

ZUBÍA

REVISTA DE CIENCIAS

MONOGRÁFICO

24

ier

Instituto de Estudios Riojanos

ZUBÍA. MONOGRÁFICO
REVISTA DE CIENCIAS.
Nº 24 (2012). Logroño (España).
P. 1-171, ISSN: 1131-5423

DIRECTORA

Purificación Ruiz Flaño

CONSEJO DE REDACCIÓN

Luis Español González

Rubén Esteban Pérez

Rafael Francia Verde

Juana Hernández Hernández

Luis Miguel Medrano Moreno

Patricia Pérez-Matute

Enrique Requeta Loza

Rafael Tomás Las Heras

CONSEJO CIENTÍFICO

José Antonio Arizaleta Urarte

(Instituto de Estudios Riojanos)

José Arnáez Vadillo

(Universidad de La Rioja)

Susana Caro Calatayud

(Instituto de Estudios Riojanos)

Eduardo Fernández Garbayo

(Universidad de La Rioja)

Rosario García Gómez

(Universidad de La Rioja)

José M^a García Ruiz

(Instituto Pirenaico de Ecología-CSIC)

Javier Guallar Otazua

(Universidad de La Rioja)

Teodoro Lasanta Martínez

(Instituto Pirenaico de Ecología-CSIC)

Joaquín Lasierra Cirujeda

(Hospital San Pedro, Logroño)

Luis Lopo Carramiñana

(Dirección General de Medio Natural del Gobierno de La Rioja)

Fernando Martínez de Toda

(Universidad de La Rioja)

Juan Pablo Martínez Rica

(Instituto Pirenaico de Ecología-CSIC)

José Luis Nieto Amado

(Universidad de Zaragoza)

José Luis Peña Monné

(Universidad de Zaragoza)

Félix Pérez-Lorente

(Universidad de La Rioja)

Eduardo Viladés Juan

(Hospital San Pedro, Logroño)

Carlos Zaldívar Ezquerro

(Dirección General de Medio Natural del Gobierno de La Rioja)

DIRECCIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Instituto de Estudios Riojanos

C/ Portales, 2

26071 Logroño

publicaciones.ier@larioja.org

Suscripción anual España (1 número y monográfico): 15 €

Suscripción anual extranjero (1 número y monográfico): 20 €

Número suelto: 9 €

Número monográfico: 9 €

INSTITUTO DE ESTUDIOS RIOJANOS

ZUBÍA

REVISTA DE CIENCIAS

Monográfico Núm. 24

PANORAMA ACTUAL DE LA
INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA EN LA RIOJA

Coordinadora
PATRICIA PÉREZ-MATUTE



Gobierno de La Rioja
Instituto de Estudios Riojanos
LOGROÑO
2012

Panorama actual de la investigación biomédica en La Rioja / coordinadora, Patricia Pérez-Matute. – Logroño : Instituto de Estudios Riojanos, 2012
171 p. : gráf. ; 24 cm – (Zubía. Monográfico, ISSN 1131-5423; 24). – D.L. LR 413-2012
1. Ciencias biomédicas - Investigación - La Rioja. I. Pérez-Matute, Patricia. II. Instituto de Estudios Riojanos. III. Serie
61:001.891(460.21)
57:001.891(460.21)

Reservados todos los derechos. Ni la totalidad ni parte de esta publicación pueden reproducirse, registrarse ni transmitirse, por un sistema de recuperación de información, en ninguna forma ni por ningún medio, sea electrónico, mecánico, fotoquímico, magnético o electroóptico, por fotocopia, grabación o cualquier otro, sin permiso previo por escrito de los titulares del copyright.

- © Logroño, 2012
Instituto de Estudios Riojanos
C/ Portales, 2
26001-Logroño, La Rioja (España)
- © Diseño de cubierta e interior: ICE Comunicación
- © Imagen de la cubierta y contracubierta: Detalle de los efectos del tratamiento de 24 horas de un fármaco antirretroviral sobre el adipocito humano (*Patricia Pérez-Matute*). Fotografías con luz ultravioleta del cerebro (a la izquierda) y del corazón (a la derecha) de un ratón transgénico (*Alfredo Martínez*)

Producción gráfica: Reproestudio, S.A. (Logroño)

ISSN 1131-5423
Depósito Legal: LR 413-2012

Impreso en España - Printed in Spain

ÍNDICE

PRESENTACIÓN

Patricia Pérez-Matute (*Coordinadora*) 7-8

PRIMEROS AÑOS DE ANDADURA DEL CIBIR

José Ignacio Nieto (*Consejero de Salud y Servicios Sociales del Gobierno de La Rioja*) 9-10

MARTA PÉREZ-FERNÁNDEZ, JAVIER PÉREZ, JULIO GÓMEZ

Análisis mediante CG-MS de volátiles en el aliento de personas con cáncer en el tracto respiratorio

