

# Estudio microperimétrico en pacientes naïve con edema macular diabético tras primera dosis anti-VEGF. Estudio prospectivo

## *Microperimetry study in naïve patients with diabetic macular edema after first anti-VEGF dosis. Prospective study*

ALBERTO PESTANO MM<sup>1</sup>, ABREU GONZÁLEZ R<sup>2</sup>, ALONSO PLASENCIA M<sup>2</sup>,  
GIL HERNÁNDEZ MA<sup>2</sup>

### RESUMEN

**Propósito:** Estudiar los cambios morfológicos y funcionales a corto plazo tras el tratamiento anti-VEGF en pacientes naïve con edema macular diabético (EMD).

**Método:** Estudio prospectivo. Se incluyó de forma consecutiva pacientes naïve con EMD que comenzaron el tratamiento con Ranibizumab o Aflibercept en nuestro centro. Se evaluó en todos los pacientes la mejor agudeza visual corregida (MAVC), se realizó una microperimetría con estrategia 4-2, con un protocolo fast de los 13 puntos centrales y una angio-OCT utilizando MP-3/RS-3000 avance (Nidek, Gamagori, Japón) antes y 1 semana después del tratamiento intravítreo.

**Resultados:** Recogimos un total de 17 ojos de 15 pacientes. En la muestra, el 64,7% y el 35,3% presentaban retinopatía diabética no proliferativa y proliferativa, respectivamente. Se dividieron en dos grupos: 7 pacientes tratados con inyecciones intravítreas de aflibercept y 10 pacientes con ranibizumab. Antes y después del tratamiento, los resultados fueron: MAVC media pre y post-tratamiento:  $0,54 \pm 0,25$  y  $0,54 \pm 0,29$  ( $p = 0,45$ ); espesor macular central (CST) medio pre y post-tratamiento:  $399 \pm 109$  micras y  $334 \pm 69$  micras ( $p = 0,02$ ); Sensibilidad retiniana media (SR) pre y post-tratamiento:  $21,3 \pm 7,4$  y  $23,6 \pm 5,1$  ( $p = 0,05$ ).

**Conclusión:** En la primera semana de tratamiento anti-VEGF en pacientes sin tratamiento previo con EMD, se observan cambios funcionales significativos de acuerdo con los resultados de nuestro estudio.

**Palabras clave:** Edema macular diabético, microperimetría, anti-VEGF.

<sup>1</sup> Licenciado en Medicina. Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Tenerife.

<sup>2</sup> Doctor en Medicina. Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Tenerife.

Correspondencia:

María Alberto Pestano

Servicio Oftalmología. Hospital Universitario Ntra. Sra. de La Candelaria.

C/ Carretera Del Rosario, 145. 38009-Santa Cruz De Tenerife. España.

magdapestano@gmail.com

## SUMMARY

**Purpose:** To study morphological and functional changes after anti-VEGF treatment in patients with diabetic macular edema (DME).

**Methods:** This prospective study included consecutive naïve patients with DME that started treatment with Ranibizumab or Aflibercept in our center. All patients underwent best corrected visual acuity (BCVA) measurement, microperimetry with strategy 4-2 through fast-testing 13 central points, and OCT-A by using MP-3/RS-3000 advance (Nidek, Gamagori, Japan) before and 1 week after intravitreal treatment.

**Results:** We collected data from a total of 17 eyes from 15 patients. In the sample, 64,7% and 35,3% presented non-proliferative and proliferative diabetic retinopathy respectively. The distribution of intravitreal injections was: 10 patients with ranibizumab and 7 patients with aflibercept. Before and after treatment the results were: mean BCVA pre- and post-treatment:  $0.54 \pm 0.25$  and  $0.54 \pm 0.29$  ( $p = 0.45$ ); mean central retinal thickness (CRT) pre- and post-treatment:  $399 \pm 109 \mu\text{m}$  and  $334 \pm 69 \mu\text{m}$  ( $p = 0.02$ ); mean retinal sensitivity (RS) pre- and post-treatment  $21,3 \pm 7,4$  and  $23,6 \pm 5,1$  ( $p = 0.05$ ).

**Conclusions:** In the first week of anti-VEGF treatment in naïve patients with EMD, significant functional changes are observed according to the results of our study.

