

Revisión del tratamiento del edema macular diabético con bevacizumab. Resultados a los 36 meses

Review of diabetic macular edema treatment with bevacizumab. Results at 36 months

M. Bozal de Febrer, T. Torrent Solans, J. Tarrús, N. Tarrús Galter

Hospital Dr. Josep Trueta de Girona.

Correspondencia:

Maria Bozal de Febrer

E-mail: mariabozaldefebrer@yahoo.es

Resumen

Objetivo: Determinar los resultados del bevacizumab intravítreo en el tratamiento del edema macular diabético (EMD) a largo plazo comparado con pacientes tratados con fotocoagulación con láser argón.

Métodos: Se realiza un estudio prospectivo de 117 ojos de 60 pacientes con edema macular diabético tratados con bevacizumab intravítreo o con fotocoagulación con láser, se miden el cambio de agudeza visual y el grosor macular medido con tomografía de coherencia óptica (OCT). Se valora la evolución al mes, 3 y 6 meses, uno, dos y 3 años de la visión y el grosor del OCT macular.

Resultados: La media de visión al inicio 0,38 y el OCT macular 342,18 micras. Los ojos tratados con bevacizumab intravítreo presentan una gran mejoría tras el tratamiento, en los primeros meses, frente a los ojos tratados con láser en los que la evolución es más estable a largo plazo. La media de inyecciones al año fue de 3,82. El seguimiento al año, dos y tres años, muestra la recidiva del EMD en pacientes tratados con bevacizumab, mientras los ojos tratados con láser argón presentaron una evolución más estable de los parámetros AV y OCT macular, siendo similares a los 3 años de tratamiento. Los pacientes que a partir del año se trataron con láser e inyecciones intravítreas de bevacizumab no mostraron mejor evolución a los 36 meses de seguimiento.

Conclusiones: El tratamiento del EMD con bevacizumab ofrece una mejoría significativa de los parámetros visión y OCT macular en los primeros meses de tratamiento comparados con el tratamiento con láser argón, con una mejoría importante alrededor del año, para después recidivar en algunos casos a pesar del doble tratamiento con láser e inyecciones intravítreas. A los 36 meses la diferencia en los parámetros visión y grosor macular no son significativas entre los pacientes tratados con los dos métodos. Es posible que con una pauta superior de bevacizumab, la mejoría visual y del OCT macular fuera mayor, aunque parece que la tendencia a la larga es a la reincidencia con pocas remisiones totales del EMD, por cierta taquifilaxia y la participación de otros factores inflamatorios como las citoquinas en el desarrollo del EMD.

Resum

Objectiu: Determinar l'efecte del bevacizumab intravítri en el tractament de l'edema macular diabètic (EMD) a llarg termini, comparat amb pacients tractats amb fotocoagulació amb làser argó.

Mètode: Es realitza estudi prospectiu de 117 ulls de 60 pacients amb edema macular diabètic, tractats amb bevacizumab intravítri o amb fotocoagulació amb làser, es mesuren el canvi d'agudeza visual i el gruix macular mesurat amb tomografia de coherència òptica (OCT). Es valora l'evolució al mes, 3 i 6 mesos, a l'any, dos i 3 anys de la visió i el OCT.

Resultats: La mitjana de visió a l'inici era 0,38 i l'OCT macular 342,18 micres, que milloren després del tractament amb bevacizumab intravítri les primeres setmanes, en comparació amb els ulls tractats amb làser. La mitjana d'injeccions a l'any va ser de 3,82. El seguiment a l'any, dos i tres anys, mostra la recidiva de l'EMD, tot i tractar els pacients, a partir de l'any amb làser i injeccions intravítries de bevacizumab.

Conclusions: El tractament de l'EMD amb bevacizumab, ofereix una millora significativa dels paràmetres visió i OCT macular en els primers mesos de tractament en comparació amb el tractament amb làser argó, amb una millora més gran, al voltant de l'any, per després recidivar, tot i el doble tractament amb làser i injeccions intravítries. És possible que amb una pauta superior de bevacizumab la millora visual i de l'OCT macular fos més gran, encara que sembla que la tendència a la llarga és a la reincidència amb poques remissions totals de l'EMD. Podria haver-hi certa taquifilaxia i la participació d'altres factors inflamatoris com les citoquines en el desenvolupament del EMD.

