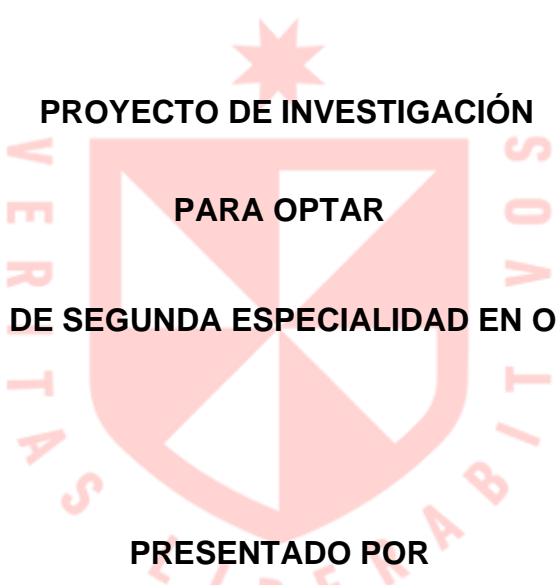


FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO

**EFFECTIVIDAD TERAPÉUTICA INTRAVÍTREA DE
BEVACIZUMAB EN EDEMA MACULAR DIABÉTICO HOSPITAL
NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS 2021**



PROYECTO DE INVESTIGACIÓN
PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGÍA

PRESENTADO POR
ADRIANA ANGELICA LOZANO ANCANI

ASESOR
RICARDO AURELIO CARREÑO ESCOBEDO

LIMA - PERÚ
2022



**Reconocimiento - No comercial - Sin obra derivada
CC BY-NC-ND**

El autor sólo permite que se pueda descargar esta obra y compartirla con otras personas, siempre que se reconozca su autoría, pero no se puede cambiar de ninguna manera ni se puede utilizar comercialmente.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA
UNIDAD DE POSGRADO**

**EFFECTIVIDAD TERAPÉUTICA INTRAVÍTREA DE
BEVACIZUMAB EN EDEMA MACULAR DIABÉTICO
HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS 2021**

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

**PARA OPTAR
EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN OFTALMOLOGÍA**

**PRESENTADO POR
ADRIANA ANGELICA LOZANO ANCANI**

**ASESOR
DR. RICARDO AURELIO CARREÑO ESCOBEDO**

**LIMA, PERÚ
2022**

ÍNDICE

	Págs.
Portada	i
Índice	ii
CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	1
1.1 Descripción de la situación problemática	1
1.2 Formulación del problema	4
1.3 Objetivos	4
1.3.1 Objetivo general	4
1.3.2 Objetivos específicos	5
1.4 Justificación	5
1.4.1 Importancia.	5
1.4.2 Viabilidad y factibilidad	6
1.5 Limitaciones	7
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO	8
2.1 Antecedentes	8
2.2 Bases teóricas	17
2.3 Definición de términos básicos	24
CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES	26
3.1 Formulación	26
3.2 Variables y su definición operacional	26
CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA	28
4.1 Diseño metodológico	28
4.2 Diseño muestral	28
4.3 Técnicas de recolección de datos	30
4.4 Procesamiento y análisis de datos	31
4.5 Aspectos éticos	32
CRONOGRAMA	33
PRESUPUESTO	34
FUENTES DE INFORMACIÓN	35
ANEXOS	
1. Matriz de consistencia	
2. Instrumentos de recolección de datos	

NOMBRE DEL TRABAJO

**EFFECTIVIDAD TERAPEUTICA INTRAVITR
EA DE BEVACIZUMAB EN EDEMA MACU
LAR DIABÉTICO HOSPITAL NACIONAL E
DG**

AUTOR

ADRIANA ANGÉLICA LOZANO ANCANI

RECUENTO DE PALABRAS

11598 Words

RECUENTO DE CARACTERES

64016 Characters

RECUENTO DE PÁGINAS

43 Pages

TAMAÑO DEL ARCHIVO

407.8KB

FECHA DE ENTREGA

May 23, 2022 11:46 AM GMT-5

FECHA DEL INFORME

May 23, 2022 11:49 AM GMT-5

● **14% de similitud general**

El total combinado de todas las coincidencias, incluidas las fuentes superpuestas, para cada base c

- 14% Base de datos de Internet
- Base de datos de Crossref
- 1% Base de datos de publicaciones
- Base de datos de contenido publicado de Crossr

● **Excluir del Reporte de Similitud**

- Base de datos de trabajos entregados
- Material citado
- Coincidencia baja (menos de 10 palabras)
- Material bibliográfico
- Material citado
- Fuentes excluidas manualmente

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 Descripción de la situación problemática

La retinopatía diabética (RD) es una complicación neurovascular propia de la diabetes *mellitus* tipo I y II, con prevalencia variable según las poblaciones estudiadas a nivel mundial, con valores que van de 8.4 a 27% en Norteamérica y el Caribe regiones con mayor prevalencia en mayores de 65 años y África, la de menor prevalencia (1), produce disminución progresiva de la agudeza visual hasta ocasionar ceguera hasta en el 12% de los casos (2), por lo que se considera la quinta causa de ceguera a nivel mundial que representa el 4.8% de casos de ceguera (3, 4), pero la primera en población en edad reproductiva en países en vías de desarrollo, lo que genera grandes consecuencias personales y socioeconómicas (3).

En Nigeria, en el estado de Katsina, en un estudio con mayores de 50 años se reportó, una prevalencia de diabetes *mellitus* de 3.3%, quienes presentaron retinopatía diabética en 26.2%, con mayor porcentaje (35.7%) de presentación en mujeres en comparación con los hombres (15.8%); se estima cualquier maculopatía en 12.3% y proporción de retinopatía diabética con o sin compromiso macular de 26.2% (5) .

En Italia, el año 2019, en un estudio de rutina en pacientes diabéticos sin evaluación de fondo de ojo en el último año, se estableció por medio del empleo de una Cámara digital de Retina, que de un total de 3679 pacientes el 30.04% presentaron diferentes grados de retinopatía diabética y de estos, 3.42% presentaban maculopatía como complicación secundaria (6).

En Estados Unidos, se estima una prevalencia nacional de diabetes *mellitus* de 13.3% en un grupo etario de entre 20 a 79 años (7), lo que representa un amplio intervalo de prevalencia de retinopatía diabética tanto en la diabetes tipo 1 (36.5 a 93.6%) como en la diabetes tipo 2 (28.5 a 40.3%), así como en la retinopatía diabética que compromete la visión, en la diabetes tipo 1 (6.7 a 34.9%) y en la diabetes tipo 2 (4.4 a 8.2%) (8).

La Federación Internacional de Diabetes, en su novena edición, estima que 31.6 millones (9.4%) de personas del Sur y Centro América tienen diagnóstico de diabetes *mellitus* y que la prevalencia el 2019 fue de 22.7%, lo que se proyecta para el año 2030 en 23.1%, y que produce un incremento de 55% (9), que, en simultáneo, incrementará las complicaciones macro y microangiopáticas propias de la enfermedad, como la retinopatía diabética.

En Chile, el Ministerio de Salud estableció una prevalencia de diabetes *mellitus* para los años 2016-2017 de 12.3% y de retinopatía diabética de 5.6% con mayor prevalencia en mayores de 65 años (Encuesta Nacional de Salud) (10); en un estudio realizado en atención primaria, establecen que la prevalencia de retinopatía diabética no proliferativa leve es 15.8% y que la retinopatía diabética no proliferativa severa y retinopatía diabética proliferativa corresponden a 2-4% (11). Así mismo, consideran que la principal causa de ceguera se debe a retinopatía diabética (12).

En Perú, se ha reportado una prevalencia de 7% de la población con diagnóstico de diabetes *mellitus*, dato que coincide con el obtenido por la IDF de 2019 (6 a <7%) (9), reportándose que la diabetes *mellitus* tipo 2 representa el 96.8% de los casos y que la diabetes *mellitus* tipo 1 presenta una incidencia de 0.4/ 100 000/ año, lo que la define como la sexta causa de ceguera en el Perú. Así mismo, el año 2016, Yáñez B, et al, reportan en un estudio realizado en 427 pacientes de un hospital de referencia, que, la prevalencia de retinopatía diabética por oftalmoscopia y dilatación tuvo una prevalencia del 57.6%. La prevalencia de retinopatía no proliferativa de 47.29% y proliferativa de 10.3%, y, que la prevalencia de ceguera en la población total con diabetes *mellitus* fue de 8%, incrementándose éste a 12% en los pacientes con retinopatía diabética, lo que establece el mayor porcentaje (41%) a retinopatía diabética proliferativa (2).

La retinopatía diabética se caracteriza por la afectación de los vasos sanguíneos retinianos que produce alteraciones que conducen a la pérdida definitiva de la agudeza visual (AV). Esta afección de los vasos sanguíneos establecerá una RD no proliferativa leve, moderada o severa que progresará a RD proliferativa caracterizada por el crecimiento anormal de nuevos vasos sanguíneos en la retina. La RD produce deterioro de la agudeza visual principalmente por tres formas:

edema macular, hemorragia vítrea y desprendimiento de retina; es responsable de casos de ceguera, con mayor frecuencia en pacientes con diabetes *mellitus* tipo I; así mismo la RD tiene una prevalencia de 55.7% en afroamericanos, 44,7% en caucásicos y 20.8% en asiáticos (9).

El EMD (edema macular diabético) se define como el aumento del espesor retinal en el polo posterior, su medición se realiza por tomografía de coherencia óptica en mm³, y es un evento de etiología multifactorial, como el incremento de la permeabilidad de la microvasculatura, isquemia macular y secuelas de neovascularización, por lo que es considerada la causa más importante de deterioro visual en pacientes con retinopatía diabética (13); se manifiesta cuanto mayor sea el grado de retinopatía y que puede estar presente en cualquier estadio; a su vez, se clasifica en EMD sin tracción (focal y difuso) y con tracción, clasificación que necesita diferentes formas de tratamiento (14).

