



MÁSTER
UNIVERSITARIO EN
INVESTIGACIÓN
EN MEDICINA
CLÍNICA



Miguel Hernández
FACULTAD DE MEDICINA

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ

TRABAJO FIN DE MÁSTER

Título

**CAMBIOS EN MICROPERIMETRIA RETINIANA EN PACIENTES CON
EDEMA MACULAR DIABETICO TRATADOS CON RANIBIZUMAB**

Alumno: ELVIRA GÓMEZ DEL AMOR

Tutor: JORGE LUCIANO ALIO SANZ

Curso: C2015-2016

Resumen:

Propósito: *evaluar los cambios en agudeza visual y sensibilidad retiniana medidos por microperimetría en pacientes con edema macular diabético después de inyecciones de ranibizumab intravítreo.*

Material y métodos: *Realizamos un estudio en 17 pacientes con edema macular diabético que fueron tratados con ranibizumab intravítreo 0.5mg (Lucentis)® a dosis mensuales durante 3 meses. Se midió la mejor agudeza visual corregida mediante Early Treatment Diabetic Retinopathy Study letters, el grosor macular con Tomografía de Coherencia Óptica y la sensibilidad retiniana mediante microperimetría. Las medidas se realizaron al mes de cada inyección para evaluar los resultados funcionales y de sensibilidad obtenidos tras la administración de ranibizumab.*

Resultados: *La mejor agudeza visual corregida basal fue de 0.51 ± 0.23 y a los tres meses tras el tratamiento de 0.61 ± 0.28 . El grosor macular central basal pasó de $382.53 \pm 95.75 \mu\text{m}$ a $278.53 \pm 57.91 \mu\text{m}$ tras 3 meses de tratamiento. La sensibilidad retiniana basal fue de $16.28 \pm 5.18 \text{dB}$ y a los 3 meses pasó a $19.96 \pm 4.13 \text{dB}$. Los índices de estabilidad de fijación P1 y P2 cambiaron del 48.77% al 63.35% y del 79% al 83.65% respectivamente. Por último el índice de integridad macular apenas varió (98.77 a 98.10).*

Conclusiones: *Las inyecciones con ranibizumab intravítreo mejoran positivamente el estado funcional de la retina además del estado anatómico.*

Palabras clave: *anti-Vegf, agudeza visual, edema macular diabético, microperimetría, ranibizumab, sensibilidad retiniana.*

Abstract:

MICROPERIMETRIC RETINAL CHANGES IN DIABETIC MACULAR EDEMA TREATED WITH INTRAVITREAL RANIBIZUMAB

Purpose: *The purpose of this study was to report changes in visual acuity and retinal sensitivity measured by microperimetry in patients with diabetic macular edema after intravitreal injection of ranibizumab 0.5mg (Lucentis) at monthly intervals.*

Setting/Venue: *The study was to report in 17 patients of the Hospital Clinico Universitario Virgen de la Arrixaca ,Murcia (Spain) after signing of the informed consent and be aproved by the Ethics Committee of the hospital.*

Methods: *This is a case review of 17 patients (9 males and 8 females) with diabetic macular edema that were treated with monthly intravitreal injection of ranibizumab 0.5mg (In total 3 doses). On each visit we measured the best-corrected visual acuity by Early Treatment Diabetic Retinopathy Study letters (ETDRS), macular thickness with Optical Coherence Tomography and changes in retinal sensitivity by microperimetry. These measurements were made after a month of each injection and we evaluate the retinal functional and sensitivity changes.*

Results: *The mean baseline best-corrected visual acuity measured by Early Treatment Diabetic Retinopathy Study letters was 0.51 ± 0.23 and three months after treatment 0.61 ± 0.28 . The central macular thickness baseline measured with Optical Coherence Tomography was $382.53 \pm 95.75\mu\text{m}$ and after 3 months of treatment of $278.53 \pm 57.91 \mu\text{m}$. The retinal sensitivity was $16.28 \pm 5.18 \text{ dB}$ baseline and months after was $19.96 \pm 4.13 \text{ dB}$. Fixing stability index P1 and P2 shifted from 48.77% to 63.35% and 79% to 83.65% respectively. And finally the macular integrity index showed minimal changes from 98.77 to 98.10.*

Conclusions: *Intravitreal injections of ranibizumab seem to improve positively the functional condition of the retina and the anatomical state in patients with macular diabetic edema.*

Keywords: *anti-Vegf, diabetic macular edema, microperimetry, retinal sensitivity, ranibizumab, visual acuity.*

ÍNDICE:

Introducción.....	5
Estado de la cuestión.....	8
Hipótesis.....	8
Objetivos.....	9
Material y métodos.....	9
Plan de trabajo.....	11
Aspectos éticos.....	11
Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados previsibles.....	12
Presupuesto.....	12
Resultados.....	13
Discusión.....	17
Conclusiones y recomendaciones futuras.....	17
Agradecimientos.....	18
Bibliografía.....	17
Anexos.....	19

Introducción

La Diabetes Mellitus (DM) se ha convertido en una de las enfermedades más importantes del siglo XXI y de mayor trascendencia socio–sanitaria. De acuerdo con las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) el número de afectados en 2030 superará los 500 millones¹.

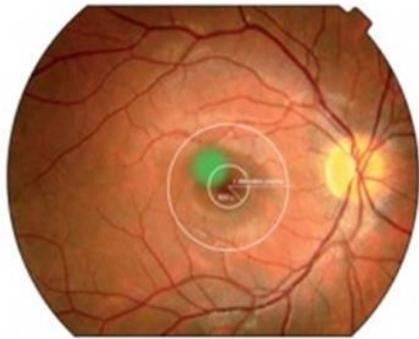
Aproximadamente el 25% de personas afectas de Diabetes Mellitus tienen algún grado de Retinopatía Diabética (RD) y entre el 2-10% de los diabéticos presentan edema macular clínicamente significativo (EMCS). La incidencia de ambos problemas aumenta con la duración de la enfermedad de forma que a los 15 años de evolución el 15% de los diabéticos tendrán EMCS y a los 20 años más del 90% presentarán algún grado de RD.

Está considerada la causa más frecuente de ceguera en la población activa de los países industrializados, siendo el edema macular diabético (EMD) la causa más frecuente de disminución de agudeza visual (AV) y la retinopatía diabética (RD) proliferante la responsable de los déficits visuales más severos^{2,3}.

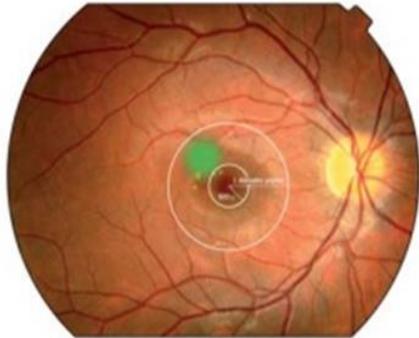
De acuerdo con los resultados de los grandes estudios multicéntricos, la prevención de la ceguera por RD pasa por la realización de revisiones periódicas del fondo de ojo de los pacientes diabéticos de manera que puedan ser tratadas a tiempo las formas con gran riesgo de pérdida severa de visión o incluso de ceguera.

El láser sigue siendo un arma básica para el tratamiento de las complicaciones oculares de la diabetes. La Panfotocoagulación (PFC) consigue evitar la progresión de la enfermedad en un porcentaje significativo de pacientes.

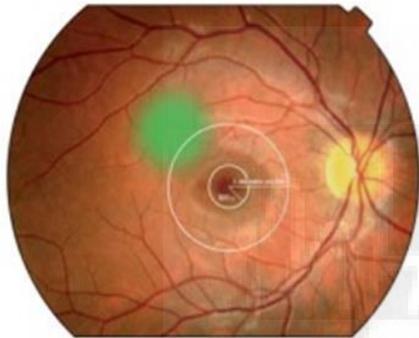
Varios estudios han definido el Edema Macular (EM) como el engrosamiento retiniano dentro de un diámetro de disco (DD). En el ETDRS también se clasifico además cuando existían exudados duros. El edema macular clínicamente significativo (EMCS) es el espectro más grave y se define como ⁴:



- Engrosamiento retiniano dentro de 500µm del centro



- Exudados duros dentro de 500µm del centro si se asocian a un engrosamiento de retina adyacente



- Un área de engrosamiento de al menos un área de disco que este a menos de 1DD del centro

Durante décadas el gold estándar para la detección clínica del EMD ha sido la examinación con lentes de fondo de ojo en lámpara de hendidura. Pero en la actualidad se considera la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) como la herramienta gold estándar para su diagnóstico de forma objetiva y reproducible pudiendo medir el espesor retiniano⁵.

Aunque la fotocoagulación con láser focal ha sido el tratamiento estándar para el EMD, solo detiene en parte la progresión de este y su capacidad para conseguir ganancias de visión es baja. El conocimiento actual sobre la función que ejerce en la retina el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) y más recientemente el factor de crecimiento plaquetario (PIGF), en la vascularización retiniana (angiogénesis) y aumento de la permeabilidad vascular ha hecho que las líneas de investigación actuales para el

tratamiento del EMD sean fármacos anti-VEGF⁶. Además se ha visto que los niveles de VEGF son tanto más elevados cuanto mayor es la severidad de la RD o el EMD.⁷

Por lo tanto en la actualidad, la farmacoterapia constituye la mejor alternativa para el manejo del EMD no traccional con afectación central tal y como ha demostrado el análisis de los resultados de los distintos ensayos clínicos^{1,8,9}.

De los 4 antiangiogénicos utilizados en oftalmología, solo ranibizumab (Lucentis, Genentech) y aflibercept (Eylea Bayer Pharma AG) disponen de la aprobación para el uso en EMD, mientras que pegaptanib (Macugen, Eyetech Pharmaceutical, NY) ya en desuso y bevacizumab (Avastin, Genentech Inc., South San Francisco, CA) se usan fuera de indicación¹⁰⁻¹².

Ranibizumab (Lucentis, Genentech, Inc., South San Francisco, CA) es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado y es el fármaco con más evidencia científica en la actualidad. Existen distintas pautas de tratamiento: PRN exige la realización de varias inyecciones intravítreas consecutivas administradas con una periodicidad mensual hasta alcanzar la máxima AV posible para cada paciente. Cuando se consigue estabilidad visual se aconseja suspender el tratamiento. Otra pauta es TREAT AND EXTEND (tratar y extender) que consiste en la extensión de los intervalos de tratamiento una vez administrada la fase de carga y estabilizada la AV en periodos de 1 mes hasta un máximo de 12 semanas. De esta manera se individualiza a los pacientes en función de la respuesta pero se trata en todas las visitas.

En resumen, las inyecciones mensuales de ranibizumab son eficaces en el tratamiento del edema macular, reducen el grosor macular, mejoran la AV y enlentecen la progresión de la isquemia macular así como la progresión de retinopatía en pacientes diabéticos. Además estudios recientes han demostrado que también se producen cambios funcionales y de sensibilidad a nivel macular¹³⁻¹⁶.

