



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

**MÁSTER UNIVERSITARIO EN INVESTIGACIÓN
EN CIENCIAS DE LA VISIÓN**

TRABAJO FIN DE MÁSTER

*Factores predictivos de respuesta y progresión del edema
macular diabético en pacientes con terapia intravítrea*

Autor: Ángel Gutiérrez Merino

Tutora: María Isabel López Gálvez

Fecha de presentación: 25 de Julio de 2019

ÍNDICE

CURRÍCULUM.....	
ABREVIATURAS.....	
RESUMEN.....	1
ABSTRACT.....	2
1. INTRODUCCIÓN.....	3
1.1. CONCEPTO Y PATOGENIA DEL EMD.....	3
1.2. EPIDEMIOLOGÍA.....	3
1.3. DIAGNÓSTICO.....	4
1.4. CLASIFICACIÓN DEL EMD.....	5
1.5. TRATAMIENTO DEL EMD.....	7
1.6. JUSTIFICACIÓN.....	10
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.....	12
2.1. HIPÓTESIS.....	12
2.2. OBJETIVOS.....	12
3. MATERIAL Y MÉTODOS.....	13
3.1. MATERIAL.....	13
3.2. MÉTODO.....	14
4. RESULTADOS.....	16
4.1. DESCRIPCIÓN DE LOS DATOS OBTENIDOS.....	16
4.2. ESTADÍSTICA INFERENCIAL.....	22
5. DISCUSIÓN.....	27
5.1. DISCUSIÓN DE LA METODOLOGÍA.....	27
5.2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS.....	28
5.2.1. Tipo y características de la población de estudio.....	28
5.2.2. Relación entre características de OCT y la evolución del EMD.....	29
5.2.3. Relación entre factores de riesgo sistémicos y la evolución del EMD.....	29
5.2.4. Pautas de tratamiento.....	30
5.2.5. Implicaciones o consideraciones de cara al futuro.....	31
6. CONCLUSIONES.....	32
7. LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN.....	32
8. BIBLIOGRAFÍA.....	33

Este trabajo obtuvo la aprobación de la Comisión de Investigación del IOBA (ANEXO 1) y del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos (CEIm) del Área de Salud Valladolid Este (ANEXOS 2 y 3). También fue aprobado para su presentación por la tutora del trabajo (ANEXO 4).

ÁNGEL GUTIÉRREZ MERINO

SITUACIÓN ACTUAL

2018 - **Residente de segundo año de Oftalmología en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid**

ESTUDIOS ACADÉMICOS

2017 - **Grado en Medicina / Universidad de Castilla-La Mancha / Facultad de Medicina de Ciudad Real**

- Trabajo fin de grado: Alteraciones oftalmológicas en pacientes con enfermedades reumatológicas.

2011 - **Bachillerato de Ciencias y Tecnología / IES Maestro Juan de Ávila / Ciudad Real**

FORMACIÓN ADICIONAL

2019 - **Curso de cirugía básica para MIR en Oftalmología / IOBA Valladolid**

2019 - **XXXII Curso Monográfico de Iniciación a la Oftalmología / Instituto de Investigaciones Oftalmológicas Ramón Castroviejo / Universidad Complutense de Madrid / 141 horas lectivas**

2018 - **Course on Good Clinical Practice / NIDA Clinical Trials Network**

2016 - **Prácticas externas extracurriculares en el servicio de Otorrinolaringología / Hospital General Universitario de Ciudad Real / 0,5 ECTS**

2015 - **Curso de soporte vital básico y avanzado / Facultad de Medicina de Ciudad Real / 0,5 ECTS**

2013 - **Prácticas externas extracurriculares en el servicio de Psiquiatría / Hospital General Universitario de Ciudad Real / 0,5 ECTS**

2012 - **II Programa de introducción a la investigación 2011-2012 / Facultad de Medicina de Ciudad Real / 125 horas**

IDIOMAS

2015 - **First Certificate in English (B2) / Cambridge English Language Assessment**

2014 - **Nivel avanzado en Inglés (B2) / Escuela Oficial de Idiomas Prado de Alarcos de Ciudad Real**

ABREVIATURAS

- *AFG*: Angiografía con fluoresceína
- *AV*: Agudeza visual
- *CMT*: Grosor macular central
- *DM*: Diabetes Mellitus
- *DNE*: Desprendimiento de neuroepitelio
- *DRIL*: Desorganización de capas internas
- *EMA*: Agencia europea de medicamentos
- *EMCS*: Edema macular clínicamente significativo
- *EMD*: Edema macular diabético
- *EPR*: Epitelio pigmentario de la retina
- *ETDRS*: Estudio de tratamiento temprano de la retinopatía diabética
- *FDA*: Administración de alimentos y medicamentos
- *FIR*: Fluido intrarretiniano
- *FSR*: Fluido subretiniano
- *HbA1c*: Hemoglobina glicosilada
- *HCUV*: Hospital Clínico Universitario de Valladolid
- *HRF*: Puntos hiperreflectivos
- *HTA*: Hipertensión arterial
- *ISOS*: Capa de segmentos internos y externos de los fotorreceptores
- *MAVC*: Mejor agudeza visual corregida
- *MLE*: Membrana limitante externa
- *MLI*: Membrana limitante interna
- *OCT*: Tomografía de coherencia óptica
- *PRN*: Pro re nata
- *RD*: Retinopatía diabética
- *RDNP*: Retinopatía diabética no proliferativa
- *RDP*: Retinopatía diabética proliferativa
- *SD-OCT*: OCT de dominio espectral
- *TER*: Treat and extend
- *TVM*: Tracción vítreomacular
- *UMAR*: Unidad de mácula de alta resolución
- *VEGF*: Factor de crecimiento endotelial vascular
- *WESDR*: Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy
- *ZAF*: Zona avascular foveal

RESUMEN

Introducción: El edema macular diabético (EMD) es la causa más frecuente de discapacidad visual severa en pacientes con retinopatía diabética y afecta aproximadamente al 7% de los pacientes diabéticos. Se define como un engrosamiento de la retina en el área macular clínicamente visible que puede ir o no acompañado de exudados duros. Su tratamiento actual está basado en la evidencia científica de primer nivel e incluye tanto el control sistémico de la diabetes mellitus como la terapia intravítrea con antiangiogénicos y corticoides, habiendo pasado el láser a un segundo plano (salvo en los edemas focales sin afectación central donde sigue siendo de primera indicación). Se han ideado dos pautas principales de tratamiento: PRN (Pro re nata) y TER (Treat and extend); ambas diseñadas para tratar de reducir la sobrecarga asistencial y el coste generado por la terapia antiVEGF con la pauta mensual. Aunque es cierto que ambas pautas funcionan en los ensayos clínicos, en la práctica clínica real el tratamiento con fármacos antiVEGF presenta como problemas principales la gran variabilidad de la respuesta observada durante la evolución de la enfermedad y el infratratamiento. Estos hechos han llevado a buscar biomarcadores sistémicos y de OCT que permitan predecir la evolución del EMD en cada paciente y ajustar el tratamiento de forma individualizada.

Objetivos: Analizar la respuesta al tratamiento con ranibizumab del EMD con la pauta PRN en la práctica clínica habitual del servicio de Oftalmología del HCUV y estudiar la relación entre el manejo sistémico de la DM, sus características de OCT y la evolución de los pacientes con esta patología con el fin de determinar qué factores pueden ayudar a predecir la respuesta.

Material y métodos: Se ha realizado un estudio transversal, observacional y retrospectivo a partir de la revisión de las historias clínicas de pacientes con EMD tratados con ranibizumab y pauta PRN durante el año 2017 y con al menos un año de seguimiento y sus correspondientes imágenes de OCT. El análisis de las variables se realizó mediante estadística descriptiva e inferencial.

Resultados: Tras el tratamiento, todos los pacientes se mantuvieron estables o mejoraron tanto desde el punto de vista anatómico como funcional. La ganancia media de letras de la mejor agudeza visual corregida (MAVC) fue de $5,77 \pm 6,41$ letras y el promedio de inyecciones en el año de seguimiento fue de $4,53 \pm 2,06$, un valor situado por debajo de las 7 inyecciones habitualmente recomendadas. En cuanto a los resultados anatómicos se observó una reducción del espesor macular central medio de $110,77 \pm 93,95 \mu\text{m}$ y con respecto al volumen macular también se observó un efecto beneficioso. Se partió de un volumen inicial de $9,71 \pm 1,65 \text{ mm}^3$ y se obtuvo un volumen final de $8,43 \pm 1,17 \text{ mm}^3$. No se encontró una correlación positiva entre factores sistémicos y la evolución del EMD y tampoco se detectaron datos relevantes con respecto a la seguridad del fármaco. Merece la pena resaltar que los valores mayores de CMT y de volumen del EMD inicial se relacionaron con una mejor evolución anatómica ($p < 0.05$).

Conclusiones: El tratamiento con ranibizumab con pauta PRN es efectivo para el mantenimiento y mejoría de la función visual en el EMD. Los pacientes con un mayor volumen macular inicial y mayor CMT presentan una mejor evolución anatómica tras el tratamiento. Deben valorarse alternativas para mejorar el tratamiento y seguimiento de los pacientes con EMD, ya que el número de inyecciones y de consultas de seguimiento es inferior al recomendado.

ABSTRACT

Introduction: Diabetic macular edema (DME) is the most common cause of severe visual dysfunction in patients with diabetic retinopathy, affecting nearly 7% of diabetic patients. It is defined by retinal thickening clinically visible in the macular centre or within a maximum distance of one papilla diameter from this, with or without hard exudates. Its current treatment is based on first level evidence, including systemic control of diabetes mellitus and intravitreal therapy using antiangiogenic drugs and corticosteroids. Nowadays, laser therapy is mainly used for focal edema without central involvement. Most used treatment patterns are PRN (Pro re nata) and TER (Treat and extend); both strategies try to reduce health care overload and high costs. Although both are successful in clinical trials, antiVEGF treatments in real life have two main problems: variability in response throughout the disease evolution and undertreatment. Because of that, we are looking for systemic and OCT biomarkers in order to predict DME evolution and adjust treatment individually.

Objectives: To study the safety and efficacy of PRN ranibizumab in patients with naive DME in clinical practice in the Ophthalmology department of the HCUV and to study the relationship between diabetes's systemic management, OCT biomarkers and patient's evolution, in order to establish factors that may predict the response to treatment.

Material and methods: Retrospective transversal study from patient records from patients under treatment with ranibizumab and PRN pattern in 2017 and their OCT images. Data were studied using descriptive and inferential analysis systems.

Results: After treatment, all patients were stable or achieved better anatomical and functional outcomes. The mean number of letters gained of best corrected visual acuity (BCVA) was $5,77 \pm 6,41$ letters. The average number of injections was $4,53 \pm 2,06$ (under 7 recommended injections on the first year of treatment). There was a CMT decrease of $110,77 \pm 93,95 \mu\text{m}$. Macular volume had a beneficial evolution too: Basal macular volume was $9,71 \pm 1,65\text{mm}^3$ and final macular volume was $8,43 \pm 1,17\text{mm}^3$. There was no relationship between systemic factors and DME evolution. No safety issues were found. Higher values of initial CMT and DME volume were related to better anatomical evolution after treatment ($p < 0,05$).

Conclusions: Ranibizumab treatment with PRN pattern is effective for maintenance and improvement of visual function in DME. Patients with higher initial macular volume and higher CMT had better anatomical evolution after treatment. Alternatives for treatment and follow-up should be considered as injections and visits are below recommended values.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. CONCEPTO Y PATOGENIA DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO

El edema macular diabético (EMD) es la causa más frecuente de discapacidad visual severa en pacientes con retinopatía diabética y supone la causa de tres cuartas partes de la pérdida visual en los pacientes diabéticos¹. Según el ETDRS² (estudio de tratamiento temprano de la retinopatía diabética), el edema macular se define como un engrosamiento de la retina en el área macular, clínicamente visible y que puede ir o no acompañado de exudados duros.

El desarrollo de edema macular no se limita a los pacientes diabéticos, sino que representa una respuesta común a un conjunto de problemas que aparecen en las enfermedades retinianas. La tendencia del edema a desarrollarse en la zona macular se debe a una mayor susceptibilidad de esta zona a la isquemia y al estrés oxidativo, y a sus características histológicas (como una menor adhesión intercelular y la ausencia de células de Müller en la fovea).

La patogenia del EMD es compleja y se debe a múltiples factores, originándose principalmente por la disrupción de la barrera hematorretiniana, lo que lleva a la acumulación de fluido y macromoléculas en el espacio intercelular. La apoptosis de pericitos y células endoteliales, el engrosamiento de la membrana basal de los vasos y la oclusión de los capilares también contribuyen al daño endotelial y a la rotura de la barrera hematorretiniana interna.

La incidencia y prevalencia del EMD varían en función del tipo de diabetes, su tratamiento y su duración; aunque puede aparecer en cualquier estadio de retinopatía diabética, es más frecuente en fases avanzadas y en diabetes de larga duración. Su historia natural consiste en un progresivo engrosamiento retiniano hasta que el centro de la mácula se ve afectado, lo que provoca un deterioro de la agudeza visual. La desaparición espontánea del EMD es rara, y normalmente es secundaria a la mejora de los factores de riesgo sistémico: buen control glucémico, de los niveles de colesterol o de la hipertensión. Si no se trata, el 29% de los ojos con EMD y afectación foveal presentan una pérdida visual moderada a los 3 años³.

1.2. EPIDEMIOLOGÍA

El EMD aparece aproximadamente en el 7% de los diabéticos. Los factores de riesgo relacionados (la mayor parte obtenidos en el estudio WESDR⁴ y el Estudio Prospectivo de Diabetes de Reino Unido⁵) son la duración de la diabetes, el grado de control metabólico, una hemoglobina glicosilada elevada, el grado de severidad de la retinopatía diabética, la hipertensión, un nivel socioeconómico bajo y la edad avanzada. Otros factores propuestos con menor nivel de evidencia son la dislipemia, la microalbuminuria, la proteinuria, el embarazo y los niveles plasmáticos de IL-6 elevados.

En la diabetes tipo 2, la prevalencia es de entre un 2 y un 8,2% a los 5 años del diagnóstico, mientras que es del 28% a los 20 años del diagnóstico. En el caso de la diabetes tipo 1, es del 0% a los 5 años del diagnóstico, y de un 29% a los 20 años. Se ha encontrado una mayor prevalencia en pacientes tratados con insulina, y también variaciones en función de la raza, siendo la afroamericana la de mayor prevalencia.

En cuanto a su incidencia, se relaciona con el aumento del número de microaneurismas en el fondo de ojo y con la duración de la enfermedad. En americanos caucásicos con diabetes de más de 10 años de evolución, la incidencia de EMCS es del 20,1% en diabetes tipo 1 y del 13,9% en diabetes tipo 2³.

1.3. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico del edema macular es clínico. Tradicionalmente, el gold standard para el diagnóstico del EMD se ha considerado la fotografía estereoscópica del fondo de ojo. En la práctica clínica habitual se utiliza la biomicroscopía de fondo de no contacto, que permite observar engrosamientos significativos. Sin embargo, en fases más tempranas puede no ser visible y sería necesaria la biomicroscopía con lente de contacto, que es más sensible³.

