

# Características basales de los pacientes tratados con Ranibizumab intravítreo, por edema macular diabético en ensayos clínicos y práctica clínica habitual

## *Baseline characteristics of patients with diabetic macular edema treated with Ranibizumab in clinical trials and real world practice*

ALBERTO PESTANO MM, DÍAZ RODRÍGUEZ R, ALONSO PLASENCIA M, ABREU GONZÁLEZ, R

### RESUMEN

**Objetivo:** Nuestro objetivo es estudiar y comparar las características basales de los pacientes que iniciaban tratamiento con Ranibizumab por EMD en nuestra práctica clínica con ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y otras publicaciones de práctica clínica.

**Material y Métodos:** Estudio retrospectivo durante el año 2016. Recogimos las características basales de todos los pacientes naive (sin tratamiento previo para esta patología) que iniciaban tratamiento con Ranibizumab por EMD en nuestro centro. Y comparamos nuestros resultados con los siguientes ECA: Protocolo I y T de la DRCR, RISE & RIDE, RESTORE; y con estudios de práctica clínica habitual: LUMINOUS y OCEAN.

**Resultados:** Recogimos 53 pacientes: 29 mujeres (55%). La edad media fue 64,5+/-13 años (51,5, 77,5). La edad de nuestros pacientes fue mayor respecto a los ECA, y menor respecto al LUMINOUS. La severidad de la retinopatía diabética fue similar a los ECA. La AV inicial y el grosor central por tomografía de coherencia óptica (CST) fueron comparables a los estudios de práctica clínica habitual.

**Conclusiones:** Las características basales de los pacientes que inician tratamiento con Ranibizumab por EMD en nuestra práctica clínica habitual es similar a la de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos aleatorizados y a otros estudios de práctica clínica.

**Palabras Clave:** Edema macular diabético (EMD), características basales, práctica clínica habitual, Ensayos clínicos aleatorizados.

---

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria. Tenerife.

Correspondencia

María Magdalena Alberto Pestano

Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Ntra. Sra. de La Candelaria. Carretera Del Rosario, 145  
38009 Santa Cruz De Tenerife

España

maria\_ap22@hotmail.com

## SUMMARY

**Objective:** Our purpose is to study and compare the baseline characteristics of patients who started treatment with Ranibizumab for EMD in our clinical practice with RCT and other clinical practice publications.

**Material and Methods:** Retrospective study during 2016. We collected the baseline characteristics of all naive patients (those ones who have never had a specific treatment before) who started treatment with Ranibizumab for EMD in our center. And we compare our results with the following RCTs: Protocol I and T of the DRRCR, RISE & RIDE, RESTORE; and with studies of usual clinical practice: LUMINOUS and OCEAN.

**Results:** We collected 53 patients: 29 women (55%). The average age was 64.5±13 years (51.5, 77.5). The age of our patients was higher compared to the RCTs, and lower compared to the LUMINOUS. The severity of diabetic retinopathy was similar to the RCTs. The initial VA and the CST were comparable to the usual clinical practice studies.

**Conclusions:** The baseline characteristics of patients starting treatment with Ranibizumab for EMD in our usual clinical practice is similar to that of patients included in randomized clinical trials and other clinical practice studies

**Key words:** faltan.

## INTRODUCCIÓN

Actualmente 200 millones de personas padecen Diabetes en el mundo (1). En España se estima una incidencia de edema macular diabético (EMD) de 14,82% de los pacientes que presentan retinopatía diabética (2). Esto justifica que la retinopatía diabética es una de las principales causas de ceguera en los países desarrollados y requiere de un hábil manejo terapéutico (3).

Para el manejo terapéutico es imprescindible conocer las características basales de los pacientes de nuestra práctica clínica habitual y contrastar con los ensayos clínicos aleatorizados (ECA). Criterios de exclusión estrictos o incluso sesgos por parte del investigador en los ECA pueden recoger una muestra que no represente la situación real de nuestras consultas (4).

El objetivo de nuestro trabajo fue estudiar y comparar las características basales de los pacientes naive que iniciaban tratamiento con Ranibizumab intravítreo por EMD en nuestro centro, respecto a otros ECA y otras publicaciones de práctica clínica habitual.

