

CASO CLÍNICO

**EDEMA MACULAR
DIABÉTICO**

AUTORES

LUIS ARIAS - ENRIQUE CERVERA

LUIS ARIAS es jefe de sección de Retina del **Hospital Universitario de Bellvitge** (L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona). Asimismo es Profesor Asociado de la **Universidad de Barcelona**, miembro de la Junta Directiva de la Sociedad Española de Retina y Vítreo y miembro de la Junta Directiva de la *Societat Catalana d'Oftalmologia*. Sus principales áreas de interés son la **degeneración macular asociada a la edad, la miopía patológica, la retinopatía diabética, la cirugía macular y el desprendimiento de retina**. Es autor de 92 artículos en revistas indexadas y editor de tres libros de retina. Ha participado como **investigador principal en más de 50 ensayos clínicos** destinados a evaluar la eficacia y seguridad de la terapia fotodinámica y de distintos fármacos en el tratamiento de diversas maculopatías.

ENRIQUE CERVERA es Jefe de Servicio del **Hospital General Universitario de Valencia** y Profesor Asociado de la **Universidad de Valencia**. Previamente Jefe de Sección de la Unidad de Mácula, sus principales áreas de interés son la **degeneración macular asociada a la edad, la patología vascular de la retina, la miopía patológica y la cirugía de la retina**, fundamentalmente la **cirugía macular y la del desprendimiento de retina**. Ha presentado más de 140 comunicaciones orales y escritas en Congresos Nacionales e Internacionales, ha publicado más de 70 trabajos en revistas relevantes y ha colaborado como autor/coautor/colaborador en 15 libros y capítulos, así como en el desarrollo de guías clínicas españolas y europeas e informes técnicos sobre diabetes mellitus, degeneración macular y oclusiones vasculares retinianas. Ha participado como **investigador principal y colaborador en Ensayos Clínicos Nacionales e Internacionales** en número superior a 30.

**MUJER FUMADORA DE 48 AÑOS DE EDAD,
QUE ACUDE A PUERTAS DE URGENCIAS
CON CUADRO DE CRISIS HIPERTENSIVA
Y CETOACIDOSIS DIABÉTICA**
(GLUCEMIA 481 MG/DL;
HEMOGLOBINA GLICOSILADA (HBA1C) DEL 15%).



CASO CLÍNICO

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

A la **exploración oftalmológica** presentaba una **mejor agudeza visual corregida (MAVC)** de cuenta dedos (cd) a 1 metro ojo derecho (OD) y 0.3 (decimal) ojo izquierdo (OI). A nivel segmento anterior, **no signos de rubeosis de iris** ambos ojos (AO), **catarata nuclear ++ OD** y **esclerosis cortical OI**. En fondo de ojo (FO), **impracticable OD** por presencia de **hemovítreo denso**, y en **OI**, **signos de retinopatía diabética proliferativa** con **exudados y hemorragias a nivel macular**.



FIGURA 1:

FONDO DE OJO OI. Donde se observan signos de retinopatía diabética proliferativa, y exudados y hemorragias a nivel macular.

La angiografíafluoresceingrafía intravenosa descartó la afectación isquémica foveal. La tomografía de coherencia óptica (OCT) del OI mostraba quistes intraretinianos con coalescencia de los mismos a nivel central, importante afectación de las estructuras de la retina externa, pero con un perfil foveal relativamente preservado, todo en el contexto de un edema macular diabético (EMD). **Planteamos en su OD una facovitrectomía y panfotocoagulación, y en su OI panfotocoagulación e inicio de tratamiento según ficha técnica con Eylea®. Vamos a centrarnos en su OI.**