El desarrollo de avances tecnológicos en la toma de imágenes del polo posterior del ojo ha permitido conocer en mayor profundidad la patogenia del EMD, monitorizar la progresión de la enfermedad y valorar la respuesta al tratamiento. Hasta hace pocos años, la angiografía con fluoresceína y la retinografía se consideraban las técnicas de imagen más importantes para el manejo de la enfermedad, pero actualmente la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT) está considerada como la base de su manejo clínico, debiéndose realizar siempre una aproximación multimodal e integradora de las diversas técnicas disponibles. Nuevas tecnologías emergentes, como la OCT-angiografía o la autofluorescencia tienen un papel que todavía está por definir⁶.

1.3.1. Angiografía con fluoresceína

No es necesaria para el diagnóstico de EMD, pero proporciona información cualitativa sobre la fuga de los vasos, ayuda a identificar lesiones tratables y es esencial para determinar un aumento de la zona avascular foveal (ZAF), que se asocia a un peor pronóstico visual³.

1.3.2. OCT

La OCT es una modalidad de imagen no invasiva que proporciona imágenes de alta resolución y permite estimar las modificaciones intrarretinianas, detectar si existe afectación foveolar subclínica y medir el grosor retiniano con una alta reproducibilidad y precisión. Tanto el análisis cualitativo (basado en la morfología y el perfil de reflectividad) como el análisis cuantitativo (la medición del grosor) aportan información objetiva para la detección, seguimiento y respuesta al tratamiento del EMD⁷.

Con esta técnica, el EMD aparece como un engrosamiento retiniano con áreas de baja reflectividad intrarretiniana (sobre todo en capas externas de la retina) y la pérdida de la depresión foveal. La SD-OCT puede mostrar pequeños quistes (sobre todo en la retina interna) incluso cuando sólo hay un engrosamiento retiniano moderado. Los llamados exudados duros aparecen como manchas de alta reflectividad con áreas de reflectividad baja en su zona posterior, predominantemente en capas externas³.

También son frecuentes los espacios quísticos, pequeñas lagunas hiporeactivas redondeadas con elementos hiperreflectivos que unen las capas de la retina, y la afectación de retina externa, en la que aparecen áreas hiporeactivas de engrosamiento con límites mal definidos. Se pueden observar además pequeños puntos hiperreflectivos que se corresponden con depósitos lipídicos y

proteicos secundarios a la rotura de la barrera hematorretiniana⁸. En el 15% de los EMD aparece desprendimiento de retina seroso, en forma de una ligera elevación de la retina neurosensorial con un espacio no reflectivo entre esta y el epitelio pigmentario de la retina (llamado comúnmente fluido subretiniano o FSR), con el borde de la retina desprendida bien diferenciado³.

Por otro lado, la OCT es especialmente útil para analizar el estado de la interfase vitreoretiniana, permitiendo determinar con gran precisión el estado de la hialoides posterior. En algunos casos aparece engrosada e hiperreflectiva, y en otros puede aparecer una tracción vitreomacular: la hialoides posterior permanece parcialmente desprendida del polo posterior, pero permanece adherida a la papila y a la mácula (típica disposición en “alas de gaviota”). En otros muchos casos es visible un desprendimiento posterior del vítreo⁹.

Es posible calcular el grosor de la retina midiendo la distancia entre los límites hiperreflectivos de su superficie anterior y posterior; el límite anterior corresponde a la membrana limitante interna (MLI), visible por el contraste con el vítreo, y el posterior se corresponde con la banda hiperreflectiva que aparece justo sobre el EPR, que constituye la capa de fotorreceptores³. Los OCTs actuales permiten calcular de forma automática este valor.

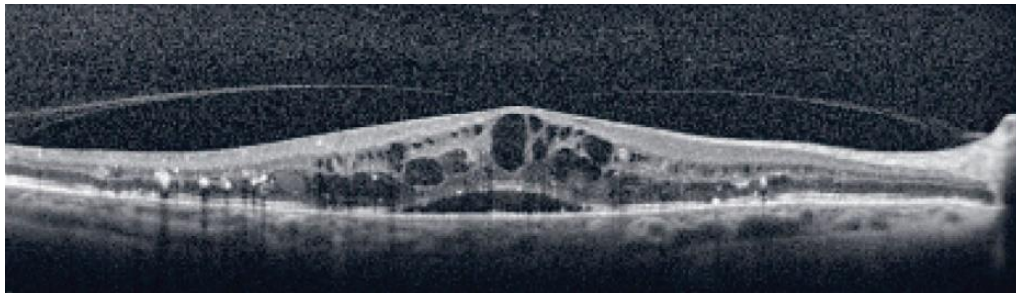


Figura 1. Engrosamiento retiniano severo con desprendimiento de retina seroso. Existen múltiples quistes intrarretinianos predominantes en capas externas. Aparecen exudados y puntos hiperreflectivos, así como desprendimiento perifoveal de la hialoides posterior. La línea de fotorreceptores aparece relativamente bien preservada³.

Dada la moderada correlación entre el engrosamiento macular y la agudeza visual, se han propuesto múltiples biomarcadores estructurales como predictores y evaluadores del pronóstico funcional del EMD: fluido subretiniano, puntos hiperreflectivos, integridad de la capa de elipsoides, desorganización de las capas retinianas internas (DRIL), anomalías en la interfaz vitreomacular... Sin embargo, todavía no está claro su papel en la práctica clínica¹⁰.

1.3.3. Angiografía-OCT

Esta nueva técnica utiliza la decorrelación entre diferentes imágenes de OCT para construir imágenes del flujo sanguíneo vascular retiniano, permitiendo identificar el tamaño y la regularidad de la ZAF y la desaparición de capilares. Sin embargo, en el momento actual presenta limitaciones importantes como su reducido tamaño de campo y la imposibilidad de detectar ni microaneurismas (ya que su flujo sanguíneo se encuentra enlentecido) ni fuga vascular³.

1.4. CLASIFICACIÓN DEL EMD

1.4.1. ETDRS

De forma clásica hasta la llegada de la OCT, tanto en investigación como en la práctica clínica, la clasificación del EMD que se había considerado más adecuada era la propuesta por el ETDRS^{2,11}:

- **Sin edema macular**
- **Edema macular:** Engrosamiento de la retina o exudados duros dentro de 1 diámetro papilar central en la mácula.
- **Edema macular clínicamente significativo** (al menos una de las siguientes características):
 - Engrosamiento de la retina en el centro de la mácula o a 500 μm de este (Fig. 2a).
 - Exudados duros en el centro de la mácula o a 500 μm de este, asociados a engrosamiento de la retina adyacente (no se consideran EMD los exudados duros que persisten tras la desaparición del engrosamiento retiniano), (Fig.2b).
 - Una o varias zonas de engrosamiento retiniano de un tamaño igual o mayor a 1 diámetro papilar, estando cualquier parte de este a menos de un diámetro papilar del centro de la mácula (Fig. 2c).

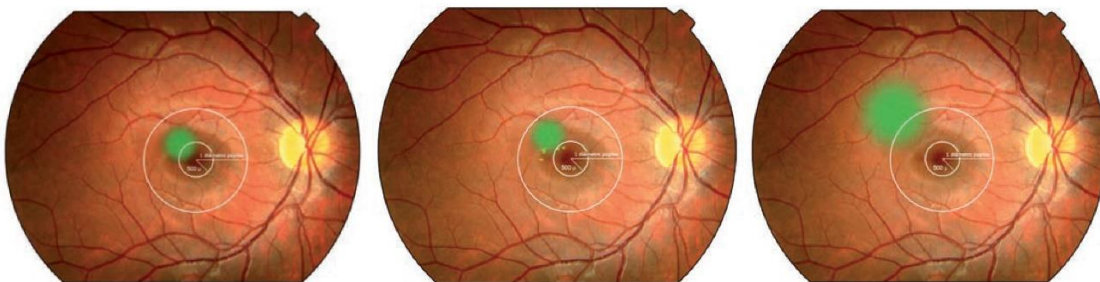


Figura 2. Clasificación del EMD de la ETDRS. Reproducido con el permiso de la SERV¹¹.

1.4.2. Clasificación angiográfica³

Aunque la angiofluoresceingrafía (AFG) ya no se realiza de forma sistemática, desde el estudio del ETDRS² se utiliza la siguiente clasificación en función del lugar y la extensión de la fuga vascular:

- **Edema macular focal:** Se caracteriza por áreas localizadas de engrosamiento, derivadas de la fuga de fluido por microaneurismas individuales o por grupos de ellos. Estas áreas suelen estar demarcadas por un anillo parcial o completo de exudados duros con apariencia circinada (Fig. 3a).
- **Edema macular difuso:** Deriva de capilares extensamente dañados, microaneurismas y arteriolas, y se caracteriza por un engrosamiento más extenso de la mácula secundario a una permeabilidad anormal generalizada de los capilares (Fig 3b).
- **Edema macular cistoide:** Se suele asociar al edema macular difuso y aparece como consecuencia de una rotura generalizada de la barrera hematorretiniana con acúmulo de fluido en un patrón petaloide.
- **Formas mixtas:** En la práctica clínica la distinción de las formas previamente mencionadas no es siempre clara; estos casos se denominan formas mixtas.

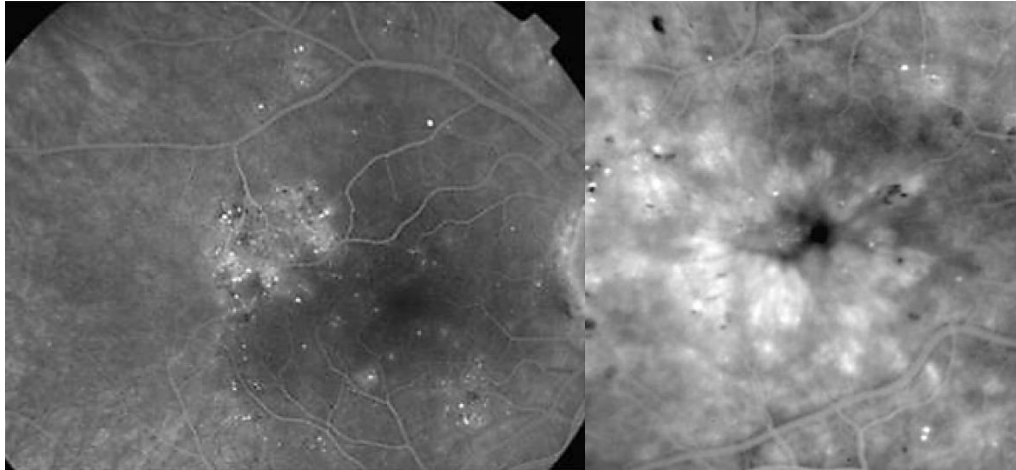


Figura 3. Clasificación del EMD mediante AFG. 3a: EMD focal con fuga vascular procedente de microaneurismas. 3b: EMD difuso con fuga vascular de forma difusa en fase tardía³.

1.4.3. Clasificación mediante OCT

Existen varias clasificaciones del EMD por OCT, aunque en la práctica clínica no existe consenso sobre su uso. Las más utilizadas son la de Panozzo¹² y la LET (Localización, extensión y tracción)¹³.

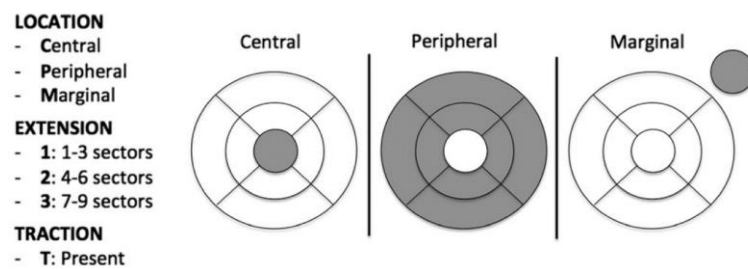


Figura 4. Diagrama que muestra la clasificación LET⁹.

1.5. TRATAMIENTO DEL EMD

1.5.1. Evolución del tratamiento del EMD

El primer tratamiento que demostró ser efectivo en el EMD fue la fotocoagulación macular con láser, que logró en el estudio del ETDRS² una reducción en el 50% de pérdida de agudeza visual, mayores tasas de resolución del edema y mejoría visual, constituyendo el tratamiento principal del EMD a partir de los años 80 y durante aproximadamente 25 años. Hace alrededor de una década se descubrió el importante papel del VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial) en la patogenia del EMD, y múltiples estudios demostraron la superioridad del tratamiento con el anti-VEGF ranibizumab (Lucentis) sobre el tratamiento con láser.

Los estudios RISE y RIDE¹⁹ establecieron la seguridad y eficacia de ranibizumab en el EMD, logrando una mejora visual de más de 15 letras en el 40% de los pacientes y una alta tasa de resolución del EMD y de mejoría de la retinopatía diabética, lo que permitió que fuera aprobada como tratamiento de primera línea para esta patología. El Protocolo I del DRCRnet¹⁵ demostró que es preferible demorar el tratamiento con láser, puesto que su aplicación temprana ofrecía resultados ligeramente más pobres que el uso inicial aislado de ranibizumab. Los estudios VIVID y VISTA¹⁹ demostraron también la superioridad de aflibercept (Eylea) sobre el tratamiento con láser macular para el EMD.

Otro de los anti-VEGF utilizados con este propósito, el bevacizumab (Avastin), se utiliza off label (fuera de ficha técnica) por su menor coste y porque se ha demostrado su eficacia clínica con nivel de evidencia I (a pesar de no estar aprobado por la FDA para este uso).

El tratamiento intravítreo con esteroides también ha demostrado ser efectivo. Este grupo de fármacos logra una vida media mayor que los anti-VEGF pero presenta como limitaciones la mayor progresión de cataratas y la elevación de la presión intraocular. Inicialmente se comenzó a usar el acetónido de triamcinolona, pero actualmente se utilizan dos implantes de corticoides de liberación lenta aprobados por la FDA y la EMA: un implante degradable de dexametasona (Ozurdex) y un implante no degradable de acetónido de fluocinolona (Iluvien).

El estudio MEAD¹⁷ aportó evidencia de alta calidad sobre la eficacia del tratamiento con Ozurdex como primera línea para el EMD. Cabe destacar la menor frecuencia de inyecciones necesaria en el tratamiento de Ozurdex respecto al tratamiento con anti-VEGF, siendo el intervalo entre inyecciones en el primer caso de 4,9 meses, mientras que en el segundo la periodicidad es mensual.

En general, el tratamiento con anti-VEGF es el utilizado como primera línea en la mayoría de los casos dada la asociación de los corticoides con la progresión de cataratas y el aumento de la presión intraocular. Sin embargo, los corticoides intravítreos han demostrado no inferioridad (estudio BEVORDEX¹⁸) y constituyen una excelente opción terapéutica, especialmente en pacientes pseudofáquicos o en aquellos en los que los anti-VEGF están contraindicados, como en aquellos que hayan sufrido ictus o infarto de miocardio recientes, presenten factores de riesgo cardiovascular graves, embarazo o se espere un difícil cumplimiento terapéutico.

Existen pocos estudios comparativos entre los diferentes tratamientos disponibles para el EMD, y no hay evidencia de calidad de que cualquiera de las opciones sea mejor que otra de forma significativa. La gran variedad de posibilidades de tratamiento y de combinaciones hace que su comparación sea virtualmente imposible, por lo que, aunque existen tratamientos efectivos para el EMD que son usados con frecuencia clínicamente, no hay consenso en cuanto su manejo y la elección de un tratamiento u otro depende de la respuesta del paciente, de la experiencia de su oftalmólogo, de motivos económicos y de la regulación regional¹⁹.

