrarroja para tomar imágenes del fondo de ojo, y por lo tanto es más cómodo y bien tolerado por los pacientes.

Estudios con tomografía de coherencia óptica en edema macular clínicamente significativo según lo definido por ETDRS, han puesto de manifiesto 3 cambios estructurales básicos en la retina neurosensorial:

- 1) Inflamación retiniana
- 2) Edema macular cistoide
- 3) Desprendimiento de retina seroso

Otani y colaboradores, encontraron que la inflamación retiniana es el cambio más común en la estructura retiniana (88%).

El grosor de la retina en la fóvea central con EMD en este estudio fue de 250 a 1000 micras, (media 470 +/- 180 micras), mientras que normalmente el grosor de la fóvea central con OCT-2 es aproximadamente 130 micras. La media del grosor de la fóvea central con OCT-3, sin embargo, fue determinado en 182 +/- 23 micras, ligeramente más que el determinado por versiones anteriores de OCT.⁷

IV. TRATAMIENTO

A. FOTOCOAGULACIÓN CON LÁSER PARA EMD

El estudio ETDRS fue designado para evaluar los efectos de la fotocoagulación con laser argón para el edema macular, un ensayo clínico aleatorizado prospectivo multicentrico. Entre un subgrupo de ojos con retinopatía no proliferativa leve y moderada con edema macular, mejorando la agudeza visual en 16 %, se mantuvo sin cambios en un 77% y empeoró en un 7% de los ojos tratados, donde la agudeza visual mejoró en 11 %, se mantuvo sin cambios en 73% y empeoró en un 16 % en el grupo de no tratados después de un seguimiento durante 2 años. A los 3 años de seguimiento la agudeza empeoro en un 12 % en ojos tratados en comparación con un 24 % en los que no recibieron tratamiento.

Si el edema macular envuelve el centro de la macula entonces el pronóstico visual empeora y la magnitud del beneficio de tratamiento fue mayor. Específicamente el riesgo de pérdida visual moderada entre pacientes con edema macular que involucra el centro fue desplazado en 32% en 3 años comparado con 15 % en el grupo tratamiento.⁷

B. CIRUGIA VÍTREA PARA EMD

La fotocoagulación con laser beneficia la visión en el paciente diabético, sin embargo no hay una curación total de esta patología. Solo el 3 % de los pacientes de los pacientes tienen mejoría en 3 ó más líneas en la visión después del tratamiento con fotocoagulación con laser a 3 años de seguimiento. Aproximadamente 10 a 15% de los pacientes tienen una pérdida visual moderada en 3 años de seguimiento. La evidencia

clínica sobre los factores que la interfase vitreoretiniana traccional o no traccional juegan un rol importante en la patogenia del edema macular diabético. La inducción de desprendimiento de vítreo posterior, remover la corteza posterior, remoción de la membrana limitante interna y completar la Vitrectomía pars plana han sido reportas para resolver el edema macular diabético.

C. OTRAS TERAPIAS

- INYECCIÓN INTRAVITREA DE ESTEROIDES

Acetónido de triamcinolona (1-8 mg) ha si utilizado para el tratamiento de edema macular diabético, los efectos más comunes atribuidos a los corticoesteroides son glaucoma y catarata. Se ha propuesto la terapia intravitrea con triamcinolona cuando el EMD no responde a fotocoagulación con laser como manejo primario, el efecto del esteroide típicamente se observa dentro de la primera semana, pero en muchos pacientes existe la necesidad de dosis complementarias a los 3 a 6 meses cuando disminuye el efecto.

- TERAPIA CON ANTI-VEGF

Como se señaló anteriormente, el VEGF-A es un importante mediador que incrementa la permeabilidad retiniana. Bloqueando el VEGF se reduce la permeabilidad vascular en la retina. La inhibición del VEGF se ha logrado a través de inhibidores de PKC así como con aptameros de unión de alta afinidad (inhibidor de proteína quinasa C, Pegaptanib) o anticuerpos (Ranibizumab y bevacizumab) dirigido contra el VEGF-A.

Ranibizumab y bevacizumab son anticuerpos dirigidos contra VEGF-A que se han utilizado ampliamente para membranas neovasculares coroideas, debido a

degeneración macular relacionada a la edad. Estos fármacos anti-VEGF son utilizadas en inyecciones intravítreas para edema macular diabético.⁷

RANIBIZUMAB (Lucentis).

Es un fragmento Fab de anti-VEGF, el cual ha sido utilizado para EMD, con mejoría de agudeza visual y disminución del grosor macular central en pacientes con edema macular diabético, más adelante se abordaran estudios realizados.

BEVACIZUMAB (Avastin).

Es un anticuerpo monoclonal humanizado que inhibe todas las isoformas del VEGF, consiste en una molécula de 149 kDa derivada de anticuerpos monoclonales de ratón. Tiene una vida media sérica de 21 días. Ha sido utilizado en múltiples patologías oculares como degeneración macular relacionada a la edad, retinopatía diabética proliferativa, retinopatía por radiación, edema macular relacionado a uveitis, oclusiones venosas y edema macular diabético.⁷

OXIGENOTERAPIA HIPÉRBARICA (OHB)

La oxigenoterapia hiperbárica (OHB) es una modalidad terapéutica que se fundamenta en la obtención de presiones parciales de oxígeno elevadas, al respirar oxígeno puro, en el interior de una cámara hiperbárica, a una presión superior a la atmosférica. Se trata pues de una terapéutica farmacológica, cuyo margen de aplicación está determinado por la presión máxima alcanzada, la duración de la inhalación y la frecuencia y número total de exposiciones. La aplicación local de oxígeno carece de eficacia demostrada, y aunque la presión de la fuente local pueda ser elevada, de

ninguna forma puede considerarse una modalidad, ni tan siquiera local de OHB. La ozonoterapia tampoco modifica la presión parcial del oxígeno ni aumenta su transporte plasmático.

I. HISTORIA

La OHB es conocida desde hace más de 300 años, aunque sólo se utiliza con propiedad desde hace 250. Los documentos y testimonios anteriores a 1961 tienen solamente valor histórico o anecdótico. En la segunda mitad del siglo pasado, en Europa, y en el primer cuarto de este siglo en Estados Unidos, la OHB alcanzó una gran difusión en aplicaciones que hoy debemos considerar sin fundamento. Algunas publicaciones poco rigurosas, en los años siguientes, y ciertas aseveraciones no fundamentadas sobre resultados inciertos, han provocado una corriente general de escepticismo alrededor de su papel real en terapéutica.⁸

II. TECNOLOGÍA HIPERBÁRICA. TIPOS DE CÁMARAS

La OHB puede realizarse en cámara monoplaza o en cámara multiplaza.

Cámara monoplaza:

Son de pequeño volumen, aptas para un solo enfermo, y suelen ser presurizadas con oxígeno puro. El enfermo está incomunicado del exterior, y la posibilidad de aplicación de técnicas de medicina intensiva, por ejemplo, o de asistencia urgente en caso de problemas es forzosamente limitada. Al alcanzarse concentraciones tan elevadas de oxígeno con un volumen de expansión relativamente alto, existe un cierto riesgo de deflagración.

Cámara multiplaza:

Se presurizan con aire comprimido, pueden alojar varios enfermos al mismo tiempo que respiran oxígeno puro en circuito semiabierto mediante mascarilla nasofacial hermética o casco integral. De esta forma la concentración de oxígeno ambiental se mantiene muy cerca de los valores atmosféricos, a pesar de que el paciente recibe una concentración cercana al 100%. La gran ventaja de un sistema multiplaza es que el personal sanitario especializado puede acompañar y asistir al enfermo en caso necesario, y mantener dentro de la cámara todas las técnicas médicas que el paciente precise.⁸

El riesgo de deflagración existe, aunque se mantiene en un margen muy reducido. La base de datos del Comité de Seguridad de la americana Undersea & Hyperbaric Medical Society (UHMS) permite cuantificar que el porcentaje de accidentes referidos al elevadísimo número de tratamientos aplicados se mantiene dentro de un alto margen de inocuidad. Hace un tiempo se produjo un desgraciado accidente en un conocido centro hiperbárico de la ciudad de Milán (Italia). Todo parece indicar que la causa del desastre se debió a un fallo humano que relajó las medidas de seguridad habituales en un centro de estas características.

III. EFECTOS NORMALES O FISIOLÓGICOS DE LA OHB

La estancia en una cámara hiperbárica a una presión superior a la atmosférica produce ciertos efectos fisiológicos en toda persona, sana o enferma, que la ocupa. Unos dependen por un lado del aumento de la presión ambiental per se, y en segundo lugar de la elevación de la presión parcial del oxígeno.