Abstract

Goal: Review the effectiveness of intravitreal bevacizumab in the treatment of diabetic macular edema (DME) long-term, compared to patients treated with argon laser photocoagulation.

Methods: A prospective study of 117 eyes of 60 patients were studied with diabetic macular edema treated with intravitreal bevacizumab or laser photocoagulation, visual acuity change and macular thickness measured by optical coherence tomography (OCT) are measured. Evolution per month, 3 and 6 months, one, two and three years of vision and macular OCT is valued.

Results: Mean vision at the beginning is 0.38 microns and macular OCT 342.18, improve following treatment with bevacizumab intravitreal early months, compared to laser-treated eyes. The average of injections per year was 3.82. Year follow-up, two and three years, shows the recurrence of EMD in patients treated with bevacizumab, compared with eyes treated with laser showed a more stable evolution, even in patients who at the year were treated with laser and intravitreal injections of bevacizumab.

Conclusions: Treatment DME with bevacizumab, offers a significant improvement in vision and macular OCT parameters in the first months of treatment compared with treatment with argon laser with greater improvement around the year, then recur, despite the double treatment with laser and intravitreal injections in some cases. At 36 months the difference in vision and macular thickness parameters are not significant among patients treated with both methods. It is possible that a higher bevacizumab pattern of visual enhancement and macular OCT were higher, although it seems that the trend is to eventually relapse with few complete remissions of EMD. It can exist certain taquiflaxia and the others inflammatory factors, like the citokines.

Introducción

El edema macular diabético (EMD) es la principal causa de ceguera legal en pacientes en edades medias de la vida. Su tratamiento es especialmente importante ya que afecta a un colectivo cada vez más numeroso de diabéticos, enfermedad que va en aumento en nuestras sociedades sedentarias, con incremento de la tasa de diabéticos en nuestra población del 20% en los próximos 25 años¹. En nuestro centro se ha utilizado el bevacizumab^{2,3} para el tratamiento del edema macular diabético por razones económicas, ya que no se autorizó el tratamiento de otros factores anti proliferación vascular (anti-VEGFs) hasta 2011, y no con la indicación de edema macular diabético. Hasta la aparición de los anti-VEGFs, la fotocoagulación con láser argón, focal o en rejilla macular, ha constituido el tratamiento estándar durante 25 años, tras los estudios del *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* ETDRS⁴ donde se estableció la fotocoagulación macular, como tratamiento en caso de EMD, para evitar una mayor pérdida visual.

Objetivos del estudio

Evaluar la eficacia y fiabilidad del bevacizumab para el tratamiento del EMD a largo plazo, con dosis de 1,25 mg en inyección intravítrea, valorando la agudeza visual y el grosor macular medido con el OCT⁵⁻⁷, comparado con los ojos tratados únicamente con láser argón en retina macular⁸⁻¹⁰.

Material y métodos

Se plantea un estudio prospectivo de los pacientes con EMD tratados en nuestro centro con bevacizumab, comparando la

evolución a la de los pacientes tratados con el tratamiento de fotocoagulación con láser argón. Todos los pacientes tratados con bevacizumab dieron su consentimiento informado para su tratamiento off label antes del procedimiento. Los pacientes eran mayores de 18 años, con diabetes 1 o 2, de ambos sexos, con edema macular diabético, focal o difuso, demostrado angiográficamente¹¹ y con tomografía de coherencia óptica (OCT)^{8,9}, con los puntos de fuga relacionados en las dos exploraciones⁶, el aumento de grosor macular tiene que estar al menos a la mitad de un diámetro papilar del centro de la mácula¹² (Tabla 1). Se estudian 60 personas, 35 hombres (58,3%) y 25 mujeres (41,7%), la edad media de los cuales es de 64 años, edad mínima 40 años y máxima 88 años. El 15% son diabéticos tipo 1 y el 85% diabéticos tipo 2, con una evolución media de la diabetes de 19,8 años. Se trató por EMD focal 65 ojos 55,6% y difuso en 36 ojos, el 30,8%. Los ojos estudiados se siguieron durante 36 meses, se midió la evolución con la variación de la visión, medida en escala decimal, y los cambios en el grosor macular medido con el OCT. Se controló la Hemoglobina A1c y la glucemia y la hipertensión, al inicio y posteriormente cada año. Se realizó una angiografía fluoresceíngrafía cada año. Se practicaron inyecciones sucesivas de bevacizumab intravítrea de 1,25 mgrs en 0,05 cc, al mes, 3 y 6 meses al inicio, en 54 ojos, y se trataron con láser 48 ojos. Los siguientes años se trataron cada 3 meses con inyecciones de bevacizumab, 45 ojos el primer año, 39 ojos el segundo año, y 49 ojos el tercer año. Se trataron con fotocoagulación con láser según puntos de fuga, demostrados angiográficamente 1 o 2 veces al año, 48 ojos el primer año, 15 el segundo año y 13 ojos el tercer año. Los ojos con peor evolución, a partir del año, se trataron con los dos métodos, con inyecciones intravítreas de bevacizumab y fotocoagulación con láser argón en retina de la zona macular o de los puntos de