Study of breath compounds in people that suffer lung cancer 11-21

SARA VELILLA OSÉS, RUTH ABARZUZA CORTAIRE, EVA RODO ARNEDO, ANA IBÁÑEZ MUÑOZ, SARA MARTA GUALLAR LEZA

Seguimiento de un año con Ranibizumab para el edema macular diabético refractario: estudio piloto

One year follow-up of Ranibizumab for refractory diabetic macular edema:

a pilot study 23-32

ELENA DOMÍNGUEZ-GARRIDO

Diagnóstico Molecular: Genética Humana y Salud en La Rioja

Molecular Diagnostic: Human Genetic and Health in La Rioja 33-40

SONIA MARTÍNEZ-HERRERO, IGNACIO M. LARRÁYOZ, LAURA OCHOA-CALLEJERO, JOSUNE GARCÍA-SANMARTÍN, ALFREDO MARTÍNEZ

Producción de ratones modificados genéticamente como modelos de enfermedades humanas

Production of genetically modified mice as models for human diseases 41-52

GERMÁN CUESTO, NURIA DOMÍNGUEZ-ITURZA, LILIAN ENRÍQUEZ-BARRETO, PATRICIA FERNÁNDEZ-MARTÍNEZ, GADEA MATA, EMILIO SYRIANI, MIGUEL MORALES

La activación de PI3K controla la formación de sinapsis en el sistema nervioso central

PI3K activation controls synaptic formation in the central nervous system 53-80

ROSETE S. PAIS, ICIAR P. LÓPEZ, JOSÉ G. PICHEL

El sistema de IGFs en la homeostasis y patología del pulmón: implicación en su desarrollo, regeneración tras daño y cáncer no microcítico

The IGF system in lung homeostasis and disease: involvement on pulmonary

development, injury recovery, and non-small cell cancer 81-112

**LAURA VINUÉ, ELENA RUIZ, INÉS OLARTE, SERGIO SOMALO,
BEATRIZ ROJO-BEZARES, FERNANDA RUIZ-LARREA, MYRIAM ZARAZAGA,
YOLANDA SÁENZ, CARMEN TORRES**

Frecuencia y caracterización de integrones en aislados clínicos y alimentarios de *Escherichia coli*. La relación entre los integrones y la multiresistencia a antibióticos
Occurrence and characterization of integrons in clinical and food Escherichia coli isolates. The relation between integrons and antimicrobial multiresistance 113-128

**PATRICIA PÉREZ-MATUTE, JOSÉ RAMÓN BLANCO, LAURA PÉREZ-MARTÍNEZ,
JAVIER AGUILERA-LIZARRAGA, EMMA RECIO, MERCEDES SANZ,
CONCEPCIÓN GARCÍA-GARCÍA, JOSÉ ANTONIO OTEO**

Investigación en VIH y Lipodistrofia en el Hospital San Pedro-Cibir: modelos *in vitro* de adipocitos para el estudio de los efectos tóxicos de fármacos antirretrovirales
Research on HIV and Lipodistrophy at San Pedro Hospital-Cibir: in vitro adipocyte models for the study of toxic effects of antiretroviral drugs..... 129-147

**ARÁNZAZU PORTILLO, SONIA SANTIBÁÑEZ, PAULA SANTIBÁÑEZ,
ANA M. PALOMAR, LARA GARCÍA-ÁLVAREZ, LOURDES ROMERO,
LUIS METOLA, VALVANERA IBARRA, JOSÉ R. BLANCO, JOSÉ A. OTEO**

1987: Un caso de enfermedad de Lyme - 2012: Centro de Referencia en Rickettsiosis y Enfermedades Transmitidas por Artrópodos Vectores
1987: A case of Lyme disease - 2012: Reference Centre of Rickettsioses and Arthropod-Borne diseases..... 149-163

SEGUIMIENTO DE UN AÑO CON RANIBIZUMAB PARA EL EDEMA MACULAR DIABÉTICO REFRACTARIO: ESTUDIO PILOTO

SARA VELILLA OSÉS^{1*}, RUTH ABARZUZA CORTAIRE¹,
EVA RODO ARNEDO¹, ANA IBÁÑEZ MUÑOZ¹,
SARA MARTA GUALLAR LEZA¹

RESUMEN

Propósito. Evaluar la eficacia de ranibizumab intravítreo (RBZ) en la mejor agudeza visual corregida (MAVC) y espesor central retiniano (ECR) en el tratamiento del edema macular diabético refractario (EMD). **Métodos.** Llevamos a cabo un estudio piloto prospectivo, intervencionista, no aleatorizado y exploratorio de los ojos con EMD refractario tratados con RBZ, durante un año. El efecto del tratamiento con RBZ a los 6 y 12 meses se comparó con el valor inicial. **Resultados.** Trece pacientes fueron seguidos durante 12 meses. La media de MAVC al inicio, 6 y 12 meses fue de 30, 35 y 33 letras ETDRS, ($p = 0,154$) y ($p = 0,157$) respectivamente. El ECR medio se redujo de 372 a 308 y 361 μm , ($p = 0,093$) y ($p = 0,650$). **Conclusiones.** El tratamiento con RBZ demuestra una menor eficacia que lo esperado según los ensayos. Hacen falta estudios más amplios para este grupo de pacientes.

