

Recomendaciones para el uso de ranibizumab en edema macular diabético en el IMSS

Roberto Ortiz-Lerma,^a Carlos Pedro González-Cervantes,^b Fabiola Hernández-Núñez,^c Irene Ancona-Durán,^d Isaac Betesh-Rodríguez,^d Noé Méndez,^d Daniel Garza-Cantú,^e Óscar López-Martínez,^f Adriana Marcela Martínez-Ruiz,^g Luis Miguel López-Montero,^h Armando Muñoz,ⁱ Jorge Alberto Blancas-Ontiveros,^j Carlos Mariano Fernández-Trejo,ⁱ Juan Carlos Mayorga-Rubalcava,^k Silvia Elizabeth Flores-Góngora,^k Jorge Luis Gómez-Galván,^l Patricia Armida Domínguez-Álvarez,^m Erik Sánchez-Hernández,^k Homero Cantú-Yeverinoⁿ

Recommendations for the use of ranibizumab in diabetic macular edema at IMSS

Diabetic macular edema can occur at any stage of diabetic retinopathy. It represents the main cause of vision loss in diabetes type I and II with a prevalence of 3-10% in diabetic patients of the Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). Our aim is to elaborate treatment guidelines and provide recommendations for the use of intravitreal ranibizumab for diabetic macular edema at IMSS. Nine retina specialists and 10 ophthalmologists from IMSS high specialty medical units gathered to discuss the bibliographic evidence for the safety and efficacy of ranibizumab for this disease, in order to create consensus on its use in the institution. Intravitreal ranibizumab injection should be used on patients presenting diffuse or cystic diabetic macular edema who have strict metabolic control and visual acuity between 20/30 and 20/200 ETDRS, as well as structural features, such as inferior foveal limit of 280 μ m and ischemic areas no larger than 50% of the central foveal area. Treatment regime should consist of a loading charge of three monthly injections of ranibizumab 0.5 mg, followed by monthly follow-ups and treatment as needed according to anatomic and functional criteria. This consensus decision-making process on the criteria to treat and re-treat patients with this drug will result in better health outcomes than those currently observed among patients with diabetic macular edema at IMSS.

Keywords Palabras clave

Macular edema Edema macular

Ranibizumab Ran bizumab

Diabetic retinopathy Retinopatía diabética

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónico-degenerativa que tiene un impacto individual, social y económico muy importante en México, con una prevalencia de 6.4 millones de adultos (9.17%).¹ Solamente en el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), la DM es la segunda causa de consulta en Medicina Familiar, cuya prevalencia fue de 8.4% en el 2011.² La retinopatía diabética (RD) es una complicación que se presenta en los pacientes con DM. Es una enfermedad progresiva y asintomática hasta los estadios más avanzados de la enfermedad. En una cohorte de pacientes mexicanos con DM tipo 2 se observó una incidencia y progresión de la retinopatía diabética en 71% y 74% a 12 años, respectivamente.³ Por otra parte, el 32% mostró datos de progresión a retinopatía diabética proliferativa,³ lo cual se encuentra por arriba de lo reportado en la población estadounidense por el Grupo de Estudios Epidemiológicos de la Retinopatía Diabética en Wisconsin (WESDR, por sus siglas en inglés).⁴

^aJefatura del Servicio de Oftalmología, Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza", Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México

^bJefatura del Servicio de Oftalmología, Hospital General Regional "Lic. Benito Juárez", Mérida, Yucatán

^cDivisión de Oftalmología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México

^dServicio de Oftalmología, Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza", Centro Médico Nacional La Raza, Ciudad de México

^eJefatura del Servicio de Oftalmología, Hospital de Especialidades 25, Monterrey, Nuevo León

^fServicio de Oftalmología, Hospital de Especialidades 2 "Luis Donaldo Colosio Murrieta", Centro Médico Nacional del Noroeste, Ciudad Obregón, Sonora

^gJefatura del Servicio de Oftalmología, Hospital de Especialidades, Centro Médico de Occidente, Guadalajara, Jalisco

^hJefatura del Departamento de Oftalmología, Hospital de Especialidades 1, Centro Médico Nacional del Bajío, León, Guanajuato

ⁱServicio de Oftalmología, Hospital de Especialidades 14, Centro Médico Nacional "Adolfo Ruiz Cortines", Veracruz, Veracruz

^jJefatura del Servicio de Oftalmología, Hospital de Especialidades 14, Centro Médico Nacional "Adolfo Ruiz Cortines", Veracruz, Veracruz

^kServicio de Oftalmología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Ciudad de México

^lCoordinación de División de Cirugía, Hospital General Regional "Lic. Benito Juárez" Mérida, Yucatán