Efectos volumétricos:

En virtud de la ley de Boyle-Mariotte, la elevación de la presión ambiental disminuye el volumen de todas las cavidades orgánicas aéreas que no están en contacto con las vías respiratorias (vejiga urinaria, tracto digestivo, órgano de la audición, senos paranasales) en función proporcionalmente inversa. Este efecto es reversible al restablecer el valor de la presión atmosférica. Todos los objetos huecos, o que contengan aire en su interior, experimentan las mismas variaciones de volumen.⁸

Efectos solométricos:

Según la ley de Henry, al respirar oxígeno puro en medio hiperbárico se produce un aumento progresivo de la presión arterial de oxígeno que puede superar los 2.000 mmHg, a un valor ambiental de 3 atmósferas absolutas (ATA). El volumen de oxígeno disuelto y transportado por el plasma, mínimo a presión atmosférica, aumenta más de 22 veces. De ello se deriva, como acción directa, un aumento de la presión venosa de oxígeno, que puede superar los 600 mmHg, y de presión tisular de oxígeno, que puede sobrepasar los 400 mmHg.¹²

IV. EFECTOS ESPECIALES O TERAPÉUTICOS DE LA OHB

Efectos directos:

La hiperoxia arterial, venosa y tisular, y sobre todo el gran aumento del transporte y disponibilidad del oxígeno plasmático, proporcionan un posible efecto

terapéutico en todas las enfermedades en que exista un fenómeno de hipoxia tisular general o local, como factor etiopatogénico preponderante o bien un cortejo fisiopatológico oxidependiente. La OHB proporciona un aporte adicional de oxígeno transportado por el plasma. Se trata de oxígeno en forma física, disuelto en el plasma, ajeno a las limitaciones reológicas o condicionamientos metabólicos que limitan en ocasiones la transferencia o el aprovechamiento del oxígeno eritrocitario; es un oxígeno que accede por capilaridad, por ejemplo, a territorios isquémicos terminales y que es transferido a favor de gradiente por difusión simple.⁸

Efectos indirectos:

En función de determinados estados fisiopatológicos se producen acciones terapéuticas específicas en algunas enfermedades: Disminución del volumen de las burbujas en caso de embolismo gaseoso. Al aumentar la presión ambiental disminuye de forma proporcionalmente inversa el volumen de todas las cavidades aéreas no comunicadas con las vías respiratorias. El aumento de la presión parcial del oxígeno y la reducción a cero de la del nitrógeno aceleran la reabsorción de los émbolos gaseosos a favor de gradiente (efecto ventana de oxígeno) hasta lograr su eliminación. La OHB es el único tratamiento etiológico del embolismo gaseoso de cualquier origen, ya sea traumático, barotraumático o iatrógeno.

Efecto Robin-Hooi. La vasoconstricción periférica hiperbárica es un mecanismo fisiológico de defensa frente a la hiperoxia, y por tanto sólo afecta a los miembros sanos. Cuando existe un estado de hipoxia local (vasculopatías periféricas, síndromes

compartimentales, edema maligno), este territorio se beneficia del volumen plasmático deprivado a expensas de los territorios sanos. ⁸

El estímulo de la microneovascularización y neocolagenización. Angiogénesis. La OHB favorece la hidroxilación de la prolina y finalmente la formación de un exuberante tejido de granulación en estados en que por causas hipóxicas ésta se hallaba frenada (microangiopatía diabética, tejidos irradiados, arteriopatías en estadios avanzados, trastornos tróficos en enfermedades sistémicas: enfermedad de Crohn, arteritis, enfermedad de Raynaud). Por otro lado, la alternancia hiperoxia/normoxia constituye un estímulo angiogénico significativo. Ambos mecanismos están hoy día muy bien estudiados y evidenciados con las modernas técnicas iconográficas. Por mecanismos similares, la OHB ha demostrado también un cierto efecto sobre el metabolismo fosfocálcico, que ha dado lugar a ciertos estudios experimentales tratando de explicar un conocido efecto positivo en los retardos de calcificación.⁸

V. EFECTOS SECUNDARIOS O INDESEABLES DE LA OHB

El aumento de presión podría provocar lesiones barotraumáticas sobre el tímpano, los senos paranasales, las cavidades huecas y los pulmones si no se adoptasen las medidas preventivas adecuadas. Con un mínimo de entrenamiento, este efecto se evita con facilidad.

La hiperoxia, por otra parte, incrementa la formación de antioxidantes enzimáticos que intentan frenar el aumento de radicales libres. Si este mecanismo compensador es insuficiente, se produce el llamado estrés oxidativo. Cuando se

alcanza una presión parcial de oxígeno excesivamente elevada, puede presentarse un cuadro de irritación cortical que se manifiesta en forma de crisis jacksoniana que fue descrita por Paul Bert en 1878. Cede de inmediato al retirar la mascarilla de oxígeno y pasar el paciente a respirar aire ambiente.

En exposiciones muy continuadas al oxígeno hiperbárico (más de 10 horas ininterrumpidas o 200 acumulativas) pueden presentarse efectos tóxicos sobre el aparato respiratorio que se manifiestan de forma precoz con una disminución de la capacidad vital, descrita en 1980 y que se conoce como efecto Lorrain-Smith. Más adelante los efectos tóxicos del oxígeno sobre el aparato respiratorio han sido exhaustivamente estudiados por Clark y Frank.⁸

VI. APLICACIÓN DE LA OHB EN OFTALMOLOGIA

La oxigenación hiperbárica (OHB) es una modalidad terapéutica que se fundamenta en la obtención de presiones parciales de oxígeno (PO₂) elevadas, al respirar oxígeno puro en el interior de una cámara hiperbárica, a una presión superior a la atmosférica. Se trata pues de una terapéutica ortodoxa, cuyo margen de aplicación esta determinada por la presión máxima alcanzada, la duración de la inhalación y la frecuencia y número total de exposiciones.

VII. EFECTOS FISIOLÓGICOS DE LA OHB EN EL OJO

Algo fundamental que debemos saber cuando hablamos de OHB en oftalmología es conocer precisamente, que el oxígeno de nuestro medio terapéutico, como es que abastece al medio ocular. Sumamente independiente es el transporte de oxígeno al globo ocular. Observamos que la cornea lo recibe en su mayor parte directamente del aire atmosférico y el resto de las lágrimas y del humor acuoso; el cristalino del humor acuoso y del humor vítreo; la retina en su capa externa se nutre de la red coriocapilar en un 60-97% y en su parte interna se nutre de la arteria central de la retina.

La PO₂ en el humor vítreo es de 80-90mmHg, mayor que en el segmento anterior que es de 50mmHg; la cornea, el cristalino y el humor vítreo son mayormente avasculares.⁹

Hay una serie de particularidades que son muy importantes las cuales se enuncian a continuación:

- El oxígeno puede hacer difusión a través de la cornea y es algo muy interesante que la proporción de oxígeno atmosférico y el contenido en la cornea son iguales.
- El cristalino consume 0.2-0.5ml O₂/min.
- La retina es la encargada del recambio de oxígeno exclusivamente a través de los vasos retínicos y coroideos.
- El humor vítreo actúa como reservorio de oxígeno temporal después de una oclusión vascular retiniana.

- Los requerimientos energéticos de la retina son los mas altos del cuerpo humana, incluso mas que el cerebro y también esta es la que mas rápido lo consume (13ml/100gr/min).
- La proporción de oxígeno tisular cuando respiramos aire y cuando respiramos oxígeno al 100% es de 2.6: 3.4 para el humor vítreo y el acuoso, esto es mucho mayor que lo que ocurre en otros tejidos (2.1: 2.3) y este elemento explica la susceptibilidad del ojo a los efectos de la hiperoxia.
- Durante la hiperoxia ocurre una disminución de la presión intraocular, el mecanismo por lo que esto ocurre aun no se conoce.

Los mecanismos de la autorregulación de la circulación retinal tienen una gran influencia sobre la efectividad de la OHB. Estos mecanismos de autorregulación le proporcionan a la retina la habilidad de contraerse o dilatarse garantizando un adecuado flujo sanguíneo bajo condiciones variables como la hipoxia o el incremento en la tensión arterial sistémica.⁹

Esta autorregulación no existe en el flujo sanguíneo coroidal. La pared de los vasos coroidales presentan receptores alfa adrenérgicos bajo la influencia de la inervación simpática, influenciados a su vez por los quimiorreceptores aórticos y carotideos. El papel de esta estimulación es mantener constante la presión de perfusión de la retina incluso en presencia de picos de presión sistémica. El flujo sanguíneo coroidal es de 1,200ml/100gr/min y el retiniano 166ml /100gr/min., hay una complementación de ambos. Es una hipótesis ampliamente respaldada, que durante la oclusión aguda de la arteria central de la retina (ACR) la coroides puede asumir una función vicariante al ser estimulada por OHB la cual provoca vasoconstricción aumenta

la concentración de oxígeno en los vasos coroidales y garantiza la preservación de las capas de la retina irrigadas por la ACR por varias horas, esto se ha visto en varios estudios.

De esta forma es posible mantener la vida de la retina mientras la arteria central, o las ramas ocluidas se repermeabilizan, lo cual ocurre de forma espontánea en todos los casos 15-21 días después de la oclusión aguda. La respuesta de la circulación retinal a la hipoxia es similar a la de la circulación cerebral. Pero sin embargo al respirar oxígeno al 100%, la hipocapnia produce un enlentecimiento del flujo cerebral y un aumento en las resistencias periféricas, en cambio la retina es poco sensible a la hipocapnia y su vasoconstricción es una respuesta primaria a la hipoxia.⁹

Saltzman fotografió el fondo óptico en 8 voluntarios respirando oxígeno de 1 a 3.72 ATA durante la respiración normal, y en hiperventilación. La OHB produjo una atenuación de las arteriolas y vénulas y los pequeños vasos retinianos desaparecieron completamente, la diferencia entre la coloración entre arterias y venas se perdió. Estos fenómenos ocurrieron durante los primeros 5 minutos de exposición después de 1 minuto respirando aire normal estos efectos fueron reversibles. No hubo variaciones importantes del calibre de los vasos en hiperventilación con hipocapnia. El color arterial de las venas sugería un incremento en la cantidad de oxígeno durante la OHB.⁹

VIII. EFECTOS ADVERSOS DE LA OHB SOBRE EL OJO

La OHB provoca cambios transitorios como el estrechamiento del campo visual, dilatación de la pupila y empeoramiento de la agudeza visual. Los efectos adversos

oculares mas reportados y frecuentes son miopía y cataratas por lo que serán abordados con mayor amplitud a continuación; aunque también están descritos cambios vasculares retinianos, perdidas transitorias unilaterales de visión, toxicidad retinal, fibroplasia retrolental casi siempre descrita en trabajos experimentales ya que con las presiones que actualmente se trabaja y la duración de las sesiones es muy raro que se presenten.

Miopía: es el más reportado. Se revierte gradualmente al cesar la terapia. La causa exacta no se conoce pero se presume que esta dada principalmente por cambios en el lente o cristalino.