Universitario Nuestra Señora de Candelaria. A través de la historia clínica electrónica del Servicio Canario de Salud y la historia informatizada de oftalmología de nuestro hospital incluimos todos los pacientes naive que iniciaban tratamiento con Ranibizumab intravítreo por EMD.

Recogimos las siguientes características basales. Epidemiológicas y metabólicas: edad, sexo, hipertensión arterial (HTA), dislipemia, tipo de diabetes mellitus, y hemoglobina glicosilada. Funcionales y anatómicas: agudeza visual (AV), y espesor macular central (CST).

Comparamos nuestros resultados con ECA y con estudios observaciones de práctica clínica habitual. Los ECA incluidos fueron: doble ciego y multicéntricos. Y tanto los ECA como los estudios observaciones debían incluir pacientes naive que iniciaran tratamiento con Ranibizumab por EMD. Los ECA seleccionados fueron: Protocolo I (11) y T (14) de la DRRCR, RISE & RIDE (12), y el RESTORE (13). Y los estudios observacionales incluidos fueron: el LUMINOUS (10), y el OCEAN (4).

## MATERIAL Y MÉTODOS

Realizamos un estudio retrospectivo desde enero a diciembre 2016 en el Hospital

## RESULTADOS

Recogimos 53 pacientes naive que comenzaban tratamiento con Ranibizumab por

EMD en nuestro centro. La muestra se conformaba por 29 mujeres (55%) y 24 hombres (45%). La edad media fue 64,5+/-13 años (51,5, 77,5). Las características basales de nuestra muestra se representan en la tabla 1.

**Tabla 1: Características basales de los pacientes del estudio HUNSC**

| N                         | 53             |
|---------------------------|----------------|
| <b>Sexo</b>               |                |
| Hombres                   | 24 (45%)       |
| Mujeres                   | 29 (55%)       |
| Edad                      | 64,5 ± 13 años |
| HTA (%)                   | 40 (75%)       |
| Dislipemia                | 42 (80%)       |
| <b>Diabetes Mellitus:</b> |                |
| Tipo 1                    | 3 (5%)         |
| Tipo 2                    | 50 (95%)       |
| HbA1c                     | 8,0 ± 1,84     |
| AV inicial                | 62.3 letras    |
| CST                       | 387 micras     |

### Nuestra práctica clínica habitual vs ECA

La edad media de nuestros pacientes fue superior a la de los pacientes de los ECA (fig. 1). Respecto a las características metabólicas; el tipo de DM más frecuente fue el tipo 2 al igual que en los ECA, sin objetivar en nuestra muestra casos de tipo indeterminado. La media de hemoglobina glicosilada (HbA1c) 8,0% en nuestro estudio fue similar al resto de ECA comparados (Protocolo I (11) y T (14) de la DRCR 7,3% y 7,8% respectivamente), y los pacientes incluidos presentaban retinopatía diabética no proliferativa de forma más frecuente, siendo la severidad de la retinopatía diabética semejante a los ECA (fig. 2). La media de agudeza visual inicial de nuestro estudio según la escala ETDRS fue superior al ensayo RISE & RIDE (12), y se hallaba por debajo del RESTORE (13). Los estudios de la DRCR proporcionaron medianas de AV con la que no nos comparamos. En la tabla 2 se recogen las características basales de nuestro estudio versus los ECA.

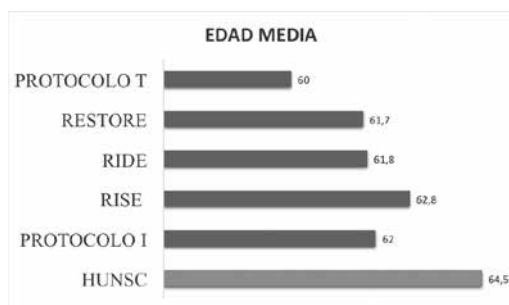


Fig. 1: Edad media de los pacientes de los ensayos clínicos aleatorizados versus HUNSC.

### Nuestra práctica clínica habitual vs otros estudios de práctica clínica

La edad media de nuestros pacientes, 64.5 años, y la del estudio OCEAN (4), 64 años, fue ligeramente menor respecto al estudio LUMINOUS (10), 67,6 años (fig. 3).

