

Eficacia de limitorrexix y uso de bevacizumab en cirugía de vitrectomía para el manejo de edema macular diabético

Ulises Cruz-Almanza,^{1*} Gilma López-López,¹ Efraín Romo-García,¹ Felipe de Jesús Peraza-Garay,¹ Arturo Olgún-Manriquez,¹ Víctor Medina-Medina¹

¹Departamento de oftalmología del Centro de Investigación y Docencias en Ciencias de la Salud (CIDOCS) de la Universidad Autónoma de Sinaloa.

Recibido 09 septiembre 2015; aceptado 20 mayo 2015

Objetivo: Determinar la eficacia de limitorrexix y uso de Bevacizumab en cirugía de vitrectomía para el manejo de edema macular diabético. **Material y métodos:** Ensayo clínico. Estudio prospectivo, experimental, longitudinal, comparativo. Se incluyeron 20 ojos de 20 pacientes con edema macular diabético y se distribuyeron mediante aleatorización simple en 2 grupos. En el grupo 1 se trató con Bevacizumab intravítreo; en el grupo 2 se realizó vitrectomía con limitorrexix y Bevacizumab. Se midió agudeza visual mejor corregida, grosor central macular y presión intraocular registrando medida basal, a la primer semana, al primer mes, a los tres y seis meses respectivamente. **Resultados:** El grupo de pacientes que se realizó vitrectomía con limitorrexix y Bevacizumab presentó una mejoría de al menos dos líneas en un 80% de los pacientes al final del estudio similar al grupo 1. No se observaron diferencias significativas de agudeza visual mejor corregida, grosor central macular y presión intraocular entre ambos grupos en el tiempo. **Conclusión:** Aunque no hubo diferencia estadística entre ambos grupos, un seguimiento a largo plazo con una muestra mayor de pacientes puede tener resultados prometedores. **Palabras clave:** edema macular diabético, bevacizumab, limitorrexix, agudeza visual mejor corregida, grosor central macular.

Objective: To determinate the efficacy of limitorrhexis and the use of bevacizumab in vitrectomy for diabetic macular edema. **Material and methods:** Clinical trial. A prospective, experimental, longitudinal, comparative study. Twenty eyes of 20 patients were included with diabetic macular edema and distributed by simple randomization into 2 groups. Group 1 was treated with intravitreal bevacizumab. In group 2 was performed vitrectomy with limitorrhexis and bevacizumab. Best corrected visual acuity, central macular thickness and intraocular pressure was measured recording baseline values, the first week, first month, three and six months respectively. **Results:** The group of patients was performed vitrectomy with limitorrhexis and bevacizumab showed an improvement of at least two lines in 80% of patients at the end of study similar to Group 1. No significant differences in best corrected visual acuity, central macular thickness and intraocular pressure between the two groups over time were observed. **Conclusions:** Although there was no statistical difference between both groups, long term follow up with a larger sample of patients can have promising results.

Keywords: diabetic macular edema, bevacizumab, limitorrhexis, best corrected visual acuity, central macular thickness.

1. Introducción

Un estimado de 346 millones de personas alrededor del mundo se encuentran afectados por la Diabetes (hasta 2011), se espera que esta cifra se incremente el doble para el año 2030. La retinopatía diabética representa una de las principales complicaciones de la diabetes mellitus, está considerada como la principal causa de ceguera en la población adulta en edad productiva, en los países industrializados, siendo el Edema Macular Diabético (EMD) la causa más frecuente de los déficit visuales más severos.¹

La tomografía óptica coherente (OCT) ofrece pruebas objetivas y cuantitativas en la evaluación del grosor retiniano, siendo un magnífico método de evaluación de la reacción al tratamiento en el edema macular diabético. Actualmente existen distintas formas de actuar frente al EMD. Entre ellas se encuentra la fotocoagulación con láser focal, la vitrectomía asociada o no a limitorrexix (pelado) de la membrana limitante interna (MLI) y fármacos antiangiogénicos (anti-VEFG) intravítreos como Bevacizumab. Son numerosas las publicaciones que hablan de la utilidad de los antiangiogénicos (anti VEGF) en el control del edema macular diabético.²

El Bevacizumab (Avastin, Genetech Inc. San

*Dr. Ulises Cruz Almanza. Eustaquio Buelna No. 91 Col. Gabriel Leyva, C.P.80030, Culiacán, Sinaloa, México. Tel-fax: (667)7137978. E-mail: drulisesacruz@hotmail.com