En la actualidad, existen diversas alternativas de tratamiento para la RD, considerándose la prevención como la principal alternativa, tratamiento que dependerá del estadio clínico definido por examen de fondo de ojo por oftalmoscopia indirecta, uso de cámara retinal no midriática y OCT; son tres los pilares fundamentales para el tratamiento de la RD: fotocoagulación laser, farmacología intravítrea y vitrectomía (13).

La farmacología intravítrea consta de terapia antiangiogénica y corticoesteroides, y, se considera el Gold estándar en el tratamiento del edema macular diabético difuso y quístico (13), los que se aplican de acuerdo al ámbito socioeconómico al que tenga accesibilidad el paciente, y cuyo esquema de tratamiento tiene por finalidad brindar mejoría de agudeza visual y del grosor del edema macular central. Acevedo Morales, en un estudio realizado en Trujillo, reporta que al año de tratamiento con inyección intravítrea de bevacizumab el 55.2% de ojos con edema macular diabético disminuyó el grado de déficit visual y que la agudeza visual no mejoró en nueve letras en más de 50% de pacientes (15).

El Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, ubicado en la ciudad de Lima y dependencia de la Seguridad Social de Salud de Perú (EsSalud), es un centro

asistencial referencial con gran afluencia de pacientes provenientes de distintas ciudades del Perú, los mismos que acuden con diferentes patologías clínico-quirúrgicas en estados avanzados de enfermedad, como enfermedades crónico-degenerativas entre ellas diabetes *mellitus* con su gran variedad de complicaciones sistémicas como renales y oculares, como retinopatía diabética, que van en aumento exponencial, y, que son tratados de acuerdo al estadio clínico diagnosticado en el momento de la evaluación oftalmológica.

Aunque se diagnostican casos que ya no ameritan terapia específica, existen otros que sí lo necesitan con la finalidad de mejorar la agudeza visual y por consiguiente la calidad de vida de las personas; como edema macular diabético difuso y quístico, el mismo que es ampliamente intervenido con diferentes esquemas trimestrales de terapia intravítrea de bevacizumab; por lo que es necesario definir el mejor esquema terapéutico de bevacizumab por el que se logra obtener mejoría del deterioro visual en estos pacientes ya que su incidencia va en aumento.

1.2 Formulación del problema

¿Cuál fue la efectividad terapéutica intravítrea de bevacizumab en edema macular diabético difuso y quístico en el servicio de Oftalmología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, en el año 2021?

1.3 Objetivos

1.3.1 Objetivo general

Determinar la efectividad terapéutica intravítrea de bevacizumab en edema macular diabético en el servicio de Oftalmología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, en el año 2021.

1.3.2 Objetivos específicos

Definir escala de mejoría de agudeza visual mejor corregida por cartilla de Snellen postterapia farmacológica trimestral intravítrea de bevacizumab en pacientes con EMD.

Establecer la evolución del grosor de EMD difuso o quístico postterapia farmacológica intravítrea de tercera, sexta y novena dosis de bevacizumab por medio de imagen de tomografía de coherencia óptica.

1.4 Justificación

1.4.1 Importancia

Ante el evidente incremento de enfermedades crónicas como diabetes *mellitus* y sus complicaciones tales como retinopatía diabética que tiene implicancia en el deterioro de la agudeza visual y, debido a que el edema macular diabético es la causa más importante de este deterioro, propician trámites administrativos de referencia a hospitales con mayor nivel resolutivo para tratamiento específico; se considera pertinente establecer las opciones terapéuticas que se utilizan para las distintas presentaciones clínicas de EMD, específicamente el de tipo difuso o quístico, pues implica terapia medica farmacológica intravítrea en diferentes esquemas de tratamiento que constan de múltiples dosis y por periodos prolongados, según la evolución y factores predisponentes del paciente, que, no necesariamente ofrecerán mejoría del estado visual deteriorado lo que ocasiona frustraciones y falsas expectativas personales con respecto al tratamiento o servicio brindado.

El presente trabajo de investigación busca establecer la casuística de edema macular diabético difuso y/o quístico tratado con terapia farmacológica antiangiogénica intravítrea en el Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, relevante a nivel institucional, así como, establecer la efectividad del tratamiento en la mejoría del deterioro visual y disminución del grosor macular central, según la frecuencia del tratamiento aplicado el primer año. Actualmente, en el hospital nacional Edgardo Rebagliati Martins se emplea terapia intravítrea antiangiogénica de tres dosis mensuales de bevacizumab por lo que se podrá establecer el efecto en la evolución del deterioro de la agudeza visual y del grosor macular central.

El Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, según su nivel de complejidad, corresponde a un establecimiento de salud de categoría III-2 y, actualmente, no se cuenta con referencias bibliográficas de investigaciones previas a la presente, a

nivel institucional, por lo que es necesario iniciar este trabajo de investigación con el fin de aclarar las expectativas personales de los pacientes que presenten retinopatía diabética con respecto al tratamiento en cuanto a cantidad de dosis y esquema de tratamiento, que estarán definidos según la evolución clínica, y, que además dependerán de factores metabólicos preexistentes y comorbilidades asociadas.

Así mismo, los datos y resultados obtenidos servirán para correlacionar y comparar con otros estudios realizados, y se tomarán en cuenta para investigaciones futuras.

1.4.2 Viabilidad y factibilidad

El estudio cuenta con la aceptación del jefe de servicio de Oftalmología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins. Es viable, debido a que el estudio a realizarse es de tipo observacional, no experimental y prospectivo, en el que se utilizará una ficha de recolección de datos, que se obtendrán de las historias clínicas electrónicas de la Seguridad Social.

Es factible realizar, debido a la elevada incidencia de pacientes con diagnóstico de edema macular diabético con compromiso de la agudeza visual los que son diagnosticados por evaluación oftalmológica y exámenes complementarios.

El estudio puede ser realizado porque la institución cuenta con el medicamento y los equipos tecnológicos necesarios para la realización del presente trabajo – antiangiogénico bevacizumab, oftalmoscopio indirecto, tomografía de coherencia óptica y cámara retinal-, y debido a que la población estudiada está adscrita a la Seguridad Social no se afectarán los recursos financieros de la institución y el usuario.

1.5 Limitaciones

Probablemente por el periodo en el que se realiza el estudio, durante pandemia COVID-19, no se dispondrá de ambientes de sala de operación para colocar las inyecciones intravítreas de bevacizumab en las fechas programadas, por lo que se

reprogramaran las inyecciones al más cercano tiempo de disposición de sala de operaciones.

El medicamento antiangiogénico bevacizumab puede faltar en el stock de medicamentos del HNERM, toda vez que se prioriza adquisición de medicamentos necesarios para enfermedad por COVID-19, que postergara el cumplimiento de la indicación médica de tratamiento antiangiogénico, ante esto, se programara el inicio del tratamiento después de verificar que el producto se encuentre en cantidades adecuadas en almacén.

Por el diferimiento prolongado de citas para Unidad de Retina y Vitreo para el control al mes de tratamiento de tres y más dosis, podría haber pérdidas de los pacientes durante el seguimiento, por lo que se otorgaran citas adicionales autorizadas por especialistas en retina y vitreo para el registro correspondiente durante el tiempo establecido.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

Sedziak-Macinek B et al., en Katowice, Polonia, desarrollaron, en 2021, un trabajo de investigación, cuyo objetivo fue evaluar la relación entre la presencia de área de no perfusión retinal y la efectividad del tratamiento con bevacizumab en pacientes con edema macular diabético; en este estudio, además, probaron la utilidad pronóstica de la angiografía con fluoresceína de campo amplio y el software optosadvance para el control de la retinopatía diabética. Trabajaron con una muestra de 89 pacientes con edema macular diabético y grosor macular central ≥ 250 μm , de los que 49 ojos presentaron área de no perfusión retinal y 49 no presentaron área de no perfusión retinal, a quienes se aplicó nueve inyecciones de bevacizumab en doce meses, con las cinco primeras inyecciones aplicadas mensualmente y las cuatro siguientes cada dos meses.

Los resultados obtenidos demuestran que el tratamiento con bevacizumab reduce el grosor macular central de 420 a 280 μm ($p < 0.001$) y que la AVMC ($p < 0.001$) mejoró en diez letras de acuerdo al ETRDS en ambos grupos de pacientes; además, el tratamiento redujo totalmente el área de no perfusión retinal de 29 (14 – 36) mm^2 a 12 (4 – 18) mm^2 ($p < 0.001$) en pacientes con diagnóstico de no perfusión retinal. Concluyen que el tratamiento con bevacizumab tiene un efecto positivo en edema macular diabético y AVMC en ambos grupos de estudio, y, sobre el área de no perfusión retinal (16).

Cakin A et al. (17), en 2020, publicaron un estudio retrospectivo y comparativo de 60 pacientes con diagnóstico de Edema Macular Diabético sin tratamiento previo, realizado en Estambul, titulado tres versus cinco inyecciones intravítreas de aflibercept como carga inicial en el tratamiento de edema macular diabético. Resultados en un año, con el objetivo de comparar la eficacia de tres inyecciones intravítreas iniciales mensuales de aflibercept seguidas de dosaje pro re nata (3+PRN) versus cinco inyecciones intravítreas iniciales mensuales de aflibercept seguidas de dosaje pro re nata (5+PRN), cuyo resultado fue, que, en ambos grupos hubo mejoría estadísticamente significativa de agudeza visual mejor corregida y el espesor macular central durante el periodo de estudio ($p < 0.001$ y $p < 0.001$,

respectivamente) y que no hubo diferencias significativas entre los dos grupos en términos de alteración de la agudeza visual mejor corregida y el espesor macular central ($p=0.453$ y $p=0.784$, respectivamente), y, que el promedio de inyecciones intravítreas de aflibercept fue mayor en el grupo de 5+PRN (6.1 ± 0.8) que en el grupo de 3+PRN ($3.9\pm 0,8$) ($p<0.001$). Se estableció que ambos regímenes de tratamiento mostraron resultados semejantes visuales y anatómicos en doce meses.

