

Resultados del tratamiento combinado bevacizumab intravítreo con fotocoagulación láser en el edema macular diabético

Results after combined treatment of intravitreal bevacizumab with laser photocoagulation in diabetic macular edema

Ivis Sosa González, Edith María Ballate Nodales, Daniel Valdés Terrazas, Teddy Osmín Tamargo Barbeito, Duran Linares Iglesias, Elizabeth Concepción Fernández

Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: la retinopatía diabética proliferativa y el edema macular diabético clínicamente significativo pueden provocar pérdida visual. En la actualidad existen múltiples alternativas de tratamiento.

Objetivo: evaluar los resultados del tratamiento combinado del bevacizumab intravítreo con fotocoagulación láser en los pacientes con el edema macular diabético clínicamente significativo.

Métodos: se realizó un estudio de serie de casos longitudinal prospectivo en 36 pacientes, los cuales fueron tratados en consulta de vítreo retina del "Hermanos Ameijeiras" entre 2014 y 2015. Entre la tercera y cuarta semanas posteriores a la intravítreo de bevacizumab, se realizó fotocoagulación láser en rejilla. Se evaluaron las variables: edad, sexo, agudeza visual mejor corregida, grosor macular medido por tomografía de coherencia óptica, hemoglobina glicosilada, tiempo de evolución de la DM. Los criterios de mejoría fueron: incremento de una o más líneas de la agudeza visual mejor corregida con respecto a la inicial y disminución de 50 micras o más del grosor macular.

Resultados: se demostró que las variables que influyen o están asociadas de manera independiente al grosor macular fueron: ausencia de la retinopatía diabética no proliferativa, el tiempo de evolución y la hemoglobina glicosilada. Los coeficientes de regresión fueron significativamente diferentes de 0 ($p < 0,05$) $R^2 = 0,425$ para la agudeza visual mejor corregida.

Conclusiones: el tratamiento combinado bevacizumab intravítreo con fotocoagulación láser en el edema macular diabético fue satisfactorio en la serie estudiada en cuanto a la mejoría de la agudeza visual y la disminución del grosor macular, además se demostró la asociación entre los resultados visuales con la ausencia de retinopatía no proliferativa, el menor tiempo de evolución y mejor control metabólico.

Palabras clave: edema macular; bevacizumab IV con fotocoagulación láser.

ABSTRACT

Introduction: the proliferative diabetic retinopathy and the diabetic macular edema clinically significant can provoke visual loss. At present there are multiple alternatives of treatment.

Aim: To evaluate the results of combined treatment of intravitreal bevacizumab with laser photocoagulation in patients with clinically significant diabetic macular edema.

Method: A prospective longitudinal case series study was performed in 36 patients, who were treated in the medical office for vitreous retina at Hermanos Ameijeiras Clinical-Surgical Hospital between 2014 and 2015. Between the third and fourth weeks after the combined treatment of intravitreal bevacizumab, laser photocoagulation was performed on the grid. The following variables were evaluated: age, sex, best corrected visual acuity, macular thickness measured by optical coherence tomography, glycosylated hemoglobin, and time course of diabetes mellitus. The improvement criteria were: increase of one or more lines of visual acuity better corrected with respect to baseline, and macular thickness decrease of 50 μ m or over.

Results: The variables influencing or separately associated to macular thickness were showed to be: absence of non-proliferative diabetic retinopathy, evolution time, and glycosylated hemoglobin. The regression coefficients were significantly different from 0 ($p < 0.05$) $R^2 = 0.425$ for the best corrected visual acuity.

Conclusions: Combined treatment of intravitreal bevacizumab with laser photocoagulation in diabetic macular edema was satisfactory in the series studied, in terms of visual acuity improvement and macular thickness decrease. In addition, we demonstrated the association between visual results and the absence of non-proliferative diabetic retinopathy, shorter evolution time and better metabolic control.

Keywords: macular edema; intravitreal bevacizumab with laser photocoagulation.

INTRODUCCIÓN

La retinopatía diabética proliferativa (RDP) y el edema macular diabético clínicamente significativo (EMDCS) pueden provocar pérdida visual.^{1,2} En la actualidad, la tomografía de coherencia óptica (OCT)²⁻⁴ constituye la prueba más útil para diagnosticar, clasificar y evolucionar el EMDCS.

El control metabólico seguido mediante hemoglobina glicosilada (HbA)⁵ refleja un importante factor predictivo en el desarrollo de EMDCS, retinopatía diabética (RD) y la progresión de esta última dentro de sus grados de severidad, lo que se ha demostrado en los estudios multicéntricos realizados. La detección y el tratamiento precoz de estas afecciones son decisivos para reducir la incapacidad visual. En la actualidad existen múltiples alternativas⁶⁻⁹ de tratamiento del EMDCS. Debido a la atención integral del paciente diabético, que aumenta su esperanza de vida, nos enfrentamos a diario a la complicación microvascular más frecuente que es la RD.

El objetivo del presente estudio fue la evaluación de los resultados visuales con el tratamiento del bevacizumab intravítreo a dosis única, seguida de fotocoagulación focal o en rejilla para tratar el EMDCS en los estadios iniciales de la RD.

