

Tratamiento del edema macular diabético con ranibizumab intravítreo (Lucentis): resultados en práctica clínica habitual

Intravitreal ranibizumab (Lucentis) for the treatment of diabetic macular edema: clinical setting practice results

ABREU GONZÁLEZ R¹, PÉREZ MÉNDEZ L², SOLÉ GONZÁLEZ L¹, ALONSO PLASENCIA M¹, GIL HERNÁNDEZ MA³, ABREU REYES P¹

RESUMEN

Objetivo: Analizar los resultados obtenidos, en práctica clínica habitual, en el tratamiento de pacientes afectos de edema macular diabético con ranibizumab intravítreo en monoterapia.

Métodos: Estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico de revisión de historias clínicas de pacientes con edema macular diabético, tratados según práctica clínica habitual con ranibizumab intravítreo en monoterapia, entre agosto de 2012 y agosto de 2013, en el Hospital Universitario de La Candelaria en Tenerife. Para el análisis de los resultados, tanto en agudeza visual como en tomografía de coherencia óptica, se clasificaron en: mejoría, estabilidad y empeoramiento.

Resultados: Fueron identificados un total 130 ojos de 106 pacientes, de los cuales 60 (46,2%) fueron hombres y 70 (53,8%) fueron mujeres, siendo la edad media de los pacientes fue de 68±11 años. La mediana del seguimiento fue de 6 meses, con una media de 6,91±3,52 meses (rango 2-12 meses). La hemoglobina glicosilada de los pacientes incluidos en el estudio tuvo un valor medio de 7,4±1,76% (rango 4,4-11,7%).

El valor media de la agudeza visual mejor corregida (BCVA) fue de 0,34 (logMar), manteniéndose sin cambios estadísticamente significativos a lo largo del período de seguimiento. La media de espesor macular central (CST) en la exploración basal fue de 427±133 micras y en la exploración final de 359±120 micras ($p<0,05$).

Un caso de endoftalmitis tras la inyección intravítrea de ranibizumab fue detectado.

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria. Tenerife.

¹ Licenciado en Medicina. Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario La Candelaria. Tenerife, España.

² Doctora en Medicina. Unidad de Investigación. Hospital Universitario de La Candelaria, Tenerife, España.

³ Doctora en Medicina. Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario La Candelaria. Tenerife, España.

Correspondencia:

Rodrigo Abreu González

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Ntra. Sra de La Candelaria.

Carretera del Rosario, 145

38009 Santa Cruz De Tenerife

España

Conclusiones: Nuestra experiencia con ranibizumab, en el tratamiento del edema macular diabético, aunque lejos de los resultados de los ensayos clínicos, es positiva y el tratamiento ha presentado un buen perfil de seguridad.

Palabras clave: inyección intravítrea, práctica clínica habitual, ranibizumab, tomografía de coherencia óptica, edema macular diabético.

SUMMARY

Purpose: We analyze the results of intravitreal ranibizumab monotherapy for the treatment of diabetic macular edema in the clinical setting.

Methods: This is an observational, retrospective, single-centered study reviewing medical records of patients with diabetic macular edema, treated according to standard clinical practice of intravitreal ranibizumab monotherapy. We study the cases between August 2012 and August 2013, in Hospital Universitario La Candelaria in Tenerife. The visual acuity and OCT results are classified in three groups: improvement, stability and worsening.

Results: The study includes 130 eyes (106 patients); 70 (53.8%) women and 60 (46.2%) men with a mean age of 68±11 years. The follow-up media is 6 months, with a mean of 6,91±3,52 months (range 2.12 months). The mean HbA1c of the enrolled patients is 7.4±1.76% (range 4.4-11.7%). The mean value of best corrected visual acuity (BCVA) at baseline examination is 0.34 (logMAR), remaining unchanged with no statistically significant values throughout the follow-up. The mean central subfield macular thickness (CSMT) at the baseline examination is 427±133 microns and 359±120 microns at final examination (p<0.05).