^mServicio de Oftalmología, Hospital de Especialidades 71, Torreón, Coahuila

ⁿServicio de Oftalmología, Hospital de Especialidades 25, Monterrey, Nuevo León

Instituto Mexicano del Seguro Social, México

Comunicación con: Fabiola Hernández-Núñez

Correo electrónico: fahenu@live.com.mx

Recibido: 14/12/2016

Aceptado: 02/05/2017

El edema macular diabético se presenta en cualquier etapa de la retinopatía diabética y representa la principal causa de pérdida de visión en las diabetes tipo I y II, con una prevalencia que va del 3 al 10% en pacientes diabéticos del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS). El objetivo de este trabajo es elaborar una guía de tratamiento y recomendaciones para el uso de ranibizumab intravítreo en pacientes con edema macular diabético en el IMSS. Se llevó a cabo una reunión de expertos (9 retinólogos y 10 oftalmólogos) de las unidades médicas de alta especialidad del IMSS para realizar una revisión crítica de la eficacia y seguridad del ranibizumab para esta enfermedad y llegar a un consenso sobre el uso de este antiangiogénico en la institución. Las inyecciones de ranibizumab intravítreo

se aplicarían a pacientes con edema macular diabético del tipo difuso o quístico, con un control metabólico estricto, agudeza visual en un rango de 20/30 a 20/200 ETDRS y criterios estructurales, como el límite foveal inferior a 280 μm y zonas isquémicas de no más del 50% de la zona central foveal. El esquema de tratamiento consistiría en una dosis de carga de tres inyecciones mensuales de ranibizumab de 0.5 mg y posteriormente seguimiento mensual y tratamiento por razón necesaria según criterios anatómicos y funcionales. El consenso sobre los criterios de tratamiento y retratamiento con este medicamento garantizará mejores resultados clínicos en pacientes con edema macular diabético en el IMSS.

Resumen

La RD es resultado de un daño estructural de las membranas basales de la vasculatura ocular retiniana; se caracteriza por un aumento de la permeabilidad vascular.⁵ Esto provoca discapacidad visual y disminuye la calidad de vida de los pacientes.⁶ El control de la glucemia en ayuno contribuye a una reducción significativa del desarrollo y la progresión de la RD.⁷ De hecho existe una relación directamente proporcional entre el nivel de hemoglobina glucosilada (HbA1c) y la gravedad de la micro y macroangiopatía en los pacientes, de las cuales se derivan las complicaciones mayores de la diabetes, como la retinopatía diabética con sus distintos grados de severidad y pronóstico visual.⁸

Varios factores juegan un papel importante en la fisiopatogenia de la RD, entre los que se incluyen la hiperglucemia, el estrés oxidativo y la hipoxia. Debido a que el metabolismo del interior de la retina consiste mayormente en glucólisis, mientras que el exterior en fosforilación oxidativa,⁹ las capas internas de la retina son más susceptibles a los cambios hipóxicos. Por otra parte, el estrés del retículo endoplásmico desencadena cascadas de señalización asociadas a la muerte neuronal.¹⁰ Es posible que las anomalías vasculares y las neurológicas estén mediadas por las células gliales en la fase precoz de la retinopatía diabética,¹⁰ alterando así la barrera hematorretiniana.

Algunos factores que están implicados con el exceso de glucosa incluyen el estrés oxidativo, la activación de la proteína C quinasa y la activación de los productos finales de la glucosilación y sus receptores.^{11,12} Los mecanismos de daño vascular son el incremento de la permeabilidad vascular y la leucostasis endotelial.¹³ La microglía se activa debido a la alteración de la expresión de los ligandos o receptores, lo cual produce citocinas proinflamatorias, así como moléculas de adhesión que promueven la leucostasis a expensas de monocitos y neutrófilos.¹³ La sobreexpresión del factor de crecimiento endotelial vascular

(VEGF) juega un rol central en la fisiopatología de la RD y el edema macular diabético (EMD), ya que cierra un círculo junto con la hipoxia retiniana y el daño vascular progresivo, lo cual resulta en permeabilidad elevada, fuga de los componentes intravasculares, edema macular y neovascularización.¹³

El EMD puede ocurrir en cualquier etapa de la RD.¹⁴ En el IMSS, el EMD tiene una prevalencia de 3 a 10% en pacientes con DM y de estos el 30% tendrá asociada una discapacidad visual severa. El EMD es la primera causa de discapacidad visual en adultos con DM,¹⁵ por lo que tiene un impacto social, económico y financiero considerable. La patogénesis y el curso clínico del EMD requieren de una estrategia de tratamiento multidisciplinaria para enfrentar los retos sistémicos y locales propios de la DM. En 1985, el *Early Treatment for Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) definió el estándar de oro para el tratamiento de la retinopatía diabética y sus complicaciones. Este consistió en la aplicación de panfotocoagulación láser retiniana a partir de la etapa no proliferativa severa (recomendaciones para Latinoamérica y el Caribe).¹⁶ Los resultados de la aplicación de láser focal para el tratamiento de EMD focal fueron satisfactorios y limitaron la progresión de la pérdida visual. Sin embargo, para el EMD difuso no se reportó mejoría visual o estabilización de la enfermedad al aplicar el tratamiento con láser.¹⁶ Es importante considerar que el EMD focal tiene una prevalencia de 27%, mientras que el tipo difuso de 50%, por lo que durante 25 años no fue posible ofrecer una terapia con beneficios clínicamente significativos al segundo grupo de pacientes.