**Key words:** Diabetic macular edema, microperimetry, anti-VEGF.

## INTRODUCCIÓN

El edema macular diabético (EMD) es la principal causa de pérdida de visión en los pacientes diabéticos (1). Se presenta en 1 de cada 15 pacientes con diabetes, alcanzando un total de 20 millones de casos en todo el mundo (2).

La microperimetría es una técnica que combina una imagen funduscópica ocular con una perimetría automatizada, permitiendo obtener una correlación anatómica y funcional (3). Mide la sensibilidad retiniana (SR) detectando el umbral de intensidad luminosa que el paciente es capaz de detectar en cada punto de la retina, sin depender de la fijación, gracias a un sistema de seguimiento ocular infrarrojo (4,5).

Aunque se ha demostrado una reducción en la sensibilidad retiniana mediante microperimetría en pacientes con edema macular diabético, no se han estudiado los cambios en la sensibilidad retiniana al iniciar el tratamiento anti VEGF en el EMD. Nuestro objetivo es estudiar los cambios morfológicos y funcionales tras la primera dosis de anti-VEGF en pacientes naïve con EMD.

## MATERIAL Y MÉTODO

Realizamos un estudio prospectivo que incluyó todos los pacientes de forma conse-

cutiva que iniciaron tratamiento anti-VEGF (Ranibizumab o Aflibercept) por EMD, entre julio y agosto de 2018, en nuestro centro.

Los criterios de inclusión fueron pacientes con EMD, con un equivalente esférico menor de 5 dioptrías, sin opacidad de medios u otras patologías que pudieran interferir de forma significativa en la SR. Se excluyeron aquellos pacientes que habían recibido tratamiento previo para el EMD, ya fuera láser, inyección de anti-VEGF o implante de esteroide intravítreo.

Las variables recogidas fueron: la mejor agudeza visual corregida (MAVC), factores de riesgo cardiovascular (HTA, Dislipemia), el grado de retinopatía diabética (RD), la hemoglobina glicosilada (HbA1c) más reciente al estudio y el equivalente esférico de todos los pacientes. Se realizó una OCT macular y una microperimetría a todos los pacientes antes de su primera inyección de anti VEGF, y se repitieron los mismos exámenes una semana después (figs. 2a-b).

La OCT fue capturada mediante Nidek RS-3000 Advance (Nidek, Gamagori, Japón). La microperimetría se realizó mediante el MP-3 (Nidek, Gamgori, Japón). Diseñamos un protocolo de estudio de 13 puntos incluidos en un cuadrado de 4,5 x 4-5 mm centrado en fóvea. Utilizamos el círculo rojo de 1º central como punto de fijación, el tamaño del es-

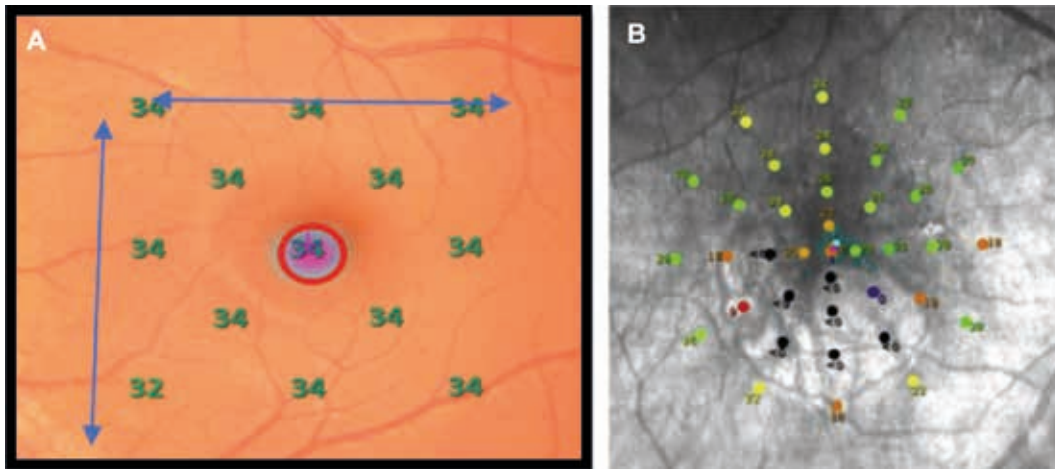


Fig. 1: a y b. Diseño del protocolo de estudio. 13 puntos estudiados en un cuadrado de 4,5 x 4,5 mm centrado en fovea.

