

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES

FACULTAD DE MEDICINA

UNIDAD OFTALMOLÓGICA DE CARACAS

FUNDACIÓN AVAO

POST-GRADO DE OFTALMOLOGÍA AVAO – ULA

**EFFECTO DEL TRATAMIENTO CON RANIBIZUMAB INTRAVÍTREO EN LOS  
DIFERENTES PATRONES DE EDEMA MACULAR DIABÉTICO OBTENIDOS  
POR TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA DE DOMINIO ESPECTRAL**

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

**AUTOR:** Dr. Andrés Eduardo Pardo Núñez

**TUTOR:** Dr. Miguel Ángel Inciarte

**CO-TUTOR:** Dr. José Enrique Contreras Caprioglio

**ASESORES:** MSc. Janet Mora

MSc. Enrique Pagá

Caracas, 2014

C.C.Reconocimiento

EFFECTO DEL TRATAMIENTO CON RANIBIZUMAB INTRAVÍTREO EN LOS  
DIFERENTES PATRONES DE EDEMA MACULAR DIABÉTICO OBTENIDOS POR  
TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA DE DOMINIO ESPECTRAL

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

TRABAJO ESPECIAL DE GRADO PRESENTADO POR EL MÉDICO  
CIRUJANO **ANDRÉS EDUARDO PARDO NÚÑEZ**, CI: N° 17.617.125, ANTE  
EL CONSEJO DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE  
LOS ANDES, COMO CREDENCIAL DE MÉRITO PARA LA OBTENCIÓN  
DEL GRADO DE **ESPECIALISTA EN OFTALMOLOGÍA**.

**AUTOR:**

**Dr. Andrés Eduardo Pardo Núñez.**

Médico Cirujano.

Residente de Tercer año del postgrado de oftalmología Fundación AVAO-ULA.

**TUTOR:**

**Dr. Miguel Ángel Inciarte.**

Médico Oftalmólogo.

Especialista en Retina y Vítreo.

Profesor Libre Asociado Postgrado AVAO – ULA.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

**CO-TUTOR:**

**Dr. José Enrique Contreras Caprioglio.**

Médico Oftalmólogo.

Especialista en Retina y Vítreo.

Adjunto del Departamento de Retina y Vítreo UOCA – AVAO.

**ASESORES:**

**MSc. Janet Mora**

Lic. Estadística. MSc. Estadística Aplicada.

Profesora de la Facultad de Medicina. Universidad de Los Andes.

**MSc. Enrique A. Pagá**

Lic. en Estadística. Máster en ciencias con especialidad en estadísticas sociales y económicas. George Washington University.

Director de Soluciones Estadísticas Consultores, SEC.

Profesor de estadística aplicada y probabilidades. Universidad Monteavila.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## AGRADECIMIENTOS

- A Dios por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente y por haber puesto en mi camino aquellas personas que han sido mi soporte y compañía durante todo el periodo de estudio.
- A mis padres, Águeda y Andrés, por creer siempre en mí, por su ejemplo y apoyo incondicional.
- A mis hermanos, Isabel Cristina y Andrés Alejandro, porque a pesar de la distancia han estado siempre presentes, este esfuerzo también es suyo.
- A Daliana, a quien jamás encontrare la forma de agradecer su apoyo, comprensión y paciencia, esperando que comprendas que mis logros son también tuyos e inspirados en ti y que quiero compartirlos contigo toda la vida con amor y respeto infinito.
- Al Dr. Guillermo Pereira y Dr. Nayib Salomón, y a todos mis profesores porque sus conocimientos y enseñanzas son la herencia más importante que recibiré.
- Al Departamento de Retina de la Unidad Oftalmológica de Caracas, al Dr. Schmidt, al Dr. Torres, y la Dra. Díaz, por permitirme evaluar a sus pacientes y así poder desarrollar este trabajo, en especial al Dr. Miguel Ángel Inciarte y al Dr. José Contreras por motivarme y guiarme en la realización de esta tesis.
- A todos mis compañeros Residentes de la Fundación AVAO a Nathaly, León y Mabel, a los fellows, y a todos los que compartimos estos tres años y que conformamos el equipo AVAO.
- A la Unidad Oftalmológica de Caracas y a todo su personal por que sin ellos este logro no hubiese sido posible.

## ÍNDICE DE CONTENIDO

	<b>Pag.</b>
• Planilla de Registro de Trabajo Especial de Grado	1
• Portada	2
• Título	3
• Autores, Tutor, Co-Tutor, Asesores	4-5
• Agradecimientos	6
• Índice de Contenido	7
• Resumen	8
• Abstract	9
• Introducción	10-17
• Materiales y Métodos	18-27
• Resultados	28-38
• Discusión	39-41
• Conclusiones	42
• Recomendaciones	43
• Referencias	44-47

# EFFECTO DEL TRATAMIENTO CON RANIBIZUMAB INTRAVÍTREO EN LOS DIFERENTES PATRONES DE EDEMA MACULAR DIABÉTICO OBTENIDOS POR TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA DE DOMINIO ESPECTRAL

## RESUMEN

**Objetivo:** Comparar el efecto terapéutico en diferentes patrones de edema macular diabético (EMD) determinados por tomografía de coherencia óptica (OCT), después de la inyección de ranibizumab intravítreo (RIV) por 3 meses consecutivos.

**Métodos:** Las historias médicas de pacientes que recibieron RIV durante 3 meses consecutivos, se analizaron retrospectivamente. Se incluyeron 36 ojos de 24 pacientes con EMD clínicamente significativo y un grosor foveal Central (GFC) mayor de 250  $\mu$  medido con OCT previo al inicio del tratamiento. Estos se clasificaron en cuatro categorías según el patrón del OCT: Engrosamiento difuso de retina (EDR), edema macular quístico (EMQ) y desprendimiento seroso subfoveal (DSS) y anomalías de la interfase vitreoretiniana (AIVR). La agudeza visual con corrección (AVCC) y el GFC antes y después del tratamiento con RIV se compararon en base a los patrones.

**Resultados:** Después de las inyecciones de RIV, la variación de AVCC (Log MAR) fue,  $-0,05 \pm 0,17$ ,  $-0,24 \pm 0,25$ ,  $-0,30 \pm 0,08$ , y la disminución del GFC fue,  $-104 \pm 121,58 \mu$ ,  $-173,38 \pm 230,65 \mu$ ,  $-288,43 \pm 204,06 \mu$  en los patrones EDR, EMQ y DSS respectivamente. Todos disminuyeron significativamente su grosor, aunque esta diferencia no fue significativa entre los grupos ( $P = 0,242$ ). Sin embargo aquellos con EMQ mostraron una ganancia significativamente mayor de AV ( $P = 0,017$ ).

**Conclusión:** Todos los patrones mostraron una reducción significativa del GFC pero la ganancia de AVCC fue significativamente mayor en el EMQ que en otros patrones. Los patrones tomográficos del EMD pronostican la respuesta al tratamiento con RIV.

**Palabras clave:** Edema macular diabético, ranibizumab intravítreo, tomografía de coherencia óptica.

# EFFECT OF TREATMENT WITH INTRAVITREAL RANIBIZUMAB IN DIFFERENT DIABETIC MACULAR EDEMA PATTERNS OBTAINED BY OPTICAL COHERENCE TOMOGRAPHY SPECTRAL DOMAIN

## ABSTRACT

**Aims:** To compare the therapeutic effect on different patterns of Diabetic Macular Edema (DME), determined by Optical Coherence Tomography (OCT), after an intravitreal ranibizumab (IVR) injection for 3 consecutive months.

**Methods:** The medical records of patients, who received IVR for 3 consecutive months, were analyzed retrospectively. 36 eyes of 24 patients with clinically significant DME and greater central foveal thickness (CFT) of  $250 \mu$  OCT measured prior to initiation of treatment were included. These were classified into four categories according to the OCT pattern: Diffuse retinal thickening (DRT), cystoid macular edema (CME), serous subfoveal detachment (SSD) and vitreoretinal interface abnormalities (AIVR). The corrected visual acuity (BCVA) and the CFT before and after the treatment with RIV were compared based on these patterns.

**Results:** After the IVR injections, the variation of the logarithm BCVA (log MAR) was  $-0.05 + 0.17$ ,  $-0.24 + 0.25$ ,  $-0.30 + 0.08$ , and the reduction in the GFC was  $-104 + 121,58 \mu$ ,  $-173,38 + 230,65 \mu$ ,  $-288,43 + 204,06 \mu$  in the DRT, DME and SSD patterns respectively. The thickness of all four categories decreased significantly, although this difference was not significant between groups ( $P = 0.242$ ). However those with CME showed a significantly greater gain BCVA ( $P = 0.017$ ).

**Conclusions:** All the patterns showed a significant reduction of the CGT but BCVA gain was significantly higher in the CME than in other patterns. The DME topographic patterns predict response to the treatment with IVR.

**Keywords:** Diabetic macular edema; intravitreal ranibizumab; optical coherence tomography.



## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) agrupa un conjunto de enfermedades que representan un grave problema de salud a nivel mundial. La Asociación Americana de Diabetes (ADA) la define de la siguiente manera: “ *Diabetes es un grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglicemia debido a una falla en la secreción o acción de la insulina, o ambos*”.<sup>1,2</sup> Actualmente existen más de 200 millones de personas con DM en todo el mundo y se espera que este número se duplique para el año 2025.<sup>3</sup> La hiperglicemia crónica está asociada a complicaciones a largo plazo, como la disfunción de varios órganos, especialmente los ojos, los riñones, nervios, corazón y los vasos sanguíneos.<sup>1,2</sup>

Los pacientes con diabetes a menudo desarrollan complicaciones oculares como alteraciones corneales, glaucoma, neovascularización del iris, cataratas y neuropatías. Siendo la retinopatía diabética (RD) la más común, severa y potencialmente causante de ceguera<sup>4,5</sup> y que representa la principal causa de nuevos casos de ceguera en los Estados Unidos en pacientes con edades comprendidas entre los 24 y 75 años. Una reciente estimación en los Estados Unidos mostró una alta tasa de prevalencia de 28,5% entre las personas con diabetes mayores 40 años.<sup>5</sup>