Kanji S et al. (18), en 2020, desarrollaron y definieron como objetivo primordial determinar el resultado visual y anatómico de bevacizumab intravítreo en pacientes con edema macular diabético, por lo que tomaron como variables de estudio la agudeza visual, el grosor macular central y el volumen macular, que, fueron registrados al inicio, seis, doce, dieciocho, veinticuatro y treinta semanas de evaluación. Se utilizó la tomografía de coherencia óptica para registrar el grosor macular central y el volumen macular. La prevalencia de edema macular diabético fue de 15.4%, la media basal de agudeza visual mejoró de 0.9 ± 0.57 logMAR (6/48) a 0.6 ± 0.49 logMAR (6/24) (95% CI 0.207 - 0.389) a las treinta semanas; la media basal del grosor macular central disminuyó de 426.97 ± 148.358 μm a 280.98 ± 95.89 μm a las treinta semanas (95% CI 151.531 - 187.004, $P<.001$); la media basal del volumen macular disminuyó significativamente de 10.59 ± 2.55 mm^3 a 8.38 ± 1.498 mm^3 (95% CI 1.860 – 2.886) a las treinta semanas; así mismo, establecen que los pacientes sin hipertensión evolucionan con mejor agudeza visual. Concluyeron que la inyección con bevacizumab mejora la agudeza visual y la estructura anatómica de la mácula.

García A et al., en España, en 2020, realizaron un estudio observacional retrospectivo con 213 ojos de 141 pacientes con edema macular diabético que fueron diagnosticados por tomografía de coherencia óptica, quienes iniciaron tratamiento entre 1 de Junio de 2014 y 1 Junio de 2016 y fueron tratados con ranibizumab intravítreo 122 pacientes, y, con aflibercept intravítreo 91 pacientes; establecieron como principal objetivo definir la mejor agudeza visual corregida al cuarto mes de tratamiento y al final de la evaluación, y, como resultados secundarios el grosor macular central, el volumen macular central, el número de inyecciones y visitas. Definieron que la mejor agudeza visual corregida mejoró en ambos grupos y que al final del seguimiento fue de $0.4 (\pm 0.35)$ en el grupo tratado

con ranibizumab y de 0.4 (+/- 0.29) los tratados con aflibercept, además, que la media de inyecciones fue de 5.77 (+/- 2.01) con ranibizumab de 5.56 (+/- 2.0) y con aflibercept de 6.07 (+/- 1.99) (P=0.069). Demostraron que ambos fármacos son eficaces en el tratamiento del edema macular diabético en la práctica clínica (19) .

López Y (20), en México, en 2019, definió como objetivo principal: Describir las características basales demográficas y oculares de pacientes mexicanos de Nuevo León con indicación para recibir inyecciones intravítreas de antiangiogénicos por edema macular diabético, para lo cual realizó un estudio retrospectivo, en el que encontró que de 180 pacientes con diabetes *mellitus*; 94 pacientes (52%) fueron del sexo femenino y 86 (48%) del sexo masculino, que el promedio de edad al diagnóstico de EMD fue de 59 ± 10 años, que 33.3% tuvieron ≥ 65 años, que todos tenían diabetes *mellitus* tipo 2, con un tiempo de enfermedad de 15.3 ± 7.36 años; reportó que el número de inyecciones recibidas en un año a partir de la primera inyección aplicada por cada ojo en estudio fue de 2.9 ± 1.7 inyecciones en promedio; con la agudeza visual (AV) reportada de base de 0.76 ± 0.51 logMAR y que al año, la AV fue de 0.67 ± 0.52 logMAR. El grosor foveal central (CFT) reportado de base fue de 376.87 ± 145.17 μm . Al año, el CFT reportado fue de 292.65 ± 114.76 μm .

El volumen macular reportado de base fue de 9.7 ± 2.75 μm^3 . Al año, el volumen macular reportado fue de 8.6 ± 2.01 μm^3 . Estos resultados los comparo con los obtenidos en estudios aleatorizados controlados (RCT) y estableció que la mejoría en agudeza visual y grosor foveal central por OCT macular es inferior a la obtenida en los RCT.

Bressler S et al., en 2019, elaboraron un análisis secundario de datos de ensayos clínicos aleatorizados en el que se encontró que, en los participantes jóvenes, los que tenían valores de Hemoglobina glicosilada baja, y, los que no tenían Panfotocoagulación retiniana previa se asoció con mejores resultados de mejoría visual a 2 años en el Protocolo T, ante cualquier anti-VEGF empleado. La raza afro americana y la presencia de fluido subretinal se asociaron con un mejor grosor macular central a dos años (21).

Bresler N et al., en 2018, realizaron un trabajo de investigación cuyo objetivo principal fue: evaluar los resultados de EMD persistente después de veinticuatro semanas de tratamiento aleatorio con 2.0 mg de aflibercept, 1.25 mg de bevacizumab y 3.0 mg de ranibizumab en 546 participantes; con seis inyecciones intravítreas mensuales de anti VEGF, seguidas por la aplicación de laser focal de acuerdo a protocolo para lograr estabilidad. Los resultados obtenidos fueron: promedio de edad 60 años, raza blanca 363 (66.5%) participantes y 251 (46.0%) fueron mujeres.

El EMD persistente durante veinticuatro semanas fue más frecuente con bevacizumab (65.6%) que con aflibercept (31.6%) o ranibizumab (41.5%). De 251 ojos con EMD crónico persistente en veinticuatro meses, el promedio fue de 44.2% con aflibercept, 68.2% con bevacizumab (aflibercept versus bevacizumab, $p=.03$) y 54.5% con ranibizumab (aflibercept versus ranibizumab, $p=.41$; bevacizumab versus ranibizumab, $p=.16$). En ojos con EMD persistente durante 24 semanas, la proporción con versus sin EMD crónico persistente durante 2 años que ganaron al menos 10 letras de la basal 62% de 29 ojos versus 63% de 30 ojos con aflibercept, 51% de 70 versus 55% de 31 con bevacizumab, y, 45% de 38 versus 66% de 29 con ranibizumab. Sólo 3 ojos perdieron al menos 10 letras. Finalmente se definió que el EMD crónico persistente fue mayor con bevacizumab que con aflibercept o ranibizumab (22) .

Raisa S et al. (23), en 2018, publicaron un trabajo de investigación en el que se evaluó a 40 pacientes con diagnóstico clínico de edema macular diabético entre Enero de 2014 y Diciembre de 2016; definiéndose el diagnóstico de edema macular diabético por evaluación única mediante biomicroscopía posterior y tomografía de coherencia óptica, basada en la clasificación propuesta por Panozzo y colaboradores. Los resultados encontrados fueron variaciones del grosor por encima de 250 μM , a predominio del engrosamiento cistoide, los que de acuerdo a la clasificación de Panozzo se incluyeron a más pacientes en los grupos T1 y T2. Se concluyó que, en la muestra estudiada, sobresalió el edema macular diabético no traccional, además, que se estableció a la tomografía de coherencia óptica como instrumento importante en la identificación de los engrosamientos subclínicos y el monitoreo cuantitativo del edema macular.

Tabares M et al. (24), en España, en 2018, publicaron un trabajo que consistía en resultados de una búsqueda sistemática en los buscadores PubMed y Google. Los autores recomiendan evaluaciones oculares anuales o bianuales para detectar retinopatía diabética tanto a nivel de atención primaria y especializada, y, definen que la telemedicina basada en la fotografía digital del fondo realizada en la atención primaria y evaluada posteriormente por un oftalmólogo especializado, es cada vez más usado para el cribado de retinopatía diabética. Consideran también a la tomografía de coherencia óptica la prueba más específica para el diagnóstico y cuantificación del edema macular diabético cistoide.

Masahiko S et al., en Japón, en 2017, realizaron una investigación con diseño retrospectivo, centro único, con 42 ojos de 42 pacientes a quienes se les aplicó inicialmente tres dosis mensuales consecutivas de inyección intravítrea de bevacizumab, después de lo cual fueron seleccionados terapias adicionales diferentes; se tomó en cuenta el protocolo tratar y extender, que, estableció que el intervalo de tratamiento inicial es de 8 semanas y se prolongó secuencialmente en dos semanas si el grosor macular central era menor de 300 μm en dos evaluaciones consecutivas.

Encontraron que, de los 42 ojos, a 8 ojos (19.0%), se les aplicó en protocolo tratar y extender por 2 años, que la AVMC mejoró significativamente de 0.37 ± 0.04 pre tratamiento a 0.19 ± 0.04 log MAR después de 2 años de inyección de bevacizumab ($p < .05$), que, el promedio de ojos con ganancia de más de 2 líneas de AVMC fue 37.5% y que el grosor macular central se redujo de 515.4 ± 75.5 a 303.6 ± 45 μm después de dos años ($P < .01$). También, se encontró que el promedio de número de inyecciones que mejoró la AVMC fue de 8.8, y, que el promedio de intervalo de inyección fue de 11 semanas. Llegaron a la conclusión que el 19% de pacientes fueron tratados con el protocolo tratar y extender, sin embargo, estos resultados no se pueden aplicar a todos los casos de edema macular diabético (25).

Beckford T (26), en España, en 2017, en su tesis doctoral, definió como uno de los objetivos principales establecer la eficacia del tratamiento con antiangiogénicos en pacientes con diagnóstico de Edema Macular Diabético en la práctica clínica

habitual en el período de un año. Estableció en sus resultados diferencias con ensayos clínicos controlados, tales como: niveles basales menores de afectación ocular; MAVC basal de 66.17 (IC 95%, 62,9 – 69,5, $p < 0.001$) letras y Grosor del subcampo central: 333.7 (IC 95%, 312.3 – 355.06, $p < 0.001$) μm , lo que representa un 145 % sobre el valor medio. Mejoría mínima de Agudeza visual al año de tratamiento de +5.71 (IC 95%: 2.88-8.54, $P < 0.001$) letras ETDRS.

Chiriboga C, en Quito, Ecuador, en 2017, realizó una investigación en Yaruquí, Quito-Ecuador, en el período 2013 – 2016, de tipo analítico, retrospectivo y transversal, con una muestra de pacientes tratados con bevacizumab durante 2 años y al menos 6 meses de seguimiento, quienes tenían el diagnóstico de retinopatía diabética; definió como objetivo principal medir el efecto de bevacizumab sobre la visión de pacientes con RD. Encontró que la agudeza visual mejor corregida mejoró en aquellos que tenían hemovitreo en 39.58%, con 3.2 veces más probabilidad de mejorar en comparación a los que no tenían hemovitreo (IC 95%: 2.04-7.54; $P < 0.0001$).