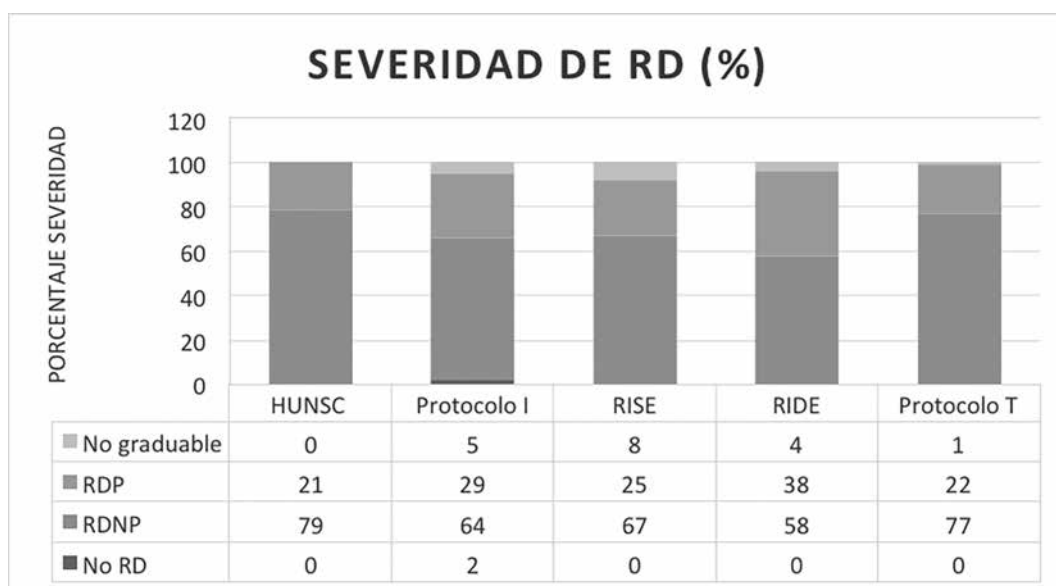


Fig. 2: Distribución de pacientes según severidad de retinopatía diabética. ECA versus HUNSC.

**Tabla 2: Características basales de los pacientes de los ensayos clínicos aleatorizados y del HUNSC**

| Ensayo               | Rama                             | N   | Edad (años) | H (%)     | M (%)     | DM 1      | DM 2       | HbA1c (%)      | AV inicial (letras ETDRS) | CST (micras) |
|----------------------|----------------------------------|-----|-------------|-----------|-----------|-----------|------------|----------------|---------------------------|--------------|
| HUNSC                | Ranibizumab 0.5 mg               | 53  | 64.58 ± 13  | 24 (53)   | 29 (55)   | 3 (5)     | 50 (95)    | 8.02 ± 1.8     | 62.3 ± 16.4               | 387          |
| Protocolo I DRRCR 11 | Ranibizumab + láser precoz       | 187 | 62 (56,70)  | 102 (65)  | 85 (45)   | 11 (6)    | 172 (92)   | 7.3 (6.6, 8.3) | 66 (55,72)                | 395          |
| RISE12               | Ranibizumab 0.5 mg               | 127 | 62.8 ± 10   | 65 (52)   | 62 (48)   | -         | -          | 7.7 ± 1.4      | 56.9 ± 11.6               | 463          |
| RIDE12               | Ranibizumab 0.5 mg               | 127 | 61.8 ± 10   | 65 (52)   | 62 (48)   | -         | -          | 7.6 ± 1.5      | 56.9 ± 11.8               | 463          |
| RESTORE (13)         | Ranibizumab 0.5 + láser simulado | 116 | 61.7 ± 9.2  | 73 (62,9) | 43 (37,1) | 13 (11,2) | 103 (88,8) | -              | 64.8 ± 10.1               | 426          |
|                      | Ranibizumab 0.5 + láser          | 118 | 63.8 ± 8.3  | 70 (59,3) | 48 (40,7) | 15 (12,7) | 102 (86,4) | -              | 63.4 ± 9.9                | 416          |
| Protocolo T DRRCR14  | Ranibizumab 0.3                  | 218 | 60 ± 11     | 124 (67)  | 94 (43)   | 16 (7)    | 196 (90)   | 7.8 (6.9, 9.2) | 68 (58,73)                | 390          |

H: hombre; M: mujer.

Respecto a las características metabólicas; la Diabetes Mellitus tipo 2 fue más frecuente respecto al tipo 1, al compararnos con el estudio OCEAN (4). No disponemos de los datos correspondientes del estudio LUMINOUS (10). La hemoglobina glicosilada fue similar.

