



**Universidad de Valladolid**



## **TRABAJO DE FIN DE MÁSTER**

---

# **“RESULTADOS ANATÓMICOS Y FUNCIONALES TRAS LA TERAPIA ANTI-VEGF EN EL EDEMA MACULAR DIABÉTICO EN LA PRÁCTICA CLÍNICA”**

---

## **MÁSTER EN SUBESPECIALIDADES OFTALMOLÓGICAS: MÁSTER DE RETINA UNIVERSIDAD DE VALLADOLID**

Autor: Félix Alexander Manco Lavado

Tutor: Dra. María Isabel López Gálvez

Valladolid, Septiembre del 2016

 HOSPITAL CLÍNICO UNIVERSITARIO C/ Ramón y Cajal, 3 47005 - VALLADOLID	<b>DOCUMENTO APROBACION DEFINITIVA CINV</b>	Código: FO-P07-12	 Sacyl
		Edición: 01	
		Unidad: iHCUV	
		Fecha: 13/02/2015	
		Pág.: 1 de 1	

**D. DAVID ANDALUZ OJEDA**, Presidente de la Comisión de Investigación del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, una vez revisado el proyecto:

**Título:** Ranibizumab intravítreo en el edema macular diabético: resultados de práctica clínica

**Investigador Principal:** MARIA ISABEL LÓPEZ GALVEZ

**Equipo Investigador:** Félix Alexander Manco Lavado y M<sup>a</sup> Rosalba Ramoa Osorio

**Servicios Implicados:** Oftalmología

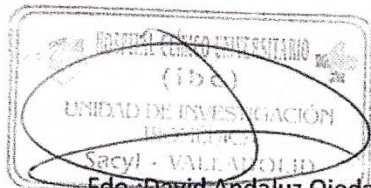
Informa que la **Comisión de Investigación ha decidido:**

La **APROBACIÓN DEFINITIVA** del Proyecto.

En Valladolid a. 18 de Marzo de 2016

El Presidente de la Comisión de Investigación

Por el Director Gerente del Hospital Clínico Universitario de Valladolid la Directora Médico



Fdo.: David Andaluz Ojeda.



Fdo.: Paz de la Torre Pardo

CINV 16-31

Observaciones:

- Se aconseja almacenar la información clínica en el Sistema de Gestión de Datos para Investigación (SGDI)

## ABREVIATURAS

---

- ACCORD: Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes.
- ACV: Accidente cerebro vascular.
- ADA: American Diabetes Association. Asociación Americana de Diabetes.
- AGF: Angiografía fluoresceínica.
- AV: Agudeza visual.
- BHR: Barrera hemato-retiniana.
- Control Mb: Control metabólico.
- DCCT: Diabetes Control and Complications Trial.
- DM: Diabetes Mellitus.
- DRCR.net: Red Norteamericana de Investigación en Retinopatía Diabética.
- EMA: European Medicines Agency. Agencia Europea del Medicamento.
- EMC: Espesor macular central.
- EMCS: Edema macular clínicamente significativo.
- EMD: Edema macular diabético.
- EPR: Epitelio pigmentario de la retina.
- ETDRS: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study.
- FDA: Food and Drug Administration. Administración de Alimentos y Drogas.
- HbA1c: Hemoglobina glicosilada.
- HDL-c: Lipoproteínas de alta densidad.
- HRS: Hyperreflective spots. Puntos hiperreflectivos.
- HTA: Hipertensión Arterial.
- IAM: Infarto agudo de miocardio.
- ICAM-1: Intercellular Adhesion Molecule 1. Molécula de Adhesión Intercelular 1.
- IgG1: Inmunoglobulina G1.
- IVM: Interfase vítreo-macular.
- LDL-c: Lipoproteínas de baja densidad.
- MAVC: Mejor agudeza visual corregida.
- MLE: Membrana limitante externa.
- n: Tamaño muestral.
- OCT: Tomografía de coherencia óptica.
- PRN: Pro-Re-Nata: en función de necesidad.
- RD: Retinopatía diabética.
- RDNP: Retinopatía diabética no proliferativa.
- RDP: Retinopatía diabética proliferativa.
- SD: Desviación típica o estándar.
- SERV: Sociedad Española de Retina y Vítreo.
- UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study.
- VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor. Factor de crecimiento vascular endotelial.
- VMT: Volumen macular total.
- WESDR: Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy.

## RESUMEN

---

**Introducción:** El edema macular diabético (EMD) representa en la actualidad la causa más frecuente de discapacidad visual severa en las personas con diabetes. La fotocoagulación con láser ha sido considerada el tratamiento “gold standard” para el EMD clínicamente significativo no traccional. Sin embargo diversos ensayos clínicos multicéntricos ponen de manifiesto la superioridad de los fármacos antiangiogénicos, entre ellos ranibizumab, frente al láser. Estos fármacos han cambiado el pronóstico funcional de esta enfermedad al conseguir mejorar la agudeza visual en un porcentaje significativo de pacientes. Sin embargo, en la práctica clínica los resultados están muy por debajo de lo esperado.

**Propósito:** Analizar el manejo del paciente con EMD con afectación central tratado con ranibizumab y averiguar dónde están los “gaps” o diferencias que separan los resultados obtenidos en la práctica clínica de los ensayos clínicos.

**Métodos:** Estudio de investigación clínica observacional, retrospectivo y analítico realizado en pacientes diabéticos con EMD naive y disminución de la agudeza visual tratados con ranibizumab. La variable principal del estudio fue la respuesta global, funcional y anatómica, del EMD al tratamiento durante 12 meses con ranibizumab. Las variables secundarias fueron las variables clínicas y tomográficas cualitativas y cuantitativas.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 30 ojos de 30 pacientes con EMD. El 80% de los pacientes presentaba EMD naive, pero el 100% no había recibido ranibizumab como terapia previa. El tiempo medio de evolución del EMD fue de  $2,6 \pm 1,94$  meses. A los 12 meses de la terapia antiangiogénica, se obtuvo una ganancia media de  $5,77 \pm 6,42$  letras y el porcentaje medio de reducción del espesor macular central (EMC) fue del  $24,78 \pm 15,7\%$ , con una media de 4,53 inyecciones intravítreas y una media de 7,67 visitas. Además, el 70% de los pacientes tuvo una ganancia de al menos 5 letras aunque en sólo el 16,7% de ellos fue  $\geq 15$  letras, el 86,7% una reducción de al menos un 10% del EMC inicial, y el 63,3% presentó respuestas funcional y anatómica aceptables. Se evidenció una correlación positiva estadísticamente significativa entre EMC / VMT (volumen macular total) y el porcentaje de reducción del EMC ( $p < 0,0001$  y  $p = 0,001$ , respectivamente), mientras que la correlación entre la respuestas anatómica y funcional no resultó ser estadísticamente significativa ( $p = 0,257$ ). En relación a las variables tomográficas cualitativas, se produjo un cierto grado de mejoría de la retina externa, la banda de elipsoides presentó una recuperación del 52,2% y desaparecieron los quistes intrarretinianos de las capas externas en un 85,7%. No se observaron cambios en la membrana limitante externa con el tratamiento.

**Conclusiones:** El tratamiento del EMD no traccional con afectación central con ranibizumab en la práctica clínica produce mejorías significativas tanto anatómicas como funcionales a 12 meses. La mejoría anatómica es similar a la obtenida en los ensayos clínicos, pero la mejoría funcional es inferior, este hecho puede ser debido a que tanto el número de inyecciones como el de visitas en la práctica clínica son inferiores a los de los ensayos clínicos. La persistencia de quistes intrarretinianos en retina interna tras el tratamiento podría ser considerado como un marcador predictor de respuesta anatómica incompleta, aunque se necesitan estudios a más largo plazo que corroboren este hecho.

# ÍNDICE

---

<b>ABREVIATURAS</b>	<b>1</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>2</b>
<b>ÍNDICE</b>	<b>3</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>4</b>
I.A. EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO DEL EMD	4
I.B. PATOGENIA DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO	5
I.C. CLASIFICACIÓN DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO	5
I.C.1. Clasificación Oftalmoscópica	5
I.C.2. Clasificación Tomográfica	6
I.D. TRATAMIENTO DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO	7
I.D.1. Protocolo actual de tratamiento del Edema Macular Diabético	8
I.E. JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO	10
<b>II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS</b>	<b>11</b>
II.A. HIPÓTESIS DE TRABAJO	11
II.B. OBJETIVO PRINCIPAL	11
II.C. OBJETIVOS SECUNDARIOS	11
<b>III. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>12</b>
III.A. DISEÑO DEL ESTUDIO	12
III.B. POBLACIÓN DE ESTUDIO	12
III.B.1. Criterios de Inclusión	12
III.B.2. Criterios de Exclusión	12
III.B.3. Aspectos Éticos	13
III.C. VARIABLES DE ESTUDIO	13
III.C.1. Variable Principal	13
III.C.2. Variables Secundarias	13
III.D. MEDICIONES	14
III.D.1. Agudeza visual	14
III.D.2. Variables Tomográficas	14
III.D.2.a. Protocolo de recogida de las variables tomográficas	14
III.D.2.b. Determinación de variables tomográficas cuantitativas	14
III.D.2.c. Determinación de variables tomográficas cualitativas	15
III.D.3. Hemoglobina glicosilada	16
III.D.4. Respuesta al tratamiento	16
III.E. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	16
<b>IV. RESULTADOS</b>	<b>17</b>
<b>V. DISCUSIÓN</b>	<b>25</b>
<b>VI. CONCLUSIONES</b>	<b>29</b>
<b>VII. BIBLIOGRAFIA</b>	<b>30</b>

---

## I. INTRODUCCIÓN

---

El edema macular diabético (EMD) representa en la actualidad una de las complicaciones más temidas de la diabetes mellitus (DM) al estar considerado como la causa más frecuente de discapacidad visual severa en esta enfermedad y tener una prevalencia elevada y creciente. Es además un proceso de difícil manejo terapéutico, lo que le convierte en un problema de gran trascendencia socio-sanitaria.

En líneas generales se define como una entidad clínica caracterizada por el aumento del espesor retiniano en el área macular, clínicamente visible y que puede ir o no acompañado de exudados duros. Se produce como consecuencia de la disfunción de la barrera hemato-retiniana (BHR) a ese nivel, lo que altera de manera importante la arquitectura de la retina y se traduce en muchas ocasiones en una pérdida de agudeza visual.

El EMD tiene una etiopatogenia multifactorial y compleja, y limita mucho la calidad de vida de quienes lo padecen. Rara vez aparece de manera aislada y puede estar presente en todos los estadios de la retinopatía diabética (RD).

### **EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO**

Varios estudios epidemiológicos han permitido detectar los factores que influyen tanto en la incidencia como la prevalencia del EMD. Esta última depende principalmente del tipo y duración de la DM. Afecta sobre todo a la DM tipo 2 y está presente en un 5% de las personas diagnosticadas de este tipo de diabetes en el momento del diagnóstico.

La prevalencia, que oscila entre el 7,5 % y el 15,2% según las distintas series publicadas, depende también del tiempo de evolución de la enfermedad. El Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy (WESDR) informó que a los 25 años del diagnóstico de DM, la incidencia del EMD clínicamente significativo (EMCS) se sitúa en el 29% para los diabéticos tipo 1, el 25,4% para los diabéticos tipo 2 en tratamiento con insulina y el 13,9% en los no insulino-dependientes<sup>1</sup>. El Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) demostró que el 27% de los diabéticos tipo 1 desarrolla EMD dentro de los 9 años de la aparición de diabetes<sup>2</sup>.