Wong et al. (2012)<sup>6</sup> publican un metanálisis (META-EYE) que reunió datos de 35 estudios poblacionales de Estados Unidos, Australia, Europa y Asia para determinar la prevalencia de la RD, sus complicaciones, y su relación con factores de riesgo clave; a partir de dicha información que incluyó 23.000 diabéticos, reportan una prevalencia estandarizada de RD de 34,6%, lo que traduce 92,6 millones de adultos en todo el mundo. Por su parte la prevalencia de edema macular diabético fue del 6,81 % (20,6 millones). La prevalencia de RD resultó ser mayor en afroamericanos y menor en asiáticos. Las tasas más altas se presentaron en individuos con diabetes tipo 1 (77,3 %) con respecto a los diabéticos tipo 2 (25,2 %). Los factores significativamente asociados con una mayor prevalencia de la RD fueron la antigüedad de la diabetes y los niveles altos de hemoglobina A1C y de presión arterial, también demostraron que los lípidos están asociados con una mayor prevalencia del edema macular diabético, la principal causa de pérdida visual.<sup>6</sup>

La duración de la diabetes o la edad desde su inicio se relaciona con un mayor riesgo de desarrollar RD y sus complicaciones, incluyendo edema macular diabético o RD proliferativa, además ciertos grupos de pacientes del sur de Asia y pacientes latinos tienen una alta prevalencia de RD y maculopatías.<sup>7</sup>

Según la Organización Panamericana de la Salud (OPS) existen unos 33 millones de diabéticos en todo el continente americano, siendo Venezuela uno de los países con menor prevalencia con aproximadamente 500 mil afectados. Según cifras estimadas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en el año 2000, Venezuela es considerado como uno de los países del mundo con más baja incidencia de diabetes tipo 1, la cual es alrededor de 0,1 por cada 100 habitantes por año (Organización Mundial de la Salud, 2007)<sup>8</sup>. Sin embargo, en las últimas décadas la DM ha sido la sexta causa de muerte en el país, por encima de las enfermedades respiratorias e infecciosas, y que ha venido agravándose en la actualidad, ya que según cifras del Ministerio del Poder Popular para la Salud en el año 2011, la diabetes, pasó de ser la sexta para convertirse en la cuarta causa de muerte.<sup>8,9</sup>

La patogenia de la RD se ha explicado por una serie de cambios bioquímicos y fisiológicos que finalmente producen lesión del endotelio vascular, todo esto debido a un estado de hiperglicemia en un periodo prolongado, sin embargo la causa exacta de la enfermedad microvascular diabética aun se desconoce. Entre los cambios específicos de los capilares retinianos se incluye la pérdida selectiva de pericitos y engrosamiento de la membrana basal, que favorecen la oclusión capilar y la ausencia de perfusión retiniana, de esa misma manera, favorecen la disfunción de la barrera hemato-retiniana (BHR), que permite la fuga de suero y produce el edema macular diabético.<sup>10</sup> Entre las situaciones que se asocian a una posible pérdida visual en pacientes con RD se incluyen: El edema macular (fuga capilar), la isquemia macular (oclusión capilar) y las secuelas de la neovascularización inducida por la isquemia.<sup>10-25</sup>

El edema macular diabético (EMD) es la causa más común de deterioro visual en pacientes diabéticos y afecta aproximadamente a unos 75.000 nuevos pacientes cada año en los Estados Unidos. En el *Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy*, la incidencia de EMD en un periodo de 10 años fue de 20.1% en pacientes diagnosticados antes de los 30 años y 39.3% en pacientes diagnosticados después de los 30 años. La

frecuencia de EMD se incrementa con la duración y la severidad de la diabetes.<sup>10</sup> Sin embargo en Venezuela no se cuenta con datos epidemiológicos confiables de esta patología.

El EMD es consecuencia de la alteración de la permeabilidad de la microvasculatura retiniana en la RD, se produce un engrosamiento de la membrana basal y pérdida de pericitos lo que conduce al aumento de la permeabilidad. Este compromiso de la BHR conduce a la fuga de los elementos constituyentes del plasma en la retina circundante lo que genera el edema.<sup>10,11,12</sup> Los mecanismos por los que se altera la BHR son multifactoriales; se debe a alteraciones en las uniones estrechas, pérdida de pericitos, y de células endoteliales, leucostasis, desregulación del transporte vesicular, aumento en la permeabilidad de las membranas del endotelio vascular retiniano y las células del epitelio pigmentario de la retina, activación de los receptores de productos finales de la glicosilación que induce un incremento del Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (*Vascular endothelial growth factor* VEGF).<sup>11,12</sup>

El VEGF además de ser una sustancia con capacidades proangiogénicas tiene una importante actividad permeabilizante y actúa aumentando la permeabilidad de la BHR, facilitando la extravasación de líquido del compartimiento intravascular. Así como desregulación del factor neurotrófico derivado de las células gliales, dilatación vascular y tracción vitreo-retiniana.<sup>11</sup>

El EMD fue definido en el *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) como un engrosamiento de la retina o la presencia de exudados duros en un área disco del centro de la mácula. Para caracterizar la severidad del EMD y para propósitos de tratamiento se usa el término Edema Macular Clínicamente Significativo (EMCS), caracterizado por la existencia de los siguientes hallazgos:<sup>10,12</sup> (1) Engrosamiento retiniano a menos de 500  $\mu\text{m}$  del centro de la fovea. (2) Exudados duros a menos de 500  $\mu\text{m}$  del centro de la fovea con engrosamiento retiniano adyacente. (3) Una zona de engrosamiento mayor de un área del disco si está localizado a menos de un diámetro de disco del centro de la fovea.

El mejor método para diagnosticar el EMD es detectar un engrosamiento en la mácula a través de la evaluación clínica del fondo de ojo. La angiografía con fluoresceína es útil para demostrar la alteración de la continuidad de la BHR al demostrar fuga de los capilares retinianos. Sin embargo la angiografía no debe ser utilizada para diagnosticar la presencia de edema macular, porque este se debe fundamentar en los hallazgos clínicos.<sup>10,11</sup>

La Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) capta la luz reflejada por las estructuras de la retina para crear una imagen de sección trasversal de la retina que son comparables a lo observado en un corte histológico; con el OCT se ha podido demostrar una correlación entre el grosor macular y la agudeza visual mejor corregida. Además ha sido capaz de demostrar 3 cambios estructurales básicos en la retina por EMD como son: la inflamación, el edema quístico y el desprendimiento seroso de la retina.<sup>13</sup> La OCT de dominio espectral mejora de la sensibilidad por tener mayor velocidad y mejorar la señal de muestreo. Junto con mejoras en las fuentes de luz estos dispositivos han alcanzado velocidades de adquisición de imágenes más de 20.000 A-scan por segundo y una resolución axial de 4 a 7  $\mu\text{m}$ .<sup>14-18</sup> La OCT de dominio espectral ha aportado a los médicos e investigadores una mayor comprensión fisiopatológica del EMD y podría conducir a mejores resultados visuales a través de la detección temprana y un enfoque terapéutico más específico.<sup>14,15</sup> Actualmente ha ganado amplia aceptación como instrumento adicional para ayudar a identificar y evaluar la patología macular<sup>15</sup>, la medición cuantitativa del grosor macular y el análisis subjetivo de la arquitectura foveal permite de una manera precisa y reproducible el control de pacientes con edema macular.<sup>13</sup>

Varios autores han propuesto la clasificación del EMD basados en los hallazgos en la OCT. En general se describen varias categorías: engrosamiento difuso de la retina, edema macular quístico, desprendimiento seroso subfoveal y anormalidades de la interfase vitreomacular, que incluyen las membranas epirretinianas y la tracción vitreomacular.<sup>15,16,18,19</sup>

El *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS) demostró que la fotocoagulación focal o en rejilla con láser disminuye el riesgo de pérdida visual moderada en un 50%.<sup>20-22</sup> Desafortunadamente este tratamiento está limitado a estabilizar la visión o

a una mínima mejoría<sup>20</sup>, es por esto que se han evaluado nuevos tratamientos para el EMD como los esteroides intravítreos entre ellos el acetato de triamcinolona, fluocinolona, dexametasona, sin embargo están asociados con efectos secundarios tales como la formación de cataratas y un aumento de la presión intraocular.<sup>20,23</sup>

Como se ha descrito anteriormente, el factor de crecimiento VEGF es el principal mediador del incremento de la permeabilidad retiniana.<sup>10</sup> La retina hipóxica incrementa la producción de VEGF por parte de las células del epitelio pigmentario de la retina, pericitos, y células endoteliales, lo que a su vez provoca una ruptura de la BHR, y conduce al EMD.<sup>24</sup> Es por ello que, la aplicación de inhibidores del VEGF representa una opción terapéutica.

Se ha descrito una familia de factores de crecimiento entre los que se incluyen el Factor de crecimiento placentario, el VEGF-A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-E. El VEGF-A pertenece a una familia de glicoproteínas mitogénicas que favorecen la angiogénesis al activar los receptores de VEGF en la superficie de las células endoteliales que activa una vía de señalización mediada por una tirosina kinasa. Seis principales isoformas de VEGF-A han sido identificadas: VEGF-121, VEGF-145, VEGF-165, VEGF-183, VEGF-189 y VEGF-206, en donde el VEGF-165 es la isoforma predominante.<sup>24</sup>

Ranibizumab (*Lucentis®; Genentech; South San Francisco, California*) es un fragmento de unión al antígeno (Fab) de anticuerpo monoclonal humanizado sintetizado mediante técnicas recombinantes dirigido contra VEGF-A, obtenido a partir de *Escherichia coli*.<sup>24,25</sup> En 1993 fue desarrollado un anticuerpo monoclonal murino contra VEGF-A humano capaz de inhibir el crecimiento tumoral in vivo, una inmunoglobulina G que posteriormente se denominó bevacizumab. Y que fue aprobada por la FDA para el tratamiento quimioterápico del cáncer colorectal. Luego se desarrolló un anti-VEGF intravítreo para proporcionar una terapia local para la degeneración macular relacionada con la edad, modificando el fragmento Fab con mayor difusión y penetración a través de la retina y la coroides que el anticuerpo completo, que se llamó Ranibizumab. Varios estudios clave han demostrado su efectividad y seguridad en el tratamiento del EMD<sup>24</sup>, entre ellos se incluyen los estudios de fase II o III (RESOLVE, RESTORE, RIDE y RISE), demostrando ser más efectivo para mejorar la agudeza visual y disminuir el grosor central de la retina con respecto al tratamiento con láser focal o en rejilla, adicionalmente la terapia

conjunta con Ranibizumab y láser fue más efectivo que la monoterapia con láser según los estudios de fase III (RESTORE y DRCR.net-1) <sup>26</sup>, está aprobado para el tratamiento de EMD en la Unión Europea, y fue aprobado en los Estados Unidos por la *Food and Drug Administration (FDA)* el 10 de Agosto de 2012 <sup>27</sup>, y en Venezuela desde mayo de 2012. Basados en el estudio RESOLVE y RESTORE, la dosis utilizada es de 0,3 a 0,5mg administrados por 3 meses consecutivos, y luego pasando a régimen según sea necesario, estableciendo como criterio una estabilización de la agudeza visual por al menos 2 meses o hasta que se alcance una agudeza visual normal.<sup>28</sup>

A nivel mundial se han realizado una importante cantidad de investigaciones que han demostrado la utilidad del OCT para detectar y evaluar la respuesta en el tratamiento del edema macular, entre ellos podemos mencionar a *Rivellese et al* <sup>29</sup>, quienes realizaron un estudio para documentar la respuesta a la fotocoagulación con láser en edema macular clínicamente significativo debido a diabetes, demostrando que la OCT es una herramienta útil para evaluar, documentar y además es capaz de detectar una respuesta positiva temprana después del tratamiento.