Sujetos con criterios de inclusión
<ul style="list-style-type: none"> – Mayores de 18 años – Al menos un ojo con criterios de inclusión – Ojo adelfo con criterios de inclusión según listado inferior
Sujetos con criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> – Enfermedades generales avanzadas como insuficiencia renal – Intervención quirúrgica 3 meses antes – Antecedentes de infarto de miocardio o AVC, o patología tromboembólica en los 6 meses anteriores
Ojos con criterios de inclusión
<ul style="list-style-type: none"> – Edema macular diabético que afecta el centro de la mácula – OCT macular con grosor $\geq 280 \mu$ – Medios oculares claros
Ojos con criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> – Edema macular debido a otras patologías – Alteraciones oculares que puedan afectar el edema macular o alterar la visión (inflamaciones oculares, uveítis, trombosis, glaucoma neovascular, etc...) – Catarata importante que disminuya la visión

Tabla 1. Elegibilidad y criterios de inclusión del estudio.

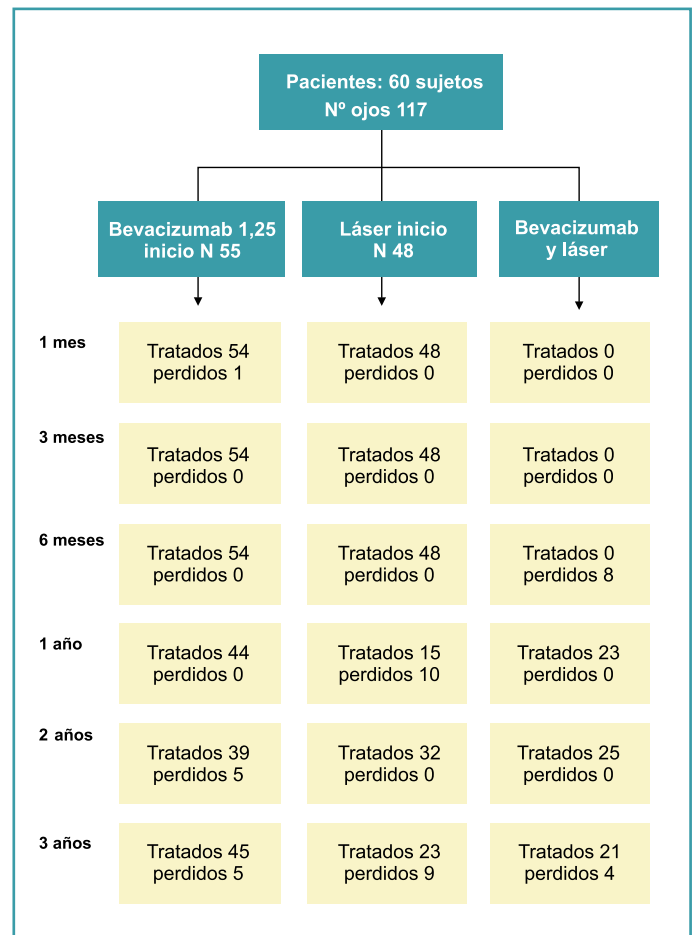


Figura 1. Seguimiento de los pacientes: a partir del primer año los pacientes de ambos grupos que evolucionan peor se tratan con inyecciones intravítreas y láser argón.

fuga, se trataron con las dos técnicas 23 ojos el segundo año y 25 el tercer año. Se siguió la evolución de los ojos tratados con los dos métodos al mes, tres meses, 6 meses, al año, a los dos y tres años. A partir del año un 22% de los ojos se tratan con ambos tratamientos (Figura 1).