Varias teorías han sido consideradas:

- 1- Cambios en la curvatura de la cornea durante la compresión y descompresión.
- 2- Secundario a cambios en la refracción del cristalino.
- 3- Cambios metabólicos en el cristalino.

De estas teorías las mas argumentadas por diversos autores que han realizado estudios son los cambios refractivos en el lente y los cambios metabólicos. Dada la frecuente hipermetropía de los pacientes ancianos que a menudo reciben OHB por enfermedades metabólicas o vasculares, esta alteración visual es muchas veces referida como un efecto favorable en lugar de indeseable, y podría ser también la causa de valoración inadecuada de resultados terapéuticos. En cualquier caso, se trata de una situación transitoria que revierte al momento de finalizar la terapia.

Un incremento de la miopía puede ser un signo prodrómico de cataratas en pacientes ancianos. La mayoría de las miopías son de 1.6 dioptrías y resuelven a los tres meses de la última terapia.⁹

IX. INDICACIONES EN OFTALMOLOGÍA

Trombosis de la arteria central de la retina

La trombosis de la arteria central de la retina es la principal indicación de la OHB en oftalmología. Constituye una patología con un pronóstico sombrío dado por la extrema susceptibilidad de la retina a la hipoxia y la poca eficacia de las terapéuticas convencionales. La ACR es la primera y la más pequeña rama de la arteria oftálmica la cual a su vez es una rama de la arteria carótida interna. La obstrucción de la ACR ocurre raramente. Se ha calculado que afecta 1 de cada 10000 pacientes que acuden a una consulta de oftalmología. Afecta más frecuentemente a hombres que a mujeres 2:1. En aproximadamente 1 a 2% de los casos se produce una afectación bilateral, en estos casos debe descartarse una enfermedad valvular cardíaca, una arteritis de células gigantes u otras vasculitis.

El síntoma característico de la ACR es la pérdida brusca e indolora de la visión. La agudeza visual puede oscilar desde contar dedos hasta la percepción de luz. Una pérdida más profunda de agudeza visual como la no percepción de luz, debe orientar hacia el diagnóstico de la arteria oftálmica. En un 10% de los pacientes puede ir precedida de amaurosis fugaz (ceguera monocular transitoria). En el lado de la obstrucción aparece un defecto pupilar aferente, el segmento anterior es normal, salvo que exista rubeosis en el iris en el síndrome de isquemia ocular crónica.

En los instantes iniciales el fondo puede parecer normal. Más tarde aparece el típico blanqueamiento isquémico de la retina, más pronunciado en el polo posterior, y la mancha rojo cereza en la macula, que refleja el aspecto normal de la coroides por transmisión. Las arterias aparecen delgadas y atenuadas y en ocasiones con fragmentación del flujo sanguíneo. En algunas ocasiones se observan hemorragias en astilla en el disco óptico. Pueden verse émbolos arteriales en un 20-25% de los pacientes. El 25% de los ojos presentan arteria ciliarretiniana que irriga parte del haz papilomacular, en estos casos la agudeza visual conservada puede ser mayor.

El tratamiento convencional de la oclusión de la ACR incluye paracentesis de la cámara anterior, bloqueo anestésico retrobulbar, anticoagulación, etc. Ningún tratamiento por si solo es satisfactorio. La retina primaria sana puede mantenerse viable por 90 minutos mientras se instala el daño permanente. Existen investigaciones que coinciden que si la OHB se inicia en este periodo tienen grandes posibilidades de preservar la función de capa interna de la retina.⁹

Retinopatía diabética

El tratamiento con OHB de la retinopatía diabética no proliferativa esta basado en la influencia de la hiperoxia y sus propiedades vasoconstrictoras, no es posible su uso en la retinopatía diabética proliferativa por que estimula la microvascularización y la acción fibroblastica dentro del vítreo agravando las lesiones de la misma.

Neuritis óptica

Se conoce el efecto de la OHB como antihipoxico, su activación de los procesos biosintéticos y reparativos, refuerzo de las defensas antioxidantes, y acción destoxicadora. Propiedades que la hacen de gran utilidad en el tratamiento de muchas neuropatías al promover la recuperación funcional de las fibras nerviosas dañadas.

Glaucoma

La OHB se ha usado en el glaucoma de ángulo abierto estudiando su acción sobre el campo visual y la presión intraocular. Hay muchas teorías que tratan de explicar su fisiopatología pero la mas aceptada es la de isquemia como resultado de una insuficiente vascularización de la coroides peripapilar y de la cabeza del nervio óptico.

Afecciones corneales

Se utiliza en queratitis, queratocono, daños traumáticos y ulceraciones. Fue beneficiosa en la mayor parte de los casos al mejorar el edema ocular, la isquemia y la hipoxia.⁹

Desordenes hipóxicos del segmento anterior

Isquemia del segmento anterior puede ocurrir después de operaciones sobre la esclera, la extirpación de varios músculos extraoculares, pacientes con vasculitis u obstrucción vascular. La necrosis isquémica del segmento anterior esta en parte relacionada con la hipoxia del segmento anterior.

Rubeosis del iris: es una complicación en el tratamiento de por vida de afecciones como la retinopatía diabética, oclusión de la vena central y enfermedad de las carótidas. La

hipoxia crónica del segmento anterior causa dilatación de los vasos del iris. La liberación de oxígeno del ojo ya sea transcorneal o por vía circulatoria puede ser valorada en el tratamiento y prevención de la rubeosis del iris, el incremento en la PO₂ también puede ayudar en la constricción de los vasos dilatados.⁹

Otras indicaciones oftalmológicas son:

- Edema cistoide posquirúrgico
- Trombosis venosa del fondo de ojo.

3. MARCO CIENTÍFICO

Arévalo et al. Realizaron un estudio multicentrico retrospectivo en 6 centros donde evaluaron durante 6 meses la anatomía y la mejor agudeza visual corregida (MAVC) después de la aplicación primaria de bevacizumab (Avastin) en pacientes con edema macular diabético (EMD), donde fueron evaluados 88 pacientes 110 ojos, los resultados arrojan una MAVC media basal de 0,87 (logaritmo del mínimo ángulo de resolución), y el de última media de MAVC fue de 0,6, una diferencia que fue estadísticamente significativa ($P= 0,0001$). Al Final de análisis de agudeza visual mejor corregida por el subgrupos demostró que 32 (41,1%) ojos se mantuvieron estables, de 43 años (55,1%) mejoraron 2 líneas ETDRS de MAVC, y 3 (3,8%) disminuyeron 2 líneas según el ETDRS de MAVC.¹⁰

Kook et al, reportaron una serie de casos no comparativa donde evaluaron la eficacia a largo tiempo de avastin, en pacientes con edema macular diabético crónico difuso, un total de 126 pacientes, el total de los pacientes se siguieron durante 6 meses y 59 pacientes el 47 % durante 6 meses. Para la evaluación de agudeza visual(AV), se utilizaron cartillas de ETDRS al inicio del estudio, la AV media de todos los pacientes (DE) fue de 40,3 mas menos 20.9 según ETDRS. Con una p significativa a las 6 semanas hasta los 4 meses después de aplicación de avastin.¹¹

Koh y col., en 2008, en un ensayo clínico evalúan la eficacia de bevacizumab dosis intravitreos repetidas, encontrándose una mejora visual central significativa valorada por cartilla de ETDRS a las 6 semanas posterior a tratamiento, sin embargo hubo la

necesidad de una 2 dosis de anti-VEGF después de las 12 semanas de seguimiento, al deteriorarse la agudeza visual, con una mejoría importante de agudeza visual mejor corregida final.¹²

Lam y cols, evaluaron la eficacia de dos dosis intravítreas de avastin 1.25 mg Vs 2.5 mg en un ensayo clínico aleatorizado con resultados a 6 meses, los resultados arrojan mejoras significativas entre el inicio y los 6 meses siguientes con una agudeza visual mejor corregida con logMAR, con la media de agudeza visual mejor corregida mejoró de logMAR 0,63 a 0,52 en el grupo de 1,25 mg y 0,60 a 0,47 en el grupo de 2,5 mg. No hay significativa diferencia en la agudeza visual mejor corregida se observó entre los dos grupos en cualquier punto del tiempo (P= 0,56).¹³

Solaiman y cols, reportan un ensayo clínico controlado para evaluar la eficacia de la inyección intravítrea de bevacizumab (IVB), seguido por la rejilla modificada con fotocoagulación con láser (MGP) cada una por separado como un tratamiento primario para el edema macular diabético, se realizó en 62 ojos de 48 pacientes, con los resultados siguientes La mejora en la media la agudeza visual central fue significativa en el IVB (P=0,05) y los grupos combinados en 1 mes (P= 0,05). La mejora en la media MAVC sólo fue significativa en el IVB y los grupos combinados (P= 0,05). Seis meses después no hubo mejoría significativa en la agudeza visual mejor corregida media en todos los grupos (P=0,05).¹⁴

Goyal y cols, reportan en un meta-análisis y revisión de la literatura para determinar la eficacia de bevacizumab (Avastin) sobre la agudeza visual y el espesor macular central del ojo en pacientes diabéticos con edema macular. Los criterios de inclusión son ensayos clínicos controlados aleatorizados, 484 ojos fueron incluidos, los resultados

con una mejora significativa en la mejor agudeza visual corregida fue encontrado en favor del tratamiento con bevacizumab comparado con el control a las seis semanas (WMD -0,13 log MAR, 95%: -0,23 a -0,02; I2 = 85,1%; tres RCCTs) y a las 24 semanas (DMP -0.191 log MAR, IC 95%: -0,28 a -0,10; I2 = 11%; dos RCCTs). No se encontraron diferencias significativas a las 12 semanas. Cuando los resultados de las cartillas se combinaron con la mejor agudeza visual corregida, se encontraron resultados similares a las seis y 12 semanas después de la intervención, pero la evidencia de la heterogeneidad fue significativa.¹⁵