La raza parece ser otro factor importante. Un reciente meta-análisis sugiere una mayor carga de EMD entre negros no hispanos e individuos con altas concentraciones de hemoglobina glicosilada (HbA1c)<sup>3</sup>. El grado de control metabólico es sin duda el factor de riesgo modificable más importante. Son muchos los estudios que han contribuido a ello. El WESDR demostró que la mayor incidencia de EMD se asocia a los niveles más altos de HbA1c. Tres grandes ensayos clínicos randomizados y multicéntricos han puesto de manifiesto los beneficios del control sistémico de la glucemia en el desarrollo y progresión de la RD y del EMD: el DCCT, el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS)<sup>4</sup> y el Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD)<sup>5</sup> Eye Study.

El DCCT demostró que el control estricto de la glucosa evita el desarrollo de la RD en un 76% y reduce su progresión en un 54% en los diabéticos tipo 1<sup>2</sup>. El UKPDS reportó beneficios similares del control estricto de la glucosa en diabéticos tipo 2<sup>4</sup>. Finalmente el estudio ACCORD reveló que el control estricto de la glucosa en personas con diabetes tipo 2 reduce en un 35% la progresión de la RD en un período de 4 años<sup>5</sup>.

La hipertensión arterial (HTA) y la dislipemia son también importantes factores de riesgo. El estudio WESDR demostró que la HTA diastólica basal es un factor de riesgo relativo para el desarrollo de EMD en diabéticos tipo 2, pero no en diabéticos tipo 1<sup>1</sup>, y en el UKPDS se evidenció un beneficio significativo con el control de la HTA mediante inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina o bloqueadores beta-adrenérgicos en diabéticos tipo 2<sup>4</sup>.

Los niveles elevados de lípidos séricos asociados a niveles de Hba1c no adecuados incrementan el riesgo de desarrollar exudados duros en la mácula<sup>6</sup>. Las concentraciones séricas de las lipoproteínas de baja densidad (LDL-c) y triglicéridos están directamente relacionadas con la incidencia y gravedad de la RD, mientras que la concentración de lipoproteínas de alta densidad (HDL-c) tiene una relación inversa<sup>7</sup>.

## **PATOGENIA DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO**

El EMD es una enfermedad compleja y progresiva de origen multifactorial. El mecanismo fisiopatogénico exacto por el cual la hiperglucemia crónica y mantenida conduce al desarrollo del EMD no está del todo bien definido.

La hiperglucemia crónica mantenida se ha considerado como la principal responsable del daño en la retina en la diabetes al poner en marcha 4 vías bioquímicas: 1- vía del poliol (sorbitol), 2- vía de los AGEs (productos finales de glicación avanzada), 3- vía de la protein-quinasa C y 4- vía de la hexosamina. Estas vías conducen a un mayor estrés oxidativo e inflamación, y favorecen el aumento de la síntesis y liberación de factores de crecimiento y citoquinas, como el VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial), angiopoyetinas, factor de necrosis tumoral, interleuquinas y metaloproteinasas de la matriz que contribuyen a la ruptura de la barrera hemato-retiniana y consecuente producción del EMD.

La alteración de la BHR, caracterizada por la pérdida de pericitos, de la unión célula-célula endotelial y el engrosamiento de la membrana basal, es la pieza clave en el desarrollo del EMD.

El VEGF juega un papel determinante en el desarrollo del EMD y es la diana terapéutica de múltiples fármacos intravítreos para el tratamiento de esta enfermedad. El VEGF actúa por dos mecanismos diferentes en el desarrollo del EMD. Por un lado, incrementa la permeabilidad vascular mediante la disminución de la expresión de cadherina 5, una proteína transmembrana de adherencia específica de las células endoteliales, y por otro contribuye a la adherencia y al acúmulo de leucocitos en los capilares retinianos al inducir incrementos en la expresión de las proteínas de unión ICAM-1 (Molécula de Adhesión Intercelular 1), lo que genera áreas de no perfusión y posterior daño capilar.

## **CLASIFICACIÓN DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO**

Existen diferentes clasificaciones del EMD:

### **Clasificación Oftalmoscópica**

- a. Según el ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study)<sup>6</sup>
  - *Sin edema macular*

- *Edema macular*: engrosamiento retiniano y/o presencia de exudados duros dentro de 1 diámetro de papila del centro de la mácula.
- *Edema macular clínicamente significativo (EMCS)*: presencia de al menos uno de los siguientes criterios (fig.1):
  1. Engrosamiento retiniano dentro de 500  $\mu\text{m}$  del centro de la fovea.
  2. Exudados duros dentro de 500  $\mu\text{m}$  del centro de la fovea asociado a un engrosamiento macular adyacente.
  3. Área de engrosamiento retiniano de al menos una área de disco de tamaño, parte de la cual está a menos de un diámetro papilar del centro de la fovea.

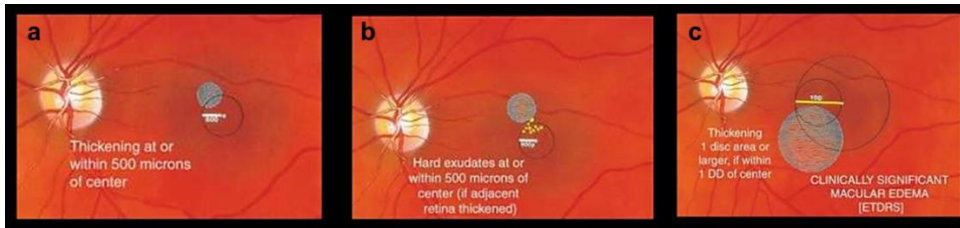


Figura 1. Clasificación del EMCS según el ETDRS<sup>6</sup>

b. Según la Escala Internacional de Severidad del EMD

- *Edema macular ausente*: No engrosamiento retiniano ni exudados en polo posterior.
- *Edema macular presente*: engrosamiento o exudados duros en polo posterior.
  - Leve: algún engrosamiento o exudado duro distante del centro de la mácula.
  - Moderado: algunos engrosamientos o exudados duros cerca del centro de la mácula pero sin afectación.
  - Severo: algunos engrosamientos o exudados duros que afectan el centro de la mácula.

### Clasificación Tomográfica

Panozzo clasifica el EMD mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) en:

a. Según la Morfología del EMD (fig.2)<sup>8</sup>

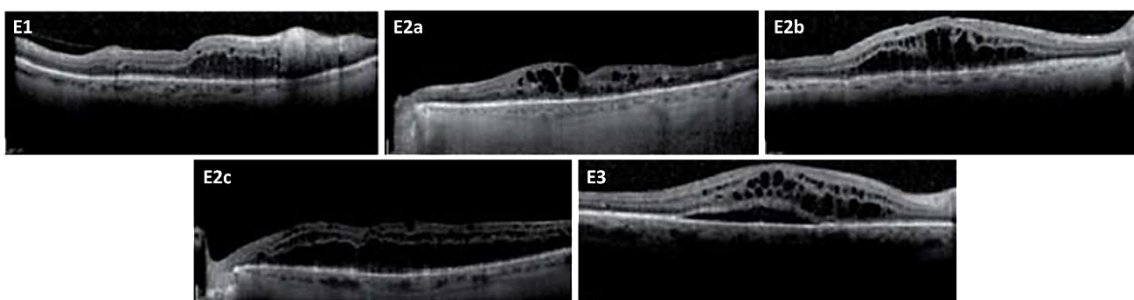


Figura 2. Clasificación del EMD mediante OCT según Panozzo<sup>8</sup>. Imagen obtenida de las Guías de práctica clínica de la SERV<sup>9</sup>.

- **E1**: Engrosamiento simple (en esponja o esponjiforme): Aumento del espesor retiniano con áreas hiporreflectivas intrarretinianas diseminadas. Existe afectación principalmente de las capas más externas de la retina. No se observan espacios quísticos. Es la forma más frecuente de edema tomográfico.
- **E2**: Engrosamiento cistoide o quístico: Engrosamiento de la retina asociado con quistes que se visualizan como zonas hiporreflectivas redondas u ovals, que a su



vez se subclasifica según severidad y tamaño de los quistes de E2a: Leve: de 2-4 pequeños quistes, hasta E2c: Severo: coalescencia de varios quistes.

- **E3:** Desprendimiento del neuroepitelio o neurosensorial (DNE). Puede presentarse aislado o asociado a engrosamiento retiniano simple o quístico.

b. Según la existencia de tracción epirretiniana

- **T0:** ausencia hiperreflectividad epirretiniana.
- **T1:** presencia de una línea continua hiperreflectante adherida a la retina sin distorsionarla.
- **T2:** presencia de una línea continua hiperreflectante con múltiples puntos de adhesión a la retina y con importante distorsión retiniana.
- **T3:** presencia de tracción anteroposterior con la típica configuración en “alas de gaviota”.

La OCT permite además clasificar al edema macular en función de su localización con respecto a la fóvea en edema macular con o sin afectación central.

### **TRATAMIENTO DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO**

El tratamiento del edema macular diabético requiere además de un buen control metabólico y de los factores de riesgo la puesta en marcha de una serie de acciones locales cuya finalidad no es otra que evitar la pérdida de visión y que han ido cambiando conforme ha ido aumentando el conocimiento de la patogenia de esta enfermedad.

La fotocoagulación con láser focal o en rejilla ha sido el tratamiento de primera elección para el EMCS no traccional desde 1985<sup>6</sup>. Sin embargo es un tratamiento destructivo, no exento de riesgos que sólo consigue evitar la pérdida de agudeza visual en el 50% de los pacientes y mejorarla en un 10%<sup>6</sup>, lo que explica por qué con la llegada de los fármacos anti-VEGF, que aumentan estas cifras hasta el 90% y el 35-40% respectivamente, ha pasado a un segundo plano.

Existen varios fármacos anti-VEGF que se administran a nivel ocular mediante inyecciones intravítreas bajo anestesia tópica, y cuya indicación terapéutica es el EMD con afectación central. Dentro de los agentes anti-VEGF para uso intraocular actualmente utilizados se encuentran el Bevacizumab (Avastin®; Roche), el Ranibizumab (Lucentis®, Novartis) y el Aflibercept (Eylea®; Bayer).

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de longitud completa, que bloquea todas las isoformas de VEGF-A. Este fármaco se aprobó en el 2004 para el tratamiento del cáncer de colon metastásico. A partir del año 2005 fue utilizado a nivel intraocular de forma generalizada pero como uso compasivo. En la actualidad el bevacizumab se sigue utilizando en la práctica clínica como fármaco fuera de indicación.

Ranibizumab es un anticuerpo monoclonal que también bloquea todas las isoformas de VEGF-A y su "afinidad mejorada" proporciona mayor afinidad para unirse a VEGF-A. Fue aprobado para el EMD por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) en 2011 y por la Food and Drug Administration (FDA: Administración de Alimentos y Drogas) en 2012. Diferentes ensayos clínicos han demostrado los beneficios de las inyecciones intravítreas de ranibizumab en pacientes con EMD, entre ellos, los

estudios READ-2<sup>10</sup>, RESTORE<sup>11</sup>, RESOLVE<sup>12</sup>, RISE/RIDE<sup>13</sup> y los de la Red Norteamericana de investigación en retinopatía diabética<sup>14</sup> (DRCR.net).

Aflibercept es una proteína de fusión que consiste en porciones de los dominios extracelulares de los receptores 1 y 2 del VEGF humano fusionados con la porción Fc de la IgG1 humana, que bloquea todas las isoformas del VEGF y el factor de crecimiento placentario. Tiene aproximadamente 100 veces mayor afinidad de unión a VEGF-A que ranibizumab o bevacizumab. Este fármaco fue aprobado para uso intraocular por la FDA en noviembre de 2011 y por la EMA en noviembre de 2012.