Métodos estadísticos

Se practica un estudio longitudinal sobre 60 pacientes y 117 ojos, la lectura, manipulación y obtención de datos se realizó con el software IBM SPSS Statistics v19. Las decisiones estadísticas se han realizado tomando como a nivel de significación el valor de 0,05.

Resultados

Los pacientes con EMD tratados con bevacizumab intravítreo mejoran los parámetros de AV y grosor macular durante los primeros meses de tratamiento tras las inyecciones. Se practicaron

inyecciones sucesivas de bevacizumab intravítreo al mes, 3 y 6 meses, en 54 ojos, y se trataron con láser 48 ojos, con aumento de la visión del 10% y una disminución del grosor macular de un 15%, en los ojos tratados con bevacizumab, mientras en los ojos tratados con láser el cambio en la AV fue de un 4,2% de media y la disminución del grosor macular medido con OCT fue de un 6,9%. A partir del año se tratan únicamente con láser 15 ojos, con bevacizumab 44 ojos y con ambos métodos 23 ojos, la AV se incrementa al año un 0,5% en los ojos tratados con láser y disminuye un 0,25% en los ojos tratados sólo con bevacizumab, aunque el OCT macular aumenta un 5% de media con los dos métodos. A partir del año se usan los dos métodos, bevacizumab cada 8/10 semanas y fotocoagulación con láser en los ojos que evolucionan peor y presentan un EMD difuso, 23 ojos (20,5%), con

una evolución de los parámetros AV y OCT de pérdida de AV 7% y aumento de OCT 12%. A los dos años la AV en los ojos tratados con bevacizumab aumenta un 0,12% la AV y en los ojos tratados con láser tiende a disminuir 0,13%, el grosor macular no varía apenas en los ojos tratados con láser, aumenta un 7% en los ojos tratados con bevacizumab, y empeora en los ojos tratados con ambos métodos, que son los ojos más afectados. A los tres años la AV no ha mejorado significativamente, de media en relación al inicio, en los ojos que se trataron con los dos tratamientos por separado, aunque empeora en los ojos que se han tratado con los dos métodos a la vez; el grosor macular ha disminuido en los ojos tratados con láser un 5,5% y se aprecia un aumento del OCT macular del 11,5% en los ojos tratados con bevacizumab (Figuras 2 y 3). La media de inyecciones con bevacizumab es de 3,82 cada año y la media de tratamiento con fotocoagulación con láser es de 1,3 veces al año. No se ha encontrado correlación significativa de la evolución del EMD con la glucemia, la Hg y la TA.

Discusión

El tratamiento del EMD con bevacizumab presenta una mejora significativa de los parámetros de AV y grosor macular medido con OCT tras el tratamiento con inyecciones intravítreas en los primeros 6 meses. Alrededor del año de tratamiento con inyecciones intravítreas de bevacizumab se obtiene los mejores resultados con aumento de AV del 11% y disminución del grosor macular de 11,9 micras de media, mientras que en los ojos tratados con láser la AV se mantiene igual y el OCT macular presenta una diferencia de 12 micras de media. A partir del primer año el tratamiento con inyecciones intravítreas de bevacizumab empieza a no ser tan efectivo y la visión varía 0,1% y el OCT aumenta un 28,3%, y en los ojos tratados con láser la AV varía un 0,3% de media y el OCT un 5,8%. Los ojos con peor evolución se tratan con bevacizumab y láser a partir del primer año con AV que aumenta un 0,2% y una disminución del OCT de 29 micras de media. En el segundo año los ojos tratados con bevacizumab presentan una AV con incremento de 0,42%, en los ojos tratados con láser la AV se mantiene igual, y en los ojos tratados con láser y bevacizumab la AV aumenta un 10%; el OCT de los ojos tratados con bevacizumab se incrementa en 28,3 micras de media, en los tratados con láser es más estable, con 5,8 micras de media de aumento y en los ojos tratados con láser y bevacizumab disminuye en 48 micras de media. En el ter-