Krott y cols, reporta una serie de casos de pacientes con retinopatía diabética, los cuales recibieron una mediana de 15 (rango 10 a 30) sesiones con la cámara Hiperbárica posteriormente tuvieron un seguimiento en promedio de 15 meses demostrando un incremento en la agudeza visual de 3.5 (2 a 4) líneas posterior a la intervención sin embargo, no contaron con grupo de comparación.¹⁶

Miyamoto y cols, evaluaron 27 ojos con diversos grados de isquemia; posterior a la terapia Hiperbárica 14 ojos tuvieron mejora visual. De los cuales 13% eran de pacientes con isquemia severa y 58% en el grupo de isquemia leve.¹⁷

Morales y cols, realizó un estudio con 38 pacientes que tenía lesiones vasculares de retina, los cuales recibieron sesiones en la cámara Hiperbárica monoplaza de manera diaria hasta completar en su mayoría de 10 a 15 sesiones. El 37% de los pacientes tuvieron una evaluación satisfactoria posterior al tratamiento y 27% tuvieron un resultado regular. Ellos denominaron la clasificación de satisfactorio cuando el paciente haya tenido una normalización de la visión o mejoría notable, y como regularla cuando se obtuvo una mejoría de la visión, La limitación al hacer este tipo de clasificación en la

publicación es el hecho que no hacen referencia a los puntos de corte cuando se habla de mejoría.¹⁸

Sindlerova y cols, sometió a 22 paciente con retinopatía diabética grado II-IV a 12 sesiones en la cámara Hiperbárica obteniendo que un 88% mejoro la condición visual, 60% mejoro la agudeza visual y 52% mejoro los hallazgos en fondo de ojo.¹⁹

Ogura y cols, señalo que existe una mejoría de la agudeza visual en paciente con edema macular diabético después de realizar sesiones dos veces por día durante 14 días.²⁰

Winstanley y cols, en comparación al resto de los investigadores que observaron una mejoría en la agudeza visual, en su trabajo no se demostraron diferencias.²¹

En ninguna publicación se han presentado efectos adversos con el usó de la cámara Hiperbárica en los pacientes con retinopatía diabética.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la eficacia de bevacizumab versus cámara hiperbárica más bevacizumab en la mejora de la agudeza visual central en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa con edema macular en el servicio de oftalmología del centro de investigación y docencia en ciencias de la salud de noviembre de 2012 a diciembre de 2013?

5. JUSTIFICACIÓN

La diabetes mellitus (DM) y sus complicaciones sistémicas constituyen un serio problema de salud pública en México y en el mundo. Hasta el 2004 la DM afectaba a más de 246 millones de personas en el mundo. La mayoría de los casos se presentan en países en vías de desarrollo. Hasta 2004 la población en México de personas con DM fluctuaba entre los 6.5 y los 10 millones (prevalencia nacional de 10.7% en personas entre 20 y 69 años). De este gran total, 2 millones de personas no habían sido diagnosticadas previamente. Se estimó que en 2005 el gasto anual del país por diabetes fue de 320 millones de dólares.²²

La complicación microvascular más común de la diabetes es la retinopatía: aproximadamente 50% de las personas con diabetes tienen retinopatía de diversa gravedad en cualquier punto del tiempo. Finalmente, la mayoría de los pacientes con diabetes desarrollarán algún grado de retinopatía. La pérdida de visión secundaria a la enfermedad proliferativa es más frecuente en pacientes con diabetes tipo 1, mientras que la pérdida de visión como resultado del edema macular es más frecuente en pacientes con diabetes tipo 2.²³

Los costes psicológicos y económicos asociados a la retinopatía diabética ponen de relieve la creciente importancia de esta enfermedad por la prevalencia en personas en edad productiva que repercute directamente en su vida laboral. La pérdida o disminución grave de la capacidad visual imposibilita a las personas a llevar a cabo sus

tareas cotidianas y necesarias en la vida diaria, esto lleva la necesidad de requerir alguna persona de apoyo.

La principal forma de impedir la progresión de la pérdida visual asociada a edema macular diabético es el control metabólico de estos pacientes y utilizar la terapia adecuada, cuyo objetivo principal es mejorar la visión sin efectos adversos concomitantes. La utilización de Bevacizumab intravítreo, para el manejo de edema macular diabético se ha reportado ampliamente en la literatura donde se evidencia la importante mejoría de agudeza visual central.^{10, 11, 12, 13,14, 15}

Bevacizumab es ampliamente utilizado en nuestro hospital para el manejo de esta patología en particular, con este estudio se busca la posibilidad de mejorar el resultado visual de nuestros pacientes utilizando el oxígeno hiperbárico como adyuvante en el tratamiento, ya que también contamos con la infraestructura de cámara hiperbárica en esta institución.

Nuestro principal objetivo es determinar la eficacia cámara hiperbárica más bevacizumab en el tratamiento de la agudeza visual central; pocos estudios han evaluado este uso demostrando mejoría en la agudeza visual, las limitaciones de estos se deben a su mayoría no consideran la utilización de un grupo control y/o no existe punto de corte para denominar lo que significa mejoría.^{16,17,18,19,20,21} Por lo que la originalidad de nuestro trabajo radica en el uso bevacizumab para un grupo control así como el empleo de punto de corte en la variable dependiente.

6. HIPÓTESIS

El uso de Cámara hiperbárica más bevacizumab en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa con edema macular mejora la agudeza visual central.

7. OBJETIVOS

7.1 Objetivo general

- Determinar la eficacia del bevacizumab versus cámara hiperbárica más bevacizumab en el tratamiento de edema macular para mejorar la agudeza visual central en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa.

7.2 Objetivos específicos

- Determinar la frecuencia de edema macular en retinopatía diabética no proliferativa.
- Clasificar el tipo de edema macular en la población de estudio.
- Determinar la frecuencia de enfermedades asociadas a retinopatía diabética no proliferativa.
- Conocer las complicaciones oculares asociadas a retinopatía diabética no proliferativa con edema macular.
- Evaluar la agudeza visual central con el uso bevacizumab.
- Evaluar la agudeza visual central con el uso Cámara hiperbárica más bevacizumab
- Comparar los resultados obtenidos en la agudeza visual entre ambos esquemas de tratamiento.

8. MATERIAL Y MÉTODOS

Taxonomía del estudio

Estudio experimental

8.1 Diseño del estudio

Ensayo clínico controlado, cegado, aleatorizado.

8.2 Universo de estudio

Pacientes que acuden a consulta de Oftalmología con diagnóstico de Retinopatía diabética no proliferativa mas edema macular del Servicio de Oftalmología del CIDOCS, Hospital Civil de Culiacán, Sinaloa en el periodo de noviembre 2012 a diciembre 2013.

8.3 Lugar de realización

Servicio de Oftalmología del CIDOCS, Hospital Civil de Culiacán.

8.4 Periodo de tiempo de realización

Fecha de inicio: Noviembre 2012

Fecha de término: Diciembre 2013

Fecha de informe parcial: Agosto 2013

8.5 Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos géneros
- Edad de 20 a 70 años.
- Pacientes con DM tipo 1 y 2 controlada, con diagnóstico de retinopatía diabética no proliferativa.
- Presencia de edema macular leve, moderado o severo, diagnóstico clínico según la Escala de severidad de retinopatía diabética y edema macular clasificación internacional de 2003 y por fluorangiografía.
- Tener agudeza visual mejor corregida inicial.

8.6 Criterios de exclusión:

- Agudeza visual mejor a 20/40 ó peor a 20/400
- Tratamiento previo con panfotocoagulación ó fotocoagulación macular con láser.
- Antecedente de Vitrectomía
- Esteroides intravítreos o antiangiogénicos.
- Maculopatía traccional
- Opacidad de medios que no permita la valoración de fondo de ojo adecuadamente.
- Embarazo
- DM descontrolada

8.7 Criterios de eliminación:

- Expediente incompleto
- Incumplimiento de tratamiento propuesto.

8.8 Análisis estadístico

El análisis de los datos se desarrolla a continuación:

- Análisis descriptivo.

Para variables cualitativas se empleó frecuencia y porcentajes. En las variables cuantitativas se usó medias y desviación estándar.

- Análisis comparativo.

Se empleará prueba t- Student para comparar las variables continuas entre los grupos y pruebas no paramétricas para variables categóricas

Todos los análisis se realizarán en el programa de análisis estadístico Statistical Package of Social Sciences (SPSS) versión 19.0 y la obtención de un valor de $p \leq 0.05$ será considerada como estadísticamente significativo.

8.9 Cálculo del tamaño de muestra

Tamaños de muestra de $n_1 = 14$ y $n_2 = 14$, alcanzan una potencia de 80%, para detectar una diferencia de 0.2 logMAR (20/30) entre la hipótesis nula que en ambos grupos la media 0.6 log MAR (20/80), contra la alternativa que la media de grupo 2 (cámara hiperbárica) es de 0.4 log MAR (20/50), con desviación estándar estimada de 0.2 y 0.2,

con un nivel de significancia de 0.5 usando una prueba t-Student unilateral para dos poblaciones.

Método de aleatorización

Aleatorio simple y se utilizará minitab.

8.10 Descripción general del estudio

- Todos los pacientes que acudan al servicio de oftalmología durante el periodo establecido y se les realice diagnóstico de retinopatía diabética no proliferativa con edema macular, que cumplan con los criterios de inclusión descritos anteriormente, se realizará la mejor corrección de agudeza visual, utilizando cartilla de Snellen en proyector de optotipos, se le solicitará una angiografía con fluoresceína para documentar el diagnóstico de edema macular y clasificación.

En base a la clasificación internacional del 2003, la retinopatía diabética no proliferativa y el edema macular ser categorizarán de la siguiente manera:

Retinopatía diabética no proliferativa: retinopatía diabética con las siguientes características de fondo de ojo:

- Leve: solo microaneurismas.
- Moderada: Más que microaneurismas pero menos que retinopatía diabética no proliferativa severa.