Palabras clave: retinopatía diabética, edema macular, ranibizumab, edema macular refractario.

Purpose. To evaluate the efficacy of intravitreal ranibizumab (RBZ) on Best Corrected Visual Acuity (BCVA) and Central Retinal Thickness (CRT) in the treatment of refractory diabetic macular edema (DME). *Methods.* We conducted a one year follow up prospective, interventional, non-randomized

* E-mail: svelilla@riojasalud.es.

1. Servicio de Oftalmología. Hospital San Pedro. C/ Piqueras, 98, 26006 Logroño, La Rioja, España. Ninguno de los autores tiene conflicto de intereses con la presentación. Este estudio ha sido presentado en la reunión de invierno EURETINA, 28 de enero de 2012, Roma y en el 12º Congreso europeo de retina, septiembre 2012, Niza. Este estudio se ha realizado con la aprobación del Comité de Ética Institucional.

and exploratory pilot study of eyes with refractory DME treated with RBZ. The effect of RBZ treatment at 6 and 12 months was compared to baseline. Results. Thirteen patients were enrolled and followed for 12 months. Mean baseline, six months and twelve months BCVA was 30, 35 and 33 ETDRS letters, ($p=0.154$) and ($p=0.157$) respectively. The mean CRT measurements decreased from 372 to 308 μm and 361 μm respectively ($p=0.093$) and ($p=0.650$). Conclusions. RBZ treatment shows lower efficacy than expected according to trials. Larger studies are necessary for this distinct group of patients.

Key words: *diabetic retinopathy, macular edema, ranibizumab, refractory macular edema.*

1. INTRODUCCIÓN

El edema macular es la causa más común de pérdida de agudeza visual en la retinopatía diabética (Ferris, 1984). El tratamiento con láser ha demostrado reducir el riesgo de pérdida de visión en pacientes con edema macular clínicamente significativo. La fotocoagulación focal / rejilla es el tratamiento estándar para el edema macular diabético (EMD) (ETDRS Group, 1987). En el Estudio del tratamiento precoz de la retinopatía diabética (ETDRS), el 26% de los ojos con edema macular diabético sufrió una pérdida progresiva de la visión a pesar del tratamiento con láser (ETDRS Group, 1991). La fotocoagulación repetida era la norma en el ETDRS, con una mediana de 3,8 tratamientos realizados durante los tres años de seguimiento. El re-tratamiento fue aplicado en intervalos de 4 meses si el edema macular clínicamente significativo persistía.

El fracaso de la fotocoagulación con láser en un subgrupo importante de pacientes ha conducido a interesarse en otros métodos de tratamiento en los últimos años. Recientemente, los antagonistas del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) han sido empleados en varios estudios como tratamiento para el EMD, comparándolo con la fotocoagulación con láser, como tratamiento concomitante, o ambas cosas. El estudio del ranibizumab para el edema macular diabético (READ-2) empleó el ranibizumab solo (RBZ), el láser solo y RBZ más láser (Nguyen *et al.*, 2010), el estudio RESOLVE utilizó RBZ y simulación (Bassin *et al.*, 2010). El estudio RESTORE aleatorizó los pacientes para RBZ más falso láser, RBZ más láser o inyecciones simuladas más láser. El RBZ sólo o combinado con láser fue superior al láser sólo en la mejora media de la mejor agudeza visual corregida (MAVC) desde el inicio hasta el mes 12 (+6,1 y 5,9 letras vs +0,8 letras) (Mitchell *et al.*, 2011). El estudio de mayor tamaño, la red de investigación clínica para la retinopatía diabética (DRCRN) incluyó láser y triamcinolona. En un año, la media del cambio en la puntuación de la agudeza visual en comparación con el valor inicial fue significativamente mayor en el grupo de RBZ más láser precoz (+8 letras) y grupo de RBZ más láser diferido (+9 letras), pero sólo tres letras en el grupo de solo láser. A los dos años los resultados fueron similares, +7, +9, +3 letras respectivamente (DRCRN, 2010), (DRCRN,

2011). Se ha comparado Pegaptanib (antagonista VEGF selectivo) frente a inyecciones simuladas en términos de eficacia y seguridad en un ensayo de 2 años (Sultan *et al.*, 2011). A pesar de las diferencias metodológicas entre los estudios, hemos aprendido que la adición del anti-VEGF al tratamiento láser para el EMD es superior a la del láser solo en la mejora media de la MAVC a los uno y dos años.