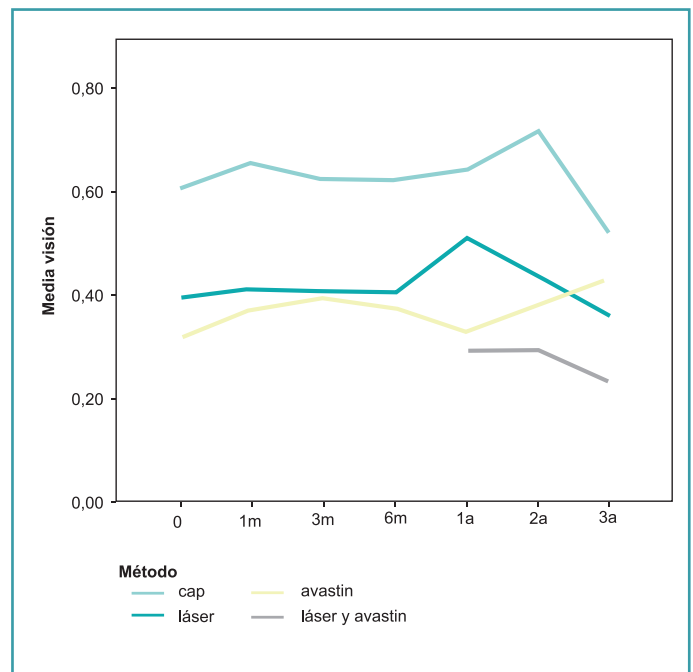


Figura 2. Variación de la visión en 3 años.

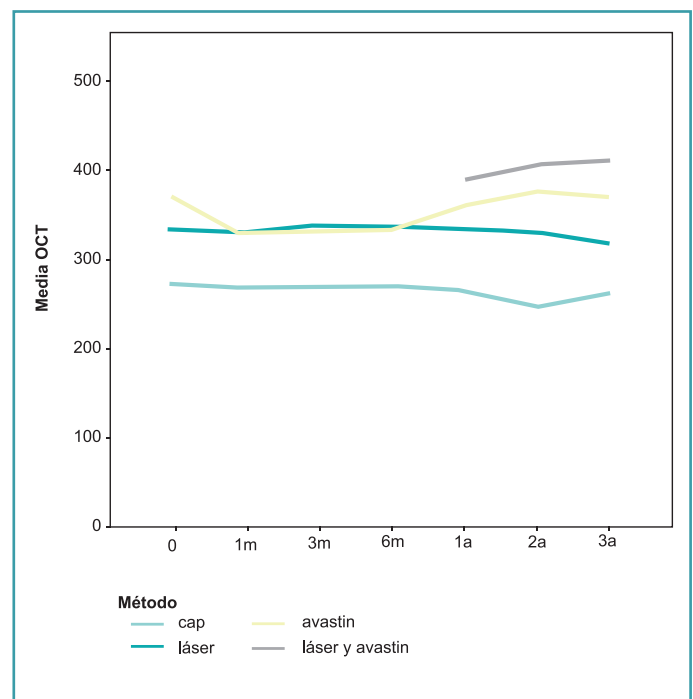


Figura 3. Variación OCT macular en 3 años.

cer año el 62% de ojos tratados con bevacizumab no presentan apenas cambios de AV (0,37%) y OCT (22 micras) respecto al inicio. Los ojos tratados con láser tienen una AV de 0,42% mejor y el OCT