Otro estudio realizado por *Browning et al* <sup>30</sup>, en donde evaluaron 251 ojos de 210 pacientes con EMD, solo un tercio de la variación de agudeza visual se podría predecir con un modelo de regresión lineal que incluye el grosor foveal central (GFC). Además llama la atención que un grupo de pacientes paradójicamente empeoró su agudeza visual con la disminución del GFC, o que por el contrario mejoraron su agudeza visual acompañado de un incremento del GFC, por lo que se establece que hay una moderada correlación entre el GFC y la agudeza visual en el EDM.

Varios estudios han evaluado las características morfológicas del EMD que se obtienen con OCT como predictores del resultado visual después del tratamiento del EMD. *Roh et al* <sup>31</sup>, sugieren que ojos con edema macular quístico podrían beneficiarse más del tratamiento con bevacizumab intravítreo que aquellos con patrones más difusos de EMD. A su vez, *Wu et al* <sup>32</sup>, sugiere que los pacientes con edema macular quístico tienen una gran mejoría en la agudeza visual y el grosor macular después del tratamiento con bevacizumab intravítreo, y además, consideran los patrones tomográficos de EMD un factor pronostico de la respuesta al tratamiento y que podrían indicar el tratamiento adecuado.

*Shimura et al*<sup>33</sup> demostraron que la efectividad del tratamiento del edema macular difuso con bevacizumab intravítreo depende del tipo de patrón tomográfico por OCT. *Koytak et al*<sup>34</sup> por su parte afirma que después de una inyección intravítrea de bevacizumab se observa una mayor disminución de grosor foveal central en el patrón quístico y en el desprendimiento de retina seroso que en el patrón difuso de edema macular. Por el contrario *Kim et al*<sup>35</sup> afirma que la inyección intravítrea de bevacizumab es más efectiva en el edema macular difuso que en otros tipos de edema macular con OCT.

La mayoría de la investigaciones realizadas han evaluado distintos tratamientos, incluyendo otros tipos de anti - VEGF para el edema macular diabético, es por esto que consideramos evaluar el efecto del tratamiento con ranibizumab basados en los diferentes patrones obtenidos por tomografía de coherencia óptica que es posible en la actualidad gracias a la aparición de equipos de nueva generación que permiten obtener imágenes de mayor resolución, y evaluar si algún patrón específico tiene un mejor resultado visual o una mayor disminución del grosor foveal central. Además no existen publicaciones similares en Venezuela hasta la fecha.

Basados en todas estas observaciones, el objetivo principal de esta investigación es evaluar el efecto del tratamiento con ranibizumab intravítreo en los diferentes patrones de edema macular diabético obtenidos por tomografía de coherencia óptica de dominio espectral en pacientes diabéticos tratados por el Departamento de Retina de la Unidad Oftalmológica de Caracas UOCA, durante el período Enero 2010 – Abril 2014.

Los objetivos específicos son los siguientes:

1. Determinar las características demográficas (edad y sexo) de los pacientes diabéticos con EMD tratados con ranibizumab.
2. Determinar en los pacientes los tipos y frecuencia de patrones de edema macular diabético haciendo uso de tomografía de coherencia óptica de dominio espectral Cirrus® previo al tratamiento con ranibizumab intravítreo.

3. Determinar la variación de agudeza visual después del tratamiento con 3 dosis de ranibizumab (Una inyección intravítrea de Ranibizumab de 0.5 mg (0.05ml) mensual).
4. Analizar la variación del Grosor Foveal Central después del tratamiento con 3 dosis de ranibizumab (Una inyección intravítrea de Ranibizumab de 0.5 mg (0.05ml) mensual).
5. Determinar si existe relación entre el tipo de patrón tomográfico pretratamiento y la agudeza visual postratamiento.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)



## **MATERIALES Y MÉTODOS**

### Tipo de estudio:

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, transversal y analítico entre los patrones de Edema Macular Diabético (EMD) obtenidos con Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) de dominio espectral, y el efecto posterior al tratamiento con Ranibizumab intravítreo en pacientes diabéticos tratados por el Departamento de Retina de la Unidad Oftalmológica de Caracas UOC, durante el período Enero 2010 – Abril 2014.

Según su desarrollo y el momento en el que se realiza es de tipo retrospectivo, debido a que las características demográficas y, la agudeza visual, los patrones tomográficos y el grosor macular central se obtienen mediante la revisión de historias médicas de los pacientes tratados durante el periodo de estudio.

### Población y muestra:

En cuanto a la población en estudio la presente investigación intenta generalizar los resultados a la población hipotética conformada por la infinidad de casos que cumplen con los criterios de inclusión y exclusión y susceptible a las evaluaciones planteadas en este trabajo especial de grado.

El marco muestral estuvo conformado por todos los pacientes diabéticos con EMD tratados con Ranibizumab, por el Departamento de Retina de la Unidad Oftalmológica de Caracas UOC, durante el período Enero 2010 – Abril 2014, que cumplan con los criterios de inclusión y exclusión.

### Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años.
- Edema macular clínicamente significativo como lo define el *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS).
- Grosor macular central  $> 250\mu\text{m}$  documentado en el OCT.
- Pacientes que cumplieron 3 dosis (0,5mg) consecutivas de ranibizumab intravítreo.

### Criterios de exclusión:

- Edema macular de otra etiología diferente a la diabetes.
- Terapia con láser focal o en rejilla macular previa.
- Inyección intravítrea de bevacizumab o triamcinolona en los 3 meses previos al inicio de tratamiento con ranibizumab.
- Historia de glaucoma o presión intraocular elevada.
- Cirugía intraocular en los 3 meses previos al inicio de tratamiento con ranibizumab.

Del marco muestral definido tomamos una muestra representativa de 36 casos a partir de los cuales tomamos los valores correspondientes de las variables consideradas en la investigación.

### Procedimiento:

Haciendo uso de un instrumento de recolección de datos en forma retrospectiva se procederá a la revisión de las historias médicas de los pacientes que cumplan los criterios de inclusión y exclusión durante el periodo de estudio. La información a recolectar incluirá: La Agudeza Visual Lejana con corrección (AVLcc) medida con optotipos de Snellen previa al tratamiento y posterior a la administración de 3 dosis de ranibizumab (Una inyección intravítrea de Ranibizumab de 0.5 mg/0.05ml mensual). La AVLcc será transformada al logaritmo de Mínimo Angulo de resolución (Log MAR) para su análisis estadístico. El patrón tomográfico de EMD y grosor macular medido en el milímetro central medido a través del OCT de dominio espectral aplicando el protocolo macular cube 512×128 para Cirrus® (Carl Zeiss Meditec, Dublin, CA). Además se incluirán algunas características de

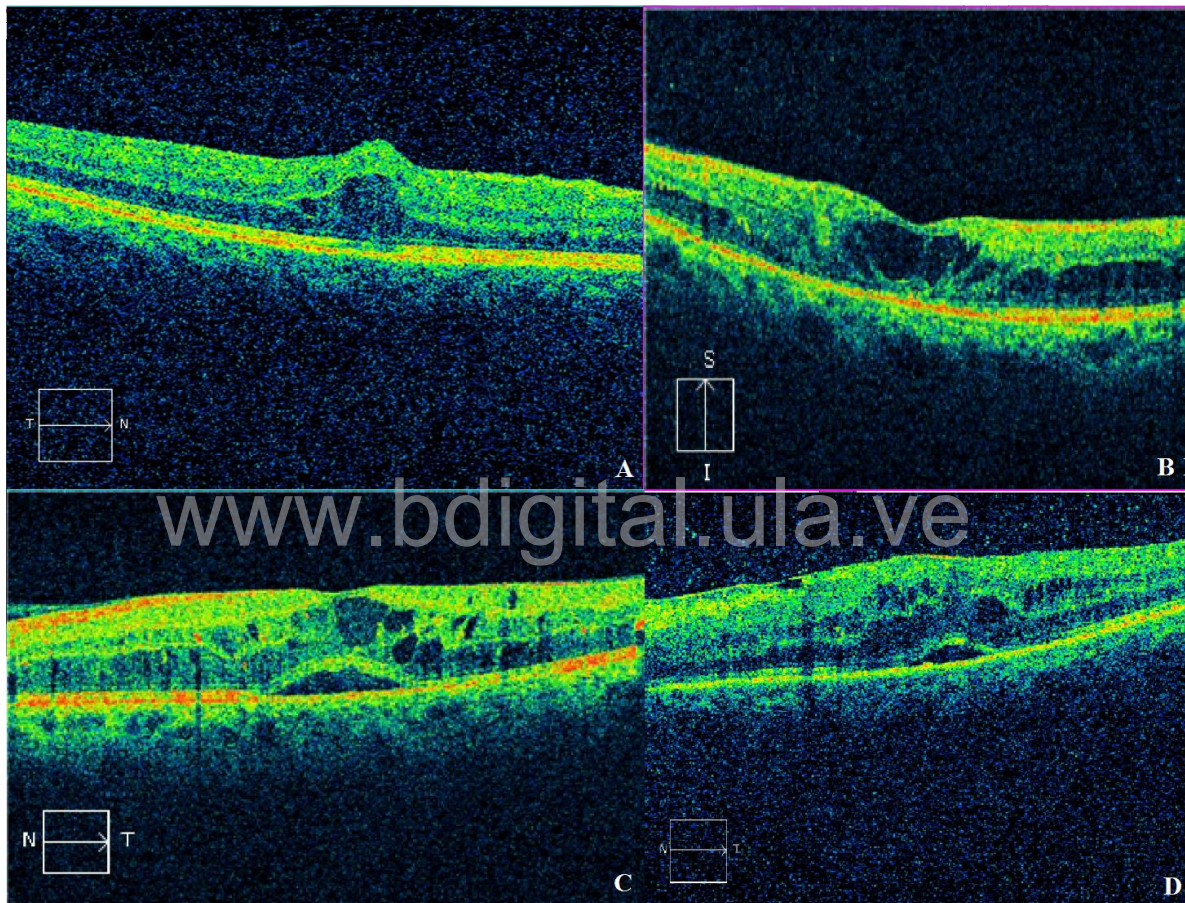
los pacientes como la pseudofaquia, la panfotocoagulación retiniana o la vitrectomía vía pars plana previa, así como algunos factores de riesgo como la hipertensión arterial, el tipo de Diabetes Mellitus, y el grado de retinopatía diabética.