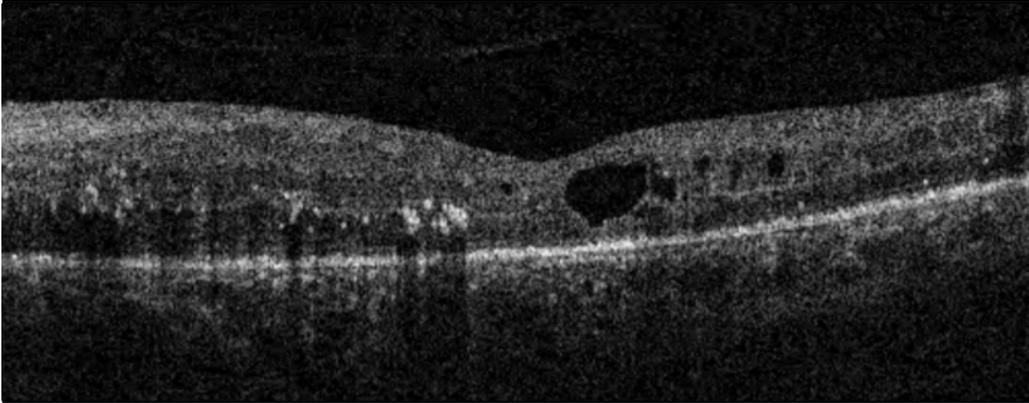


FIGURA 2:

OCT OI que muestra un perfil foveal relativamente conservado, con presencia de quistes intraretinianos con coalescencia de los mismos a nivel central, imágenes hiperreflectivas a nivel capas externas de la retina que se corresponden con la presencia de exudados duros, y alteración de la integridad de las estructuras de la retina externa.

Tras tres inyecciones, la MAVC se mantiene en 0.3 (decimal) y se observa en la OCT una pérdida del perfil foveal, con incremento del grosor central y mayor cantidad de fluido intraretiniano.

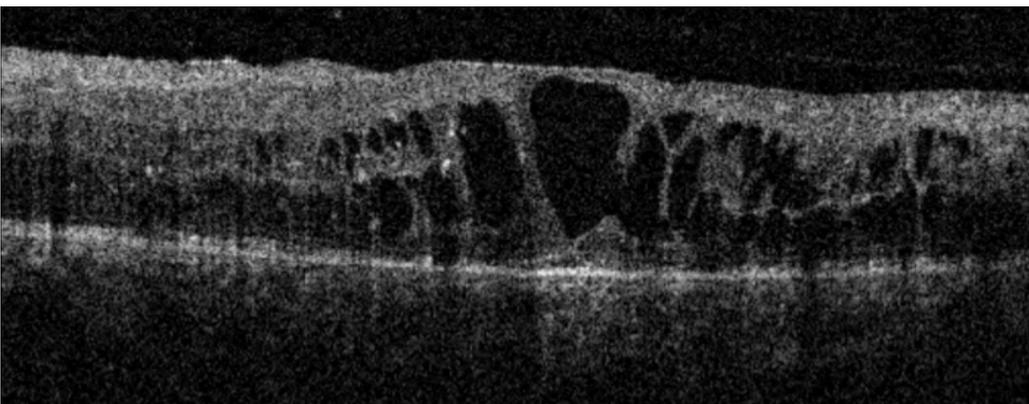


FIGURA 3:

Imagen **OCT tras tres inyecciones de Eylea®**. Se observa un mayor grosor de la retina central, con presencia de fluido a nivel capas externas e internas de la retina, con coalescencia de quistes.

Se administran dos inyecciones más hasta completar las 5 inyecciones de carga indicadas en ficha técnica, observando una **mejoría funcional (recuperación de la MAVC hasta 0.5 decimal) y anatómica evidente, ...**

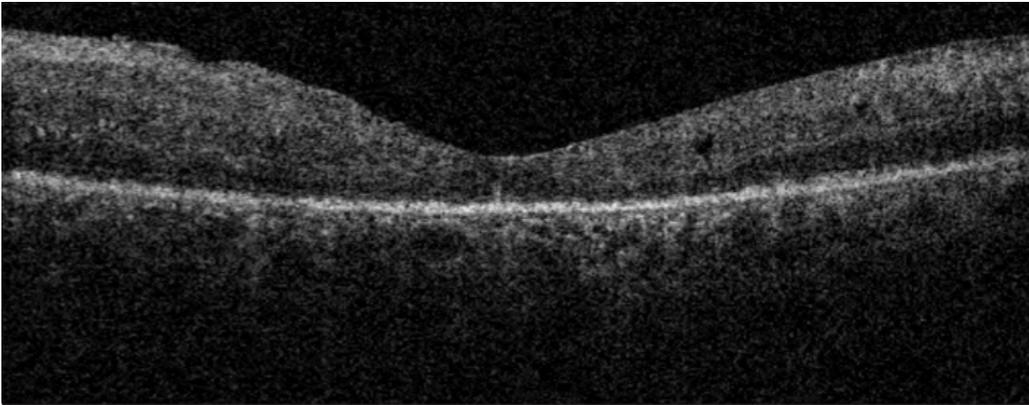


FIGURA 4:

Tras 5 inyecciones mensuales, se observa recuperación perfil foveal.