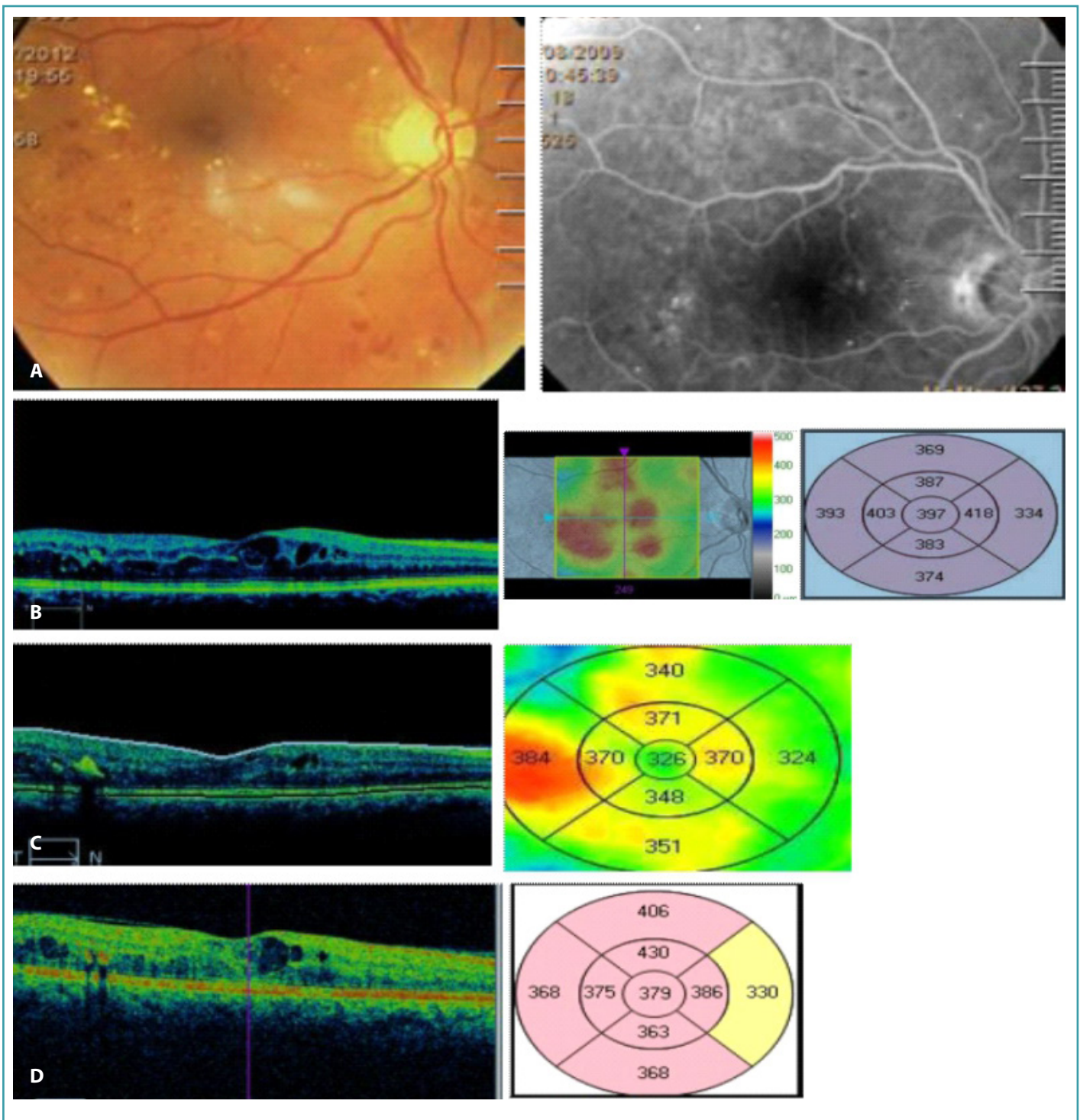


Figura 4 . Caso 1. **(A)** Edema macular inicial Angiofluoresceingrafía inicial. **(B)** OCT inicial con 397 micras de grosor macular. **(C)**. OCT a los 6 meses de tratamiento: disminución del grosor macular central después del tratamiento con 3 dosis de bevacizumab intravítreo. **(D)**. OCT a los 3 años de tratamiento con estabilización del EMD sin resolución total.