En el año 2005, se iniciaron estudios multicéntricos con terapias antiangiogénicas para el EMD.¹⁷ Estas consisten en la aplicación intravítrea de un agente que bloquea de manera específica la actividad del VEGF, la principal citocina asociada al aumento de permeabilidad vascular y neovascularización en la retina.¹⁷ Los agentes antiangiogénicos permiten

que mejore la visión de los pacientes con EMD de manera significativa,¹⁷⁻²² lo cual revoluciona el tratamiento del EMD. El ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado que fue el primer antiangiogénico diseñado para la vía oftálmica.¹⁸ Este medicamento fue el primero en ser aprobado para el tratamiento de EMD en México y alrededor del mundo. Actualmente es el único antiangiogénico oftalmológico en el cuadro básico nacional para EMD. Los estudios RESOLVE,¹⁸ READ-2,¹⁹ RESTORE,²⁰ RIDE y RISE,²¹ y PROTOCOLO I²² demostraron la superioridad del ranibizumab en los resultados de agudeza visual (AV) y disminución del grosor macular en comparación con el tratamiento con láser macular, con ganancias de hasta 12 letras ETDRS que se mantienen durante tres años.²⁰ Asimismo, los resultados del estudio RISE indican que a tres años de tratamiento con 0.5 mg de ranibizumab por razón necesaria (PRN), el 59.2% de los pacientes presentan una agudeza visual $\geq 20/40$ en el equivalente de Snellen.²¹

Considerando el impacto de las complicaciones de la diabetes en México y las posibilidades de ofrecer mejoría visual sostenida con terapia antiangiogénica a los pacientes con EMD, se realizan las siguientes recomendaciones para el uso de ranibizumab dentro del IMSS y se prevé su inclusión en el cuadro básico institucional.

Así, el objetivo fue elaborar una guía de tratamiento y recomendaciones para el uso de ranibizumab en pacientes con edema macular diabético, atendidos en las unidades médicas de alta especialidad (UMAE) del Instituto Médico del Seguro Social (IMSS), mediante la elaboración de un algoritmo propio de la institución.

Métodos

Se llevó a cabo una reunión de expertos conformada por nueve retinólogos y diez oftalmólogos para realizar una revisión bibliográfica de la evidencia en torno al EMD y su tratamiento. Posteriormente se discutieron las características del paciente diabético mexicano derechohabiente del IMSS y se llegó a un consenso ajustado a las condiciones de la institución para construir un algoritmo de tratamiento óptimo con ranibizumab para EMD. Los asistentes a esta reunión eran médicos adscritos y jefes de servicio pertenecientes a siete diferentes UMAE del IMSS.

Durante esta sesión se formularon seis preguntas clave respecto al uso de ranibizumab para EMD:

- ¿Cómo se diagnostica el EMD y cómo se refieren los pacientes a los niveles de atención?
- ¿En qué criterios hay que basarse para iniciar el tratamiento con ranibizumab?

- ¿Cuál es el régimen de tratamiento con ranibizumab para EMD?
- ¿Cuándo hay que considerar el retratamiento en un paciente respondedor?
- ¿Hasta cuándo hay que dejar de tratar a un paciente y darlo de alta del nivel de atención?
- ¿Cuándo considerar a un paciente como no respondedor?

Resultados y discusión

Diagnóstico de EMD y referencia de pacientes a los niveles de atención

El diagnóstico temprano y la referencia oportuna son de suma relevancia para evitar las complicaciones de la retinopatía diabética, entre ellas el EMD. Es indispensable que las clínicas familiares refieran a los pacientes a los hospitales regionales o hacia el tercer nivel de atención de manera eficaz, y que se incluya la revisión por el oftalmólogo como parte de los chequeos periódicos del paciente diabético. Por otra parte, se recomienda dar seguimiento oftalmológico a los pacientes de acuerdo con los estándares de la Academia Americana de Oftalmología.²³

- Pacientes con diabetes tipo I: revisión anual a partir de los cinco años de diagnóstico.
- Pacientes con diabetes tipo II: revisión anual a partir del diagnóstico.

También se consideró de gran importancia la educación a los pacientes y su autocuidado, ya que de acuerdo con el control metabólico que mantengan es posible incrementar o disminuir el riesgo de desarrollar otras complicaciones además de la retinopatía diabética. El tiempo de duración de la diabetes es el principal factor de riesgo y la aparición de la retinopatía diabética está estrechamente relacionada a este. Después de 15 años de diabetes, el 97.5% de los pacientes con diabetes tipo I y el 77.8% de los pacientes con diabetes tipo II padecen algún grado de retinopatía diabética. El control metabólico es de crucial importancia para prevenir la aparición o disminuir la progresión de la retinopatía diabética y el EMD. Según el estudio DCCT, el control intensivo de la glucemia reduce el riesgo de desarrollar retinopatía diabética en un 76% y retarda su progresión en un 54%.⁷ La hiperlipidemia está asociada con la presencia y severidad de exudados céreos en la retinopatía y con el EMD, por lo que el adecuado control de las dislipidemias disminuye el riesgo de pérdida de agudeza visual.⁷ La hipertensión arterial sistémica también está asociada a un mayor riesgo de

progresión del EMD y de la retinopatía diabética en general. Por otro lado, los pacientes con nefropatía presentan grados más severos de retinopatía diabética. Los diabéticos tipo I con microalbuminuria tienen tres veces más probabilidades de padecer retinopatía diabética proliferativa.²⁴

Una vez que el paciente es enviado al segundo nivel de atención, debería ser sometido a una evaluación oftalmológica que incluya historia clínica completa, toma de agudeza visual (cartilla de Snellen o ETDRS), toma de presión intraocular, valoración de segmento anterior y exploración de fondo de ojo bajo midriasis farmacológica para evaluación correcta de la retina. De acuerdo con la exploración previa, se determinará el estado clínico del paciente y se procederá a clasificar clínicamente el EMD y a derivarlo al tercer nivel de acuerdo con la valoración previa. Con respecto a la clasificación clínica del EMD se consideraron las clasificaciones del ETDRS²⁵ y la Escala Internacional de Severidad del EMD (cuadro I).²⁶