En aquellos pacientes con edema macular diabético, no se encontró una diferencia significativa entre la AVMC pre y post inyección con bevacizumab ($OR = 1.10$; IC 95% = 0.45-1.09; $P = 0.57$) y los pacientes que no tenían edema macular hubo mejoría de su AVMC en 20.14%; Con respecto al número de dosis aplicadas se encontró que los que recibieron una dosis mejoraron después del tratamiento significativamente en relación a los ojos que empeoraron (9.84% vs 5,26%; $P = 0.0003$); sin embargo, aquellos que recibieron más de 1 dosis empeoraron significativamente en comparación a los que mejoraron (21.55% versus 50%; $P = 0.009$). Llegó a la conclusión que la AVMC mejora después del tratamiento con bevacizumab, que esta mejoría era mayor en pacientes con hemorragia vítrea y que no se pudo concluir resultados en los pacientes con edema macular diabético (27).

Ramos L et al., en 2016, en La Habana, Cuba, publicaron una investigación, cuyo objetivo fue determinar la correlación entre la mejor agudeza visual corregida y el grosor macular central con el uso de bevacizumab intravítreo, ya sea sólo o en combinación con triamcinolona. Incluyeron como población de estudio a 90 pacientes con diagnóstico de edema macular diabético sin tracción vítrea y sin

tratamiento previo a quienes dividieron en tres grupos y controlaron a los 6, 12, 18, 24, 30 semanas y al año de tratamiento con láser, solo bevacizumab o combinación de bevacizumab y triamcinolona.

Se utilizó un estudio de tipo no experimental, diseño observacional, longitudinal, prospectivo de caso control a doble ciego. La investigación estableció que la mejoría de dos o más líneas fue mayor (40%) en los que se aplicó láser, de 20% en los que se empleó bevacizumab, y, de 10 % con la combinación de bevacizumab y triamcinolona; por lo que concluyeron que el tratamiento con fotocoagulación macular es más eficaz en la mejoría de agudeza visual mejor corregida y disminución de grosor macular, al año de tratamiento (28).

Cáceres del Carpio J et al., en 2020, elaboraron una Guía de práctica clínica del Seguro Social de Salud de Perú (EsSalud), donde se establece como objetivo principal: Proveer recomendaciones clínicas basadas en evidencia para el diagnóstico y tratamiento de retinopatía diabética y edema macular diabético. En la citada guía, dispone el diagnóstico de retinopatía diabética por evaluación oftalmológica y el uso de OCT como método de diagnóstico de referencia para EMD, donde recomiendan que en pacientes con diabetes *mellitus*, se considere el diagnóstico de retinopatía diabética según la Clasificación Internacional de Retinopatía Diabética y el edema macular diabético, según la Clasificación Internacional de edema Macular Diabético; hacen hincapié que en pacientes con edema macular diabético con compromiso central y agudeza visual de 20/30 o peor, se sugiere administrar bevacizumab intravítreo como tratamiento de primera línea, aun cuando su uso es considerado fuera de la etiqueta (29).

Acevedo C (15), en 2019, en Trujillo, realizó un estudio de tipo observacional, analítico tipo cohorte retrospectivo en 78 pacientes con diagnóstico clínico de edema macular diabético atendidos durante 12 meses. Estableció el grado de agudeza visual en leve, moderado y severo y define la evolución de la agudeza visual en pre y post tratamiento después de un año de la siguiente manera: Severo 55.1% y 23.1%, respectivamente; Moderado 29.5% y 44.9%, respectivamente; Leve 15.4% y 20%, respectivamente y que el 11.5% de los pacientes logró una

agudeza visual normal. Concluyó que hubo mejoría en nueve letras en más del 50%, y, que el 55.2% de ojos disminuyó el grado de déficit visual.

Quezada R, en Trujillo, Perú, en 2016, ejecutó un estudio de casos y controles, donde incluyó como población de estudio a pacientes con maculopatía diabética, con el objetivo de determinar el efecto del tratamiento intravítreo de bevacizumab en la agudeza visual de pacientes con maculopatía diabética. La investigación estableció 50 casos que recibieron tratamiento intravítreo de una o más dosis de bevacizumab y 50 controles que no recibieron bevacizumab y determinó que del grupo de casos, aquellos con menos de 15 años de diagnóstico de diabetes *mellitus* mejoraron su agudeza visual en comparación a los que tenían diagnóstico de más de 15 años, además que el grupo de casos utilizó diferentes números de dosis (una a cuatro dosis) de acuerdo a los años de diagnóstico de diabetes *mellitus* como menor o igual a dos dosis en los que tenían menos de 15 años de diagnóstico con respecto a los que tenían más de 15 años; el trabajo concluyó que el uso de bevacizumab intravítreo produce mejoría de la agudeza visual en pacientes con maculopatía diabética y que el tiempo de diagnóstico de diabetes *mellitus* influye en la mejoría de la agudeza visual del grupo de casos (30).

2.2 Bases teóricas

Agudeza visual

Es la expresión numérica del sentido de las formas y está relacionada con el mínimo ángulo de separación (α) entre dos objetos que permita percibirlos como diferentes; el ángulo α se conoce como ángulo mínimo de resolución (MAR) e indica el tamaño angular del detalle más pequeño que es capaz de identificar un observador en el optotipo. Se define además a la agudeza visual como la inversa del ángulo α expresado en minutos de arco en valor decimal, y, debido a que en la práctica clínica la agudeza visual normal es igual a 1, el ángulo α es de un minuto de arco (14) (31).

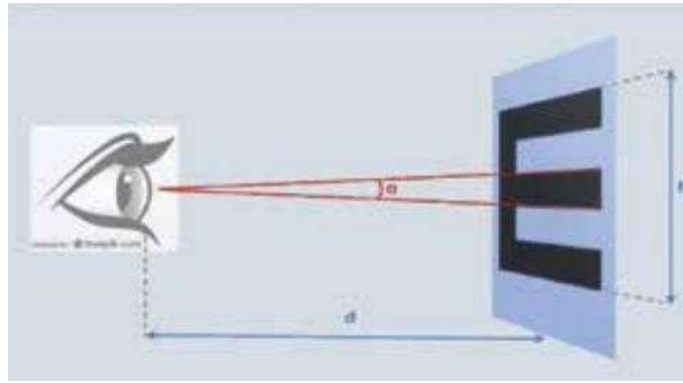


Figura 1. Ángulo α en medida de agudeza visual. d = distancia del observador al optotipo, h = altura de optotipo. Fue extraído Revista pediátrica de atención primaria y elaborado por García J et al. (31)

Habitualmente, para definir la agudeza visual lejana se emplea la escala de Snellen que presenta sobre un fondo blanco símbolos o letras (optotipos) de diferentes tamaños a una distancia estándar del observador (6m=20 pies), sin embargo, para medir la agudeza visual en investigación es necesario emplear la escala LogMAR que es el acrónimo de logaritmo decimal de MAR y define la capacidad de resolver los elementos de un optotipo. Es así, que si una letra en la línea equivalente a 6/6 (20/20) subtende 5' de arco, y cada pata de la letra tiene una anchura regular de 1', se necesita un MAR de 1' para identificarla. Para la línea de 6/12 (20/40) el MAR es de 2'. Al ser esta escala el logaritmo de un valor de MAR de 1' igual a cero, la AV 6/6 equivale a un logMAR de 0. Como el tamaño de las letras cambia en 0.1 unidades logMAR por fila y hay cinco letras en cada fila, se asigna a cada letra un valor de 0.02; es así, que la puntuación final equivale a todas las letras que se han leído correctamente sin terminar la evaluación hasta que se lea incorrectamente la mitad de las letras de una línea (14).

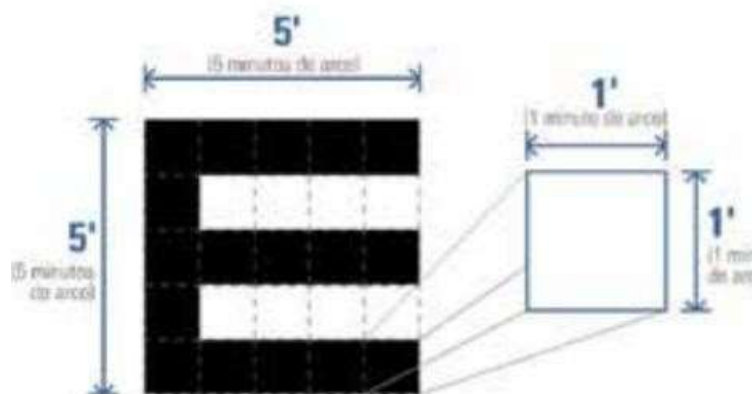


Figura 2. Tamaño de optotipo. Fue extraído de Revista pediátrica de atención primaria y elaborado por García J et al. (31)

La escala logMAR emplea optotipos estandarizados que se caracterizan por ser: a) letras o símbolos con legibilidad similar. b) Todas las líneas de optotipos tienen el mismo número de letras o símbolos (idealmente, cinco). c) El espacio horizontal entre las letras o símbolos es igual su anchura y el espacio vertical entre las líneas es igual a la altura de las letras o símbolos de la línea inferior. d) Cada línea tiene una progresión geométrica y supone una variación de 0,1 unidades logarítmicas, lo que representa una diferencia en la agudeza de diez veces respecto a la línea adyacente. Estos optotipos a medida que descienden tienen un tamaño menor y el resultado es una imagen en pirámide invertida (31).

Tabla 1. Conversión de valores de agudeza visual

Snellen (6 m)	Snellen (20 pies)	logMAR
6/60	20/200	1,0
6/48	20/160	0,9
6/37,5	20/125	0,8
6/30	20/100	0,7
6/24	20/80	0,6
6/19	20/63	0,5
6/15	20/50	0,4
6/12	20/40	0,3
6/9,5	20/32	0,2
6/7,5	20/25	0,1
6/6	20/20	0,0
6/4,8	20/16	- 0,1

Nota: la tabla representa la conversión de valores de agudeza visual de la escala de Snellen en metros (6) y pies (20) a escala logMAR; el 20/20 es la capacidad de visión que tiene el ojo del ser humano para lograr ver a una distancia de 20 pies (6m) un objeto que tiene 1' de arco que es igual a 0. Tomado de García J et al. y OMS (31) (32).