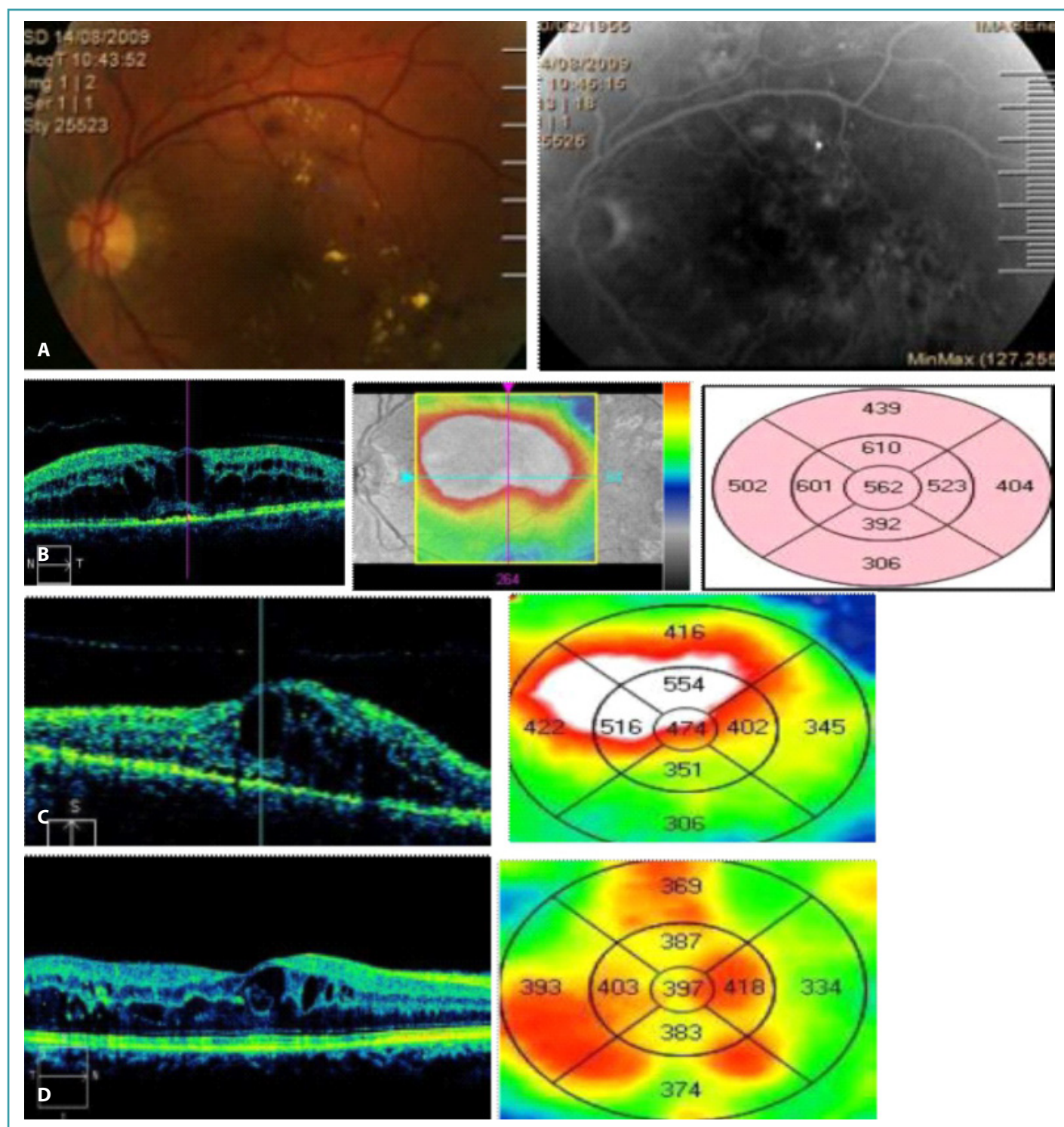


Figura 5. Caso 2. (A). Fondo de ojo inicial Angiofluoresceingrafía inicial. (B). OCT inicial con 562 micras de grosor macular. (C). OCT a los 6 meses de tratamiento con mejora parcial del EMD. (D). OCT al año de tratamiento que presenta reducción de 15% del grosor macular.

de 25 micras de media, inferior respecto al segundo año, mientras que los ojos tratados con bevacizumab y láser la AV es de 0,31% mayor y el OCT difiere 2 micras de media respecto al segundo año. Se obtienen pocas remisiones completas del EMD, solo 5 ojos del total con bevacizumab se estabilizaron. Puede existir una cierta taquifilaxia que explique que la mejora inicial no se mantenga. También el número relativamente pequeño de IVT (3,8 por año), podría contribuir a no mantener la mejoría (Figuras 3 y 4). Por otra parte el EMD crónico puede aumentar la inflamación en la mácula diabética llevando a un persistente EMD¹³, las citoquinas que median la inflamación, puede que jueguen un papel más importante cuando se inhibe el VEGF por el bevacizumab¹⁴. En nuestra serie no se ha hallado correlación entre glucemia, Hg y la evolución del EMD. No se han observado efectos secundarios significativos. Los resultados a lo largo de 36 meses de seguimiento de los pacientes con EMD indican que la AV y el grosor macular no difieren demasiado después del tratamiento con bevacizumab IV o fotocoagulación con láser argón^{14,15}. Estos resultados coinciden con otras publicaciones^{16,17}.