... con recuperación perfil foveal y ausencia de fluido intraretiniano, **comenzando entonces un tratamiento cada 2 meses**, presentando a los 12 meses una mácula “seca” y una MAVC de 0.6 decimal.

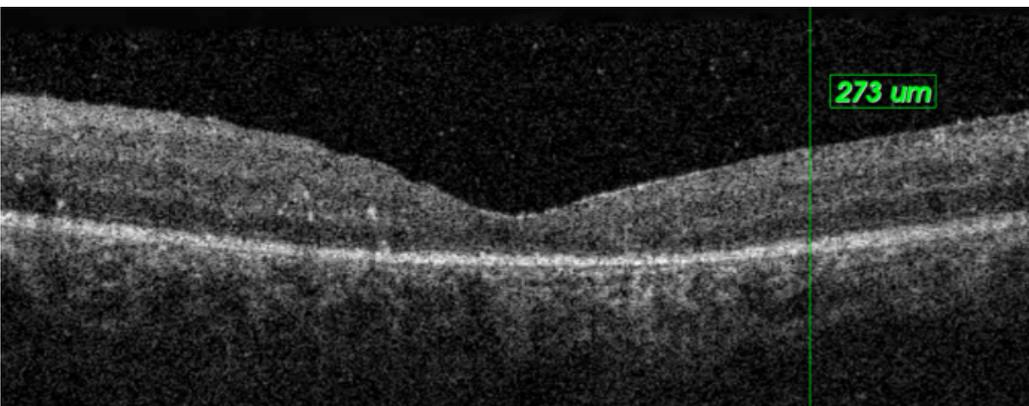


FIGURA 5:

Imagen OCT a los 12M. Ausencia de fluido y perfil foveal

* La posología de Eylea® durante el primer año según FT se inicia con una inyección mensual para las 5 primeras dosis, seguido de una inyección cada dos meses.

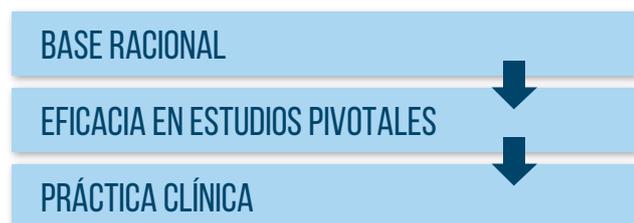
DISCUSIÓN

AFLIBERCEPT EN EL TRATAMIENTO DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO

BASE RACIONAL

Los fármacos anti-VEGF (*anti-vascular endothelial growth factor*) han reemplazado progresivamente a la fotocoagulación focal con láser como principal tratamiento en el EMD con afectación central.

La elección de un fármaco para tratar una determinada enfermedad debe descansar sobre tres pilares:



La patógenesis del EMD incluye diferentes factores interrelacionados entre los que se encuentran la hiperglicemia crónica, hipoxia, alteración de las “tight junctions” a nivel de las células endoteliales, pérdida de pericitos, daño tisular, y liberación de diferentes mediadores inflamatorios y angiogénicos, entre los que destaca el VEGF (*factor de crecimiento vascular endotelial*)¹. Por tanto, **existiría una sobreexpresión de este factor de crecimiento y de ahí la indicación de estos fármacos en esta patología.**

ESTUDIOS PIVOTALES

Aflibercept (Eylea®) es una proteína de fusión recombinante que se une a todas las formas de VEGF-A y al factor de crecimiento placentario. Los estudios **VISTA** (realizado en Estados Unidos) y **VIVID** (Europa, Australia y Japón) son los ensayos de fase 3 para evaluar la seguridad y eficacia de aflibercept en pacientes con EMD. Se comparaban dos regímenes de tratamiento (2 mg cada 4 semanas y 5 inyecciones mensuales de 2 mg seguidas de la administración cada dos meses) frente al láser. Los

estudios a un año² pusieron de manifiesto una superioridad significativa tanto a nivel funcional como anatómico de los grupos tratados con Aflibercept frente al láser (Tabla 1), con eficacia similar en los dos grupos de tratamiento a pesar de la extensión de los intervalos de tratamiento. Estos resultados se mantienen en eficacia a las 100 semanas³ (Tabla 2). La seguridad en estos estudios se corresponde con el perfil de seguridad conocido para el Aflibercept, sin diferencias significativas entre los diferentes grupos.

	GANANCIA MEDIA LETRAS VISTA/VIVID	% OJOS GANANCIA ≥ 15 LETRAS VISTA/VIVID	REDUCCIÓN MEDIA ESPESOR RETINIANO CENTRAL (µ) VISTA/VIVID
2q4	11.5 / 11.4	38.3% / 38.2%	191 / 191
2q8	11.1 / 9.4	33.1% / 31.1%	191 / 195
Láser	0.9 / 0.7	13% / 12.1%	83.9 / 85.7

TABLA 1: Resultados a las 52 semanas de los estudios VISTA/VIVID

	GANANCIA MEDIA LETRAS VISTA/VIVID	% OJOS GANANCIA ≥ 15 LETRAS VISTA/VIVID	REDUCCIÓN MEDIA ESPESOR RETINIANO CENTRAL (µ) VISTA/VIVID
2q4	12.5 / 10.5	41.6% / 32.4%	185.9 / 195
2q8	10.7 / 10.7	32.1% / 33.5%	183.1 / 192.4
Láser	0.2 / 1.2	7.8% / 9.1%	73.3 / 62.2

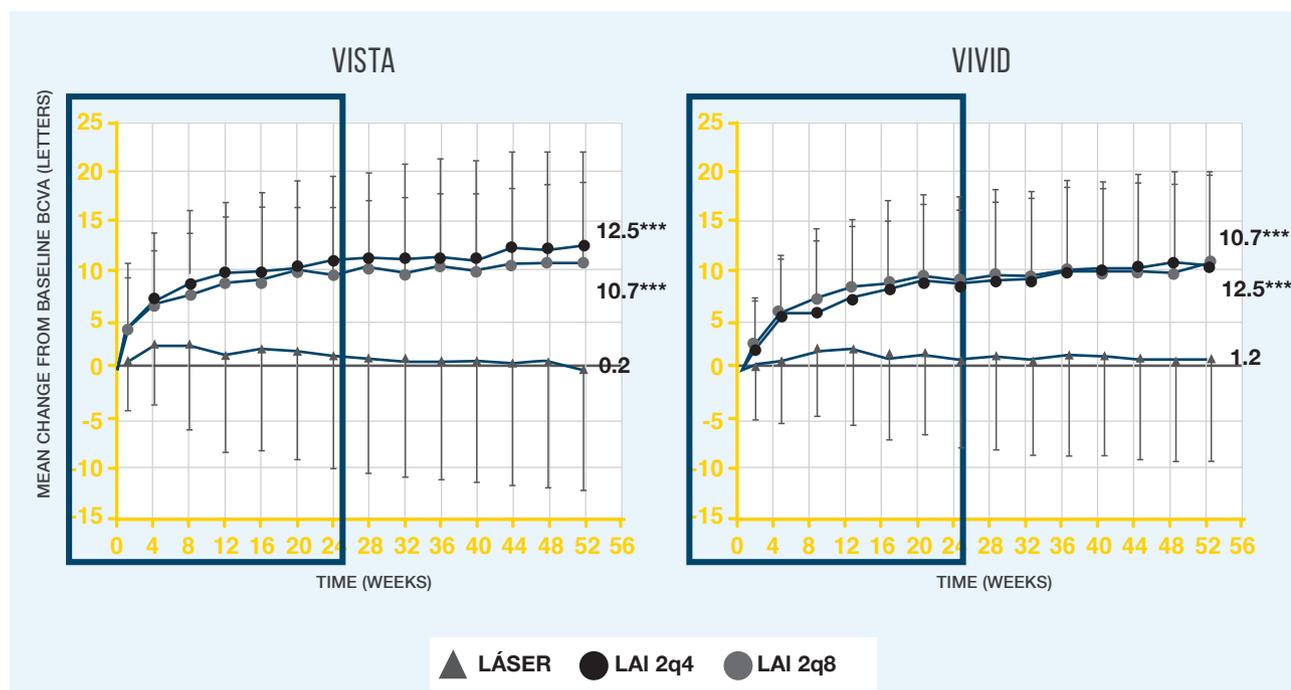
TABLA 2: Resultados a las 100 semanas de los estudios VISTA/VIVID