Francisco, CA) es un anticuerpo monoclonal contra el VEGF que se une a todas las isoformas activas de la molécula. Actualmente es un medicamento aprobado por la Food and Drug Administration para el tratamiento del cáncer colorrectal metastático. Disminución en el grosor retiniano y mejoría en la agudeza visual ha sido notado en pacientes con edema macular diabético difuso que previamente no había respondido a fotocoagulación con láser o vitrectomía. El beneficio anatómico y visual del Bevacizumab intravítreo alcanza su máximo valor durante el primer mes y se mantiene así hasta los 6 meses.³

Existen muchas hipótesis de como la vitrectomía mejora el EMD. Se ha reportado la inducción de desprendimiento de vítreo posterior, remover la membrana limitante interna, y vitrectomía completa vía pars plana para resolver el EMD. La membrana limitante interna (ILM) representa la interfase estructural entre la retina y el vítreo. Es la membrana basal de las células de Müller de la retina y está compuesta por fibras de colágeno, glucosaminoglucanos, laminina y fibronectina. La ILM macular mide 2.5μ de grosor y se adelgaza a 0.5μ en la base del vítreo.⁴

Basado en experimentos con disrupción de la ILM, Halfter⁵ y colaboradores establecieron que la ILM es esencial para la histogénesis retiniana y para la navegación de los axones ópticos, además actúa en la supervivencia de las células ganglionares del ratón.

Wollensak y Spoerl⁶ postularon que además de servir como barrera física contra vasoproliferación, e infiltración de patógenos, la ILM provee un mecanismo protector contra la formación de fluidos retinianos en caso de tracción del vítreo en la mácula y da soporte biomecánico en el centro de la retina. La remoción de la ILM garantiza la separación completa de la hialoides posterior de la superficie macular. En un estudio prospectivo realizado con ojos con EMD, Hikichi⁷ y colaboradores reportaron una resolución espontánea del EMD en 55% de los ojos que desarrollaron desprendimiento de vítreo posterior durante el seguimiento, en contraste con solo el 25% que no desarrollaron DVP.

Yanyali⁸ et al en un estudio retrospectivo observaron 27 ojos que fueron sometidos a vitrectomía con limitorrexix por EMD, encontraron una disminución en el grosor foveal en el 44% y una disminución de al menos 20% en el grosor foveal en 81.4% de los pacientes con una media de 27.6 meses del seguimiento.

Basado en estos resultados Yanyali.⁸ sugirieron que la vitrectomía con limitorrexix reduce con efectividad el EMD a largo plazo.

Patel⁹ y colaboradores realizaron un estudio comparativo prospectivo donde realizaron vitrectomía vía pars plana con y sin limitorrexix en EMD y encontraron que la vitrectomía con limitorrexix provee un mejoramiento estructural en la macula pero con limitación en la mejoría funcional.

Gandorfer¹⁰ en un estudio retrospectivo con 12 ojos en el que se les realizó vitrectomía y pelado de la ILM obtuvo una rápida resolución o disminución del EM en todos los ojos y en 11 ojos una mejoría de la agudeza visual de al menos 2 líneas desde la tercera a la doceava semana tras la cirugía. Ésta rápida mejoría de la agudeza visual contrasta con la de otros estudios en los que la resolución del EMD sólo se alcanza en el 20.7% de los ojos de 3 a 6 meses tras realizar la vitrectomía sin pelado de la ILM. Por lo que llegó a la conclusión de que la extracción de la ILM no sólo resuelve el EMD mejorando la agudeza visual en menos tiempo que la vitrectomía sola, sino que evita la formación de membranas epirretinianas posteriores a la cirugía.

Stefaniotou¹¹ llevaron a cabo un estudio retrospectivo para determinar si la vitrectomía con y sin pelado de la ILM es efectiva en el EMD. Llegando a la conclusión de que la vitrectomía facilita la absorción del EMD, especialmente en aquellos casos en los que se combina con el pelado de la ILM.

Es evidente que la eliminación de ILM sin tinción dificulta su extracción debido a la escasa visibilidad de la misma. El Azul Brillante G (Brilliant Blue G - BBG)¹² es una tinción azul con la formula (C₄₇H₄₈N₃O₇S₂Na) que también es conocido como Azul Ácido 90 y Coomassie BBG. Es utilizada en electroforesis por su unión a las proteínas. Su uso en cirugía vítreoretiniana se reportó por primera vez por Enaida y colegas, que utilizaron la tinción a una concentración de 0.25mg/ml (0.5ml). El colorante se fijó de manera efectiva y selectivamente a la ILM sin complicaciones después de un periodo de seguimiento de aproximadamente 7.3 meses.