tímulo fue equivalente a un spot Goldman III, el rango fue de 34 dB, con una estrategia 4-2 (fast) (fig. 1). Los análisis estadísticos fueron realizados mediante el programa SPSS, versión 22.0 (IBM, Chicago, USA).

racterísticas demográficas y clínicas de los pacientes se muestran en la tabla 1. La media del espesor macular central (EMC) basal y a la semana de tratamiento fue:  $399 \pm 109$

## RESULTADOS

Se incluyeron 17 ojos de 15 pacientes naïve con EMD. La edad media fue 63.5 años  $\pm 11,0$ . La muestra se dividió en 58,8% mujeres y 41,2% hombres. Recibieron tratamiento con Ranibizumab 10 ojos y con Aflibercept 7 ojos. El grado de RD fue: leve en un 6% (1), moderado en un 53% (7), severo en un 6% (1) y proliferativo en un 35% (5) de la muestra (gráfico 1). La media de MAVC fue 20/40 tanto en la visita basal como tras la primera inyección de anti-VEGF. Las ca-

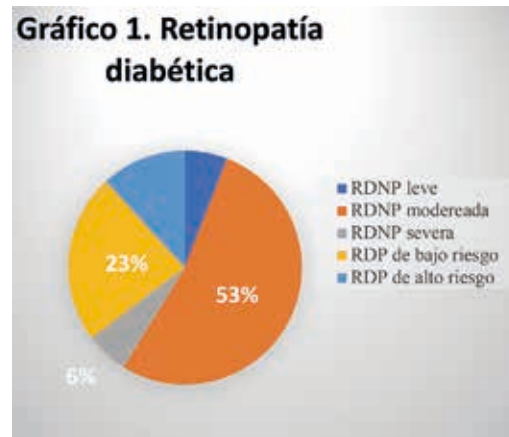


Gráfico 1: Distribución de retinopatía diabética.

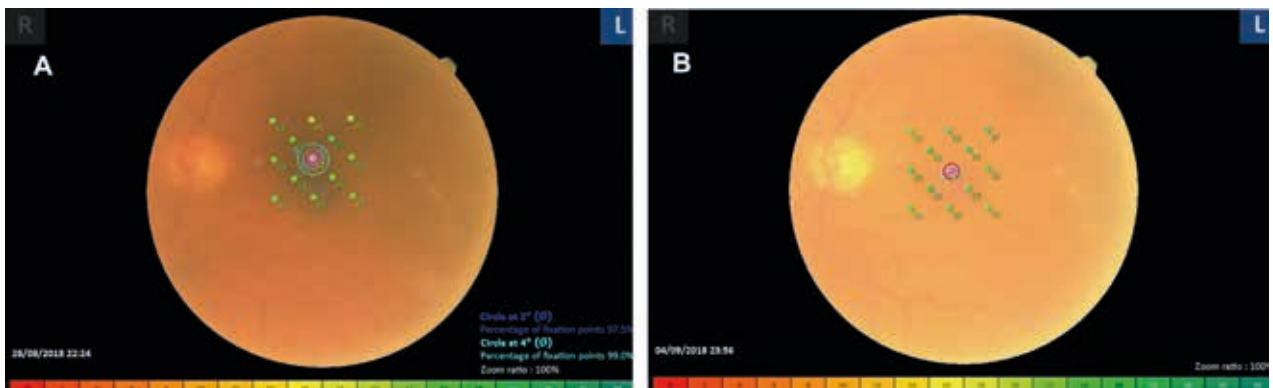


Fig. 2: a-b. 2a: Microperimetría (Nidek, Gamagori, Japón) en paciente con EMD antes y 1 semana después de la primera inyección anti-VEGF. Observamos una mejora de la sensibilidad de forma más marcada en los puntos retinianos estudiados en la parte superior de la mácula.

**Tabla 1: Características demográficas y clínicas de la muestra**

N.º Ojos	17
Ojo derecho izquierdo	52,9% 47,1%
Edad media	63,47 ± 11,04
Sexo: Hombres Mujeres	41,2% 58,8%
HTA	94,1%
Dislipemia	52,9%
HbA1c media	8,09% ± 1,91

y  $334,6 \pm 69$  micras ( $p = 0,02$ ). Hallamos una diferencia estadísticamente significativa entre la SR media basal de  $21,2 \pm 7,4$  dB y a la semana de tratamiento de  $23,6 \pm 5$  dB ( $p = 0,05$ ) (tabla 2).

## DISCUSIÓN

La patofisiología del EMD es multifactorial y en parte desconocida (6). Sin embargo, las nuevas tecnologías y test de funcionalidad podrían ayudarnos a entender cada vez mejor los mecanismos fisiopatológicos (7). Existe una baja correlación entre el EMC y la MAVC (8) demostrándose insuficiente el asesoramiento funcional de estos pacientes mediante la medición aislada de la MAVC y siendo útil el estudio de la SR mediante microperimetría en la evaluación funcional de pacientes con retinopatía diabética (RD) con y sin EMD; incluso en pacientes que aún no presentan RD (9-11).

Los anti-VEGF son en la actualidad el tratamiento de primera línea en el EMD (12,13). Sin embargo, pocos estudios en la literatura evalúan los cambios en la sensibilidad retiniana tras tratamiento anti-VEGF en el EMD. Los primeros estudios demostraron la supe-

rioridad en recuperación funcional en el EMD en los pacientes tratados con Ranibizumab frente al láser macular (14). En publicaciones más recientes se ha demostrado la relación entre SR y biomarcadores en la OCT, siendo la ganancia de SR mayor con el implante de dexametasona frente a ranibizumab en los pacientes con EMD que asocian puntos hiperreflectivos intraretinianos (15). En los últimos trabajos se ha estudiado la correlación entre microperimetría y OCT-A (16), observando la asociación de áreas mal perfundidas en la OCT-A con puntos de baja sensibilidad en la microperimetría (17). En nuestro estudio observamos una mejoría tanto en la SR como en el EMC de forma estadísticamente significativa tras 7 días de la primera inyección de anti-VEGF (Ranibizumab o Aflibercept) en el EMD.

La microperimetría puede ser muy útil en paciente con EMD que asocian isquemia macular, demostrando una mejoría funcional tras el tratamiento anti VEGF que no se detecta en la AV (17). Aunque sabemos que el tratamiento anti VEGF mejora la SR en el EMD, existe controversia en el tiempo en el que conseguimos una mejoría significativa de la SR. A diferencia de nuestros resultados, en el estudio publicado por Vujosevic y col. no encontraron diferencias estadísticamente significativas en la SR entre el grupo control y el tratado con Ranibizumab hasta el tercer mes de tratamiento (18).

La principal limitación de nuestro estudio es el tamaño muestral, así como la posible heterogeneidad del grupo al no utilizar una clasificación del EMD como la propuesta por Panozzo y col. (19). Sería interesante utilizar dicha clasificación, y estratificar los pacientes con EMD en los diferentes estadios y en base a ello sus resultados microperimétricos tras el tratamiento anti-VEGF. La principal ventaja de nuestro estudio es la evaluación precoz de los resultados microperimétricos. No hemos encontrado en la literatura estudios que eva-

**Tabla 2: Resultados morfológicos y funcionales**

	Basal	1 semana tras anti-VEGF	Valor de P
EMC ( $\mu$ )	399 ± 109	334 ± 69	P = 0,02
MAVC basal	0,54 ± 0,25	0,54 ± 0,29	P = 0,45
SR (dB)	21,29 ± 7,4	23,64 ± 5,17	P = 0,05

Abreviaciones. EMC: espesor macular central, MAVC: mejor agudeza visual corregida, SR: sensibilidad retiniana.

lúen la SR tras 1 semana de la primera inyección anti VEGF. Tampoco hemos encontrado estudios que evalúen la SR en el EMD en pacientes con Aflibercept.

## CONCLUSIÓN

Observamos una mejoría anatómica y funcional a los 7 días de la primera inyección de anti-VEGF en pacientes con EMD. La micropérimetría puede asesorarnos de forma precoz en la respuesta funcional de los pacientes tratados con anti-VEGF en el EMD.