A single case of endophthalmitis following intravitreal injection of ranibizumab is detected.

Conclusions: Our experience with ranibizumab in the treatment of diabetic macular edema is positive and has proved safe, although it is far from the results of clinical trials.

Keywords: intravitreal injection, clinical setting practice, ranibizumab, optical coherence tomography and diabetic macular edema.

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad muy prevalente (1), estimándose un total de 346 millones de personas diabéticas en el mundo en la actualidad (2). De las complicaciones conocidas, la retinopatía diabética afecta a una cuarta parte de los pacientes con DM (3), siendo el edema macular diabético (EMD) la causa más común de ceguera en la población en edades medias de la vida, afectando a un 7% de la población diabética (4-6).

El ranibizumab (Lucentis®; Novartis Pharma AG, Basilea, Suiza) es el único fármaco anti-vegf intravítrea para uso intraocular y con indicación para el edema macular diabético (7), con excelentes resultados en ensayos clínicos multicéntricos (8-10), pero son escasos los resultados publicados referidos a una práctica clínica habitual (11).

El objetivo de nuestro estudio es analizar los resultados obtenidos, en práctica clínica

habitual, en el tratamiento de pacientes afectados de edema macular diabético con ranibizumab intravítrea en monoterapia en el Hospital Universitario de La Candelaria en Tenerife.

MATERIAL Y MÉTODO

Estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico de revisión de historias clínicas de pacientes con edema macular diabético, tratados según práctica clínica habitual con ranibizumab intravítrea en monoterapia, entre agosto de 2012 y agosto de 2013, en el Hospital Universitario de La Candelaria en Tenerife. Los datos se obtuvieron de la historia clínica electrónica del Servicio de Oftalmología.

Los criterios de inclusión consistieron en: edad mayor o igual a 18 años, y haber sido diagnosticado de edema macular diabético susceptible de tratamiento intravítrea con ranibizumab.

Se excluyeron a los pacientes que no disponían de información en el historial clínico sobre el manejo de su enfermedad desde el momento de su diagnóstico y los que recibieron, en combinación con el ranibizumab alguna otra terapia para el EMD.

Se establecieron variables de cambio en agudeza visual (AV), siendo definidas de la siguiente forma: mejoría: ganancia de una línea de visión; empeoramiento: pérdida de una línea de visión; y estabilidad: entre mejoría y empeoramiento, y en tomografía de coherencia óptica (OCT), siendo definidas de la siguiente forma: mejoría: disminución del espesor macular >50 micras, empeoramiento: aumento del espesor macular >50 micras y estabilidad: cambio del espesor macular entre ±50 micras.

Las variables recogidas fueron codificadas e introducidas en el programa de estadística SPSS v.15.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, EEUU).

RESULTADOS

Fueron identificados un total 130 ojos de 106 pacientes, de los cuales 60 (46,2%) fueron hombres y 70 (53,8%) fueron mujeres, siendo la edad media de los pacientes fue de 68±11 años. Las características basales, tanto clínicas como tomográficas, de los pacientes incluidos en el estudio, se pueden observar en la tabla 1. La mediana del seguimiento fue de 6 meses, con una media de 6,91±3,52 meses (rango 2-12 meses).

El 93,84% de los pacientes tenían realizada una análisis de hemoglobina glicosilada (HbA1c) en los últimos 6 meses, estando el 47% de los casos con unos valores comprendidos entre 6-8% (fig. 1), siendo la media de 7,4±1,76% (rango 4,4-11,7%).

La mejor agudeza visual corregida (MAVC) media, previa al tratamiento con ranibizumab intravítreo, fue de 0,34 (logMar) no observándose diferencia estadísticamente significativa al compararla con la del seguimiento a los 3 (p=0,99), 6 (p=0,65) y 12 (p=0,34) meses de seguimiento (fig. 2).

La distribución del número de tratamientos con ranibizumab intravítreo realizado a los pacientes se puede observar en la figura 3, recibiendo sólo una dosis de ranibizumab el 53,8% de los pacientes incluidos en el estudio.