PRÁCTICA CLÍNICA

El uso de los fármacos intravítreos anti-VEGF ha cambiado el pronóstico de los pacientes con EMD al demostrar que son **capaces de mejorar la agudeza visual en pacientes en donde existe afectación central macular.**

Aflibercept (Eylea®) dispone desde el 2014 de la indicación por parte de la EMA (Agencia Europea del Medicamento) para el tratamiento del EMD. Su ficha técnica indica lo siguiente en relación al tratamiento del EMD:

“El tratamiento con Eylea® se inicia con una inyección mensual para las cinco primeras dosis consecutivas, seguido de una inyección cada dos meses. No es necesario realizar una monitorización entre inyecciones. Tras los primeros 12 meses de tratamiento con Eylea®, el intervalo entre tratamientos puede ampliarse en función de los resultados visuales y/o anatómicos. El programa de monitorización se determinará según criterio médico”.



GRÁFICA 1:

Cambio medio en la MAVC en los estudios VISTA y VIVID. La principal mejoría visual se produce en los 6 primeros meses.

Hemos aprendido que **la mejoría visual más importante se produce en los primeros meses tras introducir el tratamiento**² (Gráfica 1), y que hay que ser especialmente proactivos durante el primer año, lo que permite mantener las ganancias visuales a partir del segundo año con un menor número de inyecciones⁴. Recientemente, en el **estudio comparativo entre los fármacos anti-VEGF Ranibizumab, Aflibercept y Bevacizumab para el tratamiento del EMD, denominado Protocolo T**, se pone de manifiesto que, ante una pauta de tratamiento PRN estricto, en donde en los seis primeros meses sólo dejaban de ser tratados cuando la agudeza visual era 20/20 o mejor y presentaban una OCT normal, un 90% de los pacientes tuvieron que ser tratados con inyecciones mensuales (6 en total).

Nuestro caso pone de manifiesto la importancia de **ser muy “insistentes” con inyecciones mensuales los primeros meses, ajustándonos a ficha técnica, lo que permite posteriormente, con tratamientos bimestrales, mantener la ganancia visual y la mejora anatómica.**



REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

- 1.** Boyer DS, Hopkins JJ, Sorof J, Ehrlich JS. **Anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema.** *Ther Adv Endocrinol Metab.* 2013 Dec;4 (6):151-69.
 - 2.** Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, Boyer DS, Holz FG, Heier JS, Midena E, Kaiser PK, Terasaki H, Marcus DM, Nguyen QD, Jaffe GJ, Slakter JS, Simader C, Soo Y, Schmelter T, Yancopoulos GD, Stahl N, Vitti R, Berliner AJ, Zeitz O, Metzigg C, Brown DM. **Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema.** *Ophthalmology* 2014 Nov; 121 (11): 2247-54.
 - 3.** David M. Brown, Ursula Schmidt-Erfurth, Diana V. Do, Frank G. Holz, David S. Boyer, Edoardo Midena, Jeffrey S. Heier, Hiroko Terasaki, Peter K. Kaiser, Dennis M. Marcus, Quan D. Nguyen, Glenn J. Jaffe, Jason S. Slakter, Christian Simader, Yuhwen Soo, Thomas Schmelter, George D. Yancopoulos, Neil Stahl, Robert Vitti, Alyson J. Berliner, Oliver Zeitz, Carola Metzigg, Jean-François Korobelni. **Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema: 100-Week Results From the VISTA and VIVID Studies.** *Ophthalmology* 2015 Oct; 122 (10): 2044-2052.
 - 4.** Elman MJ, Ayala A, Bressler NM, Browning D, Flaxel CJ, Glassman AR, Jampol LM, Stone TW; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. **Intravitreal Ranibizumab for diabetic macular edema with prompt versus deferred laser treatment: 5-year randomized trial results.** *Ophthalmology* 2015 Feb; 122 (2): 375-81.
 - 5.** Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, Jampol LM, Aiello LP, Antoszyk AN, Arnold-Bush B, Baker CW, Bressler NM, Browning DJ, Elman MJ, Ferris FL, Friedman SM, Melia M, Pieramici DJ, Sun JK, Beck RW. **Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema.** *N Engl J Med.* 2015 Mar 26;372(13):1193-203. doi: 10.1056/NEJMoa1414264. Epub 2015 Feb 18.
-



Bayer Hispania, S.L.
Avda. Baix Llobregat, 3-5
08970 Sant Joan Despí (Barcelona)
España
www.bayer.es