Otras terapias alternativas para el EMD refractario incluyen tratamiento quirúrgico mediante vitrectomía pars plana (Kumagai *et al.*, 2009), (Figueroa *et al.*, 2008), vitreolisis farmacológica (Diaz-Llopis *et al.*, 2009) y agentes esteroideos intravítreos. La serie que evalúa la eficacia de la vitrectomía, con o sin pelado de la membrana limitante interna para el EMD difuso persistente han aportado resultados contradictorios. La inyección intravítrea de triamcinolona (IVTA) produce una reducción transitoria en el grosor macular en pacientes con EMD, pero provoca frecuentes complicaciones oculares. El implante intravítreo de acetónido de fluocinolona está siendo evaluado para el tratamiento del EMD (Pearson *et al.*, 2011).

No hay alternativas terapéuticas aprobadas para los ojos con EMD refractario a la fotocoagulación láser. Conocemos los resultados prometedores de las terapias anti-VEGF en EMD, pero no sabemos su eficacia en el subgrupo distinto de pacientes con EMD que no responde a la fotocoagulación con láser y que no se incluyó en los ensayos.

Realizamos un estudio piloto para evaluar la eficacia de la inyección intravítrea de RBZ en la MAVC y el ECR en el tratamiento del EMD refractario.

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Llevamos a cabo un estudio prospectivo, intervencionista, no aleatorizado, no enmascarado y exploratorio de los ojos con EMD refractario tratados con RBZ durante un año de seguimiento. Se consideró edema macular refractario si persistía la pérdida de la visión tras la aplicación de 3 tratamientos con láser en intervalos de 4 meses (tratamiento focal o en rejilla de acuerdo al protocolo modificado ETDRS). Se comparó el efecto del tratamiento con RBZ a los 6 y 12 meses con el valor inicial. Se obtuvo para este estudio la aprobación del Comité Ético Institucional y el consentimiento informado del paciente.

2.1. Pacientes

Los pacientes elegidos fueron mayores de 18 años de edad con independencia del sexo, diabetes tipo 1 ó 2 y EMD refractario que afectase al centro de la mácula y no asociado con isquemia o retinopatía proliferativa comprobada por angiografía con fluoresceína (AF). Un espesor foveal de $\geq 250 \mu\text{m}$ (grosor central retiniano medido por tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (HD Cirrus OCT, Zeiss), la MAVC con una puntuación de al menos 24 letras ETDRS (20/320 o mejor).

Criterios de exclusión si cualquiera de los siguientes estuviese presente:

1. Embarazo (prueba de embarazo positiva) o que se sabe que está embarazada; tampoco las mujeres premenopáusicas que no empleen un método anticonceptivo adecuado.
2. Uso previo de anti-VEGF sistémico o intraocular.
3. Terapia concomitante con corticosteroides administrados por vía tóptica ocular, o vía sistémica dentro de los 6 meses del reclutamiento.
4. Historia de accidente cerebral vascular o infarto de miocardio.
5. Hemoglobina A1c (HbA1c) \geq 10%.
6. Nefropatía que requiera diálisis renal.
7. Presión arterial $>150/95$ (sistólica por encima de 150 o diastólica por encima de 95)
8. Cualquier condición que, en opinión del investigador, impidiese la participación en el estudio (por ejemplo, el alcoholismo crónico, abuso de drogas).
9. Evidencia de una alteración en la interfase vitreoretiniana tras exploración ocular o por OCT que puedan estar provocando el edema macular.
10. Un ojo que, en opinión del investigador, no tenga ninguna posibilidad de mejorar la agudeza visual tras la resolución del edema macular (por ejemplo, presencia de fibrosis subretiniana, maculopatía isquémica o atrofia geográfica).
11. Presencia de otra enfermedad ocular que pudiese afectar la agudeza visual o al edema macular durante el curso del estudio (por ejemplo, degeneración macular asociada a la edad, uveítis, Irvine-Gass).
12. Evidencia de neovascularización activa del iris o la retina.
13. Presencia de catarata considerable que pudiese disminuir la visión durante el estudio.
14. Historia de cirugía vítrea en el ojo a estudio.
15. Historia de cirugía de cataratas dentro de los 6 meses de reclutamiento.
16. Inflamación intraocular activa (muy bajo grado o mayor) o una infección en cualquier ojo durante el reclutamiento.
17. Tratamiento concomitante para el glaucoma con terapia derivada de las prostaglandinas o cualquier otro tipo de terapia que pueda producir toxicidad macular.

2.2. Protocolo de tratamiento

Los pacientes recibieron al inicio 3 inyecciones mensuales consecutivas de 0,5 mg de RBZ (0-2 meses), seguido de un tratamiento posterior de acuerdo a los criterios definidos por el protocolo de re-tratamiento entre e

incluyendo los meses 3 y 11. En el mes 3, el protocolo exigía continuar con una inyección mensual si no se alcanzaba una AV estable. El tratamiento se suspendía si aparecía cualquiera de las siguientes condiciones: (1) no mejoría de la MAVC atribuible al tratamiento con inyección intravítrea en las últimas 2 visitas consecutivas, o (2) valor de la MAVC de ≥ 84 objetivado en las últimas 2 visitas consecutivas. Tras la suspensión, se aplicaban inyecciones si había una disminución de la MAVC debido a la progresión del EMD, confirmada por exploración clínica, OCT y AF, según criterio del investigador. Los pacientes eran tratados a intervalos mensuales hasta que se alcanzara de nuevo una AV estable. Se emplearon antibióticos tópicos pre y post-inyección.