En el servicio de oftalmología de nuestro hospital, de manera estandarizada los fármacos anti VEGF (Bevacizumab) se administran 0.1ml (1.25mg) por vía intravítrea dosis respuesta, lo que en una enfermedad crónica como la diabetes supone una dificultad impor-

tante, de ahí que, de forma paralela, se esté evaluando la posibilidad de utilizarlos de forma combinada con el tratamiento láser o con tratamiento quirúrgico (vitrectomía) para que su efecto sea más duradero, y así disminuir el costo y el largo periodo de tiempo de tratamiento al que se somete cada paciente con edema macular diabético. Con el presente estudio pretendemos demostrar la eficacia del tratamiento con limitorrexis en combinación con Bevacizumab y evaluar el mejoramiento visual y la reducción del engrosamiento retiniano en el edema macular diabético.

2. Materiales y métodos

Se realizó un estudio prospectivo, longitudinal, comparativo ensayo clínico controlado, aleatorizado. Se incluyeron 20 ojos de 20 pacientes con edema macular diabético que acudieron al servicio de retina del departamento de oftalmología del Hospital Civil de Culiacán durante un periodo comprendido entre Agosto del 2012 a Noviembre del 2013. Con registro basal de agudeza visual mejor corregida (AVMC) utilizando la escala de medición logMAR, presión intraocular utilizando tonómetro de Goldmann, y para la medida del grosor central macularse realizó tomografía de coherencia óptica (OCT, Stratus Zeiss, Inc.). Se excluyeron: ojo único, embarazo, opacidad de medios, tratamiento oftalmológico previo (panfotocoagulación), cirugía ocular menor a un año. Se documentó tipo de retinopatía diabética, edad, sexo, y factores de riesgo asociados. Previa autorización por el comité de ética institucional y obtención del consentimiento informado por escrito, se realizó la aleatorización de los pacientes en dos grupos de tratamiento: Grupo 1: Terapia antiangiogénica (Bevacizumab intravítreo 0.1ml, 1.25mg) dosis respuesta, Grupo 2: Vitrectomía con limitorrexis combinado con Bevacizumab. Al grupo 1 de tratamiento se realizó el siguiente procedimiento: Bajo anestesia tópica con tetracaína solución gotas oftálmicas al 5mg/ml (Ponti ofteno, Laboratorios Sophia), previa asepsia y antisepsia y colocación de campos estériles, se midió 4mm del limbo esclerocorneal en cuadrante temporal superior con compas Castroviejo, se realizó marcaje y se inyectó 0.1ml (1.25mg) de Bevacizumab (Avastin, Genetech Inc. San Francisco, CA) vía intravítreo utilizando jeringa de insulina de 1ml 27G, se aplicó antibiótico tópico clorhidrato de moxifloxacino 0.5%

y fosfato de dexametasona 0.1% (Vigadexa gotas oftálmicas, Laboratorios Alcon), y se colocó parche ocular.

Al grupo 2 de tratamiento se realizó: Vitrectomía vía pars plana con limitorrexis con aplicación de Bevacizumab: bajo midriasis farmacológica mediante gotas oftálmicas de tropicamida 8mg con fenilefrina 50mg (T-P gotas oftálmicas, Laboratorios Sophia), se aplicó 1 gota de antibiótico de clorhidrato de moxifloxacino 0.5% y fosfato de dexametasona 0.1% (Vigadexa gotas oftálmicas, Laboratorios Alcon) en fondos de saco en 3 ocasiones con diferencia de 15 minutos 1 hora previo a la cirugía. Mediante anestesia por bloqueo retrobulbar con lidocaína al 4%, previa asepsia y antisepsia y colocación de campos estériles se realizó esclerotomía introduciendo cuchillete 25G para micro vitreoretina (MVR) a 4mm de limbo esclerocorneal en sector temporal inferior para colocación de cánula de infusión, se repitió de manera similar en dos ocasiones para introducir la sonda de endoiluminación y el vitreotomo en el cuadrante nasal superior y temporal superior de manera. Seleccionamos un nivel de corte entre 600 y 800 por minuto y una presión máxima de aspiración de 125 – 150mmHg del vitrector (Accurus, Alcon Inc). Se colocó sistema de visualización EIBOS (Erecto Indirecto Binocular Oftalmoscopio Sistema) y se procedió a iniciar vitrectomía anterior central, posteriormente se separó hialoides posterior, después se continuo vitrectomía hacia las zonas periféricas en los 360° de la retina. Se realizó limitorrexis en el centro de la macula utilizando azul brillante G (Brilliant Blue-G (BBG) de Sigma- Aldrich) con una concentración de 0.50mg/ml, introducimos con aguja de insulina de 25G 0.5ml de BBG en el ojo, con la vía de infusión cerrada, una vez que entra en contacto con la MLI, se tiñe en menos de 5 segundos, procediendo al lavado del mismo en un tiempo no superior a 15 segundos. Se tomó la membrana con una pinza y se creó una zona de separación inicial (flap) se removió el área deseada (aproximadamente 5mm), en algunos casos se requirió de la utilización de un gas tamponador como el perfluoropropano (C3F8) para estabilizar la retina durante la limitorrexis. Una vez realizada dicha maniobra se procedió a realizar intercambio líquido aire, los instrumentos son extraídos de las esclerotomías, en caso necesario se colocó un punto de sutura con vicryl 7 – 0. Se inyectó 0.1ml de Bevacizumab vía intravítreo utilizando jeringa de insulina de 1ml 27G,

Finalmente se aplicó antibiótico tópico clorhidrato de moxifloxacino 0.5% y fosfato de dexametasona 0.1% (Vigadexa gotas oftálmicas, Laboratorios Alcon), y se colocó parche ocular.

Se realizó un seguimiento postoperatorio para ambos grupos: la medicación postoperatoria se inició a las 4 horas con clorhidrato de moxifloxacino 0.5% y fosfato de dexametasona 0.1% (Vigadexa gotas oftálmicas, Laboratorios Alcon), por 10 días. Al día siguiente del tratamiento se realizó exploración oftalmológica completa con lámpara de hendidura. Las mediciones pos-tratamiento fueron realizadas por médicos residentes y retinólogo; se documentó en la hoja de recolección de datos: edad, sexo, tipo de retinopatía diabética, factores de riesgo asociados, agudeza visual mejor corregida AVMC, presión intraocular, tipo de retinopatía diabética, grosor central macular en micras por OCT, factores de riesgo asociados y complicaciones del tratamiento, todo esto a la primer semana, al mes, así como al tercer y sexto mes postratamiento de manera correspondiente. Se llamó éxito: A) Cuando en la función visual (la AVMC logMAR se encontró una diferencia de 0.1 del grupo 2 al grupo 1) y/o B) cuando en la función anatómica (se encontró una disminución del grosor central macular final en comparación de la medida inicial). Se llamó fracaso: A) Cuando en la función visual (la AVMC corregida logMAR no se encontró una diferencia de 0.1 del grupo 2 al grupo 1) y/o B) cuando en la función anatómica (no se encontró una disminución del grosor central macular final en comparación de la medida inicial).

Análisis estadístico

Las variables categóricas se describen en frecuencias y porcentajes y las numéricas en medias y desviación típica. Para comparar los grupos con respecto a variables categóricas se utilizó la prueba chi-cuadrada con valor de probabilidad corregido. Para analizar los grupos con respecto a variables numéricas se utilizó un ANOVA de medidas repetidas, se realizaron comparaciones múltiples ajustadas por Bonferroni. La comparación con edad se realizó con la prueba t. Los resultados se presentan en cuadros y figuras. Los datos fueron analizados en SPSS 15, un valor de probabilidad menor a 0.05 se consideró estadísticamente significativo.

Cálculo del tamaño de muestra

Tamaños de muestra de $n_1 = 14$ y $n_2 = 14$ proporcionan una potencia de 80% para detectar una diferencia de 0.1 Log Mar entre la hipótesis nula que el promedio en ambos grupos es de 0.7 logMar (20/100) y la hipótesis alternativa que la media del grupo 2 (limitorrexis) es de 0.6 logMar (20/80) con desviación estándar por grupo estimada en 0.1 y 1 logMar y con un nivel de significancia de 0.05 usando una prueba unilateral para dos poblaciones.