Una vez establecido el diagnóstico clínico, el paciente será sometido a exámenes paraclínicos de gran importancia pronóstica para el tratamiento, como la fluorangiografía retiniana (FAR) y la tomografía de coherencia óptica (OCT, por sus siglas en inglés). Los estudios FAR se llevarán a cabo en pacientes que no sean alérgicos al medio de contraste y cuya función renal no se encuentre comprometida; este estudio permite apreciar la filtración capilar que se produce en la retinopatía diabética. Según esta filtración, se clasifica el EMD en focal o difuso.²⁷ El EMD focal es aquel que se produce por la filtración de uno o algunos microaneurismas o lesiones capilares fácilmente identificables. El EMD difuso es aquel que se produce por una afectación capilar más extensa, a menudo distribuida en forma dispersa en el área macular, lo cual da una imagen de filtración difusa que no permite individualizar el o los orígenes de la filtración. El EMD difuso se asocia a menudo con la producción de quistes reti-

nianos a nivel de la mácula y genera el tercer tipo de edema, el EMD quístico.²⁷ La FAR puede identificar isquemia capilar en la fovea o incluso en toda el área macular. La isquemia es la causa de la pérdida visual severa o bien de la falta de respuesta al tratamiento; este tipo de edema se clasifica como EMD isquémico (algoritmo 1).²⁷

La OCT provee una imagen de alta resolución de la interfase vitreoretiniana, de la retina neurosensorial y del espacio subretiniano y es útil para obtener datos del grosor retiniano, vigilar el EMD e identificar la tracción vitreomacular, así como otro tipo de enfermedades que desarrollan edema macular.²³ Los estudios multicéntricos de tratamiento con anti-VEGF utilizan la OCT para dar seguimiento a los pacientes;¹⁹⁻²² en la práctica clínica se utiliza para tomar decisiones terapéuticas, como la necesidad de reaplicación del anti-VEGF, el cambio de terapia, la necesidad de aplicación de láser o incluso considerar la realización de vitrectomía.²³

Con base en estándares internacionales,^{23,25-27} así como en la práctica cotidiana, el EMD se considera activo cuando:

- Existe una disminución de la agudeza visual con cambios oftalmoscópicos.
- Se presentan cambios clínicos independientes de la agudeza visual. En este caso se deberá indicar un estudio de OCT de mácula.
- Existe engrosamiento foveal por encima de las 250 micras, medido por OCT, y evidencia de cambios en los estudios de FAR que incluye datos de escape angiográfico maculares, de tipo focal o difuso con compromiso o amenaza de la zona foveal avascular.

Criterios para iniciar el tratamiento con ranibizumab

Con base en estándares internacionales,^{23,25-27} así como en la práctica cotidiana, se considera que el tra-

Cuadro I Clasificaciones clínicas del edema macular diabético^{25,26}

ETDRS	Escala Internacional de Severidad del Edema Macular
• Engrosamiento de la retina localizado a menos de 500 μ del centro de la mácula • Exudados duros con engrosamiento de la retina adyacente localizados a menos de 500 μ del centro de la mácula • Engrosamiento de la retina $\geq$ un área de disco localizado a menos de un diámetro de disco del centro de la mácula	• Edema macular aparentemente ausente (no hay engrosamiento retiniano ni exudados duros en el polo posterior) • Edema macular aparentemente presente (existen engrosamiento retiniano y exudados duros en el polo posterior) • Edema macular presente: • Leve: engrosamiento o exudados lejos del centro de la mácula • Moderado: engrosamiento o exudados próximos al centro de la mácula sin que afecten al centro • Severo: engrosamiento o exudados que afectan el centro de la mácula

ETDRS = *Early Treatment for Diabetic Retinopathy Study*

tamiento con ranibizumab intravítreo debe comenzar si al paciente se le diagnostica EMD y cumple con los siguientes criterios (algoritmo 2):

- Edema macular diabético de tipo difuso o quístico. Se recomienda tratar el edema macular focal con láser y el traccional con vitrectomía.
- Agudeza visual en rangos de 20/30 a 20/200 medida por ETDRS o su equivalente.
- Criterios estructurales:
 - Hallazgos de OCT: líneas externas de reflectividad (mioide, elipsoide, membrana de Bruch y EPR) conservadas o viables.
 - Límite de grosor foveal de menos de 280 micras.
 - Hallazgos de FAR: mácula perfundida en donde las zonas isquémicas no sean > 50% de la zona central foveal.

De cumplirse dichos criterios, el paciente será candidato a la aplicación de ranibizumab intravítreo, previa firma del consentimiento informado. Este consentimiento deberá incluir las posibilidades de beneficio y fracaso, así como las complicaciones del tratamiento. Este requiere ser firmado por sus testigos y contar con un apartado para su revocación en caso de que el paciente no quiera seguir más con el tratamiento.

En el caso de pacientes con ojo único con posibilidad de mejora del campo visual, el tratamiento se realizará de acuerdo con el criterio del médico. En pacientes con enfermedades sistémicas no se recomienda tratar con antiangiogénico (por ejemplo, aquellos con insuficiencia renal terminal). Por otra parte, el control metabólico es esencial para el tratamiento con ranibizumab. Se definió control metabólico en el panel de expertos como:

- Hemoglobina glucosilada < 9%.
- Colesterol LDL $\leq$ 100 mg/dL.
- Colesterol HDL entre los 40 y 60 mg/dL.
- Índice de microalbuminuria inferior a 30 mg.
- Presión arterial diastólica menor de 90 mm Hg, con una ideal de 130/80 mm Hg.