Estos fármacos han cambiado el pronóstico funcional de esta enfermedad al conseguir mejorar la agudeza visual en un porcentaje significativo de pacientes. RESTORE, RISE y RIDE cifran esta mejoría en un 35-40%<sup>11,13</sup>, VISTA y VIVID en un 40%<sup>15</sup> y la DRCR.net en un 56%<sup>14</sup>. Conseguir estas cifras es el objetivo del tratamiento, pero ello depende en gran medida de cómo se utilicen estos fármacos.

Los ensayos clínicos con ranibizumab han demostrado que el abordaje precoz es esencial ya que mejora los resultados funcionales y que la terapia debe ser agresiva al inicio hasta conseguir la remontar la agudeza visual<sup>11,13,14</sup>. También han demostrado que ranibizumab funciona en los EMD refractarios y que la terapia de combinación es importante<sup>14</sup>.

Pero no todos los pacientes responden a esta terapia antiangiogénica. La razón es que se ha visto la implicación de numerosas células inflamatorias, citoquinas, factores de crecimiento y moléculas de adhesión intercelular, además del VEGF, en la patogenia del EMD. Surgen así el uso intravítreo de los corticoides, que mediante su acción antiinflamatoria, son capaces de neutralizar tanto al VEGF como a las demás moléculas inflamatorias. El primer corticoide utilizado por vía intravítrea fue el acetónido de triamcinolona, a pesar de no disponer de la aprobación para su uso en el EMD. Posteriormente fueron desarrollados los implantes intravítreos de liberación prolongada de dexametasona (Ozurdex®) y fluocinolona (Iluvien®). Ozurdex® es un dispositivo biodegradable que libera dexametasona durante 4 a 6 meses, mientras que Iluvien® es un implante no biodegradable de acetónido de fluocinolona con acción de hasta 36 meses. Ambos corticoides fueron aprobados en el año 2014 por la FDA y por la EMA para su uso en pacientes pseudofáquicos con EMD crónico y refractario a otras terapias.

### **Protocolo actual de tratamiento del Edema Macular Diabético**

Actualmente la terapia antiangiogénica se ha convertido en el tratamiento de primera línea en el EMD con afectación central no traccional según las principales guías de práctica clínica<sup>9</sup>.

El inicio del tratamiento debe de comenzar con un buen control metabólico y de los factores de riesgo, y con una buena tipificación del edema. Existen en estos momentos distintas opciones de tratamiento, todas ellas con un nivel 1 de evidencia científica y cuyo éxito depende de que el abordaje sea el correcto.

El diagnóstico del EMD es clínico, pero para tipificar correctamente el edema es necesario recurrir a la realización de exploraciones complementarias, como la OCT y la angiografía fluoresceínica (AFG). La OCT es un examen indiscutible en el diagnóstico y seguimiento del EMD, ya que permite detectar de forma rápida y no

invasiva engrosamientos retinianos en polo posterior y descartar la existencia de alteraciones en la interfase vítreo-macular (IVM). La AFG, discutible en algunos casos de exudados circinados donde el origen de la exudación es claramente visible, es la única prueba que permite detectar áreas de isquemia periféricas que se han relacionado con EMD recalcitrantes.

En los EMD con afectación central la terapia anti-VEGF es la terapia de primera elección. La pauta de administración utilizada varía dependiendo del fármaco utilizado y son pautas que se han establecido en función de los resultados de los ensayos clínicos. Por ficha técnica, la pauta recomendada para ranibizumab es la de una única inyección intravítrea de 0,5mg/0,05ml al mes hasta alcanzar la agudeza visual máxima y/o no haya signos de actividad de la enfermedad, es decir ningún cambio en la agudeza visual ni en otros signos y síntomas de la enfermedad bajo tratamiento continuado. Mientras que para Aflibercept es la de administrar 5 inyecciones mensuales de 2 mg seguidas de una administración bimestral.

Las variables que rigen el retratamiento con ranibizumab son la afectación de la AV y el espesor macular central. La pauta de tratamiento PRN (Pro-Re-Nata: en función de necesidad) recomendada para este fármaco, tanto si es combinado con láser como no, requiere la realización de varias inyecciones intravítreas consecutivas administradas cada 4 semanas hasta alcanzar la máxima AV posible para cada paciente<sup>9</sup>. Se considera “mejoría” el aumento de 5 letras y la reducción del espesor retiniano un 10% con respecto a la última visita, y “estabilidad” a la ausencia de cambios en la AV en las tres últimas visitas<sup>9</sup>. Se recomienda suspender el tratamiento al alcanzar esa estabilidad visual.

En el caso de no obtener la respuesta deseada, la mayoría de los protocolos contemplan el uso de corticoides de liberación prolongada o la terapia de combinación con láser.

El implante de liberación prolongada de dexametasona puede ser también un fármaco de primera línea en ojos pseudofáquicos no glaucomatosos. Además está indicado pacientes que vayan a ser intervenidos de cataratas y en edemas refractarios a otras terapias<sup>9</sup>. Recientemente, en junio de 2014, la FDA aprobó Ozurdex® para el tratamiento de EMD en la población general. No hay una pauta de tratamiento recomendada para la administración de Ozurdex®, sino que se deja a criterio del oftalmólogo. Algunas publicaciones sugieren su uso en intervalos de 4-6 meses en caso de persistencia del edema.

En los edemas maculares sin afectación central, el láser continúa siendo el tratamiento de primera elección. La técnica a utilizar depende del aspecto angiográfico: en los edemas focales se aplica láser focal directamente sobre los microaneurismas que fugan y las áreas de rezume, mientras que en los edemas difusos se utiliza el láser en rejilla, ambos situados entre 500 y 3.000µm del centro de la zona avascular foveal, con un spot de 50-100 micras y una potencia suficiente para conseguir un blanqueo suave de los mismos<sup>9</sup>.

En el EMD de tipo traccional, el tratamiento de elección es quirúrgico.

## JUSTIFICACIÓN DEL PROYECTO

No cabe duda de que tanto el manejo como el pronóstico funcional del EMD, un proceso considerado como la causa más frecuente de discapacidad visual severa en las personas con diabetes, y una de las complicaciones más temidas por la gran limitación que produce en su calidad de vida, ha cambiado de manera importante tras la llegada de la terapia antiangiogénica.

No obstante y aunque los resultados de diversos ensayos clínicos multicéntricos como el DRCR.net, READ-2, RESTORE, RISE/RIDE, VISTA/VIVID ponen de manifiesto la clara superioridad de estos fármacos frente al láser, tradicionalmente considerado como “gold standard”, su eficacia está condicionada por la aplicación de una pauta concreta y por el cumplimiento estricto de los criterios de retratamiento.

De los 3 fármacos antiangiogénicos habitualmente utilizados por vía intravítrea, ranibizumab es el que dispone a día de hoy de un mayor nivel de información en cuanto a la eficacia de los distintos regímenes de tratamiento y de los factores condicionantes de respuesta. Los estudios de la DRCR.net y los pivotaes RESTORE y RISE/RIDE junto con sus fases de extensión a largo plazo han contribuido a establecer la importancia del momento de inicio de tratamiento, de la aplicación de una terapia estricta al principio, de la fase de mantenimiento y de la necesidad de tener en cuenta no sólo el resultado funcional sino también el anatómico al valorar la respuesta durante la fase seguimiento. Todo ello ha contribuido a diseñar un régimen terapéutico actualmente incluido en los protocolos de actuación de las principales sociedades científicas y a conocer mejor el comportamiento de la enfermedad.

Sin embargo, en la práctica clínica los resultados están muy por debajo de lo esperado. Uno de los principales inconvenientes de la terapia antiangiogénica es la gran sobrecarga asistencial que genera. Esto junto con el retraso en el inicio del tratamiento, el mal control metabólico y de los factores de riesgo, la existencia de edemas de larga evolución y un reducido número de inyecciones pueden ser algunas de las razones que expliquen esa diferencia.

Conocer el grado de adherencia a los protocolos y los puntos débiles de cada centro es un proceso esencial para poder optimizar los resultados del tratamiento del EMD con fármacos antiangiogénicos en la práctica clínica.

Por todo ello, este trabajo de investigación pretende analizar la eficacia y seguridad de ranibizumab en los pacientes con EMD del Área Este de Valladolid, con el objeto de poder optimizar el manejo clínico de esta patología.

## II. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

---

### HIPÓTESIS DE TRABAJO

La existencia de un número reducido de inyecciones y la flexibilidad en los criterios de retratamiento reducen la eficacia de la terapia anti-VEGF en los pacientes con EMD.

### OBJETIVO PRINCIPAL

- Analizar el manejo del paciente diabético con edema macular con afectación central tratado con ranibizumab en el servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, y averiguar dónde están los “gaps” o diferencias que separan los resultados obtenidos en la práctica clínica de los ensayos clínicos.

### OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Analizar las características basales de los pacientes con edema macular diabético a quienes se prescribe ranibizumab intravítreo.
- Analizar la pauta o las pautas de tratamiento habitualmente utilizadas.
- Determinar el resultado funcional a los 12 meses de iniciado el tratamiento.
- Determinar el resultado anatómico tras los 12 meses del inicio del tratamiento.
- Determinar el grado de adherencia o cumplimiento de las pautas propuestas en las guías de práctica clínica.

### III. MATERIAL Y MÉTODOS

---

#### DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio de investigación clínica observacional, retrospectivo y analítico.

#### POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes diabéticos con EMD naive y disminución de la agudeza visual susceptibles de terapia anti-VEGF, que recibieron tratamiento con ranibizumab en el servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid durante el año 2014, y que cuenten con al menos 12 meses de seguimiento.

El EMD con afectación central fue definido como engrosamiento retiniano  $\geq 300 \mu\text{m}$  en las 500  $\mu\text{m}$  centrales medido por OCT de dominio espectral.

#### Criterios de Inclusión

- Hombres o mujeres de edad  $\geq 18$  años.
- Individuos diagnosticados de DM tipo 1 o 2 según criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA: American Diabetes Association) (tabla 1).
- EMD confirmado mediante OCT con un espesor macular central (EMC)  $\geq 300 \mu\text{m}$ .
- EMD naive o EMD que haya recibido tratamiento láser o antiangiogénico previo (diferente a ranibizumab) por lo menos 6 meses antes del inicio del estudio.
- Disponer de por lo menos una exploración oftalmológica completa antes del inicio del tratamiento y al menos 12 meses de seguimiento.
- Elección del ojo con mejor pronóstico visual o mayor agudeza visual corregida basal en caso de EMD bilateral.

Hemoglobina glicosilada  $\geq 6,5\%*$

Glucemia plasmática en ayunas  $\geq 126 \text{ mg/dl}*$

Glucemia plasmática a las dos horas después del test de tolerancia oral a la glucosa (con 75 g de glucosa)  $\geq 200 \text{ mg/dl}*$

Glucemia plasmática  $\geq 200 \text{ mg/dl}$  en pacientes con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis de hiperglucemia

Tabla 1. Criterios para el diagnóstico de diabetes según la ADA (American Diabetes Association). \*Una cifra diagnóstica de diabetes mellitus con cualquiera de los test (salvo si hay síntomas de hiperglucemia o hiperglucemia severa) ha de confirmarse mediante una segunda determinación preferentemente con el mismo test.