3. Resultados

La muestra consistió en un total de 20 pacientes (20 ojos) distribuidos aleatoriamente en dos grupos Grupo 1 (Bevacizumab) y Grupo 2 (Bevacizumab y limitorrexis). Grupos sin diferencia significativa ($p = 1.000$) en Sexo con 6 (54.5%) mujeres en Grupo 1 y 5 (45.5%) en grupo 2; con 4 (44.4%) hombres en Grupo 1 y 5 (55.6%) en grupo 2. Con diferencia no significativa ($p = 0.610$) en edad, con media de 61.0 ± 6.7 años en Grupo 1 y de 62.7 ± 2.5 en Grupo 2. Ver Cuadro 1.

Cuadro 1.- Características generales

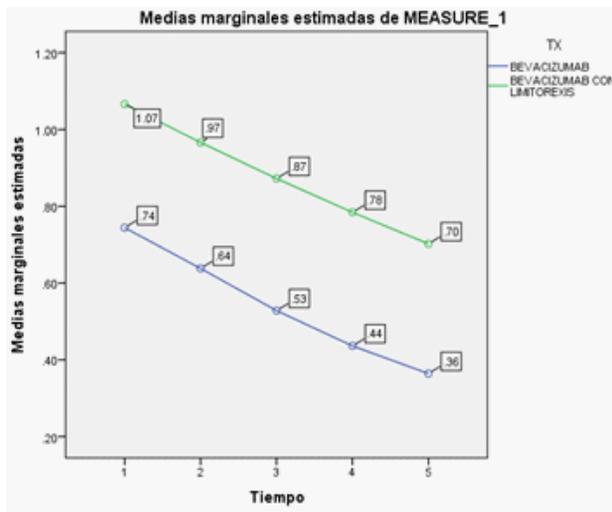
	Tratamiento		sig.
	Bevacizumab n=10	Bevacizumab con Limitorexis n=10	
Sexo			
femenino	6 (54.5%)	5 (45.5%)	1.000
masculino	4 (44.4%)	5 (55.6%)	
Edad	61.0 ± 6.7	62.7 ± 2.5	$p=0.610$

En el Grupo 1 se observaron 7 casos con RDNP moderada, 1 caso de RDNP severa y un caso de RD proliferativa, en el Grupo 2 se observaron 4 casos de RDNP moderada, 3 casos de RDNP severa y un caso de RD proliferativa, ($p = .475$). No se observaron diferencias significativas entre los grupos en el tiempo (.996) en AVMC, con medias en logMAR el grupo 1 de $.7 \pm .3$, $.6 \pm .3$, $.5 \pm .3$, $.4 \pm .3$, $.4 \pm .3$, en las medidas basal, a la primer semana, al mes, a los 3 y a los 6 meses respectivamente; en el grupo 2 de $1.1 \pm .3$, $1.0 \pm .3$, $.9 \pm .2$, $.8 \pm .3$, $.7 \pm .2$, en las medidas basal, a la primer semana, al mes, a los 3 y a los 6 meses respectivamente. Ver Cuadro 2, y Figura 1.

Cuadro 2.- Comparación de Medias entre grupos para AVMC, grosor central macular y presión intraocular

Tiempo	Tratamiento				Dif.	sig.
	Bevacizumab		Becavizumab con Limitorexis			
	Media	Desv.	Media	Desv.		
AVMC						
Basal	.7	.3	1.1	.3	.322	.025
1 semana	.6	.3	1.0	.3	.328	.028
1 mes	.5	.3	.9	.2	.344	.015
3 meses	.4	.3	.8	.3	.348	.014
6 meses	.4	.3	.7	.2	.338	.012
Grosor central macular						
Basal	299.3	48.7	284.4	22.7	14.9	.392
1 semana	283.0	43.0	271.1	20.5	11.9	.440
1 mes	279.9	42.9	268.3	20.9	11.6	.452
3 meses	278.8	44.5	265.2	19.7	13.6	.388
6 meses	274.4	45.1	263.3	17.9	11.1	.479
presión intra-ocular						
Basal	12.8	1.9	14.8	1.9	2.0	0.33
1 semana	15.7	2.9	17.8	1.8	2.1	0.71
1 mes	14.5	2.9	16.2	4.8	1.7	0.350
3 meses	14.1	1.3	15.6	3.0	1.5	0.158
6 meses	13.7	1.8	14.4	1.6	0.7	0.362