Aunque la AV sigue siendo el gold estándar para evaluar la funcionalidad visual es ampliamente conocido que subestima el nivel real de discapacidad visual.

La microperimetría de fondo es un novedoso sistema automatizado que combina la imagen digitalizada del fondo de ojo con la perimetría automática. Nos permite evaluar la sensibilidad retiniana central¹⁷ y cuantificar la estabilidad de fijación aportando mayor

información sobre la funcionalidad macular que si solamente medimos la AV y el grosor macular en pacientes con EMD¹⁸⁻²⁰.

Este estudio refleja que además de los cambios en AV y grosor macular, se producen cambios funcionales a nivel macular tras inyecciones repetidas de ranibizumab intravítreo (i.v) 0.5 mg (Lucentis) ® a dosis mensuales. Para ello usamos un microperímetro de tercera generación (MAIA, Macular Integrity Assessment Device) que mide la sensibilidad macular y la estabilidad de fijación (FS) usando un patrón de 37 puntos de estimulación dentro de un radio de 10° centrado en la fóvea.

Estado de la cuestión: ¿por qué es importante este estudio piloto?

Actualmente en la práctica clínica habitual nos basamos fundamentalmente en los valores de AV y grosor macular medido con OCT para establecer la necesidad de retratamiento o no de los pacientes con EMD y desestimamos otras variables de funcionalidad retiniana como los cambios que pudieran producirse en la sensibilidad macular y al contraste. Por lo tanto aunque no percibamos cambios en AV y en OCT y pudiéramos definir al paciente como “estable” suspendiendo las inyecciones puede que si haya cambios a nivel funcional que mejoren la sensibilidad y funcionalidad macular. Por lo que planteamos un estudio piloto en 17 pacientes con edema macular diabético en los que se miden además de los cambios de agudeza visual y grosor macular, los cambios funcionales de sensibilidad retiniana medidos con microperimetría, tras inyecciones de ranibizumab i.v a dosis mensuales y hasta un máximo de 3.

Hipótesis del estudio

- Hipótesis general: el uso de ranibizumab intravítreo en pacientes con edema macular diabético además de mejorar la AV, el grosor macular central y evitar la progresión de la RD también mejora la sensibilidad retiniana.
- Hipótesis operativa: la sensibilidad retiniana mejorará en pacientes con edema macular diabético tratados con ranibizumab aunque la agudeza visual se mantenga estable.

Objetivos

- **Objetivo principal**

Describir la evolución de la mejor agudeza visual corregida (MAVC) en pacientes diagnosticados de edema macular diabético (EMD), tratados según práctica clínica habitual, con un mínimo de evolución de 3 meses.

- **Objetivos secundarios**

Describir los resultados de los cambios en la sensibilidad retiniana medidos mediante microperimetría observados en estos pacientes tras inyecciones i.v de ranibizumab. Se informa además del número de tratamientos así como de los intervalos de seguimiento.

Material y métodos

Realizamos un estudio piloto prospectivo en una serie de 17 pacientes (9 hombres y 8 mujeres) con EMD tratados mensualmente con inyecciones intravítreas de ranibizumab 0.5mg hasta un total de tres dosis.

El estudio fue realizado en el servicio de oftalmología del Hospital Clínico Universitario "Virgen de la Arrixaca" de Murcia - HCUVA (El Palmar, España) desde Octubre de 2015 hasta Mayo de 2016. Se contó con la colaboración de residentes y enfermeras de dicho servicio que colaboraron en el reclutamiento de pacientes diabéticos. Todos los pacientes incluidos dieron su aprobación tras firmar un consentimiento informado. El estudio fue aprobado por la Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia y cuenta además con la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica de este mismo hospital.

Los criterios de inclusión en los que se basaron los autores son los siguientes: pacientes diabéticos de más de 30 años en los que la hemoglobina glicosilada (HbA1C) este por debajo del 9% y con EMD confirmado con OCT.

Se excluyen pacientes con opacidad de medios, ambliopías, glaucoma, enfermedades del nervio óptico o uso previo de fármacos que pudieran intervenir en la función macular (por

ejemplo cloroquina, hidroxicloroquina y tamoxifeno) ni/o que fueran sometidos a otros tratamientos intravitreos y/o quirúrgicos previos.

A todos los pacientes se les realizó analítica basal, que apporto el propio paciente desde su centro de salud con medida de HbA1C y fueron explorados bajo lámpara de hendidura y funduscopia. Se midió la mejor agudeza visual corregida (MAVC) usando la escala de la ETDRS y el grosor macular central con Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) medido en μm (OCT Stratus, Zeiss 5000) de forma basal y al mes de cada inyección.

La microperimetría (MAIA) fue realizada de forma basal al inicio del tratamiento y al mes de cada inyección. Se usaron los siguientes parámetros: 37 puntos de estimulación en un área de 10° centrados sobre la fóvea, usando la estrategia 4-2. Se midió la integridad macular (Macular Integrity Index), el promedio umbral total (Total Average Threshold) y la estabilidad de fijación (FS).

El índice de integridad macular (Macular Integrity Index) es un valor numérico que determina la respuesta de un paciente en normal, sospechoso o anormal, comparado con los valores normales de la población ajustados por edad. Los valores más altos indican mayor probabilidad de hallazgos anormales y viceversa (Valor: $91,95 \pm 17$).

El promedio umbral total (Total Average Threshold), mide la sensibilidad macular en cada uno de los puntos en dB dividiendo a los pacientes según el valor en normal, sospechoso o anormal (Valor: $21,63 \pm 5$).

La estabilidad de fijación (FS), se divide en estable (E), relativamente inestable (RI) e inestable (I). Estable cuando más del 75% de todos los puntos de fijación se localizan dentro de un área de 2° de diámetro, relativamente inestable cuando son $< 75\%$ los que se localizan dentro de los 2° pero $> 75\%$ dentro de 4° e inestable cuando $> 75\%$ de los puntos se encuentran dentro de los 4° y además se divide en P1 (porcentaje de puntos dentro del primer radio) y P2 (porcentaje de puntos dentro del segundo radio).

Para el análisis estadístico descriptivo de la muestra se han empleado los métodos descriptivos básicos, de modo que, para las variables cualitativas, obteniendo el número de casos presentes en cada categoría y el porcentaje correspondiente; para las variables cuantitativas, los valores mínimo, máximo, media y desviación típica.

Para contrastar el efecto del tratamiento farmacológico en las variables estudiadas se ha realizado el análisis Modelo Lineal General (MLG): ANOVA de un factor con medidas repetidas para determinar si el cambio entre las mediciones (antes del tratamiento, al mes, dos meses y tres meses del tratamiento) resultó significativo. La significación estadística en estos modelos, se ha complementado con la interpretación del índice η^2 para evaluar qué porcentaje de la varianza de la variable dependiente está asociada con el tiempo transcurrido de una medida para la siguiente.

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 22.0 para Windows. Las diferencias consideradas estadísticamente significativas son aquellas cuya $p < 0,05$.

Las dificultades y limitaciones que encontramos en el estudio es que los pacientes se quejan del gran tiempo empleado en la exploración y repetidas visitas al oftalmólogo ya que en una de las visitas tenemos que realizar exploración bajo dilatación pupilar para determinar si existe o no EMD y medida con OCT y en la siguiente visita realización de la microperimetría de fondo la cual es difícil de realizar por el aprendizaje que supone para su realización por parte del paciente y el tiempo que conlleva la realización correcta de esta también por parte de oftalmólogo.

Plan de trabajo

La recogida de datos se ha llevado a cabo desde los meses de Octubre de 2015, donde se empezó a reclutar pacientes diabéticos que presentaran EMD, hasta Mayo de 2016.

El análisis estadístico se ha realizado en el mes de Mayo de 2015 seguido de la redacción y análisis de los resultados del mismo.

Aspectos éticos a tener en cuenta

Todos los pacientes incluidos dieron su aprobación tras firmar un consentimiento informado, donde se les explico en qué consistía el estudio en el que participaban el cual no alteraba la práctica clínica habitual.

Este estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca y por la Fundación para la Formación e Investigación Sanitarias de la Región de Murcia.

Este proyecto de investigación respetará los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y cumplirá la legislación española en el ámbito de la investigación biomédica y la protección de datos de carácter personal: Ley Orgánica 15/1999, de Protección de Datos de Carácter Personal, Ley 41/2002 básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica y Ley 14/2007 de investigación biomédica.

Aplicabilidad y utilidad práctica de los resultados previsibles

La importancia del conocimiento de la función retiniana en pacientes con EMD tratados con ranibizumab i.v. En la actualidad son muchos los pacientes con EMD tratados con este fármaco en los que buscamos ganancias en AV ya no de líneas sino de letras. En muchos casos mejoramos la anatomía macular haciendo que desaparezca el edema tras la inyección pero no conseguimos mejorías funcionales, o al menos eso creíamos ya que el único parámetro objetivo de función retiniana que medimos es la AV. Por eso con este estudio queremos dar a conocer que además de los cambios anatómicos que se producen tras las inyecciones iv de ranibizumab también se producen cambios funcionales maculares medidos con microperimetría (MAIA).

Presupuesto y medios disponibles para la realización del proyecto

Los medios disponibles son los utilizados en la práctica clínica diaria que se lleva a cabo en el HCUVA. Fue necesario el programa Selene el cual nos permitió acceder al historial médico y analíticas de los pacientes. La OCT y la microperimetría de fondo MAIA de la cual dispone este servicio.

El resto de coste adicional es el de las inyecciones intravítreas que es asumido por dicho hospital ya que se trata de práctica clínica diaria sin ninguna modificación.

No se asume ningún otro gasto de personal, ejecución y otras tareas ya que es asumido sin ningún incentivo por parte del equipo investigador.

Resultados

La muestra del estudio se ha constituido de 17 pacientes de los que un 52,9% son hombres y un 47,1% son mujeres. La edad osciló entre los 45 y los 73 años, con un promedio de 63,5 años (DT=6,7).

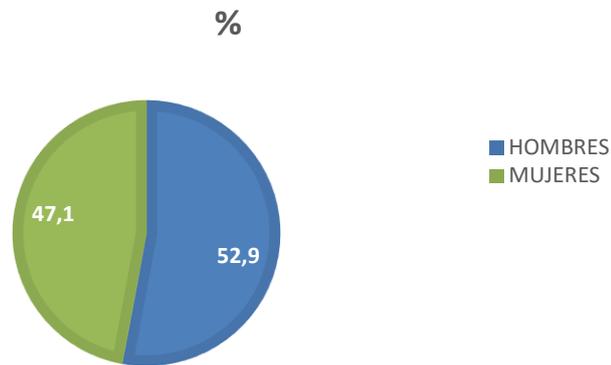


Ilustración 1

En la Tabla 1 se muestra el análisis descriptivo de las variables de estudio.

Tabla 1. Descriptivo variables

Variable	Mín.	Máx.	Media (DT)
Agudeza visual			
Pre	0,1	0,8	0,51 (0,23)
1 mes	0,1	1,0	0,59 (0,28)
2 meses	0,1	1,0	0,62 (0,29)
3 meses	0,1	1,0	0,61 (0,28)
Tomografía coherencia óptica (grosor macular central μm)			
Pre	221,0	592,0	382,53 (95,74)
1 mes	215,0	409,0	318,47 (68,32)
2 meses	129,0	387,0	280,76 (59,13)
3 meses	150,0	392,0	278,53 (57,91)

Promedio sensibilidad umbral (Total Average Threshold – dB)

Pre	8,1	26,1	16,28 (5,18)
1 mes	7,3	27,0	17,01 (5,74)
2 meses	3,7	27,2	17,97 (5,54)
3 meses	14,6	28,0	19,96 (4,13)

Estabilidad de fijación (FS) p1%

Pre	5,0	97,0	48,77 (29,06)
1 mes	4,0	97,0	55,06 (24,76)
2 meses	7,0	97,0	60,71 (28,15)
3 meses	12,0	92,0	63,35 (22,31)

Estabilidad de fijación (FS) p2%

Pre	42,0	100,0	79,00 (16,41)
1 mes	19,0	99,0	77,71 (18,37)
2 meses	25,0	99,0	80,12 (20,51)
3 meses	39,0	98,0	83,65 (16,14)

Integridad macular (Macular Integrity Index)

Pre	69,0	100,0	98,17 (7,52)
1 mes	69,0	100,0	98,12 (7,50)
2 meses	69,7	100,0	98,16 (7,34)
3 meses	69,0	100,0	98,10 (7,50)

Análisis descriptivo de las variables del estudio

Para la valoración del efecto del tratamiento se ha efectuado la comparación de medias entre las medidas realizadas antes del tratamiento, al mes, a los dos meses y a los tres meses para cada una de las variables de estudio.

En la Tabla 2 se muestra el resultado de los ANOVA's de medidas repetidas realizados para la comprobación del efecto del tratamiento.

La agudeza visual, la estabilidad de fijación y la integridad macular no presentan diferencias significativas entre las medias con el paso del tiempo. Cabe destacar que aunque no de forma estadísticamente significativa, la agudeza visual ($p=0,070$) y la

estabilidad de fijación P1 ($p=0,068$) muestran una tendencia hacia la mejoría tras el tratamiento.

La tomografía de coherencia óptica muestra diferencias estadísticamente significativas con el paso del tiempo tras el tratamiento ($p<0,001$) con un tamaño de efecto alto $-eta^2$ 0,490- lo que nos indica que el 49,0% de la varianza en la variable tomografía está asociada con el tiempo transcurrido de una medida para la siguiente. La medida pre tratamiento fue significativamente inferior con respecto a las medidas post tratamiento: al mes ($p=0,037$), dos meses ($p=0,002$) y tres meses ($p=0,002$), así como la medida realizada al mes de tratamiento resultó significativamente inferior con respecto a la realizada a los dos meses ($p=0,038$) y a los tres meses ($p=0,049$). La diferencia entre la medida realizada a los dos meses con respecto a la realizada a los tres meses no resultó estadísticamente significativa.

En consecuencia, el tratamiento farmacológico ha logrado reducir significativamente, clínica y estadísticamente, el grosor macular medido con OCT. En relación al promedio de sensibilidad umbral, el ANOVA mostró diferencias significativas en las medias con el paso del tiempo ($p=0,028$) con un tamaño efecto de 0,198. Este efecto –aunque pequeño- nos indica que el 19,8% de la varianza en la variable sensibilidad umbral está asociada con el tiempo transcurrido de una medida para la siguiente. Concretamente, la media del tercer mes fue significativamente superior con respecto a la medida pre tratamiento ($p=0,026$) y las realizadas al primer ($p=0,036$) y segundo mes ($p=0,035$). En consecuencia, el tratamiento farmacológico ha logrado aumentar significativamente, clínica y estadísticamente, la sensibilidad umbral.

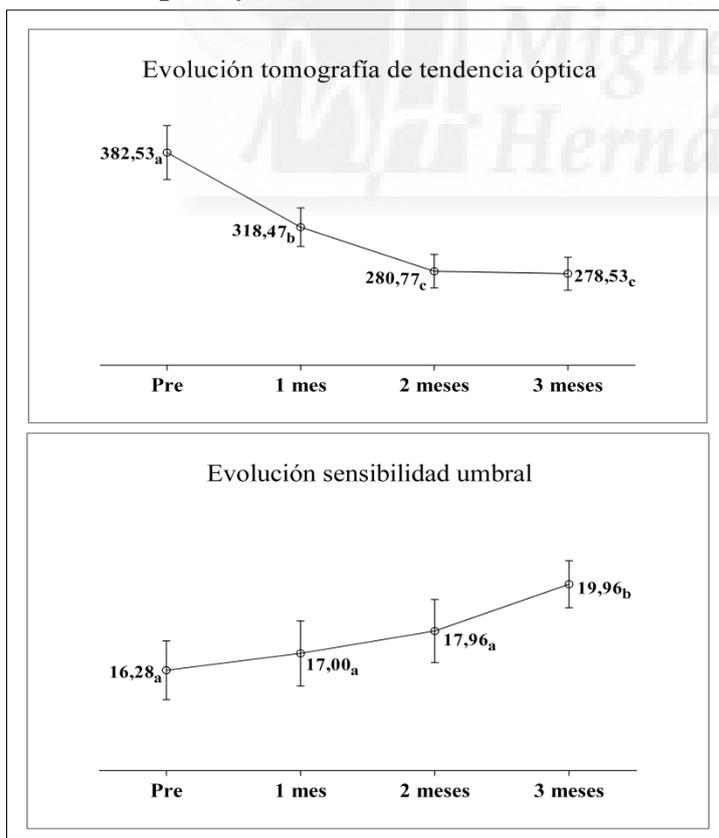
En la figura 1 se muestra la evolución de las medias de las variables tomografía de coherencia óptica y sensibilidad umbral.