1.5.2. Tratamiento actual del EMD (ANEXO 5)

En el momento actual, el tratamiento basado en la evidencia del EMD incluye tanto el control sistémico de la diabetes mellitus (control de la hiperglucemia, dislipemia, hipertensión y función renal mediante antidiabéticos orales e insulino terapia)²⁰, como la terapia específica intravítrea. El tratamiento inicial de elección para el EMD con afectación central (y, por tanto, con riesgo de pérdida de visión), y que ha supuesto un gran avance en el control de esta patología, es la terapia intravítrea con inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), siendo los utilizados en este momento ranibizumab, aflibercept y bevacizumab. Otro de los fármacos usados con esta indicación es el implante de dexametasona, en especial en casos refractarios a los anti-VEGF²¹. La fotocoagulación con láser se ha visto superada por la terapia intravítrea, raramente se utiliza y se reserva típicamente para casos con EMD sin afectación central o para pacientes sin una respuesta adecuada a la terapia médica²².

1.5.3. Protocolos de tratamiento del EMD

La pauta de tratamiento varía en función del tratamiento elegido, pero de forma general se debe iniciar el tratamiento según esté indicado en su ficha técnica y se retrata según las siguientes pautas¹¹:

- **PRN (pro re nata):** Inicialmente se administran varias inyecciones intravítreas consecutivas con una periodicidad mensual hasta un número determinado en la ficha técnica del fármaco. Llegado este punto se consideran las siguientes situaciones:
 - **Mejoría:** Aumento en la visión de 5 letras y disminución del 10% del espesor retiniano respecto a la visita anterior.
 - **Empeoramiento:** Disminución de la agudeza visual en relación con el edema macular y con aumento del grosor central.
 - **Estabilidad:** Ausencia de cambios en la agudeza visual en las últimas 3 visitas.

En el caso de que haya estabilidad del edema se revisa al paciente con una periodicidad de entre 1 y 3 meses sin realizar inyección del medicamento, y cuando exista empeoramiento se retratará a demanda hasta alcanzar la estabilidad visual. En caso de que haya mejoría, únicamente se revisa al paciente.

- **TER (treat-and-extend regimen):** Consiste en extender los intervalos de tratamiento una vez estabilizado el edema de mes en mes hasta un intervalo máximo de tres meses entre inyección e inyección. Es decir, se trata en todas las visitas aunque se haya llegado a la estabilidad, por lo que se alarga el seguimiento y se logra reducir a largo plazo el número de inyecciones y de visitas.

Cuando la respuesta al tratamiento es insuficiente, el cambio de modalidad terapéutica (como sustituir un anti-VEGF por el implante de dexametasona) se puede considerar¹⁹.

El comienzo de tratamiento según el fármaco es el siguiente¹¹:

- **Ranibizumab:** Se realizan varias inyecciones intravítreas de forma mensual hasta alcanzar la agudeza visual máxima posible para cada paciente. En la actualidad, la pauta de mantenimiento más extendida en este tipo de tratamiento son la PRN y la TER (esta última tras haber sido demostrada su no inferioridad por los estudios RESTORE y RETAIN). En la pauta TER, una vez lograda la estabilidad de la agudeza visual, se extienden las inyecciones en periodos de 1 mes hasta un máximo de 12 semanas.
- **Aflibercept:** Actualmente se recomienda iniciar el tratamiento con 5 inyecciones mensuales, tras las que se inicia una pauta bimestral. Después se puede continuar con PRN o con TER.
- **Bevacizumab:** Se utiliza la misma pauta que con ranibizumab, aunque en los últimos años existe una tendencia a su uso con pauta TER. Su uso ha sido avalado por los estudios BOLT y el protocolo T.

- **Implante de dexametasona:** Tras una inyección de Ozurdex, puede considerarse su reinyección tras 3-6 meses si persiste la disminución de la agudeza visual y edema macular.
- **Implante de acetónido de fluocinolona:** Este fármaco se encuentra aprobado por la EMA para pacientes con deterioro visual por EMD crónico refractario al resto de fármacos. El estudio FAME demostró eficacia y ofrecía la posibilidad de reinyección a partir de los 12 meses, siendo los resultados mucho más favorables en los pacientes con EMD crónico de más de 3 años de evolución.

1.5.4. Problemática planteada por la variabilidad de la respuesta al tratamiento

Existen numerosos ensayos clínicos con ranibizumab que han puesto de manifiesto la importancia que tienen en el resultado funcional tanto el comienzo precoz del tratamiento como la rigurosidad del este hasta alcanzar la estabilidad de la visión, independientemente de que se use una pauta PRN o TER.

El tratamiento con una pauta PRN supone un alto consumo de recursos asistenciales, debido al gran número de revisiones de seguimiento necesarias para decidir la indicación de retratamiento de los pacientes y a los procedimientos de inyección. Esto hizo necesaria la generalización del uso de la pauta TER. Sin embargo, el elevado número de pacientes con esta patología, y con otras cuyo tratamiento fundamental es la terapia intravítrea, ha derivado en la búsqueda de parámetros en los que basar las decisiones terapéuticas.

En los últimos años se ha propuesto el uso de hallazgos de OCT en el EMD como biomarcadores que podrían influir en la elección de la pauta de tratamiento. Algunas características morfológicas como la presencia de fluido subretiniano (FSR), fluido intrarretiniano (FIR), desorganización de capas internas (DRIL) o alteraciones de la integridad de los segmentos internos y externos de los fotorreceptores (línea ISOS) se han propuesto como ejemplos de biomarcadores visibles en OCT. Se ha descubierto que algunos EMD con presencia de fluido submacular, sin puntos hiperreflectivos (HRF) y continuidad de la línea ISOS responden mejor a los implantes de dexametasona.

Por otro lado, algunos estudios han determinado que diferentes subtipos morfológicos de EMD (engrosamiento retiniano difuso, edema macular cistoide y desprendimiento seroso de retina) presentan diferentes niveles de citoquinas inflamatorias que podrían influir en la respuesta al tratamiento.

Los estudios MEAD y el protocolo I¹⁵ han demostrado empeoramientos del EMD a largo plazo en ausencia de tratamiento. Por ello, se comienza a recomendar un régimen de tratamiento individualizado en el que estos biomarcadores de OCT resultan útiles para identificar la pauta PRN necesaria para cada paciente²⁷.

1.6. JUSTIFICACIÓN

El edema macular diabético (EMD) es la principal causa de discapacidad visual severa en pacientes con retinopatía diabética. Actualmente su prevalencia se estima en un 7,5%-15,7% de los más de 380 millones de pacientes con diabetes mellitus en el mundo. Dado que esta patología

afecta a la función de la mácula, provoca pérdida de la función visual central y repercute de manera significativa en actividades de la vida diaria como la lectura o la conducción.

El tratamiento del EMD cambió de la fotocoagulación con láser a la terapia intravítrea (anti-VEGF) hace ya casi una década. Múltiples ensayos clínicos randomizados han establecido el papel de los fármacos anti-VEGF y los corticoides en el tratamiento del EMD con afectación central y pérdida de agudeza visual. Los fármacos actualmente aprobados para el tratamiento del EMD son ranibizumab, aflibercept, el implante de dexametasona y el implante de fluocinolona.

Casi todos los estudios iniciales recomendaron el uso de una fase de carga con inyecciones intravítreas de anti-VEGF, seguida de un protocolo PRN basado en la estabilidad o mejoría de la visión y de características visibles mediante OCT. Esta estrategia es útil para reducir el número de inyecciones en los pacientes, pero no permite reducir el gran número de visitas durante largos periodos de tiempo, lo que contribuye a las pérdidas de seguimiento de muchos pacientes. La pauta PRN es una pauta reactiva, por lo que va detrás de la enfermedad. Para mejorar los resultados funcionales y además reducir el número de visitas a la consulta se ideó el protocolo TER (Treat and extend), cuyo uso ya se había generalizado en la DMAE. Esta pauta aborda el tratamiento de una manera proactiva, anticipándose a la enfermedad.

La mayor parte de los ensayos clínicos se han realizado en poblaciones cuidadosamente seleccionadas, con rígidos criterios de inclusión y exclusión, con el objetivo de evitar sesgos y factores confusores. Sin embargo, estas poblaciones no se corresponden con la población real diana del tratamiento, lo que supone un problema a la hora de elaborar guías de práctica clínica para la práctica clínica real. Esto ha hecho necesaria la realización de estudios observacionales de “vida real” (real-life o real-world) para conocer las limitaciones de los regímenes de tratamiento y poder adaptarlos a las condiciones de la práctica clínica. Estos estudios han proporcionado de forma generalizada como resultado un infratratamiento, con una gran heterogeneidad entre centros en cuanto al número de inyecciones por paciente y sus correspondientes resultados funcionales.

La utilidad clínica de este trabajo radica en la necesidad de conocer con mayor detalle el papel de los factores pronósticos implicados en la evolución del EMD y así poder contribuir a individualizar y mejorar el seguimiento y tratamiento de esta patología de acuerdo con las necesidades asistenciales presentes en los servicios de salud.

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1. HIPÓTESIS

La falta de adherencia a los protocolos de tratamiento y a la evidencia clínica de primer nivel con ranibizumab explica los peores resultados de agudeza visual obtenidos en la práctica asistencial frente a los ensayos clínicos. La identificación de los factores predictores de respuesta tanto a nivel local en las pruebas de imagen como a nivel sistémico ayudaría a individualizar la terapia y mejorar los resultados.

2.2. OBJETIVOS

2.2.1. Objetivo principal

Analizar la pauta de tratamiento con ranibizumab del EMD seguida en la práctica clínica del servicio de Oftalmología del HCUV y la relación existente entre diferentes variables, relativas tanto al manejo sistémico de la DM como a características de OCT, y la evolución (anatómica y funcional) de estos pacientes.

2.2.2. Objetivos secundarios

1. Conocer las características generales de la población de estudio en cuanto a datos epidemiológicos y de control metabólico, así como la pauta de manejo habitualmente utilizada con ranibizumab en los pacientes con EMD.
2. Identificar las características estructurales del milímetro central de la mácula mediante SD-OCT en pacientes con EMD sometidos a tratamiento con ranibizumab intravítreo al inicio y al final del periodo de tratamiento.
3. Correlacionar de forma individualizada los marcadores de OCT con la respuesta al tratamiento.
4. Valorar la influencia del grado de control metabólico en la respuesta a la terapia y su relación con los cambios anatómicos observados por OCT.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. MATERIAL

3.1.1. Diseño del estudio

Estudio retrospectivo, observacional, transversal y unicéntrico en pacientes con edema macular diabético naive tratados con ranibizumab durante el año 2017 realizado en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid (HCUV).

No se procedió a la recopilación de datos hasta la aprobación del presente estudio por el Comité de ética de la investigación con medicamentos del área de salud Valladolid este. Se mantuvo en todo momento la confidencialidad de los datos de los pacientes del estudio conforme al Real Decreto 1090/2015 de 4 de diciembre y la Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales.

Dicho proyecto fue aprobado por los comités dedicados a tales efectos tanto del HCUV como del IOBA.

3.1.2. Selección de los pacientes

Participaron en el estudio pacientes que cumplieron los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Presentación desde Enero hasta Diciembre de 2017 de edema macular diabético naive (de nueva aparición) como complicación de la diabetes.
- Tratamiento mínimo de 3 inyecciones con ranibizumab con pauta PRN.
- Periodo de seguimiento del paciente superior a 12 meses.

Los criterios de exclusión fueron:

- Falta de cumplimiento de algún criterio de inclusión.
- Imposibilidad de registrar variables requeridas para el estudio.

3.1.3. Evaluación oftalmológica

Los pacientes fueron valorados en el servicio de Oftalmología del HCUV y se les realizaron las siguientes exploraciones oftalmológicas:

- **Anamnesis oftalmológica detallada:** Se interrogó sobre factores de riesgo cardiovascular y sobre características generales de su enfermedad.
- **Mejor agudeza visual corregida (MAVC):** Fue medida en escala decimal y transformada en letras ETDRS y LogMar según escalas de conversión. Se midió con el mismo optotipo, en la misma sala de exploración y bajo condiciones de iluminación similares.
- **Examen biomicroscópico y de fondo de ojo:** Se exploró mediante oftalmoscopia indirecta bajo máxima dilatación pupilar con lámpara de hendidura. La visualización de fondo de ojo se realizó mediante lente de +90D bajo máxima dilatación pupilar previa instilación de tropicamida en colirio.

- **Exploración de polo posterior mediante OCT:** Todas las imágenes se obtuvieron mediante un tomógrafo DRI OCT Triton de la compañía TOPCON. Se obtuvieron datos cualitativos y cuantitativos iniciales y finales de cada paciente.

3.2. MÉTODO

3.2.1. Recogida de datos clínicos

La recogida de datos se realizó valorando las historias clínicas de los pacientes seleccionados y sus imágenes de OCT almacenadas en el HCUV. Las variables estudiadas fueron las siguientes:

- **Datos epidemiológicos:**
 - o Edad
 - o Sexo
- **Datos clínicos sistémicos:**
 - o Tipo de DM
 - o Tipo de tratamiento de DM
 - o Tiempo de evolución de DM
 - o Tiempo de evolución del EMD
 - o Último valor de HbA1c
 - o Hábito tabáquico
 - o Dislipemia
 - o Hipertensión arterial
 - o Número de inyecciones de anti-VEGF
 - o Pauta de tratamiento con anti-VEGF
- **Exploración oftalmológica:**
 - o MAVC inicial
 - o MAVC final
 - o Grado de severidad de la retinopatía diabética:
 - No proliferativa leve, moderada o severa, o proliferativa.
- **Exploración mediante OCT:**
 - o Tipo de EMD: Focal o difuso.
 - o Grosor macular central (CMT) inicial
 - o CMT final
 - o Volumen inicial del EMD
 - o Presencia de quistes al inicio en el EMD
 - o Altura inicial de quistes
 - o Estado inicial de la línea ISOS: Preservada o alterada.
 - o Estado inicial de la membrana limitante externa (MLE): Preservada o alterada.
 - o Presencia inicial de desprendimiento de neuroepitelio (DNE)
 - o Estado inicial de la interfase vítreoretiniana: Presencia o ausencia de tracción vítreomacular.
 - o Presencia inicial de puntos hiperreflectivos

3.2.2. Análisis estadístico

Se elaboró una base de datos con el programa estadístico IBM SPSS Statistics 24 (SPSS Inc, Chicago, Illinois, USA) con los datos previos y se realizó un procesamiento de estos que puede englobarse en 3 fases:

- **Obtención de nuevas variables:** Se calcularon nuevas variables de interés a partir de las obtenidas de los pacientes:
 - Éxito funcional
 - Empeoramiento: Pérdida mayor de 5 letras de MAVC tras el tratamiento.
 - Estabilidad: Diferencia de ± 5 letras de MAVC tras el tratamiento.
 - Mejoría: Ganancia mayor de 5 letras de MAVC tras el tratamiento.
 - Éxito anatómico
 - Empeoramiento: Aumento mayor de $50\mu\text{m}$ de CMT tras el tratamiento.
 - Estabilidad: Diferencia de $\pm 50\mu\text{m}$ de CMT tras el tratamiento.
 - Mejoría: Disminución mayor de $50\mu\text{m}$ de CMT tras el tratamiento.
 - Éxito total: Se consideró éxito total en el caso de los pacientes que presentaron tanto éxito funcional como anatómico.
- **Análisis descriptivo de las variables:** Se calcularon las medidas de localización y de dispersión más adecuadas para cada variable, así como su representación gráfica en función de su naturaleza (cualitativa o cuantitativa).
- **Análisis estadístico inferencial de las variables:** Se comparó si había diferencias estadísticamente significativas en cuanto al éxito funcional, anatómico o total entre los pacientes según la presencia o ausencia de cada factor de riesgo propuesto, tanto sistémico como de OCT. Para ello se realizaron un total de 42 comparaciones, utilizando el test estadístico más adecuado según la naturaleza de las variables:
 - Test Chi-Cuadrado: En el caso de que ambas variables fueran cualitativas y en ninguna de las casillas hubiera un recuento menor que 5.
 - Test de Fisher: En el caso de que ambas variables fueran cualitativas y en alguna de las casillas hubiera un recuento menor que 5.
 - Test T de Student: En el caso de que una de las variables fuera cualitativa y la otra cuantitativa, y que la distribución de los valores cumpliera la normalidad.
 - Test U de Mann Whitney: En el caso de que una de las variables fuera cualitativa y la otra cuantitativa, y que la distribución de los valores no cumpliera la normalidad.