Conclusiones

Los pacientes con EMD tratados con inyecciones intravítreas de bevacizumab mejoran durante los primeros meses de tratamiento tras inyecciones sucesivas cada 8 semanas. El 1% de ojos estabilizan el EMD, el resto deben seguirse tratando con inyecciones repetidas, que con el tiempo van siendo menos eficaces, lo que hace que se combine, en el 40% de ojos, el tratamiento con fotocoagulación con láser argón en rejilla macular a partir del primer año. La mayor efectividad del tratamiento con inyecciones intravítreas de bevacizumab se obtiene alrededor de los 24 meses. A lo largo de 36 meses se aprecia la evolución hacia una equivalencia en los resultados de AV y grosor del OCT macular en los ojos tratados con fotocoagulación con láser y bevacizumab intravítreo. Al principio la mejora de visión es mayor con las inyecciones de bevacizumab, alrededor del primer año, posteriormente disminuye, y a partir de los dos años los resultados en AV y OCT son similares a los obtenidos con fotocoagulación con láser (Figuras 4 y 5). Para obtener resultados deben tratarse los ojos con EMD, entre 3 y 4 veces al año con inyecciones IV y en muchas ocasiones coadyuvar el tratamiento de fotocoagulación con láser de la zona macular para mantener la mácula seca y la visión aceptable.

Bibliografía

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care*. 2004;27(5):1047-53.
2. Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H, et al. Primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema: results from Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-month follow-up. *Ophthalmology*. 2007;114(4):743-50.
3. A Phase 2 Randomized Clinical Trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. *Ophthalmology*. 2007;114(10):1860-7.
4. Early treatment Diabetic Retinopathy Study R. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Diabetic retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(12):1796-806.
5. Giovannini A, Amato G, Mariotti C, Scassellati-Sforzolini B. Optical coherence tomography findings in diabetic macular edema before and after vitrectomy. *Ophthalmic Surg Lasers*. 2000;31(3):187-91.
6. Chan A, Ducker JS. A standardized method for reporting changes in macular thickening using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 2005;123:939-43.
7. Ronald D, Ingrid S, Haijing Q. Association of Fluorescein Angiographic features with visual and with Optical Coherence Tomographic and Stereoscopic Color Fundus Photographic features of Diabetic Macular Edema in a Randomized Clinical Trial. *Retina*. 2010;30(10):1627-37.
8. Stefansson E. The therapeutic effects of retinal laser treatment amb vitrectomy. A theory based on oxygen and vascular physiology. *Acta Ophthalmol Scand*. 2001;79(5):435-40.
9. Stefansson E, Landers MBI, Wolbarsht ML. Increased retinal oxygen supply following panretinal photocoagulation and vitrectomy and lensectomy. *Trans Am Acad Ophthalmol Soc*. 1981;79:307-34.
10. Wilson DJ, Green RW. Argon laser panretinal photocoagulation for diabetic retinopathy. Scanning electron microscopy of human choroidal vascular casts. *Arch Ophthalmol*. 1987;105:239-42.
11. Kang SW, Park Cy, Ham DI. The correlation between fluorescein angiographic and optical coherence tomographic features in clinically significant diabetic macular edema. *American Journal of Ophthalmology*. 2004;137(2):224-32.
12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group R. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs-an extension of modified Airlie house classification. *Ophthalmology*. 1991;98:786-806.
13. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. Two years Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology* 2016.
14. Campochiano PA, Brown DM, Pearson A et al. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous insets provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012; 119:215-32
15. A phase 2 Randomized Clinical Trial of Intravitreal bevacizumab for Diabetic Macular Edema. DRCR.net. *Ophthalmology*, 2007 October; 114(10): 1860-1867.

16. Bressler NM, Miller KM, Beck RW, Bressler SB, *et al.* Observational study of subclinical diabetic macular edema. *Eye*. 2012;26:833-40.
17. Fernando Arevalo J, Lasave AF, Wu Li, *et al.* Intravitreal bevacizumab for diabetic macular o edema: 5-year results of Pan-American Collaborative Retina Study group (PACORES). *BJO*. 2016.
18. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for Diabetic Macular Edema. Two years Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. 2016.