

**Universidad Cardenal Herrera-CEU**

**Departamento de Ciencias Biomédicas**



**LA VITRECTOMÍA PARS PLANA EN  
EL TRATAMIENTO DEL EDEMA  
MACULAR DIABÉTICO QUÍSTICO NO  
TRACCIONAL**

**TESIS DOCTORAL**

Presentada por:

Javier Navarrete Sanchis

Dirigida por:

María Miranda Sanz

José Manuel Genovés Artal

VALENCIA

2012

[Escribir texto]

Departamento de Ciencias Biomédicas

**LA VITRECTOMÍA PARS PLANA EN  
EL TRATAMIENTO DEL EDEMA  
MACULAR DIABÉTICO QUÍSTICO NO  
TRACCIONAL**

**TESIS DOCTORAL**

Presentada por:

Javier Navarrete Sanchis

Dirigida por:

María Miranda Sanz

José Manuel Genovés Artal

VALENCIA

2012

# Agradecimientos

---

A Amparo y a Irene por su ayuda y comprensión. Por el tiempo que no les he podido dedicar.

A mis compañeros y directores, por el estímulo constante que supone estar rodeado de estupendos profesionales.

A mis padres, a mis tíos y a mi familia por estar siempre a mi lado.

# Tabla de contenidos

<b>A. Introducción</b> .....	<b>1</b>
<b>I. Recuerdo anatómico</b> .....	<b>1</b>
<b>II. Definición</b> .....	<b>3</b>
<b>III. Epidemiología</b> .....	<b>4</b>
<b>IV. Fisiopatología</b> .....	<b>6</b>
➤ <b>Cambios bioquímicos</b> .....	<b>7</b>
1. Productos de glicación final (AGEs).....	7
2. Vía del sorbitol.....	8
3. Papel de los factores vasoactivos.....	8
4. Estrés oxidativo.....	10
5. Inflamación.....	11
➤ <b>Cambios funcionales</b> .....	<b>11</b>
1. Alteración de la integridad de las barreras hematorretinianas (BRB).....	11
2. Pérdida del mecanismo autorregulador del flujo sanguíneo.....	12
3. Disminución del flujo transcelular.....	12
4. Papel de la interfase vitreoretiniana.....	13
<b>V. Factores de riesgo</b> .....	<b>14</b>
<b>VI. Historia natural de la enfermedad</b> .....	<b>16</b>
<b>VII. Diagnóstico del edema macular diabético</b> .....	<b>16</b>
➤ <b>Tomografía de Coherencia Óptica (OCT)</b> .....	<b>16</b>
➤ <b>Angiografía fluoresceínica</b> .....	<b>21</b>
➤ <b>Retinografías</b> .....	<b>22</b>
<b>VIII. Edema macular focal o difuso</b> .....	<b>23</b>
<b>IX. Tratamiento</b> .....	<b>24</b>
➤ <b>Otras opciones terapéuticas</b> .....	<b>27</b>
1. Láser de diodo subumbral.....	28
2. Triamcinolona intravítrea.....	28
3. Triamcinolona peribulbar.....	31
4. Terapia anti-VEGF en el tratamiento del edema macular diabético.....	32
5. Terapia combinada.....	38

➤ Cirugía vitreoretiniana .....	40
➤ Vitreolisis enzimática .....	43
<b>B. Hipótesis</b> .....	44
<b>C. Objetivo</b> .....	45
<b>D. Metodología</b> .....	46
<b>I. Población de estudio</b> .....	46
<b>II. Diseño</b> .....	47
<b>III. Variables</b> .....	49
➤ <b>Variables dependientes</b> .....	49
1. Agudeza visual. ....	49
2. Espesor macular. ....	50
3. Extirpación quirúrgica de la hialoides posterior. ....	51
4. Complicaciones de la intervención. ....	52
5. Criterio de curación. ....	52
➤ <b>Variables independientes</b> .....	52
1. Variables demográficas. ....	52
2. Grupo de exposición.....	52
3. Comorbilidad.....	52
4. Valoración del estado metabólico .....	53
5. Valoración del cristalino. ....	53
6. Tiempo de evolución del edema macular.....	54
7. Tratamiento láser focal.....	54
8. Panfotocoagulación láser.....	54
<b>IV. Procedimiento quirúrgico</b> .....	55
<b>V. Manejo del grupo no expuesto</b> .....	55
<b>VI. Pauta de seguimiento del paciente</b> .....	56
➤ <b>Previo a la intervención</b> .....	56
➤ <b>Posterior a la intervención</b> .....	56
<b>VII. Análisis de datos</b> .....	56
<b>E. Resultados</b> .....	58
<b>I. Estudio de sujetos y valores perdidos</b> .....	58
<b>II. Variables dependientes</b> .....	59

➤ <b>Espesor macular y agudeza visual</b> .....	59
1. Valores al inicio del seguimiento .....	59
2. Valores al final del seguimiento .....	60
➤ <b>Variables relacionadas con la cirugía</b> .....	62
1. Hialoidectomía posterior .....	62
2. Complicación de la cirugía .....	63
3. Criterio de curación .....	63
<b>III. Variables independientes</b> .....	64
➤ <b>Variables que caracterizan la población de estudio</b> .....	64
➤ <b>Valoración del estado metabólico</b> .....	65
➤ <b>Comorbilidad</b> .....	66
➤ <b>Variables relacionadas con la retinopatía</b> .....	66
1. Duración del edema macular .....	66
2. Grado de retinopatía .....	67
3. Tratamiento láser del edema macular .....	67
4. Tratamiento con fármacos intravítreos del edema macular .....	68
<b>IV. Manejo del grupo no expuesto</b> .....	68
<b>F. Análisis de resultados</b> .....	70
<b>I. Reducción del espesor macular central</b> .....	70
➤ <b>Comparación de medias</b> .....	70
➤ <b>Análisis de regresión</b> .....	72
1. Elección del modelo .....	72
2. Significación del modelo .....	74
3. Diagnóstico del modelo .....	74
➤ <b>Análisis longitudinal del cambio de espesor macular</b> .....	75
<b>II. Análisis del cambio de la agudeza visual</b> .....	76
➤ <b>Comparación de medias</b> .....	76
➤ <b>Análisis de regresión</b> .....	78
1. Elección del modelo .....	78
2. Significación del modelo .....	79
3. Diagnóstico del modelo .....	79

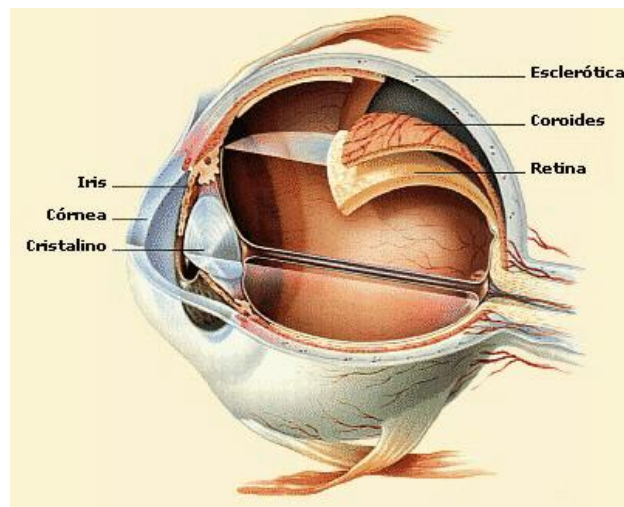
<b>G. <i>Discusión</i></b> .....	<b>81</b>
<b>I. <i>La cirugía y el edema macular diabético</i></b> .....	82
<b>II. <i>Elección del diseño</i></b> .....	85
<b>III. <i>Recogida de información</i></b> .....	87
<b>IV. <i>Procedimiento quirúrgico</i></b> .....	89
<b>V. <i>Interpretación de los resultados</i></b> .....	90
<b>VI. <i>Papel de la cirugía frente al ranibizumab</i></b> .....	96
<b>VII. <i>Papel de la cirugía frente al laser</i></b> .....	97
<b>VIII. <i>Ventajas y limitaciones</i></b> .....	98
<b>H. <i>Conclusiones</i></b> .....	<b>100</b>
<b>I. <i>Bibliografía</i></b> .....	<b>101</b>
<b>J. <i>Apéndice A</i></b> .....	<b>113</b>
Sistema de Clasificación de Opacidades del Cristalino III (LOCS III) .....	113
<b>K. <i>Apéndice B</i></b> .....	<b>114</b>
Abreviaturas .....	114
<b>L. <i>Apéndice C</i></b> .....	<b>115</b>
Índice de ilustraciones, tablas y gráficos .....	115



## A. Introducción

### I. *Recuerdo anatómico*

El globo ocular está formado por tres estructuras anatómicas que de fuera a dentro son: la esclerótica o capa fibroconectiva, la úvea o capa vascular y la retina o capa neurosensorial. En el interior del globo ocular se encuentra el cuerpo vítreo y el cristalino.

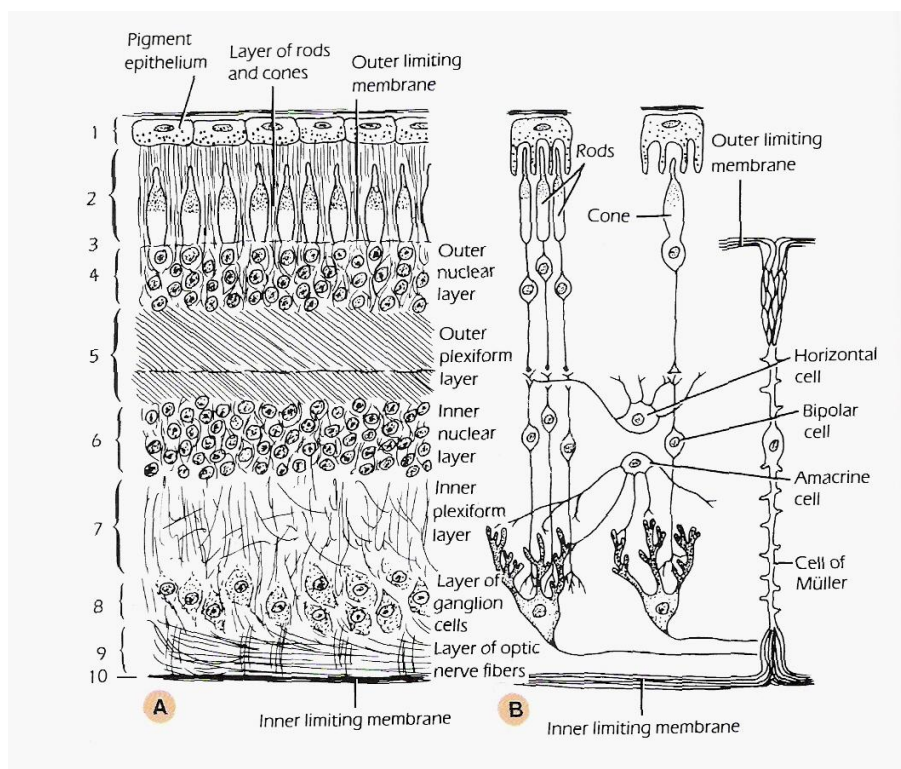


Fuente <http://recursos.cnice.mec.es/biosfera>

La retina es el tejido más interno. Está formada por múltiples capas celulares que se extienden desde el Epitelio Pigmentario de Retina (EPR), en su porción más externa, al cuerpo vítreo en la más interna. Contiene cinco tipos de células neuronales (células ganglionares, bipolares, horizontales, amacrinas y fotorreceptores), microglía (macrófagos), macroglía (células de Müller, astrocitos) y células vasculares (endotelio y pericitos). Histológicamente la retina se divide en diez capas:

- 1) Epitelio Pigmentario de Retina.
- 2) Conos y bastones.
- 3) Membrana limitante externa.
- 4) Capa nuclear externa.
- 5) Capa plexiforme externa.
- 6) Capa nuclear interna
- 7) Capa plexiforme interna.
- 8) Capa de células ganglionares.
- 9) Capa de fibras nerviosas.
- 10) Membrana limitante interna.

# Introducción



Fuente 1 Libro: "Clinical anatomy of the eye" 2ª Ed. pg. 178. Autor: R.Snell

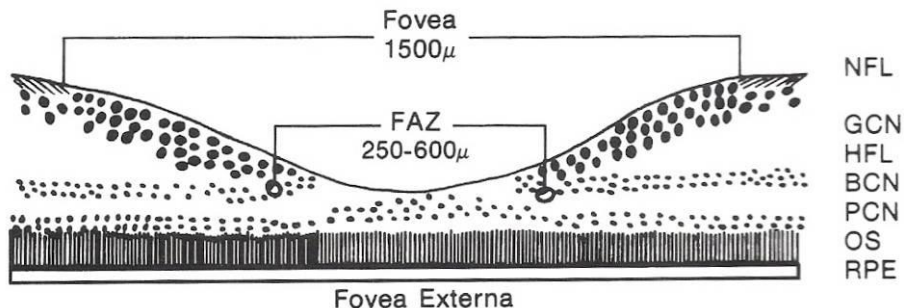
Anatómicamente la mácula es el área central de la retina, cuyo centro está situado 4 milímetros temporal y 0,8 milímetros inferior al centro del disco óptico. Mide aproximadamente 5,5 milímetros de diámetro (unos 18° de ángulo visual ó 3,5 diámetros de papila óptica), pudiéndose distinguir las siguientes estructuras:

- 1) Fóvea: depresión central de 1,5 milímetros de diámetro (5°), cuya capa de fotorreceptores está constituida únicamente por conos. El punto más deprimido de la fóvea se denomina foveola (350 micras de diámetro), donde la capa nuclear interna y ganglionar están ausentes. Esta área coincide aproximadamente con la Zona Avascular Foveal (ZAF), área cóncava desprovista de capilares retinianos.
- 2) El área parafoveal: anillo de 0,5 milímetros de ancho que rodea la fóvea.
- 3) El área perifoveal: anillo de 1,5 milímetros de ancho que rodea al anterior.

La mácula se caracteriza por estar formada al menos por 2 capas de células ganglionares.

# Introducción

Fuente 2 Libro: "Fundamentals and Principles of Ophthalmology" pg.87 (American Academy of Ophthalmology 1997)



## II. Definición

El edema macular diabético se produce por un acúmulo de fluido extracelular en las capas de Henle y nuclear interna de la mácula. Este acúmulo anormal de líquido se puede asociar a otras alteraciones histopatológicas en el contexto de la retinopatía diabética (exudados duros, microaneurismas...).

Pero no todo engrosamiento macular tiene significación clínica. En la práctica se considera clínicamente significativo (EMCS) aquel que cumple los criterios establecidos por el *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS)<sup>1</sup>:

- (1) Engrosamiento retiniano dentro de las 500 micras del centro de la mácula.
- (2) Exudados duros situados dentro de las 500 micras del centro de la mácula si están asociados a un área de engrosamiento retiniano adyacente.
- (3) Engrosamiento retiniano de al menos un disco óptico situado en parte dentro de un disco óptico del centro de la mácula (1,5 milímetros).

Más recientemente el *Global Diabetic Retinopathy Project Group* definió al edema macular diabético como un engrosamiento retiniano y/o presencia de exudados duros en el área macular. Según su distancia a la fovea el edema podría ser clasificado como leve, moderado o severo<sup>2</sup>.

La definición del *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* es la más utilizada en la mayoría de estudios y publicaciones.

## III. Epidemiología

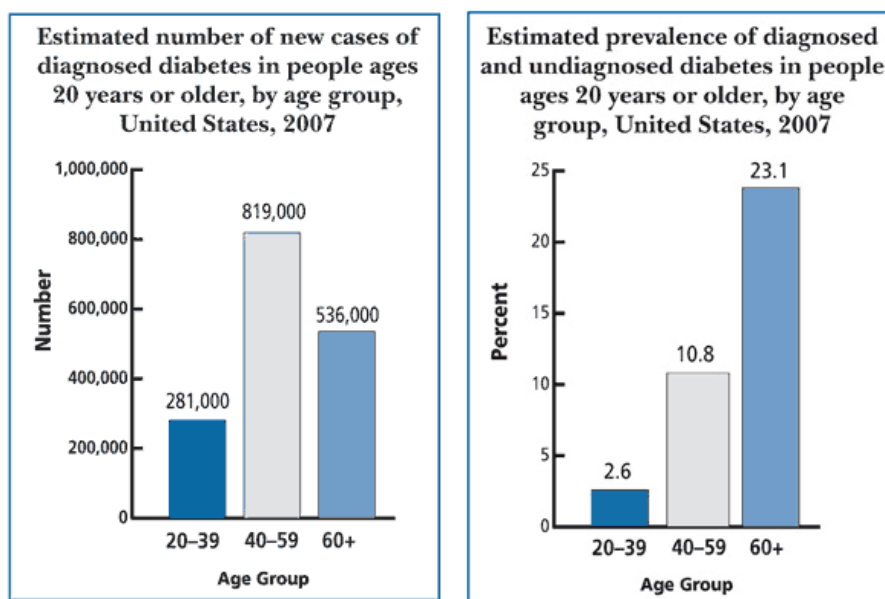
La Diabetes es una de las enfermedades más frecuentes en la práctica clínica habitual. La previsión de afectados para el año 2000 alcanzaba los 171 millones de casos<sup>3</sup>. Su prevalencia en EEUU y Europa se sitúa alrededor del 5% de la población, siendo mucho más frecuente la diabetes tipo 2 que la de inicio juvenil o tipo 1 (85% respecto al 15%).

Según un estudio de previsión para el año 2007 realizado por el *National Health Institute*, en Estados Unidos la incidencia alcanzaría los 1,6 millones de casos y la prevalencia los 23,6 millones (7,8% de la población).

En una revisión publicada el año 2006 sobre la epidemiología de la diabetes en España, la prevalencia de la diabetes tipo 2 oscilaba entre el 4,8 y el 18,7% y la de tipo 1 entre el 0,08 y el 0,2%, mientras que la incidencia anual se estimaba entre 146-820 casos por 100.000 habitantes para la diabetes tipo 2 y entre 10-17 casos por 100.000 habitantes para la tipo 1<sup>4</sup>.

El edema macular diabético es la principal causa de pérdida visual moderada y la segunda de pérdida visual severa en los países desarrollados. En Estados Unidos tiene una incidencia de 95.000 casos anuales<sup>5</sup>.

Fuente 3 Estimaciones del “National Health and Nutrition Examination Survey” para el año 2007



## Introducción

El *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* (WESDR) es el mayor estudio realizado sobre la historia natural de la retinopatía diabética en la población<sup>5</sup>. Este estudio dividió a los pacientes diabéticos en dos grupos basándose en la edad del diagnóstico:

1. Grupo I: anterior a los 30 años.
2. Grupo II: igual o posterior a los 30 años. Este se dividió a su vez en dos, según los pacientes precisaran o no tratamiento con insulina.

De acuerdo con este estudio, la incidencia del edema macular clínicamente significativo (EMCS) al cabo de 4 años fue del 4,3% en el grupo I y del 5,1% en pacientes insulinizados del grupo II (frente al 1,3% de los no insulinizados)<sup>6</sup>.

Table 3. Overall Four-year Incidence of Macular Edema and Clinically Significant Macular Edema by Type of Diabetes at the Baseline Examination

Group	No. of Persons	No. with Macular Edema	Incidence (%)	No. with CSME	Incidence (%)
Younger onset	610	50	(8.2)	26	(4.3)
Older onset	652	34	(5.2)	19	(2.9)
Taking insulin	273	23	(8.4)	14	(5.1)
Not taking insulin	379	11	(2.9)	5	(1.3)
Oral	243	9	(3.7)	4	(1.6)
Diet only	102	1	(1.0)	1	(1.0)
None	34	1	(2.9)	0	(0)

CSME = clinically significant macular edema as defined by the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study,<sup>10</sup> see Methods section.

**Fuente 4 Artículo: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy IV. Diabetic macular edema. Ophthalmology 1984; 91:1464-74. Autor: Klein R, Klein BE, Moss SE**

A los 10 años este porcentaje ascendió al 13,6% en el grupo I y al 12,6% en el grupo II (9,2% en el subgrupo no insulinizado frente al 17,6% en el insulinizado)<sup>7</sup>.

De los datos obtenidos se puede deducir la importancia y el impacto socioeconómico de esta patología: el *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* (WESDR) estimó que en 10 años surgirían en Estados Unidos 565.000 nuevos casos de EMCS<sup>7</sup>.

Otros estudios refieren datos de incidencia similares: *Beaver Dam Eye Study* (3%)<sup>8</sup>, *Blue Mountains Eye Study* (4,3%)<sup>9</sup> y *Liverpool Eye Study* (2,3% en diabéticos tipo 1 y 16,2% en tipo 2 insulinizados frente al 5,7% de los no insulinizados)<sup>10</sup>. En un estudio reciente respecto a la incidencia de retinopatía diabética y edema macular diabético en la población latina residente en Los Ángeles (*The Los Angeles Latino Eye Study*), la incidencia a los 4 años alcanzaba el 7,2% (del 2,3 al 9,1% según la duración de la diabetes fuera de 0 a 15 años)<sup>11</sup>.

## IV. Fisiopatología

La causa del edema macular en la diabetes es poco conocida y probablemente multifactorial, pero está relacionada con la alteración de las barreras hematorretinianas (BRB), tanto interna como externa<sup>12; 13; 14</sup>.

La barrera hematorretiniana interna (BRI) es una unidad biológica formada por complejos de unión estrecha (*tight-junctions complex*) entre el endotelio vascular y una red de células gliales (astrocitos y células de Müller). Su función es mantener la impermeabilidad del árbol vascular. La barrera hematorretiniana externa (BRE) está formada por las células del epitelio pigmentario de retina (EPR) unidas por complejos de unión estrecha y zónulas ocludens. Su alteración conduce al paso de fluido desde la coriocalpilar a la retina neurosensorial. El EPR actúa como una bomba de drenaje que dirige el líquido de la matriz retiniana extracelular a la coriocalpilar.

La pérdida de la integridad de alguna de estas capas o de la función del EPR conduce a un acúmulo de fluido y a la aparición de edema. Aunque la BRI suele ser la primera en afectarse<sup>12</sup>, el edema macular puede surgir como consecuencia del daño aislado de la barrera externa<sup>14</sup>. Sin embargo y dada la estrecha relación existente entre ambas, el daño de una de ellas acaba por afectar a la otra. Cabe recordar que las células del EPR secretan citoquinas importantes para la supervivencia del endotelio adyacente<sup>15</sup>.

Algunos autores consideran que la retinopatía es realmente un proceso neurodegenerativo crónico, similar al observado en otras patologías oculares<sup>16</sup>. Se han documentado alteraciones electrorretinográficas y de sensibilidad al contraste en pacientes diabéticos y animales de experimentación incluso antes de la aparición de alteraciones microvasculares<sup>17</sup>. El incremento en la fosforilación de proteínas de los neurofilamentos de las células ganglionares o el aumento en la expresión de la *Proteína Fibrilar Glial* (GFAP) por las células de Müller, son indicativas de daño neuronal<sup>18; 19</sup>. Mediante técnicas histoquímicas se ha demostrado que las retinas de animales diabéticos tienen un mayor grado de apoptosis celular, una mayor reducción del espesor de la retina interna y una mayor disminución, en general, de toda la población neuronal<sup>20</sup>. La apoptosis neuronal puede ser desencadenada por los altos niveles de glutamato extracelular presentes en la diabetes, donde su metabolismo se encuentra alterado<sup>21</sup>.

Ya sea primariamente un proceso neurodegenerativo o microvascular, en la retinopatía diabética se imbrican varios de estos aspectos que darán lugar a cambios estructurales y funcionales.

## ➤ Cambios bioquímicos

### 1. Productos de glicación final (AGEs)

Estos productos son generados por la glicación no enzimática de proteínas en situaciones de hiperglicemia crónica. Su aumento conduce a alteraciones en las células gliales, células de Müller y pericitos.

Las células de Müller, que se extienden desde la membrana limitante interna a la externa, expresan receptores de superficie para los AGEs denominados RAGEs. Su principal función consiste en actuar de soporte físico y metabólico dentro de la retina:

- (1) Regulan el metabolismo del glutamato.
- (2) Regulan el balance iónico transcelular.
- (3) Mantienen el equilibrio ácido-base.
- (4) Incrementan la perfusión a través de la síntesis de óxido nítrico.
- (5) Su alteración conduce al acúmulo de glutamato e ión potasio extracelular, provocando edema y toxicidad neuronal.

Los AGEs disminuyen la expresión del *Factor Neurotrópico Derivado de las células Gliales* (GDNF), que juega un importante papel en la regulación de la permeabilidad vascular de la BRI<sup>22</sup>.

El exceso de AGEs favorece la expresión de ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular) en el endotelio vascular, por medio de factores de transcripción tipo NF-κB. El ICAM-1 está relacionado con el fenómeno de leucostasis vascular<sup>23</sup>.

Otros efectos relacionados con el acúmulo de AGEs son:

- (1) Provocar alteraciones estructurales de la hialoides posterior que conducen a un incremento de la adhesión vitreoretiniana<sup>24</sup>.



- (2) Potenciar la expresión del *Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular* (VEGF) y de la *Proteína Fibrilar Glial* (GFAP) en las células de Müller, que conduce a una gliosis reactiva<sup>25</sup>.
- (3) Modificar la expresión de endotelinas y VEGF endoteliales<sup>26</sup>.

## 2. Vía del sorbitol

En caso de hiperglicemia crónica se produce la saturación de la vías metabólicas de la glucosa (vía de la glucólisis y de las pentosas) en aquellas células donde su entrada no está regulada por la insulina. Estas células, que en la retina se corresponden con los pericitos, ponen en marcha la vía vestigial del sorbitol, que metaboliza glucosa a sorbitol por medio de la enzima Aldosa-Reductasa.

La Aldosa-Reductasa, que requiere NADPH como cofactor, está implicada en la neutralización de los aldehídos generados por radicales libres. Su uso exagerado conduce a la depleción de NADPH, lo que invierte el cociente glutatión reducido/oxidado, aumentando el estrés oxidativo sobre la retina.

El sorbitol es una sustancia que atraviesa muy mal la membrana plasmática y cuya metabolización a fructosa es muy lenta. El acúmulo de sorbitol provoca un aumento de la presión oncótica y edema intracelular, alteración de la actividad enzimática y disminución del mioinositol de membrana, con la posterior pérdida de pericitos y engrosamiento de la membrana basal capilar<sup>27</sup>.

## 3. Papel de los factores vasoactivos

### I. *Factor de Crecimiento del Endotelio Vascular* (VEGF)

Dentro de la extensa familia de factores a los que engloba el VEGF, el más implicado en el aumento de la permeabilidad y la vasoproliferación retiniana es el VEGF-A isoforma 165 (VEGF<sub>165</sub>). Su principal inductor es la hipoxia, aunque también destacan la proteínquinasa C (PKC), la interleuquina 6 (IL-6)<sup>28</sup> y el *Factor de Crecimiento de la Insulina-1* (IGF-1)<sup>29; 30</sup>.

La hiperglicemia aumenta la producción de diacilglicerol (DAG) en las células retinianas, fundamentalmente en las células de Müller, al inhibir la enzima gliceraldehído deshidrogenasa. El DAG activa ciertas isoformas de la proteínquinasa C (PKC), en concreto la



# Introducción

---

PKC- $\beta$ , que conduce al aumento en la producción celular de VEGF<sup>31</sup>. Este factor se une a su receptor (VEGFR2), lo que activa al fosfatidilinositol3 (PI3), la MAP quinasa y la PKC- $\beta$  que inducen cambios conformacionales en las uniones del endotelio vascular<sup>32</sup>.

Se ha demostrado que el VEGF está aumentado en la retina de pacientes diabéticos, induciendo edema y proliferación fibrovascular<sup>33</sup>.

Otras propiedades que se le atribuyen son:

- (1) La inducción de fenestraciones en la membrana del endotelio de la coriocapilar<sup>34</sup>.
- (2) El aumento de la expresión del ICAM-1, que favorece la leucostasis y daño endotelial por leucocitos.
- (3) El incremento de la PKC- $\beta$  aumenta la expresión de endotelina-1 (ET-1). Este neuromodulador incrementa la concentración de calcio en los pericitos, lo que favorece la vasoconstricción y empeora la hipoxia<sup>35</sup>.
- (4) Disminución en la producción de óxido nítrico, responsable de la vasodilatación arteriolar y venosa.

Todas las células retinianas son susceptibles de generar el VEGF en el contexto de una retinopatía diabética<sup>36</sup>.

## ***II. Otros factores vasoactivos***

- i) **Histamina:** se ha documentado su aumento en la retina de pacientes con diabetes. Parece estimular la producción de PKC-A y C y disminuir la expresión de la proteína responsable de la unión endotelial, ZO-1<sup>37</sup>.
- ii) **Angiotensina II:** su concentración está aumentada en el vítreo de pacientes diabéticos, existiendo una correlación positiva con el aumento del VEGF y la severidad del edema macular<sup>38</sup>. Diferentes estudios correlacionan la severidad de la retinopatía diabética con los niveles en vítreo de componentes del sistema renina-angiotensina<sup>39</sup>. Inhibidores del Enzima Convertidor de Angiotensina (ECA) disminuyen la expresión de VEGF en la retina de ratas diabéticas<sup>40</sup>.
- iii) **Factor derivado del epitelio pigmentario (PEDF):** Su papel sobre la permeabilidad no está esclarecido, pero presenta bajos niveles en el vítreo de pacientes con edema

macular y en condiciones de hipoxia<sup>41</sup>. Es una proteína antiangiogénica que parece contrarrestar el efecto del VEGF.

- iv) *Factor de Crecimiento Derivado de las Plaquetas* (PDGF): Parece crucial en la viabilidad de los pericitos<sup>42</sup>.
- v) *Factor de Crecimiento de Fibroblastos* (FGFb): Juega un importante papel en la angiogénesis. Estimula la producción de células endoteliales, astrocitos y hialocitos<sup>43</sup>.

#### 4. Estrés oxidativo

El estrés oxidativo se genera como consecuencia del acúmulo de radicales libres dentro de células y tejidos. Estas sustancias pueden dañar lípidos, ADN, proteínas y modular la expresión de genes que potencien su producción. La mayor fuente de estos productos es la mitocondria, cuya membrana interna es muy susceptible al daño oxidativo. Su lesión provoca la alteración de la cadena respiratoria y la liberación de citocromo C al citosol, lo que desencadena el proceso apoptótico<sup>44</sup>. El estrés oxidativo induce apoptosis a través de la activación del NF-κB y de la vía de las caspasas<sup>45</sup>. La muerte de pericitos y células endoteliales conduce a isquemia, pérdida de funcionalidad y necrosis, que perpetúan este ciclo.

La hiperglicemia contribuye a incrementar los niveles retinianos de radicales a través de múltiples mecanismos<sup>44; 46; 47</sup>:

- (1) Auto-oxidación de la glucosa.
- (2) Activación de la PKC.
- (3) Alteraciones mitocondriales.
- (4) Disminución de la actividad de los mecanismos de defensa: la activación de la vía del sorbitol reduce la disponibilidad de NADPH, necesario para la regeneración del glutatión.
- (5) AGEs causan estrés oxidativo.
- (6) Activación del enzima nuclear poli ADP-ribosa polimerasa (PARP) que provoca un daño en el DNA<sup>48</sup>.

El uso de antioxidantes para la prevención de la retinopatía es actualmente una importante vía de investigación<sup>47; 49; 50</sup>.

## 5. Inflamación

La inflamación crónica es una respuesta inespecífica que engloba muchas de las características observadas en la retinopatía diabética, como son el edema, el aumento de la permeabilidad, la expresión de citoquinas, el infiltrado celular y la neovascularización. Sin embargo no se puede precisar si este mecanismo es causa o efecto del proceso patológico.

Existen numerosas evidencias experimentales que apuntan hacia la importancia de la inflamación en la patofisiología de la retinopatía diabética.

Una de las primeras es el fenómeno de la leucostasis vascular. La atracción de leucocitos a las paredes del endotelio vascular está asociada a la expresión de ICAM-1, incrementada en respuesta al aumento en la producción de VEGF<sup>23; 51</sup>.

Otra es la activación del factor NF-κB en pericitos y endotelio, documentada en la retina de animales de experimentación diabéticos<sup>45; 52</sup>. Este factor nuclear es el mediador de la respuesta de la mayoría de las citoquinas responsables de la inflamación y su activación conduce a un aumento en la expresión de las vías iNOS y COX-2<sup>51</sup>. Un trabajo publicado recientemente por Busik<sup>53</sup> sugiere que el daño endotelial asociado a la retinopatía diabética no es efecto directo de la hiperglicemia, sino de la liberación de citoquinas asociadas a ésta.

### ➤ Cambios funcionales

#### 1. Alteración de la integridad de las barreras hematorretinianas (BRB)

La pérdida de la impermeabilidad de la BRB es el resultado final de todas las alteraciones fisiopatológicas asociadas a la diabetes.

El aumento de AGEs y VEGF pueden provocar cambios funcionales y estructurales en astrocitos y células gliales<sup>17</sup>. La producción del GDNF, importante en la pervivencia de estas células, está disminuida como consecuencia del aumento de AGEs<sup>22</sup>.

Los pericitos son las células murales que, junto con los elementos de la neuroglia, proporcionan estabilidad a la vasculatura retiniana. La adhesión leucocitaria a la pared

vascular (leucostasis) desencadena la activación de la vía apoptótica Fas/FasL, tanto en el endotelio vascular como en los pericitos, lo que conduce a la muerte celular, formación de capilares acelulares e isquemia retiniana. La subsiguiente liberación de intermediarios de la inflamación conduce a la ruptura de la BRB<sup>23</sup>.

Los leucocitos se adhieren a la pared vascular por medio de la ICAM-1. El bloqueo de esta molécula mediante anticuerpos monoclonales mantiene la integridad de la BRB<sup>54</sup>. El bloqueo del receptor de los AGEs (RAGE) también inhibe la expresión de ICAM-1 y la leucostasis.

La disminución de ocludina, proteína asociada a los *tight-junctions complex*, se relaciona con el aumento de permeabilidad de la BRB observada en la retina de ratas diabéticas<sup>32</sup>.

## 2. Pérdida del mecanismo autorregulador del flujo sanguíneo

Las alteraciones en la membrana basal capilar y la pérdida de pericitos conducen a un estrechamiento arteriolar, que agravado por el aumento de producción de endotelina y la disminución en la producción de óxido nítrico, conduce a una disminución del flujo sanguíneo y a hipoxia.

Cambios hematológicos presentes en la diabetes (rigidez de los hematíes, estado de hipercoagulabilidad con aumento del fibrinógeno plasmático y de la adhesividad plaquetaria) asociados al daño endotelial generado por la leucostasis, acúmulo de sorbitol y estrés oxidativo favorecen la oclusión microvascular e isquemia<sup>55</sup>.

## 3. Disminución del flujo transcelular

Este flujo es facilitado por canales hídricos, conocidos como aquaporinas (AQP), de los que se conocen dos en la retina: la AQP-1 en el epitelio pigmentario y la AQP-4 en las células de Müller, astrocitos y fotorreceptores.

La alteración de estos canales o de otros actualmente en estudio, como el transportador endotelial Glut-1 o las organelas vesiculo-vacuolares, pueden agravar el edema extracelular y convertirlo en refractario.

## 4. Papel de la interfase vitreoretiniana

Se postula que el acúmulo de AGEs entre el vítreo cortical posterior y la membrana limitante interna (ILM) podría provocar una adhesión anormalmente fuerte entre ambas. La migración hacia estas estructuras de factores vasoactivos, favorecería su infiltración por células gliales e inflamatorias. Como consecuencia la hialoides posterior engrosada provocaría tracciones favoreciendo el edema<sup>24</sup>.

La cirugía vitreoretiniana podría resolver este proceso gracias a los siguientes mecanismos:

- (1) Extracción de un vítreo patológico, repleto de mediadores de la inflamación que favorecen la persistencia del edema.
- (2) Eliminación de tracciones clínicas y subclínicas<sup>56</sup>.
- (3) Aumento de la oxigenación de las capas internas de la retina que favorecería la vasoconstricción arteriolar<sup>57; 58</sup>.

### V. Factores de riesgo

Se ha observado una asociación del edema macular diabético con los siguientes factores:

- i) De acuerdo con el *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) en diabetes tipo 1 y *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) en diabetes tipo 2, el control estricto de la glucemia disminuye la progresión y retrasa la incidencia del edema macular<sup>59: 60</sup>.
- ii) El *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* (WESDR) demostró que la aparición de edema macular es más frecuente cuanto más severa es la retinopatía y más larga la duración de la enfermedad. Sobre 1919 pacientes diabéticos encontró una incidencia de edema macular diabético clínicamente significativo (EMCS) del 4,3% en el grupo I (diagnosticados antes de los 30 años y en tratamiento con insulina) y del 2,9% en el grupo II (diagnosticados después de los 30 años) a los 4 años de seguimiento. Se estableció una relación entre la aparición del edema macular (definido como engrosamiento retiniano dentro de 1 diámetro de disco óptico del centro de la mácula) y los siguientes factores:
  - (a) Grupo I: presión arterial diastólica en pacientes que no usan antihipertensivos, hábito tabáquico, cifras de HbA1c, edad, gravedad de la retinopatía y enfermedad cardiovascular.
  - (b) Grupo II: edad de diagnóstico, gravedad de la retinopatía y cifras de HbA1c.

No hubo relación con la presión arterial sistólica, proteinuria, sexo ni índice de masa corporal en ningún grupo. No se apreciaron interacciones entre los factores<sup>6</sup>.

La incidencia a los 10 años alcanzó el 13,6% en el grupo I y el 12,6% en el grupo II. Los factores asociados fueron:

- (a) Grupo I: cifras de HbA1c (niveles altos o aumento en esos 6 años), sexo masculino.
- (b) Grupo II: cifras de HbA1c (niveles altos o aumento en esos 6 años), presión arterial diastólica en pacientes que no usan antihipertensivos.

## Introducción

---

En ambos grupos hubo una relación con la severidad de la retinopatía y duración de la diabetes. Se estimó que una reducción del 1% en las cifras de HbA1c desde el inicio del seguimiento hasta su finalización a los 4 años, conllevaba una reducción del 25% en la incidencia de edema macular a los 10 años en el grupo I <sup>61</sup>.

- iii) Tanto el WESDR como el UKPDS demostraron que el control estricto de la tensión arterial en pacientes diabéticos tipo 2, disminuía el riesgo de progresión de la retinopatía diabética<sup>62</sup>. La tensión arterial diastólica (sin tratamiento) se asoció específicamente con la incidencia de edema macular en el WESDR. Según un estudio transversal sobre 984 pacientes diabéticos realizado en el condado de North Jutland (Dinamarca) la presión arterial y la microalbuminuria no tenían relación con la presencia de EMCS, pero sí la duración de la diabetes, la neuropatía y la proteinuria<sup>63</sup>.
- iv) El WESDR no encontró relación entre la proteinuria y el edema macular<sup>6</sup>. Posteriormente se estableció una asociación entre microalbuminuria y presencia de retinopatía<sup>64</sup>.
- v) Aunque la hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia están relacionados con la nefropatía diabética y la aparición de exudados duros maculares<sup>65</sup>, su relación con la retinopatía es controvertida. El WESDR no encontró relación entre el colesterol total y el grado de retinopatía, aunque sí con la presencia de exudados duros<sup>66</sup>. En un estudio sobre 1414 pacientes diabéticos de una población de la India se observó una asociación entre el EMCS (prevalencia 6,27%) y la colesterolemia total, cifras de HbA1c > 8% y microalbuminuria<sup>67</sup>.
- vi) El tabaco no es considerado como factor de riesgo para el desarrollo de la retinopatía<sup>68</sup>. Sin embargo, dada su asociación a enfermedades cardiovasculares, no se recomienda su consumo.

En un estudio prospectivo sobre 33 pacientes con edema macular diabético, Shah y Patel no encontraron relación entre la reducción del espesor macular tras vitrectomía y los siguientes factores: tracción macular, desprendimiento posterior de vítreo, isquemia macular (grado 0-4), permeabilidad > 40%(grado 0-5), uso de verde de indocianina como colorante o grado de maculopatía<sup>69</sup>.

### **VI. Historia natural de la enfermedad**

Aunque se desconoce con exactitud la historia natural de la enfermedad, los datos aportados por los sujetos control de diferentes estudios confirman su carácter crónico y progresivo.

Olk, en su estudio a 24 meses sobre la eficacia del tratamiento láser, observó que el 43,2% de los sujetos control perdían al menos 2 líneas de visión frente al 8,1% que las ganaban. En ningún caso se evidenció resolución espontánea del edema<sup>70</sup>. De acuerdo con el *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*, el riesgo de pérdida visual moderada a los 3 años era del 30%. La pérdida visual promedio en aquellos ojos con edema macular clínicamente significativo (235 ojos) era de 1 línea de visión, con el 12% mejorando al menos 2 líneas y el 43% perdiéndolas<sup>71</sup>.

### **VII. Diagnóstico del edema macular diabético**

El *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* valoró la presencia y el grado de severidad del edema macular diabético mediante retinografías (fotografías del fondo de ojo) y angiografía fluoresceínica. Actualmente, y aunque la funduscopía y la angiografía continúan siendo importantes en el diagnóstico, la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) constituye una herramienta fundamental para el análisis del edema macular.

#### **➤ Tomografía de Coherencia Óptica (OCT)**

La Tomografía de Coherencia Óptica es considerada como el mejor medio diagnóstico para cuantificar el edema macular<sup>72</sup>. El *Diabetic Retinopathy Clinical Research* (DRCR) tiene actualmente en marcha varios estudios donde se utiliza para valorar el espesor macular central.

La OCT ha evolucionado mucho desde sus orígenes en el año 1991. Su incorporación clínica definitiva se produjo el año 2002 con la comercialización del STRATUS™ OCT (Carl Zeiss Meditec). Este dispositivo tenía una resolución axial de 8-10 micras y una velocidad de adquisición de imágenes de 400 A-scans por segundo. El STRATUS™ OCT utilizaba el principio de reflectometría en el dominio temporal ("time-domain reflectometry") para la obtención de imágenes. La incorporación de la reflectometría en el dominio espectral o de Fourier ("spectral or Fourier domain reflectometry") supuso un importante avance,



## Introducción

---

alcanzando velocidades de adquisición de hasta 20.000 A-scans por segundo y una resolución axial de hasta 4 micras. Existen varios tomógrafos que utilizan este principio. En nuestro medio disponemos del CIRRUS™ OCT (Carl Zeiss Meditec), por lo que nos referiremos específicamente a él.

El principio óptico utilizado por el tomógrafo para la adquisición de imágenes se basa en la interferometría óptica de baja coherencia. Una luz de diodo es dividida en 2 haces iguales, uno dirigido a un punto de referencia y el otro al área de estudio. Mediante el uso de un interferómetro las ondas luminosas reflejadas por ambas superficies se recogen y analizan, valorando el desfase existente entre ellas. Variando la distancia conocida de referencia mediante el uso de un espejo móvil ("time-domain reflectometry") o utilizando un espectrómetro de alta velocidad ("spectral or Fourier domain reflectometry"), se pueden comparar las ondas reflejadas a diferentes profundidades, configurando un conjunto de puntos que indican el patrón de reflexión de una sección del tejido. De esta manera se genera una imagen en sentido axial denominada A-scan, cuyo registro repetido permite construir una imagen bidimensional o B-scan. Cada A-scan abarca una profundidad de 2 milímetros.

El comportamiento del tejido frente al haz de luz se expresa en función de la reflectividad presente: a más reflectividad más bloqueo al paso de luz. En una escala de color el espectro rojo representa alta reflectividad y el negro baja.

El análisis posterior de las imágenes permite valorar el espesor de la retina en el área seleccionada, así como la existencia de defectos o tracciones. El tomógrafo posee la información necesaria para realizar estos cálculos mediante una serie de programas automáticos predeterminados. El programa elegido habitualmente para el estudio del grosor macular en el CIRRUS™ OCT es el "cubo macular 512\*128", que consiste en 128 barridos lineales o B-scans formados por 512 A-scan cada uno y que cubren un área de 6\*6 milímetros (65.536 puntos). En el caso del STRATUS™ OCT el protocolo elegido para el análisis de los datos es el "Fast macular thickness map". Este programa analiza el espesor retiniano de un círculo de 6 milímetros de diámetro, obtenido mediante 6 barridos lineales radiales de 128 A-scan cada uno, orientados a 30° unos de otros y que convergen en el punto de fijación. El protocolo "Radial line scan", consistente en seis B-scans de 512 A-scans cada uno, es utilizado para valorar la morfología del área de estudio.

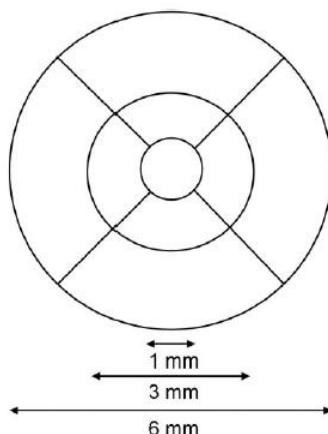
En ambos aparatos el análisis muestra un mapa de la mácula dividida en 9 secciones. En cada sección se representa su grosor medio en micras, definido como la distancia entre el

# Introducción

---

epitelio pigmentario de retina (RPE) y la membrana limitante interna (ILM). Además el registro permite observar la morfología de cada B-scan.

**Ilustración 1** Mapa macular definido por el estudio AREDS



En la representación tomográfica de la mácula se pueden considerar los siguientes datos:

- i) **Espesor retiniano:** se consideran normales valores entre 150 y 190 micras en la zona central, siendo considerados borderline valores de hasta 230 micras. El espesor se define en los programas de análisis como el grosor macular del área central ("Central Subfield Macular Thickness"). El *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network* considera que existe un edema macular si el espesor retiniano en el área central es  $\geq 250$  micras o existe un engrosamiento  $> 300$  micras dentro de los tres milímetros centrales<sup>73</sup>.

En el caso del STRATUS existe otra variable denominada grosor del punto central ("Central Point Thickness") que es el promedio del espesor de los puntos centrales de los 6 radios. Dada su alta correlación, se prefiere el uso del grosor macular del área central, que resulta del promedio de 128 puntos.

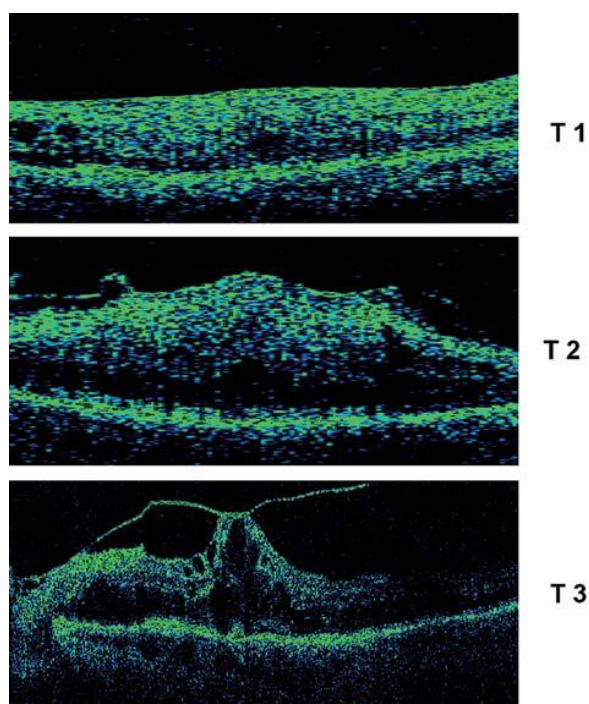
- ii) **Extensión:** se considera un edema macular significativo cualquier engrosamiento retiniano en el círculo central o aquel mayor de un diámetro de disco óptico que afecte al círculo de 3 milímetros de diámetro.
- iii) **Volumen:** este parámetro no es esencial para el diagnóstico, pero ayuda a su interpretación. Se consideran normales valores de hasta  $7,5 \text{ mm}^3$  y borderline valores de hasta  $8 \text{ mm}^3$ .

## Introducción

---

- iv) **Morfología:** se distingue entre engrosamiento difuso, edema macular quístico y desprendimiento neurosensorial. Según una publicación realizada en el año 2006 el patrón difuso se observaba hasta en un 97% de los casos remitidos, seguido del quístico en el 55%. El desprendimiento neurosensorial estaba presente en el 7%<sup>74</sup>.
- v) **Presencia de tracción:** según el anterior estudio se observa hasta en el 15,6% de casos.

El grado de edema macular se valora mediante la **clasificación de Pannozzo**<sup>75</sup>, que establece tres tipos de edema macular (E) que se combinan con diferentes tipos de tracción (T). Así denominamos **E1** al edema macular que se corresponde con un engrosamiento difuso; **E2** al que asocia quistes intraretinianos y **E3** si presenta desprendimiento neurosensorial. Por otra parte **T0** indicaría ausencia de tracción; **T1** la presencia de una membrana adherente hiperreflectiva, que si asociara distorsiones focales significativas se convertiría en **T2** y **T3** en el caso de existir una tracción vítrea anteroposterior.



**Fuente 5** Imagen tomada de la “Guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Retina y Vítreo: Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes”. ARCH SOC ESP OFTALMOL 2009; 84: 429-450

Existe un criterio de fiabilidad sobre la calidad de la imagen adquirida que se denomina “*signal strength*” y que debería ser igual o superior a 6 en los primeros tomógrafos y a 4 en el actual. Además es necesaria una buena alineación en los ejes horizontal y vertical entre el área de barrido y el área objeto de estudio. Esta se obtiene de forma manual o

automática mediante las opciones de centrado del aparato. Para medir correctamente el espesor macular la imagen no debe estar artefactada. Las principales fuentes de error en la obtención de la imagen son:

- (1) Mala disposición de los límites de la retina interna y/o externa debidos a una desestructuración de la retina o a una señal débil (turbidez de medios).
- (2) Mal centrado de la imagen debido a la mala identificación de la fovea o a mala fijación.

En un estudio publicado en el año 2009 sobre la calidad de las imágenes adquiridas con el protocolo "Fast macular thickness map" y remitidas a la Universidad de Wisconsin, el 16% de las imágenes de edema macular diabético fueron consideradas de mala calidad. El error más frecuente fue la mala disposición de los límites (48,36%), seguido por el descentrado (28,64%). Curiosamente este último disminuía a mayor grosor macular. Las diferencias obtenidas entre las medidas erróneas y las realizadas en la universidad fueron de 73,3 micras de promedio (mediana 64,5 micras), no estando relacionadas con el espesor basal<sup>76</sup>. En el estudio de revisión que Browning publicó el año 2008 sobre métodos de análisis y medidas realizadas con el STRATUS™ OCT en pacientes con edema macular diabético, solo un 14% de los 16.000 scans remitidos presentaban errores significativos en la detección de sus límites. El autor recomienda el análisis del cambio absoluto del "Central Subfield Macular Thickness" (el "Central Point Thickness" y el volumen macular total no proporcionan información adicional dada su alta correlación)<sup>77</sup>.

Aunque ambos tomógrafos se utilizan indistintamente en la medición del espesor retiniano, algunos autores consideran que sus medidas no son intercambiables en ojos patológicos. Esto es debido a diferencias existentes en sus algoritmos de segmentación. Mientras que ambos escogen la interfaz vitreoretiniana como límite retiniano interno, el STRATUS™ OCT define el límite externo como la más interna de las 2 bandas hiperreflectantes que capta. El CIRRUS™ OCT usa como límite la más externa, por lo que sus medidas de espesor suelen ser mayores. En un estudio que compara las medidas de CSMT efectuadas por ambos aparatos sobre 19 ojos con edema macular diabético, la diferencia promedio era de 43 micras<sup>78;79</sup>. Esta diferencia aumentaba a 53 micras en un estudio posterior sobre 33 ojos, aunque los límites de acuerdo de Bland-Altman se situaban entre -137 y 31 micras, es decir que el rango de valores de acuerdo incluiría hasta 137 micras más

de espesor en la medición realizada con el CIRRUS™ OCT. En este estudio la reproductibilidad de ambos aparatos era similar<sup>80</sup>.

El DRCR estudió la reproductibilidad de las medidas del CSMT analizadas con el "Fast macular protocol" en 107 sujetos con edema macular diabético y determinó que el coeficiente de repetibilidad de Bland Altman (margen de error que tiene una medida para ser considerada como diferente) era del 11%, lo que implica que para valores de CSMT > 400 micras cambios superiores a 56 micras se pueden considerar como reales. La reproductibilidad no se afectaba por el tipo de edema, la presencia de tracción o la agudeza visual<sup>81</sup>. Un estudio de casos control sobre edema macular diabético mostró un coeficiente incluso menor ( $4,24 \pm 3,41$ )<sup>82</sup>.

Taban estudió la fiabilidad del "Fast macular protocol" frente al "Radial line scan protocol", considerado como medida de referencia, en 41 sujetos con edema macular diabético. Obtuvo concordancia en el 94% de los casos<sup>83</sup>.

Según otra publicación el grado de espesor macular no depende de factores como la edad, sexo o estado refractivo<sup>84</sup>.

### ➤ Angiografía fluoresceínica

La angiografía permite valorar la isquemia macular mediante el análisis de la red capilar perifoveal (ZAF), así como la fuente y extensión del edema.

Aunque la isquemia macular conduce a una pérdida importante de visión independientemente del grado de edema extracelular, no existe una clasificación consensuada de la misma. El *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* publicó en 1991 una adaptación del estudio realizado por el *Diabetic Retinopathy Study*. En él se recogían las características que deberían ser analizadas en el angiograma. Estas son múltiples y muchas de ellas de difícil interpretación, por lo que se precisa remitir el material recopilado a un centro especializado para su análisis posterior. Las variables que obtuvieron un MODERADO índice Kappa (0,40-0,60) entre los observadores del propio centro fueron: el tamaño y contorno de la ZAF, la pérdida de capilares en el anillo central, la dilatación capilar, la tinción de la pared arteriolar, la presencia de quistes y los defectos del epitelio pigmentario de retina. La única variable con alto acuerdo interobservador fue la severidad del filtrado<sup>85</sup>. Todas las variables eran categóricas con varias categorías, lo que dificulta aún más su clasificación por parte de

personal ajeno al centro. Por lo tanto su utilidad práctica es poca y en la mayoría de los trabajos solo se valora el tamaño y el contorno de la ZAF. El ETDRS no estableció niveles de severidad pero consideró que una pérdida superior a dos cuadrantes del contorno de la ZAF o un tamaño de la misma igual o superior a 1 milímetro de diámetro podrían provocar alteraciones visuales significativas<sup>85</sup>.

Técnicamente la angiografía consiste en inyectar 5 centímetros cúbicos de fluoresceína sódica al 10% en la red venosa y observar su paso por los vasos retinianos. Esta sustancia tiene la particularidad de emitir luz verde (longitud de onda 520 nm) al ser estimulada con luz azul (longitud de onda entre 465 y 490 nm). El uso de un filtro azul permite que toda la luz que alcance la retina sea excitatoria, mientras que la luz reflejada al visor de la cámara es filtrada por un cristal verde. De esta manera solo se visualiza la luz emitida por la fluoresceína.

La fluoresceína es una molécula pequeña que se une en un 80% a la albúmina sérica, por lo que se encuentra libre en una pequeña proporción. La forma libre difunde fácilmente por los capilares fenestrados de la coriocapilar, pero no atraviesa las barreras retinianas interna o externa. La visualización de acúmulos, defectos o difusión del colorante nos permite identificar diferentes procesos patológicos.

Sin embargo una difusión de fluoresceína en la angiografía no concluye por sí sola la presencia de edema macular<sup>86</sup>.

### ➤ Retinografías

Las fotografías estereoscópicas de la retina son utilizadas para la detección y valoración de la severidad de la retinopatía en estudios de población y multicéntricos. Las imágenes obtenidas se remiten a un centro de lectura donde son interpretadas y avaladas. Estas han de presentar unas características especiales establecidas por la entidad receptora. El centro de lectura de la Universidad de Wisconsin especifica que las imágenes remitidas han de ser estereografías en color de los 7 campos estándar de acuerdo a la clasificación modificada de Airlie House. Esta clasificación establece la gravedad de la retinopatía en función de una serie de lesiones existentes en cada campo. Fue utilizada por primera vez por el *Diabetic Retinopathy Study Research Group* en 1981<sup>87</sup>, y posteriormente por el ETDRS<sup>88</sup> y el *Diabetic Retinopathy Clinical Research*. Su papel en la valoración del edema macular ha

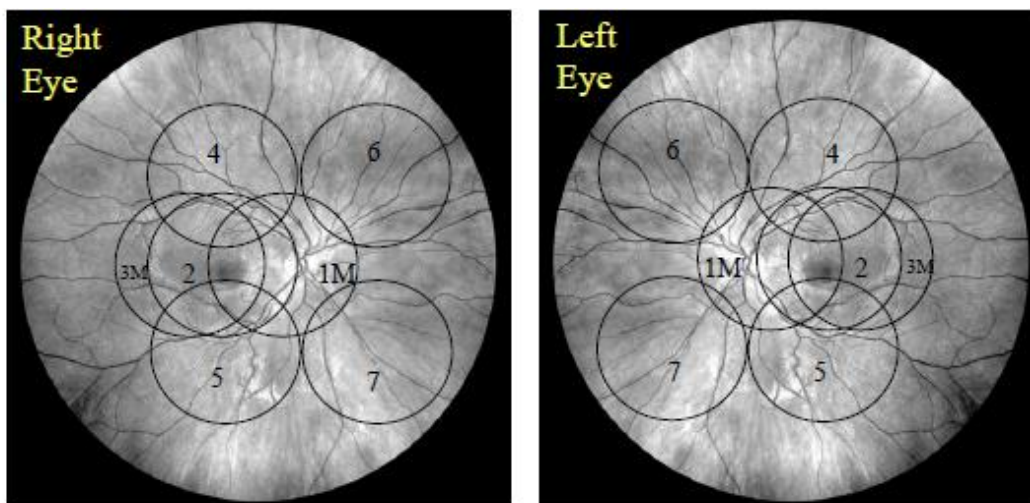


# Introducción

disminuido considerablemente tras la aparición de la tomografía, pues se estima que el grosor macular ha de aumentar un 150% para poder ser apreciado por este método.

Otro sistema utilizado en telemedicina para estudios de población es la retinografía de cámara no midriática, según el protocolo descrito por Bursell<sup>89</sup>.

Ilustración 2 Campos estándar de la clasificación modificada de Airlie House



## VIII. Edema macular focal o difuso

Dado el amplio uso que se hace de estos términos en la literatura conviene clarificar una serie de puntos.

El edema macular difuso viene definido por su aspecto clínico, angiográfico y actualmente tomográfico:

- i. Con respecto al aspecto clínico, el edema macular difuso es definido como un engrosamiento macular que afecta el área foveal y que abarca al menos una extensión de dos diámetros de papila (unos 3 mm). Esta definición no es compartida por todos los autores que difieren en sus aspectos clave: afectación foveal y extensión<sup>90</sup>.
- ii. Con respecto a su aspecto angiográfico se considera edema macular difuso al desencadenado por la hiperpermeabilidad de toda la red capilar perifoveal con extravasación no localizada del colorante. Si se observa una fuente de difusión se puede considerar el edema como focal si el 67% de la hiperpermeabilidad se debe a microaneurismas o como difuso si se reduce al 33%<sup>91</sup>. La definición angiográfica está

actualmente en desuso, al no recoger las características del tipo de edema. Aspectos morfológicos, como la presencia de degeneración cistoide, clasifican al edema como difuso independientemente del origen de difusión<sup>92: 93</sup>.

Como se puede observar existe una gran controversia en el uso de estos términos dada la cantidad de variables implicadas (morfología, fuente de origen, extensión). Así por ejemplo, mientras que en el examen mediante Tomografía de Coherencia Óptica algunos autores consideran que la existencia de quistes define el edema como difuso<sup>93</sup>, otros consideran justo lo contrario<sup>74</sup>.

El *Diabetic Retinopathy Clinical Research* intenta actualmente clarificar los términos focal y difuso y determinar si estos son reproducibles y tienen algún valor en el pronóstico de la enfermedad. Hasta ese momento conviene utilizarlos con cautela<sup>90</sup>.

## **IX. Tratamiento**

El primer paso en el manejo del edema macular es el control estricto de los factores que lo agravan (ver apartado E). Aunque esto no resuelva el edema, puede evitar su progresión, favorecer el efecto del tratamiento y evitar su evolución a una forma refractaria<sup>59: 60</sup>.

En segundo lugar, todos los edemas considerados clínicamente significativos (EMCS) según los criterios establecidos en 1985 por el *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS), serían susceptibles de tratamiento láser<sup>71</sup>. Este ensayo clínico logró reclutar 3711 pacientes con retinopatía diabética, a los que dividió en dos grupos según su severidad. Uno de los objetivos del estudio era valorar la efectividad del láser en el tratamiento del edema macular diabético (definido como engrosamiento o exudados dentro de 1 diámetro de papila del centro de la mácula) en aquellos pacientes con retinopatía leve-moderada. En un primer informe se compararon los resultados del tratamiento inmediato (754 ojos) respecto al diferido (1490 ojos). En aquellos edemas definidos como clínicamente significativos, el tratamiento inmediato reducía el riesgo de pérdida visual moderada (duplicación del ángulo visual) en el 50% de los casos a partir de los 8 meses de seguimiento (menos del 3% obtenían una mejoría visual  $\geq 3$  líneas). No se apreciaba esta diferencia en el resto. A los 12 meses el 35% de los ojos tratados presentaba edema central respecto al 63% de los no tratados.



## Introducción

---

La historia natural de la enfermedad viene reflejada por los resultados obtenidos a los 2 años de seguimiento en el grupo no tratado. La pérdida visual promedio en aquellos ojos con edema macular clínicamente significativo (235 ojos) era de 1 línea de visión, con el 12% mejorando al menos 2 líneas y el 43% perdiéndolas.

La técnica utilizada consistía en fotocoagular todas las áreas de difusión o isquemia retiniana, identificadas mediante una angiografía previa, que se extendieran desde 500 micras hasta 2 diámetros de papila del centro de la mácula. Las lesiones localizadas se fotocoagulaban directamente. No se evidenciaron complicaciones significativas asociadas al tratamiento. El estudio recomendó el tratamiento láser, utilizando los parámetros definidos por el mismo, en todos aquellos pacientes que presentaran un edema considerado clínicamente significativo, independientemente del grado de retinopatía. El estudio no diferenció entre formas focales y difusas.

Para valorar el efecto del láser en las formas difusas (edema  $\geq$  2 diámetros de papila que afecte la fóvea) Olk estableció 2 grupos, tratado y no tratado, comparándolos entre sí. A los 2 años el grupo tratado mostró una reducción del edema y una mejoría  $\geq$  2 líneas de visión en el 45,2% de los casos, con un empeoramiento en el 9,5%. El 43% de los sujetos del grupo control presentaron una pérdida visual moderada<sup>70</sup>. Los resultados obtenidos fueron superiores al estudio del ETDRS en base a la modificación de la técnica de tratamiento. Mientras en la rejilla clásica los impactos solo se acercaban a la ZAF en caso de retratamientos sobre lesiones localizadas, en la modificada por Olk el tratamiento se extendía hasta la propia ZAF. Esto condujo a un elevado porcentaje de casos con escotomas persistentes paracentrales. Los resultados obtenidos por Olk fueron independientes de factores tales como el carácter cistoideo del edema, la visión inicial o factores de riesgo cardiovascular.

En una publicación posterior sobre 302 ojos con edema macular diabético difuso, tratados mediante rejilla modificada y seguidos durante 3 años, solo el 14,5% de los pacientes mejoraban al menos 3 líneas de visión respecto al 24,6% que las perdían. Además el 16% eran refractarios al tratamiento (el 31% si el edema era quístico) pese a ser sometidos a múltiples sesiones de láser (el 44% recibieron dos y un 22% al menos tres). Estos resultados fueron notablemente peores que los obtenidos en el ETDRS, donde solo el 12% perdían  $\geq$  3 líneas de visión, y fueron atribuidos al hecho de que este último estudio no diferenciaba entre edemas

## Introducción

focales y difusos. Los edemas difusos fueron considerados de peor pronóstico, cuestionándose los resultados obtenidos por publicaciones previas<sup>94</sup>.

En un intento por valorar técnicas de láser menos agresivas, el DRCR realizó un estudio prospectivo sobre 323 ojos, que fueron aleatoriamente distribuidos en 2 grupos de tratamiento: uno al que se aplicaba la técnica estándar de rejilla y otro tratado con la técnica ligera (MMG). Esta última consistía en impactos menos intensos y más espaciados, que a diferencia del tratamiento estándar incluía áreas de retina sana. No era necesario tratar los puntos focales de difusión. Su hipotético beneficio se basaba en mejorar la oxigenación (al distribuirse más ampliamente) y en disminuir la incidencia de escotomas (al disminuir la intensidad). Los pacientes debían estar diagnosticados de EMCS y presentar un grosor central  $> 250$  micras ó  $> 300$  en algún punto dentro de las 1500 micras del centro de la fóvea. No debían haber recibido tratamiento previo ni mostrar tracción. Cada 4 meses se evaluaban los casos, aplicando retratamiento si no se observaba una reducción significativa. La proporción de ojos retratados fue similar en ambos grupos.

Al año se observó una mayor reducción del grosor macular central y una mejor agudeza visual en el grupo de referencia. Dado que no se observaron complicaciones en ninguno de los dos grupos, el estudio concluye que el tratamiento estándar modificado es superior al MMG<sup>95</sup>.

Los resultados obtenidos se pueden apreciar en las siguientes tablas:

### Cambio de visión al año

	8 meses		12 meses	
	ETDRS	MMG	ETDRS	MMG
Nº ojos	144	144	142	142
Media $\pm$ SD	-1 $\pm$ 12	-2 $\pm$ 10	0 $\pm$ 11	-2 $\pm$ 11
Distribución, nº (%)				
≥ 15 letras mejor	11 (8)	4 (3)	10 (7)	7 (5)
10-14 letras mejor	8 (6)	8 (6)	11 (8)	8 (6)
10-14 letras peor	6 (4)	6 (4)	6 (4)	13 (9)
≥ 15 letras peor	12 (8)	9 (6)	10 (7)	14 (10)

## Cambio de espesor macular al año

Grosor retiniano ( $\mu$ )	Modificada ETDRS		MMG	
	Nº ojos	Media $\pm$ SD	Nº ojos	Media $\pm$ SD
250-349	62	-22 $\pm$ 62	53	-7 $\pm$ 79
350-449	22	-75 $\pm$ 84	32	-74 $\pm$ 100
$\geq$ 450	22	-285 $\pm$ 155	22	-112 $\pm$ 189
Total	106	-22 $\pm$ 62	107	-49 $\pm$ 122

**Fuente 6 Modificado de: Fong DS, Strauber SF, Aiello LP, et al. Comparison of the modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema. Arch Ophthalmol 2007; 125:469-80**

El mecanismo por el cual el tratamiento láser es efectivo es desconocido, pero se barajan las siguientes hipótesis:

- i) La destrucción de fotorreceptores mejora la hipoxia de la retina interna, al aumentar tanto la disponibilidad como la difusión de oxígeno<sup>96</sup>. Sin embargo la destrucción conjunta de la coriocapilar hace esta posibilidad remota<sup>97</sup>.
- ii) La destrucción de la red capilar retiniana disminuye la permeabilidad<sup>98</sup>.
- iii) El efecto beneficioso se debe a la restauración del epitelio pigmentario de retina enfermo. La producción de nuevas citoquinas puede regular la producción de VEGF<sup>99</sup>. El posible efecto terapéutico del láser de diodo subumbral se basa en esta hipótesis.

### ➤ Otras opciones terapéuticas

El hecho de que hasta un 31% de los edema maculares difusos de tipo quístico sean refractarios al láser, de que hasta el 24,6% de los ojos tratados pierdan al menos 3 líneas de visión a los 3 años y de que este tratamiento no esté exento de importantes complicaciones ha promovido la búsqueda de nuevas alternativas que, o bien aisladas o en combinación con las existentes, mejoren los resultados obtenidos hasta la fecha. Entre estos tratamientos podemos destacar los siguientes:

## 1. Láser de diodo subumbral

La efectividad de nuevas formas de láser ha sido evaluada en numerosos estudios. El láser de diodo subumbral utiliza impactos no visibles aplicados en forma de micropulsos (cada aplicación de 0,3 segundos está formada por 150 micropulsos de 100 microsegundos). Puesto que tras cada micropulso la luz penetra unas 4 micras de tejido retiniano, el efecto se limita al epitelio pigmentario y capa externa de fotorreceptores.

En un estudio prospectivo y randomizado, Laursen comparó los resultados obtenidos con el láser diodo subumbral respecto al convencional en 23 ojos con edema macular clínicamente significativo. A los 6 meses de seguimiento no se apreciaron diferencias de espesor retiniano ni de agudeza visual entre ambos grupos. Tampoco se observaron complicaciones secundarias en ninguno de los tratamientos láser. A los 3 meses se retrataron 15 ojos (9 tratados con diodo subumbral) por persistir el edema. Por motivos éticos estos retratamientos se realizaron con láser argón. El espesor macular central aumentó en todos los tipos de tratamiento, observándose mínima reducción solo en las áreas para y perimaculares. La diferencia de visión obtenida en las diferentes comparaciones no alcanzaba nunca una línea de visión<sup>100</sup>.

En un estudio descriptivo sobre 95 ojos la visión se estabilizó en el 85% de pacientes, con resolución del edema en el 79% de los ojos tratados. No se observaron complicaciones. La media de retratamientos fue de 1,7. El 76% de los edemas eran focales (solo cinco ojos presentaban edema macular quístico)<sup>101</sup>.

La principal desventaja de este tipo de láser es que los impactos no son visibles y por lo tanto no se puede valorar su correcta distribución (depende de la pigmentación del fondo). Ello obliga a retratamientos muchas veces innecesarios. Su principal ventaja es que permite tratamientos confluentes hasta la ZAF y que su aplicación es indolora.

## 2. Triamcinolona intravítrea

Desde el año 2001 numerosos trabajos han sugerido el efecto beneficioso de la triamcinolona intravítrea en el tratamiento del edema macular diabético<sup>102; 103; 104</sup>. Todos ellos coinciden en que su administración a dosis de 1-4 miligramos reduce de forma transitoria el edema, mejorando la visión. Esto es debido a su efecto antiinflamatorio e inhibidor de la expresión del VEGF. Sin embargo la triamcinolona intravítrea se relaciona con un incremento

## Introducción

en la presión ocular, que puede llegar a requerir tratamiento, y con la progresión y desarrollo de catarata.

En el año 2008 el *Diabetic Retinopathy Clinical Research* publicó un ensayo clínico multicéntrico donde comparaba el efecto de la triamcinolona intravítrea a dosis de 1 y 4 mg con el tratamiento láser convencional. Estas dosis fueron elegidas por ser las más representativas en estudios previos. Se seleccionaron 697 ojos con edema macular diabético (CSMT  $\geq$  250 micras) y se distribuyeron de manera aleatoria en cada grupo de tratamiento, estratificando por agudeza visual, grado de retinopatía, pseudofaquia y espesor macular. Se efectuaron revisiones cada 4 meses, donde se evaluaron los resultados y las necesidades de retratamiento. Este se llevaba a cabo, a criterio del investigador, si la reducción del grosor central era menor del 50%. En caso de que tras el tratamiento adicional la mejora de la visión fuera inferior a una línea, la reducción del espesor central inferior a 50 micras o que se produjera una pérdida moderada de visión, se optaba por un tratamiento alternativo. A los 2 años, tanto la reducción del espesor macular central como la mejoría de la visión, fueron superiores en el grupo sometido a láser. No se observaron diferencias entre los grupos de triamcinolona al año y dos años de seguimiento, aunque a los 4 meses la triamcinolona 4 mg mostró una mejoría significativa con respecto a los demás. Estos resultados fueron similares independientemente del estrato.

Si en un sujeto se seleccionaban ambos ojos, cada uno se distribuía en grupos diferentes, recibiendo uno de ellos tratamiento láser. En estos pacientes no se apreciaron diferencias significativas entre ambos ojos.

Cambio visión (letras)	Láser (n = 330)	1 mg (n = 256)	4 mg (n = 254)
Media $\pm$ SD	1 $\pm$ 17	-2 $\pm$ 18	-3 $\pm$ 22
Distribución (%)			
$\geq$ 15 letras mejor	18	14	17
10-14 letras mejor	13	11	11
10-14 letras peor	5	6	8
$\geq$ 15 letras peor	14	20	20

## Introducción

	láser	1 mg	4 mg
Central Subfield Macular Thickness	N = 261	N = 207	N =193
Grosor ( $\mu$ ) mediana (25th, 75th percentile)	243 (197, 236)	305 (231, 406)	279 (228, 430)
Cambio (media $\pm$ SD)	-139 $\pm$ 148	-86 $\pm$ 167	-77 $\pm$ 160
Disminución $\geq$ 50%	67%	46%	48%
Grosor < 250 $\mu$	53%	34%	38%

**Fuente 7 Modificado de: A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. Ophthalmology 2008; 115:1447-9**

El porcentaje de pacientes que requirió tratamiento antiglaucomatoso fue muy superior en los grupos tratados con triamcinolona. Lo mismo ocurrió respecto al desarrollo de catarata: hasta el 50% de los pacientes fáquicos en el grupo de triamcinolona requirió cirugía respecto al 13% del grupo de láser<sup>105</sup>.

Pese a no demostrar su superioridad frente al láser, la triamcinolona parece ser efectiva en el manejo del edema macular diabético refractario.

Yilmaz revisó todos los ensayos clínicos publicados hasta el año 2006 que comparaban la triamcinolona frente a otros tratamientos o placebo en el manejo del edema macular diabético refractario. En todos ellos se apreciaba una mejoría de la visión a los 3 meses que desaparecía a los seis. La reducción del espesor macular central se prolongaba hasta los 6 meses (-53,08 micras, IC95% -104,16 a -2,02). La presión intraocular aumentaba significativamente en todos los estudios. No se podía valorar la incidencia de catarata por no estar correctamente documentada. No hubo casos de endoftalmitis<sup>106</sup>.

Gillies comparó la triamcinolona intravítrea frente a placebo en un ensayo clínico que incluía 60 casos de edema macular refractario. Cada 6 meses los ojos eran evaluados, retratando aquellos con espesor macular central > 250 micras y disminución de una línea de visión. Si a las 4 semanas no se evidenciaba una mejoría de 1 línea de visión, el revisor evaluaba si un tratamiento láser adicional podría ser beneficioso. Solo un sujeto en el grupo de tratamiento recibió láser por 16 en el de placebo. El 44% de los casos tratados (respecto al 3% de los no tratados) requirió tratamiento antiglaucomatoso y el 54% (frente al 0%) cirugía de catarata. Hasta un 32% de los casos recibieron al menos 3 inyecciones<sup>107</sup>. Los resultados a los 2 años se muestran en la siguiente tabla:

Cambio visión (letras)	Triamcinolona ivt. (n=34)	placebo (n=35)
Ganancia media de visión (letras)	3,1	-2,9
Distribución visión n°, (%)		
≥ 15 letras mejor	4 (12)	1 (3)
10-14 letras mejor	3 (9)	3 (9)
10-14 letras peor	2 (6)	5 (14)
≥ 15 letras peor	1 (3)	4 (11)
Reducción CSMT (μ)	125	71

Fuente 8 Modificado de : Gillies MC, Sutter FK, Simpson JM, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2006; 113:1533-8.

### 3. Triamcinolona peribulbar

Las inyecciones peribulbares de corticosteroides han sido utilizadas desde hace décadas en el tratamiento del edema macular inflamatorio. En los últimos años su uso se ha extendido al edema macular diabético. Puesto que se presume que sus complicaciones son inferiores a las observadas con las inyecciones intravítreas, se han postulado como alternativa terapéutica en casos con buena visión inicial.

El DRCR publicó en el año 2007 un estudio piloto donde comparaba los resultados obtenidos en 5 grupos de tratamiento: láser focal asociado o no a inyecciones subtenonianas anteriores o posteriores de triamcinolona 20 mg. El láser se administraba 4 semanas después de la inyección. Los sujetos incluidos en el estudio debían presentar edema macular (CSMT ≥ 250 micras) con una visión superior a 20/40. Al cabo de 6 meses no se observaron ventajas respecto al grupo de referencia<sup>108</sup>.

Cellini publicó en el año 2008 un estudio donde comparaba el efecto de la inyección intravítrea de triamcinolona 4 mg respecto a la subtenoniana posterior de 40 mg en el tratamiento del edema macular diabético quístico. Se seleccionaron 14 pacientes con edema bilateral y se aleatorizó un ojo a cada grupo de tratamiento. Aunque a los 3 meses ambos grupos mejoraron significativamente, no se observaron diferencias de agudeza visual ni

espesor macular entre ellos. A los 6 meses el grupo de inyección intravítrea mostraba una pérdida del efecto, además de un aumento significativo de la presión intraocular. El autor concluye que la administración peribulbar es más segura y al menos tan efectiva como la intravítrea. Justifica sus resultados por la correcta técnica de inyección. Para ello aconseja el uso de la ecografía en modo B<sup>109</sup>.

#### **4. Terapia anti-VEGF en el tratamiento del edema macular diabético**

En los últimos años la aparición de una serie de agentes terapéuticos dirigidos contra el *Vascular Endothelial Growth Factor* (VEGF) ha revolucionado el tratamiento de la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE). Su eficacia y seguridad, demostrada en varios ensayos clínicos, ha favorecido que su uso se haya extendido a otras patologías. Actualmente existen tres sustancias comercializadas (pegaptanib sódico, bevacizumab y ranibizumab) que son utilizadas como tratamiento compasivo o adyuvante del edema macular diabético.

##### ***I. Bevacizumab***

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal que inhibe de forma competitiva todas las isoformas del VEGF-A en el espacio extracelular. Aunque solo está aprobado por la Federal and Drug Administration (FDA) para el tratamiento del cáncer de colon metastático, es ampliamente utilizado como tratamiento compasivo del edema macular secundario y de la Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) de tipo exudativo.

Su eficacia en el tratamiento del edema macular diabético es controvertido. El año 2007 el DRCR publicó los resultados de un estudio piloto que pretendía evaluar los resultados a corto plazo (12 semanas) de su administración intravítrea. Se establecieron 5 grupos de tratamiento:

1. 2 inyecciones de bevacizumab de 1,25 mg y 2,5 mg separadas 6 semanas.
2. 1 inyección de bevacizumab de 1,25 mg.
3. 2 inyecciones de bevacizumab de 1,25 mg separadas 6 semanas, aplicando láser a las 3 semanas.
4. Laser.



## Introducción

Aunque se observó que el bevacizumab conseguía una mayor reducción del espesor macular a las 3 semanas, esta diferencia desaparecía posteriormente. Solo el 50% de los ojos mostraron una reducción del espesor > 11% a las tres semanas. Solo el 10% de casos respondían a una segunda inyección. No hubo diferencias significativas entre los grupos con diferente dosis de fármaco o en el grupo de tratamiento combinado, aunque no se puede descartar en este último beneficios a largo plazo (mejoría de la visión, reducción del número de inyecciones...) <sup>110</sup>.

		Cambio CSMT <sup>#</sup>	Cambio log OCT*	Cambio letras
1	1,25 mg	-56 (-120, -6)	0,07	+5 (+1, +12)
	2,5 mg	-47 (-125, -16)	0,05	+7 (+4, +11)
2		-5 (-41, +53)	0,01	+4 (-3, +7)
3		-40 (-125, -16)	0,05	0 (-5, +8)
4		-40 (-146, +85)		-1 (-6, +5)

# Los cambios se expresan en micras como mediana (percentil 25 y 75)

\*cambio log OCT expresa el cambio en el logaritmo del CSMT

**Fuente 9 Modificado de: Scott IU, Edwards AR, Beck RW, et al. : A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 114:1860-1867, 2007**

El grupo de estudio Panamericano de retina publicó el año 2009 el resultado de un estudio multicéntrico retrospectivo, donde se valoraba el efecto a los 24 meses del tratamiento continuado con bevacizumab intravítreo. El intervalo entre inyecciones dependía del agravamiento de la enfermedad, considerando como tal una pérdida de visión explicada por un aumento del espesor macular central (incremento de al menos 50 micras). A lo largo del estudio el 51,8% de los casos presentaron una mejoría en la visión y una reducción del espesor macular, más evidente durante el primer mes. El 51,3% requirió al menos 5 inyecciones y el 12,1% más de 8. El estudio no mostró diferencias entre dosis de 1,25 y 2,5 mg <sup>111</sup>.

Algunos autores, como Haritoglou y Kumar, han observado una mejoría en la visión y una reducción del espesor macular en edemas maculares refractarios tratados con bevacizumab. Estas series prospectivas tienen la desventaja de su pequeño tamaño muestral y corto periodo de seguimiento <sup>112; 113</sup>.

Las principales limitaciones del bevacizumab son dos: su gran tamaño, que hipotéticamente limita su penetrancia, y que no exista ningún ensayo clínico que avale su

# Introducción

efectividad. Su principal ventaja es la larga vida media, que supone menor número de inyecciones intravítreas, y su precio, extraordinariamente más barato que el resto.

	6 meses n° ojos (%)		12 meses n° ojos (%)		24 meses n° ojos (%)	
Dosis (mg)	1,25	2,5	1,25	2,5	1,25	2,5
Mejoran $\geq 2$ líneas	46 (62,1)	22 (33,8)	50 (67,6)	26 (40,0)	47 (63,5)	25 (38,5)
Empeoran $\geq 2$ líneas	9 (12,2)	11 (16,9)	3 (4,0)	8 (12,3)	2 (2,7)	3 (4,6)

**Fuente 10. Modificado de: Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. Ophthalmology 2009; 116:1488-97.**

**Autor: Arevalo JF, Sanchez JG, Wu L**

## II. Ranibizumab

El ranibizumab está constituido por el fragmento Fab del anticuerpo antiVEGF-A, aquel que reconoce al antígeno y que debido a su pequeño tamaño tiene teóricamente la ventaja de alcanzar las capas más profundas de la retina. Además, al carecer de la porción Fc del anticuerpo, se previene la generación de respuestas inmunes mediadas por el complemento. El ranibizumab inactiva todas las formas del VEGF-A, incluidos los productos activos de su degradación, por lo que su acción es más generalizada que la del pegaptanib<sup>74</sup>.

El año 2006 la FDA aprobó su uso intraocular para el tratamiento de la DMAE exudativa y un año después lo hizo la Agencia Española del Medicamento (AEMPS). Recientemente la AEMPS ha extendido su aplicación al edema macular diabético (octubre/2010) y al edema secundario a las trombosis venosas (agosto/2011).

El estudio READ-2 comparó la eficacia de ranibizumab 0,5 mg (una inyección mensual durante 4 meses) frente a láser (inicio y 3 meses si  $CSMT \geq 250\mu$ ). En uno de los brazos del estudio se incluyó la terapia combinada (ranibizumab 0,5 mg seguido de láser al tercer mes). El grupo al que se administró ranibizumab obtuvo de promedio una mejoría de 7,67 letras respecto al de referencia y hasta un 22% de los sujetos mejoraron 3 líneas de visión. La reducción promedio del espesor macular central fue del 50% en el grupo de ranibizumab y del 33% en el de laser. El tratamiento combinado no presentó ventajas sobre el láser aislado, aunque la potencia del estudio era insuficiente para sacar conclusiones. El estudio concluye que, puesto que un resultado anatómico ideal es una reducción del 90% del espesor, un

## Introducción

elevado número de pacientes está infratratado (consiguen ese resultado el 24%), por lo que aconseja un régimen más agresivo<sup>114</sup>.

	Reducción CSMT 6 meses	cambio AV 6 meses	
	cambio log OCT	diferencia letras	% $\geq$ 15 letras
laser	0,1		0
Rb	0,1	7,67	22
Combinado	0,13	4,2	8

**Fuente 11 Modificado de: Primary End Point (Six Months) Results of the Ranibizumab for Edema of the macula in diabetes (READ-2) study. Ophthalmology 116:2175-2181, 2009. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS.**

En una publicación posterior con un seguimiento a 2 años se mantiene el beneficio inicial, igualándose entre grupos al tratar predominantemente con ranibizumab todos ellos. Según el estudio aplicaciones bimensuales de ranibizumab asociado a láser permite mantener la ganancia observada a los 6 meses y obtener un alta tasa de resolución<sup>115</sup>.

En este estudio el cambio del espesor macular central se valora como porcentaje de cambio en el engrosamiento (*percent change in retinal thickness*) que consiste en restar al grosor observado el estimado normal, que en este caso es 212 $\mu$  y valorar el porcentaje en que este ha cambiado. Este sistema es muy criticado, pues en el caso de que el grosor inicial sea muy pequeño, cambios mínimos debidos a la variabilidad de medida se traducen en grandes reducciones (por ejemplo el cambio de 230 a 221 supone un cambio del 50%). Si transformamos los valores promedio del CSMT observados al inicio y al final en escala logarítmica como aconseja el DRCR, se aprecia que no existen diferencias entre los grupos.

En el estudio RESOLVE (Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema With Center Involvement) se comparó la eficacia al año de ranibizumab 0,3 y 0,5 mg (una inyección mensual durante 3 meses y posteriores según el resultado) frente a inyección simulada. A los 3 meses se podía aplicar láser a cualquier paciente que lo precisara. Solo el 20% de los casos habían recibido láser previamente. La dosis se doblaba si a partir del primer mes la reducción era menor de 50 micras o persistía el edema (CSMT  $\geq$  300  $\mu$ ). La terapia se

## Introducción

detenía si el espesor era  $\leq 225$  micras, pero se reiniciaba si el espesor aumentaba al menos 50 micras o se perdían al menos 5 letras de visión. Al año, un 32,4% de sujetos en el grupo de tratamiento ganó al menos 3 líneas de visión respecto al 10,2% del grupo de referencia, reduciendo su espesor 155 micras más. El 68,6% de sujetos requirieron un aumento de su dosificación inicial, aunque no se observaron resultados adversos. Solamente un 4,9% de sujetos en el grupo de ranibizumab requirió tratamiento láser adicional respecto al 34,7% del simulado. El número de inyecciones en el grupo de ranibizumab fue de  $10,2 \pm 2,5^{116}$ .

Fuente 12 Modificado de: Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema (RESOLVE Study): A 12-month, randomized, controlled double-masked, multicenter phase II study.

Diabetes Care 33:2399-2405. Autor: Massin P, Bandello F, Garweg JG

### Reducción CSMT al año

### cambio AV al año

	Diferencia <sup>#</sup>	Promedio de cambio log OCT	diferencia letras (IC95%)	% $\geq 15$ letras*
simulado		0,05		10,2
ranibizumab	-155 (-195, -114)	0,24	11,9 (8,1 a 15,7)	32,4

\* %  $\geq 15$  letras: porcentaje de casos que mejoran al menos 15 letras

# Diferencia se expresa en micras como mediana (percentiles 25 y 75)

Otros estudios actualmente en marcha, como son el RESTORE, el RISE o el RIDE, valorarán la eficacia del ranibizumab a los 2 años.

### III. Pegabtanib sódico

El pegabtanib es un oligonucleótido de ARN (aptámero), unido a dos cadenas de polietilenglicol (PEG), que es conocido como aptámero de ácido ribonucleico pegylado. Tiene gran afinidad por el  $VEGF_{165}$  humano, bloqueando la unión a su receptor<sup>74</sup>.

Fue aprobado por la FDA para el tratamiento de la DMAE exudativa el año 2004, tras publicarse los resultados del ensayo clínico VISION (siglas de *VEGF Inhibition Study In Ocular Neovascularization*)<sup>117</sup>.

## Introducción

---

En un estudio piloto publicado el año 2005, el pegabtanib intravítreo mostró resultados prometedores en el tratamiento del edema macular diabético. En dicho estudio se compararon cuatro grupos terapéuticos: pegabtanib 0,3 mg, 1 mg, 3 mg y tratamiento simulado. Las inyecciones se pautaron cada 6 semanas hasta un máximo de tres y cada seis semanas hasta la semana treinta a criterio del terapeuta. Se permitió láser focal a partir de la semana trece. Tanto el incremento de visión como la reducción del edema fueron superiores en los grupos de pegabtanib. Además estos grupos precisaron de menor número de tratamientos láser. El pegabtanib 0,3 mg demostró mayor eficacia que el resto, aunque la muestra era demasiado pequeña para establecer diferencias estadísticas entre las concentraciones. A las 36 semanas el grupo tratado con pegabtanib 0,3 mg presentó una reducción promedio del espesor macular central de 68 micras y una ganancia  $\geq 2$  líneas de visión en el 34% de sujetos, frente a un incremento de 4 micras y una ganancia  $\geq 2$  líneas de visión en el 10% de sujetos del grupo de referencia. El grupo de pegabtanib 0,3 mg ganó en promedio 4,7 letras de visión y el de referencia perdió 0,4. La fase III de este estudio, actualmente en desarrollo, evaluará los resultados a los 2 años.

La principal desventaja del pegabtanib es que no bloquea la isoforma 121 o los fragmentos bioactivos procedentes de la degradación del VEGF<sub>165</sub>, considerados por algunos autores como importantes mediadores de la angiogénesis<sup>74</sup>.

Hasta la fecha y de acuerdo con los diferentes estudios citados, la administración intravítrea de estas sustancias se ha mostrado muy segura. Las complicaciones documentadas son las habituales del método de administración utilizado. Sin embargo, la administración intravenosa de bevacizumab para el tratamiento de las metástasis de cáncer colorectal se ha asociado a un aumento de la tensión arterial y a la aparición de fenómenos tromboémbólicos y hemorrágicos secundarios a la inhibición del VEGF<sup>118</sup>. Aunque la dosificación intraocular de bevacizumab es 400 veces menor, existe una gran preocupación sobre este tema. Por ello la administración de bevacizumab como tratamiento compasivo ha de venir acompañado de un informe detallado sobre el riesgo de aparición de estos procesos. No se ha documentado una mayor incidencia de estas complicaciones (en relación a placebo) con el uso de pegabtanib ni ranibizumab a dosis de 0,3 mg. Sin embargo se ha observado un ligero incremento con ranibizumab 0,5 mg, por lo que se desaconseja su uso en grupos de riesgo.

### 5. Terapia combinada

La terapia combinada de láser y triamcinolona/fármacos antiVEGF intravítreos busca por un lado combinar la eficacia a corto plazo de las inyecciones intravítreas con la demostrada a largo plazo por el láser y por otro reducir el número de inyecciones necesarias para controlar el edema. Además la administración de fármacos intravítreos disminuye el engrosamiento retiniano facilitando la aplicación del láser.

Basándose en diferentes publicaciones que avalaban la eficacia de esta asociación <sup>114</sup>; <sup>119</sup>, el DRCR elaboró un ensayo clínico donde comparaba el efecto sobre el edema macular diabético del láser aislado (cada 13 semanas) o asociado a triamcinolona 4 mg ó ranibizumab 0,5 mg administrados la semana previa (se estableció un grupo de ranibizumab 0,5 mg con láser diferido a los seis meses si no se apreciaba mejoría). Posteriormente se aplicaban inyecciones intravítreas cada mes (cada 16 semanas en el caso de la triamcinolona) hasta los 3 meses (se prolongaba hasta los seis meses si no se obtenía éxito), momento en que se evaluaba el estado del paciente:

- i) Si la visión era igual a 20/20 ó el espesor macular central era < 250 micras se consideraba que la intervención había sido un éxito y la continuidad del tratamiento se dejaba a criterio del investigador.
- ii) Si se obtenía una mejoría (reducción CSMT  $\geq$  10% ó mejoría de al menos 5 letras de visión) se continuaba con inyecciones mensuales. Las inyecciones de triamcinolona se alternaban con simuladas. Si en alguna de las visitas no se cumplía el criterio de mejoría, se evaluaba al mes siguiente. Se recomendaba reinyectar si se observaba un empeoramiento. En caso contrario se doblaba el intervalo de visita (hasta los 4 meses) si en tres meses no se apreciaban cambios.
- iii) En el caso de que el tratamiento fracasara (pérdida de 10 letras de visión debido a un EMCS persistente trece semanas tras haber aplicado láser completo) el tipo de tratamiento se dejaba a criterio del investigador.

Al año el promedio de inyecciones por grupo fueron: 11 simuladas en el grupo de láser, 8 en el de ranibizumab y láser asociado y 3 en el grupo de triamcinolona asociado a láser. El promedio de procedimientos láser correspondientes a estos grupos fueron 3, 2 y 2. La mejoría visual fue superior en el grupo de ranibizumab y triamcinolona en seudofáquicos que en el de láser (promedio de  $9 \pm 11$  letras respecto a  $3 \pm 13$ ). La mejoría en el grupo de

# Introducción

ranibizumab se observó a partir de la octava semana y se estabilizó al año. En el grupo de triamcinolona la evolución era más compleja.

## Cambio de la agudeza visual (letras)

	1 año		2 años	
	Diferencia <sup>#</sup>	% ≥ 15 letras*	Diferencia	% ≥ 15 letras
Simulado + laser		15		18
Ranibizumab + laser	+5,8 (+3,2 a +8,5)	30	+3,7 (-0,4 a +7,7)	29
Triamcinolona + laser	+1,1 (-1,5 a +3,7)	21	-1,5 (-5,5 a +2,4)	22

\* % ≥ 15 letras: porcentaje de casos que mejoran al menos 15 letras

# Diferencia: se expresa como diferencia en el promedio de letras respecto al grupo de láser

La reducción del espesor macular central en los grupos de triamcinolona y ranibizumab era significativamente superior a la del grupo de referencia.

## Reducción del espesor macular central (CSMT)

	1 año			2 años	
	Diferencia <sup>#</sup>	% ≤ 250μ*	% logOCT ≥ 0,2 <sup>¶</sup>	Diferencia	% ≤ 250μ
Simulado + laser		27	30		39
Ranibizumab + laser	-55 (-78, -32)	53	42	-31 (-56, -6)	54
Triamcinolona + laser	-52 (-75, -29)	47	38	-10 (-35, +16)	45

\* % ≤ 250μ: porcentaje de casos con CSMT final inferior o igual a 250μ.

¶ % logOCT ≥ 0,2: porcentaje de casos con una reducción del logaritmo del CSMT de al menos 0,2.

# Diferencia: se expresa como diferencia en el promedio de letras respecto al grupo de láser.

**Fuente 13 Modificado de: Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. Ophthalmology; 117:1064-77.**

**Autor: Elman MJ, Aiello LP, Beck RW**

No se observó un aumento de la mortalidad o del número de reacciones sistémicas en los grupos de triamcinolona o ranibizumab, pero se alerta de la posibilidad de progresión de desprendimiento traccional de retina con el uso de ranibizumab. Se excluyeron pacientes con

antecedentes tromboémbólicos los 4 meses previos. El estudio señala la necesidad de vigilar los ojos cuyo tratamiento ha sido exitoso, ya que existe peligro de recaída<sup>120</sup>.

### ➤ Cirugía vitreoretiniana

Desde que en el año 1992 Lewis demostrara la eficacia de la vitrectomía en el manejo del edema diabético, muchos autores consideran la cirugía como el procedimiento de elección en caso de edema macular diabético asociado a tracción (EMTD)<sup>121; 122; 123</sup>. La aparición de la tomografía ha demostrado que muchos casos, aparentemente no traccionales, presentan una hialoides posterior adherida y engrosada o una membrana limitante interna fibrosada. Esto ha motivado que la indicación quirúrgica se haya ampliado a casos refractarios o no susceptibles de tratamiento láser con excelentes resultados<sup>124; 125; 126</sup>.

Stolba publicó el año 2005 un estudio piloto donde comparó el resultado de la vitrectomía con pelado de la membrana limitante interna en sujetos con edema macular refractario al láser y hialoides adherida. El grupo intervenido (25 ojos) presentó una mejoría de la visión y reducción del edema a los 6 meses. Esta reducción se evidenció únicamente en el grupo sometido a cirugía y fue estable a partir del primer mes<sup>127</sup>.

En un estudio prospectivo a seis meses de 12 pacientes con edema macular diabético bilateral no traccional, Yanyali comparó los resultados obtenidos tras vitrectomía en un ojo respecto a láser en el adelfo. Únicamente observó diferencias significativas en el grupo de intervención quirúrgica (aplicando un test de Wilcoxon)<sup>128</sup>.

Patel, en un estudio similar sobre edemas maculares refractarios, comparó los resultados obtenidos en pacientes operados mediante vitrectomía con y sin pelado de la membrana limitante. El autor concluye que no existen diferencias entre los grupos, aunque en ambos se reduce el espesor macular. En este trabajo los grupos son de pequeño tamaño (n= 9) y no son homogéneos. El autor considera que el pelado puede dañar las células de Müller<sup>129</sup>.

En un estudio prospectivo sobre 27 ojos con edema no traccional, Yanyali observó una reducción promedio del espesor macular de  $188 \pm 140$  micras al año de seguimiento (el 88,9% presentó una reducción superior al 20%). Además la visión mejoró  $\geq 2$  líneas de visión en el 25,9% y empeoró en el 14,8%. Todos los pacientes fágicos desarrollaron catarata durante el seguimiento<sup>56</sup>.



El *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network* inició el año 2006 la fase de reclutamiento de un estudio de cohortes prospectivo y multicéntrico, cuyo objetivo era valorar los resultados de la cirugía en el edema macular diabético a los 6 meses del seguimiento (CSMT > 300 micras y visión entre 20/63 y 20/400). Se establecieron dos grupos: un primer grupo con edema macular traccional y un segundo con edema macular difuso que incluía al anterior. Durante la intervención era opcional el pelado de la membrana limitante, el uso de triamcinolona intravítrea o verde de indocianina, el endoláser o la cirugía de catarata (excluida en presencia de tracción). La primera semana del posoperatorio se podían utilizar corticoides intravítreos o peribulbares. El año 2010 se publicó la primera parte de este estudio donde se describieron los resultados obtenidos en el primer grupo<sup>130</sup>:

1. Se realizó pelado de la membrana limitante en el 54% de los pacientes. El 61% presentaba membrana epiretiniana asociada y el 68% una hialoides posterior adherida.
2. Se inyectó triamcinolona intravítrea intraoperatoria al 43% de los pacientes. No se realizó ningún otro tratamiento hasta los 6 meses.
3. El 44% de los casos fueron tratados previamente con láser y el 43% eran fágicos.
4. La visión mejoró al menos 2 líneas en el 38% y empeoró en el 22%.
5. Se apreció una reducción del espesor macular central superior al 50% en el 68% de los casos.
6. De los 78 sujetos que acabaron el seguimiento 3 sufrieron un desprendimiento de retina, uno presentó una endoftalmitis y el 78% de los fágicos desarrollaron catarata.
7. No se apreciaron cambios al año, aún cuando se realizaron procesos adicionales en el 26% de los sujetos.

A finales del mismo año se publicó la segunda parte, que recoge todos los casos intervenidos y donde destacan los siguientes datos<sup>131</sup>:

1. Solo el 29% de estos pacientes presentaba un edema macular no asociado a tracción vitreomacular o a una alteración de la interfase vitreoretiniana. Los resultados de ambos grupos se presentaron de manera conjunta.

## Introducción

---

2. El 55% de los sujetos habían sido tratados mediante panfotocoagulación láser y su retinopatía fue considerada como proliferativa.
3. El 57% presentaba un vítreo adherido en el momento de la intervención.
4. Solo el 2% fue intervenido sin haber recibido un tratamiento previo, aunque solo el 61% recibió tratamiento láser.
5. Al 13% de los sujetos se les operó de catarata simultáneamente o en el posoperatorio inmediato.
6. El 43% recibió corticoides intravítreos en el momento de la intervención.
7. Al 64% se le practicó un pelado de membrana limitante interna, utilizando como tinción triamcinolona (34%) o verde de indocianina (31%).
8. Se pospuso cualquier tratamiento adicional hasta 6 meses después de la intervención.
9. Se efectuó una análisis de regresión múltiple, que seleccionó aquellas variables cuyo coeficiente de regresión fuera altamente significativo ( $p < 0,01$ ), mediante un proceso automático de eliminación hacia atrás ("Backward selection"). Los factores que se asociaron de manera significativa al cambio de agudeza visual fueron la visión inicial y el pelado de la membrana epiretiniana. Los que se asociaron al cambio de espesor macular fueron el espesor macular inicial, el pelado de la membrana limitante interna, la agudeza visual inicial y alteraciones vitreoretinianas.
10. El 38% de los pacientes fágicos presentaron una opacificación del cristalino.
11. No se obtuvo una correlación significativa entre el cambio de agudeza visual y el cambio de espesor macular.
12. La reducción promedio del logaritmo del espesor macular central a los 6 meses de la intervención fue  $\geq 0,1$  en el 57% de los sujetos, independientemente de la presencia o no de tracción y/o alteraciones de la interfase vitreomacular. El 26% de los sujetos ganó al menos 10 letras de visión a los 6 meses mientras que el 22% perdió la misma cantidad.

Dada la naturaleza exploratoria del estudio no se extrajo ninguna conclusión.

Actualmente hay varios estudios clínicos en distintas fases de desarrollo que intentan evaluar el resultado de la vitrectomía, sola o asociada a otros procedimientos, en el tratamiento del edema macular diabético.

### ➤ **Vitreolisis enzimática**

La técnica de vitreolisis enzimática surgió ante la evidencia de que el desprendimiento posterior de vítreo se asociaba a la mejoría del edema macular diabético<sup>121; 132; 133; 134</sup>. Este procedimiento consiste en provocar la separación del vítreo posterior de la retina neurosensorial mediante la inyección intraocular de diferentes fármacos.

En un artículo publicado el año 2008, Díaz-Llopis obtuvo una reducción significativa del espesor macular en aquellos ojos con edema macular diabético en los que se provocó un desprendimiento posterior de vítreo mediante la inyección intravítrea de plasmina autóloga<sup>135</sup>. Otros autores también refieren buenos resultados con el uso de esta técnica<sup>136; 137</sup>.

### B. Hipótesis

Recientemente numerosos ensayos clínicos se han ocupado de valorar la eficacia de fármacos intravítreos que bloquean o inhiben el Factor de Crecimiento Vascular Endotelial (VEGF) como mecanismo para controlar el edema macular. En general, la administración continuada de estos productos se compara con un grupo de referencia tratado con láser, pero ninguno de ellos se ha centrado en estudiar los casos refractarios o no susceptibles de láser ni en diferenciar el tipo morfológico o el carácter difuso del edema<sup>114; 116; 120; 138; 139</sup>.

El uso de la vitrectomía se popularizó a partir de la publicación de Lewis en 1992<sup>121</sup>, en muchas ocasiones como medio para aliviar tracciones maculares y en otras como último recurso en pacientes con edema refractario o no susceptible de láser. Teniendo en cuenta que este último grupo es con diferencia el más frecuente y que en la mayoría de las ocasiones la cirugía se emplea como último recurso, interesa conocer el **pronóstico** de la intervención. Este puede ser valorado a través de un cambio anatomopatológico (modificación del espesor retiniano central) o funcional (mejoría de la visión lejana). El presente estudio se centra en valorar estos aspectos en el caso particular del edema macular diabético no traccional quístico, refractario o no candidato a tratamiento láser. Puesto que esto último depende de la apreciación del observador, los objetivos se centran en el tipo morfológico y no en su carácter refractario.

Aplicando una prueba de hipótesis, se considera que no se puede rechazar la hipótesis nula si el cambio observado en el espesor macular central o en la visión corregida no es significativo entre el grupo expuesto y no expuesto ( $p > 0,05$ ). En caso contrario ( $p \leq 0,05$ ) se aceptaría la hipótesis alternativa de que existen diferencias significativas entre ambos grupos.

### C. Objetivo

1. Analizar el efecto de la cirugía sobre el espesor macular central en pacientes con edema macular diabético quístico no traccional.
2. Analizar la evolución del cambio observado del espesor macular central en el ojo intervenido a lo largo del periodo de seguimiento.
3. Comparar los cambios de espesor macular entre el grupo expuesto a la intervención y el no expuesto, a los seis meses de la intervención.
4. Registrar el número de casos que cumplen el criterio de curación.
5. Comprobar si los cambios registrados de espesor macular central se ajustan a un modelo de regresión lineal donde se incluyan aquellas variables con distribución desigual entre ambos grupos. En caso afirmativo, obtener el modelo más parsimonioso que incluya la variable de estudio y aquellos factores cuya contribución sea significativa en la explicación de la variabilidad del efecto.
6. Registrar las complicaciones secundarias al tratamiento.

# D. Metodología

## I. Población de estudio

La **población de referencia** está formada por los pacientes con edema macular diabético remitidos para tratamiento quirúrgico a la sección de vitreorretina del Hospital de La Ribera.

La **población elegible** está compuesta por aquellos pacientes pertenecientes a la población de referencia que cumplan los siguientes **criterios de inclusión**:

- (1) Paciente diagnosticado de diabetes, siendo el edema macular atribuible a esta enfermedad.
- (2) Presencia de edema macular clínicamente significativo (EMCS) en ambos ojos, definido según los criterios clínicos del ETDRS y los tomográficos del *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network* (CSMT > 300 micras y morfología de edema macular)<sup>130</sup>.
- (3) El edema macular, tanto en el ojo objeto de estudio como en el no expuesto, debe ser de características morfológicas similares, no observándose evidencia de tracción macular al examen tomográfico y quedando enmarcado dentro de los grupos E2-T0 de la *clasificación de Panozzo*<sup>75</sup>.
- (4) Ausencia de isquemia marcada macular bilateral, definida como la ruptura de la zona avascular perifoveal superior a dos cuadrantes en la angiografía fluoresceínica.
- (5) Agudeza visual corregida igual o superior a 0,025 en ambos ojos.

Se excluyen de la población de estudio aquellos pacientes que cumplan los siguientes criterios:

- (1) Presencia de patologías oculares que puedan enmascarar el resultados funcional (empeoramiento de la visión por otras causas) o anatómico (reducción o agravamiento del edema) como son: la degeneración macular senil, la uveítis posterior, procesos trombóticos o embólicos de la vasculatura retiniana, maculopatías y neuropatías ópticas.

- (2) Pacientes que presenten en alguno de sus dos ojos una opacificación cristaliniiana igual o superior a cualquiera de los siguientes grados según el *Sistema de Clasificación de Opacidades del Cristalino III (LOCS III)*: NO3, NC3, C4, P3. Estos casos son intervenidos previamente de catarata antes de su inclusión.
- (3) Presencia de opacidades de medios que impidan la realización de la cirugía o la valoración adecuada del fondo de ojo.
- (4) No disponibilidad del paciente, ya sea por enfermedad o por no poder acudir a las revisiones.
- (5) Rechazo del paciente a la intervención.
- (6) Intervención ocular realizada en un intervalo inferior a 6 meses.
- (7) Presencia de retinopatía susceptible de tratamiento láser. Específicamente se excluyen pacientes con edema macular en cualquiera de ambos ojos que a criterio del cirujano puedan beneficiarse de tratamiento láser focal o multifocal. También se excluyen aquellos pacientes con retinopatía diabética proliferativa activa que precisen panfotocoagulación láser.
- (8) Valores de tensión arterial  $\geq 180$  mmHg de sistólica y 110 mmHg de diastólica en el examen realizado por el servicio de anestesia.
- (9) Menos de cuatro meses de evolución desde el último tratamiento láser realizado.

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron informados detalladamente de las expectativas de la intervención.

La **tasa de participación** fue del 82,76%. De los 29 pacientes seleccionados, 4 rehusaron intervenir y uno no acudió el día de la intervención.

## II. Diseño

Se realiza un estudio **Observacional de Cohortes** transversal y prospectivo, cuyo objetivo es valorar el pronóstico de la cirugía vitreoretiniiana en la población de estudio. La selección de los casos de acuerdo al aspecto morfológico del edema (carácter cistoideo o quístico) permite homogeneizar la muestra. El edema quístico es fácilmente reconocible, tiene un carácter crónico y no presenta una buena respuesta al tratamiento láser.

El cambio observado en las variables de interés se analiza mediante un diseño intrasujeto tipo pre-post, emparejando cada ojo expuesto con su adelfo no expuesto que se utiliza como referencia. El **grupo expuesto** sería aquel que se somete a la intervención y el **no expuesto** el grupo por el que se empareja (ojo adelfo al intervenido).

El emparejamiento persigue que ambos grupos sean similares en la distribución de determinadas variables que pueden actuar como factores de confusión. En concreto se persigue equiparar ambos grupos en la distribución de factores sistémicos (control metabólico, comorbilidad, duración de la diabetes) y demográficos (sexo y edad) para poder analizar el efecto de la intervención sobre las variables de interés (la visión y el espesor macular).

Puesto que ambos grupos no comparten exactamente las mismas características, aquellas variables en las que difieren (gravedad de la retinopatía, espesor macular central inicial, agudeza visual inicial) se incluyen en un modelo de regresión lineal múltiple donde se valora el grado en que contribuyen al cambio observado.

El ojo con mayor riesgo según criterios funcionales (mayor afectación visual) o en su defecto anatómicos (mayor engrosamiento foveal) es seleccionado en el grupo de exposición y el ojo adelfo en el grupo no expuesto. De los 22 pacientes que acabaron el estudio 18 fueron seleccionados en el grupo de exposición por presentar una peor agudeza visual. Los restantes presentaban la misma visión en ambos ojos, por lo que el criterio de selección fue el mayor espesor macular o la elección del paciente.

La comparación entre grupos al final del seguimiento aumenta la certeza de que los resultados obtenidos se puedan atribuir al efecto de la intervención y no a factores externos como, por ejemplo, la evolución de la enfermedad.

La inclusión de los sujetos dentro de la cohorte es dinámica, permitiéndose la incorporación hasta 6 meses antes de la finalización del estudio.

El periodo de seguimiento es de seis meses, durante el cual no se pueden realizar tratamientos adicionales en ninguno de los casos (láser, inyecciones intravítreas o subtenonianas).

El periodo de reclutamiento se extendió desde noviembre del año 2007 hasta octubre del año 2010.



## III. Variables

### ➤ Variables dependientes

#### 1. Agudeza visual.

Viene determinada por la línea de optotipos más pequeña en el test de Snellen que pueda ser legible.

Asumiendo que el mínimo ángulo de resolución o capacidad máxima de diferenciar dos objetos contiguos como diferentes es un minuto de arco, los optotipos se construyen de manera que se requiera ese poder de resolución para ser identificados.

El **test de Snellen** presenta estos resultados en forma de fracción o notación decimal, de manera que en el denominador se encuentra la distancia a la cual ese optotipo requiere un poder de resolución de un minuto de arco para ser leído y en el numerador la distancia real a la cual se identifica.

La progresión en el test de Snellen sigue una escala geométrica. Para poder trabajar con las medias de los resultados obtenidos hemos de pasarlos a escala lineal. Para ello realizamos una conversión logarítmica. La siguiente tabla muestra las equivalencias entre estas notaciones. Una visión de 1 en escala decimal corresponde a 0 en escala logarítmica y una de 0,1 a 1 (a mejor visión en escala decimal menor valor en escala logarítmica).

Snellen Visual Acuities				
4 Meters	6 Meters	20 Feet	Decimal Fraction	LogMAR
4/40	6/60	20/200	0.10	+1.0
4/32	6/48	20/160	0.125	+0.9
4/25	6/38	20/125	0.16	+0.8
4/20	6/30	20/100	0.20	+0.7
4/16	6/24	20/80	0.25	+0.6
4/12.6	6/20	20/63	0.32	+0.5
4/10	6/15	20/50	0.40	+0.4
4/8	6/12	20/40	0.50	+0.3
4/6.3	6/10	20/32	0.63	+0.2
4/5	6/7.5	20/25	0.80	+0.1
4/4	6/6	20/20	1.00	0.0
4/3.2	6/5	20/16	1.25	-0.1
4/2.5	6/3.75	20/12.5	1.60	-0.2
4/2	6/3	20/10	2.00	-0.3

Fuente 14 Ferris FL III, Kassoff A, Bresnick GH, Bailey I. New visual acuity charts for clinical research. *Am J Ophthalmol* 1982; 94:91–96.

La progresión de los optotipos en una escala logarítmica se produce en intervalos de 0,1. La variabilidad intrasujeto en 2 medidas sucesivas con el *test de escala logarítmica de*

*Bailey-Lovie* es de  $0,03 \pm 0,09$ . