

Título: LÁSER EN MONOTERAPIA O EN COMBINACIÓN CON BEVACIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DEL EMD DIFUSO NO TRACCIONAL. ENSAYO ALBA. RESULTADOS TRAS UN AÑO DE SEGUIMIENTO.

Nombre: DE ARMAS RAMOS, ELENA MARIA

Universidad: Universidad de La Laguna

Departamento: Cirugía, oftalmología y otorrinolaringología

Fecha de lectura: 18/09/2017

Mención a doctor europeo: concedido

Programa de doctorado: Programa Oficial de Doctorado en Ciencias Médicas

Dirección:

> **Director:** ALICIA CRISTINA PAREJA RÍOS

> **Tutor/Ponente:** MANUEL ANTONIO GONZÁLEZ DE LA ROSA

Tribunal:

> **presidente:** MARÍA ISABEL LÓPEZ GÁLVEZ

> **secretario:** ANTONIO MARTÍNEZ RIERA

> **vocal:** M^a ISABEL MONTESINOS HERNANDEZ

Descriptores:

> OFTALMOLOGIA

> CIENCIAS MEDICAS

> CIENCIAS CLINICAS

El fichero de tesis ya ha sido incorporado al sistema

> 379722_997786.pdf

Localización: LÁSER EN MONOTERAPIA O EN COMBINACIÓN CON BEVACIZUMAB PARA EL TRATAMIENTO DEL EMD DIFUSO NO TRACCIONAL. ENSAYO ALBA. RESULTADOS TRAS UN AÑO DE SEGUIMIENTO.

Resumen: 1. Objetivo

Valorar la eficacia del tratamiento con láser en monoterapia (G1) o en combinación con bevacizumab (G2) en los edemas maculares diabéticos (EMD) difusos no traccionales con afectación central, tras 12 meses de seguimiento.

2. Diseño

Ensayo clínico aleatorizado, controlado, abierto, de dos grupos paralelos.

3. Participantes

57 pacientes >18 años, diabéticos tipo 1 o 2 con pérdida visual debida a EMD difuso no traccional con

afectación macular central fueron incluidos en el estudio.

4. Métodos

Los pacientes fueron aleatorizados al G1 (n=32) y al G2 (n=25). En el G1 se aplicó láser macular mediante la técnica de la rejilla modificada en la visita basal y luego en pro re nata (PRN) según normas del estudio ETDRS. En el G2 el tratamiento consistió en 3 inyecciones de bevacizumab (3 IVB) asociada a una sesión de laserterapia un mes tras la última dosis del anti-VEGF, posteriormente se aplicó láser o IVB según criterio del investigador.

Los retratamientos se permitieron si se producía una pérdida visual >5 letras ETDRS asociada a un engrosamiento macular de al menos el 10 % valorado por OCT.

El análisis estadístico se realizó mediante pruebas no paramétricas tanto en las muestras por protocolo como por intención de tratar al año de seguimiento. Las variables fueron expresadas en medianas y en sus rangos intercuartílicos (Q3, Q1) y el p-valor se considera significativo si su valor resulta <0,05.

5. Variables del estudio

La variable principal es la mejor agudeza visual corregida en letras ETDRS (MAVC), como variables secundarias se valoró la ganancia visual, el espesor macular central (EMC) y el volumen macular.

6. Resultados

¿Análisis por protocolo

La mediana de la MAVC en la visita basal del G1 fue de 67 (69, 58) letras ETDRS y en el G2 de 70 (72, 63) letras ETDRS sin encontrar diferencias entre grupos (p-valor=0,132). Al año de seguimiento la mediana de la MAVC alcanzada en el G1 fue de 65 (73, 63) letras ETDRS y resultó significativamente inferior a la obtenida por el G2 de 75 (80; 69) letras ETDRS (p-valor entre grupos 12 meses=0,010). Únicamente el tratamiento combinado consiguió modificar la MAVC a lo largo del seguimiento (p-valor intra-grupo=0,001). Por otro lado, la ganancia visual al año fue de +4 (7; -3) letras ETDRS en el G1 y de +6 (11; 1,5) letras ETDRS en el G2. Se observó superioridad del tratamiento combinado en la ganancia visual respecto al láser durante los seis primeros meses (p-valor 3 meses = 0,015 y p-valor 6 meses = 0,041), pero no al año de seguimiento (p-valor 12 meses = 0,335). Además se encontró una proporción de pacientes con ganancias visuales \geq 10 letras ETDRS del 25 % en el G1 y del 37,5 % en el G2 al año de seguimiento.

Respecto a los cambios anatómicos producidos con los tratamientos, se pudo observar que mientras en el G1 no se modificó significativamente el EMC a lo largo del año de seguimiento (con p-valor intra-grupo=0,594), en el tratamiento combinado sí se redujo de forma significativa (p-valor intra-grupo=0,002). En el G1 el EMC pasó de 385 (464; 328) μ m en la visita basal a 344 (393; 296) μ m al año de seguimiento (p-valor intra-grupo=0,594) y en el G2 se evidenció una reducción significativa del EMC con un cambio de 373 (424; 332) μ m al comienzo del estudio a 320 (363; 269) μ m al finalizar el estudio (p-valor intragrupo= 0,002). En el grupo de tratamiento combinado (G2) se alcanzó una mayor proporción de pacientes con normalización del OCT durante los seis primeros meses de seguimiento (p-valor 3 meses = 0,038 y p-valor 6 meses = 0,002) Sin embargo, tras 12 meses, el 47,1 % de los pacientes del G2 normalizaron el valor del EMC comparado con el 26,7 % del G1, pero estas diferencias no fueron significativas (p-valor 12meses=0,234).

Por otro lado, el volumen macular no se redujo en el grupo del láser en monoterapia (p-intragrupo= 0,274) y pasó de un volumen macular de 11,3 (11,5; 10) mm³ en la visita basal a 11 (11,9; 9,8) mm³ a los doce meses. En el grupo de tratamiento combinado, sin embargo, si se evidenció una reducción significativa de su valor que

pasó de 11,2 (12,4; 10,3) a 10,7 (11,5; 10,1) mm³ al año (p-valor intra-grupo=0,006). Entre ambos grupos se pudo observar superioridad del tratamiento combinado en la reducción de volumen macular a los seis meses de seguimiento con una reducción de -0,1 (0,5; -0,5) mm³ en el G1 y de -0,8 (-0,35; -1,75) mm³ en el G2 (p-valor entre grupos a los 6 meses= 0,030).

En cuanto a las variables se observó una correlación significativa entre la MAVC y el EMC en el G2 (Coeficiente de correlación de -0,323 y p-valor de 0,003).

Asimismo se cuantificó el líquido retiniano por OCT y se observó que el tratamiento combinado conseguía una reducción del mismo a lo largo del seguimiento (p-valor intragrupo=< 0,001), mientras que el láser no.

Al realizar un análisis por subgrupos según la clasificación del EMD por OCT (clasificación de Panozzo) se pudo observar lo siguiente:

- El tratamiento combinado permitió alcanzar mejores resultados que el láser respecto a la MAVC en los EMD E2 (p-valor entre grupos <0,05 durante todo el año), y son estos los únicos pacientes que mostraron un cambio significativo en la MAVC a lo largo del seguimiento (p-valor intra-grupo=0,020).
- Los EMD E3 del G2 fueron los únicos que mostraron cambios significativos en los valores de EMC a lo largo del seguimiento (p-valor intra-grupo=0,027), asimismo, el tratamiento combinado se resultó superior al láser en la reducción del EMC a los 6 meses de seguimiento (p-valor entre grupos 6meses=0,028).
- Respecto al volumen macular únicamente los EMD E2 mostraron un cambio significativo a lo largo del seguimiento (p-valor intra-grupo=0,004), con una mayor reducción en el volumen macular entre sus pacientes del G2 frente a los del G1 a los 3 meses de seguimiento (p-valor entre grupos=0,048).

En relación a los EMD quísticos se evidenció, además, que aquellos pacientes con puentes retinianos centrales alcanzaron mejoras significativas en la MAVC con el tratamiento combinado a lo largo del seguimiento (p-valor intra-grupo=0,031).

La mediana de tratamientos aplicados a lo largo del año de seguimiento del G1 fue de 3 sesiones de láser y en el G2 de 4 IVB asociada a una sesión de láser.

Respecto al tipo de EMD, se observó que en el G2 mientras que todos los EMD E3 precisaron de tratamientos adicionales, el 55,6 % de los pacientes con EMD E2 no los necesitaron.

En cuanto a la satisfacción que tienen los pacientes de su visión, al finalizar el año, se encontró como los pacientes percibieron una buena calidad visual tras los tratamientos aplicados con una puntuación global en el test NEI VFQ-25 de 0,758 en el G1 y de 0,825 en el G2 (con p-valor global=0,938). No obstante en el ítem de visión general el p-valor entre grupos roza la significación estadística a favor del G2 (p-valor=0,053).

¿Análisis por intención de tratar

Mientras que en el G1 no se consiguió modificar significativamente la MAVC, el EMC ni el volumen macular a lo largo del seguimiento; en el G2 sí se modificaron las 3 variables con p-valor intra-grupo de 0,009 para la MAVC, de 0,021 para el EMC y de 0,001 para el volumen macular. Entre grupos se observó superioridad del tratamiento combinado frente al láser al año de seguimiento tanto en la MAVC como en el EMC (con p-valor entre grupos de 0,001 para la MAVC y de 0,037 para el EMC).

¿Seguridad

No se encontraron endoftalmitis, desprendimiento de retina, desgarros retinianos ni glaucomas descontrolados a lo largo del seguimiento de nuestros pacientes. Dos pacientes precisaron añadir tratamientos hipotensores oculares (uno de cada grupo). Asimismo, se apreció un aumento del desarrollo de MER en ambos grupos de tratamiento, siendo éste más marcado entre los pacientes del tratamiento de láser en monoterapia (G1). Por

otro lado, un tercio de los pacientes en ambos grupos evidenciaron un cambio en el FAZ $>0,1$ mm³ y no se apreciaron diferencias significativas entre los dos grupos con respecto a su medición del FAZ (p -valor $>0,05$ en todos los momentos del seguimiento). Los acontecimientos sistémicos de gravedad sucedidos fueron dos crisis hipertensivas (una en cada grupo), dos cardiopatías (una en cada grupo) y dos fallecimientos por causas aparentemente no relacionadas con el tratamiento de estudio (los dos en el G2, uno de ellos como evolución final de un tumor pulmonar y otro por sepsis meningocócica secundaria como complicación de una infección pulmonar).

7. Conclusión

El tratamiento combinado IVB + láser parece ser una alternativa eficaz para la mejoría visual y anatómica de los EMD difusos no traccionales con afectación central.

El tratamiento combinado IVB + láser se muestra superior al láser en monoterapia especialmente en la mejora visual a lo largo de todo el seguimiento.

Los resultados del estudio ALBA sugieren que el tipo anatómico de EMD puede influir en la respuesta al tratamiento.