Se evaluará la morfología retiniana y se clasificarán los ojos en 4 grupos, de acuerdo a los diferentes patrones descritos.<sup>17,18,19</sup>

- *Engrosamiento difuso de la retina*: Se caracteriza por un aumento moderado del grosor de la mácula y la aparición de áreas de baja reflectividad en las capas externas de la retina.
- *Edema macular quístico*: Caracterizado por la presencia de espacios intrarretinianos redondos u ovalados quísticos de baja reflectividad, típicamente separados por septos de alta reflectividad.
- *Desprendimiento seroso subfoveal*: Definido como una acumulación de líquido subretiniano (que se ve oscuro) donde se ve una separación clara entre la retina neurosensorial y el epitelio pigmentario de la retina en el espacio subfoveal.
- *Anormalidades de la interfase vitreomacular*: En este grupo se incluye la presencia de membranas epirretinianas, la tracción vitreomacular o ambos. Las membranas epirretinianas se caracterizan por una línea de alta reflectividad superficie interna de la retina. Mientras que la tracción vitreomacular es definida por una banda de alta reflectividad que contacta la superficie interna de la retina en ciertos puntos elevándola por encima de la superficie, y que puede o no generar un desprendimiento traccional en ese punto. **Figura 1.**

El primer grupo incluye ojos con *Engrosamiento Difuso de la Retina* puro (EDR), el segundo grupo incluirá ojos con *Edema Macular Quístico* (EMQ) sin líquido subretiniano ni anomalías de la interfase vitreomacular. Cuando coexistan EDR y EMQ, se considerará el EMQ como el patrón predominante. El tercer grupo será el de los ojos

con *Desprendimiento seroso subfoveal* (DSS), sin anomalías de la interfase vitreomacular. Si están presentes EDR, EMQ y DSS juntos, serán incluidos en este grupo. Independientemente de la combinación de patrones, los ojos con *Anormalidades de la interfase vitreomacular* (AIVM), tanto membranas epirretinianas como tracción vitreomacular serán clasificados en un cuarto grupo.



**Figura 1. A:** Engrosamiento difuso de la retina (EDR). **B:** Edema macular quístico (EMQ). **C:** Desprendimiento seroso subfoveal (DSS). **D:** Anormalidades de la interfase vitreomacular (AIVR).

Definición de variables:

VARIABLE	DEFINICIÓN	NATURALEZA	NIVEL DE MEDICIÓN	CATEGORÍA	DEFINICIÓN
Género	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra	Cualitativa	Nominal	Femenino	Propio de la mujer
				Masculino	Propio del varón
Edad	Tiempo que el paciente ha vivido desde el momento del nacimiento hasta la realización de consulta	Cuantitativa	Razón	18-27 años	Pacientes con edades comprendidas entre los 18 y 27 años
				28-37 años	Pacientes con edades comprendidas entre los 28 y 37 años
				38-47 años	Pacientes con edades comprendidas entre los 38 y 47 años
				48-57 años	Pacientes con edades comprendidas entre los 48 y 57 años
				58-67 años	Pacientes con edades comprendidas entre los 58 y 67 años
				Mayor de 68 años	Pacientes con edades mayores a 68 años
Hipertensión Arterial	Es un estado patológico caracterizado por un aumento de la presión arterial por encima de los valores normales	Cualitativa	Nominal	Si	Paciente con el diagnóstico previo de hipertensión
				No	Paciente sin el diagnóstico previo de hipertensión arterial

Tipo de Diabetes Mellitus	Grupo de enfermedades metabólicas caracterizadas por hiperglicemia debido a una falla en la secreción o acción de la insulina, o ambos	Cualitativa	Nominal	DM tipo 1	Pacientes con diagnóstico previo de DM tipo 1
				DM tipo 2	Pacientes con diagnóstico previo de DM tipo 2
Patrón tomográfico de EMD obtenida por OCT	Patrones diferentes de edema macular basados en los cambios estructurales hallados en la OCT	Cualitativa	Nominal	Engrosamiento difuso de retina	Caracterizado por un aumento moderado del grosor de la mácula y la aparición de áreas de baja reflectividad en las capas externas de la retina
				Edema Macular Quístico	Formación de espacios quísticos en la capa plexiforme externa provocando una importante distorsión de la anatomía macular
				Desprendimiento Seroso Subfoveal	Se observa una separación clara entre la retina neurosensorial y el epitelio pigmentario de la retina en el espacio subfoveal

				Anormalidades de la interfase vitreomacular	En este grupo se incluye la presencia de membranas epirretinianas, la tracción vitreomacular o ambos. Las membranas epirretinianas se caracterizan por una línea de alta reflectividad superficie interna de la retina. Mientras que la tracción vitreomacular es definida por una banda de alta reflectividad que contacta la superficie interna de la retina en ciertos puntos elevándola por encima de la superficie, y que puede o no generar un desprendimiento traccional en ese punto.
Agudeza visual LogMar previa a tratamiento	Es la capacidad para discriminar detalles finos de un objeto en el campo visual previa al tratamiento intravítreo.	Cuantitativa	Razón	0.0 – 1.3	Agudeza visual LogMar comprendida entre 0.0 –1.3
Agudeza visual LogMar posterior al tratamiento	Es la capacidad para discriminar detalles finos de un objeto en el campo visual medida 4 meses posterior al tratamiento	Cuantitativa	Razón	0.0 – 1.3	Agudeza visual LogMar comprendida entre 0.0 –1.3

Grosor Foveal Central por OCT previa al tratamiento	Medición cuantitativa reproducible del grosor macular retiniano central previo al tratamiento intravítreo	Cuantitativa	Intervalo	Micras	Valor medido en micras por OCT del grosor foveal central
Grosor Foveal Central por OCT posterior al tratamiento	Medición cuantitativa reproducible del grosor macular retiniano central posterior al tratamiento intravítreo	Cuantitativa	Intervalo	Micras	Valor medido en micras por OCT del grosor foveal central
Clasificación de la retinopatía diabética	La RD se puede clasificar en una etapa temprana o Retinopatía Diabética No Proliferativa y una más avanzada o Retinopatía Diabética Proliferativa	Cualitativa	Nominal	Retinopatía Diabética No Proliferativa	Aparece con microaneurismas, manchas algodonosas, AMIR, hemorragias retinianas o superficiales
				Retinopatía Diabética Proliferativa	Etapa en la que los vasos sanguíneos de la retina proliferan
Panfotocoagulación retiniana	Consiste en hacer aplicaciones de láser térmico sobre la superficie retiniana.	Cualitativa	Nominal	Si	Pacientes con panfotocoagulación
				No	Pacientes sin panfotocoagulación
Pseudofaquia	Es el estado posterior a la extracción quirúrgica del cristalino el cual se sustituye por un lente intraocular	Cualitativa	Nominal	Si	Paciente con lente intraocular
				No	Paciente con cristalino propio
Vitrectomía previa	Es un procedimiento quirúrgico que consiste en eliminar el tejido vítreo a través de una incisión	Cualitativa	Nominal	Si	Pacientes con vitrectomía previa



	realizada en la pars plana mediante un instrumento de corte y aspiración			No	Pacientes sin vitrectomía previa
--	--	--	--	----	----------------------------------

Técnicas de procesamiento y análisis de datos:

Para conformar la base de datos, procesar y analizar la información se utilizaron programas especializados como Excel de Microsoft, SPSS de IBM, Minitab y macros elaborados por el asesor estadístico.

Se empleó la estadística descriptiva para facilitar la visualización de los datos. Se realizó en una primera fase del análisis tablas resumen y gráficos de frecuencias con mediciones de centro, dispersión y forma. Este análisis preliminar permitió revisar la data para detectar errores o datos anómalos y verificar si los mismos se correspondían con la percepción del investigador.

Las medidas de tendencia central utilizadas fueron la media, la mediana y la moda. Los resultados se expresaron en términos absolutos y relativos. Se convirtió la variable agudeza visual originalmente en escala Snellen a la escala LogMAR. En el análisis de la dispersión se utilizó la desviación estándar, el rango y para el estudio de la forma nos basamos en los coeficientes de asimetría y curtosis. Se realizaron gráficos de barra, torta, dispersión e histogramas.

Se empleó la estadística inferencial para realizar pruebas de hipótesis con la finalidad de detectar significancia estadística en las relaciones estudiadas. Las pruebas estadísticas realizadas fueron de diferencias de medias para dos y más poblaciones. Para este último caso se utilizó la prueba ANOVA de una dirección.

Se utilizaron pruebas t, z y F para muestras independientes y dependientes. Las pruebas se realizaron para contrastar los parámetros poblacionales media, proporción, coeficiente de correlación y regresión. De cada una de las pruebas realizadas se obtuvo su correspondiente valor  $p$  para evaluar la significancia de las relaciones estudiadas.

Se determinó la significancia estadística en valores  $p$  por debajo de 0,05 aunque en algunos casos también consideramos como moderadamente significativa valores  $p$  por debajo de 0,10. Se construyó y grafico intervalos de confianza para evaluar en términos probabilísticos la significancia de las comparaciones realizadas. Utilizamos pruebas no paramétricas como la de independencia y bondad de ajuste ch-cuadrado.