LA AV inicial fue muy similar al estudio OCEAN (4) y mayor (+5 letras) frente al estudio LUMINOUS (10).

En la tabla 3 se recogen las características basales de nuestro estudio versus otros de práctica clínica.

## DISCUSIÓN

Las características basales de los pacientes que inician tratamiento con Ranibizumab por EMD en nuestra práctica clínica habitual es similar a la de los pacientes incluidos en los ensayos clínicos aleatorizados y a otros estudios de práctica clínica. Aunque es importante matizar algunos aspectos que analizaremos a continuación.

La edad media de los pacientes de los ECA es ligeramente menor a los estudios de práctica clínica habitual expuestos, incluido el nuestro. Reflejo de los estrictos criterios de

inclusión de los ECA. A pesar de estas diferencias los ECA presentan una media de edad en rango para la indicación de Ranibizumab (Lucentis 10mg/ml, Novartis farmacéutica) por EMD publicado en los estudios de práctica clínica (5).

En nuestro estudio recogimos un porcentaje mayor de mujeres respecto hombres con

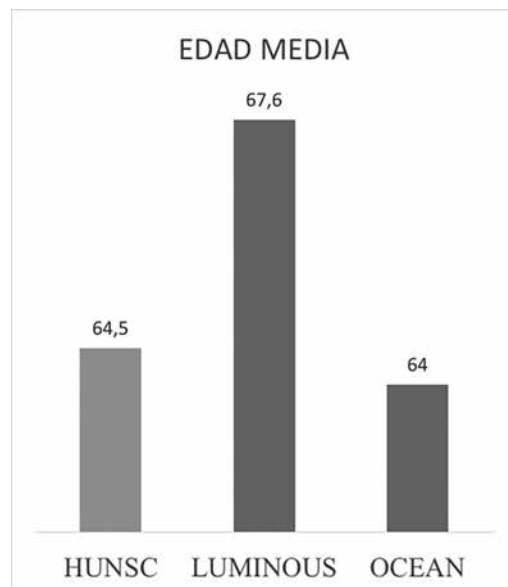


Fig. 3: Edad media de los pacientes de los estudios de práctica clínica versus HUNSC.

**Tabla 3: Características basales de los pacientes de los estudios de práctica clínica y del HUNSC**

| Práctica clínica | N    | Edad (años) | Hombres (%) | Mujeres (%) | DM 1      | DM2        | HbA1c (%) | AV inicial (letras, ETDRS) | CST (micras) |
|------------------|------|-------------|-------------|-------------|-----------|------------|-----------|----------------------------|--------------|
| HUNSC            | 53   | 64.5 ± 13   | 24 (45)     | 29 (55)     | 3 (5)     | 50 (95)    | 8 ± 1.8   | 62.3 ± 16.4                | 387          |
| LUMINOUS10       | 4427 | 64 ± 11.5   | 2532 (57)   | 1895 (43.4) | -         | -          | 7.1 ± 2   | 57 ± 19.9                  | 398          |
| OCEAN4           | 1211 | 67.6 ± 10   | 698 (57.6)  | 507 (41.9)  | 116 (9,6) | 936 (77.3) | 7.5 ± 1.3 | 60.6 ± 15.5                | -            |

EMD, aunque en trabajos epidemiológicos recientes en España se estima una frecuencia mayor del género masculino en la diabetes tipo 1 y 2 (2). Otros estudios europeos corroboran una incidencia de DM más frecuente en hombres, aunque obtienen una incidencia de retinopatía diabética similar para ambos géneros (6,7).

En los tipos de DM y el nivel de HbA1c no hallamos diferencias relevantes con los ECA. Apreciamos en el estudio OCEAN (4) un porcentaje menor de DM tipo 2 respecto a nuestro trabajo, y al resto de estudios comparados. Pudiendo estar en relación con el alto porcentaje que hallaron de diabetes de tipo indeterminado. Aunque estudios previos demostraron que el tipo de diabetes parece no impactar en el resultado terapéutico del EMD (8).