La Organización Mundial de la Salud establece criterios para baja visión con la Escala LogMAR; baja visión es definida como AVMC peor que 0.5 logMAR pero igual o mejor que 1.3 logMAR en el mejor ojo, y, ceguera como AVMC peor que 1.3

logMAR (32); por lo que es importante enunciar las escalas de agudeza visual que se emplean en la valoración de la agudeza visual.

Anatomía y fisiología de la mácula

La mácula es la estructura anatómica y funcional central de la retina, ocupa los 15 a 20° centrales del campo visual, situada en el polo posterior por dentro de las arcadas vasculares temporales (14) · histológicamente se diferencia del resto de la retina periférica por la presencia de mayor concentración de conos y dos o más capas de células ganglionares, tiene un diámetro aproximado de 5.5 mm y está conformada por la fovea (1.55 mm y mayor cantidad de conos), foveola (0.35 mm, tiene solo conos y células de Müller, es avascular), (33). En la fovea, las capas internas de la retina están lateralmente desplazadas lo que permite que la incidencia de luz se proyecte directamente en los fotorreceptores, y, hay un incremento en la densidad de pigmento a nivel del EPR (33) (34).

Es necesario precisar que la membrana limitante interna es una estructura acelular muy delgada, transparente y basal entre la retina y el vitreo; con un espesor de 1 a 2 μm que varía de 100 nm/0.1 μm en el área foveal a aproximadamente 3 μm en la zona parafoveal; ésta membrana deriva de las terminaciones de membranas basales de las células de Muller que se combinan con paquetes de fibrillas de colágeno de la hialoides posterior y terminaciones de astrocitos, que están inmersos en una matriz extracelular de conexión definida como región de límite vitreoretiniano. La MLI humana aumenta considerablemente su espesor durante los primeros meses y años de vida en las regiones ecuatorial y a nivel de la mácula, para mantenerse estable y sin cambios a partir de la segunda década, todo lo anteriormente descrito se debe considerar al planificar cirugía de peeling de MLI por edema macular diabético (35).

La retina está conformada por estructuras que permiten mantener su equilibrio funcional y anatómico como la barrera hematoretiniana, unidad neurovascular y células de muller (36) .

Barrera hematoretiniana: Considerada una barrera biológica y mecánica al flujo de moléculas entre las células; está conformada por 3 proteínas integrales: 1)

Ocludinas, 2) Claudinas (proteínas transmembrales, principales componentes estructurales de las uniones estrechas encargadas del mantenimiento de la barrera paracelular y la regulación de flujo paracelular a través de la selectividad en la conductancia de iones) y 3) Moléculas de adhesión (situadas cerca de las uniones estrechas, interactúan con leucocitos y participan como mediadores de las respuestas inflamatorias) (36). Formada por la barrera hematoretiniana externa (extensos complejos de unión entre las células del epitelio pigmentario de la retina) y la barrera hematoretiniana interna (complejos de unión entre las células endoteliales vasculares) cuya función es restringir el transporte no específico de moléculas entre la retina neural y la sangre circulante (36).

Unidad neurovascular: Todo el soporte anatómico presente en el sistema neurovascular como las neuronas de la retina, los pericitos, las células de Müller, las estructuras microvasculares y los astrocitos están estrechamente relacionadas; se considera a las neuronas, la glía y la vasculatura como UNIDAD NEUROVASCULAR, y establecen una relación tanto física como bioquímica. La interacción de varias unidades neurovasculares se demuestra por la autorregulación del flujo sanguíneo de la retina en respuesta a los niveles de metabolitos locales y las células gliales, con el fin de asegurar el suministro de oxígeno y nutrientes (36).

Células de Müller: Son células gliales que se encuentran entre las neuronas de la retina y tienen un papel importante en su soporte estructural (33) ; son componente de la barrera hematoretiniana interna, ya que las sinapsis de estas células rodean las paredes de los vasos sanguíneos de la retina interna, y, funcionan como un puente de intercambio en la microcirculación y las células neuronales. Juegan un papel crítico en la regulación del volumen de espacio, en la homeostasis de iones y agua extracelular, y en el mantenimiento de la barrera hematoretiniana interna; apoyan a la supervivencia de los fotorreceptores y modulan las respuestas inflamatorias e inmunes (36) .

Edema macular diabético

El edema macular diabético se considera una complicación importante de la diabetes *mellitus* y puede estar presente en cualquier estadio clínico de la

retinopatía diabética (37); su presentación clínica está relacionada con la duración de la enfermedad y se manifiesta más tempranamente después del diagnóstico de diabetes *mellitus* tipo 2 que de la de tipo 1. Se caracteriza por el engrosamiento retinal dentro de un diámetro de disco del centro de la mácula, con o sin la presencia de exudados duros (13).

Clínicamente se detecta por evaluación oftalmológica, donde se evidencia microaneurismas como una herniación sacular de las paredes capilares y se aprecian como puntos rojos profundos acompañados de exudados duros que son depósitos de lípidos intraretinianos (13) y la manifestación clínica más trascendente es una disminución visual central, acompañada de imágenes deformadas.

El Early Treatment Diabetic Retinopathy Study estableció, a partir del año 1985, la estandarización de la nomenclatura en el EMD, define el edema macular clínicamente significativo (EMCS) de tres maneras diferentes: 1. Engrosamiento macular dentro de 500 μ del centro de la fóvea. 2. Exudados duros dentro de menos de 500 μ del centro de la fóvea si se asocia con engrosamiento adyacente de la retina. 3. Edema retiniano mayor a 1 área papilar en tamaño, y a menos de 1 diámetro de papila del centro de la fóvea (38).

Fisiopatología de edema macular diabético

Después de definir las estructuras anatómicas y fisiológicas que conforman la retina, podemos establecer que en condiciones fisiológicas normales existe presencia permanente de agua en la retina producto de la actividad metabólica dentro de las neuronas retinianas como resultado de la extracción de electrones y la producción de ATP y, por la presión intraocular normal del ojo que envía líquido continuamente hacia la retina, que permite que se mantenga adherida al epitelio pigmentario de la retina. Para mantener un equilibrio hídrico, existen canales de transporte de agua en las células de Müller y en el epitelio pigmentario de la retina que mejoran la permeabilidad de las membranas y permiten un rápido intercambio de fluidos; para así mantener la retina interna, el espacio subretiniano y la retina externa deshidratada, respectivamente (39). Se establece que la acumulación intraretiniana de líquido puede desarrollarse debido al colapso de la barrera

hematorretiniana o por la mala circulación de líquido desde el tejido retiniano hacia la circulación sistémica (39).

El edema retiniano por diabetes *mellitus* produce un engrosamiento de la retina a nivel macular y se produce por aumento de líquido a nivel intracelular o citotóxico (exceso de iones de sodio intracelulares) y a nivel extracelular o vasogénico (exceso de acúmulo de líquido a nivel extracelular) (40) y el primer efecto dañino se produce intracelular a nivel de la célula de Müller que pierde progresivamente su función hidroelectrolítica y neurovascular para finalmente padecer apoptosis (36).

El principal efecto patológico se produce por la hiperglicemia persistente que aumenta lactato, sorbitol y fosfatos, que ocasionará la aparición de edema intracelular con la formación de sustancias como: el óxido nítrico, radicales libres y factor de crecimiento endotelial vascular, que dará lugar a lesiones vasculares y rotura de la barrera hematorretiniana interna a nivel de los capilares retinianos con la consecuente formación de edema extracelular; que, no será compensada por los mecanismos de reabsorción existentes en los capilares sanos ni a nivel del epitelio pigmentario de la retina (40). Todo este mecanismo fisiopatológico, ocasionará inicialmente acúmulo de líquido a nivel del espacio extracelular, principalmente, en las capas plexiforme externa y nuclear interna para posteriormente afectar la capa plexiforme interna (41) .

Es necesario establecer que, en el edema intracelular, la filtración no es evidenciada en la angiografía y se pueden formar quistes secundarios al edema macular por el compromiso de las células de Müller (42) .

Diagnóstico y clasificación de edema macular diabético

El diagnóstico se puede establecer clínicamente por exploración oftalmológica; y, según el método de imagen empleado, el uso de Angiografía con Fluoresceína clasifica el EMD según el patrón de fuga del colorante, de la siguiente manera: Edema macular focal: muestra hiperfluorescencia focal tardía por la extravasación, normalmente con buena perfusión macular. Edema macular difuso: revela hiperfluorescencia difusas en fases medias y tardías, y demuestra si está presente el edema macular cistoide (41) .

El edema macular localizado es consecuencia de la extravasación de microaneurismas y segmentos capilares dilatados, y, de manera clínica se pueden observar exudados duros circinados alrededor del punto central de fuga; mientras que el edema difuso se debe a fuga capilar extensa y una rotura generalizada de la barrera hematoretiniana, a menudo acumulándose en una configuración cistoide en la mácula perifoveal (13) (41). De acuerdo a los hallazgos encontrados se definirá el tipo de tratamiento a emplearse cuyo objetivo es preservar la agudeza visual.

Otani et al. clasificaron el EMD por Tomografía de coherencia óptica en tres tipos primarios y dos subtipos: 1. Tipo 1: Inflamación esponjiforme: engrosamiento de la fovea con reflectividad óptica homogénea. 2. Tipo 2: Edema macular cistoide: engrosamiento de la fovea con disminución evidente de la reflectividad óptica en las capas exteriores. 3. Tipo 3: Desprendimiento seroso de retina: engrosamiento de la fovea con acumulación de líquido por debajo de la fovea y visualización evidente del borde exterior de la retina neurosensorial desprendida. Tipo 3A: sin tracción vitrofoveal. Tipo 3B: con tracción vitrofoveal aparente (13).