4. RESULTADOS

4.1. DESCRIPCIÓN DE LOS DATOS OBTENIDOS

4.1.1. Datos generales

Se estudiaron un total de 30 pacientes diabéticos con EMD que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión previamente descritos. La edad mínima de los pacientes fue de 19 años y la máxima de 79, siendo la edad media de $59,13 \pm 17,67$. El 53,3% fueron varones y el 46,7% fueron mujeres (Figura 5). En cuanto al tipo de diabetes prevaleció la de tipo 2; el 20% se trataba de pacientes con DM tipo 1 y el 80% tipo 2 (Figura 6).

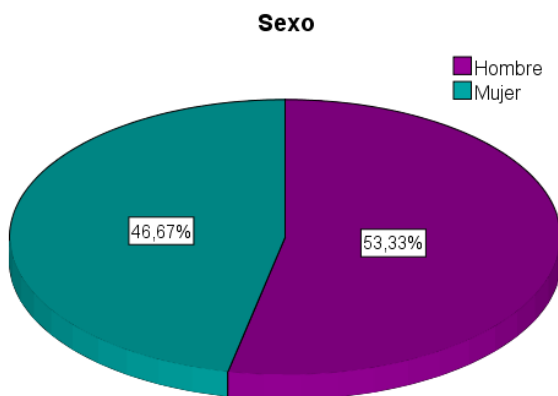


Figura 5. Distribución de los pacientes según su sexo.

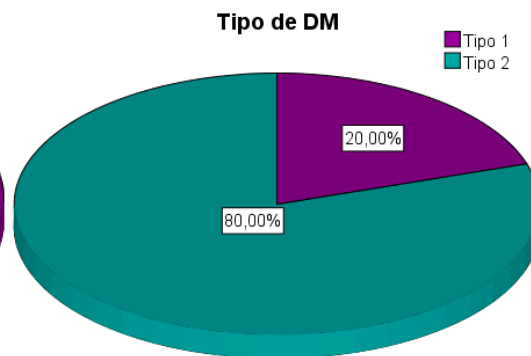


Figura 6. Distribución de los pacientes según su tipo de DM.

El 60% de estos EMD aparecieron en pacientes con RDNP leve, el 20% en RDNP moderada, el 16,67% en RDNP severa y el 3,33% en RDP (Figura 7).

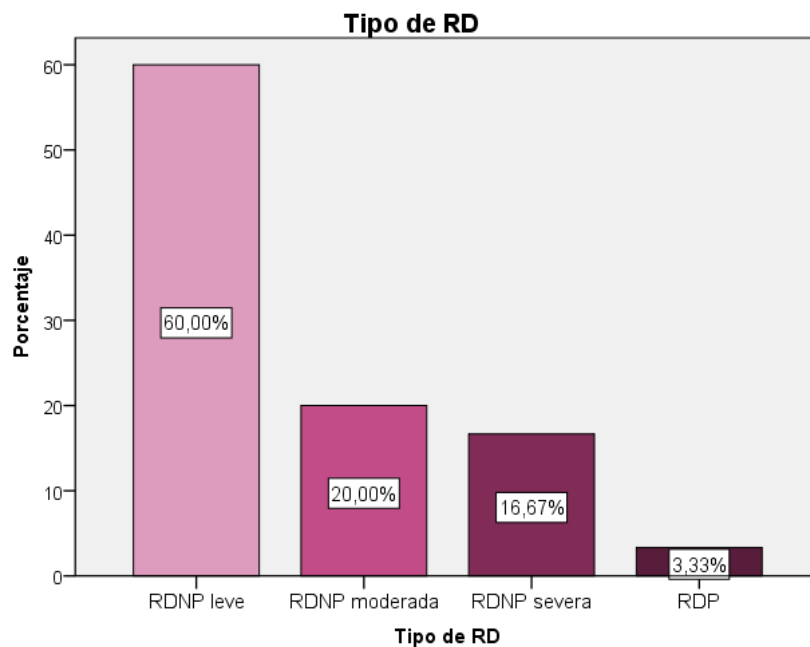


Figura 7. Distribución de los pacientes según su tipo de RD.

4.1.2. Factores de riesgo sistémicos

El valor medio de HbA1c fue de $8,16 \pm 1,39$, con un valor mínimo de 5,9, un máximo de 11,5 y una distribución normal de los valores (Figura 8). El 44% de los pacientes presentaron un valor menor de 8 y el 56% un valor mayor o igual a 8 (Figura 9).

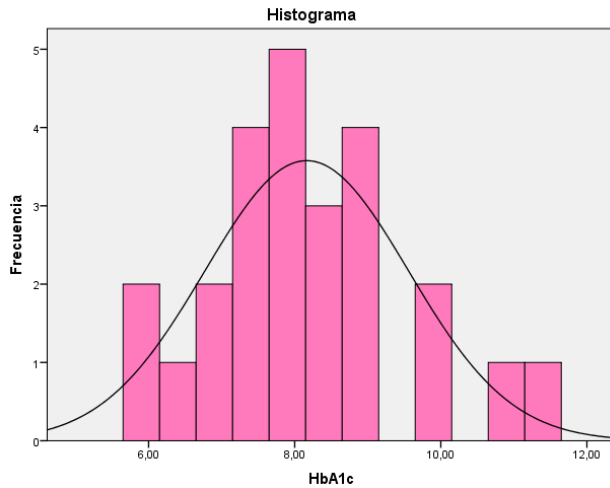


Figura 8. Histograma de valores obtenidos de HbA1c.

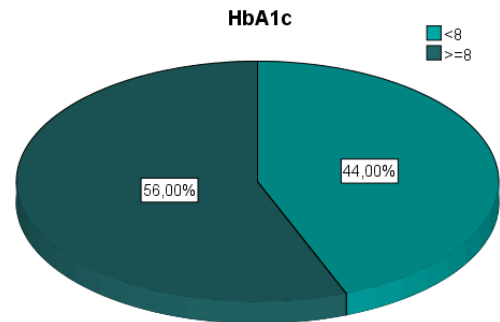


Figura 9. Frecuencia de valores de HbA1c categorizada.

El 43,33% de los pacientes presentaba dislipemia, el 46,67% HTA y el 46,67% eran fumadores (Figuras 10, 11 y 12).

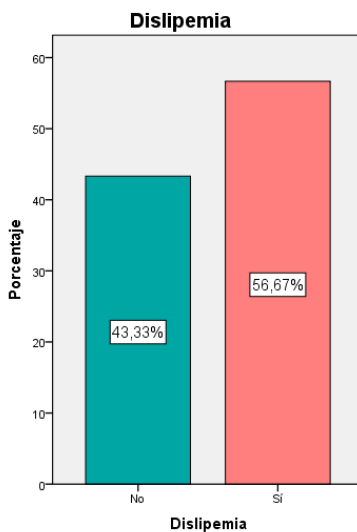


Figura 10. Frecuencia de dislipemia.

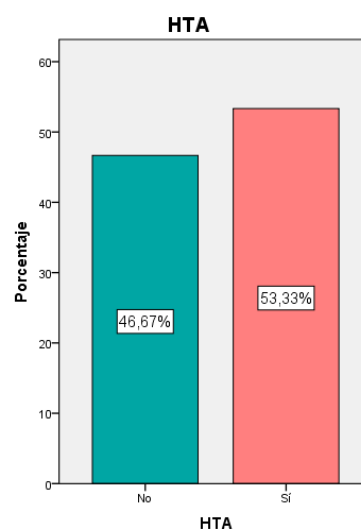


Figura 11. Frecuencia de HTA.

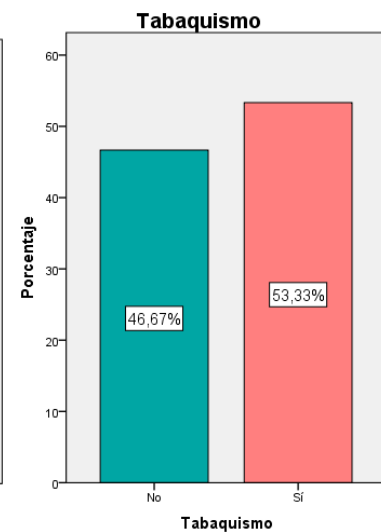


Figura 12. Frecuencia de Tabaquismo.

4.1.3. Características de OCT

Los resultados obtenidos mediante OCT fueron los que pueden observarse en las siguientes gráficas:

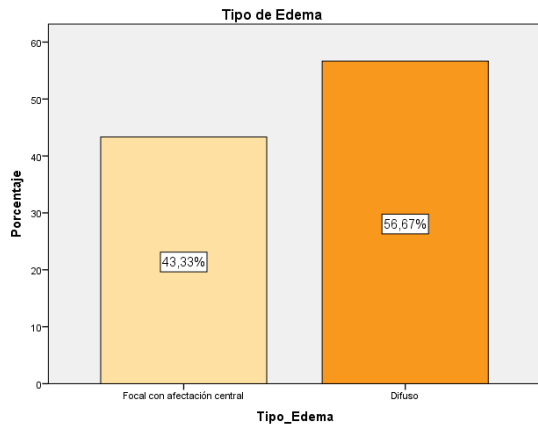


Figura 13. Frecuencia del tipo de edema macular.

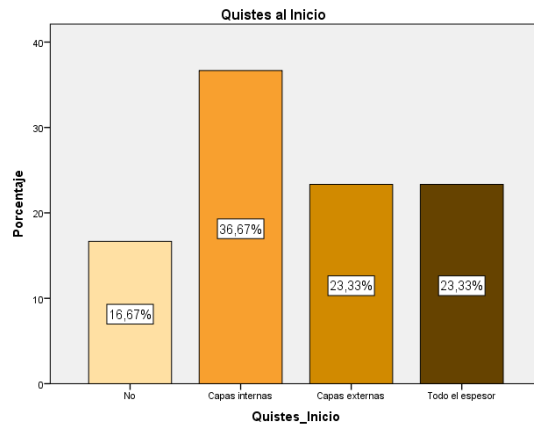


Figura 14. Frecuencia del tipo de quistes iniciales.

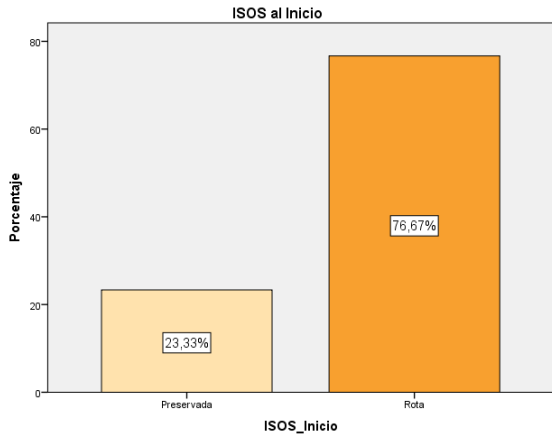


Figura 15. Frecuencia alteración inicial de ISOS.

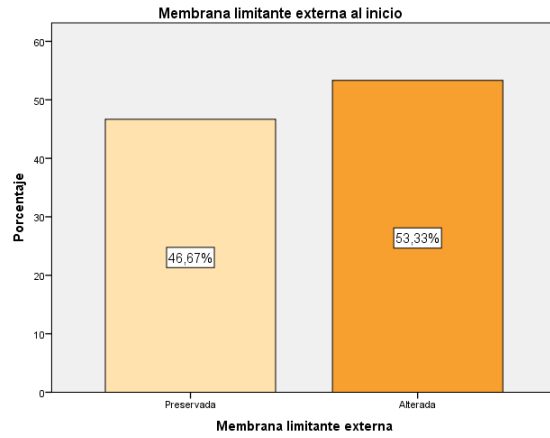


Figura 16. Frecuencia de alteración inicial de MLE.

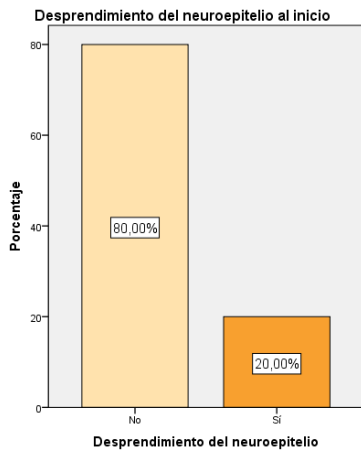


Figura 17. Frecuencia de DNE al inicio.

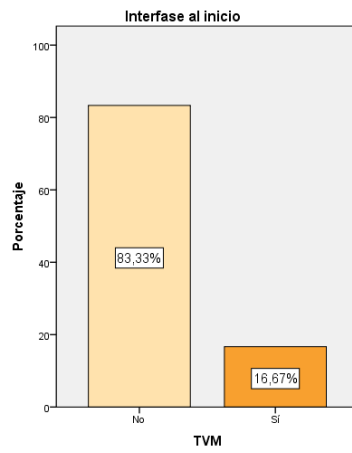


Figura 18. Frecuencia de TVM al inicio.

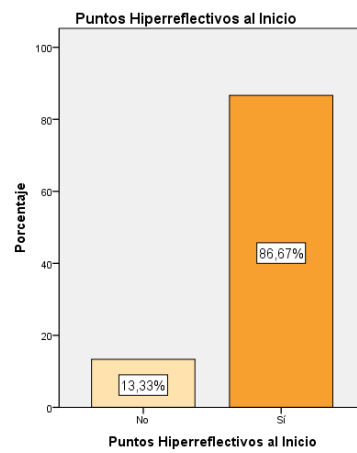


Figura 19. Frecuencia de puntos hiperreflectivos al inicio.

4.1.4. MAVC y evolución funcional

La MAVC inicial media fue de $67,83 \pm 11,76$, con un mínimo de 35 letras y un máximo de 80 letras, no siendo normal la distribución de los valores (Figura 20). En el caso de la MAVC final, la media fue de $73,6 \pm 11,18$, con un valor mínimo de 35 letras y un máximo de 85 letras, sin seguir los valores una distribución normal (Figura 21).

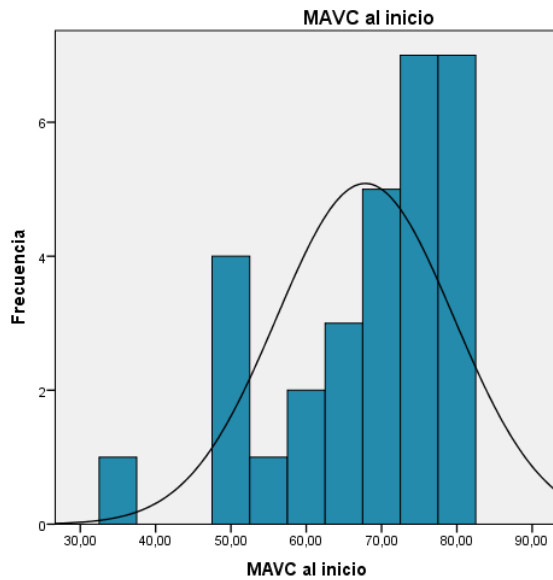


Figura 20. Histograma de MAVC inicial.

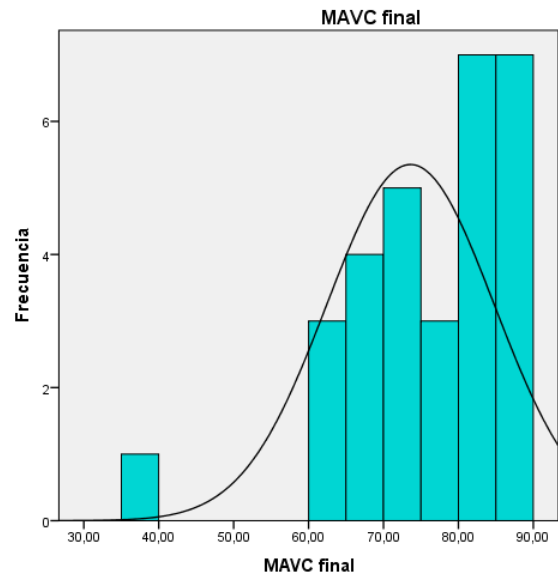


Figura 21. Histograma de MAVC final.

Al realizar el cálculo de la diferencia entre MAVC inicial y final, se obtuvo como resultado una ganancia media de $5,77 \pm 6,41$ letras. En este caso los valores sí siguieron una distribución normal. El valor mínimo fue de -5 y el máximo de 20. Únicamente se obtuvo un resultado negativo en dos pacientes (Figura 22). Ninguno de los pacientes tuvo una evolución funcional negativa tras el tratamiento. El 56,67% logró mantenerse estable, y 43,33% consiguió una mejoría (Figura 23).

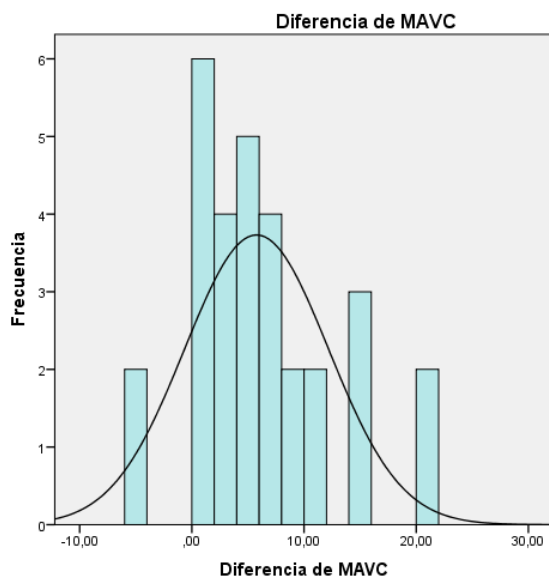


Figura 22. Histograma de diferencia de MAVC.

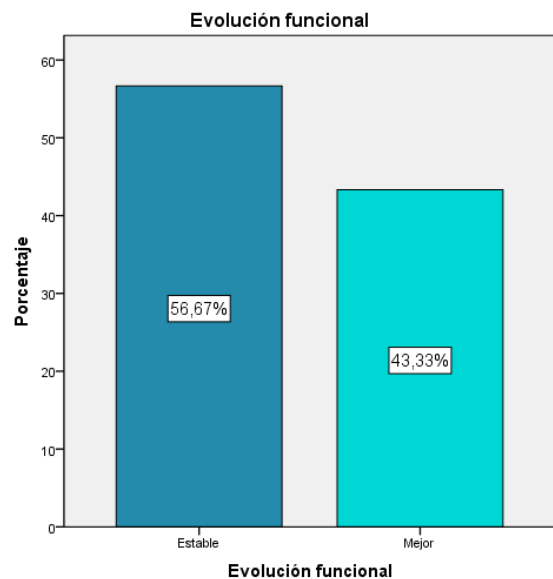


Figura 23. Distribución de evolución funcional.

4.1.5. CMT y evolución anatómica

La CMT inicial media fue de $407,33 \pm 84,45$, con un mínimo de $299 \mu\text{m}$ y un máximo de $666 \mu\text{m}$, no siendo normal la distribución de los valores (Figura 24). En el caso de la CMT final, la media fue de $296,57 \pm 43,89$, con un valor mínimo de $231 \mu\text{m}$ y un máximo de $437 \mu\text{m}$, siguiendo los valores una distribución normal (Figura 25).

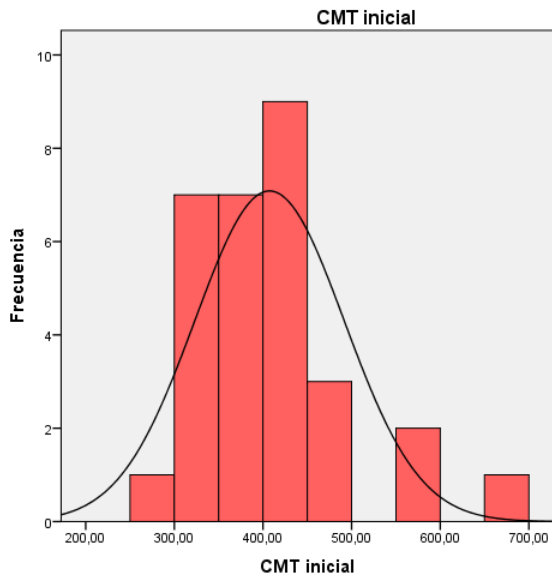


Figura 24. Histograma de CMT inicial.

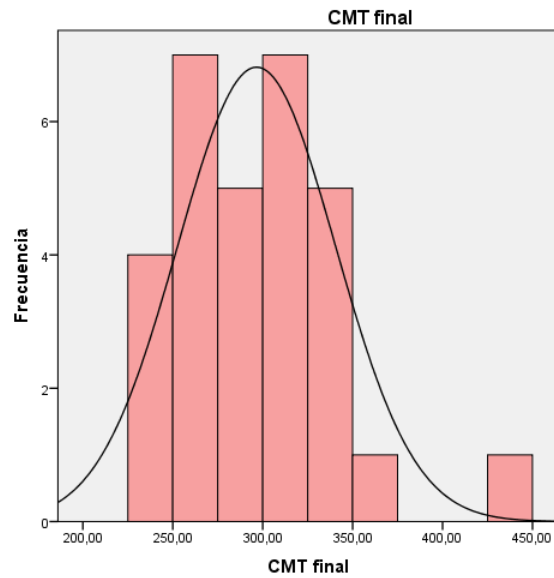


Figura 25. Histograma de CMT final.

Al realizar el cálculo de la diferencia entre CMT inicial y final, se obtuvo como resultado una reducción media de $110,77 \pm 93,95 \mu\text{m}$, sin seguir los valores una distribución normal. El valor mínimo fue de -36 y el máximo de 420 . Únicamente se obtuvo un resultado negativo en dos pacientes (Figura 26). Ninguno de los pacientes resultó tener una evolución anatómica negativa tras el tratamiento. El 26,67% logró mantenerse estable, y 73,33% consiguió una mejoría (Figura 27).

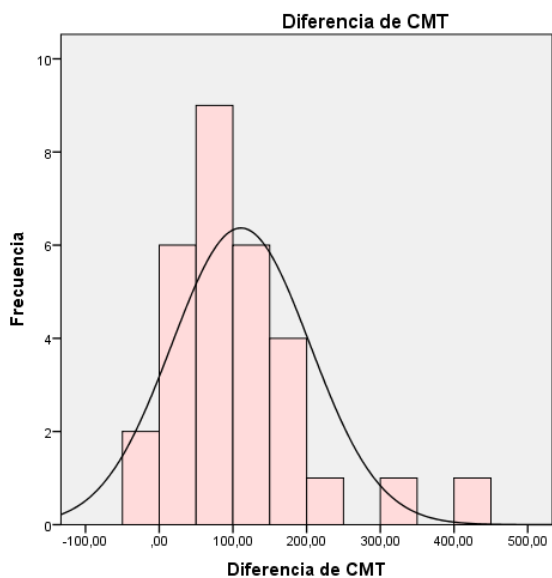


Figura 26. Histograma de diferencia de CMT.

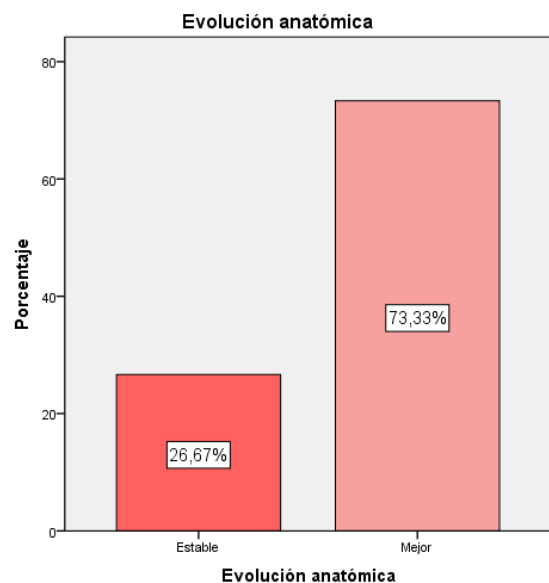


Figura 27. Distribución de evolución anatómica.

4.1.6. Volumen macular

El valor inicial fue de $9,71 \pm 1,65$ (Figura 28) y el final de $8,43 \pm 1,17$ (Figura 29). La diferencia media de volumen fue de una reducción de $1,28 \pm 1,07$ (Figura 30).

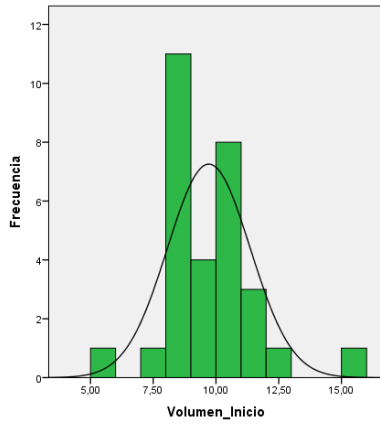


Figura 28. Histograma del volumen inicial

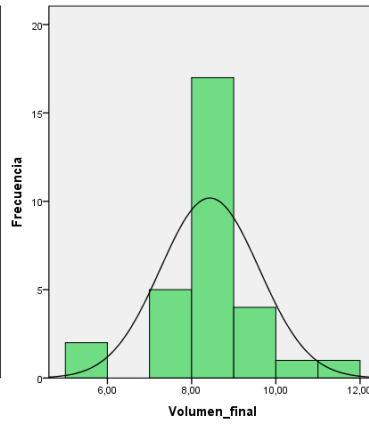


Figura 29. Histograma del volumen final

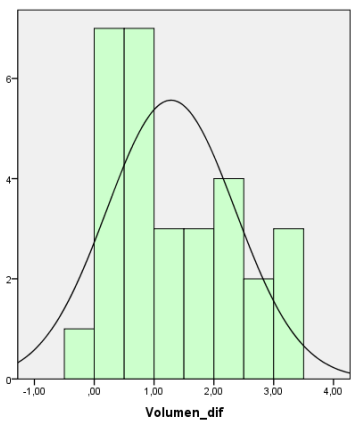


Figura 30. Histograma de la diferencia de volumen

4.1.7. Éxito total

Hubo un éxito total en un 36,67% de los pacientes (Figura 31).

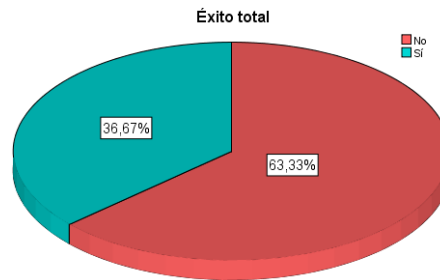


Figura 31. Frecuencia de éxito total.

4.1.8. Seguimiento de los pacientes

El número medio de inyecciones durante el primer año de tratamiento fue de $4,53 \pm 2,06$, con un valor mínimo de 3 inyecciones y un máximo de 10 (Figura 32). El número mínimo de visitas de seguimiento durante el primer año fue de 6 y el máximo de 9, con una media de $7,67 \pm 0,88$ (Figura 33).

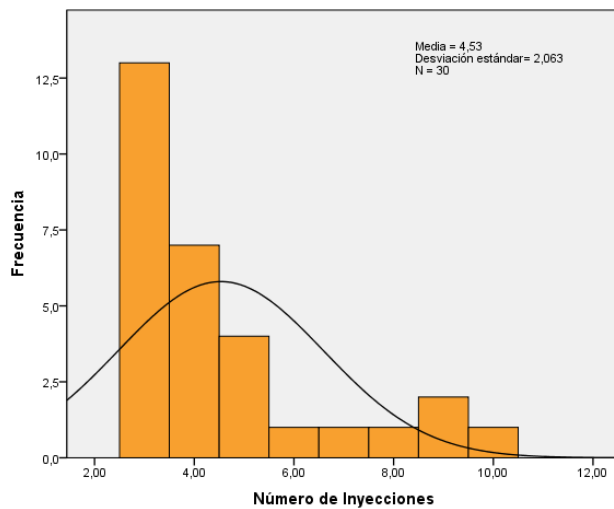


Figura 32. Histograma del número de inyecciones.

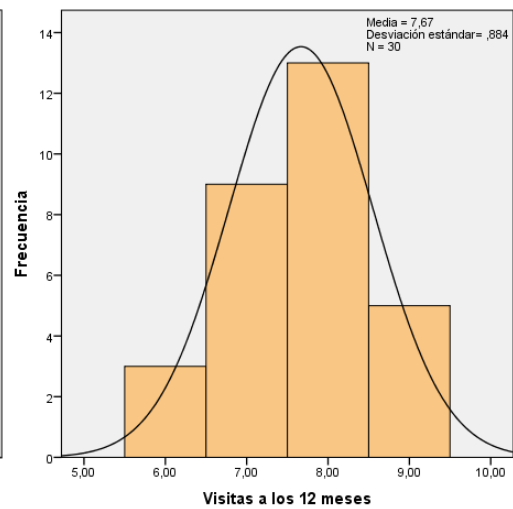


Figura 33. Histograma del número de visitas a consulta a los 12 meses.

4.2. ESTADÍSTICA INFERENCIAL

4.2.1. Papel de los factores de riesgo sistémicos

4.2.1.1. HbA1c

- Relación con la evolución funcional: No existen diferencias estadísticamente significativas entre valores de HbA1c mayores o menores de 8 en cuanto a la evolución funcional del EMD. Test Chi-Cuadrado con $p=0,3$.
- Relación con la evolución anatómica: No existen diferencias estadísticamente significativas entre valores de HbA1c mayores o menores de 8 en cuanto a la evolución anatómica del EMD. Test de Fisher con $p=0,34$.
- Relación con el éxito total: No existen diferencias estadísticamente significativas entre valores de HbA1c mayores o menores de 8 en cuanto al éxito total del tratamiento del EMD. Test de Fisher con $p=0,43$.

4.2.1.2. Dislipemia

- Relación con la evolución funcional: No existen diferencias estadísticamente significativas entre la existencia o no de dislipemia en cuanto a la evolución funcional del EMD. Test Chi-Cuadrado con $p=0,22$.
- Relación con la evolución anatómica: No existen diferencias estadísticamente significativas entre la existencia o no de dislipemia en cuanto a la evolución anatómica del EMD. Test de Fisher con $p=0,41$.
- Relación con el éxito total: No existen diferencias estadísticamente significativas entre la existencia o no de dislipemia en cuanto al éxito total del tratamiento del EMD. Test de Fisher con $p=0,71$.

4.2.1.3. Hipertensión arterial

- Relación con la evolución funcional: No existen diferencias estadísticamente significativas entre la existencia o no de hipertensión arterial en cuanto a la evolución funcional del EMD. Test Chi-Cuadrado con $p=0,13$.
- Relación con la evolución anatómica: No existen diferencias estadísticamente significativas entre la existencia o no de hipertensión arterial en cuanto a la evolución anatómica del EMD. Test de Fisher con $p=0,23$.
- Relación con el éxito total: No existen diferencias estadísticamente significativas entre la existencia o no de hipertensión arterial en cuanto al éxito total del tratamiento del EMD. Test de Chi-Cuadrado con $p=0,39$.

4.2.1.4. Tabaquismo

- Relación con la evolución funcional: No existen diferencias estadísticamente significativas entre la presencia o no de hábito tabáquico en cuanto a la evolución funcional del EMD. Test Chi-Cuadrado con $p=0,43$.
- Relación con la evolución anatómica: No existen diferencias estadísticamente significativas entre la presencia o no de hábito tabáquico en cuanto a la evolución anatómica del EMD. Test de Fisher con $p=0,69$.

- Relación con el éxito total: No existen diferencias estadísticamente significativas entre la presencia o no de hábito tabáquico en cuanto al éxito total del tratamiento del EMD. Test Chi-Cuadrado con $p=0,92$.

4.2.1.5. MAVC al inicio

- Relación con la evolución funcional: No hay una distribución normal de los valores en cada grupo. No existen diferencias estadísticamente significativas entre la MAVC inicial en cuanto a la evolución funcional del EMD. Test U de Mann Whitney con $p=0,37$.
- Relación con la evolución anatómica: No hay una distribución normal de los valores en cada grupo. No existen diferencias estadísticamente significativas entre la MAVC inicial en cuanto a la evolución anatómica del EMD. Test U de Mann Whitney con $p=0,57$.
- Relación con el éxito total: No hay una distribución normal de los valores en cada grupo. No existen diferencias estadísticamente significativas entre la MAVC inicial en cuanto al éxito total del EMD. Test U de Mann Whitney con $p=0,38$.

4.2.2. Papel de los marcadores en OCT

4.2.2.1. Tipo de EMD

- Relación con la evolución funcional: No existen diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de edema en cuanto a la evolución funcional del EMD. Test Chi-Cuadrado con $p=0,22$.
- Relación con la evolución anatómica: No existen diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de edema en cuanto a la evolución anatómica del EMD. Test de Fisher con $p=1$.
- Relación con el éxito total: No existen diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de edema en cuanto al éxito total del tratamiento del EMD. Test de Fisher con $p=0,71$.

4.2.2.2. Volumen inicial del EMD

- Relación con la evolución funcional: No hay una distribución normal de los valores en cada grupo. No existen diferencias estadísticamente significativas entre diferentes medidas de volumen inicial del EMD en cuanto a la evolución funcional del EMD. Test U de Mann-Whitney con $p=0,97$.
- Relación con la evolución anatómica: No hay una distribución normal de los valores en cada grupo. Sí existen diferencias estadísticamente significativas entre diferentes medidas de volumen inicial del EMD en cuanto a la evolución anatómica del EMD. El grupo de pacientes que presentó una mejor evolución anatómica tuvo un volumen inicial medio mayor que el grupo que se mantuvo anatómicamente estable. Test U de Mann-Whitney con $p=0,015$.

Pruebas de normalidad

Evolución anatómica	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Volumen_Inicio	,251	5	,200	,862	5	,237
	,174	20	,115	,902	20	,045

a. Corrección de significación de Lilliefors

Estadísticos de prueba^a

	Volumen_Inicio
U de Mann-Whitney	36,000
W de Wilcoxon	72,000
Z	-2,439
Sig. asintótica (bilateral)	,015
Significación exacta [2* (sig. unilateral)]	,013

a. Variable de agrupación: Evolución anatómica

Rangos

	Evolución anatómica	N	Rango promedio	Suma de rangos
Volumen_Inicio		8	9,00	72,00
		22	17,86	393,00
		30		

Figuras 34, 35, 36. Test U de Mann-Whitney para la relación entre el volumen inicial del EMD y su evolución anatómica.

- Relación con el éxito total: No hay una distribución normal de los valores en cada grupo. No existen diferencias estadísticamente significativas entre diferentes medidas de volumen inicial del EMD en cuanto al éxito total del tratamiento del EMD. Test U de Mann-Whitney con $p=0,5$.

4.2.2.3. Presencia de quistes al inicio

- Relación con la evolución funcional: No existen diferencias estadísticamente significativas entre la presencia o ausencia inicial de quistes en cuanto a la evolución funcional del EMD. Test de Fisher con $p=0,35$.
- Relación con la evolución anatómica: No existen diferencias estadísticamente significativas entre la presencia o ausencia inicial de quistes en cuanto a la evolución anatómica del EMD. Test de Fisher con $p=0,59$.
- Relación con el éxito total: No existen diferencias estadísticamente significativas entre la presencia o ausencia inicial de quistes en cuanto al éxito total del tratamiento del EMD. Test de Fisher con $p=0,63$.

4.2.2.4. Altura de quistes al inicio

- Relación con la evolución funcional: Distribución normal de los valores en cada grupo. Se asume igualdad de varianzas. No existen diferencias estadísticamente significativas entre la altura inicial de los quistes en cuanto a la evolución funcional del EMD. Test T de Student con $p=0,19$.
- Relación con la evolución anatómica: Distribución normal de los valores en cada grupo. Se asume igualdad de varianzas. No existen diferencias estadísticamente significativas entre la altura inicial de los quistes en cuanto a la evolución anatómica del EMD. Test T de Student con $p=0,47$.
- Relación con el éxito total: Distribución normal de los valores en cada grupo. Se asume igualdad de varianzas. No existen diferencias estadísticamente significativas entre la altura inicial de los quistes en cuanto al éxito total del tratamiento del EMD. Test T de Student con $p=0,23$.

4.2.2.5. Alteración línea ISOS al inicio

- Relación con la evolución funcional: No existen diferencias estadísticamente significativas entre la presencia o ausencia inicial de alteraciones en la línea ISOS en cuanto a la evolución funcional del EMD. Test de Fisher con $p=0,67$.

- Relación con la evolución anatómica: No existen diferencias estadísticamente significativas entre la presencia o ausencia inicial de alteraciones en la línea ISOS en cuanto a la evolución anatómica del EMD. Test de Fisher con $p=1$.
- Relación con el éxito total: No existen diferencias estadísticamente significativas entre la presencia o ausencia inicial de alteraciones en la línea ISOS en cuanto al éxito total del tratamiento del EMD. Test de Fisher con $p=1$.

4.2.2.6. Alteración MLE al inicio

- Relación con la evolución funcional: No existen diferencias estadísticamente significativas entre el estado inicial de la MLE en cuanto a la evolución funcional del EMD. Test Chi-Cuadrado con $p=0,49$.
- Relación con la evolución anatómica: No existen diferencias estadísticamente significativas entre el estado inicial de la MLE en cuanto a la evolución anatómica del EMD. Test de Fisher con $p=0,42$.
- Relación con el éxito total: No existen diferencias estadísticamente significativas entre el estado inicial de la MLE en cuanto al éxito total del tratamiento del EMD. Test Chi-Cuadrado con $p=0,51$.

4.2.2.7. DNE al inicio

- Relación con la evolución funcional: No existen diferencias estadísticamente significativas entre la presencia o ausencia inicial de desprendimiento del neuroepitelio en cuanto a la evolución funcional del EMD. Test de Fisher con $p=0,67$.
- Relación con la evolución anatómica: No existen diferencias estadísticamente significativas entre la presencia o ausencia inicial de desprendimiento del neuroepitelio en cuanto a la evolución anatómica del EMD. Test de Fisher con $p=0,15$.
- Relación con el éxito total: No existen diferencias estadísticamente significativas entre la presencia o ausencia inicial de desprendimiento del neuroepitelio en cuanto al éxito total del tratamiento del EMD. Test de Fisher con $p=1$.

4.2.2.8. TVM al inicio

- Relación con la evolución funcional: No existen diferencias estadísticamente significativas entre la presencia o ausencia inicial de tracción vitreomacular en cuanto a la evolución funcional del EMD. Test de Fisher con $p=0,35$.
- Relación con la evolución anatómica: No existen diferencias estadísticamente significativas entre la presencia o ausencia inicial de tracción vitreomacular en cuanto a la evolución anatómica del EMD. Test de Fisher con $p=1$.
- Relación con el éxito total: No existen diferencias estadísticamente significativas entre la presencia o ausencia inicial de tracción vitreomacular en cuanto al éxito total del tratamiento del EMD. Test de Fisher con $p=0,63$.

4.2.2.9. Presencia de puntos hiperreflectivos al inicio

- Relación con la evolución funcional: No existen diferencias estadísticamente significativas entre la presencia o ausencia inicial de puntos hiperreflectivos en cuanto a la evolución funcional del EMD. Test de Fisher con $p=0,61$.

- Relación con la evolución anatómica: No existen diferencias estadísticamente significativas entre la presencia o ausencia inicial de puntos hiperreflectivos en cuanto a la evolución anatómica del EMD. Test de Fisher con $p=0,55$.
- Relación con el éxito total: No existen diferencias estadísticamente significativas entre la presencia o ausencia inicial de puntos hiperreflectivos en cuanto al éxito total del tratamiento del EMD. Test de Fisher con $p=1$.

4.2.2.10. CMT al inicio

- Relación con la evolución funcional: Distribución normal de los valores en cada grupo. Se asume igualdad de varianzas. No existen diferencias estadísticamente significativas entre el grosor macular central inicial en cuanto a la evolución funcional del EMD. Test T de Student con $p=0,73$.
- Relación con la evolución anatómica: No hay una distribución normal de los valores en cada grupo. Sí existen diferencias estadísticamente significativas entre diferentes medidas de grosor macular central inicial del EMD en cuanto a la evolución anatómica del EMD. El grupo de pacientes que presentó una mejor evolución anatómica tuvo un CMT medio mayor que el grupo que se mantuvo anatómicamente estable. Test U de Mann-Whitney con $p=0,002$.

Pruebas de normalidad

Evolución anatómica	Kolmogorov-Smirnov ^a			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig.	Estadístico	gl	Sig.
Grosor macular central inicial	,339	5	,061	,762	5	,039
	,133	20	,200	,927	20	,134

a. Corrección de significación de Lilliefors

Estadísticos de prueba^a

	Grosor macular central inicial
U de Mann-Whitney	23,000
W de Wilcoxon	59,000
Z	-3,048
Sig. asintótica (bilateral)	,002
Significación exacta [2* (sig. unilateral)]	,001

a. Variable de agrupación: Evolución anatómica

Rangos

Grosor macular central inicial	Evolución anatómica		N	Rango promedio	Suma de rangos
	Estable	Mejor			
	8	22	30	7,38	59,00
				18,45	406,00

Figuras 37, 38, 39. Test U de Mann-Whitney para la relación entre el CMT inicial del EMD y su evolución anatómica.

- Relación con el éxito total: No hay una distribución normal de los valores en cada grupo. No existen diferencias estadísticamente significativas entre el grosor macular central inicial en cuanto al éxito total del tratamiento del EMD. Test U de Mann-Whitney con $p=0,65$.

5. DISCUSIÓN

La retinopatía diabética y el edema macular son las dos complicaciones oculares más temidas de la diabetes, tanto por su elevada prevalencia como por las terribles consecuencias que acarrearán para los pacientes, si bien es cierto que el pronóstico funcional de los pacientes con EMD ha cambiado sustancialmente desde la llegada de la terapia antiangiogénica.

Desde su aprobación en 2011 por la EMA son numerosos los estudios llevados a cabo con ranibizumab que han puesto de manifiesto la importancia que tienen en la agudeza visual final tanto el inicio precoz del tratamiento como el grado de adherencia a la pauta de tratamiento seleccionada. En este estudio sólo se han incluido los pacientes que durante el año 2017 acudieron al servicio de oftalmología del HCUV con edema de reciente diagnóstico (naive) y en los que se utilizó la pauta PRN (en función de necesidad), que por otro lado es la pauta habitualmente utilizada en este servicio. Esto explica el tamaño muestral de tan sólo 30 pacientes; es un tamaño muestral pequeño pero comparable por la homogeneidad de la muestra a estudios similares.

En un intento de sistematizar la discusión se ha estructurado en distintos apartados.

5.1. DISCUSIÓN DE LA METODOLOGÍA

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional y transversal, por lo que presenta una serie de limitaciones per se. En primer lugar, al ser retrospectivo la información sobre la exposición es muy limitada y poco uniforme, pudiendo presentar sesgos por la recogida incompleta de datos. Por otro lado, no puede descartarse la existencia de errores en las historias clínicas revisadas, teniendo además en cuenta que las historias de este servicio no están digitalizadas, lo que aumenta la posibilidad de inexactitudes en los datos.

Otro dato importante a tener en cuenta es que en la Unidad de Retina del HCUV los pacientes tratados con terapia anti-VEGF forman parte de la unidad de mácula de alta resolución (UMAR), por lo que son atendidos durante la fase de tratamiento por 4 oftalmólogos distintos que no siempre siguen un protocolo común de actuación.

Por otro lado, el estudio de la variable principal de eficacia, la MAVC, también incluye sesgos ya que en la práctica clínica habitual se utiliza la escala decimal (reservando la medida en escala ETDRS o logMAR para los ensayos clínicos). Para poder llevar a cabo el estudio estadístico y la comparación con los estudios publicados se ha utilizado una tabla de conversión para disponer de este dato en letras ETDRS y LogMar, disminuyendo la exactitud del resultado. La ausencia de personal óptico optometrista en el sacyl, la falta de personal acreditado en la toma de agudeza visual con los optotipos ETDRS, junto con la sobrecarga asistencial de las consultas de retina explica por qué la toma estandarizada según ETDRS no se hace forma habitual en la práctica clínica.

En cuanto a los resultados de los análisis de OCT, las mediciones cuantitativas y la determinación de las variables cualitativas fueron realizadas por el mismo observador siguiendo un protocolo de lectura para disminuir al máximo los errores sistemáticos.

Es importante señalar que no todos los OCTs se realizaron siguiendo el mismo patrón (pero sí se realizaron con el mismo modelo de OCT), de tal manera que, aunque los datos de espesor y volumen son fiables, los datos del análisis cualitativo pueden estar influenciados por la falta de resolución de algunas imágenes y por la presencia de artefactos.

5.2. DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS

5.2.1. Tipo y características de la población de estudio

Los resultados obtenidos en el estudio corresponden a 30 ojos de 30 pacientes diabéticos con edema macular de reciente diagnóstico que acudieron durante el año 2017 al HCUV y fueron tratados con ranibizumab en pauta PRN, siendo la n del estudio ciertamente limitada en comparación con otros estudios similares^{14,28,29,30}, en los que el número de ojos estudiados varió entre los 56 y los 1226.

Con respecto a las características generales de la población de estudio, el 80% de los pacientes presentaban DM tipo 2 (algo comprensible dada la mayor prevalencia en la población general respecto al tipo 1). La edad mínima de los pacientes fue de 19 años y la máxima de 79, siendo la edad media de $59,13 \pm 17,67$. La edad media del estudio fue ligeramente inferior a la obtenida en otros estudios de corte similar, lo que probablemente se deba a que se incluyó una proporción mayor de pacientes con DM tipo 1 que en estos^{28,30}. El 53,33% fueron varones y el 46,67% fueron mujeres, lo que coincide con la distribución de aproximadamente la mitad para cada sexo que aparece en el resto de estudios^{28,30}.

Con respecto al grado de retinopatía diabética la mayor parte presentaban RDNP leve (60%), lo que se explica por su mayor prevalencia en la población diabética y a la inclusión en el estudio de pacientes con diagnóstico reciente de EMD, si bien es cierto que la prevalencia del edema macular diabético es mayor cuanto más evolucionada esté la RD. En otros estudios de vida real el grado más frecuente también fue el de RDNP leve, aunque no presentaban tanta diferencia de proporción entre grupos. Esto puede nuevamente explicarse por la inclusión únicamente de pacientes con reciente diagnóstico de EMD³⁰.

El resto de las características de la población (dislipemia, HTA y tabaquismo) presentaron una distribución homogénea en cuanto a su frecuencia, sin diferencias reseñables con el resto de los estudios valorados^{14,28,29,30}.

El valor medio de HbA1c al inicio del tratamiento fue de $8,16\% \pm 1,39\%$, con un valor mínimo de 5,9%, y un máximo de 11,5%. Alrededor de la mitad de los pacientes presentaron un valor de HbA1c menor de 8% y la otra mitad un valor mayor o igual a 8%. El nivel medio de HbA1c fue ligeramente superior en comparación con otros estudios (alrededor de 7,1%), pero los datos de estos estudios se obtuvieron de poblaciones con diferentes características demográficas^{14,28}.

La MAVC basal fue de $67,83 \pm 11,76$ letras ETDRS, semejante a la observada en otros estudios valorados (60,6). La ganancia media tras el tratamiento fue de $5,77 \pm 6,41$ letras, similar e incluso mayor a otros estudios de práctica clínica real (ganancia de entre 4 y 6 letras). A pesar de la evidente mejoría tras el tratamiento, los resultados de estos estudios distan de los valores de entre 7 y 12 letras de ganancia obtenidos en los ensayos clínicos²⁸.

Al igual que en otros estudios observacionales, se ha demostrado el beneficio del tratamiento con anti-VEGF tanto desde el punto de vista funcional como anatómico, si bien es cierto que existe una gran variabilidad en la respuesta. Tras el primer año de tratamiento, ninguno de los pacientes presentó una evolución funcional ni anatómica negativa, entendiéndose por esto que tras el tratamiento ninguno de los pacientes tuvo un descenso de MAVC mayor de 5 letras ni un aumento mayor de 50µm de CMT. Esto pone de manifiesto la utilidad real de la terapia con ranibizumab, a pesar de que no se obtengan los resultados óptimos logrados en los ensayos clínicos.

El 56,67% se mantuvo funcionalmente estable y el 43,33% mejoró funcionalmente. En cuanto a la evolución anatómica, el 26,67% se mantuvo estable mientras que el 73,33% mejoró. No cabe duda de que estos resultados podrían ser mejorables, pero hay que tener en cuenta que los ensayos clínicos fueron mucho más estrictos en cuanto al cumplimiento de los criterios de retratamiento y que en ellos se ajustó el control metabólico.

5.2.2. Relación entre características de OCT y la evolución del EMD

En este estudio se consiguió establecer una relación entre el volumen inicial del EMD y la evolución anatómica y funcional, determinando que los pacientes que tenían un volumen inicial medio mayor presentaron una mejor evolución anatómica, con una mayor reducción del CMT. También se estableció una relación estadísticamente significativa entre el grosor macular central y la evolución anatómica, observándose que los pacientes que tenían un CMT mayor presentaron una mejor evolución anatómica y una mayor reducción del CMT.

No se consiguió establecer una relación entre el resto de los marcadores de OCT estudiados y la evolución del EMD. De nuevo, el hecho de tratarse de un estudio retrospectivo y tener un tamaño muestral reducido puede habernos hecho incurrir en errores de tipo II, no demostrándose diferencias estadísticamente significativas entre los marcadores y la evolución posterior de los pacientes aunque las haya.

Entre la bibliografía existente se puede encontrar que una capa de elipsoides intacta predice una mejor evolución funcional y que un CMT basal mayor es predictor de una mejor evolución anatómica²⁹. También se ha relacionado un menor CMT inicial con un menor CMT al cabo de 12 meses de tratamiento¹⁴. Con menor fuerza se han establecido asociaciones entre la presencia de DNE y un peor pronóstico anatómico²⁹.

5.2.3. Relación entre factores de riesgo sistémicos y la evolución del EMD

En este estudio no se encontró una relación estadísticamente significativa entre ninguno de los factores de riesgo sistémicos estudiados y la evolución posterior del EMD (HbA1c, dislipemia, HTA y tabaquismo). La mayor parte de los artículos estudiados tampoco pudieron establecer una relación entre ellos^{14,24}. Sin embargo, un estudio reciente ha relacionado valores más bajos de HbA1c y un buen control glucémico con una mejor respuesta al tratamiento anti-VEGF y mejores resultados funcionales²⁵.

Tampoco se pudo determinar que el valor inicial de MAVC estuviera en relación con la variabilidad de la respuesta al tratamiento. Algunos estudios determinaron que una menor MAVC inicial se relaciona con una mayor ganancia de visión tras el tratamiento, mientras que otros concluyeron lo contrario, que una mejor visión inicial se asocia con una mejor integridad

funcional y estructural de la capa plexiforme interna y con una mayor ganancia de MAVC³⁰. Una MAVC inicial baja se ha relacionado con una ganancia funcional mayor y más rápida, mientras que mayores MAVC iniciales se relacionaron con menor ganancia, pero con un mantenimiento de valores más altos de MAVC a los 12 meses de tratamiento^{14,28}.

5.2.4. Pautas de tratamiento

En la actualidad los fármacos antiangiogénicos y los implantes de corticoides han desplazado a un segundo plano a la fotocoagulación con láser. Tras los múltiples ensayos clínicos pivotaes se ha demostrado su enorme beneficio en cuanto a ganancia de AV, lo que ha permitido su uso generalizado en la práctica clínica tanto en los casos de EMD como en otras enfermedades oftalmológicas.

Sin embargo, los pacientes pertenecientes a los ensayos clínicos se eligieron cumpliendo una serie de criterios muy específicos, y que no necesariamente se corresponden con los pacientes de la práctica clínica diaria.

Esto ha hecho necesaria la realización de nuevos estudios de tipo observacional (de vida real o “real-life”), que permiten una aproximación más fiel a la realidad del día a día, permiten confirmar la efectividad del tratamiento bajo condiciones reales, incluyen pacientes de todo tipo con regímenes de tratamiento reales en cuanto a intervalos y seguimiento, y aportan información complementaria respecto a los estudios prospectivos y datos a largo plazo.

Estos estudios también tienen el inconveniente de tener mayor riesgo de sesgos (pérdidas de seguimiento, datos incompletos) y un menor nivel de evidencia, por lo que es necesario analizar un gran número de estudios observacionales para obtener conclusiones útiles¹⁶.

Los estudios de este tipo realizados con ranibizumab^{14,28,29,30} acaban concluyendo que el infratratamiento es un importante problema en condiciones de vida real. A pesar de ello, el tratamiento con estos fármacos consigue lograr una ganancia visual y funcional significativa, aunque menor en comparación con las ganancias conseguidas con las pautas propuestas por los ensayos clínicos pivotaes²⁸.

En todos los pacientes el tratamiento se realizó antes de 30 días por el protocolo seguido en el HCUV en el año 2017.

Al igual que en la mayoría de los estudios publicados en el año 2017, la pauta de tratamiento utilizada en el HCUV se basa en el régimen PRN. Sin embargo, con las condiciones reales presentes en los sistemas públicos de salud no es fácil realizar este tipo de control de manera estricta y se sigue un PRN relajado con menos inyecciones y visitas de las recomendadas, lo que puede explicar los peores resultados obtenidos.

El número medio de inyecciones en esta patología (EMD naive) en nuestro hospital durante el primer año de seguimiento fue de $4,53 \pm 2,06$ frente a las 7 recomendadas en los ensayos clínicos. Esta cifra está incluso por encima de las obtenidas en algunos estudios de práctica clínica, en los que se obtuvieron valores entre 4,1 y 6,1²⁸, pero está muy lejos de las 7-12 inyecciones de los ensayos clínicos. Varios estudios con alta evidencia han determinado que para obtener un

resultado adecuado es necesario un mínimo de 7 inyecciones durante el primer año de tratamiento^{26,28}.

Con respecto al número de visitas de seguimiento, el número mínimo durante el primer año fue de 6 y el máximo de 9, con una media de $7,67 \pm 0,88$; son valores inferiores al número esperable de 12. Estos datos corroboran la existencia de un PRN relajado y la falta de adherencia a los protocolos de seguimiento.

5.2.5. Implicaciones o consideraciones de cara al futuro

Teniendo en cuenta los resultados de este estudio es fácil prever que en el contexto de uso de un PRN relajado se tiende a utilizar un número progresivamente menor de inyecciones a lo largo del tiempo, con la imposibilidad de alcanzar de esta manera los resultados de los ensayos clínicos. A esto se añade la incertidumbre del mantenimiento o no a largo plazo el beneficio anatómico y funcional alcanzado durante los primeros 12 meses de tratamiento.

Esto explica por qué desde hace ya algún tiempo se están buscando otras pautas alternativas de tratamiento realistas que puedan ser llevadas a cabo en condiciones de práctica clínica real. Una de las más populares que se han estudiado es la pauta treat and extend, habiéndose demostrado la no inferioridad al no utilizar una fase de carga seguida de PRN, lo que ha cristalizado en el desarrollo de diferentes protocolos de manejo clínico.

Por otro lado, la gran variabilidad de la respuesta observada en el estudio aquí presentado apoya la propuesta de llevar a cabo un manejo individualizado en función del principio activo elegido según las características de cada paciente, o lo que es lo mismo, intentar individualizar los tratamientos basándose en las características cualitativas observadas en la OCT.

Los últimos estudios sobre este tema han propuesto utilizar una serie de biomarcadores que podrían influir sobre la evolución de la patología, tanto sistémicos (HTA, grado de control metabólico, dislipemia...) como estructurales de OCT (CMT, presencia de TVM...), y que podrían permitir ajustar la pauta de tratamiento y adaptarla a cada paciente de una manera específica según sus características. Además, esto permitiría predecir la posible evolución del paciente, sin embargo, todavía es necesario analizar con mayor profundidad la implicación de estos factores en el desarrollo del EMD.

6. CONCLUSIONES

1. El tratamiento con ranibizumab con una pauta PRN de los pacientes con EMD de reciente diagnóstico (naive) produce una mejoría anatómica y funcional significativa a los 12 meses, pero que resulta inferior a la descrita en los ensayos clínicos.
2. El número medio de inyecciones de anti-VEGF durante el primer año de tratamiento del EMD con pauta PRN en el HCUV está por debajo de la cifra recomendada por los ensayos clínicos, pero es similar al de otros estudios de práctica clínica real. Esto condiciona una mejoría anatómica y funcional notable pero subóptima.
3. La existencia de un mayor volumen macular inicial en el EMD naive se acompaña de una mejor evolución anatómica tras el tratamiento con ranibizumab a los 12 meses con una pauta PRN.
4. Los pacientes con un mayor grosor macular central inicial presentan una mejor evolución anatómica tras el tratamiento con ranibizumab durante un año con una pauta PRN.
5. No se ha podido establecer una relación positiva entre el grado de control metabólico y la evolución del EMD tras un año de tratamiento con ranibizumab con pauta PRN.

7. LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

No cabe duda de que mejorar los resultados funcionales de la terapia implica una mayor rigurosidad en el tratamiento inicial del EMD, así como la aplicación de una pauta individualizada. Dado que la capacidad de resolución de la OCT va aumentando conforme progresa el desarrollo tecnológico se hace imprescindible desarrollar vías de investigación clínica encaminadas a determinar cuáles de los cambios anatómicos inducidos por la enfermedad condicionan la respuesta al tratamiento, tanto desde el punto de vista anatómico como funcional, para así poder elegir la opción más adecuada en cada caso. Esto es esencial en un momento en el que gracias al mejor conocimiento de la patogenia de la enfermedad se dispone de distintas opciones terapéuticas.

De ahí que a raíz de este estudio de investigación se haya propuesto iniciar un estudio prospectivo y multicéntrico a nivel nacional que se encuentra en estos momentos en fase de desarrollo.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Zur D, Iglicki M, Busch C, Invernizzi A, Mariussi M, Loewenstein A, et al. OCT Biomarkers as Functional Outcome Predictors in Diabetic Macular Edema Treated with Dexamethasone Implant. *Ophthalmology*;125(2):267-75.
2. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol*. diciembre de 1985;103(12):1796-806.
3. Bandello F, Battaglia Parodi M, Lanzetta P, Loewenstein A, Massin P, Menchini F, et al. Diabetic Macular Edema. En: Coscas G, Loewenstein A, Cunha-Vaz J, Soubrane G, editores. *Developments in Ophthalmology*. S. Karger AG; 2017.
4. Klein R, Klein BE, Moss SE. The Wisconsin epidemiological study of diabetic retinopathy: a review. *Diabetes Metab Rev*. noviembre de 1989;5(7):559-70.
5. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK prospective diabetes study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol*. noviembre de 1999;48(5):643-8.
6. Midena E, Bini S. Multimodal retinal imaging of diabetic macular edema: toward new paradigms of pathophysiology. *Graefe's Archive for Clinical and Experimental Ophthalmology*. septiembre de 2016;254(9):1661-8.
7. Ruia S, Saxena S, Gemmy Cheung CM, Gilhotra JS, Lai TYY. Spectral Domain Optical Coherence Tomography Features and Classification Systems for Diabetic Macular Edema: A Review. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2016;5(5):360-7.
8. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *American Journal of Ophthalmology*. junio de 1999;127(6):688-93.
9. Gaucher D, Tadayoni R, Erginay A, Haouchine B, Gaudric A, Massin P. Optical Coherence Tomography Assessment of the Vitreoretinal Relationship in Diabetic Macular Edema. *American Journal of Ophthalmology*. mayo de 2005;139(5):807-13.
10. Acón D, Wu L. Multimodality Imaging in Diabetic Macular Edema. *Asia-Pacific Journal of Ophthalmology*. 2018;7(1).
11. Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. *Retinopatía Diabética y Edema Macular*. "Guías de Práctica Clínica de la SERV". Tercera revisión, Marzo 2019. Disponible en www.serv.es.
12. Panozzo G, Parolini B, Gusson E, Mercanti A, Pinackatt S, Bertoldo G, et al. Diabetic macular edema: an OCT-based classification. *Seminars in Ophthalmology*. enero de 2004;19(1-2):13-20.
13. Dolz-Marco R, Abreu-González R, Alonso-Plasencia M, Gallego-Pinazo R. Treatment decisions in diabetic macular edema based on optical coherence tomography retinal thickness map: LET classification. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. octubre de 2014;252(10):1687-8.

14. Sato S, Shinoda H, Nagai N, Suzuki M, Uchida A, Kurihara T, et al. Predictive factors of better outcomes by monotherapy of an anti-vascular endothelial growth factor drug, ranibizumab, for diabetic macular edema in clinical practice: *Medicine*. abril de 2017;96(16):e6459.
15. Bressler SB, Odia I, Glassman AR, Danis RP, Grover S, Hampton GR, et al. CHANGES IN DIABETIC RETINOPATHY SEVERITY WHEN TREATING DIABETIC MACULAR EDEMA WITH RANIBIZUMAB: DRCR.net Protocol I 5-Year Report. *Retina*. 2018;38(10):1896-904.
16. Kodjikian L, Bellocq D, Mathis T. Pharmacological Management of Diabetic Macular Edema in Real-Life Observational Studies. *BioMed Research International*. 28 de agosto de 2018;2018:1-16.
17. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R, Bandello F, Maturi RK, Augustin AJ, et al. Three-Year, Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Diabetic Macular Edema (MEAD study). *Ophthalmology*. 2014;121(10):1904-14.
18. Fraser-Bell S, Lim LL, Campain A, Mehta H, Aroney C, Bryant J, et al. Bevacizumab or Dexamethasone Implants for DME: 2-year Results (The BEVORDEX Study). *Ophthalmology*. 2016;123(6):1399-401.
19. Moisseiev E, Loewenstein A. Diabetic Macular Edema: Emerging Strategies and Treatment Algorithms. En: Bandello F, Zarbin MA, Lattanzio R, Zucchiatti I, editores. *Developments in Ophthalmology*. S. Karger AG; 2017. p. 165-74.
20. Barham R, El Rami H, Sun JK, Silva PS. Evidence-Based Treatment of Diabetic Macular Edema. *Seminars in Ophthalmology*. 2 de enero de 2017;32(1):56-66.
21. Alshahrani ST, Dolz-Marco R, Gallego-Pinazo R, Diaz-Llopis M, Arevalo JF. INTRAVITREAL DEXAMETHASONE IMPLANT FOR THE TREATMENT OF REFRACTORY MACULAR EDEMA IN RETINAL VASCULAR DISEASES: Results of the KKESH International Collaborative Retina Study Group. *Retina*. enero de 2016;36(1):131-6.
22. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237(4):185-222.
23. Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, Browning D, Flaxel CJ, Glassman AR, et al. Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema with Prompt versus Deferred Laser Treatment: 5-Year Randomized Trial Results. *Ophthalmology*. febrero de 2015;122(2):375-81.
24. Hrarat L, Fajnkuchen F, Boubaya M, Lévy V, Sarda V, Grenet T, et al. Outcomes after a 1-Year Treatment with Ranibizumab for Diabetic Macular Edema in a Clinical Setting. *Ophthalmologica*. 2016;236(4):207-14.
25. Bressler SB, Odia I, Maguire MG, Dhoot DS, Glassman AR, Jampol LM, et al. Factors Associated With Visual Acuity and Central Subfield Thickness Changes When Treating Diabetic Macular Edema With Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Therapy: An Exploratory

Analysis of the Protocol T Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol.* 1 de abril de 2019;137(4):382.

26. Best A-L, Fajnkuchen F, Nghiem-Buffet S, Grenet T, Quentel G, Delahaye-Mazza C, et al. Treatment Efficacy and Compliance in Patients with Diabetic Macular Edema Treated with Ranibizumab in a Real-Life Setting. *Journal of Ophthalmology.* 2018;2018:1-7.

27. Castro-Navarro V, Cervera-Taulet E, Navarro-Palop C, Hernández-Bel L, Monferrer-Adsuara C, Mata-Moret L, et al. Analysis of anatomical biomarkers in subtypes of diabetic macular edema refractory to anti-vascular endothelial growth factor treated with dexamethasone implant. *European Journal of Ophthalmology.* 4 de marzo de 2019;112067211983418.

28. for the OCEAN study group, Ziemssen F, Wachtlin J, Kuehlewein L, Gamulescu M-A, Bertelmann T, et al. Intravitreal Ranibizumab Therapy for Diabetic Macular Edema in Routine Practice: Two-Year Real-Life Data from a Non-interventional, Multicenter Study in Germany. *Diabetes Ther.* diciembre de 2018;9(6):2271-89.

29. Campos A, Campos EJ, do Carmo A, Caramelo F, Martins J, Sousa JP, et al. Evaluation of markers of outcome in real-world treatment of diabetic macular edema. *Eye and Vis.* diciembre de 2018;5(1):27.

30. Visual Outcomes Following Intravitreal Ranibizumab for Diabetic Macular Edema in a Pro Re Nata Protocol from Baseline: A Real-World Experience. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila).* 2019.

ANEXO 1



IOBA - Proyectos Investigación

Conformidad del Director del IOBA / Comisión de Investigación



D^a M^a Paz García García, como Secretaria de la Comisión de Investigación del IOBA, por delegación del Director

Hace constar:

Que conoce la documentación relativa al estudio que lleva por título "FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA Y PROGRESIÓN DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO EN PACIENTES CON TERAPIA INTRAVÍTREA " y que la misma ha sido evaluada previa realización por la Comisión de Investigación del IOBA".

El investigador principal del proyecto será:

D//D^a María Isabel López Gálvez

Declaro tener conocimiento y apruebo la realización del estudio en el IOBA

En Valladolid a 17 de Mayo de 2019

Fdo.: M^a Paz García García

Director / Secretario de la Comisión de Investigación

ANEXO 2



Avda. Ramón y Cajal, 3
Telf. 983 42 00 00
47003 - VALLADOLID



CONFORMIDAD DE LA DIRECCIÓN DEL CENTRO

Don Francisco Javier Vadillo Olmo,
Director Gerente del
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

CÓDIGO HOSPITAL	TITULO	INVESTIGADOR PRINCIPAL SERVICIO PROMOTOR
PI 19-1387	PROTOCOLO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN "FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA Y PROGRESIÓN DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO EN PACIENTES CON TERAPIA INTRAVÍTREA.	I.P.: ANGEL GUTIERREZ MERINO. EQUIPO: M ^a ISABEL LOPEZ GALVEZ HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO DE VALLADOLID.

En relación con el citado Proyecto de Investigación, de acuerdo a la evaluación favorable a su realización en este Hospital por parte del CEIm Área de Salud de Valladolid Este en su sesión del 25-04-2019.

Se informa favorablemente la realización de dicho estudio en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid,

Lo que firma en Valladolid, a 25 de abril de 2019

EL DIRECTOR GERENTE



D. Francisco Javier Vadillo Olmo.

ANEXO 3



COMITÉ DE ÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN CON MEDICAMENTOS ÁREA DE SALUD VALLADOLID

Valladolid a 25 de abril de 2019

En la reunión del CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE del 25 de abril de 2019, se procedió a la evaluación de los aspectos éticos del siguiente proyecto de investigación.

PI 19-1387	PROTOCOLO DEL PROYECTO DE INVESTIGACIÓN "FACTORES PREDICTIVOS DE RESPUESTA Y PROGRESIÓN DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO EN PACIENTES CON TERAPIA INTRAVÍTREA"	I.P.: ANGEL GUTIERREZ MERINO EQUIPO: M ^a ISABEL LOPEZ GALVEZ. HOSPITAL UNIVERSITARIO DE VALLADOLID.
------------	---	--

A continuación, les señalo los acuerdos tomados por el CEIm ÁREA DE SALUD VALLADOLID ESTE en relación a dicho Proyecto de Investigación:

Considerando que el Proyecto contempla los Convenios y Normas establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, se hace constar el **informe favorable** y la **aceptación** del Comité de Ética de la Investigación con Medicamentos Área de Salud Valladolid Este para que sea llevado a efecto dicho Proyecto de Investigación.

Un cordial saludo.

Dr. F. Javier Álvarez.
CEIm Área de Salud Valladolid Este
Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Farmacología, Facultad de Medicina,
Universidad de Valladolid,
c/ Ramón y Cajal 7,
47005 Valladolid
alvarez@med.uva.es,
jalvarezgo@saludcastillayleon.es
tel.: 983 423077

ANEXO 4



Universidad de Valladolid



AUTORIZACIÓN DEL TUTOR PARA LA EXPOSICIÓN PÚBLICA DEL TRABAJO DE FIN DE MÁSTER

(Art. 6.2 del Reglamento de la UVA sobre la Elaboración y Evaluación del Trabajo Fin de Máster)

Dña. María Isabel López Gálvez, en calidad de tutora del alumno D. Ángel Gutiérrez Merino del Máster en Investigación en Ciencias de la Visión, del curso académico 2018 /2019

CERTIFICA haber leído la memoria del Trabajo de Fin de Máster titulado “Factores predictivos de respuesta y progresión del Edema Macular Diabético en pacientes con terapia intravítrea” y estar de acuerdo con su exposición pública en la convocatoria de Julio.

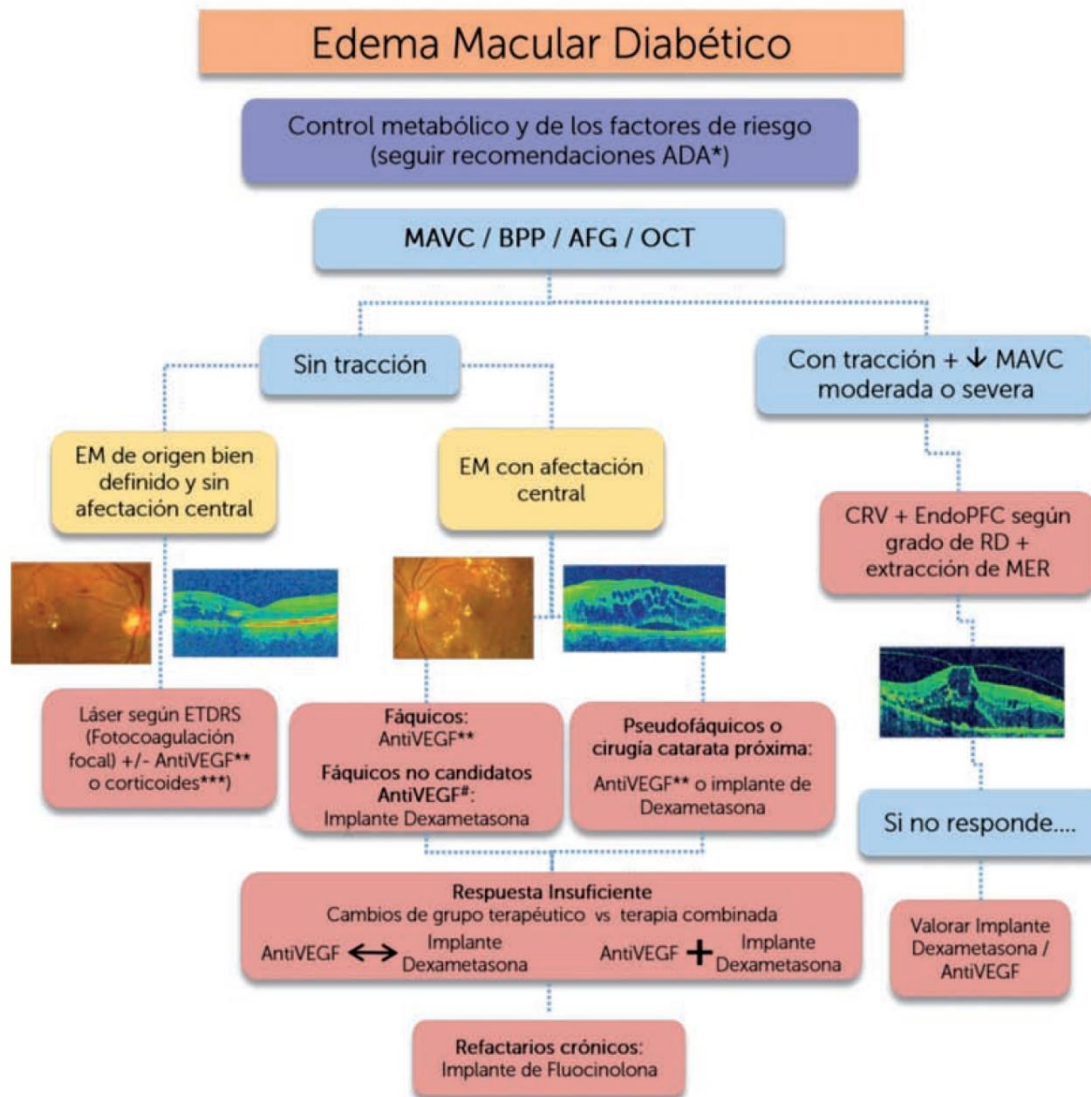
En Valladolid, a 12 de Julio de 2019

Vº Bº

Fdo.: María Isabel López Gálvez

La Tutora

ANEXO 5



* **Recomendaciones ADA 2014:** - HbA1c < 7% - HTA < 140/80 - Dislipemia: LDL Colesterol < 100mg/dL
Pueden ser apropiados objetivos más o menos estrictos. Estas cifras son solo orientativas. Se debe individualizar según la duración de la DM, la esperanza de vida, la existencia de comorbilidades, complicaciones microvasculares avanzadas, enfermedad cardiovascular conocida, incapacidad para detectar hipoglucemias y otras consideraciones individuales del paciente.

** **AntiVEGF**
Ranibizumab y Afibercept: aprobados por la EMA. **Bevacizumab:** se usa fuera de indicación.
Se consideran pacientes no candidatos a AntiVEGF a aquellos en los que están contraindicados o que no puedan cumplir con el tratamiento.
*** **Corticoides**
Implante de Dexametasona: aprobado por la EMA. Evitarlo en glaucomas no controlados o avanzados e historia de aumento de la PIO con el uso de corticoides y/o infección antigua o activa por herpes.
Implante de Fluocinolona: en ojos con edemas crónicos que no responden a otra terapia.

* **NOTA:** La valoración del EMD debe llevarse a cabo por un oftalmólogo experto y el seguimiento debe tener en cuenta siempre la mejor agudeza visual corregida, el examen biomicroscópico y la OCT.

Algoritmo de tratamiento del EMD. Obtenido de la Guía de Práctica Clínica sobre Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes: Retinopatía Diabética y Edema Macular, tercera revisión con permiso de la SERV⁷.