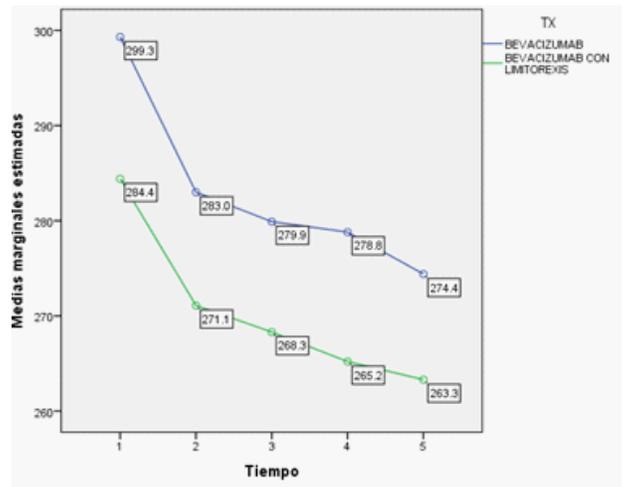
Fig 1.- Medias de AVMC por grupo



1=Basal,2=1 semana,3=1 mes,4=3 meses,5=6 meses

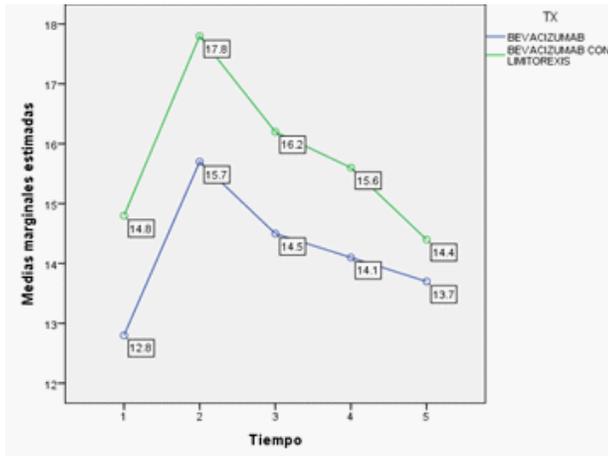
No se observaron diferencias significativas entre los grupos en el tiempo (0.784) en grosor macular central, con medias en el grupo 1 de 299.3 ± 48.7 , 283.0 ± 43.0 , 279.9 ± 42.9 , 278.8 ± 44.5 , 274.4 ± 45.1 en las medidas basal, a la primer semana, al mes, a los 3 y a los 6 meses respectivamente; en el grupo 2 de 284.4 ± 22.7 , 271.1 ± 20.5 , 268.3 ± 20.9 , 265.2 ± 19.7 , 263.3 ± 17.9 , en las medidas basal, a la primer semana, al mes, a los 3 y a los 6 meses respectivamente. Ver cuadro 2, y Figura 2.

Fig 2.- Medias de Grosor central macular por grupo



1=Basal, 2=1 semana, 3=1 mes, 4=3 meses, 5=6 meses

No se observaron diferencias significativas entre los grupos en el tiempo (0.830) en presión intraocular, con medias en el grupo 1 de 12.8 ± 1.9 , 15.7 ± 2.9 , 14.5 ± 2.9 , 14.1 ± 1.3 , 13.7 ± 1.8 , en las medidas basal, a la primer semana, al mes, a los 3 y a los 6 meses respectivamente; en el grupo 2 de 14.8 ± 1.9 , 17.8 ± 1.8 , 16.2 ± 4.8 , 15.6 ± 3.0 , 14.4 ± 1.6 , en las medidas basal, a la primer semana, al mes, a los 3 y a los 6 meses respectivamente. Ver cuadro 2, y Figura 3.

Fig 3.- Medias de Presión intraocular por grupo

1=Basal ,2=1 semana,3=1 mes,4=3 meses,5=6 meses

4. Discusión

El edema macular diabético es una de las manifestaciones de la retinopatía diabética, y representa la causa más frecuente de discapacidad visual en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa. La ruptura de las uniones estrechas endoteliales y la pérdida de la barrera hematorretiniana pueden asociarse con ambos tipos de retinopatía diabética, tanto la no proliferativa como la proliferativa. Diferentes modalidades de tratamiento se encuentran bajo investigación, el único que ha demostrado reducir el riesgo de pérdida visual en el edema macular diabético es la panfotocoagulación con láser como se encontró en el estudio ETDRS, así como el control glucémico demostrado en el DCCT (Diabetes Control and Complications Trial) y en el UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study). Dado que los ojos con edema macular diabético que han sido tratados con fotocoagulación con láser no han mejorado en agudeza visual, ha sido de interés realizar más estudios en otras modalidades de tratamiento como el uso de procedimientos quirúrgicos como la vitrectomía pars plana con o sin limitorrexis o el uso de antiangiogénicos intravítreos ya que se ha demostrado recientemente que la hipoxia retiniana juega un rol importante en el edema macular diabético; se ha observado que el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) que se encuentra aumentado en dichos estados de hipoxia es un inductor angiogénico y mitogénico celular en-

dotelial específico, además, es también es un factor que incrementa la permeabilidad vascular retiniana, por aumento de la fosforilación de las proteínas de unión estrecha.

