

Eficacia y seguridad de bevacizumab mas cámara hiperbárica en pacientes con edema macular diabético

Mariana González-Reyes,* Efraín Romo-García, Gilma López-López, Enrique López-Ramos, Felipe Peraza-Garay

^aCentro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma de Sinaloa, Sinaloa, México.

Recibido 12 febrero 2014; aceptado 15 mayo 2014

Objetivo: comparar el efecto sobre la agudeza visual central 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 en el cual se estudiaron 18 pacientes diabéticos con retinopatía no proliferativa. Al azar 10 pacientes fueron asignados al grupo de tratamiento con bevacizumab en una dosis de 2.5 mg (Grupo control), y 8 pacientes fueron asignados para recibir bevacizumab más 10 sesiones en cámara hiperbárica (Grupo experimental). En cada grupo de pacientes se evaluó la agudeza visual central al final del tratamiento. **Resultados:** No hubo diferencias significativas entre los grupos de estudio con respecto al grado de retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) ($p = .737$). No se observaron diferencias significativas ($p = .314$) en los 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 ($p = .042$). **Conclusiones:** El uso coadyuvante de la cámara hiperbárica al tratamiento con bevacizumab en pacientes con retinopatía diabética no proliferativa y edema macular produce una mayor mejoría en la agudeza visual central comparado con el uso de bevacizumab solo.

Palabras clave: Bevacizumab, cámara hiperbárica, edema macular.

Objective: to compare the effect on the central visual acuity of bevacizumab versus bevacizumab plus hyperbaric chamber on the treatment of macular edema in patients with. **Material and Methods:** We carried out a randomized clinical trial in 18 patients with non-proliferative diabetic retinopathy. Randomly 10 patients were assigned to receive bevacizumab 2.5mg (Control group) and 8 patients to receive bevacizumab plus 10 sessions in hyperbaric chamber (Experimental group). We evaluated the final central visual acuity in each group. **Results:** There were no significant differences between the study groups in terms of degree of non-proliferative diabetic retinopathy (NPDR) ($p = .737$). No significant differences ($p = 0.314$) in risk factors between study groups were observed. The final-initial difference between groups BCVA was logMAR .1285 with better results for Bevacizumab group Hyperbaric Chamber ($p = .042$). **Conclusions:** The co-adjuvant use of hyperbaric in the treatment with bevacizumab in patients with proliferative diabetic retinopathy and macular edema produces a greater improvement in central visual acuity compared with the use of bevacizumab alone.

Keywords: Bevacizumab, macular edema, hyperbaric chamber.

1. Introducción

La retinopatía diabética es una de las complicaciones oculares más importantes de la diabetes, y es la causa principal de deterioro visual.¹ La Maculopatía diabética consiste en edema macular e isquemia macular, con el edema como componente predominante. El edema macular es causada por una disfunción del endotelio vascular de la retina y / o alteraciones del epitelio pigmentario de la retina. El Estudio Epi-

demiológico 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 El grupo WESDR reportó que la incidencia de edema macular aumentó significativamente con la severidad de la retinopatía diabética.² El ensayo para el control de la diabetes y sus complicaciones (DCCT) informó que el 27% de los pacientes desarrollan edema macular en 9 años de la aparición

*Dr. Mariana González Reyes. Eustaquio Buelna No. 91, Col. Gabriel Leyva, CP: 80030, Culiacán, Sinaloa, México. Correo electrónico: draglez.mariana@hotmail.com

de la diabetes.³

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.⁴

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. El tratamiento con OHB de la retinopatía diabética no proliferativa está 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 micro-vascularización y la acción fibroblástica dentro del vítreo agravando las lesiones de la misma.⁵⁻⁹

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.¹⁰⁻¹⁵

El propósito de esta trabajo es determinar la eficacia de 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.¹⁶⁻²²