En tomografía de coherencia óptica, el promedio de grosor foveal central normal es aproximadamente de $225 \pm 17 \mu\text{m}$ medido con OCT SD; sin embargo, puede variar con la edad y estado retinal del paciente. Se evidencia la presencia de acumulación de fluido sub e intraretinal, con disminución de la reflectividad en las capas externas de la retina por incremento del grosor foveal y la presencia de exudados que pueden ser vistos como manchas hiperreflectivas dentro de la retina (43).

Tratamiento

El mejor resultado obtenido de acuerdo al tratamiento a emplearse radica en un adecuado manejo multidisciplinario, donde se debe mantener valores de HbA1C por debajo 7%, presión arterial por debajo de 130/80 mmHg y lípidos séricos controlados (LDL < 100mg/dl, triglicéridos < 150mg/dl).

Láser

Empleada a partir de 1985 muy ampliamente hasta el uso de nuevas opciones terapéuticas, se empleaba para los edemas macular focal o difuso en la forma de

tratamiento focal/rejilla modificada del ETDRS, respectivamente; actualmente, la Fotocoagulación con láser en rejilla no se utiliza y la Fotocoagulación con láser focal consiste en aplicar quemaduras con diodo o argón a los microaneurismas que rezuman a 500 – 3.000 μm de la foveola; los parámetros empleados son 50 – 100 μm de diámetro, 0,05 – 0,1 s de duración y con un poder suficiente que logre una reacción grisácea bajo el microaneurisma (13).

Antiangiogénicos

En la diabetes *mellitus*, la isquemia a nivel de la retina desencadena angiogénesis e inflamación a lo que se agrega daño microvascular secundario a la hiperglicemia sostenida de larga data. Son empleados desde el año 2006, y actualmente son considerados como terapia de elección contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), pues son altamente selectivos al inhibir la formación de nuevos vasos sanguíneos, al actuar específicamente sobre receptores VEGFR1 Y VEGFR2. Se encuentran disponibles como bevacizumab, ranibizumab y aflibercept, y se usan como monoterapia o coadyuvante en el tratamiento del edema macular diabético (13). El esquema de tratamiento utilizado para los anti-VEGF es el de American Society of retina Specialists-ASRS, que consiste en 3 inyecciones iniciales mensuales, seguidas de control por OCT y AVMC, y de acuerdo a mejoría se separan las inyecciones cada visita (6, 8, 12 semanas, respectivamente); si no evidencia mejoría, se continúa con régimen mensual hasta conseguirlo (44).

Corticoides

Son medicamentos considerados de segunda alternativa después de los anti-VEGF, en los casos de edema macular diabético refractario a tratamiento con anti-VEGF; su uso se inició desde 2001 con acetónido de triamcinolona (AT) en dosis de 1 a 4 mg con efecto antiinflamatorio e inhibidor del VEGF que reduce el grosor de la retina y mejora la agudeza visual en 5 líneas en la Tabla de Snellen. Su uso se limita por las complicaciones que presenta tales como incremento de la presión intraocular y desarrollo de catarata (13). En la actualidad, el corticoide más empleado es el implante intravítreo de liberación sostenida de dexametasona en dosis de 0.7 mg, pero también incrementa la presentación de catarata e incremento de la presión intraocular (13).

Vitreotomía

Ofrece efecto beneficioso sobre EMD al eliminar la tracción vitreomacular en sentido anteroposterior y tangencial (d). Los mecanismos por los cuales VPP mejora el edema macular incluyen: 1) el alivio del estado de isquemia de la zona isquémica de la retina, junto a la interrupción de la secreción de macromoléculas para el edema macular persistente; y 2) un incremento en el suministro de oxígeno a la superficie de la retina, la mejora de la absorción de la oxidación de la retina lo que se reduce el edema macular. Además, 3) la vitrectomía podría mejorar la solubilidad en agua del oxígeno y otros nutrientes en la cavidad vítrea, lo que facilita así el transporte de oxígeno a las áreas de la retina isquémica (13) (41). Las indicaciones de VPP para RDP incluyen: 1) RDP con hemorragia vítrea densa y persistente; 2) RDP con desprendimiento traccional de retina; y 3) EMD persistente que no puede ser mejorada por láser o la terapia anti-VEGF; 4) la presencia de contracción de la interfaz vítreo-macular y 5) EMD con exudados duros y densos (41) . La vitrectomía favorece la oxigenación de la retina y la limitorrexis retira las fuerzas tangenciales de la fovea lo que mejora el edema de manera sostenida (13).

2.3 Definición de términos básicos

Retinopatía diabética: Es una patología vascular retiniana que es consecuencia de la diabetes *mellitus* y que conduce a la pérdida definitiva de la agudeza visual (37)

Edema macular diabético: Consiste en la inflamación y acumulación de líquido en la mácula, que es la parte central de la retina responsable de la visión central y de los detalles (37).

Agudeza visual: Es la capacidad del sistema visual para diferenciar dos puntos próximos entre sí y separados por un ángulo determinado (45) .

Tomografía de coherencia óptica: Es un estudio de imágenes no invasivo, que consiste en la realización de cortes tomográficos micrométricos mediante luz sobre el tejido a estudiar, en este caso la retina (37) .

CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

3.1 Hipótesis

Hipótesis general

La mejor efectividad terapéutica de bevacizumab intravítreo en edema macular diabético se obtiene después de seis dosis.

3.2 Variables y su definición operacional

Variable independiente: dosis de Bevacizumab.

Variable dependiente: efectividad terapéutica intravítrea en edema macular diabético difuso y quístico.

Variable resultado para definir efectividad terapéutica: disminución de grosor macular central.

Variable	Definición	Tipo por su naturaleza	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Edad	Tiempo que se ha vivido	Cuantitativa	Años de vida	Ordinal	Niñez: 0-11 años Adolescencia: 12-17 años Juventud: 18-29 años Adulthood: 30-59 años Adulto mayor: 60 a más	DNI
Sexo	Diferencia biológica entre los sujetos de una misma especie	Cualitativa	Características fenotípicas	Nominal	Masculino Femenino	DNI
Tipo de diabetes <i>mellitus</i>	Clasificación de enfermedad metabólica por hiperglicemia	Cualitativa	Características fisiopatológicas por producción y resistencia a efecto de insulina	Nominal	Tipo 1 Tipo 2	Historia clínica
Tiempo de enfermedad	Tiempo que transcurre desde el diagnóstico hasta la actualidad	Cuantitativa	Años de enfermedad	De razón	0 – 4 años 5 – 9 años 10 – 14 años 15 – 19 años 20 – 24 años 25 – 30 años	Historia clínica
Agudeza visual mejor corregida	Capacidad para distinguir detalles dentro del campo visual con ayuda de optotipos	Cuantitativa	Línea de tabla de Snellen percibida	Ordinal	1 = 20/200 2 = 20/100 3 = 20/70 4 = 20/50 5 = 20/40 6 = 20/30 7 = 20/25 8 = 20/20	Historia clínica

Edema macular diabético	Engrosamiento o retiniano del polo posterior por alteración del metabolismo de la glucosa	Cuantitativa	Micras de grosor macular central (CST)	Continua	Promedio normal de CST 255.66 +/- 8.61 µm	Informe de tomografía de coherencia óptica
Número de dosis de tratamiento intravítreo	Cantidad de dosis de fármaco aplicado intravítreo	Cuantitativo	Principio activo aplicado intravítreo	Ordinal	1 – 3 dosis 4 – 6 dosis 7 – 9 dosis	Informe operatorio SOP
Hemoglobina glicosilada	Examen que mide la cantidad de hemoglobina que se glicosila en la sangre en un periodo de 2-3 meses	Cuantitativo	Número porcentual	Continuo	< 7%	Medición de hemoglobina glicosilada y registro en historia clínica
Hipertensión arterial	Elevación de las cifras normales de presión arterial	Cuantitativo	Número fracción	Discreta	Valor sistólico >120 mmhg Valor diastólico >80 mmhg	Valor registrado en historia clínica
Hipertriglicéridos	Elevación de cifras normales de triglicéridos en la sangre	Cuantitativo	Número entero	Ordinal	Límite 150-199 mg/dl Alto 200-499 mg/dl Muy alto ≥500 mg/dl	Valor registrado en historia clínica
Valor de LDL	Presencia de lipoproteínas de baja densidad	Cuantitativo	Número entero	Ordinal	Óptimo <100 mg/d Exceso ≥100 mg/dl	Valor registrado en historia clínica

CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA

4.1 Diseño metodológico

Es de enfoque cuantitativo.

Tipo de investigación:

Según la intervención del investigador: Observacional.

Según el alcance: Analítico (cohorte)

Según el número de mediciones de las variables de estudio: Longitudinal

Según el momento de la recolección de datos: Retrospectivo.

Debido a que es un estudio observacional no se manipulará la terapia intravítrea aplicada a los pacientes con Edema macular diabético y se recolectará los datos como se registre en la historia clínica; por ser analítico tipo cohorte se realizará un seguimiento de los pacientes expuestos con diagnóstico de edema macular diabético y se evaluará su evolución clínica y anatómica en sucesivas ocasiones post tratamiento de tres, seis y nueve dosis de inyección intravítrea de bevacizumab, recolectándose los cambios evolutivos durante el proceso. Se considera retrospectivo debido a que la recolección y seguimiento de datos serán obtenidos de las historias clínicas electrónicas desde el inicio del tratamiento y las consiguientes aplicaciones del medicamento durante el año 2021 que son datos consignados antes del inicio del presente trabajo de investigación.

4.2 Diseño muestral

Población universo

Pacientes atendidos en el servicio de Oftalmología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins de la ciudad de Lima con diagnóstico de edema macular diabético.

Población de estudio

Pacientes atendidos en el servicio de Oftalmología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins con disminución de agudeza visual por edema macular diabético difuso o quístico diagnosticado por evaluación oftalmológica y tomografía de

coherencia óptica, e indicación de terapia farmacológica intravítrea con bevacizumab durante el año 2021.

Criterios de elegibilidad

De inclusión

Antecedente de diabetes *mellitus* tipo 1 y tipo 2.

Pacientes mayores de 18 años.

Pacientes con diagnóstico de edema macular diabético durante el año 2021.

Evaluación oftalmológica completa: Anamnesis, agudeza visual sin y con corrección, biomicroscopía, toma de PIO, fondo de ojo y retinografía.

Diagnóstico de edema macular diabético por tomografía de coherencia óptica.

De exclusión

Paciente con diagnóstico de catarata u otra opacidad de medio, que dificulte la visión de optotipos o adquisición de imágenes.

Antecedente de aplicación intravítrea de antiangiogénico desde hace 3 meses.

Antecedente de tratamiento con láser retiniano desde hace 3 meses.

Antecedente de infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio o isquemia periférica aguda de miembros inferiores desde por lo menos 6 meses.

Tamaño de la muestra

Pacientes atendidos en el servicio de oftalmología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins con disminución de agudeza visual por edema macular diabético difuso o quístico por diabetes *mellitus* tipo 1 y tipo 2 diagnosticados por evaluación oftalmológica y tomografía de coherencia óptica, e indicación de terapia farmacológica intravítrea con bevacizumab durante el año 2021.

Se utilizará la fórmula de tamaño de muestra de estimación de promedios:

$$n = \frac{Z^2 N S^2}{Z^2 S^2 + (N-1) e^2}$$

Z = 1,96 con nivel de confianza de 95%

S = 96,5 uM, promedio de disminución de grosor macular con bevacizumab, resultado obtenido del Systematic Review of Clinical Studies Using VEGF inhibitors in the Treatment of Macular Edema from Diabetic Retinopathy, año 2016 (46).

$e = 0,05$ ($e^2 = 0,0025$)

N = 60 pacientes diagnosticados de Edema macular Diabético y tratados con bevacizumab, con un promedio de 5 pacientes por mes durante 12 meses. Dato que es obtenido del registro de programación quirúrgica de inyecciones intravítreas del Servicio de Oftalmología del HNERM, durante el año 2019. El año 2020, no fue considerado por el periodo de pandemia.

$$n = \frac{(1,96)^2 (60) (96,5)^2}{(1,96)^2 (96,5)^2 + (60-1)(0,05)^2}$$

$$n = 60$$

Muestreo

Muestreo probabilístico simple, tipo aleatorio.

4.3 Técnicas de recolección de datos

Se registrarán los datos de las historias clínicas electrónicas de los pacientes donde consta la evaluación oftalmológica: agudeza visual mejor corregida, presión intraocular, biomicroscopía, examen de fondo de ojo bajo midriasis medicamentosa y registro con cámara retinal sin dilatación, pre y postterapia farmacológica intravítrea de tercera, sexta y novena dosis.

La agudeza visual mejor corregida tomada con Cartilla de Snellen será convertida a su equivalente escala logMAR.

Así mismo, se evaluará el grosor total en μm de edema macular diabético de los informes de tomografía de coherencia óptica de cada paciente pre terapia intravítrea, y, postterapia de tercera, sexta y novena dosis administradas, realizados en el tomógrafo de coherencia óptica de dominio espectral Heidelberg Engineering. Las dosis intravítreas son aplicadas en una dosis mensual en concentración de 1.25mg (0.05 ml) en sala de operaciones del servicio de Oftalmología del HNERM,

después de la aplicación de tres dosis consecutivas, se realiza al mes una evaluación oftalmológica en consulta externa que incluye además el examen de tomografía de coherencia óptica, y según los hallazgos clínicos y resultado de examen complementario de beneficio o no, se indica otro grupo de aplicación de tres dosis mensuales, y así sucesivamente hasta la aplicación intravítrea de nueve dosis. De acuerdo al número de dosis aplicadas durante el seguimiento, se considerarán los siguientes grupos de tratamiento:

Tratamiento uno: que incluirá a todos aquellos pacientes que recibieron tres dosis intravítreas de bevacizumab y que evidenciaron mejoría clínica y anatómica del edema macular diabético.

Tratamiento dos: aquellos pacientes que recibieron seis dosis intravítreas de bevacizumab y documentaron mejoría clínica y anatómica del edema macular diabético.

Tratamiento tres: aquellos pacientes que recibieron nueve dosis intravítreas de bevacizumab y documentaron mejoría clínica y anatómica del edema macular diabético.

Instrumentos de recolección y medición de variables

Se empleará una ficha de recolección de datos donde constará las variables a investigar con sus respectivas escalas

4.4 Procesamiento y análisis de datos

Todos los datos serán registrados en Programa Excel.

Para el análisis de variables cualitativas se utilizará medidas de tendencia central y relativa.

Para establecer asociación estadística entre tiempo de enfermedad y presencia de EMD se utilizará Prueba de Chi-cuadrado, con nivel de significancia de 0.05, y, para comparar los cambios en el grosor macular y agudeza visual mejor corregida pre y post aplicación farmacológica intravítrea la Prueba de t-student con nivel de significancia de 0.05.

Para variables cuantitativas se empleará media y desviación estándar.

4.5 Aspectos éticos

Para el desarrollo del presente trabajo de investigación se consignarán datos de autogenerado debido a que los pacientes están adscritos a la Seguridad Social de Perú, no amerita consentimiento informado por ser un estudio observacional y retrospectivo, con la confidencialidad de los datos personales e identidad de los pacientes.

CRONOGRAMA

Fases	2021-2022											
	Nov	Dic	Ene	Feb	Mar	Abr	May	Jun	Jul	Ago	Sep	Oct
Redacción final del plan de investigación	X	X	X									
Aprobación del plan de investigación				X								
Recolección de datos					X	X						
Procesamiento y análisis de datos							X					
Elaboración del informe								X				
Correcciones del trabajo de investigación									X			
Aprobación del trabajo de investigación										X	X	
Publicación del artículo científico												X

PRESUPUESTO

Para la realización del presente trabajo de investigación, será necesaria la implementación de los siguientes recursos:

Concepto	Monto estimado (soles)
Material de escritorio	400.00
Adquisición de software	900.00
Internet	300.00
Impresiones	400.00
Logística	300.00
Traslados	1000.00
TOTAL	3300.00

FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Federación Internacional de Diabetes. Bélgica: IDF Diabetes Atlas. 9º Edición. 2019. Tabla Prevalencia de diabetes en personas mayores de 65 años por regiones de la FID en 2019, 2030 y 2045. [Internet] [Citado 6 agosto 2020]. Disponible en: <https://diabetesatlas.org>.
2. Yáñez Álvarez B, Murillo J, Arbañil H. Retinopatía Diabética: prevalencia y factores de riesgo asociados. RMC 2016; 3(1): 64-67
3. Zas M, Mendaro M, Rojas S. Epidemiología de la retinoaptía diabética. En Rojas Juárez S, editor. Manual de Retina Médica y Quirúrgica. 2th. ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2018. p. 89-92.
4. World Health Organization. Suiza: Diabetes. [Internet]. [Citado 5 diciembre 2021]. Disponible en: <https://www.who.int>.
5. Muhammad R, Taryam M, Muhammad N, Oladigbolu K. Prevalence of Diabetes Mellitus and Diabetic Retinopathy in Persons 50 Years and Above in Katsina State Nigeria: A Population-based Cross-sectional Survey. Rev Opht Epid. 2020; 27(5): p. 384-389.
6. Mastropasqua L, Perilli R, D´Aloisio R, Mastropasqua A. Why Miss the Chance? Incidental Findings while Telescreening for Diabetic Retinopathy. Rev Opht Epid. 2020; 27: p. 237-245.
7. Federación Internacional de Diabetes. Bélgica: IDF DIABETES ATLAS. 9º Edición. 2019. Apéndices. Tabla de América del Norte y el Caribe. [Internet] [Citado 6 agosto 2020]. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/>.
8. Federación Internacional de Diabetes. Bélgica: IDF DIABETES ATLAS. 9º Edición. 2019. Capítulo Retinopatía Diabética. [Internet] [Citado 6 agosto 2020]. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/>.
9. Federación Internacional de Diabetes. Bélgica: IDF DIABETES ATLAS. 9º Edición. 2019. Tabla de la Región de América del Sur y Central. [Internet] [Citado 5 agosto 2020]. Disponible en: <http://www.diabetesatlas.org>.
10. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile: Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Salud 2016-2017. 2019[Internet] [Citado 7 agosto 2020]. Disponible en: <http://epi.minsal.cl>.

11. Covarrubias T, Delgado I, Rojas D, Coria M. Tamizaje en el diagnóstico y prevalencia de retinopatía diabética en atención primaria. Rev Méd Chile. 2017; 145(5): 564-571.
12. Sapunar J. Epidemiología de la diabetes en Chile. RMCLC. 2016; 27(2): 146-151.
13. Rojas S. Edema macular diabético. En Rojas S, Sanchez J. Manual de Retina Medica y Quirúrgica. 2th. ed. Barcelona: Wolters Kluwer; 2018. p. 108-117.
14. Bowling B. Maculopatías adquiridas. En Bowling B. Kanski. Oftalmología Clínica. 8th. ed. Barcelona: ELSEVIER; 2016. p. 580-581.
15. Acevedo C. Mejoría de agudeza visual post inyección intravítrea de Bevacizumab en edema macular diabético. [Internet] Perú: Universidad Particular Antenor Orrego 2019 [Citado 1 agosto 2020]. Disponible en: <http://repositorio.upao.edu.pe/handle/upaorep/4671>.
16. Sędziak-Marcinek , Teper S, Chełmecka E, Wylęgała A, Marcinek M, Bas M. Tratamiento de edema macular diabético con bevacizumab no depende de la presencia de área de no perfusión retinal. J. Diabetes R. Vol. 2021: 15 pags[Internet] 2021 [Citado 22 enero2022]. Disponible en: <https://www.hindawi.com/journals/jdr/>.
17. Cakin A, Erden B, Bolukbasi S, Sever O, Erkul SO. Tres versus cinco inyecciones intravítreas de Aflibercept como carga inicial en el tratamiento de Edema Macular Diabético: resultados en un año. Arq Bras Oftalmol. 2020 Septiembre-Octubre; 83(5): 396-401.
18. Kanji S, Dhalla K, Makupa W. Outcomes of Bevacizumab in Patients with Diabetic Macular Edema at a Tertiary Hospital in Northern Tanzania. Ophthalmic Res: An International Journal. 2020; 12(4): 27-34.
19. García A, Borque E. Evaluación del tratamiento de edema macular diabético con ranibizumab y aflibercept en la práctica clínica diaria. Dialnet. [Internet] 2020 [Citado 1 agosto 2020]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=257723>.
20. López C. Características demográficas y oculares en pacientes con edema macular diabético en tratamiento con antiangiogénicos. Tesis doctoral. México:

Tecnológico de Monterrey. [Internet] 2019 [Citado 5 mayo 2021]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/11285/636235>.