- Severa: Cualquiera de los siguientes: más de 20 hemorragias intrarretinianas en cada uno de los 4 cuadrantes; arrosamiento venoso en 2 o más cuadrantes; anomalías microvasculares intrarretinianas (AMIR) en 1 o más cuadrantes y no signos de retinopatía proliferativa.

Edema macular: cualquiera de los estadios siguiente con las características de fondo de ojo descritas:

- Edema macular leve: engrosamiento retiniano leve o exudados duros en el polo posterior pero alejados del centro de la mácula.
- Edema macular moderado: engrosamiento retiniano o exudados duros acercándose al centro de la mácula pero sin afectar el centro.
- Edema macular severo: engrosamiento retiniano o exudados duros afectando el centro de la mácula.

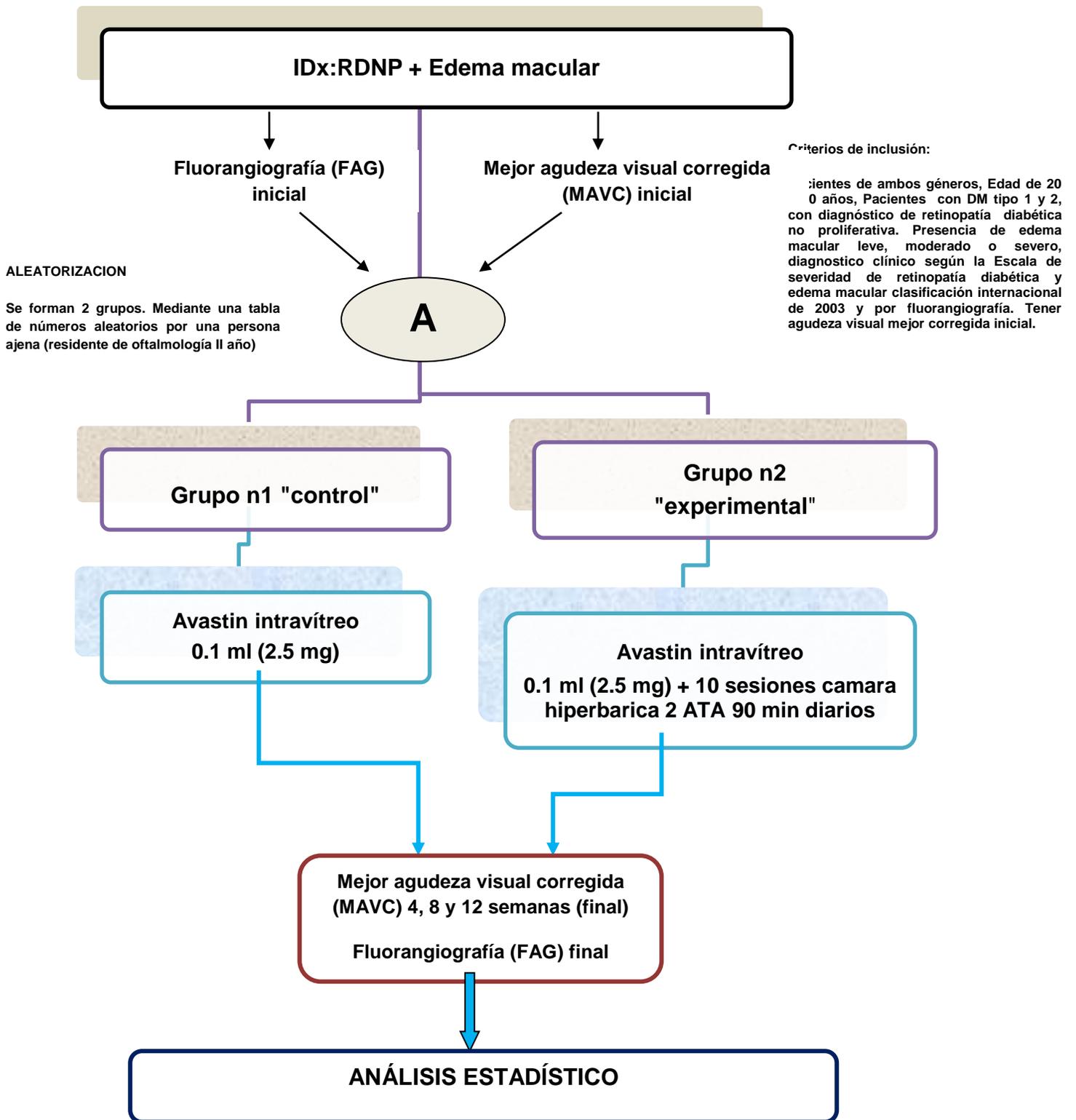
Posteriormente, se aleatorizaran y formarán dos grupos n1 (control) y n2 (experimental); en el primer grupo n1 bajo firma de consentimiento informado, se le aplicará el tratamiento con medicamento intravítreo bevacizumab 0.1 ml (2.5 mg), se realizará en quirófano bajo anestesia tópica con tetracaina 5 mg/1ml, vía pars plana a 3.5 o 4 mm del limbo, según sea un paciente fáquico o seudofáquico en cuadrante inferotemporal, se aplicará antibiótico tópico, ciprofloxacino/ dexametasona 3mg/1mg y parche durante 6 hrs; al grupo 2, se le aplicará el mismo tratamiento con el mismo procedimiento y se complementará con 10 sesiones de cámara hiperbárica diarias a 2 ATA por 90 minutos, las cuales se llevarán a cabo en las 3 primeras semanas posterior a terapia intravítrea, el investigador no sabrá que pacientes recibirán oxígeno

hiperbarico, el paciente deberá aceptar previamente el procedimiento en cámara hiperbárica.

A las 4, 8 y 12 semanas posteriores a inyección intravítrea se tomará la agudeza visual mejor corregida, la agudeza visual mejor corregida final será a las (12 semanas), además se solicitará una nueva angiografía con fluoresceína. Al término de este periodo se valorará de nuevo al paciente y se decidirá si es candidato a segunda dosis de bevacizumab intravítreo (0.1 ml= 2.5 mg) independientemente del grupo a que fue asignado el paciente.

Todos los procedimientos se llevarán a cabo por otros miembros del personal adscrito al servicio de Oftalmología de CIDOCS previamente capacitados, para preservar el enmascaramiento del investigador.

FLUJOGRAMA



OPERALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Naturaleza	Nivel del medición	Interrelación	Indicadores	Índice
Agudeza Visual	Cualitativa	Nominal	Dependiente	≥2 líneas <2 líneas	Cartilla de Snellen; fluorangiografía
Complicaciones de la terapia	Cualitativa	Nominal	Dependiente	Si o no	Incremento de la presión ocular Desarrollo de cataratas
Edad	Cuantitativa	Continua	Independiente	años	
Sexo	Cualitativa	Nominal	Independiente	Hombre o mujer	
Factores de Riesgo	Cualitativa	Nominal	Independiente	Si o no	tabaquismo, hipertensión arterial, dislipidemia, glaucoma y/o otras alteraciones oculares
Esquema de tratamiento	Cualitativa	Nominal	Independiente	1. Bevacizumab 2. Bevacizumab más cámara hiperbárica	

8.11 Descripción operacional de las variables

Independientes

Esquema de tratamiento: Para el grupo control se administrará bevacizumab intravítreo (2.5 mg) y el grupo experimental se empleará sesiones con cámara hiperbárica más bevacizumad intravítreo (2.5mg).

Edad: Será medido en años.

Sexo: Se empleará la denominación Hombre ó Mujer.

Factores de riesgo: Se considerará como la presencia o ausencia de las siguientes patologías sustentadas en el expediente clínico: tabaquismo, hipertensión arterial, dislipidemia, glaucoma y/u otras alteraciones oculares.

Dependientes

Complicaciones de la terapia: se considerará como la presencia o ausencia de aumento de la presión ocular, formación de cataratas posterior a la administración de la terapia intravitrea y cámara hiperbárica.

Agudeza visual: Evaluación de la capacidad del ojo para distinguir los detalles y las formas de los objetos será medida por cartilla de snellen y se considerará como mejoría aquellos que obtenga una corrección de ≥ 2 líneas posterior al tratamiento.

La agudeza visual es una medida de la resolución espacial del sistema de procesamiento visual. Se prueba al exigir que la persona cuya visión está siendo probado para identificar los caracteres (como letras y números) en un gráfico a partir de una distancia establecida. Para la determinación del mínimo ángulo de resolución se han empleado diversos patrones. La principal característica de todos ellos es que se

aumenta o reduce el tamaño de un patrón para encontrar el tamaño umbral que permita realizar determinaciones correctas. La prueba más conocida es la cartilla de Snellen. Para un observador normal con un enfoque óptimo, el límite de resolución o el mínimo ángulo de resolución (MAR) oscila entre 30 segundos y 1 minuto de arco. De tal manera que con esta cartilla, Bailey y Lovie innovaron el método de evaluar la agudeza visual a través del logaritmo del mínimo ángulo de resolución (logMAR). Este tipo de escala establece: 1) la agudeza visual 20/20 es igual a 0.00 en logMAR y 2) el 20/200 representa en log MAR la unidad (1,0). Por lo tanto, cada sucesivo cambio de línea representa un cambio de 0,10 unidades logarítmicas. En una línea de cinco letras cada letra tiene un valor de 0,02 unidades de logarítmicas; de esta manera se puede anotar objetivamente el valor de la agudeza alcanzada dentro de una línea.

Esto hace que la prueba tenga un alto grado de confiabilidad.

MAR (Minutos de Arco)	Snellen (Pies)	Snellen Metros	Eficiencia Visual de Snell-Sterling (%)	Fracción de Snellen	Log MAR
0,5	20/10	6/3	109	2,0	-0.3
0,75	20/15	6/4,5	104	1,33	-0.1
1,00	20/20	6/6	100	1,0	0.00
1,25	20/25	6/7,5	96	0,8	0.10
1,5	20/30	6/9	91	0,67	0.18
2,0	20/40	6/12	84	0,5	0.30
2,5	20/50	6/15	76	0,4	0.40
3,0	20/60	6/18	70	0,33	0.48
4,0	20/80	6/24	58	0,25	0.60
5,0	20/100	6/30	49	0,2	0.70
6,0	20/120	6/36	41	0,17	0.78
7,5	20/150	6/45	31	0,133	0.88
10,0	20/200	6/60	20	0,10	1.00
20,0	20/400	6/120	3	0,05	1.30

8.12 Estandarización de los instrumentos de medición

Agudeza visual mejor corregida: proyector de optotipos (cartilla de Snellen) modelo Topcon ACP-8.

Fluorangiografía: se realizará con cámara de fondo de ojo, (topcon TRC.50EX) más fluoresceína intravenosa 1 g/5 ml (al 20 %).

Terapia intravítrea con bevacizumab: se realizará con bevacizumab 0.1 ml (2.5 mg), intravítreo vía pars plana.

Sesiones cámara hiperbárica: se realizarán 10 sesiones 2 ATA diarias (90 min), Amron Internacional modelo 2810A-2001.

- Proyector de Optotipos (Cartilla de Snellen) TOPCON ACP-8.
- Lámpara de hendidura (ALCON SL-1000)

Instrucción al personal

Se capacitará a los médicos adscritos y residentes de oftalmología del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, los cuales fungirán como colaboradores en la revisión, diagnóstico de los pacientes, llenado de hoja de recolección de datos así como procedimientos diagnósticos para la realización de este protocolo.

Se capacitará a personal de cámara hiperbárica para llenado de hoja de recolección de datos.

9. ASPECTOS ÉTICOS

Los aspectos éticos del presente proyecto de investigación son establecidos según los lineamientos y principios generales que el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud se refiere (publicado en el Diario Oficial de la Federación el 7 de febrero de 1984), dando cumplimiento a los artículos 13 y 14 (fracción I, II, III, IV, V, VII, VII) del TITULO SEGUNDO correspondiente a los aspectos éticos de la investigación en seres humanos. Así como del TITULO TERCERO que corresponde a la Investigación de nuevos recursos profilácticos, de diagnósticos, terapéuticos y de rehabilitación. De acuerdo al artículo 17 de este mismo título, el presente trabajo de investigación se considera una INVESTIGACIÓN DE MAYOR RIESGO QUE EL MINIMO.

De acuerdo al artículo 17 de este mismo título, el presente trabajo se sometió al comité de ética e investigación, por lo que de acuerdo al artículo 22, en el caso de este tipo de investigaciones, se solicitará consentimiento informado-

Comité de ética

Previo a la iniciación de este protocolo, el formato de consentimiento informado y cualquier anuncio para el reclutamiento de sujetos serán presentados para su revisión y aprobación ante el comité de ética a cargo de esta responsabilidad. La notificación escrita de esta aprobación será presentada al investigador con una descripción de los miembros del consejo (incluyendo profesión y afiliación), y la fecha de vencimiento. Si no se dispone de ningún elemento de los anteriormente mencionados, el presidente

deberá presentar para su aprobación una declaración indicando que los miembros del consejo responsable de la revisión cumplen con los requerimientos de la maestría en ciencias medicas y otras regulación apropiadas. Además, el folleto deberá ser presentado ante el comité de ética para fines informativos.

Formato de consentimiento informado

El formato de consentimiento informado deberá ser aprobado por el comité de ética, debe incluir todos los elementos requeridos por las regulaciones locales. El estudio será explicado en su totalidad a cada posible candidato y el sujeto deberá dar su consentimiento, firmando y fechando el informe de consentimiento aprobado por el comité de ética. Un representante legalmente autorizado deberá firmarlo en reemplazo de los paciente que: se encuentran incompetentes para hacerlo, por ejemplo: sujetos que no sepan escribir y/o leer. El investigador deberá entregar al sujeto una copia del formato de consentimiento en un lenguaje que él o ella puedan entender.

El consentimiento deberá obtenerse antes de que se lleve a cabo cualquier procedimiento requerido por el protocolo, incluyendo las que no formen parte del cuidado normal del paciente, por ejemplo: retiro de los medicamentos que actualmente se encuentre tomando, iniciación de la medicación.

10. RECURSOS Y FINANCIAMIENTO

Recursos humanos:

- Médicos adscritos, residentes del servicio de oftalmología y personal de enfermería en turno.
- Personal de Servicio de cámara Hiperbárica.
- Personal de quirófano de oftalmología.

Recursos Materiales:

1.- Medicamentos:

- El medicamento el paciente lo adquiere en forma externa y tiene un costo de \$1,500.

2.- Estudios:

- La angiografía con fluoresceína se realiza en esta unidad y tiene un costo de \$1,500.

3.- Sesiones de cámara hiperbárica:

- 10 sesiones, costo por sesión \$1, 000.

11. RESULTADOS

La muestra consistió en 18 pacientes distribuidos en dos grupos. Grupo 1 (n=10) y Grupo 2 (n=8). Grupos sin diferencias significativas ($p=.477$) en Edad; sexo ($p=0.671$) cuadro 1; grado de retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) ($p=0.737$), en el grupo 1 se observó 70% con RDNP moderada y 30% con RDNP severa, en el grupo 2 se observó 62.5 % y 37.5% respectivamente; así como grado de edema macular (.671).

No se observaron diferencias significativas ($p=0.314$) en factores de riesgo entre los grupos de estudio. Ver Cuadro 3.

Cuadro 1. Distribución de grupos por sexo y edad.

	BEVACIZUMAB		BEVACIZUMAB MAS CAMARA HIPERBARICA	
	Frec	%	Frec	%
36 a 50 años	2	20.0%	0	.0%
51 a 70 años	8	80.0%	8	100.0%
	10	100.0%	8	100.0%
Femenino	6	60.0%	4	50.0%
Masculino	4	40.0%	4	50.0%
	10	100.0%	8	100.0%

Cuadro 2. Tipo RDNP y Grado de edema macular por grupos.

		TRATAMIENTO				Sig.
		BEVACIZUMAB		BEVACIZUMAB MAS CAMARA HIPERBARICA		
		Frec	%	Frec	%	
RDNP	Moderada	7	70.0%	5	62.5%	.737
	Severa	3	30.0%	3	37.5%	
Total		10	100.0%	8	100.0%	
EDEMA MACULAR	Moderado	6	60.0%	4	50.0%	.671
	Severo	4	40.0%	4	50.0%	
Total		10	100.0%	8	100.0%	

Cuadro 3. Factores de riesgo asociados por grupos de estudio.

		ESQUEMA TRATAMIENTO				Sig.
		BEVACIZUMAB		BEVACIZUMAB MAS CAMARA HIPERBARICA		
		Frec	%	Frec	%	
FACTORES DE RIESGO	TABAQUISMO	2	20.0%	2	25.0%	.314
	HIPERTENSION ARTERIAL	6	60.0%	4	50.0%	
	DISLIPIDEMIA	2	20.0%	0	.0%	
	GLAUCOMA	0	.0%	2	25.0%	
Total		10	100.0%	8	100.0%	

Para analizar el cambio en MAVC entre los grupos se utilizó un ANOVA de medidas repetidas, observando el efecto de interacción significativo ($p=.042$). Ver Cuadro 4.

El grupo 1 inició con un promedio de MAVC de $-.65 \pm .40$ y finalizó en $-.44 \pm .40$ esta diferencia de $.214$ logMAR fue significativa ($p=.000$) (IC95%: $.132, .296$). Por otra parte, el Grupo 2, inició en $-.75 \pm .40$ y finalizó en $-.41 \pm .28$, la diferencia de $.343$ logMAR fue significativa ($p=.000$) (IC95% $.250, .435$). Cuadro 5.

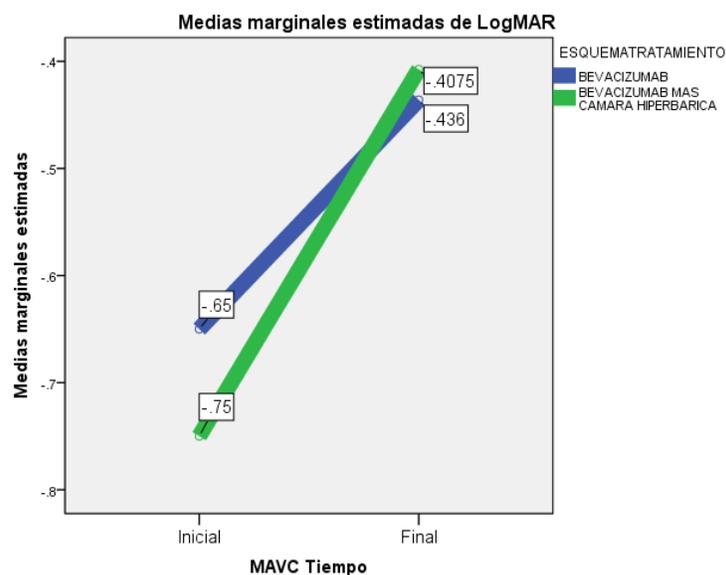
Cuadro 4. ANOVA de medidas repetidas

Pruebas de contrastes intra-sujetos					
Medida: LogMAR					
Origen	Suma de Cuadrados tipo III	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Tiempo	.688	1	.688	91.308	.000
Tiempo * Esquema de tratamiento	.037	1	.037	4.868	.042
Esquema de tratamiento	.011	1	.011	.041	.842
Error	4.443	16	.278		
Error(Tiempo)	.121	16	.008		

Cuadro 5. Diferencias MAVC inicial y MACV final por grupo LogMAR.

TRATAMIENTO	Inicial	Final	Diferencia de medias (I-J)	Sig. ^a	Intervalo de confianza al 95 % para la diferencia ^a	
					Límite inferior	Límite superior
Bevacizumab	-.65±.40	-.44±.40	.214*	.000	.132	.296
Bevacizumab mas cámara hiperbárica	-.75±.40	-.41±.28	.343*	.000	.250	.435

Figura 1. Medias de MAVC inicial y final, por grupo.