Tabla 1. Características epidemiológicas basales de los pacientes incluidos en el estudio

	Hombres	Mujeres	Total
N.º de pacientes	60 (46,2%)	70 (53,8%)	130 (100%)
DM tipo I (%)	0 (0%)	8 (11,4%)	8 (6,2%)
DM tipo II	60 (100%)	60 (85,7%)	120 (92,3%)
HbA1c media (%)	7,3±1,7%	7,5±1,8%	7,4±0,22
MAVC inicial (logMar)	0,59±0,42	0,35±0,61	0,34±0,22
EMCS (%)	56 (93,3%)	62 (88,6%)	118 (90,8%)
Afectación bilateral	55 (91,7%)	63 (90%)	118 (90,8%)
CST (micras)	436,50±141,68	419,48±125	427,40±132,79
CV (mm ³)	12,31±1,85	12,54±1,86	12,44±1,85
CAT (micras)	339,23±52,46	348,33±51,62	344,10±52

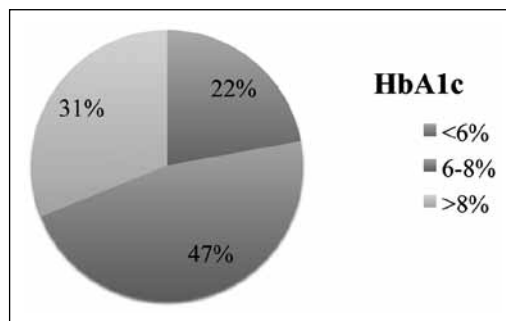


Fig. 1: Distribución del valor de hemoglobina glicosilada (HbA1c) de los pacientes incluidos en el estudio.

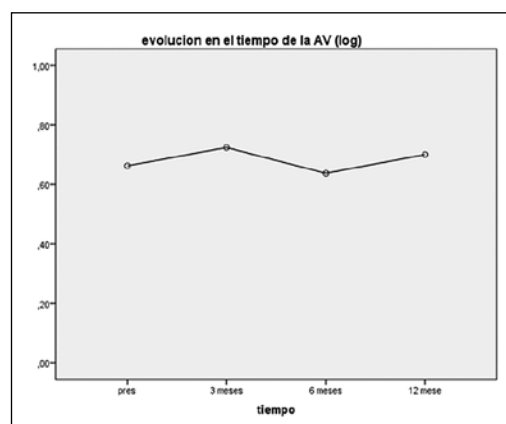


Fig. 2: Evolución de la agudeza visual (logMar) a lo largo del tiempo de seguimiento del estudio.

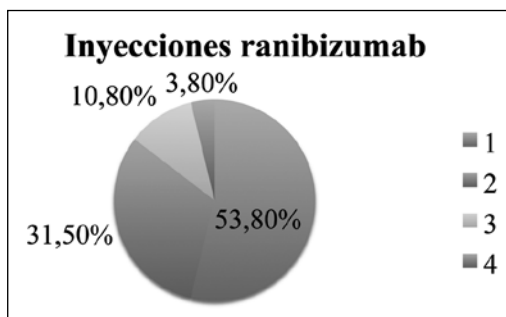
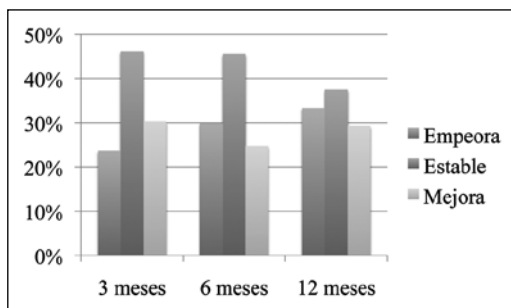


Fig. 3: Distribución del número de inyecciones de ranibizumab intravítreo recibidas por paciente incluido en el estudio.

Fig. 4: Distribución del cambio de agudeza visual (empeora, estable, mejora) a lo largo del periodo de seguimiento del estudio.