21. Bressler SB, Odia I, Maguire MG. Factors Associated With Visual Acuity and Central Subfield Thickness Changes When Treating Diabetic Macular Edema With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy. *JAMA Ophthalmol.* 2019; 137(4): 382-389.
22. Bresler NM, Beaulieu WT, Glassman AR, et al.. Persistent Macular Thickening Following Intravitreal Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Central-Involved Diabetic Macular Edema With Vision Impairment. *JAMA Ophthalmol.* 2018; 136(3): p. 257-269.
23. Beltrán R, Hernández R, Pérez M, Dyce B. Utilidad de la tomografía de coherencia óptica para la caracterización y clasificación del edema macular diabético. *Rev haban de cienc méd.* 2018; 17(5): 692-704.
24. Tabares M, Roberts I, Jiménez F, Pontón P. Intervalos y Técnicas para la detección de retinopatía diabética. *Rev Electron Biomedic.* [Internet] 2018; 1: 9-16 [Citado 1 agosto 202]. Disponible en: <http://biomed.uninet.edu/2018/n1/tabares.html>
25. Masahiko S, Atsushi I, Takayasu N, Mineo K. US National Library of Medicine National Institutes of Health. [Internet] 2017 [citado 1 enero 2022]. Disponible en: [10.1097/MD.00000000000006406](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35408281/)
26. Beckford C. Efectividad del Tratamiento Precoz del Edema Macular Diabético con Antiangiogénicos en la Práctica Clínica Habitual. España: Biblioteca Digital de Universidad de Alcalá. [Internet] 2017 [Citado 7 setiembre 2021]. Disponible en: <https://ebuah.uah.es/xmlui/handle/10017/41048>.
27. Chiriboga C. Tratamiento con bevacizumab en pacientes con retinopatía diabética en la fundación oftalmológica del Valle en Yaruquí, Quito-Ecuador, en el período 2013 – 2016. Ecuador: Repositorio USFQ. [Internet] 2017 [Citado 15 enero 2022]. Disponible en: <https://repositorio.usfq.edu.ec/handle/23000/6721>
28. Ramos M, Vila I, Pérez E, Ruiz M, Pereira E, Padilla C. Intravítrea de bevacizumab vs bevacizumab y triamcinolona para el edema macular diabético. Cuba. *Rev Cuba Oftalmol.* [Internet] 2016 Enero - Marzo; 26(1). [Citado 15 enero 2022] Disponible en: <http://www.revofthalmologia.sld.cu>

29. Cáceres del Carpio J et al. Diagnóstico y Tratamiento de la retinopatía diabética y edema macular diabético: guía de práctica clínica de Seguridad Social de Salud del Perú (EsSalud). Perú: An. Fac. Med. [Internet]. 2020 Enero-Marzo; 81(1). [Citado 1 agosto 2020]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.15381/anales.v81i1.17792>
30. Quezada R. Mejoría de agudeza visual post inyección intravítrea de bevacizumab en edema macular diabético [Internet]. Perú: Repositorio Universidad Nacional de Trujillo. 2016 [Citado 8 octubre 2021]. Disponible en: <http://dspace.unitru.edu.pe/handle/UNITRU/1043>.
31. García J, et al.. Valoración de la agudeza isual. Rev Pediatr Aten Primaria. 2016 julio; 18(2): 267-274.
32. Organización Mundial de la Salud.Colombia: Ceguera y discapacidad visual. [Internet] 2021 [Citado 20 febrero 2022]. Disponible en: <https://who.int>.
33. Rodríguez J. Anatomía de la retina. En editor Rojas S, Sánchez J. Manual de retina médica y quirúrgica. 2th ed. Barcelona: Wolters Kluwer. p. 1-6.
34. Ophthalmology AAo. Retina and vitrous. In Ophthalmology AAo..; 2018-2019. p. 18-25.
35. Lucente A. Cellule retiniche della glia & membrana limitante interna. Oftalmol domani. 2021 Dec;(XII). [Citado 2 febrero 2022] Disponible en: <http://oftalmologiadomani.it>
36. García-Rubio Z, Lima-Gómez V. Las bases: retinopatía diabética y edema macular. Rev Hos Jua Méx. 2014; 81(4): 231-234.
37. Zas M, Mendaro M, Rojas S. Clasificación de la retinopatía diabética. En Rojas S, Sánchez J. Manual de Retina Médica y Quirúrgica. Barcelona: Wolters Kluwer p. 98-102.
38. Tasman W. RETINA. En Bagheri N, Wajda B, editores. Manual de Oftalmología del Wills Eye Hospital. Diagnóstico y tratamiento de la enfermedad ocular en la consulta y en urgencias. 2th ed. Barcelona: Wolters Kluwers p. 295-300.
39. Singh A, Stewart JM. Edema macular. Fisiopatología del edema macular diabético. IntraMed. [Internet] 2017; 21(5): 647-653. [Citado 2 agosto 2020] Disponible en: <http://www.medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/1279/pdf>

40. Romero P. Actualización en la Epidemiología del edema macular diabético. Rev Ann d'Oftalmol. 2005; 13(2): 92-102.
41. Bowling B. Vasculopatías retinianas. En Bowling B, editor. Kansky Oftalmología clínica. Un enfoque sistemático. 8th ed. España: Elsevier; 2016. p. 519-577.
42. Rey B, Pardo M, Fuentes H. Algunas consideraciones sobre edema macular diabético. MEDISAN. [Internet] 2017; 21(5): 628-634. [Citado 5 setiembre 2020]. Disponible en: <http://www.medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/1279/pdf>
43. Waheed N. Retinopatía diabética. En Goldman D, editor. Atlas of Retinal OCT. China: Elsevier; 2018. p. 84-85.
44. Sánchez J, Ocampo H, Rodríguez F, Grisales M, Abdala C, Ruiz Á. Terapias anti VEGF en el tratamiento de enfermedades de la retina: recomendaciones para la práctica en Colombia. Sociedad Colombiana de Oftalmología. [Internet] 2018; 51(1):46-62. [Citado 5 setiembre 2020]. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-911884>
45. Wilson F, Blomquist P. Exploración de la agudeza visual. Oftalmología práctica. 6th ed. Barcelona: Elsevier; 2013.
46. karim D, Chavda S, Gorfinkel N, Si F, Dishan B, Hodge W. A Systematic Review of Clinical Studies Using VEGF Inhibitors in the Treatment of Macular Edema from Diabetic Retinopathy. Open J. Ophthalmol. [Internet] 2016; 6(1): 12-19. [Citado 12 febrero 2022]. Disponible en: <http://www.scirp.org/journal/ojoph>

ANEXOS

1. Matriz de consistencia

Pregunta de Investigación	Objetivos	Hipótesis	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
<p>¿Cuál fue la eficacia terapéutica intravítrea de bevacizumab en edema macular diabético difuso y quístico en el servicio de Oftalmología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins en el año 2021?</p>	<p>GENERAL Determinar la eficacia terapéutica intravítrea de bevacizumab en edema macular diabético en el servicio de Oftalmología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins el año 2021.</p>	<p>El mejor efecto terapéutico intravítreo de bevacizumab en edema macular diabético se obtiene después de 6 dosis.</p>	<p>Enfoque cuantitativo, de tipo observacional, analítico tipo cohorte, longitudinal y retrospectivo</p>	<p>Población de estudio Pacientes atendidos en el servicio de oftalmología del Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins con disminución de agudeza visual por edema macular diabético difuso o quístico diagnosticado por evaluación oftalmológica y tomografía de coherencia óptica, e indicación de terapia farmacológica intravítrea con bevacizumab durante el año 2021.</p> <p>Procesamiento y análisis de datos Todos los datos serán registrados en Programa Excel. Para el análisis de variables cualitativas se utilizará medidas de tendencia central y relativa. Para establecer asociación estadística entre tiempo de enfermedad y presencia de EMD se utilizará Prueba de Chi-cuadrado, con nivel de significancia de 0.05, y, para comparar los cambios en el grosor macular y agudeza visual mejor corregida pre y post aplicación farmacológica intravítrea la Prueba de t-student con nivel de significancia de 0.05. Para variables cuantitativas se empleará media y desviación estándar.</p>	<p>Ficha de recolección de datos.</p>

2. Instrumentos de recolección de datos

FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

EFICACIA TERAPÉUTICA INTRAVÍTREA DE BEVACIZUMAB EN EDEMA MACULAR DIABETICO EN EL SERVICIO DE OFTALMOLOGIA DEL HOSPITAL NACIONAL EDGARDO REBAGLIATI MARTINS, EL AÑO 2021					
Nº registro					
Edad	0 – 11 años () 12 – 17 años () 18 – 29 años () 30 – 59 años () ≥ 60 años ()				
Sexo	Masculino ()	Femenino ()			
Tipo de diabetes	Tipo 1 ()	Tipo2 ()			
Tiempo de enfermedad	0 – 4 años () 5 – 9 años () 10 – 14 años () 15 – 19 años () 20 – 24 años () 25 – 30 años ()				
Factores asociados					
Hipertensión arterial	SI <input type="checkbox"/>		NO <input type="checkbox"/>		
Valor Hemoglobina glicosilada	%				
Valor triglicéridos	mg/dl				
Valor de LDL	mg/dl				
Agudeza visual mejor corregida	1 = 20/200 2 = 20/100 3 = 20/70 4 = 20/50 5 = 20/40 6 = 20/30 7 = 20/25 8 = 20/20	Pre	Post 3º dosis	Post 6º dosis	Post 9º dosis
Medida grosor macular central					