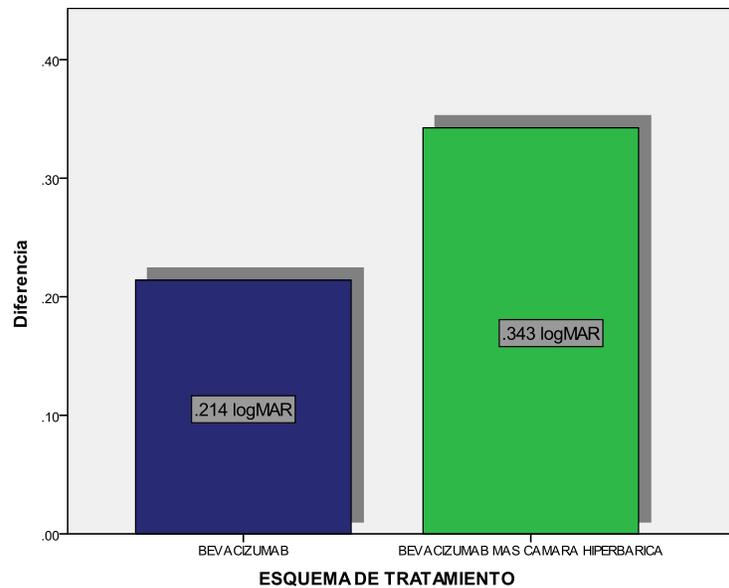


La diferencia de MAVC final-inicial entre los grupos fue de .1285 logMAR a favor del grupo de Bevacizumab mas Cámara Hiperbárica (p=.042). Ver Cuadro 6 y Figura 2.

Cuadro 6. Comparación de la diferencia entre grupos

	ESQUEMA DE TRATAMIENTO	Media	Desviación típ.	Dif.	Sig.
Dif.	Bevacizumab	.2140	.10373	.1285	.042
LogMAR	Bevacizumab mas cámara hiperbárica	.3425	.14360		

Figura 2. Diferencia LogMAR entre el esquema de tratamiento utilizado.



12. DISCUSIÓN

La Maculopatía diabética consiste en edema macular e isquemia macular, con el edema como componente predominante. El grupo WESDR (Estudio Epidemiológico de Wisconsin de Retinopatía Diabética) informó que la prevalencia de edema macular varió de 3% en pacientes con inicio en edades tardías, es decir, la diabetes diagnosticada a una edad mayor a 30 años y de 28% en pacientes con diabetes con una duración mayor a 20 años.²

En un meta-análisis y revisión de la literatura para determinar la eficacia de bevacizumab sobre la agudeza visual en pacientes diabéticos con edema macular, se reportan con una mejora significativa en la mejor agudeza visual corregida fue encontrado en favor del tratamiento con bevacizumab (WMD -0,13 log MAR, 95%: -0,23 a -0,02; I2 = 85,1%; tres RCCTs) y a las 24 semanas (DMP -0.191 log MAR, IC 95%: -0,28 a -0,10; I2 = 11%; dos RCCTs).¹⁹ Otros estudios reportan una mejoría visual con el tratamiento de bevacizumab^{15,16,20}, evaluando según ETDRS, con una estabilización en las primeras 6 a 12 semanas después del tratamiento, en este estudio reportamos la MAVC a la semana 12 en ambos grupos de estudio.

La dosis utilizada en el presente trabajo fue de 1.25 mg de bevacizumab intravítreo, misma utilizada en otros estudios.^{15,16,19,20} Apoyado en un ensayo clínico aleatorizado con resultados a 6 meses, donde evaluaron la eficacia de dos dosis intravítreas de bevacizumab 1.25 mg Vs 2.5 mg, los resultados arrojan mejoras significativas entre el inicio y los 6 meses siguientes con una agudeza visual mejor corregida con logMAR, con la media de agudeza visual mejor corregida mejoró de

logMAR 0,63 a 0,52 en el grupo de 1,25 mg y 0,60 a 0,47 en el grupo de 2,5 mg, sin encontrar una diferencia significativa en la agudeza visual mejor corregida entre los dos grupos en cualquier punto del tiempo (P= 0,56).¹⁷

Los resultados de esta investigación muestra que el uso de la cámara hiperbárica en el tratamiento de edema macular diabético es eficaz; dado que en el grupo donde solo se realizó tratamiento con bevacizumab se observó una reducción de .214 logMAR, entre .132 y .296 con una confianza del 95% mientras que en el grupo de cámara hiperbárica la reducción fue de .343 logMAR, entre .250 y .435 con una confianza del 95%. Es decir, una eficacia de .1285 logMAR a favor de la cámara hiperbárica.

En una serie de casos de pacientes con retinopatía diabética, los cuales recibieron una mediana de 15 (rango 10 a 30) sesiones con la cámara Hiperbárica posteriormente tuvieron un seguimiento en promedio de 15 meses demostrando un incremento en la agudeza visual de 3.5 (2 a 4) líneas posterior a la intervención.²¹ Sin embargo, no contaron con grupo de comparación; en el presente estudio se recibieron 10 sesiones de oxígeno hiperbárico con un incremento en agudeza visual mejor corregida 0.343 logMAR, (3-4) líneas con un rango de .250 y .435 con una confianza del 95%.

Es importante considerar el grado de isquemia retiniana en el paciente con retinopatía diabética y edema macular, los pacientes incluidos en nuestro estudio tuvieron grados de isquemia leve a moderada, con una mejoría visual antes reportada, en comparación con una serie de casos donde se evaluaron 27 ojos con diversos grados de isquemia; posterior a la terapia Hiperbárica 14 ojos tuvieron mejora visual. De

los cuales 13% eran de pacientes con isquemia severa y 58% en el grupo de isquemia leve;²² en este estudio no se mostraron los resultados de agudeza visual en algoritmo del mínimo ángulo de resolución o líneas de ETDRS de MAVC, así como grupo control para una correlación mas específica.

Se realizó un estudio con 38 pacientes que tenía lesiones vasculares de retina, los cuales recibieron sesiones en la cámara Hiperbárica monoplaza de manera diaria hasta completar en su mayoría de 10 a 15 sesiones, mismo esquema de tratamiento utilizado en este estudio, donde el 37% de los pacientes tuvieron una evaluación satisfactoria posterior al tratamiento y 27% tuvieron un resultado regular, la limitación al hacer este tipo de clasificación en la publicación es el hecho que no hacen referencia a los puntos de corte cuando se habla de mejoría.²⁴ Ellos denominaron la clasificación de satisfactorio cuando el paciente haya tenido una normalización de la visión o mejoría notable, y como regularla cuando se obtuvo una mejoría de la visión.

Otros estudios reportan resultados en un 88% en la mejoría de la condición visual, 60% mejoría de la agudeza visual y 52% mejoro los hallazgos en fondo de ojo a 12 sesiones en la cámara Hiperbárica. Se señalo que existe una mejoría de la agudeza visual en paciente con edema macular diabético después de realizar sesiones dos veces por día durante 14 días con oxígeno hiperbárico por Ogura y cols.^{25, 26}

13. CONCLUSIÓN

El uso de la cámara hiperbárica en los pacientes con Retinopatía diabética no proliferativa puede ser un coadyuvante en el tratamiento de edema macular. Es importante mencionar que no se observaron complicaciones oculares o sistémicas con el uso de oxígeno hiperbárico en los pacientes diabéticos incluidos en el estudio.

Actualmente el uso de antiangiogénicos se encuentra en la primera línea de tratamiento de edema macular diabético al inhibir VEGF, sin embargo existen otros elementos en la patogenia que participan en el edema macular, factores vasoactivos como proteína quinasa C [PKC], la heparina, la angiotensina II, el PEDF y metaloproteasas, causando hipoxia retiniana y aumento en la permeabilidad vascular así como generación de radicales libres y óxido nítrico; uno de los efectos directos de la cámara hiperbárica es la hiperoxia arterial, venosa y tisular, y sobre todo el gran aumento del transporte y disponibilidad del oxígeno plasmático, esto proporciona un posible efecto en las patologías en que existe un fenómeno de hipoxia tisular general o local, terapéutico como factor etiopatogénico preponderante o bien un cortejo fisiopatológico oxidodependiente, lo cual se suma al efecto del tratamiento antiangiogénico en la maculopatía diabética.

14. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy, II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102:520–526.
2. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin Epidemiologic Study. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1984; 91: 1464–1474.
3. Klein R, Moss SE, Klein BE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiological study of diabetic retinopathy. XI. The incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1989; 96: 1501–1510.
4. Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE et al. Global Diabetic Retinopathy Project Group: proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003; 110: 1677–1682
5. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796–1806.
6. Bresnick GH. Diabetic maculopathy. A critical review highlighting diffuse macular edema. *Ophthalmology* 1983;90:301-1317.

7. Neelakshi B. et al. Diabetic Macular Edema: Pathogenesis and Treatment. *Surv of Opth* 2009. 54(1): 1-32.
8. Jordi Desola. Bases y fundamento terapéutico de la oxigenoterapia hiperbarica. *Revista virtual de medicina hiperbárica* 1998. Volumen liv, 1260 5-11.
9. Jordi Desola. Indicaciones y contraindicaciones de la oxigenoterapia hiperbárica. *Revista virtual de medicina hiperbárica*, 1998. Volumen liv, 1260 5-11.
10. Arevalo JF. Et al.. Primary Intravitreal Bevacizumab (Avastin) for Diabetic Macular Edema. *American Academy of Ophthalmology* 2007;114:743–750.
11. Kook D. Et al , Long-term effect of intravitreal bevacizumab (avastin) in patients with chronic diffuse diabetic macular edema. *Journal of retina*. 2008; 28:1053–1060.
12. Lam DS. et al. Efficacy of 1.25 mg versus 2.5 mg intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Journal of retina*. 2009; 29:292–299.
13. Solaiman KAM. Intravitreal bevacizumab and/or macular photocoagulation as a primary treatment for diffuse diabetic macular edema. *Journal Retina* 2010; 30:1638–1645.