El control metabólico es un punto de buena práctica de la Guía de Detección de la Retinopatía Diabética en Primer Nivel de Atención.²⁸ Esta establece que el médico familiar deberá lograrlo en el paciente diabético, incluyendo una hemoglobina glucosilada ideal de 6.5% y niveles normales de presión arterial y colesterol LDL, HDL y total. Asimismo, la inyección intravítrea, de aplicarse en quirófano, requiere que los pacientes con enfermedades sistémicas, como la diabetes mellitus, las tengan controladas. Por lo tanto, consideramos importante que el paciente se comprometa a tener un

mejor cuidado y control de su diabetes y enfermedades concomitantes para lograr la mayor ganancia visual con el tratamiento.

Esquema de tratamiento con ranibizumab

Una vez que el paciente ha sido considerado candidato a tratamiento con antiangiogénico, se recomienda comenzar con el esquema de tratamiento resumido en el algoritmo 2, que se ha desarrollado para el uso de ranibizumab en el IMSS. El estudio multicéntrico RESOLVE demostró que el esquema de tratamiento mensual con ranibizumab intravítreo por 12 meses representó ganancias visuales de hasta + 10.3 letras ETDRS.¹⁸ Posteriormente, los estudios RIDE, RISE y RESTORE probaron la eficacia del régimen por razón necesaria (*pro re nata* o PRN), que consiste en una dosis de carga de tres meses consecutivos seguida de evaluaciones mensuales para determinar la necesidad de retratamiento con base en los resultados de AV y/u OCT.^{20,21} Con esto, el número de inyecciones promedio en el primer año de tratamiento es de nueve, con ganancias visuales de + 6 a + 9 letras ETDRS.^{20,21} El régimen PRN ayuda a no inyectar al paciente mensualmente pero sí a captar oportunamente los cambios en OCT o baja visual que sugiera la necesidad de retratamiento.²⁰ Por otra parte, el estudio RETAIN demostró la no inferioridad del régimen *tratar y extender* (T&E) con ranibizumab 0.5 mg frente a ranibizumab 0.5 mg PRN y concluye que el esquema T&E ayuda a disminuir las visitas al médico, pero no necesariamente a disminuir el número de inyecciones.²⁹

Debido a que el régimen de inyección mensual por 12 meses es poco aplicable a la práctica clínica real y que el régimen T&E no disminuye la cantidad de inyecciones que el paciente requiere en comparación al régimen PRN, se decidió por consenso que el esquema de tratamiento ideal en las UMAE del IMSS es el régimen PRN.

El esquema de tratamiento con ranibizumab intravítreo para EMD en el IMSS consiste en aplicar una fase de carga (una dosis mensual por tres meses consecutivos) para lograr la mayor ganancia de agudeza visual posible y al cuarto mes evaluar la respuesta al tratamiento para determinar si el paciente ha respondido al tratamiento o si requiere más inyecciones. Si en este momento la agudeza visual permanece estable, el tratamiento se pausa y se realizan estudios control seguidos de revisiones mensuales y retratamiento a necesidad del paciente.

La inyección intravítrea de antiangiogénico se ha llevado a cabo de manera tradicional en quirófano. Sin embargo, no se ha observado diferencia alguna en la incidencia de endoftalmitis secundaria a la aplicación en consultorio en comparación con la aplicación en qui-

rófano. Antes de la inyección se recomienda seguir un protocolo de asepsia, respetando los tiempos y la concentración de la yodopovidona al 5% en fondo de saco y conjuntiva por tres minutos, realizar el aseo de los anexos, hacer uso de guantes, campo quirúrgico y técnica estéril.³⁰ Además, se discutió el uso de antibiótico previo a la aplicación del antiangiogénico y se concluyó que no existe evidencia que sugiera una disminución del riesgo de endoftalmítis,³⁰ por lo que su uso permanece a discreción del especialista. Por otra parte, se observa una baja incidencia de endoftalmítis en la aplicación de inyecciones intravítreas en el consultorio por parte de los expertos que atendieron dicha reunión.

De no llevarse a cabo la inyección intravítrea en quirófano, se recomienda destinar un área específica para realizar estos procedimientos en el área de Consulta Externa. Para esto, se consideró necesario estandarizar a nivel institucional la adaptación del espacio físico en las diferentes UMAE. Asimismo, la productividad de las aplicaciones intravítreas fuera de quirófano puede justificar la aplicación del antiangiogénico.

Retratamiento de pacientes respondedores a antiangiogénico

Si la agudeza visual mejora o disminuye al tercer mes (después de la dosis de carga), al cuarto se aplica una cuarta inyección. Si del cuarto mes al quinto hay una estabilidad, después de la quinta inyección se hacen estudios de control. Por lo tanto, después de la dosis de carga se recomienda seguimiento mensual a los pacientes, incluyendo evaluaciones mensuales con OCT y cada seis meses con FAR, con el fin de detectar de manera oportuna el momento del retratamiento. En caso de existir evidencia de puntos de fuga por FAR, se recomienda sellar con fotocoagulación con láser para disminuir la cantidad de inyecciones de ranibizumab intravítreo.²² Esto permite tener resultados adecuados en agudeza visual a largo plazo en los pacientes y un adecuado manejo del antiangiogénico en la institución.

Duración de la terapia con antiangiogénico y alta de los pacientes

Debido a que la diabetes y la retinopatía diabética son enfermedades crónicas, el tratamiento de cada paciente debería ser individualizado. Es importante tomar en cuenta que, de acuerdo con la evidencia científica publicada, durante el primer año de tratamiento el paciente puede requerir de hasta nueve dosis de ranibizumab y el periodo de tratamiento puede extenderse hasta por tres años;²⁰ es necesario explicarle esto al paciente con claridad y precisión antes de comenzar con la terapia. Los pacientes que requieran retratamiento deberán tener estricto control metabólico y acudir a las citas que se les

otorguen para no perder continuidad y obtener el mayor beneficio posible. No obstante, los expertos acordaron que en las UMAE del IMSS, una vez que el paciente ha recibido su dosis de carga con ranibizumab, los siguientes factores son clave para que el médico especialista tome la decisión de finalizar el tratamiento:

- El paciente es no respondedor (criterios definidos más adelante).
- El paciente alcanza la mejor agudeza visual corregida, independientemente de la situación estructural de la mácula.
- Se presentan datos de estabilidad, definidos en consenso como:
 - Funcionales: agudeza visual sostenida por tres meses, sin mejoría ni disminución.
 - OCT: cambios de menos de 10 micras por tres meses.
 - FAR: cuando se observa ausencia de fugas en caso de edema macular focal tratado, o disminución y sin cambios en el área de filtración en caso de edema macular difuso.

Una vez logrados los criterios de estabilidad anatómica o funcional, se recomienda que hay que considerar dar de alta al paciente del tercer nivel (algoritmo 3). Se recomienda citar a los pacientes entre tres y 12 meses después, dependiendo de las características propias de cada paciente, y entre estas se incluyen las metabólicas, el tipo de diabetes, los grupos etarios, la accesibilidad a los servicios de salud, la sensibilización para datos de alarma, etcétera.

El médico especialista tiene la posibilidad de volver a citar al paciente bajo las siguientes circunstancias:

- Ordinarias: el seguimiento es individualizado de acuerdo con las características de los pacientes, por lo que se recomienda considerar la revaloración anual del paciente de manera ideal o en su defecto semestral o trimestral.
- Urgentes: los pacientes con datos de alarma visual, i.e., baja visual, manifestación de metamorfopsias y cambios en el control personal con rejilla de Amsler casera, deberán ser atendidos en carácter de urgentes para ser revalorados e iniciar el retratamiento si lo requieren.

Criterios para definir un paciente no respondedor

El consenso de expertos utilizó los siguientes criterios para definir a un paciente no respondedor a ranibizumab:

- No existe mejoría alguna en los resultados de AV o estructural a la tercera aplicación intravítrea.

- Hay la presencia de líquido persistente sin mejoría de la AV.
- En casos seleccionados es válida la aplicación de una cuarta dosis.
- El láser es una herramienta muy útil en el tratamiento que fortalece el efecto del tratamiento antiangiogénico.

Estos pacientes no respondedores deberán ser reevaluados con AV, OCT y FAR, así como de su estado metabólico mediante pruebas de glucosa sérica, HbA1c, lípidos de alta y baja densidad e índice de microalbuminuria. Después de la obtención de los resultados, se evaluarán otras alternativas de tratamiento para estos pacientes, entre las que se encuentran las terapias combinadas, los esteroides y la cirugía.

Conclusiones

La eficacia y la seguridad del ranibizumab para el tratamiento del EMD está plenamente documentada en estudios controlados y aleatorizados, así como en la práctica cotidiana. Se recomienda aplicar ranibizumab intravítreo a aquellos pacientes con edema