Bevacizumab es un agente anti-VEGF que ha sido aprobado para el tratamiento de cáncer colorrectal diseminado, pero no cuenta con licencia para su uso intraocular. Sin embargo, ha demostrado tener una eficacia similar para el tratamiento de edema macular diabético y retinopatía diabética proliferativa; se ha encontrado que ocasiona una marcada reducción del edema macular desde la primer semana de su aplicación, pero con una limitación en su efecto ya que en otros estudios se ha encontrado la ausencia de Bevacizumab a las 4 semanas después de su inyección, lo que sugiere que Bevacizumab tiene una limitación temporal en la supresión de actividad anti-VEGF.

Yamamoto¹³ y colaboradores reportaron una reducción en el engrosamiento foveal y una mejoría en la agudeza visual en el posoperatorio de 30 ojos que fueron sometidos a vitrectomía vía pars plana que coinciden con la mayoría de estudios publicados sobre el tratamiento del EM mediante vitrectomía, obtienen excelentes resultados anatómicos con una mejoría del 55 al 100% según las series, siendo la media del total de los estudios del 84%. Los resultados funcionales no son tan buenos como los anatómicos, obtienen una mejoría de la AV en 2 o más líneas entre el 38 al 86% según las series, siendo la media del 56%. Este porcentaje se ve incrementado, si incluimos a todos aquellos pacientes en los que la AV se mantiene estable.

Se han estudiado por separado ambas modalidades de tratamiento, es decir, por un lado solo aplicación intravítrea de Bevacizumab y por otro únicamente vitrectomía con limitorrexis, pero no encontramos en la literatura estudios que utilizaran ambas terapias combinadas simultáneamente; existen estudios por ejemplo en los que se realizó tratamiento con vitrectomía con limitorrexis como los realizados por Gandorfer¹⁰ y colaboradores que tuvieron mejores resultados que el nuestro, tanto en disminución de grosor macular determinado por OCT como en mejoría en la agudeza visual ya que en su estudio, aproximadamente un 90% de los pacientes tratados con dicho tratamiento presentaron mejoría de al menos 2 líneas; Kuhn y colaboradores que también realizaron un estudio similar encontraron resultados más parecidos a los nuestros,

ya que el porcentaje de pacientes que presentó mejoría visual de al menos dos líneas fue de 64%; en nuestro estudio, el grupo de pacientes que fue tratado con vitrectomía con limitorrexis más Bevacizumab presentó una mejoría de al menos dos líneas en un 80% de los pacientes al final del estudio. En cuanto al grupo 1, que solo se dio tratamiento con Bevacizumab, encontramos resultados similares con los encontrados por Nagasawa¹⁴ y colaboradores que reportan disminución en el grosor macular y la agudeza visual con el tratamiento de 1.25mg de Bevacizumab intravítreo para edema macular diabético. En nuestro estudio los 10 ojos mostraron mejoría anatómica y visual al final del estudio; además 3 ojos necesitaron de una segunda inyección aproximadamente al tercer mes de iniciar el tratamiento y 4 necesitaron una tercera aplicación, hallazgo similar al encontrado por el mismo Nagasawa. Debido al relativo pequeño número de muestra en el estudio, nuestra serie no tiene poder estadístico para determinar diferencias significativas que demuestren la eficacia en el tratamiento con vitrectomía con limitorrexis más Bevacizumab sobre la terapia única de Bevacizumab intravítreo en los diferentes estadios de retinopatía diabética durante el periodo de seis meses de seguimiento.

Encontramos que el beneficio anatómico y visual de la aplicación de Bevacizumab intravítreo se encuentra en su valor máximo durante el primer mes y se mantiene así durante los 6 meses. No se encontró diferencia en la mejoría anatómica o visual entre ambos grupos con las segundas y terceras dosis aplicadas.