14. Goyal S, LaValley M, Subramanian ML. Meta-analysis and review on the effect of bevacizumab in diabetic macular edema. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology* 2011; 249(1): 15-27.
15. Roh MI, Byeon SH, Kwon OW. Repeated intravitreal injection of bevacizumab for clinically significant diabetic macular edema. *Retina* 2008. 28:1314–1318
16. Krott R, Heller R, Aisenbrey S, Bartz-Schmidt KU. Adjunctive hyperbaric oxygenation in macular edema of vascular origin. *Undersea Hyperb Med.* 2000 Winter;27(4):195-204.
17. Miyamoto H, Ogura Y, Honda Y. Hyperbaric oxygen treatment for macular edema after retinal vein occlusion--fluorescein angiographic findings and visual prognosis. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi.* 1995 Feb;99(2):220-5
18. Morales S, et al. Lesiones vasculares de la retina y oxigenación Hiperbárica. *Revista virtual de Medicina Hiperbárica.* <http://www.CCCMH.com/REVISTA-OHB/Revista-OHB.htm>
19. Sindelerova. Diabetic retinopathy and its treatment with hyperbaroxia. *CS ophthamol* 1978; 34 (4):289-95.
20. Ogura Y, Kiryu J, Takahashi K, Honda Y. Visual improvement in diabetic macular edema by hiperbaric oxygen treatment. *Nihon Ganka Gakkai Zasshi* 1988; 92:1456-60.

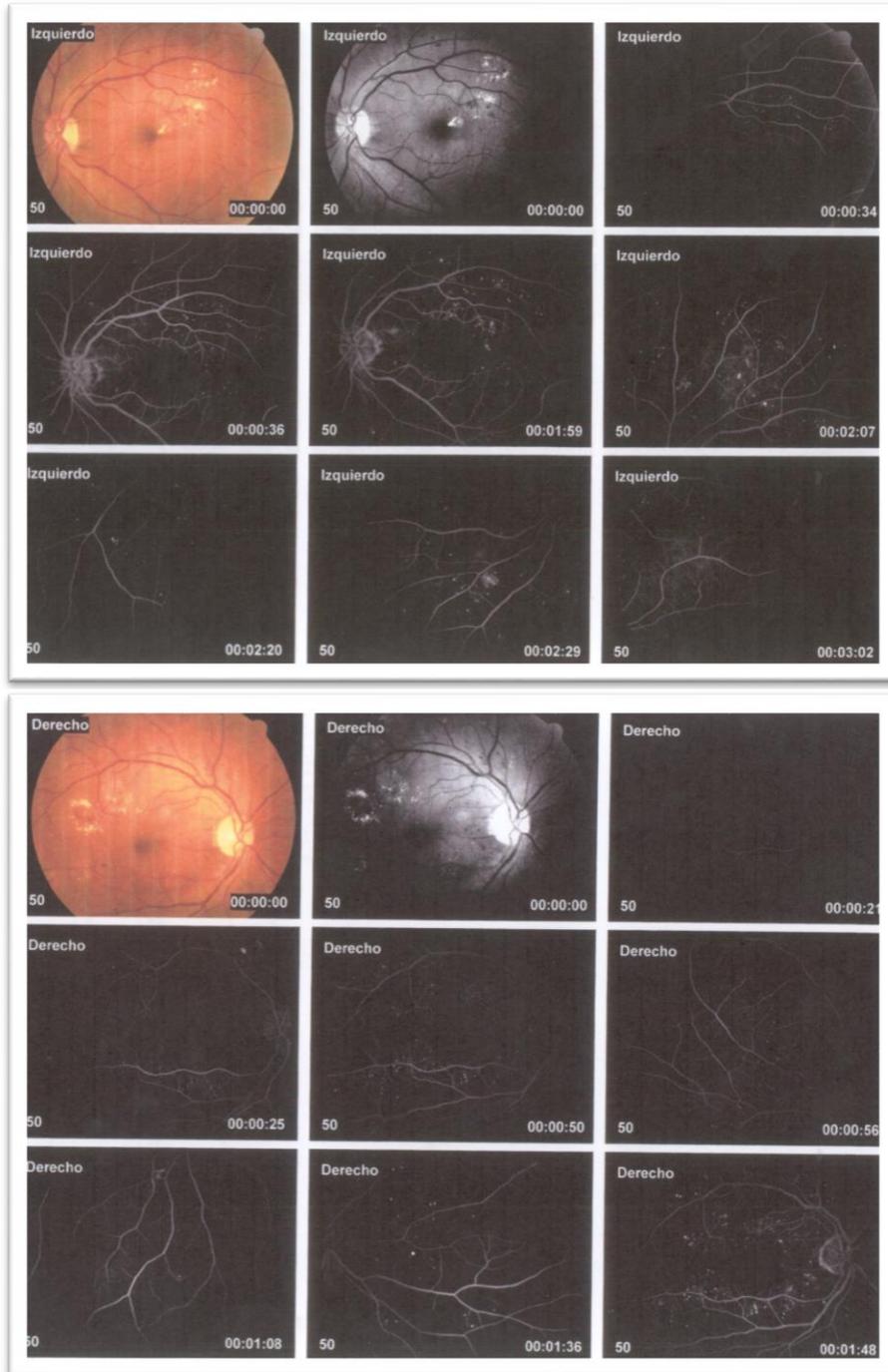
21. Winstanley j. Treatment of neovascularización with oxigente at hig pressure. BR J Ophthalmol 1963; 47:542-546.

22. Dr. Guillermo Salcedo-Villanueva, Dra. Blanca Beatriz Figueroa-Magaña, Dra. Daniela Díaz-Robles, et al. Estudio comparativo de alteraciones sistémicas en pacientes diabéticos sin retinopatía y con retinopatía proliferativa. Rev Mex Oftalmol; Abril-Junio 2010; 84(2):82-85.

23. Pareja-Ríos A, Serrano-García MA, Marrero-Saavedra. et al. guías de práctica clínica de la serv:manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. retinopatía diabética y edema macular. Arch soc esp oftalmol 2009; 84: 429-450.

15. FIGURAS

Figuras 3 y 4. Imágenes de Fluorangiografía donde se muestra edema macular moderado y severo.



16. ANEXOS

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Fecha: _____

Nombre: _____

Edad: _____

• He comprendido la descripción y mi participación dentro del estudio protocolo de investigación con título: “Eficacia y seguridad de bevacizumab vs bevacizumab mas cámara hiperbárica para mejorar la agudeza visual central en retinopatía diabética no proliferativa con edema macular”. Además de la naturaleza del tratamiento (terapia antiangiogénica convencional o sesiones de oxígeno hiperbarico) que me ha sido explicada satisfactoriamente por el médico oftalmólogo y he podido formular todas las preguntas que he considerado oportunas

• La cirugía descrita es una de las indicaciones establecidas en Oftalmología para la solución de mi problema, no existiendo contraindicación para su realización.

• He sido informado de los métodos alternativos de tratamiento, en caso de que los hubiese, al igual que las ventajas y desventajas de cada uno de ellos.

• He informado al médico oftalmólogo de mis enfermedades generales y oculares, para la valoración de las posibles contraindicaciones.

• Puedo retirar la autorización para la cirugía si lo estimo oportuno, sin que ello repercuta en los cuidados médicos.

• Soy consciente de los riesgos propios del tratamiento indicado, así como los derivados de la anestesia que en su caso se aplique.

• Soy consciente de que no existen garantías absolutas de que el resultado de la cirugía sea el más satisfactorio.

Información complementaria solicitada y/o circunstancia especial:

Así pues, de forma voluntaria, **doy mi consentimiento:**

• Para que se me realice dicho(s) procedimiento(s) quirúrgico(s), así como las maniobras u operaciones que sean necesarias durante la intervención.

• Para que se me administre la anestesia que se considere adecuada para la operación, así como las medidas complementarias oportunas.

• Para que se puedan realizar fotografías o/y grabar la intervención, así como su utilización con fines didácticos o científicos. Nunca se identificará el nombre del paciente o sus familiares en las grabaciones.

• Para que pueda asistir personal autorizado a la cirugía.

• Para que, en caso de que exista un contacto accidental (pinchazo o salpicadura) de mi fluido biológico (sangre, orina, etc) con uno de los profesionales del Centro, se me practique como Medida de Prevención de Riesgos Laborales, una extracción de sangre y una posterior analítica para determinar VIH, Hepatitis B y Hepatitis C.

FIRMA DEL MÉDICO: Dr(a) _____

FIRMA DEL PACIENTE: Sr (a) _____

TUTOR LEGAL o FAMILIAR: Sr(a) _____

FORMATO PARA CÉDULA DE RECOLECCION DE DATOS

Cédula de recolección de datos:

Nombre: _____

Edad: _____

Sexo: (M) (F) _____

Agudeza visual mejor corregida inicial: _____

Fluorangiografía inicial: (Si) (No)

Retinopatía Diabética no proliferativa: (Leve) (Moderada) (Severa)

Edema macular Diabético: (Leve) (Moderado) (Severo)

Fecha de cirugía: _____

Ojo Operado: (D) (I): _____

Tipo de cirugía: _____

Cirujano: _____

Complicaciones: (Si) (No)

Especifique: _____

Sesiones de cámara hiperbárica:

Fecha de inicio: _____ Fecha de termino: _____

No. de sesiones: _____ Tiempo total (min): _____

Complicaciones: (Si) (No) Especifique: _____

Agudeza visual mejor corregida:

4 Sem: _____ 8 Sem: _____ 12 sem: _____

Resultados de Fluorangiografía final: (Si) (No)

Hallazgos _____