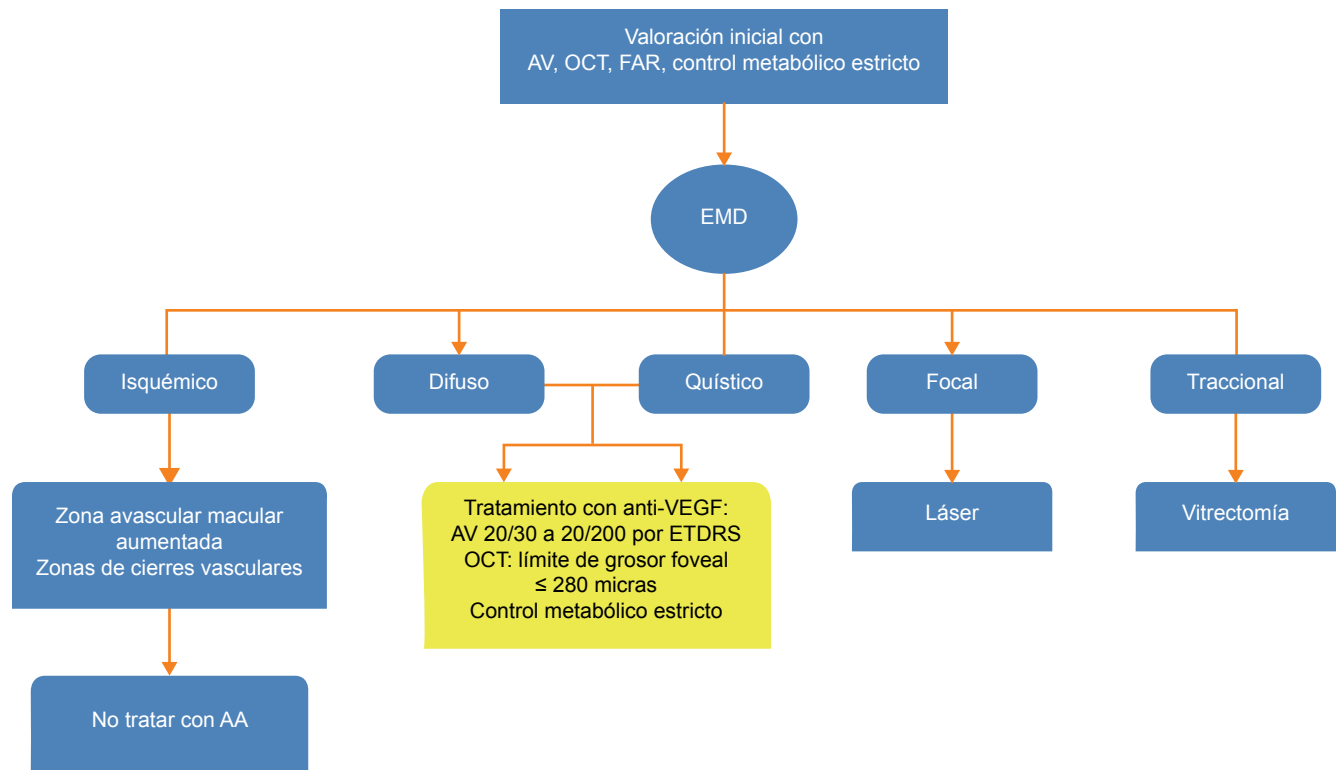
macular diabético del tipo difuso o quístico y utilizar otras opciones terapéuticas como láser y vitrectomía para el tipo focal y traccional, respectivamente. Esto garantizará una correcta selección y uso de dicho medicamento. Por otra parte, para eficientar el uso del medicamento y los resultados clínicos se propuso un esquema de tratamiento con una dosis de carga mensual por tres meses consecutivos, seguido de un régimen por razón necesaria que incluye evaluaciones mensuales y determinación de retratamiento considerando el control metabólico, así como características funcionales y anatómicas. Asimismo, se definieron los criterios para dar de alta a los pacientes cuando su agudeza visual es estable o, de lo contrario, cuando son no respondedores. Con estas guías de tratamiento se espera obtener resultados visuales adecuados para los pacientes y un buen manejo de esta terapia antiangiogénica dentro del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