#### Criterios de Exclusión

- Pérdida de seguimiento durante más de 3 meses o ausencia durante 2 visitas consecutivas.
- Edema macular debido a una causa diferente de diabetes.
- Patología oftalmológica que pueda afectar el EMC o la agudeza visual.
- Tratamiento del EMD en los 6 meses previos al inicio del estudio.
- EMD de tipo traccional.
- Anormalidades en el segmento anterior o vítreo que comprometa la correcta valoración de la agudeza visual o un adecuado examen del polo posterior retiniano.
- Historia de cirugía intraocular previa, salvo facoemulsificación realizada al menos 6 meses antes del inicio del estudio.

- Realización de algún tipo de procedimiento oftalmológico que pueda afectar la agudeza visual (capsulotomía, facoemulsificación) durante el tiempo del estudio.
- Retinopatía diabética proliferante activa o neovascularización de iris.
- Enfermedad renal importante que requiera diálisis.
- Individuos que no cumplan todos los criterios de inclusión.

### **Aspectos Éticos**

El proyecto se realizó, previa aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, respetando la normativa vigente en el tratamiento de datos clínicos (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal) y de acuerdo a las guías internacionales de buena práctica clínica.

### **VARIABLES DE ESTUDIO**

#### **Variable Principal**

Respuesta global, funcional y anatómica, del EMD al tratamiento durante 12 meses con ranibizumab. Entendiéndose como respuesta funcional a la ganancia de al menos 5 letras en escala ETDRS y como respuesta anatómica a la reducción de al menos un 10% del EMC inicial en las diferentes valoraciones.

#### **VARIABLES Secundarias**

##### Demográficas

- Edad (años).
- Sexo (hombre / mujer).

##### Sistémicas

- Tipo de Diabetes Mellitus (tipo 1 / tipo 2).
- Tiempo de evolución de la DM (meses).
- Insulinodependencia (sí / no).
- HbA1c en los 6 meses previos a la inclusión en el estudio.

##### Clínicas

- Mejor Agudeza Visual Corregida (MAVC) basal y a los 12 meses de tratamiento.
- Pseudofaquia (sí / no).
- Grado de severidad de la RD según la Clasificación Clínica Internacional de la RD.
- Tiempo de evolución del EMD (meses).
- Número de inyecciones intravítreas recibidas durante los 12 meses de tratamiento.
- Tratamiento previo del EMD (>6 meses):
  - Láser macular (focal / en rejilla).
  - Terapia anti-VEGF diferente a ranibizumab.

##### Criterios de retratamiento

- Agudeza visual (AV).
- Espesor macular central (EMC).
- Ambos.

##### Tomográficas cuantitativas (basal y a los 12 meses de tratamiento)

- EMC.
- Volumen macular total (VMT).

- Tamaño de los quistes maculares.

Tomográficas cualitativas (basal y a los 12 meses de tratamiento)

- Integridad de la banda de elipsoides.
- Integridad de la MLE (membrana limitante externa).
- Patrón tomográfico del EMD.
- Presencia de desprendimiento del neuroepitelio (DNE) retiniano.
- Presencia y localización de quistes intrarretinianos.
- Presencia de puntos hiperreflectivos (HRS: hyperreflective spots).
- Alteraciones en la interfase vítreo-macular (IVM).

## MEDICIONES

Las variables demográficas, sistémicas, clínicas y las relacionadas con el tratamiento ocular previo fueron obtenidas de las historias clínicas de los pacientes.

Se creó una base de datos informatizada donde se recolectó la información obtenida.

### Agudeza visual

La MAVC fue inicialmente obtenida en escala decimal. Posteriormente este valor fue convertido a la escala ETDRS para realizar el análisis estadístico y poder contrastarlos con los resultados de los ensayos clínicos pivotaes. La fórmula empleada fue la siguiente<sup>16</sup>:

$$\text{Letras ETDRS} = 85 - \left( \frac{-\log(\text{AV en decimal})}{0,02} \right)$$

### Variables Tomográficas

Las variables tomográficas fueron obtenidas de la base de datos del OCT modelo TOPCON 3D OCT-1000 del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

#### a. Protocolo de recogida de las variables tomográficas

El protocolo de captura de imágenes utilizado fue el cubo macular que viene instalado por defecto: cubo macular de 6x6mm centrado en fóvea, protocolo 512x128 (512 cortes axiales por cada una de las 128 líneas horizontales) (fig.3).

El centrado de la cuadrícula del ETDRS se realizó en fóvea.

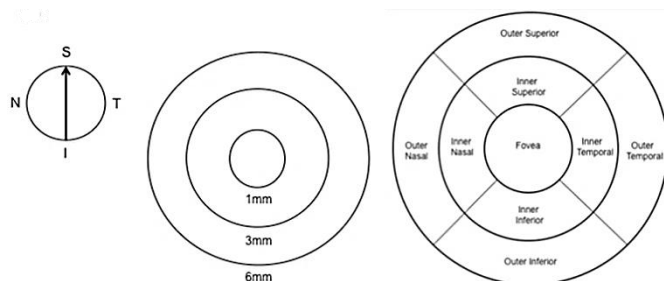


Figura 3. Cuadrícula del ETDRS<sup>17</sup>.

#### b. Determinación de variables tomográficas cuantitativas

1. **EMC**: se obtuvo de la cuadrícula ETDRS centrada en fóvea.
2. **VMT**: se obtuvo del informe tomográfico generado de cada paciente.
3. **Tamaño de los quistes intrarretinianos**: se obtuvo mediante la herramienta de medición "caliper" propia del tomógrafo. Se seleccionó el quiste de mayor tamaño dentro de las 1.000 micras centrales (círculo 1 de la cuadrícula ETDRS, fig.3) con el



corte tomográfico centrado en fovea y ampliando al máximo la imagen para conseguir mayor exactitud de medición. Posteriormente se trazó con el caliper una línea perpendicular al plano del epitelio pigmentario de la retina (EPR) en el punto de máxima altura (longitud vertical) del quiste.

c. Determinación de variables tomográficas cualitativas (fig.4)

Se analizaron los cambios observados en:

1. **Integridad de la banda de elipsoides:** fue definida como la ausencia de interrupción de la banda hiperreflectiva correspondiente a los elipsoides dentro del círculo 1 de la cuadrilla del ETDRS en la imagen tomográfica, sin considerar como interrupción las pérdidas de continuidad de la banda debidas a sombras producidas por otros entes hiperreflectivos, como por ejemplo los exudados duros retinianos.
2. **Integridad de la MLE:** se siguieron los mismos criterios que para la determinación de la integridad de la banda de los elipsoides.
3. **Patrón tomográfico del EMD:** se describió según la clasificación de Panozzo<sup>8</sup>, considerando el engrosamiento retiniano predominante a lo largo de todo el cubo macular.
4. **Presencia de DNE:** fue definido como el acúmulo localizado de fluido subfoveal por encima de la banda hiperreflectante correspondiente al EPR/Membrana de Bruch de la imagen tomográfica.
5. **Presencia y localización de quistes intrarretinianos:** fueron clasificados según su localización a lo largo de todo el cubo macular en:
  - *Quistes intrarretinianos internos:* estructuras quísticas observadas sólo en retina interna, entre las capas de fibras nerviosas de la retina y plexiforme interna.
  - *Quistes intrarretinianos externos:* estructuras quísticas observadas sólo en retina externa, entre las capas EPR/Membrana de Bruch y nuclear interna.
  - *Quistes intrarretinianos en todo el espesor retiniano:* estructuras quísticas observadas tanto en retina externa como interna.
6. **Presencia de HRS:** fue estimada ante la visualización de lesiones pequeñas, puntiformes e hiperreflectivas intrarretinianas a lo largo de todo el cubo macular, que no coincidiesen con exudados duros visibles en la retinografía capturada junto a la imagen tomográfica.
7. **Alteración en la IVM:** fue definida como la presencia, en el área correspondiente al círculo 1 de la cuadrícula del ETDRS, de:
  - *Tracción vítreo-macular:* adhesión vítrea a la superficie interna retiniana que modifica la depresión foveal.
  - *Membrana epirretiniana:* Banda hiperreflectiva que causa pliegues retinianos o modificación del perfil foveal en la superficie interna de la retina.

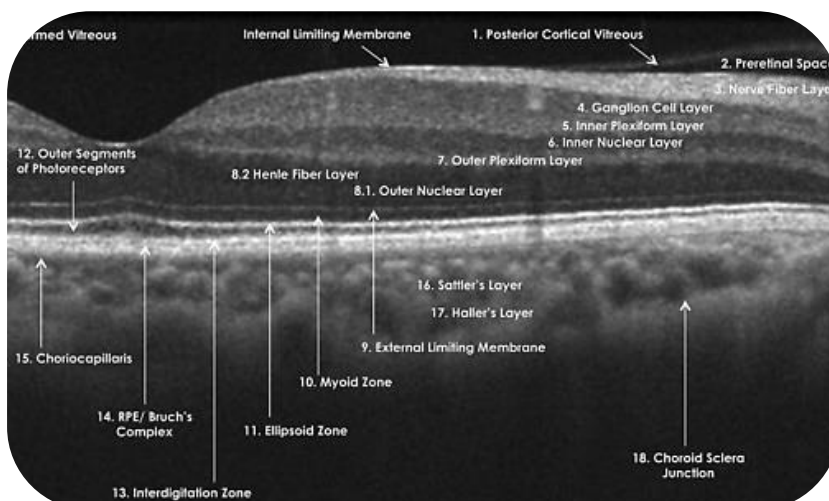


Figura 4: Nomenclatura normalizada del Consenso Internacional para la nomenclatura de OCT<sup>18</sup>.

## Hemoglobina glicosilada

Se obtuvo de la historia clínica del paciente la cifra de HbA1c basal dentro de un período de hasta 6 meses anterior al inicio del tratamiento, con el fin de conocer el estado de control metabólico (control Mb) basal de los pacientes.

## Respuesta al tratamiento

Para determinar el grado de respuesta a la terapia antiangiogénica se definieron las siguientes variables:

- *Respuesta funcional aceptable*: ganancia de al menos 5 letras en escala ETDRS.
- *Buena respuesta funcional*: ganancia  $\geq 15$  letras en escala ETDRS.
- *Respuesta anatómica aceptable*: reducción de al menos un 10% del EMC inicial.
- *Respuesta anatómica completa*: reducción del EMC por debajo de 300  $\mu\text{m}$  medido por OCT.
- *Respuesta global aceptable*: Cuando las respuestas funcional y anatómica son aceptables.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos han sido introducidos, codificados y analizados utilizando el programa IBM SPSS Statistics 21.0.

Para resumir los valores observados en la muestra en variables numéricas se calculó la media y la desviación típica o estándar (SD). En el caso de las variables cualitativas se calcularon frecuencias absolutas y porcentajes para cada categoría.

La hipótesis de normalidad en las variables cuantitativas fue contrastada mediante el test de Komogorov-Smirnov.

Para estudiar la relación entre variables cualitativas se obtuvieron tablas de contingencia y el test chi-cuadrado. En los casos en los que la conveniencia del test chi-cuadrado no estuviese garantizada, se utilizó la prueba exacta de Fisher.

En el estudio de la relación entre variables cuantitativas y cualitativas se emplearon el test t de Student o el análisis de la varianza, para variables de distribución normal, y el test de Mann-Whitney-Wilcoxon o de Kruskal-Wallis, para variables de distribución no normal, en función del número de categorías en la variable no numérica.