MÉTODO

Se realizó un estudio longitudinal prospectivo en una serie de casos con diagnóstico de EMDCS, atendidos consecutivamente en la consulta externa de vítreo-retina del Hospital "Hermanos Ameijeiras," entre enero de 2014 y diciembre de 2015, con un seguimiento de 6 meses. La muestra quedó constituida por 36 ojos. Fueron excluidos los pacientes con retinopatía diabética proliferativa, los que recibieron tratamiento previo con acetónido de triamcinolona o bevacimub intravítreo y fotocoagulación láser por enfermedad retiniana concomitante u opacidades de los medios con afectación de la visión y de las toma de imágenes.

A todos los casos se les realizó el examen oftalmológico y se evaluó el control metabólico. Los criterios de mejoría visual fueron: incremento de una o más líneas AVMC con respecto a la inicial y disminución de 50 μ o más del grosor macular. Los pacientes se evaluaron a las 24 horas y mensualmente hasta los 6 meses de aplicados ambos tratamientos.

La información obtenida se introdujo en una base de datos mediante la aplicación Microsoft Office Excel 2010 y se procesó con el programa estadístico SPSS versión 20. En el caso de las cuantitativas, se estimaron medias y la desviación estándar. Para identificar el efecto independiente de la edad, sexo, RD, tiempo de evolución y HbA sobre los resultados visuales, se hizo un análisis de regresión lineal múltiple. El ajuste del modelo se evaluó por medio del coeficiente de determinación (R^2).

RESULTADOS

En la [tabla 1](#) se observa que a partir de los 3 meses hubo una mejoría significativa de la AVMC ($p < 0,05$) en los pacientes con control metabólico, por lo que hubo asociación las variables antes expuestas. Este parámetro aumenta de manera significativa ($p < 0,01$) a partir del primer mes en los pacientes con buen control a diferencia de los que no lo están, en los cuales la AVMC aumenta ligeramente al primer mes para después estabilizarse y presentar una disminución entre el quinto y sexto mes ($p = 0,028$).

Tabla 1. Estadísticos descriptivos de la AVMC según el control metabólico

AVMC	Controlado n=31	No controlado n=5	p**	p*
Preoperatorio	0,26 \pm 0,13	0,18 \pm 0,11	0,224	<0,001 ^a
Al mes	0,33 \pm 0,13	0,26 \pm 0,13	0,303	<0,001 ^b
A los 2 meses	0,38 \pm 0,14	0,22 \pm 0,16	0,082	<0,001 ^c
A los 3 meses	0,49 \pm 0,14	0,19 \pm 0,19	0,003	
A los 4 meses	0,52 \pm 0,11	0,21 \pm 0,17	<0,001	
A los 5 meses	0,51 \pm 0,10	0,17 \pm 0,10	<0,001	
A los 6 meses	0,52 \pm 0,10	0,17 \pm 0,12	<0,001	
p***	<0,001	<0,028		

*ANOVA de medias repetidas, a: Tiempo, b: Retinopatía, c: Interacción.

**Prueba de Friedman

***Prueba U de Mann-Whitney.

Se demostró que las variables que influyen de manera independiente sobre la AVMC fueron: tiempo de evolución y HbA. Los coeficientes de regresión fueron significativamente diferentes de 0 ($p < 0,05$) y tienen signo negativo, lo que significa que a medida que el tiempo de evolución aumenta, disminuye la AVMC, cuando el resto de las variables se mantienen constantes y cuando se incrementa el valor de la HbA disminuye dicho parámetro ([tabla 2](#)).

Tabla 2. Resultados de la regresión lineal múltiple para la AVMC

Variabes	Coefficiente	IC de 95 %	p
Constante	1,266	0,837 – 1,696	0,001
Edad	0,000	-0,005 – 0,005	0,881
Sexo ^a	-0,046	-0,157- 0,066	0,410
Retinopatía ^b	-0,033	-0,146 – 0,080	0,553
Tiempo de evolución	-0,017	-0,031 – -0,003	0,022
Hb glicosilada	-0,093	-0,154 – - 0,031	0,004
Resumen del modelo	R ² =0,425		

a: Categoría de referencia, sexo femenino,

b: Categoría de referencia: sin retinopatía diabética.

DISCUSIÓN

Es importante considerar que el EMDCS es la principal causa de pérdida visual en los pacientes diabéticos. La prevención y tratamiento individualizado constituye un pilar importante para lograr detener la progresión de la enfermedad. El control glucémico¹⁰ es básico en el tratamiento de la DM y puede evaluarse mediante la medición periódica de los niveles de hemoglobina glicosilada (HbA), los cuales están asociados con la disminución de los índices de progresión de la RD y el EMDCS. Estos resultados muestran que los niveles superiores de HbA están correlacionados con el volumen y espesor macular aún sin edema. La gravedad de la retinopatía y la alteración de la hemodinámica macular podrían progresar paralelamente en estos pacientes. Es probable que los primeros cambios en el espesor y volumen macular sean asintomáticos y que no afecten la agudeza visual ni provoquen EMDCS.^{10,11}

El control metabólico (HbA) influyó de manera favorable en la disminución del grosor macular y la mejoría de la agudeza visual, lo que está asociado al estadio de la RD. Lo antes planteado asevera que los buenos resultados del tratamiento combinado del bevacizumab intravítreo con fotocoagulación láser en los pacientes con EMDCS constituye una alternativa de tratamiento que contribuye con la calidad visual para estos pacientes.