No se encontró diferencia estadísticamente significativa entre el porcentaje de pacientes que componían los grupos de empeoramiento, estabilidad o mejoría de la AV a lo largo del seguimiento (fig. 4).

Las medidas del edema macular mediante OCT disminuyeron, de forma estadísticamente significativa, respecto a la medida basal (tabla 2), estabilizándose o mejorando la OCT tras el tratamiento con ranibizumab casi en el 91% de los casos (fig. 5).

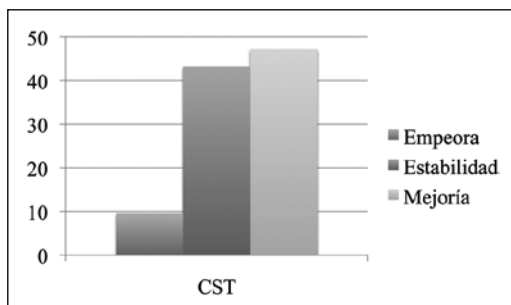
Tabla 2. Valores basales y finales de medida del edema macular diabético mediante OCT

	Basal	Final
CST (micras)	427±133	359±120
CV (mm ³)	12,43±1,85	11,7±1,7
CAT (micras)	344±52	325±47

CST: espesor macular central; CV: volumen macular; CAT: espesor medio macular.

No se encontró relación estadísticamente significativa entre la agudeza visual basal y el cambio de espesor macular tras el tratamiento ($p > 0,05$), pero sí que se encontró entre el número de ranibizumab administrados y la mejoría en OCT; el grupo de mejoría en OCT recibió más dosis de ranibizumab, comparado con el de empeoramiento ($p = 0,01$), con una media de inyecciones de $2,31 \pm 1,04$ y $2,05 \pm 1,02$ respectivamente. Igualmente no se encontró diferencia estadísticamente sig-

Fig. 5: Distribución del cambio en espesor macular central medido por OCT (empeora, estable, mejora) tras el tratamiento con ranibizumab intravítreo de los pacientes incluidos en el estudio.



nificativa entre el número de inyecciones de ranibizumab recibidas y el grado de mejoría en AV en los diferentes puntos de control (3, 6 y 12 meses).

Se presentó un caso de endoftalmitis como única complicación en todos los casos estudiados, que fue resuelta satisfactoriamente con inyecciones intravítreas de antibióticos y vitrectomía, estando nuestra incidencia total de endoftalmitis tras la administración de ranibizumab intravítreo en el 0,04%.

DISCUSIÓN

Nuestro estudio muestra que, en nuestra práctica clínica habitual, el tratamiento con ranibizumab intravítreo produce mejoras significativas tomográficas del edema macular diabético, produciéndose un mantenimiento de la agudeza visual a corto plazo.

Las limitaciones de este estudio son, fundamentalmente, el carácter retrospectivo del mismo y el corto seguimiento de los pacientes incluidos en él ya que sólo se incluyeron los pacientes tratados en un año, con desigual periodo de seguimiento, con una mediana de 6 meses.

A destacar que los resultados de este estudio son de práctica clínica habitual, no habiéndose realizado ningún tipo de diseño o selección de pacientes. Estos resultados están claramente condicionados por los recursos humanos y técnicos y por la sobrecarga asistencial del sistema sanitario público.

El tratamiento con ranibizumab intravítreo del edema macular diabético está autorizado en la unión europea desde el año 2011, y su autorización fue debida a tres ensayos clínicos multicéntricos: RESTORE (8), RESOLVE (9) y READ-2 (10). En los tres estudios el ranibizumab consigue los mejores resultados visuales, consiguiendo mejorías estadísticamente significativas cuando es comparado al tratamiento con fotocoagulación láser. El estudio DRRCR.net (12) compara, para el tratamiento del edema macular diabético, fotocoagulación láser, ranibizumab + láser temprano, ranibizumab + láser diferido y triamcinolona acetónido intravítrea. Los dos brazos que incluyen el ranibizumab obtienen, de forma significativa, los mejores resultados visuales, con leve mejoría del grupo de ranibizumab con láser diferido sobre el de láser temprano.

Los resultados a largo plazo de ranibizumab en el tratamiento del EMD han sido demostrados en los estudios de extensión RISE y RIDE (12) y RESTORE (13), obteniendo una ganancia entre 8-11 letras, con una media entre 6-10 inyecciones intravítreas de ranibizumab. Nuestros resultados en mejoría visual son de estabilidad de la misma, aunque la recuperación anatómica medida por OCT si es estadísticamente significativa, habiendo realizado un número de inyecciones intravítreas por paciente bastante inferior al de los estudios anteriormente mencionados.

Sólo hemos encontrado un estudio de resultados de práctica clínica habitual para el tratamiento del edema macular diabético con ranibizumab (11), obteniendo buenos resultados visuales aunque no tanto como los ensayos clínicos descritos anteriormente. Concluyen que cuanto antes se comience el tratamiento y a más largo plazo se haga, mejores resultados se obtendrán. A nuestro conocimiento, éste es el primer estudio sobre resultados de práctica clínica habitual para el tratamiento del EMD con ranibizumab, en un hospital de referencia del sistema sanitario público, a nivel nacional, por lo que no podemos comparar nuestros resultados con otros centros de similares características.

El conocimiento de los resultados, obtenidos en práctica clínica habitual, con ranibizumab intravítreo en el tratamiento del edema macular diabético nos permite la comparación con los ensayos clínicos aleatorizados multicéntricos, la identificación de nuestros factores limitantes a la hora de acercarnos a esos resultados y nos ayuda en la propuesta de medidas de mejora con el fin de optimizar tanto recursos como resultados clínicos y mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes diabéticos.

Nuestra experiencia con ranibizumab en el tratamiento del edema macular diabético, aunque lejos de los resultados de los ensayos clínicos, es positiva y el tratamiento ha presentado un buen perfil de seguridad.

BIBLIOGRAFÍA

- King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21: 1414-31.
- WHO. Fact sheet 312: Diabetes. 2011. <<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>> [Consulta: 2-3-2014].
- Klein R, Lee KE, Knudtson MD, Gangnon RE, Klein BE. *Ophthalmology* 2009; 116: 1937-1942.
- Royal College of Ophthalmology. Diabetic Retinopathy Guidelines. 2005. <<http://www.rcophth.ac.uk/docs/publications/publishedguidelines/DiabeticRetinopathyGuidelines2005.pdf>> [Consulta: 2-3-2014].
- Watkins PJ. *Retinopathy. BMJ* 2003; 326: 924-926.
- Minassian DC, Owens DR, Reidy A. *Br J Ophthalmol* 2012; 96: 345-349.
- Ficha técnica de Lucentis. [Documento en línea]. Agencia Europea del Medicamento <http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000715/WC500043546.pdf> [Consulta: 2-3-2014].
- Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al.; RESTORE study group, The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011; 118: 615-25.
- Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema (RESOLVE Study). *Diabetes Care* 33: 2399-2405.
- Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, et al for the READ-2 Study Group. Two-Year Outcomes of the Ranibizumab for Edema of the macula in Diabetes (READ-2) Study. *Ophthalmology* 2010; 117: 2146-2151.
- Brynskov T, Laugesen CS, Sørensen TL. Intravitrealranibizumab for diabetic macular oedema: 1-year experiences in a clinical setting. *ActaOphthalmol.* 2013 May; 91(3): e243-4. doi: 10.1111/aos.12014.
- Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al; RIDE and RISE Research Group. Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology.* 2013; Oct; 120(10): 2013-22.
- Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, et al.; the RESTORE extension study group. Three-Year Outcomes of Individualized Ranibizumab Treatment in Patients with Diabetic Macular Edema: The RESTORE Extension Study. *Ophthalmology.* 2014 Feb 1. pii: S0161-6420(13)01167-6. doi: 10.1016/j.ophtha.2013.11.041.