Tabla 2. Medias (DT) y ANOVAs medidas repetidas en las variables de estudio.

Variable	Medidas Media(DT)				ANOVA Medidas repetidas F(g.l.); p-valor (eta ²)
	Pre	1 mes	2 mes	3 mes	
AV [†]	0,51 (0,23)	0,59 (0,28)	0,62 (0,29)	0,61 (0,28)	F(1,9;30,7)=2,899; p=0,070 (0,153)
OCT [†]	382,53 (95,74)	318,47 (68,32)	280,76 (59,13)	278,53 (57,91)	F(1,6;25,7)=15,40; p<0,001 (0,490)
AT [†]	16,28 (5,18)	17,01 (5,74)	17,97 (5,54)	19,96 (4,13)	F(2,1;33,2)=3,94; p=0,028 (0,198)
FS p1 [†]	48,77 (29,06)	55,06 (24,76)	60,71 (28,15)	63,35 (22,31)	F(1,8;29,1)=3,04; p=0,068 (0,160)
FS p2 [‡]	79,00 (16,41)	77,71 (18,37)	80,12 (20,51)	83,65 (16,14)	F(3,48)=1,16; p=0,328 (0,068)
MI [†]	98,17 (7,52)	98,12 (7,50)	98,16 (7,34)	98,10 (7,50)	F(1,0;16,0)=0,01; p=0,980 (0,000)

DT: desviación típica. g.l.: grados de libertad. [†]Esfericidad no asumida: Prueba de esfericidad de Mauchly significativa. Grados libertad corregidos (Greenhouse-Geisser). [‡] Esfericidad asumida: Prueba de esfericidad de Mauchly no significativa. Eta²: eta cuadrado parcial (tamaño del efecto). Homogeneidad asumida: test de Levene (p>0,05).

Figura 1. Efecto del tratamiento farmacológico en las variables tomografía de tendencia óptica y sensibilidad umbral.



Las barras representan la media ± error típico. a-c: diferentes letras indican diferencias estadísticamente significativas a nivel p<0,05 (Bonferroni).

Discusión

Otros estudios randomizados y controlados ya han demostrado que ranibizumab es efectivo en el tratamiento del EMD mejorando la MAVC y el grosor macular. En este estudio también encontramos mejoría estadísticamente significativa ($p < 0,05$) de la sensibilidad retiniana macular medida con microperimetría. Concretamente, al tercer mes fue significativamente superior con respecto a la medida pre tratamiento ($p = 0,026$) y las realizadas al primer ($p = 0,036$) y segundo mes ($p = 0,035$). Con lo cual podemos decir que la sensibilidad retiniana es mayor a medida que pasa el tiempo tras el tratamiento por lo que sería útil realizar una medida de esta a los 6 meses y al año. Aunque la agudeza visual, la estabilidad de fijación y la integridad macular no presentan diferencias significativas, cabe destacar que la agudeza visual ($p = 0,070$) y la estabilidad de fijación P1 ($p = 0,068$) muestran una tendencia hacia la mejoría tras el tratamiento. Creemos que ello es debido al pequeño tamaño muestral.

Por lo tanto la microperimetría es capaz de cuantificar la sensibilidad macular y la fijación añadiendo así una información detallada sobre el grado y el patrón de alteración de la función macular. Los resultados de nuestro estudio sugieren que el tratamiento con ranibizumab intravítreo puede estar asociado con la mejora funcional de la retina, expresados como un aumento de la sensibilidad y la estabilidad de la fijación, incluso en pacientes que muestran la pérdida de agudeza visual. En particular nuestro paciente número 9 que perdió una línea de visión tras el tratamiento (paso de 0.3 a 0.2) experimento un aumento de la sensibilidad retiniana pasando de 13.7 a 18dB tras el tratamiento. Este hallazgo podría explicarse teniendo en cuenta que la sensibilidad macular (Total Average Thershold) es una media de la sensibilidad macular medida en cada uno de los puntos del área macular que después del tratamiento podría comportarse de una manera diferente de la agudeza visual que representa el estado funcional de una única región central que es la fovea.

Conclusiones y recomendaciones futuras

En conclusión, a pesar de ser un estudio con un tamaño muestral pequeño y seguimiento a corto plazo (3meses) los resultados son alentadores y sugieren que el uso de ranibizumab intravítreo mejora la sensibilidad retiniana y puede merecer más investigaciones incluyendo un mayor tamaño muestral y un seguimiento a más largo plazo.