La severidad de la retinopatía diabética de nuestros pacientes es semejante a los pacientes incluidos en los ECA mencionados, con un porcentaje mayor de retinopatía diabética no proliferativa (RDNP). Un análisis posterior de VISTA & VIVID (15) estudió qué factor ejerce mayor influencia en la mejoría en la escala de severidad de retinopatía diabética en pacientes tratados con antiVEGF por EMD. Y se ha demostrado estar más influenciada por la severidad de la retinopatía diabética basal, que factores como: el índice de masa corporal (IMC), niveles de HbA1c, AV inicial y/o CST (9). Destacando la importancia de conocer la severidad de la retinopatía diabética de nuestra población.

Respecto a la AV inicial y CST nuestros valores fueron muy similares a los estudios de práctica clínica. Nuestra AV inicial fue superior al RISE & RIDE (12), y menor respecto al RESTORE (13). Sería interesante conocer la media del tiempo desde el diagnóstico de EMD y el inicio de tratamiento, dada la posible relación de dicho valor con la AV inicial.

Recoger el IMC de nuestros pacientes puede ayudarnos a describir mejor el perfil metabólico y la resistencia insulínica. Sin embargo, solo el RISE & RIDE (12) aporta dicho parámetro con el que podamos compararnos.

Estudios de práctica clínica real pueden aportar información de las características basales de la población que aporten ventajas en el manejo y la toma de decisiones que optimicen los resultados terapéuticos con Ranibizumab (10).

Sólo mediante la evaluación de las características basales de nuestros pacientes, y de nuestros resultados en salud, podemos compararnos con los ensayos clínicos y saber si nuestras estrategias de cribado y captación de la patología son efectivas; y si con las pautas de tratamiento utilizadas, en práctica clínica real, podremos obtener los resultados esperados.

## BIBLIOGRAFÍA

1. International Diabetes Federation. IDF diabetes Atlas. 6th edn Brussels, Belgium, 2013.
2. Romero-Aroca P, Navarro-Gil R, Valls-Mateu A, et al. Differences in incidence of diabetic retinopathy between type 1 and 2 diabetes mellitus: a nine-year follow-up study. *Br. J. Ophthalmol* 2017; 101(10):1346-1351.
3. Yau JW, Rogers SL, Kawasaki R, et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care*. 2012; 35 (3): 556-564.
4. Ziemssen F, Feltgen N, Holz F, et al. Demographics of patients receiving Intravitreal anti-VEGF treatment in real-world practice: health-care research data versus randomized controlled trials. *BMC Ophthalmology*. 2017; 17:7.
5. Francesco Bandello on behalf of the LUMINOUS study group. Interim baseline analysis of over 4000 patients with diabetic macular edema enrolled in the real world LUMINOUS study. The 15th ESASO Retina Academy Conference, October 22-24, 2015, Barcelona, Spain.
6. Raum P, Lamparter J, Ponto KA, et al. Prevalence and cardiovascular associations of diabetic retinopathy and maculopathy: results from the Gutenberg health study. *PLoS ONE*. 2015;10(6): e0127188.
7. Hammes HP, Welp R, Kempe HP, et al. Risk factors for retinopathy and DME in type 2 diabetes-results from the German/ Austrian DPV database. *PLoS ONE*. 2015;10(7): e0132492.
8. Bansal AS, Khurana RN, Wieland MR, et al. Influence of glycosylated hemoglobin on the efficacy of Ranibizumab for diabetic macular edema: a post Hoc analysis of the RIDE/RISE trials. *Ophthalmology*. 2015;122(8):1573-9.
9. Dilsher S, Keith B, Namrata S, et al. Baseline Factors Affecting Changes in Diabetic Retinopathy Severity Scale Score After Intravitreal Aflibercept or Laser for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2018 Jan;125(1):51-56.
10. LUMINOUS study investigators. One-year outcomes in Ranibizumab-treated diabetic macular edema patients with low baseline visual acuity form real world LUMINOUS study. 16th

- ESASO Retina Academy, 23-25 June, 2016, Lisboa, Portugal.
11. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al. Randomized trial evaluating Ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010; 117(6):1064-77. e1035.
  12. Paul Mitchell, Pascale Massin, Susan Bressler. Three-year patient reported visual function outcomes in diabetic macular edema managed with Ranibizumab: The RESTORE extension study. *Current Medical Research and Opinion*.
  13. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al.: Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2013; 120(10):2013–22. 10.1016/j.ophtha.2013.02.034
  14. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, Bevacizumab, or Ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015;372(13): 1193-203.
  15. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014; 121(11):2247-54.