2. Material y métodos

Se incluyeron 18 pacientes con diagnóstico de retinopatía diabética no proliferativa y edema macular durante octubre de 2012 a diciembre de 2013 y que fueron atendidos en el Servicio de oftalmología del Centro de Investigación y Docencia en Ciencias de la Salud. Con criterios de inclusión: edad de 20 a 70 años, diagnóstico de DM tipo 1 y 2 controlada, con retinopatía diabética no proliferativa y presencia de edema macular de cualquier grado, diagnóstico clínico según la Escala de severidad de retinopatía diabética y edema macular clasificación internacional de 2003;⁵ Se evaluó la agudeza visual mejor corregida (MAVC) inicial utilizando cartilla de Snellen en proyector de optotipos, (modelo Topcon ACP-8): además se solicitó una angiografía con fluoresceína y se efectuó evaluación de fondo de ojo (Topcon TRC.50EX) con utilización defluoresceína intravenosa en dosis de 1 g/5 ml (al 20 %), para documentar el diagnóstico de edema macular y poder realizar su clasificación. Se excluyeron a los pacientes con agudeza visual mejor a 20/40 ó peor a 20/400, antecedente de tratamiento con panfotocoagulación ó fotocoagulación macular con láser, cirugía de vitrectomía, haber recibido esteroides intravítreos o anti-angiogénicos, maculopatía traccional, presencia de opacidad de medios que no permita la valoración de fondo de ojo adecuadamente, embarazo o DM descontrolada. Previa aleatorización a los pacientes asignados al grupo Control (n=10) se les administró bevacizumab intravítreo 0.1 ml (2.5 mg); bajo anestesia tópica con tetracaína 5mg/1 ml, previa asepsia y antisepsia con solución de yodopovidona 5%, se colocó blefarostato, vía pars plana a 3.5 o 4 mm del limbo, según sea un paciente fáquico o pseudofáquico en cuadrante inferotemporal, se aplicó 0.1 ml (2.5 mg) de bevacizumab; se aplicó antibiótico tópicociprofloxacino/dexametasona 3 mg/1 mg en 1 ml y parche durante 6 hrs. En los pacientes asignados al grupo Experimental (n=8) se le aplicó el mismo tratamiento con la misma técnica pero se les agregó a la terapia 10 sesiones diarias en la cámara hiperbárica (Amron Internacional modelo 2810A-2001) a 2 ATA por 90 minutos, las cuales se llevaron a cabo en las 3 primeras semanas posterior a terapia intravítrea.

En cada grupo de estudio se evaluó MAVC final a las 12 semanas posterior al tratamiento. Al término de este periodo se valoró de nuevo al paciente

y se decidió si era 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 llevaron a cabo por otros miembros del personal adscrito al servicio de Oftalmología de CIDOCS previamente capacitados, para preservar el enmascaramiento del investigador.

Los procedimientos fueron realizados bajo firma de consentimiento informado, el presente trabajo de investigación se sometió al comité de ética e investigación, según los lineamientos y principios generales que el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud se refiere. De acuerdo al artículo 17 de este mismo título, se consideraba una investigación de riesgo mayor mínimo.

Los datos se resumen con media y desviación estándar para el caso numérico y frecuencias y porcentajes para categóricos. Para la comparación de medias se utilizó el estadístico t de Student y Chi-cuadrada para proporciones. Se utilizó análisis de varianza para comparar los cambios en la agudeza visual corregida después del tratamiento. Un alfa igual o menor de 0.05 fue considerado estadísticamente significativo. Se utilizó SPSS versión 15. Un valor de probabilidad menor a .05 se consideró estadísticamente significativo.

3. Resultados

No se observaron diferencias significativas en edad ($p=.477$) y sexo ($p=0.671$) entre los grupo. El grado de retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) observado en el grupo Control fue moderada en un 70% y severa en el 30%, comparado con el grupo Experimental en el cual se presentaron en el 62.5 % y 37.5% de los pacientes respectivamente ($p=0.737$); el grado de edema macular de moderado a severo fue similar en ambos grupos de estudio ($p=.671$). Los factores de riesgo asociados más frecuentemente con RDNP fueron tabaquismo, hipertensión arterial, dislipidemia y glaucoma no encontrándose diferencias significativas entre los grupos de estudio ($p=0.314$). (Cuadro 1)

Para analizar el cambio en mejor agudeza visual se compararon las medias entre y en los grupos observando un efecto de interacción significativo ($p=.042$). El grupo Control inició con un promedio de MAVC de $-.65 \pm .40$ y finalizó en $-.44 \pm .40$, una diferencia de .214 logMAR ($p=.000$) (IC95%: .132, .296). Por otra parte, el Grupo Experimental, inició en $-.75 \pm .40$ y

finalizó en $-.41 \pm .28$, una diferencia de .343 logMAR ($p=.000$) (IC95% .250, .435). La diferencia de MAVC final-inicial entre los grupos fue de .1285 logMAR a favor del grupo de bevacizumab mas Cámara Hiperbárica ($p=.042$). (Figura 1)

Cuadro 1. Principales datos clínicos referidos por el paciente

	Grupo*		Sig.
	1 n (%)	2 n (%)	
Edad (años)			
35-50	2 (20.0)	0 (0.0)	.477
51-70	8 (80.0)	8 (100)	
Sexo			
Fem	6 (60.0)	4 (50.0)	.671
Masc	4 (40.0)	4 (50.0)	
Rdnp			
Moderada	7 (70.0)	5 (62.5)	.737
Severa	3 (30.0)	3 (37.5)	
Edema Macular			
Moderado	6 (60.0)	4 (50.0)	.671
Severo	4 (40.0)	4 (50.0)	
Factores de riesgo			
Tabaquismo	2 (20.0)	2 (25.0)	.314
Hipertensión Arterial	6 (60.0)	4 (50.0)	
Dislipidemia	2 (20.0)	0 (0.0)	
Glaucoma	0 (0.0)	2 (25.0)	