2.3. Procedimiento de revisión médica

Al inicio del estudio y en cada visita de seguimiento, se midió la MAVC a 4 metros. En cada visita, se le preguntó al paciente acerca de los efectos adversos y se realizó una exploración clínica que incluía examen con lámpara de hendidura bajo dilatación, fondo de ojo y biomicroscopía posterior y medición de la presión intraocular. Se obtuvieron imágenes de OCT en cada visita tras dilatación de la pupila. Se midió la hemoglobina A1c (HbA1c) al inicio y cada tres meses. Se realizó AF al inicio y cada tres meses durante los 12 meses del estudio.

Se les preguntó a los pacientes en cada visita acerca de los efectos adversos o síntomas relacionados con el tratamiento.

2.4. Criterios de valoración y análisis

Se realizó un estudio exploratorio. La hipótesis del estudio plantea que el tratamiento con RBZ mejora la visión y disminuye el espesor de la retina en ojos con EMD refractario. El primer resultado medido es el cambio en la agudeza visual y el ECR después de 12 meses, en comparación con el valor inicial. Se examinó la variación media de la MAVC y ECR desde el inicio hasta el final del estudio. Se consideró una mejoría en la MAVC si se obtenía una ganancia de 5 letras. Se consideró una mejora en ECR si por lo menos se obtenía una reducción de 50 μ m.

2.5. Método estadístico

El objetivo primario fue la variación de la MAVC y ECR desde el inicio a los 6 meses y al final a los 12 meses. Se realizó un análisis comparativo de la variación al inicio y al final, usando la T-test de Wilcoxon. El análisis descriptivo de las variables media y rango fueron hechas para variables cualitativas. El análisis estadístico se realizó con SPSS 17.0.

3. RESULTADOS

Se incluyeron trece ojos en el análisis. Nuestros pacientes tenían una edad media de 68 años, (rango, 62 a 80), siete hombres y seis mujeres. To-

dos los pacientes eran de tipo 2 y doce de ellos requerían tratamiento con insulina. Todos los pacientes fueron seguidos durante doce meses. Un paciente no completó la exploración desde los nueve a once meses debido a depresión. La severidad de la RD fue leve en un paciente, moderada en nueve pacientes y grave en tres pacientes. La duración del EMD al inicio era de menos de 24 meses en todos los casos. Los patrones morfológicos de EMD respecto a la exploración de la OCT eran quístico en un ojo (número 9), engrosamiento difuso de la retina en 10 ojos y ambos patrones en dos ojos (el número 7,10). Ninguno de los ojos presentó desprendimiento de retina seroso. La media de HbA1c durante el estudio fue inferior al 8% en ocho pacientes y cuatro pacientes tenían un valor de HbA1c \geq 9%. Los resultados se muestran en la tabla I. El número medio de inyecciones fue de 5 (rango de 3 a 10). Un ojo recibió tres inyecciones, cuatro ojos recibieron cuatro inyecciones, cuatro ojos recibieron cinco inyecciones, tres ojos recibieron siete inyecciones y un ojo recibió diez inyecciones. Las características clínicas y los resultados se muestran en la tabla I y en la figura I.

TABLA 1.
Características clínicas y resultados del estudio al inicio, a los seis meses y doce meses de seguimiento

Caso N°	HbA1c inicio	N° RBZ inyecciones	MAVC inicio	MAVC 6 m	MAVC 12 m	ECR inicio	ECR 6 m	ECR 12 m
1	7.2	5	24	34	42	248	237	254
2	6.8	7	25	48	40	498	272	290
3	7.3	5	40	45	45	483	261	251
4	5.5	4	44	44	43	386	314	249
5	9.3	5	23	17	21	176	345	502
6	6.5	7	26	27	35	557	588	498
7	7.5	10	29	30	20	558	402	613
8	9.8	5	35	24	25	264	270	384
9	9.0	4	24	35	30	300	214	207
10	7.6	7	33	45	44	300	372	380
11	7.3	4	42	42	43	300	242	239
12	9.4	4	24	31	30	384	301	364
13	9.3	3	25	23	25	384	345	460

HbA1c: Hemoglobina A1C, RBZ: ranibizumab, MAVC: mejor agudeza visual corregida, ECR: espesor central de la retina.