Para medir la relación entre variables cuantitativas se utilizaron el coeficiente de correlación de Pearson (en caso de variables normales) y el de Spearman (en caso de variables no normales). En algunos casos se utilizaron los coeficientes de correlación parcial para anular la posible influencia de terceras variables.

## IV.RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio un total de 30 ojos de 30 pacientes con EMD que iniciaron tratamiento con ranibizumab durante el año 2014 en el servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, que cumplían con los criterios establecidos y que contaban con al menos 12 meses de seguimiento.

La edad media de los pacientes fue de  $59,13 \pm 17,7$  años, siendo el 53,3% hombres.

La mayor parte de los pacientes padecían de DM tipo 2 (80%) y el 80% de la muestra recibía insulino terapia. El tiempo medio de evolución de la DM fue de  $38,43 \pm 43$  meses (rango: 3 – 99) y la HbA1c media de  $8,16\% \pm 1,4$  (rango: 5,9 – 11,5).

En relación con los factores de riesgo sistémicos, el 53,3% era fumador activo, y el 53,3% padecía de HTA y el 56,7% dislipemia.

Dentro de los antecedentes oftalmológicos, el 66,7% eran fúquicos y el 33,3% restante pseudofúquicos. La mayoría de los pacientes presentaban retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) leve (60%) (fig.5).

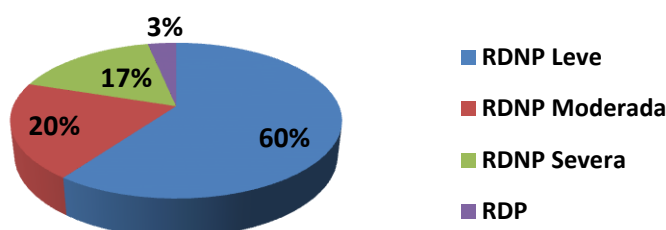


Figura 5: Distribución de la severidad de la retinopatía diabética. RDP: Retinopatía diabética proliferativa.

En cuanto a las características clínicas del EMD, el tiempo medio de evolución fue de  $2,60 \pm 1,94$  meses. El tipo predominante de EMD fue el EMD difuso (57%) (fig.6).



Figura 6: Distribución del tipo de EMD.

El 80% de los pacientes presentaba EMD naive, mientras que 20% había recibido algún tratamiento previo para el EMD diferente a ranibizumab. Los diferentes tipos de tratamiento fueron los siguientes (tabla 2):

	Frecuencia	Porcentaje
EMD naive	24	80
Anti-VEGF*	1	3,3
Anti-VEGF* + Láser macular	4	13,4
Corticoides	1	3,3
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>100</b>

Tabla 2: Distribución de tratamientos previos para el EMD. \* Todos eran edemas naive para ranibizumab.

Durante los 12 meses de seguimiento, el 100% de los pacientes recibió tratamiento con ranibizumab intravítreo en una pauta PRN, con una media de inyecciones intravítreas de 4,53 y una media de visitas de 7,67 (tabla 3). La AFG se realizó en el 73,3% de los pacientes antes del inicio del tratamiento y sólo fue necesario volver a realizarla en el 20% durante el seguimiento.

	Media $\pm$ SD	Rango
<b>Nº inyecciones ranibizumab</b>	4,53 $\pm$ 2,06	3 – 10
<b>Nº visitas a 12 meses</b>	7,67 $\pm$ 0,88	6 – 9

Tabla 3: Número de inyecciones intravítreas de ranibizumab y visitas durante los 12 meses del estudio.

Dentro de los criterios de retratamiento, el conjunto AV + EMC fue el que más contribuyó a la decisión de retratar a los pacientes (tabla 4).

Criterios de retratamiento	Frecuencia	Porcentaje
<b>AV + EMC</b>	27	90
<b>Sólo AV</b>	1	3,3
<b>Sólo EMC</b>	2	6,7
<b>Total</b>	<b>30</b>	<b>100</b>

Tabla 4: Distribución de los criterios de retratamientos para el EMD durante los 12 meses de seguimiento.

En relación con la variación de la MAVC durante los 12 meses de estudio, se observó una ganancia de letras estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ) al completar los 12 meses de terapia anti-VEGF (tabla 5). Además se evidenció un aumento del 10% de los pacientes que inicialmente presentaban un AV  $\geq$  70 letras ETDRS (tabla 6).

MAVC (ETDRS)	Media $\pm$ SD	Rango	Sig. estadística
<b>Nº letras basal</b>	67,83 $\pm$ 11,77	35 – 80	<b><math>p &lt; 0,0001</math></b>
<b>Nº letras final</b>	73,60 $\pm$ 11,18	35 – 85	
<b>Ganancia de letras</b>	5,77 $\pm$ 6,42		

Tabla 5: Media, desvío estándar, rango y  $p$ -valor de la variación de la AV durante los 12 meses de terapia anti-VEGF.

MAVC $\geq$ 70 letras	Frecuencia	Porcentaje
<b>Antes inicio tratamiento</b>	19	63,33
<b>Después de 12 meses tratamiento</b>	22	73,33

Tabla 6: Distribución de pacientes cuya MAVC era  $\geq$  70 letras ETDRS antes y después del tratamiento.

En el análisis de las variables tomográficas cuantitativas, se evidenció una reducción del EMC y del VMT estadísticamente significativa (Tabla 7). También se observaron correlaciones positivas y estadísticamente significativas entre el EMC basal y su porcentaje de reducción, y entre el VMT basal y el porcentaje de reducción del EMC (tabla 8).

	Media $\pm$ SD	Rango	Sig. estadística
<b>EMC basal</b>	407,33 $\pm$ 84,5	300 – 660	<b><math>p &lt; 0,0001</math></b>
<b>EMC final</b>	296,57 $\pm$ 43,9	231 – 437	
<b>Reducción EMC</b>	110,77 $\pm$ 94		
<b>VMT basal</b>	9,71 $\pm$ 1,7	5,54 – 15	<b><math>p &lt; 0,0001</math></b>
<b>VMT final</b>	8,43 $\pm$ 1,2	5,39 – 11,59	
<b>Reducción VMT</b>	1,28 $\pm$ 1,1		

Tabla 7: Media, desvío estándar, rango y  $p$ -valor de la variación del EMC y VMT durante los 12 meses de terapia anti-VEGF.

% Reducción EMC		
	<i>r</i>	<i>p</i>
EMC basal	0,69	< 0,0001
VMT basal	0,56	0,001

Tabla 8: Correlación entre EMC / VMT basal y el porcentaje de reducción del EMC.

El análisis basal del tamaño de los quistes intrarretinianos se realizó en el 80% de la muestra (24 pacientes) ya que el resto no presentaba EMD de tipo quístico. A los 12 meses de tratamiento, el número de EMD de tipo quístico disminuyó aún más, por lo que el análisis se realizó en el 46,67% de la muestra (14 pacientes) (tabla 9).

	Media ± SD	Rango	n	Sig. Estadística
Altura quistes basal	243,42 ± 88,33	110 – 376	24	<b><i>p</i> = 0,001</b>
Altura quistes final	126,57 ± 82,49	11 – 336	14	

Tabla 9: Media, desvío estándar, rango y p-valor de la variación del tamaño de los quistes intrarretinianos durante los 12 meses de terapia anti-VEGF.

El análisis de las variables tomográficas cualitativas reveló que el patrón tomográfico predominante del EMD, tanto basal como final, fue el EMD de tipo quístico (fig.7). Un dato relevante es que el 37% de la muestra no presentaba EMD a los 12 meses de tratamiento.

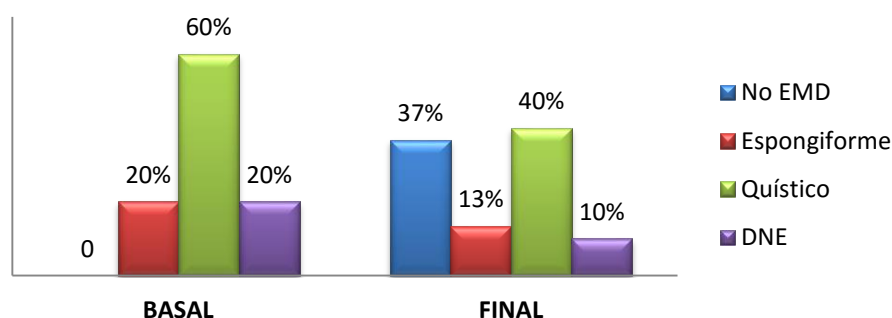


Figura 7: Variación del patrón tomográfico del EMD durante los 12 meses de terapia anti-VEGF.

En las tablas 10 y 11 se pueden observar el resto del análisis de variables tomográficas cualitativas. Antes del inicio de la terapia antiangiogénica, sólo en el 23,3% de la muestra se observó la banda de elipsoides íntegra y el 86,7% presentaba HRS. Después de los 12 meses de tratamiento, se evidenció que la banda de elipsoides estaba íntegra en el 46,7%, es decir hubo una mejoría del 52,2%, asociado a una desaparición de los HRS del 65,4%.(tabla 10).

Variables tomográficas cualitativas		Basal	Final
Integridad elipsoides	Si	7 (23,3%)	14 (46,7%)
	No	23 (76,7%)	16 (53,3%)
Integridad MLE	Si	14 (46,7%)	14 (46,7%)
	No	16 (53,3%)	16 (53,3%)
Presencia quistes intrarretinianos	Si	24 (80%)	14 (46,67%)
	No	6 (20%)	16 (53,33%)
Presencia DNE	Si	6 (20%)	3 (10%)
	No	24 (80%)	27 (90%)
Presencia HRS	Si	26 (86,7%)	11 (36,7%)
	No	4 (13,3%)	19 (63,3%)
Alteración de la interfase	Si	5 (16,7%)	6 (20%)
	No	25 (83,3%)	24 (80%)

Tabla 10: Distribución de las variables tomográficas cualitativas

Además de los datos disponibles en la tabla 10, se confirmó la integridad de la MLE sólo mejoró el 31,3%, pero a su vez empeoró el 35,7%. Con respecto a los quistes intrarretinianos, desaparecieron efectivamente el 41,7% y se mantuvieron presentes el 58,3% durante los 12 meses de tratamiento. También desaparecieron el 66,7% de los DNE. Finalmente, sólo el 12% de los pacientes presentó alteraciones de la IVM a los 12 meses de terapia anti-VEGF.

En relación a la localización de los quistes intrarretinianos, la tabla 11 muestra los cambios observados.

Quistes intrarretinianos	Basal	Final
Quistes externos	7 (29,2%)	1 (7,1%)
Quistes internos	10 (41,7%)	12 (85,7%)
Quistes externos + internos	7 (29,2%)	1 (7,1%)
<b>Total</b>	<b>24</b>	<b>14</b>

Tabla 11: Localización de los quistes intrarretinianos durante los 12 meses de terapia anti-VEGF.

### RESPUESTA A LA TERAPIA CON RANIBIZUMAB

De los 30 pacientes de la muestra, el 70% (21 pacientes) tuvo una respuesta funcional aceptable (ganancia de al menos 5 letras en escala ETDRS), el 86,7% (26 pacientes) una respuesta anatómica aceptable (reducción de al menos un 10% del EMC basal), y el 63,3% (19 pacientes) una respuesta global aceptable (respuesta funcional y anatómica) (fig.8). Además se observó que el 16,7% (5 pacientes) tuvo una buena respuesta funcional (ganancia  $\geq 15$  letras). En cuanto a las variables cuantitativas de respuesta al tratamiento, el porcentaje medio de reducción del EMC fue del  $24,78\% \pm 15,7$  (rango -8,98 – 63,64) y la ganancia media de letras de  $5,77 \pm 6,42$  letras (rango -5– 20) (fig.8), sin evidencia de correlación estadísticamente significativa entre ambos tipos de respuesta (tabla 12).

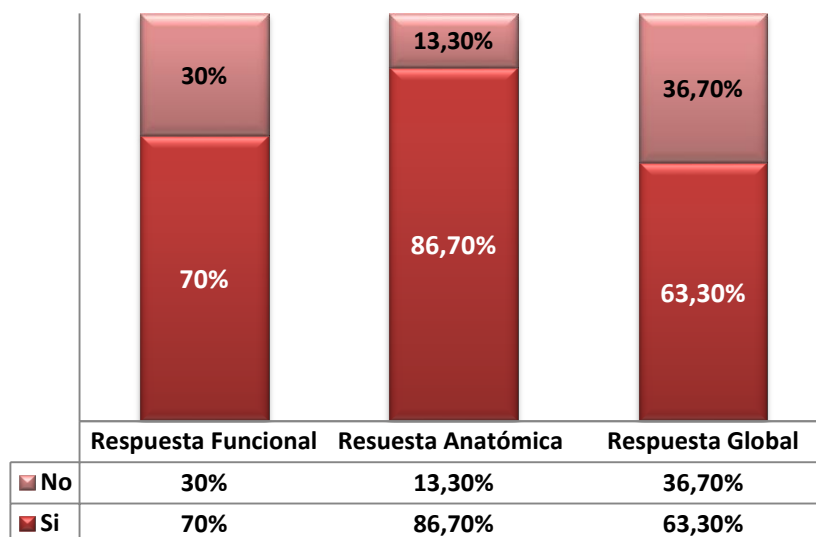


Figura 8. Porcentajes de respuesta a la terapia con ranibizumab durante 12 meses.

	Respuesta funcional	
	<i>r</i>	<i>p</i>
<b>Respuesta anatómica</b>	0,214	0,257

Tabla 12. Correlación entre respuestas anatómica y funcional.

### Análisis del control metabólico previo en el resultado de la terapia anti-VEGF.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con un control Mb aceptable (HbA1c < 8) y los que tenían un mal control Mb (HbA1c ≥ 8) (tabla 13).

	Control Mb Basal		Sig. estadística
	HbA1c < 8	HbA1c ≥ 8	
<b>MAVC basal</b>	66 ± 11,1	66,36 ± 13,3	<b>p = 0,8</b>
<b>MAVC final</b>	73,18 ± 11	73,07 ± 13,3	<b>p = 0,7</b>
<b>Letras ganadas</b>	7,18 ± 5,6	6,71 ± 7	<b>p = 0,49</b>
<b>EMC basal</b>	423,82 ± 87,6	395 ± 56,3	<b>p = 0,48</b>
<b>EMC final</b>	288,27 ± 30,2	308,43 ± 54	<b>p = 0,35</b>
<b>% reducción EMC</b>	29,82 ± 13,4	21,01 ± 14,6	<b>p = 0,23</b>
<b>VMT basal</b>	10,03 ± 1,1	9,26 ± 1,6	<b>p = 0,19</b>
<b>VMT final</b>	8,52 ± 0,6	8,04 ± 1,3	<b>p = 0,25</b>
<b>Nº inyecciones</b>	4,55 ± 2,3	4,71 ± 2,2	<b>p = 0,82</b>

Tabla 13: *p*-valor intergrupar de la comparación de AV, EMC, VMT y número de inyecciones entre control Mb basal aceptable y mal control Mb basal.

### Análisis del tipo de EMD previo en el resultado de la terapia anti-VEGF.

El tipo de EMD previo al tratamiento tiene una influencia estadísticamente significativa sobre la respuesta a la terapia anti-VEGF (tablas 14 y 15).

Tipo EMD	n		Sig. estadística
<b>EMD Focal con afectación central</b>	13	MAVC basal – MAVC final	<b>p = 0,073</b>
		EMC basal – EMC final	<b>p = 0,001</b>
<b>EMD Difuso</b>	17	MAVC basal – MAVC final	<b>p = 0,001</b>
		EMC basal – EMC final	<b>p = 0,001</b>

Tabla 14: Respuestas funcional y anatómica y *p*-valor intragrupal a los 12 meses de terapia anti-VEGF en ambos tipos de EMD.

	Tipo EMD		Sig. estadística
	EMD Focal con afectación central	EMD Difuso	
<b>MAVC basal</b>	72,08 ± 8,2	64,59 ± 13,2	<b>p = 0,1</b>
<b>MAVC final</b>	74,62 ± 9,1	72,82 ± 12,8	<b>p = 0,9</b>
<b>Letras ganadas</b>	2,54 ± 4,4	8,24 ± 6,7	<b>p = 0,03</b>
<b>EMC basal</b>	409,77 ± 68,5	405,47 ± 96	<b>p = 0,49</b>
<b>EMC final</b>	302,15 ± 28,7	292,29 ± 53,2	<b>p = 0,23</b>
<b>% reducción EMC</b>	25 ± 10,3	24,63 ± 19,2	<b>p = 0,75</b>
<b>VMT basal</b>	9,7 ± 1,6	9,76 ± 1,7	<b>p = 0,5</b>
<b>VMT final</b>	8,41 ± 0,9	8,45 ± 1,4	<b>p = 0,27</b>
<b>Nº inyecciones</b>	5,54 ± 2,7	3,76 ± 1	<b>p = 0,08</b>

Tabla 15: *p*-valor intergrupar de la comparación de AV, EMC, VMT y número de inyecciones entre los ambos tipos de EMD.

### Análisis de la influencia del patrón tomográfico basal del EMD en el resultado de la terapia anti-VEGF.

El patrón tomográfico basal del EMD tiene una influencia estadísticamente significativa sobre la respuesta a la terapia anti-VEGF (tablas 16 y 17).

Patrón Tomográfico Basal	n		Sig. estadística
Espongiforme	6	MAVC basal – MAVC final	$p = 0,27$
		EMC basal – EMC final	$p = 0,046$
Quístico	18	MAVC basal – MAVC final	$p = 0,002$
		EMC basal – EMC final	$p < 0,0001$
DNE	6	MAVC basal – MAVC final	$p = 0,027$
		EMC basal – EMC final	$p = 0,028$

Tabla 16: Respuestas funcional y anatómica y  $p$ -valor intragrupal a los 12 meses de terapia anti-VEGF en los diferentes patrones tomográficos basales del EMD.

	Patrón tomográfico EMD Basal			Sig. estadística
	Espongiforme	Quístico	DNE	
MAVC basal	73 ± 5,4	64,67 ± 13,5	72,17 ± 7,7	$p = 0,37$
MAVC final	75,5 ± 9	71,67 ± 12,6	77,50 ± 8,2	$p = 0,56$
Letras ganadas	2,50 ± 5,4	7 ± 7,4	5,33 ± 1,9	$p = 0,43$
EMC basal	369,33 ± 70	386,28 ± 62	508,50 ± 88,2	$p = 0,005$
EMC final	285,67 ± 22	295,28 ± 50,6	311,33 ± 39,7	$p = 0,32$
% reducción EMC	20,7 ± 14,3	22,20 ± 15,1	36,64 ± 15,4	$p = 0,13$
VMT basal	9,63 ± 1,3	9,21 ± 1,3	11,32 ± 2,2	$p = 0,08$
VMT final	8,41 ± 0,54	8,13 ± 1,1	9,35 ± 1,4	$p = 0,32$
Nº inyecciones	4,83 ± 2,1	3,67 ± 1	6,83 ± 2,8	$p = 0,02$

Tabla 17:  $p$ -valor intergrupar de la comparación de AV, EMC, VMC y número de inyecciones los diferentes patrones tomográficos basales del EMD.

### Análisis de la influencia de la alteración de la banda de elipsoides y de la MLE basales en el resultado de la terapia anti-VEGF (tablas 18 y 19).

	Banda elipsoides Basal		Sig. estadística
	Normal	Alterada	
MAVC basal	62,29 ± 12	69,52 ± 11,4	$p = 0,097$
MAVC final	69,29 ± 9,8	74,91 ± 11,4	$p = 0,12$
Letras ganadas	7 ± 4,8	5,39 ± 6,9	$p = 0,35$
EMC basal	426,71 ± 78,9	401,43 ± 86,9	$p = 0,29$
EMC final	323,86 ± 55	288,26 ± 37,5	$p = 0,12$
% reducción EMC	22,14 ± 17,8	25,59 ± 15,3	$p = 0,9$
VMT basal	10,08 ± 1,05	9,6 ± 1,8	$p = 0,23$
VMT final	8,56 ± 0,4	8,39 ± 1,3	$p = 0,64$
Nº inyecciones	6 ± 2,2	4,09 ± 1,9	$p = 0,022$

Tabla 18:  $p$ -valor intergrupar de la comparación de AV, EMC, VMT y número de inyecciones entre la alteración o no de la banda de elipsoides.



	MLE Basal		Sig. estadística
	Normal	Alterada	
MAVC basal	71,43 ± 8,3	64,69 ± 13,6	<b>p = 0,25</b>
MAVC final	78,43 ± 7,2	69,38 ± 12,5	<b>p = 0,026</b>
Letras ganadas	7 ± 6,2	4,69 ± 6,6	<b>p = 0,35</b>
EMC basal	395,43 ± 70,5	417,75 ± 96,1	<b>p = 0,62</b>
EMC final	306,64 ± 34,5	287,75 ± 50,2	<b>p = 0,064</b>
% reducción EMC	20,48 ± 14,2	28,54 ± 16,4	<b>p = 0,088</b>
VMT basal	9,01 ± 1,4	10,33 ± 1,7	<b>p = 0,023</b>
VMT final	8,03 ± 1,3	8,78 ± 1	<b>p = 0,2</b>
Nº inyecciones	4,64 ± 2,2	4,44 ± 2	<b>p = 0,98</b>

Tabla 19: *p*-valor intergrupar de la comparación de AV, EMC, VMT y número de inyecciones entre la alteración o no de la MLE.

**Análisis de la influencia de los HRS basales en el resultado de la terapia anti-VEGF (tabla 20).**

	HRS Basal		Sig. estadística
	Ausentes	Presentes	
MAVC basal	73,25 ± 9	67 ± 12,1	<b>p = 0,33</b>
MAVC final	76,25 ± 8,5	73,19 ± 11,6	<b>p = 0,71</b>
Letras ganadas	3 ± 5,6	6,19 ± 6,5	<b>p = 0,56</b>
EMC basal	451,25 ± 87,4	400,58 ± 83,7	<b>p = 0,18</b>
EMC final	303,50 ± 34,9	295,50 ± 45,6	<b>p = 0,54</b>
% reducción EMC	31,6 ± 10,1	23,7 ± 16,3	<b>p = 0,2</b>
VMT basal	10,3 ± 1	9,6 ± 1,7	<b>p = 0,2</b>
VMT final	8,6 ± 0,3	8,4 ± 1,3	<b>p = 0,67</b>
Nº inyecciones	6,75 ± 2,6	4,19 ± 1,8	<b>p = 0,089</b>

Tabla 20: *p*-valor intergrupar de la comparación de AV, EMC, VMT y número de inyecciones entre la presencia o ausencia de los HRS.