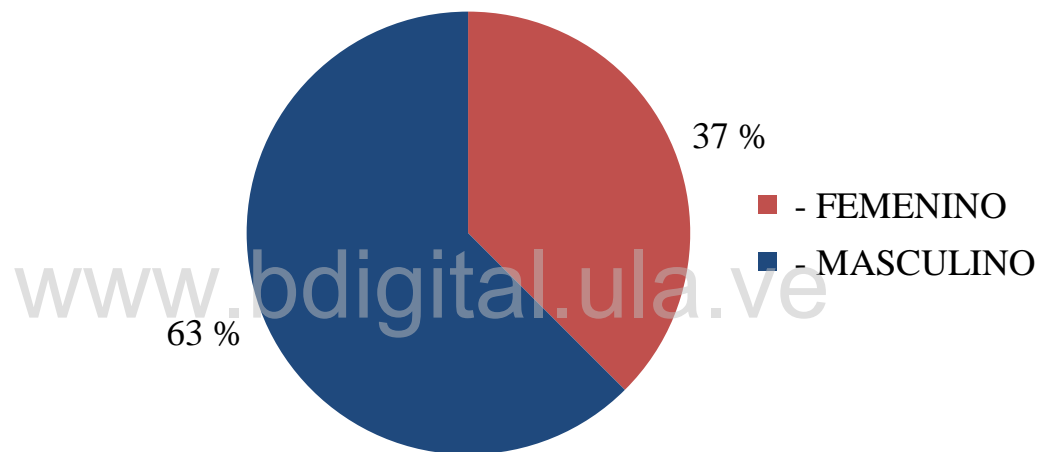
Las variables estudiadas eran de tipo nominal, ordinal, de intervalo y de razón matemática.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

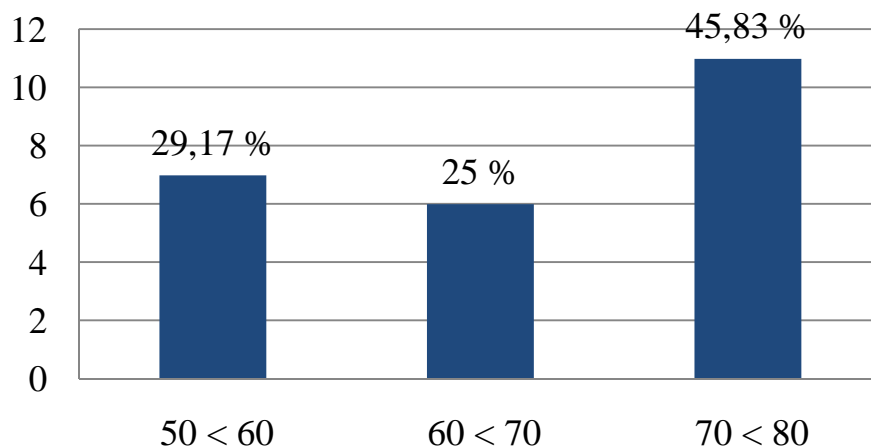
## RESULTADOS

Se incluyó un total de 36 ojos de 24 pacientes, a los cuales se les realizó un seguimiento durante 4 meses. De ellos, 15 (63 %) eran masculinos y 9 (37 %) femeninos. El promedio de edad fue  $65,7 \pm 8,18$  años (Rango 52 – 76 años), siendo el grupo más numeroso 11 (45,83 %) el de 70 o más años; de ellos, 23 (95,8 %) eran diabéticos tipo 2 y 1 paciente (4,2 %) tipo 1, además 14 (58,3 %) tenían hipertensión arterial. **Gráficos 1-4.**

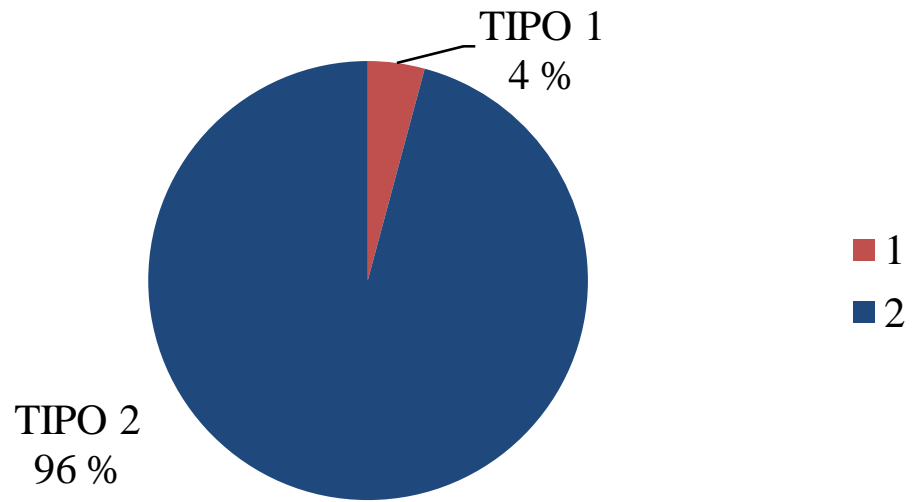
**Gráfico 1.** Distribución según su sexo.



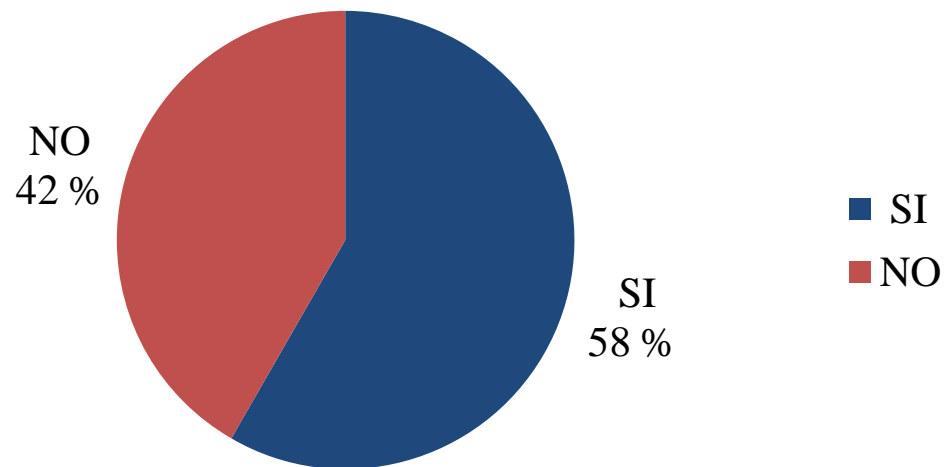
**Gráfico 2.** Distribución según grupo de edad (Años).



**Grafico 3.** Distribución según tipo de diabetes mellitus (DM).

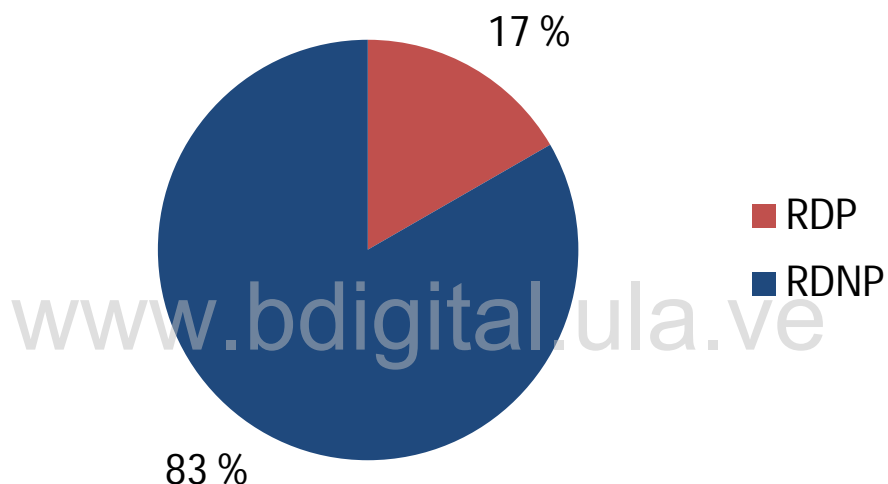


**Grafico 4.** Distribución según comorbilidad (Hipertensión arterial sistémica).



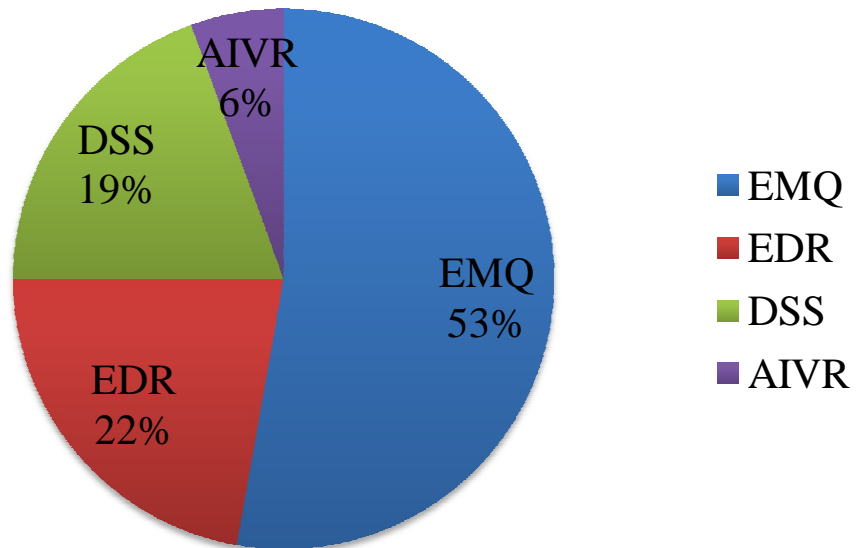
Según el grado de retinopatía 30 (83,3 %) ojos tenían retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) y 6 (16,7 %) retinopatía diabética proliferativa (RDP), 9 ojos (25 %) eran pseudofaquicos, a 3 (8,3 %) se les había realizado panfotocoagulación retiniana y solo a 1 (2,8%) vitrectomía previa. **Gráficos 5.**

**Grafico 5.** Distribución según el grado de retinopatía diabética proliferativa (RDP) y retinopatía no diabética proliferativa (RDNP).



La frecuencia de los patrones de EMD obtenidos en la OCT, previa al tratamiento con ranibizumab intravítreo fueron EDR 8 (22 %), EMQ 19 (53 %), DSS 7 (19 %) y AIVR 2 (6 %). **Grafico 6. Tabla 1.**

**Grafico 6.** Distribución según el tipo de EMD obtenido por OCT SD.



[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

**Tabla 1.** Características de los ojos con edema macular diabético.

	<b>EDR</b>	<b>EMQ</b>	<b>DSS</b>	<b>AIVM</b>	<b>TODOS</b>
<b>No. Ojos (%)</b>	8 (22%)	19 (53%)	7 (19%)	2 (6%)	36 (100%)
<b>Sexo (M/F)</b>	5/3	13/6	3/4	0/2	21/15
<b>Edad (Años)</b>	61,6	68,6	63,7	72,0	65,7
<b>Tipo de DM</b> (Tipo 1/Tipo 2)	1/7	0/19	0/7	0/2	1/35
<b>Grado de Retinopatía</b> (RDNP/RDP)	6/2	17/2	6/1	1/1	30/6
<b>HTA (SI/NO)</b>	4/4	11/8	3/4	1/1	21/15
<b>Pseudofaquia (SI/NO)</b>	2/6	5/14	0/7	2/0	9/27
<b>Panfotocoagulación</b> (SI/NO)	2/6	0/19	0/7	1/1	3/33
<b>VVPP (SI/NO)</b>	1/7	0/19	0/7	0/2	1/35

**EDR**, engrosamiento difuso retiniano; **EMQ**, edema macular quístico; **DSS**, desprendimiento seroso subfoveal; **AIVR**, alteraciones de la interface vitreomacular; **M**, masculino; **F**, femenino; **DM**, diabetes mellitus; **HTA**, hipertensión arterial. **VVPP**, vitrectomía vía pars plana

Para el análisis de la agudeza visual se excluyó 3 de los 36 ojos, debido a que tenían una AVCC de cuenta dedos por lo que al asignarle un valor en LogMAR arbitrario podría

alterar el análisis. Además para analizar los comportamientos por grupo se excluyó el grupo con AIVR, ya que por ser un grupo muy pequeño (2 ojos) se consideraron insuficientes.

El promedio de AVCC de todos los pacientes previo al tratamiento fue LogMAR  $0,63 \pm 0,35$  (20/85 – 20/90) (Rango 0,10 (20/25) - 1,30 (20/400) y la obtenida en los diferentes grupos fue  $0,38 \pm 0,21$  (20/45-20/50) en aquellos con EDR,  $0,66 \pm 0,34$  (20/90-20/95) en EMQ,  $0,63 \pm 0,29$  (20/85-20/90) en el grupo con DSS; siendo estadísticamente significativa la diferencia de AVCC inicial entre el grupo EDR y EMQ con un valor  $P = 0.019$ . Posterior al tratamiento con ranibizumab intravítreo en 26 ojos (78,79%) mejoró 1 o más líneas de visión, 4 (12,12 %) se mantuvieron igual y 3 (9,09%) empeoraron su AVCC.

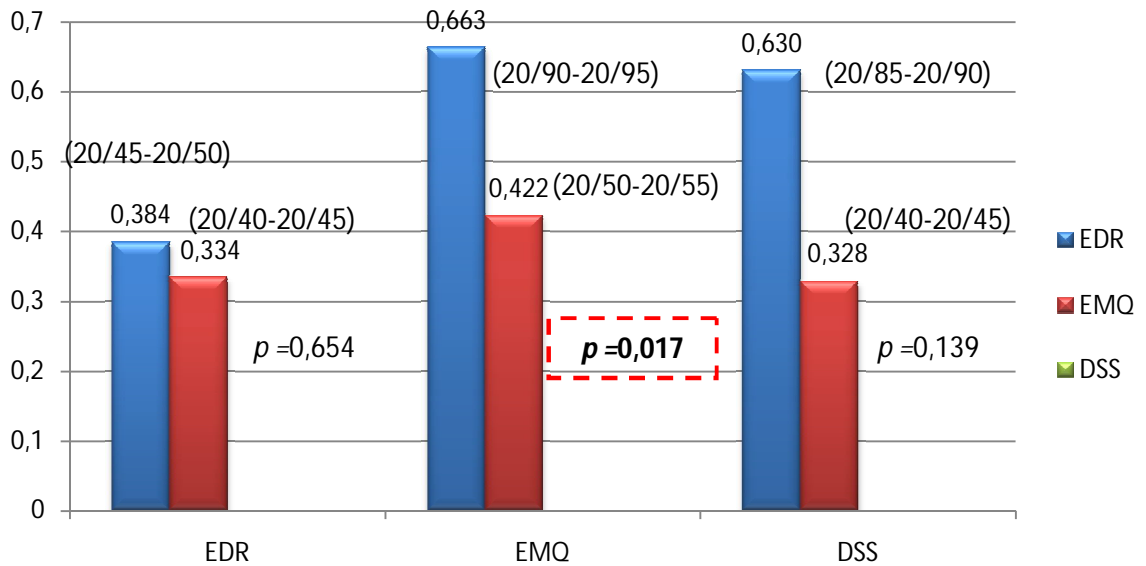
El promedio de AVCC en general fue  $0,42 \pm 0,28$  (20/50-20/55), lo que representa una mejoría estadísticamente significativa ( $p = 0.005$ ) cuando se aplicó una prueba t para muestras independientes y varianzas desiguales, y que al aplicar una prueba similar para muestras emparejadas resultó significativamente menor ( $p < 0.001$ ).

El promedio final por grupo fue  $0,33 \pm 0,23$  (20/40-20/45) en el grupo con EDR,  $0,42 \pm 0,22$  (20/50-20/55) en aquellos con EMQ,  $0,33 \pm 0,29$  (20/40-20/45) para el grupo con DSS.

El promedio de cambio que se evidenció fue en cada grupo fue  $-0,05 \pm 0,17$  en el EDR,  $-0,24 \pm 0,25$  en el EMQ,  $-0,30 \pm 0,08$  en el DSS. Siendo significativa solo en el grupo EMQ ( $p = 0.017$ ), al con una prueba t de dos colas para muestras independientes y varianzas desiguales. **Grafico 7.**



**Grafico 7.** Promedio de Agudeza visual inicial y postratamiento (LogMAR).



Es importante señalar que en estas comparaciones incide además de las diferencias observadas los tamaños de muestra resultantes para cada grupo. A menor tamaño de muestra resulta más difícil detectar diferencias significativas. Para este análisis los tamaños de muestra utilizada fueron de 5, 8 y 18 para los grupos DSS, EDR y EMQ respectivamente. Los valores de AVCC antes y después del tratamiento con Ranibizumab intravítreo se resumen en la **Tabla 2**.

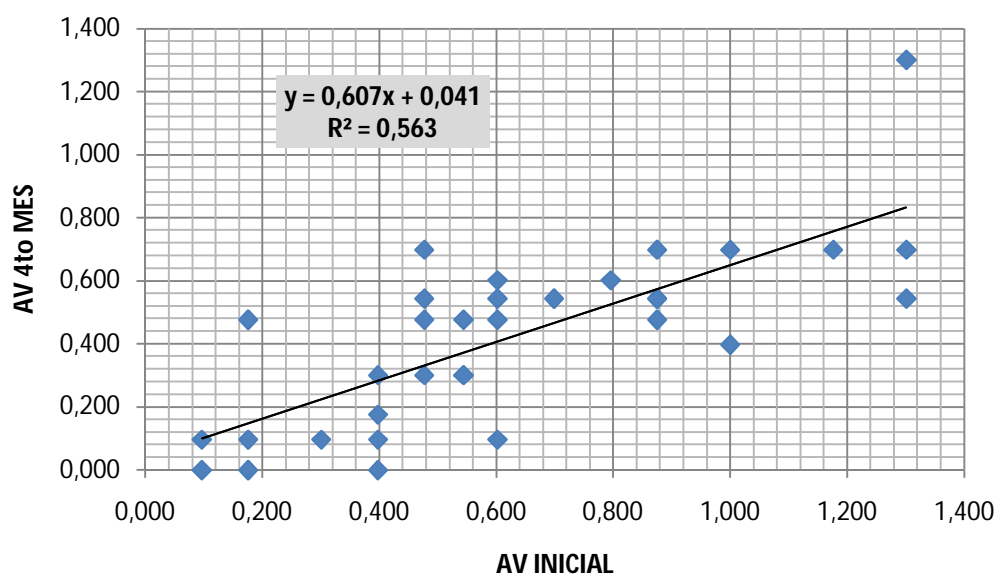
**Tabla 2.** Cambios en la agudeza visual.

	<b>EDR</b> Media $\pm$ DS	<b>EMQ</b> Media $\pm$ DS	<b>DSS</b> Media $\pm$ DS	<b>TODOS</b> Media $\pm$ DS
AVCC Inicial Log MAR	0,38 $\pm$ 0,21	0,66 $\pm$ 0,34	0,63 $\pm$ 0,29	0,63 $\pm$ 0,35
AVCC Post-tratamiento Log MAR	0,33 $\pm$ 0,23	0,42 $\pm$ 0,22	0,33 $\pm$ 0,29	0,42 $\pm$ 0,28
Valor P	0,654	0,017	0,139	0,005
Cambio AVCC Log MAR	-0,05 $\pm$ 0,17	-0,24 $\pm$ 0,25	-0,30 $\pm$ 0,08	-0,19 $\pm$ 0,23

AVCC, agudeza visual con corrección.

La relación observada entre todos los casos dio un alto coeficiente de correlación de Pearson 0,75 y un coeficiente de determinación  $R^2 = 0,5632$ . **Grafico 8.**

**Grafico 8.** Diagrama de dispersión de la AVCC inicial y AVCC post-tratamiento.



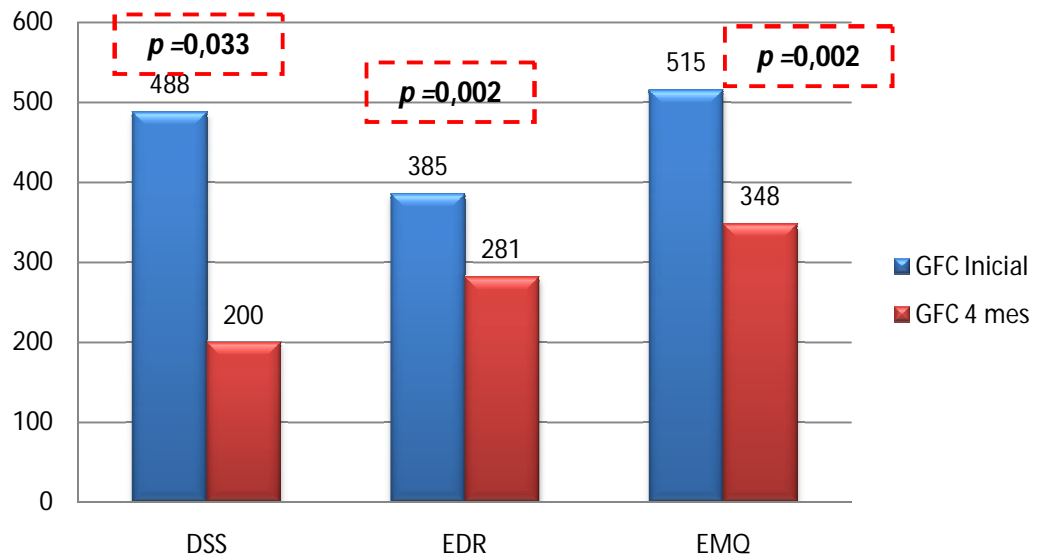
Se evaluó el comportamiento del GFC antes y después del tratamiento con RIV. Para ello incluimos solo los pacientes que tenían los datos completos de GFC al inicio y post-tratamiento, determinados a través del OCT de dominio espectral aplicando el protocolo macular cube 512×128 para Cirrus®, se excluyeron también los dos casos del grupo AIVR por considerarlos insuficientes, al realizar los análisis diferenciados por grupos, así resulto un total de 29 casos.

El promedio de GFC en todos los pacientes antes del tratamiento fue de  $458,97 \pm 154,82 \mu$  (Rango 270 – 972  $\mu$ ), siendo de  $385,43 \pm 114,18 \mu$  en aquellos con EDR,  $515,27 \pm 170,61 \mu$  en EMQ,  $488,00 \pm 183,23 \mu$  en el grupo con DSS. Siendo significativamente mayor en el grupo EMQ en comparación con el EDR ( $p = 0,050$ ).

Posterior al tratamiento con RIV, ocurrió una reducción de 100  $\mu$  o más en 14 ojos (45,16 %) mientras que, 14 ojos (45,16 %) disminuyeron menos de 100  $\mu$ , y en 3 ojos (9,68%) empeoró su GFC. El promedio total de GFC fue  $308,42 \pm 118,07 \mu$ , siendo  $281,43 \pm 67,75 \mu$  en el grupo con EDR,  $348,00 \pm 119,93 \mu$  en aquellos con EMQ,  $199,57 \pm 39,96 \mu$  para el grupo con DSS. El promedio final del grupo con DSS fue significativamente menor al promedio del grupo EDR con un  $P = 0,020$  y al grupo EMQ con una  $P = 0,020$ .

El cambio que se evidenció en los grupos fue  $104 \pm 121,58 \mu$  en el EDR,  $173,38 + 230,65 \mu$  en el EMQ,  $288,43 \pm 204,06 \mu$  en el DSS, siendo esta disminución del GFC significativa en todos los grupos con un valor de  $P = 0,033$ ,  $P = 0,002$  y  $P = 0,002$ , para los grupos EDR, EMQ y DSS respectivamente. Sin embargo esta variación no fue estadísticamente diferente entre ellas  $P = 0,242$  con una prueba ANOVA. **Grafico 9.**

**Grafico 9.** Promedio en micras del grosor foveal central inicial y postratamiento.



Para este análisis los tamaños de muestra utilizada fueron de 7, 15 y 7 para los grupos DSS, EDR y EMQ respectivamente. Los valores de GFC antes y después del tratamiento con RIV se resumen en la **Tabla 3**.

www.bdigital.ula.ve

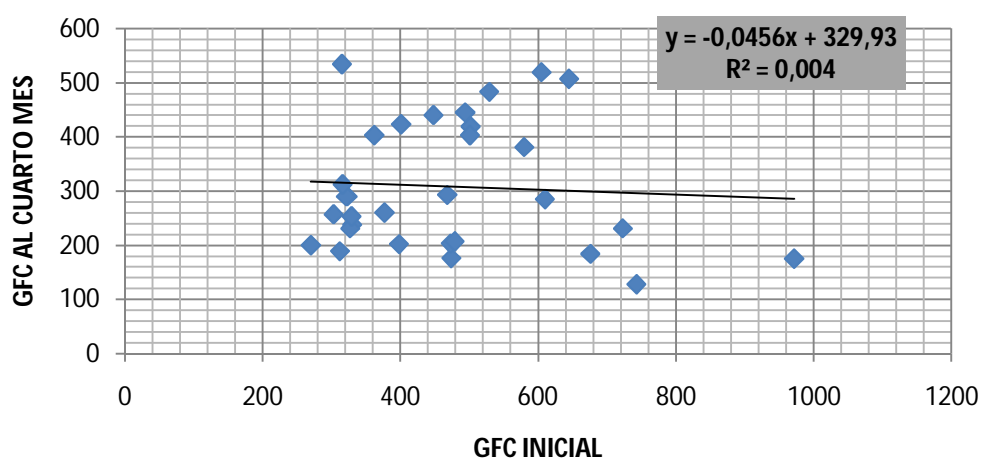
**Tabla 3.** Cambios en el grosor foveal central

	<b>EDR</b> Media $\pm$ DS	<b>EMQ</b> Media $\pm$ DS	<b>DSS</b> Media $\pm$ DS	<b>TODOS</b> Media $\pm$ DS
<b>GFC Inicial Micras (<math>\mu</math>)</b>	385,43 $\pm$ 114,18	515,27 $\pm$ 170,61	488,00 $\pm$ 183,23	458,97 $\pm$ 154,82
<b>GFC Post- Tratamiento Micras (<math>\mu</math>)</b>	281,43 $\pm$ 67,75	348,00 $\pm$ 119,93	199,57 $\pm$ 39,96	308,42 $\pm$ 118,07
<b>Valor P</b>	0,033	0,002	0,002	0,000
<b>Cambio GFC Micras (<math>\mu</math>)</b>	104,00 $\pm$ 121,58	173,38 $\pm$ 230,65	288,43 $\pm$ 204,06	162,74 $\pm$ 207,00

GFC, grosor foveal central.

La relación observada entre todos los casos dio un muy bajo coeficiente de correlación de Pearson -0,063 y un coeficiente de determinación  $R^2 = 0,004$ . **Grafico 10.**

**Grafico 10.** Diagrama de dispersión del GFC inicial y el GFC post-tratamiento.



## DISCUSIÓN

En el presente trabajo el grupo más numeroso de casos corresponde a los que tenían EMQ (53 %) a diferencia de otras publicaciones realizadas por *Roh et al*<sup>31</sup> y *Koytak et al*<sup>34</sup> en donde fue el EDR el patrón más frecuente, esto podría explicarse por el tipo de OCT utilizado, ya que al haber evaluado solamente OCT de dominio espectral de alta resolución que facilita la detección EMQ con microquistes intraretinianos, que en caso contrario podrían ser confundidos con EDR si se utiliza un OCT de baja resolución. Otro factor que influye es el tipo de clasificación empleada, a pesar que la clasificación basada en la morfología del EMD en la OCT comúnmente aceptada se basa en el EDR, EMQ, DSS y AIVR, otros autores proponen otro grupo denominado como edema focal y que en este trabajo formarían parte de grupo EMQ.<sup>37</sup>

Con respecto al grupo AIVR que fue particularmente pequeño en este estudio con solo 2 ojos, se debe a la forma en que se seleccionaron los pacientes, puesto que se incluyeron aquellos pacientes que fueron candidatos al tratamiento con ranibizumab intravítreo y es ampliamente aceptado que los pacientes que presentan AIVR con tracción vitreoretiniana o membranas epirretinianas son buenos candidatos para una vitrectomía via pars plana, y es por esta razón que en trabajos de este tipo estos pacientes son excluidos por algunos autores.<sup>30</sup>

Los estudios histopatológicos de *Fine et al.*<sup>36</sup> y *Yanoff et al.*<sup>37</sup> han mostrado la presencia de edema intracitoplasmático generalizado y necrosis de las células de Müller y degeneración neuronal, por lo que tienen una pérdida visual más profunda en pacientes con EMQ. Esto podría explicar por qué el grupo con EMQ tuvo peor AV antes de iniciar el tratamiento con Ranibizumab en comparación con el grupo con EDR ( $p = 0,018$ ), y al reducir estas condiciones al final del seguimiento la mejoría en la AV fue significativamente en estos pacientes ( $p = 0,017$ ).

El promedio de GFC fue significativamente mayor en el grupo con EMQ comparado con los que tenían EDR ( $p = 0,050$ ) inicialmente. La reducción del GFC

después del tratamiento con RIV fue significativo en todos los grupos ( $p = 0,033$ ), ( $p = 0,002$ ), ( $p = 0,002$ ) para EDR, EMQ y DSS respectivamente. Pacientes con EMQ y DSS tuvieron una mayor reducción de GFC pero esta no fue diferente entre los grupos ( $p = 0,242$ ). El promedio final fue menor en el grupo con DSS en comparación con el grupo EDR y EMQ ( $p = 0,020$ ) en cada caso.

Se evaluó la relación entre la AVCC inicial y post-tratamiento incluyendo todos los casos resulto en un alto coeficiente de correlación de Pearson 0,75 y un coeficiente de determinación  $R^2 = 0,5632$ , no obstante se evidencia una relación entre las dos variables, el alto grado de dispersión hace difícil demostrar una relación causa efecto, por lo que no se pudo predecir su comportamiento a través de un sistema de ajuste lineal. La relación entre el GFC inicial y post-evidencio un muy bajo coeficiente de correlación de Pearson -0,063 y un coeficiente de determinación  $R^2 = 0,004$  para el GFC. De igual forma no fue posible demostrar su relación causa efecto. Esto probablemente se deba a que estos resultados se ven afectados por otras variables no consideradas en este caso.

Estos resultados son similares a los obtenidos por *Wu et al*<sup>31</sup>, quienes reportan una mejoría en la AV y una reducción de GFC mayor en pacientes con EMQ que en aquellos con EDR. Así como también lo ha reportado *Roh et al.*<sup>30</sup>. Sin embargo, difieren de los obtenidos por *Kim et al.*<sup>34</sup> quien observo que quienes mejoran mas su AV y tuvieron una mayor reducción del GFC fueron los pacientes con EDR. *Koytak et al*<sup>33</sup>. Reportan una menor reducción del GFC en pacientes con EDR, aunque no hubo una diferencia significativa en la variación de AV. *Chema et al.*<sup>38</sup> encontró que todos los grupos disminuyeron su GFC aunque fue más pronunciado en el grupo con edema focal, este mismo grupo fue el que logro una mejoría significativa de su AV mientras que no fue significativa en el grupo con EDR.