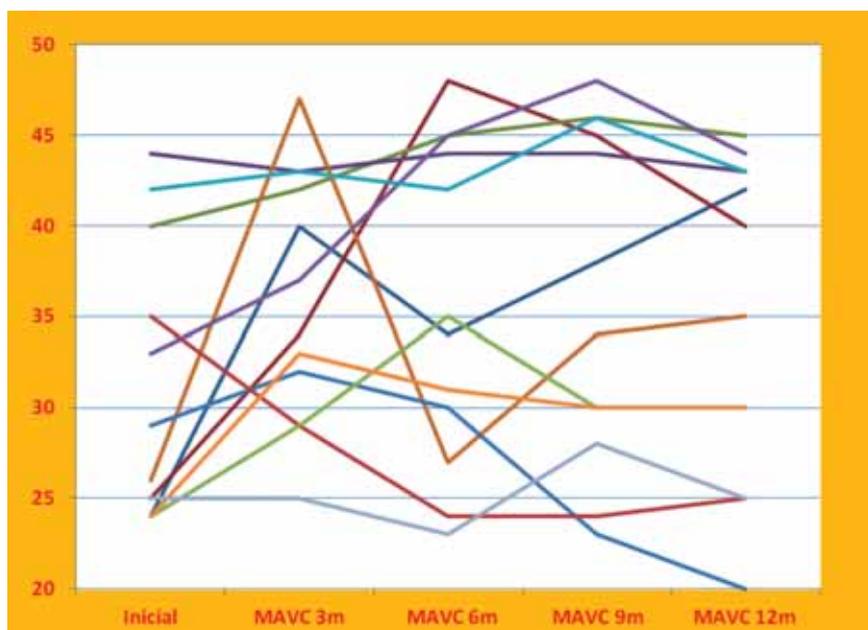


Figura 1. MAVC de los pacientes durante el seguimiento.

La media de la MAVC al inicio del estudio, a los seis meses y doce meses fue de 30, 35 y 33 letras ETDRS, respectivamente. La media de MAVC no difirió estadísticamente desde el inicio, ($p = 0,154$) y ($p = 0,157$), respectivamente. Al final del estudio 6 ojos aumentaron la visión de ≥ 5 letras de ETDRS (rango de 5 a 18), 2 ojos disminuyeron la visión ≥ 5 letras (rango de -9 a -10 letras) y 5 ojos se mantuvieron estables (-4 a +4 letras). A los seis meses y doce meses de seguimiento, la media de las mediciones del ECR se redujo de $372 \pm 122 \mu\text{m}$ a 308 ± 102 micras y 361 ± 127 micras, respectivamente. Estos valores representan una reducción del 18,8% y 2,9% a los seis y doce meses respectivamente. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,093$) y ($p = 0,650$). Al final del estudio, las mediciones de la ECR se redujeron más de $50\mu\text{m}$ en 6 ojos.

La AF no mostró isquemia periférica durante el seguimiento. Un paciente que había recibido siete inyecciones desarrolló una isquemia foveal en dos cuadrantes en el noveno mes (paciente número dos).

No se objetivó ningún efecto adverso sistémico, tales como los eventos tromboembólicos. Un paciente presentó una parálisis incompleta del tercer par craneal con TC cerebral normal. Se recuperó tres meses más tarde y se diagnosticó de enfermedad microvascular asociada con la diabetes.

4. DISCUSIÓN

El presente estudio incluyó a pacientes con EMD que amenazaba la visión y que eran difíciles de manejar mediante fotocoagulación con láser. To-

dos ellos tenían edema macular persistente después de múltiples sesiones con láser. De los 13 ojos evaluados, 12 habían recibido previamente al menos tres sesiones de láser. El ojo restante presentaba fugas por microaneurismas en la zona avascular foveal, por lo que la fotocoagulación con láser no era segura para la visión central. Debido a los estrictos criterios de exclusión del estudio, sólo hemos sido capaces de reclutar a 13 pacientes. Por lo tanto, la principal limitación del presente estudio es el tamaño de la muestra. Sin embargo, el tipo de diabetes y la severidad de la RD fueron similares y ninguno de los pacientes tenía EMD crónico. No hay grupo de control. Se puede argumentar que los ojos reclutados sirven como sus propios controles.

Hay una gran variabilidad en la respuesta al tratamiento con RBZ. La MAVC mejoró ≥ 15 letras ETDRS en dos ojos y ≥ 5 letras en 6 ojos. La MAVC disminuyó 9 y 10 letras ETDRS en otros dos ojos. Los pacientes con buen control glucémico durante el estudio (media de HbA1c $< 8\%$) mostraron una mayor mejora en la MAVC (15 y 18 letras ETDRS). Un paciente con un control irregular o media de HbA1c mayor (9,8%) presentó una pérdida de 10 letras ETDRS. Hay también, probablemente, ojos que no respondieron al tratamiento con anti-VEGF.

No se puede comparar este estudio con estudios recientes que han evaluado el RBZ para el EMD. El estudio RESOLVE, el estudio READ-2, el estudio RESTORE y estudio DRCRN no incluyeron a pacientes con EMD refractario. A pesar de las diferencias metodológicas, encontramos una menor proporción de ojos con una mejoría ≥ 10 letras (23,07%) y una mayor proporción de empeoramiento de ≥ 10 letras (7,69%), respecto a las descritas en el estudio RESTORE (43,2% y 4,2% respectivamente), (Mitchell, 2011) o en el estudio DRCRN al año (47,0% y 4,0% respectivamente), (DRCRN, 2010).