*1. Control; 2. Experimental

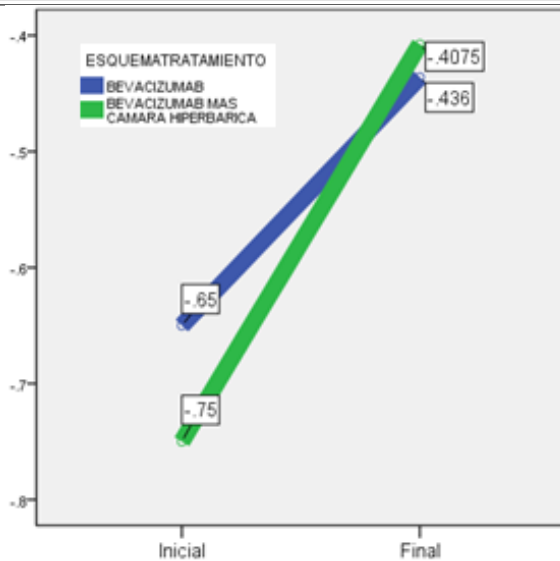
4. Discusión

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.

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



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 sometieron a una dosis de bevacizumab intravítreo (1.25) más 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 más 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% mejoría de los hallazgos en fondo de ojo a 12 sesiones en la cámara Hiperbárica. Se señaló 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}

Actualmente el uso de anti-angiogénicos 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 proteínkinasa 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 terapéutico en las patologías en que existe un fenómeno de hipoxia tisular general o local, como factor etiopatogénico preponderante o bien un cortejo fisiopatológico oxidependiente, lo cual se suma al efecto del tratamiento antiangiogénico en la maculopatía diabética.

En conclusión el uso de la cámara hiperbárica más bevacizumab en el tratamiento de edema macular de pacientes con retinopatía diabética no proliferativa es mejor que el tratamiento convencional con bevacizumab solo. No se observaron complicaciones oculares o sistémicas con el uso de oxígeno hiperbárico en los pacientes diabéticos incluidos en el estudio.

Referencias

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, 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.
3. Bhagat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic Macular Edema: Pathogenesis and Treatment. *Surv Ophthalmol* 2009. 54(1): 1–32.
4. 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* 2010; 84(2):82–85.
5. Chang YH, Chen PL, Tai MC, Chen CH, Lu DW, Chen JT. Hyperbaric oxygen therapy ameliorates the blood-retinal barrier breakdown in diabetic retinopathy. *Clin Experiment Ophthalmol* 2006. 34(6):584–589.
6. Vucetic M, Jensen PK, Jansen EC. Diameter variations of retinal blood vessels during and after treatment with hyperbaric oxygen. *Br J Ophthalmol*. 2004; 88(6):771–775.
7. Jordi Desola. Bases y fundamento terapéutico de la oxigenoterapia hiperbárica. *Revista virtual de medicina hiperbárica* 1998. Volumen LIV, 1260 5–11.
8. Thom SR. Hyperbaric Oxygen: Its Mechanisms and efficacy. *Plast. Reconstr. Surg* 2011. 127 .131–141.
9. Jordi Desola. Indicaciones y contraindicaciones de la oxigenoterapia hiperbárica. *Revista virtual de medicina hiperbárica*, 1998. Volumen liv, 1260 5–11.
10. Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H, Sanchez JG, Wu L, Maia M, et al. Primary intravitreal bevacizumab (avastin) for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007; 114:743–750.
11. Kook D, Wolf A, Kreutzer T, Neubauer A, Strauss R, Ulbig M, et al. Long-term effect of intravitreal bevacizumab (avastin) in patients with chronic diffuse diabetic macular edema. *Retina* 2008; 28:1053–1060.
12. Lam DS, Lai TY, Lee VY, Chan CK, Liu DT, Mohamed S, et al. Efficacy of 1.25 mg versus 2.5 mg intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Retina*. 2009; 29:292–299.

13. Solaiman K, DiabbAM, Abo-Elenin M. Intravitreal bevacizumab and/or macular photocoagulation as a primary treatment for diffuse diabetic macular edema. *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. *Graefes Arch Clin-ExpOphthalmol* 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; 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 Gankai Gakkai Zasshi*. 1995; 99(2):220-5.
18. Simmons EP, Foster CS. Diabetic Retinopathy and Macular Edema. *Contemporary Ophthalmology* 2007; 6(8):1-8.
19. 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>
20. Sindelerova. Diabetic retinopathy and its treatment with hyperbaroxia. *CS Ophthalmol* 1978; 34 (4):289-95.
21. Ogura Y, Kiryu J, Takahashi K, Honda Y. Visual improvement in diabetic macular edema by hyperbaric oxygen treatment. *Nihon Gankai Gakkai Zasshi* 1988; 92:1456-60.
22. Winstanley j. Treatment of neovascularization with oxygen at high pressure. *BR J Ophthalmol* 1963; 47:542-546.