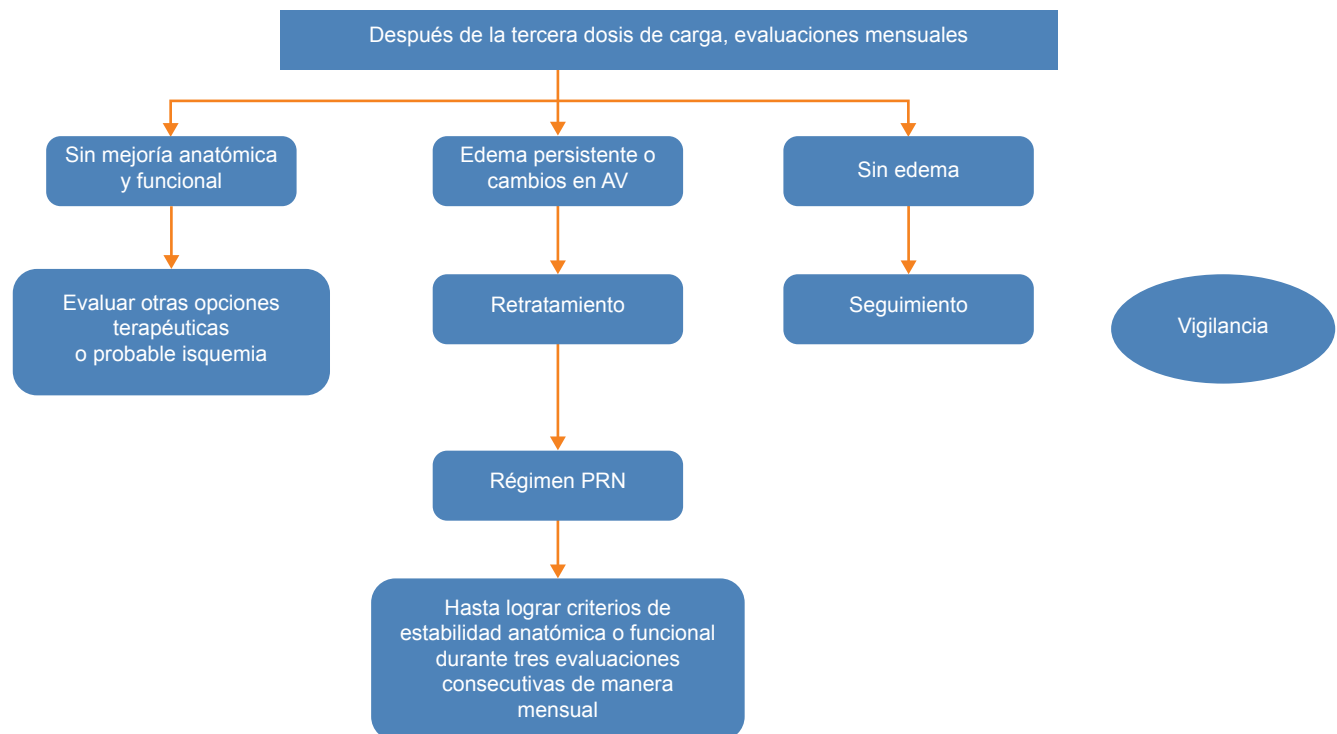
Referencias

- Hernández-Ávila M, Gutiérrez JP, Reynoso-Noverón N. Diabetes mellitus en México. El estado de la epidemia. *Salud Publica Mex.* 2013;55(2):s129-36.
- Gil-Velázquez LE, Sil-Acosta MJ, Aguilar-Sánchez L, Echevarría-Zuno S, Michaus-Romero F, Torres-Arreola LP. Perspectiva de la diabetes Mellitus tipo 2 en el Instituto Mexicano del Seguro Social. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2013;51(1):58-67.
- Rodríguez-Villalobos E, Cervantes Aguayo F, Vargas-Salado E, Ávalos-Muñoz MA, Juárez-Becerril DM, Ramírez-Barba EJ. Retinopatía diabética. Incidencia y progresión a 12 años. *Cir Ciruj.* 2005;73:79-84.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1217-28.
- Cunha-Vaz JG. Pathophysiology of diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 1978 Jun; 62(6): 351-5.
- Clarke PM, Simon J, Cull CA, Holman RR. Assessing the Impact of Visual Acuity on Quality of Life in Individuals With Type 2 Diabetes Using the Short Form-36. *Diabetes Care.* 2006;29(7):1506-11.
- Aiello LP; the DCCT/EDIC Research Group. Diabetic Retinopathy and Other Ocular Findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. *Diabetes Care.* 2014;37(1):17-23.
- Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *JAMA.* 1988 Nov 18;260(19):2864-71.
- Wong-Riley MT. Energy metabolism of the visual system. *Eye Brain.* 2010;2:99-116.
- Oshitari T, Hata N, Yamamoto S. Endoplasmic reticulum stress and diabetic retinopathy. *Vasc Health Risk Manag.* 2008 Feb;4(1):115-22.
- Wellen KE, Hotamisligil GS. Inflammation, stress, and diabetes. *J Clin Invest.* 2005;115:1111-20.
- Kowluru RA, Chan P-S. Oxidative stress and diabetic retinopathy. *Exp Diabetes Res.* 2007;2007:43603. doi:10.1155/2007/43603
- Kern TS. Contributions of inflammatory processes to the development of the early stages of diabetic retinopathy. *Exp Diabetes Res.* 2007;2007:95103. doi: 10.1155/2007/95103.
- Das A, McGuire PG, Rangasamy S. Diabetic Macular Edema: Pathophysiology and Novel Therapeutic Targets. *Ophthalmology.* 2015 Jul;122(7):1375-94.
- Secretaría de Salud/Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Guía Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento de Edema Macular Diabético en el Segundo Nivel de Atención. México: Secretaría de Salud; 2015.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol.* 1985;103:1796-806.
- Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM, Haller JA, Quinlan E, Sung J, et al. Vascular Endothelial Growth Factor Is a Critical Stimulus for Diabetic Macular Edema.

- Am J Ophthalmol. 2006;142(6):961-9.
18. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2399-405.
19. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, Channa R, Hatef E, Do DV, et al. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2010 Nov;117(11):2146-51.
20. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):615-25.
21. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119 (4):789-801.
22. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Bressler SB, et al. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1064-77.
23. American Academy of Ophthalmology Retina/Vitreous Panel. Preferred Practice Pattern Guidelines. Diabetic Retinopathy. American Academy of Ophthalmology; 2016.
24. Lovestam-Adrian M, Agardh E, Agardh CD. The temporal development of retinopathy and nephropathy in type 1 diabetes mellitus during 15 years diabetes duration. *Diabetes Res Clin Pract*. 1999;45:15-23.
25. [No authors listed]. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991 May;98(5 Suppl):786-806.
26. Wilkinson CP, Ferris FL, Klein RE, Lee PP, Agardh CD, Davis M. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003 Sep;110(9): 1677-82.
27. [No authors listed]. Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms. ETDRS report number 11. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991 May;98(5 Suppl):807-22.
28. Secretaría de Salud. Detección de retinopatía diabética en el primer nivel de atención. México: Secretaría de Salud; 11 de diciembre de 2014.
29. Prunte C, Fajnkuchen F, Mahmood S, Ricci F, Hatz K, Studnicka J, et al. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *Br J Ophthalmol*. 2016 Jun;100(6): 787-95.
30. American Academy of Ophthalmology. General Guidelines for administering intravitreal injections. American Academy of Ophthalmology; 2016.

Algoritmo 1 Tipos de edema macular diabético y tratamientos sugeridos²²


AV = agudeza visual; OCT = tomografía de coherencia óptica; FAR = fluorangiografía retiniana; EMD = edema macular diabético; AA = antiangiogénico

Algoritmo 2 Esquema de tratamiento sugerido con ran bizumab


AV = agudeza visual; PRN = por razón necesaria

Algoritmo 3 Seguimiento posterior al tratamiento