**Análisis de los quistes intrarretinianos internos en el resultado de la terapia anti-VEGF (tabla 21).**

		Media ± SD	Sig. estadística
Quistes Internos (n=12)	MAVC basal	68,75 ± 8,2	<b>p = 0,007</b>
	MAVC final	73,75 ± 8,3	
	Letras ganadas	5 ± 5,4	
	EMC basal	401,42 ± 75	<b>p = 0,002</b>
	EMC final	313,75 ± 27,6	
	% reducción EMC	20,08 ± 11,5	
	VMT basal	9,63 ± 1,8	<b>p = 0,005</b>
VMT final	8,38 ± 1,5		
	Nº inyecciones	4,33 ± 2,1	

Tabla 21: Respuestas funcional y anatómica, número de inyecciones y *p*-valor a los 12 meses de terapia anti-VEGF.

**Análisis del DNE basal en el resultado de la terapia anti-VEGF (tabla 22).**

	DNE Basal		Sig. estadística
	Ausente	Presente	
MAVC basal	66,75 ± 12,5	72,17 ± 7,7	<b>p = 0,5</b>
MAVC final	72,63 ± 11,7	77,5 ± 8,2	<b>p = 0,33</b>
Letras ganadas	5,88 ± 7,1	5,33 ± 1,9	<b>p = 0,81</b>
EMC basal	382,04 ± 63	508,50 ± 88,16	<b>p = 0,001</b>
EMC final	292,88 ± 45	311,33 ± 39,7	<b>p = 0,14</b>
% reducción EMC	21,82 ± 14,6	36,64 ± 15,4	<b>p = 0,043</b>
VMT basal	9,31 ± 1,2	11,32 ± 2,2	<b>p = 0,033</b>
VMT final	8,2 ± 1	9,35 ± 1,4	<b>p = 0,16</b>
Nº inyecciones	3,96 ± 1,4	6,83 ± 2,8	<b>p = 0,02</b>

Tabla 22: *p*-valor intergrupar de la comparación de AV, EMC, VMT y número de inyecciones entre la presencia y ausencia de DNE.

**Análisis de la IVM basal en el resultado de la terapia anti-VEGF.**

La alteración de la IVM basal tiene una influencia estadísticamente significativa sobre la repuesta funcional a la terapia anti-VEGF (tablas 23 y 24).

Interfase VM Basal	n		Sig. estadística
Normal	25	MAVC basal – MAVC final	<b>p &lt; 0,0001</b>
		EMC basal – EMC final	<b>p &lt; 0,0001</b>
Alterada	5	MAVC basal – MAVC final	<b>p = 0,36</b>
		EMC basal – EMC final	<b>p = 0,043</b>

Tabla 23: Respuestas funcional y anatómica y *p*-valor intragrupal a los 12 meses de terapia anti-VEGF en los grupos de IVM normal y alterada.

	Interfase V-M Basal		Sig. estadística
	Normal	Alterada	
MAVC basal	68,40 ± 12,3	65 ± 9,2	<b>p = 0,3</b>
MAVC final	74,92 ± 11,3	67 ± 8,4	<b>p = 0,054</b>
Letras ganadas	6,52 ± 6,5	2 ± 4,7	<b>p = 0,18</b>
EMC basal	404,6 ± 91,6	421 ± 33,7	<b>p = 0,33</b>
EMC final	292,12 ± 45,3	318,8 ± 30,3	<b>p = 0,14</b>
% reducción EMC	25 ± 16,5	23,5 ± 12,3	<b>p = 0,85</b>
VMT basal	9,8 ± 1,5	9,3 ± 2,3	<b>p = 0,93</b>
VMT final	8,6 ± 0,9	7,45 ± 1,9	<b>p = 0,6</b>
Nº inyecciones	4,52 ± 2	4,6 ± 2,5	<b>p = 0,95</b>

Tabla 24: *p*-valor intergrupar de la comparación de AV, EMC, VMT y número de inyecciones entre IVM normal e IVM alterada.

**Análisis de la seguridad de la terapia anti-VEGF durante los 12 meses de tratamiento (tabla 25).**

		Frecuencia	Porcentaje
Previo a terapia anti-VEGF	Endoftalmitis	0	0
	ACV	2	6,7
	IAM	1	3,3
Durante terapia anti-VEGF	Endoftalmitis	0	0
	ACV	0	0
	IAM	1	3,3

Tabla 25: Distribución de los eventos adversos antes y durante los 12 meses de tratamiento.

## V. DISCUSIÓN

---

El pronóstico funcional de los pacientes con edema macular diabético ha cambiado en los últimos años gracias a la llegada de la farmacoterapia. Sin embargo, los resultados obtenidos en la práctica clínica en las series publicadas están bastante por debajo de los ensayos clínicos.

En este trabajo de investigación se analiza de manera retrospectiva el manejo de los pacientes con EMD no traccional, naive y no refractario, en el Área Este de Valladolid, con uno de los fármacos más utilizados para este fin, ranibizumab, y el grado de adherencia a los protocolos establecidos cuyo punto de partida es la correcta tipificación del edema para poder llevar a cabo el planteamiento terapéutico más adecuado. Planteamiento que debe de ir precedido de un buen control metabólico y de los factores de riesgo.

En la serie analizada, la HbA1c media estaba por encima de las recomendaciones establecidas y era de  $8,16 \pm 1,39\%$ , un 53,3% eran fumadores activos, 56,6% con dislipemia y un 53,3% HTA. No se encontró ningún grado de asociación de los valores de HbA1c con el resultado funcional. Algo que está en línea con los resultados publicados por otros autores. Muy recientemente en un subanálisis de los estudios RISE y RIDE se ha visto que la respuesta a ranibizumab en términos de agudeza visual no está condicionada por los niveles de HbA1c ni por el control de los factores de riesgo sistémico<sup>13</sup>.

En todos los pacientes el diagnóstico del edema se hizo por biomicroscopía y OCT, mientras que la AFG sólo se realizó en el 73,3% de los casos en el momento del diagnóstico y en un 20% durante el seguimiento. Hallazgos que coinciden con los reportados por otros autores<sup>19</sup>, ya que en los últimos años y a pesar de que esta prueba sigue formando parte de los protocolos de actuación ha sido desplazada a un segundo plano tras la llegada de la OCT. Los conceptos angiográficos y clínicos de focal y difuso han sido reemplazados por los tomográficos de con o sin afectación central, siendo el edema macular con afectación central el edema susceptible de recibir terapia antiangiogénica.

El inicio precoz del tratamiento es un dato importante. El estudio RESTORE y los estudios RISE y RIDE han puesto de manifiesto este hecho. En este caso los edemas tenían un tiempo medio de evolución de  $2,6 \pm 1,94$  meses y la pauta de tratamiento utilizada fue la de PRN de inicio, tomando como criterios de retratamiento la agudeza visual y el espesor macular central en el 90% de los casos.

Mucho se ha discutido sobre la importancia de la pauta de tratamiento a seguir. La mayoría de los estudios consideran el establecimiento de una fase de carga de partida, variando la actitud en la fase de seguimiento con una pauta PRN o de tratar y extender al no haberse hallado diferencias estadísticamente significativas entre ambas.

Durante los 12 meses del estudio, los pacientes recibieron una media de  $4,53 \pm 2,06$  inyecciones intravítreas y de  $7,67 \pm 0,88$  visitas. Cifras que están algo por debajo de las de los ensayos clínicos, donde el número de inyecciones se sitúa entre 7 y 9 para

las pautas PRN<sup>11,14</sup> y que de alguna manera contribuyen a explicar los resultados obtenidos.

El 70% de los pacientes presentaron una mejoría de al menos 5 letras en escala ETDRS y una ganancia media de  $5,77 \pm 6,42$  letras, asociada a una reducción media del EMC del 24,78% ( $110,77 \mu\text{m}$ ). Si sólo se analizan las cifras medias relativas al número de letras ganadas se observa que estos resultados difieren, aunque no tanto, de los obtenidos en ensayos clínicos como el RESTORE, en el que sólo se obtuvo una ganancia de 6,1 letras asociado a una disminución del EMC de  $118,7 \mu\text{m}$  mediante 3 inyecciones mensuales de ranibizumab en monoterapia y luego PRN hasta estabilizar la AV, con una media de 7 inyecciones y durante 12 meses de tratamiento. Sin embargo, al profundizar en el estudio RESTORE, se ve que la gran diferencia con respecto al estudio que nos ocupa viene derivada del 35% de pacientes que ganan más de 15 letras, frente a tan sólo el 16,7% observado en este estudio de práctica clínica.

Aun así, un dato relevante es el que viene derivado del análisis del cambio experimentado en los niveles de agudeza visual. El número de pacientes que en nuestro caso tenían agudezas visuales por encima de 20/40 (70 letras ETDRS) en el momento de inicio del tratamiento era del 63,3% y pasó a ser del 73,3% al cabo de 12 meses.

Es muy posible que con una media de  $4,53 \pm 2,06$  inyecciones no se haya conseguido llegar a obtener los mejores resultados de agudeza visual. Estudios como el protocolo T de la DRCR.net muestran como con unos criterios más estrictos de retratamiento continúa mejorando la agudeza visual en el tiempo, incluso tras 6-7 meses, por lo que la red recomienda ser más agresivos al inicio del tratamiento.

No todos los pacientes responden igual al tratamiento con ranibizumab por lo que el interés en los últimos años se ha centrado en la búsqueda de factores predictores de respuesta.

La agudeza visual basal está considerada como uno de los factores predictores de respuesta más importantes en el EMD, siendo una constante en todos los ensayos clínicos que los pacientes con peores agudezas visuales son los que obtienen mejores resultados funcionales tras la administración de la terapia anti-VEGF. En este sentido los pacientes incluidos en esta serie no son una excepción. Los pacientes con edemas difusos que eran los que presentaban peores agudezas visuales antes de iniciar el tratamiento fueron los que a los 12 meses obtuvieron una ganancia media estadísticamente significativa de  $8,24 \pm 6,7$  letras, mientras que los pacientes con edemas maculares focales que eran los que partían de una mejor agudeza visual a pesar de la afectación central sólo experimentaron una ganancia media no estadísticamente significativa de  $2,54 \pm 4,4$  letras.

Con respecto a los resultados anatómicos, y a pesar de que el número de inyecciones es menor que el recomendado de 7, se observó una reducción media del espesor macular de  $110,77 \pm 94 \mu\text{m}$  muy en línea con los resultados de los grandes ensayos clínicos como el estudio RESTORE, y que alguna manera pone de manifiesto la importancia de tener en cuenta tanto criterios anatómicos como funcionales en el retratamiento de los pacientes con EMD.

El presente estudio, al igual que otras publicaciones sobre la respuesta de la terapia antiangiogénica en práctica clínica habitual en el EMD, pone de manifiesto una cierta discrepancia entre las respuestas anatómica y funcional, lo que difiere de los datos aportados por los principales ensayos clínicos en EMD<sup>11,14</sup>, donde una mayor reducción anatómica conlleva una mayor ganancia visual.

Llama la atención en este sentido el cambio experimentado en el volumen macular total, que se redujo en  $1,28 \pm 1,1 \text{ mm}^3$  tras el tratamiento. Este es un parámetro al que se le ha dado especial valor en la literatura en el control del EMD<sup>20</sup> y que se asocia a la respuesta funcional. En nuestro estudio existe una correlación positiva y estadísticamente significativa entre el EMC / VMT y el porcentaje de reducción del EMC a los 12 meses de tratamiento, es decir a mayor EMC y/o VMC mayor respuesta anatómica, pero no se encontró existencia de correlación entre las respuestas anatómica y funcional. La posible explicación para esta discordancia es la existencia de cambios en la estructura retiniana no cuantificables mediante la medición del espesor o volumen retiniano, como son los cambios cualitativos en la retina evidenciables mediante OCT.