El implante intravítreo de acetónido de fluocinolona ha demostrado que mejora ≥ 3 líneas de AV y reduce el ECR de los ojos con EMD en uno y dos años. A los 3 años después de la implantación, estas mejorías no son significativas (Pearson *et al.*, 2011). De acuerdo con un reciente análisis del estudio FAME, de los pacientes con diagnóstico de EMD de tres o más años que fueron tratados con ILUVIEN, el 31,8% ($p = 0,010$) en el ensayo A y el 36,4% ($p = 0,004$) en el ensayo B, experimentaron una mejora de la MAVC de 15 letras o más del inicio a los 36 meses. De los pacientes en el subgrupo que recibió el tratamiento de control, el 13,6% en ensayo A y el 13,2% en el ensayo B, experimentaron una mejora de la MAVC de 15 letras o más del inicio a los 36 meses. De acuerdo con la población total de pacientes, aproximadamente el 75% de los pacientes que fueron tratados con ILUVIEN recibieron sólo un implante de ILUVIEN a lo largo del estudio de 36 meses. No se encontró significación estadística en la mejora de la MAVC en el subgrupo de pacientes con menos de tres años de duración del EMD (Antoszyk A, 2011). Estudios previos han demostrado que IVTA mejoró 2,4 líneas de Snellen a los tres meses de seguimiento en aquellos ojos que no habían respondido a varias sesiones con láser. Esta mejoría se redujo en la exploración de los seis meses (Martidis *et al.*, 2002) y también a dos años de seguimiento.

IVTA se ha asociado con cataratas y aumento de presión intraocular en el 61% y 64% respectivamente (Gilles *et al.*, 2011). El estudio DRCRN ha confirmado que IVTA combinado con láser no resultó ser superior en los resultados de AV en comparación con la simulación más láser precoz a los dos años de seguimiento (DRCRN, 2011).

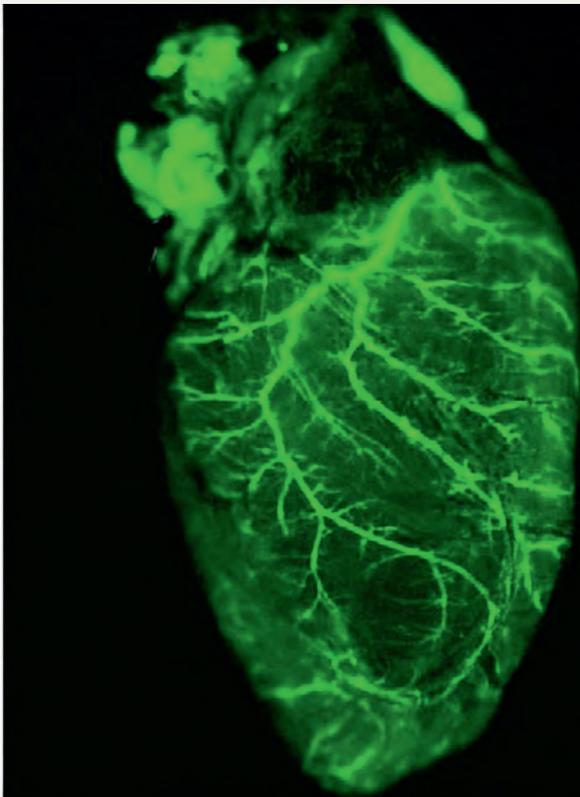
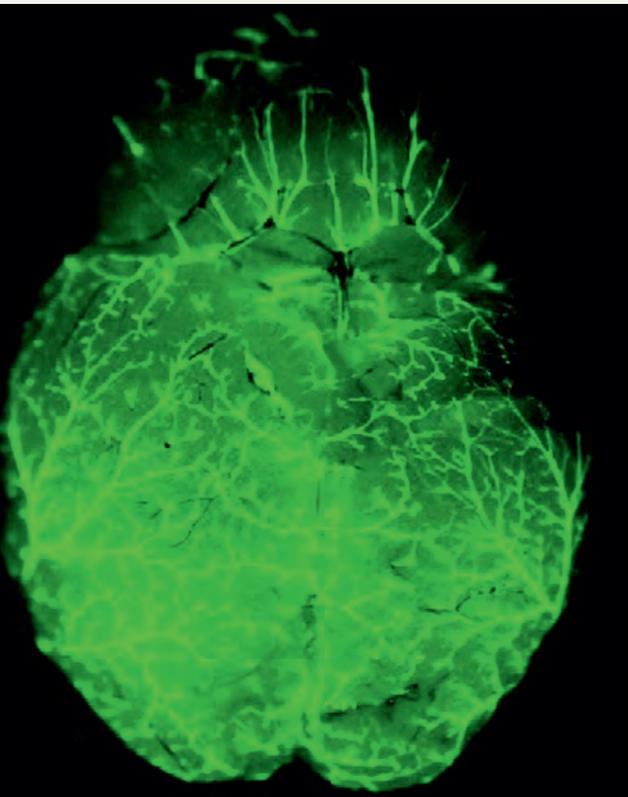
En resumen, el tratamiento de RBZ demuestra una menor eficacia en la mejora de la MAVC y ECR en ojos con EMD refractario que lo esperado. Este subgrupo distinto de EMD que no responde a la fotocoagulación con láser podría no beneficiarse tanto como se ha demostrado en los ensayos, si bien este subgrupo de pacientes no estaba incluido en ellos. Se necesitan estudios más amplios para este tipo de pacientes.