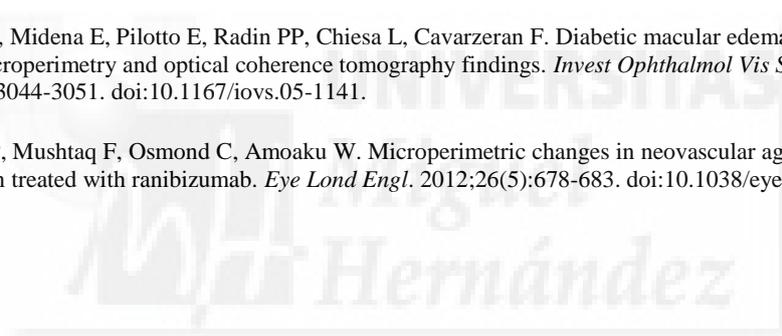
Agradecimientos: agradecemos a Novartis su colaboración y la ayuda prestada para la realización de este estudio y al personal del Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca por su participación y colaboración con nuestros pacientes.

No existe ningún conflicto de intereses ni beneficios propios de los autores que participan en este estudio.

BIBLIOGRAFIA:

1. CubiertaGuía3 Manejo de RD y EM - Guía_SERV_03_segundaRevision.pdf. https://www.serv.es/wp-content/descargasWP/documentacionMedica/Guia_SERV_03_segundaRevision.pdf. Accessed March 14, 2016.
2. Bloomgarden ZT. Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care*. 2008;31(5):1080-1083. doi:10.2337/dc08-zb05.
3. Klein R, Knudtson MD, Lee KE, Gangnon R, Klein BEK. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology*. 2009;116(3):497-503. doi:10.1016/j.ophtha.2008.10.016.
4. Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss. *Eye Vis Lond Engl*. 2015;2:17. doi:10.1186/s40662-015-0026-2.
5. Virgili G, Parravano M, Menchini F, Brunetti M. Antiangiogenic therapy with anti-vascular endothelial growth factor modalities for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD007419. doi:10.1002/14651858.CD007419.pub3.
6. Freund KB, Korobelnik J-F, Devenyi R, et al. TREAT-AND-EXTEND REGIMENS WITH ANTI-VEGF AGENTS IN RETINAL DISEASES: A Literature Review and Consensus Recommendations. *Retina Phila Pa*. 2015;35(8):1489-1506. doi:10.1097/IAE.0000000000000627.
7. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, Mimura T, Eguchi S, Hori S. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2003;110(9):1690-1696. doi:10.1016/S0161-6420(03)00568-2.
8. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):615-625. doi:10.1016/j.ophtha.2011.01.031.
9. Ishibashi T, Li X, Koh A, et al. The REVEAL Study: Ranibizumab Monotherapy or Combined with Laser versus Laser Monotherapy in Asian Patients with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2015;122(7):1402-1415. doi:10.1016/j.ophtha.2015.02.006.
10. Wiley HE, Thompson DJS, Bailey C, et al. A Crossover Design for Comparative Efficacy: A 36-Week Randomized Trial of Bevacizumab and Ranibizumab for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. February 2016. doi:10.1016/j.ophtha.2015.11.021.
11. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for Diabetic Macular Edema: Two-Year Results from a Comparative Effectiveness Randomized Clinical Trial. *Ophthalmology*. February 2016. doi:10.1016/j.ophtha.2016.02.022.

12. Harkins KA, Haschke M, Do DV. Aflibercept for the treatment of diabetic macular edema. *Immunotherapy*. February 2016. doi:10.2217/imt.16.5.
13. Baker CW, Jiang Y, Stone T. Recent advancements in diabetic retinopathy treatment from the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. *Curr Opin Ophthalmol*. February 2016. doi:10.1097/ICU.0000000000000262.
14. Comyn O, Sivaprasad S, Peto T, et al. A randomized trial to assess functional and structural effects of ranibizumab versus laser in diabetic macular edema (the LUCIDATE study). *Am J Ophthalmol*. 2014;157(5):960-970. doi:10.1016/j.ajo.2014.02.019.
15. Reznicek L, Cserhati S, Seidensticker F, et al. Functional and morphological changes in diabetic macular edema over the course of anti-vascular endothelial growth factor treatment. *Acta Ophthalmol (Copenh)*. 2013;91(7):e529-536. doi:10.1111/aos.12153.
16. Varano M, Tedeschi M, Oddone F, Perillo L, Coppè AM, Parravano M. Microperimetric retinal changes in myopic choroidal neovascularization treated with intravitreal ranibizumab. *Retina Phila Pa*. 2010;30(3):413-417. doi:10.1097/IAE.0b013e3181bd2d23.
17. Hanout M, Horan N, Do DV. Introduction to microperimetry and its use in analysis of geographic atrophy in age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol*. 2015;26(3):149-156. doi:10.1097/ICU.0000000000000153.
18. Kim YH, Yun C, Kim JT, Kim S-W, Oh J, Huh K. The correlation between retinal sensitivity assessed by microperimetry and contrast sensitivity in diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2014;98(12):1618-1624. doi:10.1136/bjophthalmol-2013-304765.
19. Vujosevic S, Midena E, Pilotto E, Radin PP, Chiesa L, Cavarzeran F. Diabetic macular edema: correlation between microperimetry and optical coherence tomography findings. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(7):3044-3051. doi:10.1167/iivs.05-1141.
20. Alexander P, Mushtaq F, Osmond C, Amoaku W. Microperimetric changes in neovascular age-related macular degeneration treated with ranibizumab. *Eye Lond Engl*. 2012;26(5):678-683. doi:10.1038/eye.2012.7.