Hay que destacar que la mayoría de las publicaciones previas a este estudio han utilizado bevacizumab intravítreo como tratamiento del edema macular diabético, y no hay publicaciones disponibles en donde se haya utilizado ranibizumab para evaluar su respuesta en los distintos tipos de patrones de EMD obtenidos por OCT.

Este trabajo tuvo dificultades obvias que hay que tomar en consideración. Los datos se recolectaron desde las historias médicas de un pequeño grupo de pacientes, y se realizó de manera retrospectiva, no aleatorio y no controlado. Se incluyeron pacientes con diferentes grados de severidad de la retinopatía diabética y con distinto potencial visual, donde es difícil determinar la cronicidad o el control inadecuado de la diabetes mellitus. Lo que implica que nuestros resultados no estén totalmente libre de sesgo.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)



## CONCLUSIONES

- El patrón morfológico más frecuente en la población objeto de estudio fue el Edema Macular Quístico (EMQ) representado por 19 ojos (53 %). Además se pudo notar la coexistencia de diversos patrones simultáneamente, sin embargo no fueron cuantificados y especificados.
- El patrón menos frecuente resultó ser el de Alteraciones de la Interfase Vitreoretiniana (AIVR) representado por solo 2 ojos (6 %).
- Los casos con EMQ tenían una AVCC inicial significativamente peor que los pacientes con EDR ( $p = 0,019$ ).
- El promedio de AVCC post-tratamiento mejoró en todos los grupos con respecto al promedio inicial, pero solo fue significativa en los casos con EMQ ( $p = 0,017$ ).
- El grosor foveal central (GFC) inicial fue significativamente mayor en los casos con EMQ en comparación con los pacientes con engrosamiento difuso de la retina (EDR) ( $p = 0,050$ ).
- Se evidenció una disminución estadísticamente significativa del GFC en todos los grupos posterior al tratamiento ( $p = 0,033$ ), ( $p = 0,002$ ), ( $p = 0,002$ ) para EDR, EMQ y DSS respectivamente. Pacientes con EMQ y DSS tuvieron una mayor reducción de GFC pero esta no fue diferente entre los grupos ( $p = 0,242$ ).
- No se pudo demostrar una relación entre la AVCC final en función de la AVCC inicial ni el GFC final en función del GFC inicial a través de un sistema de ajuste lineal. Probablemente se deba a que estos resultados se ven afectados por otras variables no consideradas en este caso como el control inadecuado de la diabetes mellitus, el tiempo de evolución de la enfermedad, el grado de severidad de la retinopatía diabética, la presencia de isquemia macular.

## RECOMENDACIONES

- Realizar estudios multicéntricos, aleatorios, controlados y prospectivos con un período de seguimiento mayor para verificar los resultados obtenidos.
- Realizar un estudio con período de seguimiento mayor para determinar la estabilidad de la agudeza visual en el tiempo en los diferentes patrones de EMD obtenidos por OCT de dominio espectral y determinar la necesidad de retratamientos.
- Realizar un estudio comparativo con otros antiangiogénicos intravítreos incluyendo bevacizumab y aflibercept.
- Realizar un estudio en el que se evalúe la integridad de la unión de los segmentos externos e internos de los fotorreceptores y su asociación con el resultado visual luego del tratamiento con antiangiogénicos en caso de EMD.

[www.bdigital.ula.ve](http://www.bdigital.ula.ve)

## REFERENCIAS

1. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2012;35(Suppl 1):S64–S71
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2012. *Diabetes Care*. 2012 Jan;35 Suppl 1:S11-63.
3. Scholte AJ, Schuijf JD, Kharagjitsingh AV, Jukema JW, Pundziute G, van der Wall EE, Bax JJ: Prevalence of coronary artery disease and plaque morphology assessed by multi-slice computed tomography coronary angiography and calcium scoring in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *Heart* 2008, 94:290–295.
4. Gupta R, Kumar P. Global diabetes landscape-type 2 diabetes mellitus in South Asia: epidemiology, risk factors, and control. *Insulin*; 2008:3:78-94.
5. Zhang X, Saaddine JB, Chou CF, Cotch MF, Cheng YJ, Geiss LS, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in the United States, 2005-2008. *JAMA*. Aug 11 2010;304(6):649-56.
6. Joanne W.Y. Yau, Sophie L. Rogers, Ryo Kawasaki, Ecosse L. Lamoureux, Jonathan W. Kowalski, Tien Y. Wong. Global Prevalence and Major Risk Factors of Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. Mar 2012 35:556-564; Feb 1, 2012
7. F Ghanchi. The Royal College of Ophthalmologists' Clinical Guidelines for Diabetic Retinopathy. *Eye*. 2013;27(2):285-287
8. Ciangherotti. Efecto del extracto acuoso de la raíz de ruellia tuberosa l. sobre el daño renal en la diabetes. papel del estrés oxidativo. 2012. <http://saber.ucv.ve/jspui/handle/123456789/3710>
9. Chacin, L et al. La experiencia de la Unidad de Diabetes del Hospital Vargas. (1995-2008). *Med Interna (Caracas)* 2008; 25 (3). 203-207.

10. Bhagat N., Grigorian R., Tutela A., Zarbin M. Diabetic Macular Edema: Pathogenesis and treatment. *Survey of ophthalmology*. 54 (1). January – February 2009.
11. Albert DM, Jakobiec FA. *Principles and Practice of Ophthalmology*. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: WB Saunders Co; 2000.
12. Mavriakis E. Macular Edema in Diabetes. (Actualizado 22 de abril 2014, citado Julio 2013) Disponible en: <http://emedicine.medscape.com/article/1224138-overview.2012>.
13. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science* 1991;254:1178-1181.
14. Chen T. Spectral domain optical coherence tomography in glaucoma: Qualitative and quantitative analysis of the optic nerve head and retinal nerve fiber layer. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 107 / 2009.
15. Baskin D. Optical coherence tomography in diabetic macular edema. *Current Opinion in Ophthalmology* 2010, 21:172–177
16. Buabbud JC, Al-latayfeh MM, Sun JK. Optical coherence tomography imaging for diabetic retinopathy and macular edema. *Curr Diab Rep*. 2010 Aug;10(4):264-9 (Resumen).
17. Wojtkowski M, Srinivasan V, Fujimoto JG, et al. Three-dimensional retinal imaging with high-speed ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2005;112:1734-1746.
18. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol*. Jun 1999;127(6):688-93.
19. Kim BY, Smith SD, Kaiser PK. Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2006; 142:405–412.
20. Brasil OF, Smith SD, Galor A, Lowder CY, Sears JE, Kaiser PK. Predictive factors for short-term visual outcome after intravitreal triamcinolone acetate injection for

- diabetic macular oedema: an optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol*. 2007;91:761–765.
21. Akduman L, Olk RJ: Laser photocoagulation of diabetic macular edema. *Ophthalmic Surg Lasers* 1997; 28: 387–408.
  22. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol* 1985; 103(12): 1796-1806.
  23. Grover D, Li TJ, Chong CC. Intravitreal steroids for macular edema in diabetes. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;1:CD005656.
  24. Fong, A., Lai, T. Long-term effectiveness of ranibizumab for age-related macular degeneration and diabetic macular edema. *Clin Interv Aging*. 2013; 8: 467–483.
  25. Curso de ciencias básicas y clínicas. Retina y vítreo. Academia Americana de Oftalmología. Barcelona. Elsevier. 2009. P84.
  26. Frampton, JE. Ranibizumab: in diabetic macular edema. *Drugs*. 2012 Mar 5;72(4):509-23.
  27. Kuppermann, BD. Ranibizumab Offers New Option in Diabetic Macular Edema. *Disclosures*, Oct 03, 2012. Disponible en: <http://www.medscape.com/viewarticle/771698>. Acceso: Julio 2013.
  28. Bandello F, Cunha-Vaz J, Chong NV, Lang GE, Massin P, Mitchell P, Porta M, Prunte C, Schlingemann R, Schmidt-Erfurth U. New approaches for the treatment of diabetic macular oedema: recommendations by an expert panel. *Eye (Lond)*. 2012 Apr;26(4):485-93
  29. Rivellesse M, George A, Sulkes D, Reichel E, Puliafito C. Optical coherence tomography after laser photocoagulation for clinically significant macular edema. *Ophthalmic Surg Lasers*. 2000 May-Jun;31(3):192-7.

30. Browning DJ, Glassman AR, Aiello LP, et al. Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2007 Mar;114(3):525-36
31. Roh MI, Kim JH, Kwon OW. Features of optical coherence tomography are predictive of visual outcomes after intravitreal bevacizumab injection for diabetic macular edema. *Ophthalmologica*. 2010;224(6):374-80
32. Wu PC, Lai CH, Chen CL, Kuo CN. Optical coherence tomographic patterns in diabetic macula edema can predict the effects of intravitreal bevacizumab injection as primary treatment. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2012 Feb;28(1):59-64
33. Shimura M, Yasuda K, Yasuda M, Nakazawa T. Visual outcome after intravitreal bevacizumab depends on the optical coherence tomographic patterns of patients with diffuse diabetic macular edema. *Retina*. 2013 Apr;33(4):740-7
34. Koytak A, Altinisik M, Sogutlu Sari E, Artunay O, Umurhan Akkan JC, Tuncer K. Effect of a single intravitreal bevacizumab injection on different optical coherence tomographic patterns of diabetic macular oedema. *Eye (Lond)*. 2013 Jun;27(6):716-21.
35. Kim M, Lee P, Kim Y, Yu SY, Kwak HW Effect of intravitreal bevacizumab based on optical coherence tomography patterns of diabetic macular edema. *Ophthalmologica*. 2011;226(3):138-44.
36. Fine, B.S., and Brucker, A.J. Macular edema and cystoids macular edema. *Am. J. Ophthalmol*. 92:466–481, 1981. (Resumen)
37. Yanoff, M., Fine, B.S., Brucker, A.J., and Eagle, R.C. Jr. Pathology of human cystoid macular edema. *Surv. Ophthalmol*. 28(Suppl):505–511, 1984. (Resumen).
38. Cheema HR, Al Habash A, Al-Askar E Improvement of visual acuity based on optical coherence tomography patterns following intravitreal bevacizumab treatment in patients with diabetic macular edema. *Int J Ophthalmol*. 2014 Apr 18;7(2):251-5