Divulgación de información financiera: Ninguno de los investigadores tenían un interés financiero en el producto.

BIBLIOGRAFÍA

- Antoszyk, A., for the fame study group. (2011). Efficacy and safety of Iluvien (fluocinolone acetonide [FAC] intravitreal insert) for the treatment of diabetic macular edema. Paper presented at: Association for Research in Vision and Ophthalmology Annual Meeting; May 3, Fort Lauderdale, FL. Abstract #6645.
- Diabetic retinopathy clinical research network, Elman, M. J., Aiello, L. P., Beck, R. W. (2010). Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 117(6): 1064-1077.
- Diabetic retinopathy clinical research network. (2011). Expanded 2-year Follow-up of Ranibizumab Plus Prompt or Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*; 118(4): 609-614.
- Díaz-Llopis, M., Udaondo, P., Arévalo, F., Salom, D., García-Delpech, S., Quijada, A., Romero, F. J. (2009) Intravitreal plasmin without associated vitrectomy as a treatment for refractory diabetic macular edema. *J Ocul Pharmacol Ther.* 25(4): 379-84.
- Early treatment diabetic retinopathy study research group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. (1987). Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 2. *Ophthalmology* 94(7): 761-74.
- Early treatment diabetic retinopathy study research group. (1991). Effects of aspirin treatment on diabetic retinopathy. ETDRS report number 8. *Ophthalmology* 98(5): 757-65.
- Ferris, F. L. 3rd, Patz, A. (1984). Macular edema. A complication of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol.* 28 Suppl: 452-61.

- Figueroa, M. S., Contreras, I., Noval, S. (2008). Surgical and anatomical outcomes of pars plana vitrectomy for diffuse nontractional diabetic macular edema. *Retina* 28(3): 420-6.
- Gillies, M. C., McAllister, I. L., Zhu, M., Wong, W., Louis, D., Arnold, J. J., Wong, T. Y. (2011) Intravitreal triamcinolone prior to laser treatment of diabetic macular edema: 24-month results of a randomized controlled trial. *Ophthalmology*. 118(5): 866-72.
- Kumagai, K., Furukawa, M., Ogino, N., Larson, E., Iwaki, M., Tachi, N. (2009). Long-term follow-up of vitrectomy for diffuse nontractional diabetic macular edema. *Retina*;29(4): 464-72.
- Martidis, A., Duker, J. S., Greenberg, P. B., Rogers, A. H., Puliafito, C. A., Reichel, E., Bauman, C. (2002). Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 109(5): 920-7.
- Massin, P., Bandello, F., Garweg, J. G., Hansen, L. L., Harding, S. P., Larsen, M., Mitchell, P., Sharp, D., Wolf-Schnurrbusch, U. E., Gekkieva, M., Weichselberger, A., Wolf, S. (2010) Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 33(11): 2399-405.
- Mitchell, P., Bandello, F., Schmidt-Erfurth, U., Lang, G. E., Massin, P., Schlingemann, R. O., Sutter, F., Simader, C., Burian, G., Gerstner, O., Weichselberger, A. Restore study group. (2011). The restore study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 118(4): 615-25.
- Nguyen, Q. D., Shah, S. M., Khwaja, A. A., Channa, R., Hatem, E., Do, D. V., Boyer, D., Heier, J. S., Abraham, P., Thach, A. B., Lit, E. S., Foster, B. S., Kruger, E., Dugel, P., Chang, T., Das, A., Ciulla, T. A., Pollack, J. S., Lim, J. I., Elliott, D., Campochiaro, P. A. Read-2 study. (2010). Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (Read-2) study. Group. *Ophthalmology* 117(11): 2146-51.
- Sultan, M. B., Zhou, D., Loftus, J., Dombi, T., Ice, K. S. Macugen 1013 study group. (2011). A phase 2/3, multicenter, randomized, double-masked, 2-year trial of pegaptanib sodium for the treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmology* 118(6): 1107-18.
- Pearson, P. A., Comstock, T. L., Ip, M., Callanan, D., Morse, L. S., Ashton, P., Levy, B., Mann, E. S., Elliott, D. (2011). Fluocinolone acetonide intravitreal implant for diabetic macular edema: a 3-year multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Ophthalmology* 118(8): 1580-7.



ZUBÍA

24



Gobierno de La Rioja
www.larioja.org



**Instituto
de Estudios
Riojanos**