ANEXOS

Tabla 1. Descriptivo variables

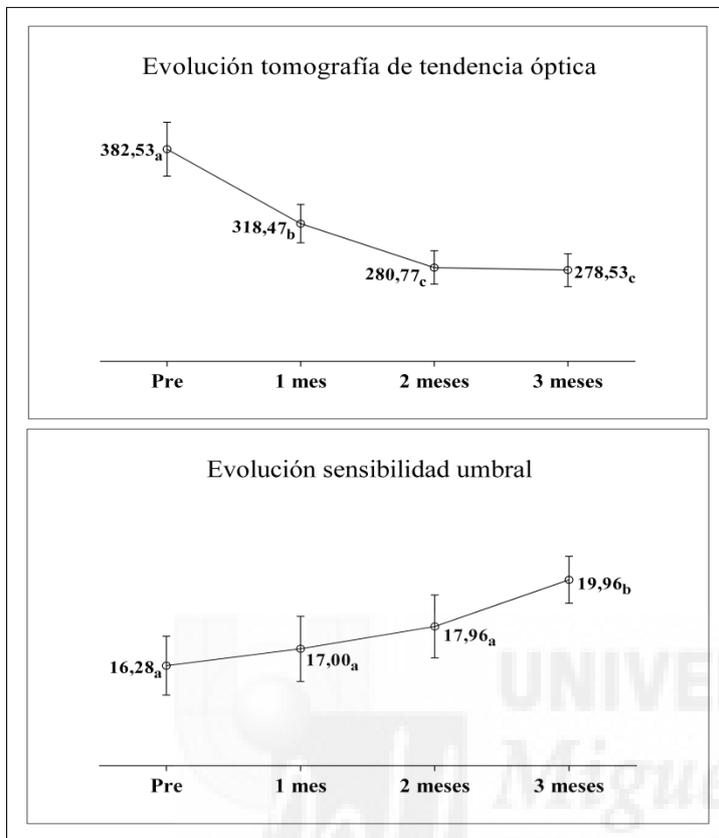
Variable	Mín.	Máx.	Media (DT)
Agudeza visual			
Pre	0,1	0,8	0,51 (0,23)
1 mes	0,1	1,0	0,59 (0,28)
2 meses	0,1	1,0	0,62 (0,29)
3 meses	0,1	1,0	0,61 (0,28)
Tomografía coherencia óptica (grosor macular central μm)			
Pre	221,0	592,0	382,53 (95,74)
1 mes	215,0	409,0	318,47 (68,32)
2 meses	129,0	387,0	280,76 (59,13)
3 meses	150,0	392,0	278,53 (57,91)
Promedio sensibilidad umbral (Total Average Threshold – dB)			
Pre	8,1	26,1	16,28 (5,18)
1 mes	7,3	27,0	17,01 (5,74)
2 meses	3,7	27,2	17,97 (5,54)
3 meses	14,6	28,0	19,96 (4,13)
Estabilidad de fijación (FS) p1%			
Pre	5,0	97,0	48,77 (29,06)
1 mes	4,0	97,0	55,06 (24,76)
2 meses	7,0	97,0	60,71 (28,15)
3 meses	12,0	92,0	63,35 (22,31)
Estabilidad de fijación (FS) p2%			
Pre	42,0	100,0	79,00 (16,41)
1 mes	19,0	99,0	77,71 (18,37)
2 meses	25,0	99,0	80,12 (20,51)
3 meses	39,0	98,0	83,65 (16,14)
Integridad macular (Macular Integrity Index)			
Pre	69,0	100,0	98,17 (7,52)
1 mes	69,0	100,0	98,12 (7,50)
2 meses	69,7	100,0	98,16 (7,34)
3 meses	69,0	100,0	98,10 (7,50)

Tabla 2. Medias (DT) y ANOVAs medidas repetidas en las variables de estudio.

Variable	Medidas Media(DT)				ANOVA Medidas repetidas
	Pre	1 mes	2 mes	3 mes	F(g.l.); p-valor (eta ²)
AV [†]	0,51 (0,23)	0,59 (0,28)	0,62 (0,29)	0,61 (0,28)	F(1,9;30,7)=2,899; p=0,070 (0,153)
OCT [†]	382,53 (95,74)	318,47 (68,32)	280,76 (59,13)	278,53 (57,91)	F(1,6;25,7)=15,40; p<0,001 (0,490)
AT [†]	16,28 (5,18)	17,01 (5,74)	17,97 (5,54)	19,96 (4,13)	F(2,1;33,2)=3,94; p=0,028 (0,198)
FS p1 [†]	48,77 (29,06)	55,06 (24,76)	60,71 (28,15)	63,35 (22,31)	F(1,8;29,1)=3,04; p=0,068 (0,160)
FS p2 [‡]	79,00 (16,41)	77,71 (18,37)	80,12 (20,51)	83,65 (16,14)	F(3,48)=1,16; p=0,328 (0,068)
MI [†]	98,17 (7,52)	98,12 (7,50)	98,16 (7,34)	98,10 (7,50)	F(1,0;16,0)=0,01; p=0,980 (0,000)

DT: desviación típica. g.l.: grados de libertad. [†]Esfericidad no asumida: Prueba de esfericidad de Mauchly significativa. Grados libertad corregidos (Greenhouse-Geisser). [‡] Esfericidad asumida: Prueba de esfericidad de Mauchly no significativa. Eta²: eta cuadrado parcial (tamaño del efecto). Homogeneidad asumida: test de Levene (p>0,05).

Figura 1. Efecto del tratamiento farmacológico en las variables tomografía de tendencia óptica y sensibilidad umbral.



Las barras representan la media \pm error típico. a-c: diferentes letras indican diferencias estadísticamente significativas a nivel $p < 0,05$ (Bonferroni).