Es un hecho ya conocido que las variables tomográficas basales del EMD también pueden influenciar en diferentes grados la respuesta a la terapia con ranibizumab.

En nuestra serie, el EMD basal predominante fue el quístico con un 80%, y un 20% de ellos asociaban un DNE. Tras el tratamiento sólo persistían los quistes en un 46,67% y el DNE se había resuelto en el 66,7% de los pacientes. Resultados semejantes a los publicados por otros autores en series de mayor tamaño y que ponen de manifiesto la utilidad de la terapia anti-VEGF en este tipo de edemas. Esta adecuada respuesta anatómica se acompaña de una mejora estadísticamente significativa en la AV de los EMD de tipo quístico y DNE, pero no en los pacientes con EMD espongiiforme, aunque este dato debe de ser interpretado con cautela debido al escaso tamaño muestral de este subgrupo de pacientes.

Un dato interesante en relación al patrón tomográfico es la media de inyecciones necesarias para lograr disminuir el EMC, siendo mayor en los EMD con DNE ( $6,83 \pm 2,8$ ) y menor en los EMD quísticos ( $3,67 \pm 1$ ), diferencia que resultó ser estadísticamente significativa.

La banda de elipsoides, la MLE y los HRS están teniendo una importancia creciente en el análisis del EMD. En este caso se produjo una recuperación parcial de esta banda en el 52,2% de los pacientes. Este efecto beneficioso del tratamiento anti-VEGF también se evidenció en los HRS, ya que de estar presentes hasta en el 86,7%, su cifra descendió al 63,3% con el tratamiento. Por contrapartida, no se observaron cambios relevantes en la MLE. Estos datos son muy semejantes a los resultados de otros estudios publicados. Uji y colaboradores apoyan el hecho de que la interrupción de la banda de los elipsoides y de la MLE y la presencia de HRS en las capas externas de la retina sean considerados como signos de degeneración de fotorreceptores en el EMD. El tratamiento con ranibizumab, al inhibir el VEGF disminuye la permeabilidad vascular y por ende el edema intercelular, pudiendo así proteger a los fotorreceptores del efecto citotóxico del edema. Otro dato muy importante que hay que tener en cuenta es que el tiempo medio de evolución del EMD

de la muestra no es demasiado largo, es de  $2,6 \pm 1,94$  meses, lo que posiblemente permitiría recuperar a células y tejidos hasta el momento dañados pero que aún continúan siendo viables.

La localización de los quistes intrarretinianos parece ser también un factor importante ya que sólo los situados en las capas externas tendieron a desaparecer con el tratamiento. Sophie y colaboradores ya señalaron la importancia de la presencia de grandes quistes intrarretinianos en la visita basal en los estudios RISE y RIDE pero no hacían referencia a su localización en las capas de la retina.

En cuanto a la respuesta obtenida según la presencia o no de DNE, se observó que tanto el EMC como el VMT basales eran mayores en los EMD con DNE y que estaban asociados a un mayor porcentaje de reducción del EMC, pero a costa de un mayor número de inyecciones intravítreas, una media de  $6,83 \pm 2,8$  inyecciones en los EMD con DNE contra  $3,96 \pm 1,4$  inyecciones en los EMD sin DNE, sin que esta diferencia en la respuesta anatómica repercutiese en la AV final.

Al analizar los subgrupos de pacientes tanto con presencia como con ausencia de alteración en la IVM se apreció que ambos tenían similar AV media basal, pero sólo el subgrupo de pacientes con IVM normal presentó mejoría estadísticamente significativa de AV, aunque en ambos grupos se logró una respuesta anatómica aceptable.

Finalmente, en el análisis de seguridad de la terapia intravítrea con ranibizumab, sólo el 3,3% de la muestra (1 paciente) presentó un IAM durante los 12 meses de tratamiento. Este paciente era de sexo femenino, tenía 70 años de edad y padecía de dislipidemia y DM tipo 2 de 3 años de evolución y con buen control metabólico (HbA1c: 7,2). Además era fumadora, pero sin HTA ni antecedentes de ACV ni IAM. No se evidenció ningún caso de endoftalmitis.

Este trabajo presenta varias limitaciones. La principal es su carácter retrospectivo, y la consiguiente falta de datos que pudiesen aportar mayor información al estudio. Otras limitaciones importantes son el pequeño tamaño muestral debido a los estrictos criterios de inclusión y exclusión, el carecer de grupo control lo que obliga a interpretar los resultados con cautela, y por último el no haber incluido en el análisis tomográfico la desorganización de las capas internas de la retina (DRIL: disorganization of the retinal inner layers) que es en la actualidad uno de los factores que más condicionan el resultado funcional.

A pesar de ello, este trabajo ha permitido valorar el manejo del EMD naive en la práctica clínica y el grado de adherencia a los protocolos de actuación. Además de la necesidad de tener en cuenta no sólo las características tomográficas basales como factores predictores de respuesta, sino también la persistencia de quistes en las capas internas de la retina durante la fase de mantenimiento, que como se ha demostrado, no condicionan la respuesta funcional, pero sí podría ser considerada como un posible marcador predictor de respuesta anatómica incompleta, ya que en estos pacientes el EMC medio fue de  $313,75 \pm 27,6$   $\mu\text{m}$  a los 12 meses de tratamiento, y por lo tanto debería ser necesaria una terapia más agresiva, aunque se necesitan estudios con mayor tamaño muestral, prospectivos, controlados y randomizados que corroboren este hecho.

## VI. CONCLUSIONES

---

1. El tratamiento del edema macular diabético no traccional con afectación central con ranibizumab en la práctica clínica produce mejorías significativas tanto anatómicas como funcionales a 12 meses. La mejoría anatómica es similar a la obtenida en los ensayos clínicos, pero desde el punto de vista funcional la mejoría es inferior. Sólo un 16,7% de los pacientes presenta una ganancia  $\geq$  a 15 letras.
2. La respuesta al tratamiento con ranibizumab en la serie analizada, al igual que en los ensayos clínicos, no se ve condicionada por el grado de control metabólico ni de los factores de riesgo, pero sí por la agudeza visual basal.
3. En la práctica clínica, tanto el número de inyecciones como el de visitas son inferiores a los de los ensayos clínicos que utilizan una pauta PRN (pro-re-nata).
4. En los edemas naïve de corto periodo de duración se produce un cierto grado de recuperación de la retina externa, incluso con una pauta PRN relajada. Se produce una recuperación de la banda de elipsoides en un 52,2% y desaparecen los quistes intrarretinianos de las capas externas en un 85,7%, lo que se traduce como mejora visual.
5. La persistencia de quistes intrarretinianos en retina interna tras el tratamiento podría ser considerado como un marcador predictor de respuesta anatómica incompleta, aunque se necesitan estudios a más largo plazo que corroboren este hecho.
6. En la Área Este de Valladolid, el grado de adherencia a las recomendaciones propuestas por las Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV) en cuanto a diagnóstico y seguimiento del edema macular diabético es moderado. Sólo se realiza angiografía al diagnóstico en un 72% de los pacientes y no se sigue una revisión mensual estricta en la pauta PRN.

## VII. BIBLIOGRAFÍA

1. Klein, R., Klein, B.E.K., Moss, S.E., and Cruickshanks, K.J. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XV: the long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology*. 1995; 102: 7–16.
2. White, N.H., Sun, W., Cleary, P.A., and DCCT-EDIC Research Group. Effect of prior intensive therapy in type 1 diabetes on 10-year progression of retinopathy in the DCCT/EDIC: comparison of adults and adolescents. *Diabetes*. 2010; 59: 1244–1253.
3. Varma, R., Bressler, N.M., Doan, Q.V. et al. Prevalence and risk factors for diabetic macular edema in the United States. *JAMA Ophthalmol*. 2014; 132: 1334–1340.
4. King, P., Peacock, I., and Donnelly, R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for Type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol*. 1999; 48: 643–648.
5. The ACCORD Study Group and ACCORD Eye Study Group. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2010; 363: 233–244.
6. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Group. ETDRS Report nº 9. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1991; 98: 766-95.
7. Benarous, R., Sasongko, M.B., Qureshi, S. et al. Differential association of serum lipids with diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011; 52: 7464–7469
8. Panozzo G, Parolini B, Gusson E, Mercanti A. Diabetic macular edema: an OCT-based classification. *Semin Ophthalmol* 2004; 19: 13-20.
9. Pareja Ríos A, López Gálvez M. Guías de Práctica Clínica de la SE RV: Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. *Retinopatía Diabética y Edema Macular, 2º Revisión. Sociedad Española de Retina y Vítreo, Marzo 2015.*
10. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, Channa R, Hafez E, Do DV, Boyer D, Heier JS, Abraham P, Thach AB, Lit ES, Foster BS, Kruger E, Dugel P, Chang T, Das A, Ciulla TA, Pollack JS, Lim JJ, Elliott D, Campochiaro PA; READ-2 Study Group. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology*. 2010 Nov;117(11):2146-51.
11. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Massin P, Schlingemann RO, Sutter F, Simader C, Burian G, Gerstner O, Weichselberger A; RESTORE study group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011 Apr;118(4):615-25.
12. Massin P, Bandello F, Garweg JG, Hansen LL, Harding SP, Larsen M, Mitchell P, Sharp D, Wolf-Schnurrbusch UE, Gekkieva M, Weichselberger A, Wolf S. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care*. 2010 Nov;33(11):2399-405.
13. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, Gibson A, Sy J, Rundle AC, Hopkins JJ, Rubio RG, Ehrlich JS; RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012 Apr;119(4):789-801.
14. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; Writing Committee, Aiello LP, Beck RW, Bressler NM, Browning DJ, Chalam KV, Davis M, Ferris FL 3rd, Glassman AR, Maturi RK, Stockdale CR, Topping TM. Rationale for the diabetic retinopathy clinical research network treatment protocol for center-involved diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011 Dec;118(12):e5-14.
15. Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, Holz FG, Boyer DS, Midena E, Heier JS, Terasaki H, Kaiser PK, Marcus DM, Nguyen QD, Jaffe GJ, Slakter JS, Simader C, Soo Y, Schmelter T, Yancopoulos GD, Stahl N, Vittori R, Berliner AJ, Zeitz O, Metzger C, Korobelnik JF. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies. *Ophthalmology*. 2015 Oct;122(10):2044-52.
16. Carlson, Kurts, Nancy, Daniel (2004). *Clinical Procedures of Ocular Examination*. U.S.A: McGraw Hill. p. 10. ISBN 0-07-137078-1.
17. Adhi M, Aziz S, Muhammad K, Adhi MI. Macular Thickness by Age and Gender in Healthy Eyes Using Spectral Domain Optical Coherence Tomography. *PLoS ONE*. 2012;7(5):e37638.
18. Staurengi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF, International Nomenclature for Optical Coherence Tomography (IN•OCT) Panel. Proposed Lexicon for Anatomic Landmarks in Normal Posterior Segment Spectral-Domain Optical Coherence Tomography: The IN•OCT Consensus. *Ophthalmology*. 2014;121(8):1572-1578.
19. Balañá M, Abalades M, Pareja A, Roura M; OBSERVAR Study Group. Costs Associated With The Management and Morbidity of Diabetic Macular Oedema and Macular Oedema Secondary to Retinal Vein Occlusion. *Value Health*. 2015 Nov;18(7):A418.
20. Escobar-Barranco JJ, Pina-Marín B, Fernández-Bonet M. Dexamethasone Implants in Patients with Naïve or Refractory Diffuse Diabetic Macular Edema. *Ophthalmologica*. 2015;233(3-4):176-85.