## BIBLOGRAFÍA

- Engelgau MM, Geiss LS, Saddine JB, Boyle JP, Benjamin SM, Gregg EW et al. The envolving diabetes burden in the United States. *Ann Intern Med* 2004; 140(11): 954-950.
- Tan, G. S., Cheung, N., Simó, R., Cheung, G. C., & Wong, T. Y. (2017). Diabetic macular oedema. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 5(2), 143-155.
- Pereira, F., Godoy, B. R., Maia, M., & Regatieri, C. V. (2019). Microperimetry and OCT angiography evaluation of patients with ischemic diabetic macular edema treated with monthly intravitreal bevacizumab: a pilot study. *International journal of retina and vitreous*, 5, 24.
- Balasubramanian S, Uji A, Lei J, Velaga S, Nittala M, Sadda S. Interdevice comparison of retinal sensitivity assessments in a healthy population: the CenterVue MAIA and the Nidek MP-3 microperimeters. *Br J Ophthalmol*. 2018; 102(1): 109-113.
- Vila Franca M, Silva T, Pinto R., Ornelas C, Caldeira Rosa P, Castanheira-Dinis A. Microperimetria no Diagnóstico Precoce da Toxicidade por Hidroxicloroquina *Oftalmologia - Vol. 34: 529-536.*
- Al Shafae M, Shenoy R, Bialasiewicz AA, Ganguly SS, Bhargava K. Macular function in prediabetic and diabetic Omani adults: a micropérimetric evaluation. *Eur J Ophthalmol*. 2011; 21(6): 771-776.
- Midena E, Bini S. Multimodal retinal imaging of diabetic macular edema: toward new paradigms of pathophysiology. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2016 Sep; 254(9): 1661-8.
- Wang JW, Jie CH, Tao YJ, Meng N, Hu YC. Macular integrity assesment to de-termined the association between macular microstructure and functional parameters in diabetic macular edema. *Int J Ophthalmol* 2018; 11(7): 1185-1191.
- De Benedetto U, Querques G, Lattanzio R, et al. Macular dysfunction is common in both type 1 and type 2 diabetic patients without macular edema. *Retina*. 2014; 34(11): 2171-2177.
- Verma A, Rani PK, Raman R, et al. Is neuronal dysfunction an early sign of diabetic retinopathy? Microperimetry and spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT) study in individuals with diabetes, but no diabetic retinopathy. *Eye (Lond)*. 2009; 23(9): 1824-1830.
- Nittala MG, Gella L, Raman R, Sharma T. Measuring retinal sensitivity with the micropérimeter in patients with diabetes. *Retina*. 2012; 32(7): 1302-1309.
- Chun DW, Heier JS, Topping TM, Duker JS & Bankert JM (2006): A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology* 113: 1706-1712.
- Deissler HL, Deissler H & Lang GE(2011): Inhibition of vascular endothelial growth factor (VEGF) is sufficient to completely restore barrier malfunction induced by growth factors in microvascular retinal endothelial cells. *Br J Ophthalmol* 95: 1151-1156.
- Comyn O, Sivaprasad S, Peto T. A randomized trial to asses functional and structural effect of Ranibizumab vs laser in diabetic macular edema (The LUCIDATE Study). *Am J Ophthalmol* 2014; 157: 960-970.
- Vujosevic S, Berton M, Bini S, Casciano M, Cavarzeran F, Midena E. Hyperreflective retinal spots and visual function after anti-vascular endothelial growth factor treatment in center-involving diabetic macular edema. *Retina*. 2016 Jul; 36 (7): 1298-308.
- Alonso-Plasencia M, Abreu-González R, Gómez-Culebras MA. Structure-Function Correlation Using OCT Angiography And Microperimetry In Diabetic Retinopathy. *Clin Ophthalmol*. 2019; 13: 2181-2188. Published 2019 Nov 11.
- Pereira, F., Godoy, B. R., Maia, M., & Regatieri, C. V. (2019). Microperimetry and OCT angiography evaluation of patients with ischemic diabetic macular edema treated with monthly intravitreal bevacizumab: a pilot study. *International journal of retina and vitreous*, 5, 24.
- Vujosevic S, Torresin T, Bini S, Convento E, Pillo E, Parrozzani R, Midena E. Imaging retinal inflammatory biomarkers after intravitreal steroid and anti-VEGF treatment in diabetic macular edema. *Acta Ophthalmol*. 2017 Aug; 95(5): 464-471.

19. Panozzo, G., Cicinelli, M. V., Augustin, A. J., Battaglia Parodi, M., Cunha-Vaz, J., Guarnaccia, G., Kodjikian, L., Jampol, L. M., Jünemann, A., Lanzetta, P., Löwenstein, A., Midena, E., Navarro, R., Querques, G., Ricci, F., Schmidt-Erfurth, U., Silva, R., Sivaprasad, S., Varano, M., Virgili, G., ... Bandello, F. (2020). An optical coherence tomography-based grading of diabetic maculopathy proposed by an international expert panel: The European School for Advanced Studies in Ophthalmology classification. *European journal of ophthalmology*, 30(1), 8-18.