Nuestros resultados indican que las inyecciones de Bevacizumab intravítreo del grupo 1 de tratamiento pueden tener un efecto benéfico en la disminución del grosor central macular y la mejoría en la agudeza visual, independientemente del tipo de edema que ésta presente (focal o difuso). Se redujo el grosor central retiniano a la semana después del tratamiento en ambos grupos, sin embargo no hubo una diferencia en la agudeza visual, es posible que la agudeza visual no mejore al mismo tiempo que curso el grosor central macular. Además no se reportaron episodios de inflamación en un largo número de pacientes, únicamente se presentó hipertensión ocular en un ojo como complicación dentro del grupo 2 de tratamiento. No se reportaron eventos adversos.

Limitaciones de nuestro estudio incluyen: una muestra pequeña de pacientes, un periodo corto de

seguimiento que contrastan con una estimación en eficacia en aquellos estudios a largo plazo, con número de muestra mayores. Bevacizumab intravítreo como terapia primaria a dosis respuesta de 1.25mg parece proveer estabilidad y mejoría en agudeza visual, cambios en el grosor macular hacía la disminución en el edema macular diabético a los 6 meses, es por esto que el seguimiento continua siendo demasiado corto para realizar cualquier recomendación específica de tratamiento, sin embargo los resultados son prometedores.

5. Conclusiones

La terapia de Bevacizumab intravítreo como terapia única para el edema macular diabético es efectivo a corto plazo, pero no es efectivo a largo plazo. Aunque nuestros hallazgos al final del estudio no fueron estadísticamente significativos, ya que tanto en el grupo que se trató con vitrectomía con limitorrexis y uso de Bevacizumab como en el que solo se trató con Bevacizumab se obtuvieron resultados muy similares en cuanto al grosor macular determinado por OCT y la mejoría de la agudeza visual; se debe tener en cuenta que el periodo de seguimiento de seis meses es corto, y que durante un seguimiento mayor a largo plazo y con un mayor número de pacientes podría encontrarse una diferencia significativa entre ambos grupos.

6. Referencias

1. Quiroz H. et al. Retinopatía diabética. Retina Diagnóstico y tratamiento. 3ra Ed. México: Manual moderno; 2004:323-344.
2. Pareja R. 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; Vol.84: 429-450.
3. Quiroz-Mercado H. et al. Terapia antiangiogénica ocular: experiencia clínica en México. Gac Méd Méx 2008; Vol. 144(3): 245-253.
4. Arghavan A. et al. Techniques, rationale, and outcomes of internal limiting membrane peeling. Retina, The journal of retinal and vitreous diseases 2011; Vol.10 No.10: 1-15.

5. Halfter W., Dong S., Balasubramani M., Bier ME. Temporary disruption of the retinal basal lamina and its effect on retinal histogenesis. *Dev Biol* 2001;238:79–96.
6. Wollensak G., Spoerl E., Grosse G., Wirbelauer C. Biomechanical significance of the human internal limiting lamina. *Retina* 2006;26:965–968.
7. Hikichi T., Fujio N., Akiba J., et al. Association between the short-term natural history of diabetic macular edema and the vitreomacular relationship in type II diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1997;104:473–478.
8. Yanyali A., Horozoglu F., Celik E., et al. Pars plana vitrectomy and removal of the internal limiting membrane in diabetic macular edema unresponsive to grid laser photocoagulation. *Eur J Ophthalmol* 2006;16:573–581.
9. Patel JL., Hykin PG., Schadt M. et al. Pars plana vitrectomy with and without peeling of the inner limiting membrane for diabetic macular edema. *Retina* 2006;26:5–13.
10. Gandorfer A., Messmer EM.,Ulbing MW. et al. Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina* 2000; 20: 126-133
11. Stefaniotou M., Aspiostis M., Kalogeropoulos C., et al. Vitrectomy results for diffuse diabetic macular edema with and without inner limiting membrane removal. *European Journal of Ophthalmology* 2004; 14(2): 137-143.
12. Cervera E. et al. Azul brillante G intravítreo para la tinción de la membrana limitante interna: una buena ayuda para el cirujano de vítreo-retina en formación. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2007; 82 (2)95-98.
13. Yamamoto T., Akabane N., Takeuchi S. Vitrectomy for diabetic macular edema: The role of posterior vitreous detachment and epimacular membrane. *Am J Ophthalmol* 2001;132(3):369-77.
14. Nagasawa T. Efficacy of intravitreal bevacizumab (avastin) for short-term treatment of diabetic macular edema. *The Journal of Medical Investigation* 2009; Vol. 56: 111-115.