En los últimos años el desarrollo científico de la Oftalmología y la Endocrinología ha facilitado la realización de estudios metacéntricos para prevenir y tratar el EMDCS¹² a través de la identificación y valoración de diferentes factores pronósticos y a la eficacia de los tratamientos que conllevan a un mejor resultado y calidad visual.¹³⁻¹⁶

Se concluye que el tratamiento combinado bevacizumab intravítreo con fotocoagulación láser en el edema macular diabético fue satisfactorio en la serie estudiada en cuanto a: mejoría de la agudeza visual y la disminución del grosor macular. Se demostró la asociación entre los resultados visuales con la ausencia de retinopatía no proliferativa, tiempo de evolución y control metabólico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Global report on diabetes 2016 [citado 13 ene 2015]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf
2. Varma R, Bressler NM, Doan QV, Gleeson M, Danese M, Bower JK, et al. Prevalence and risk factors for diabetic macular edema in the United States. *JAMA Ophthalmol.* 2014;1334-40.
3. Hee M, Puliafito C, Duker J. Topography of diabetic macular edema with an optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 1998;105:360-70.
4. Pires I, Bernardes RC, Lobo CL, Soares MA, Cunha-Vaz JG. Retinal thickness in eyes with mild nonproliferative retinopathy in patients with type 2 diabetes mellitus: comparison of measurements obtained by retinal thickness analysis and optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.* 2002; 120:1301-6. PubMed PMID: 12365908
5. Schmid KE, Neumaier-Ammerer B, Stolba U, Binder S. Effect of grid laser photocoagulation in diffuse diabetic macular edema in correlation to glycosylated haemoglobin (HbA1c). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2006;244:1446-52.
6. Murphy R. Therapeutic triangulation: the treatment revolution. *Retin Phys.* 2012 [citado 29 ene 2015]. Disponible en: <http://www.retinalphysician.com/articleviewer.aspx?articleID=106954>
7. Nguyen QD, Brown DM, Marcos DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: result from 2 phase III Randomized trial: RISE and RISE. *Ophthalmology.* 2012;11:543-53.
8. Patel AK, Gentile R. Surgical treatment of diabetic macular edema. *Retin Phys.* 2013;10:16-23.
9. Solaiman KA, Diab MM, Dabour SA. Repeated intravitreal bevacizumab injection with and without macular grid photocoagulation for treatment of diffuse diabetic macular edema. *Retina.* 2013;33(8):1623-29.
10. Li C, Ford ES, Zhao G, Mokdad AH. Prevalence of prediabetes and its association with clustering of cardiometabolic risk factors and hyperinsulinemia among U.S. adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *Diabetes Care.* 2009;32:342-7.

11. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Writing Committee. [Bressler SB](#), [Edwards AR](#), [Chalam KV](#), [Bressler NM](#), [Glassman AR](#), et al. Reproducibility of spectral-domain optical coherence tomography retinal thickness measurements and conversion to equivalent time-domain metrics in diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol*. 2014;132:1113-22.
12. Schmid KE, Neumaier-Ammerer B, Stolba U, Binder S. Effect of grid laser photocoagulation in diffuse diabetic macular edema in correlation to glycosylated haemoglobin (HbA1c). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244:1446-52.
13. Yeung L, Sun Ch, Ku WCh, Chuang LH, Chen CH, Huang BY, et al. Associations between chronic glycosylated haemoglobin (HbA1c) level and macular volume in diabetes patients without macular oedema. *Acta Ophthalmol [Internet]*. 2010 [cited 2015 May 20];88:753–8. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1755-3768.2009.01711.x/abstract>
14. Danaei G, Finucane MM, Lu Y, [Singh GM](#), [Cowan MJ](#), [Paciorek CJ](#), et al. National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet*. 2011 [cited 2012 Ago 28];378:31-40. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S014067361160679X>
15. Selvin E, Parrinello CM. Age-related differences in glycaemic control in diabetes. *Diabetologia*. 2013;56(12):2549-51.
16. Yannuzzi NA, Klufas MA, Quach L, Beatty LM, Kaminsky SM, Crystal RG, et al. Evaluation of compounded bevacizumab prepared for intravitreal injection. *JAMA Ophthalmol*. 2015;133:32-9.

Recibido: 6 de abril de 2017.

Aprobado: 28 de abril de 2017.

Edith María Ballate Nodales. Hospital Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". San Lázaro No. 701 entre Oquendo y Marqués González. La Habana, Cuba. Correo electrónico: edithmbn@infomed.sld.cu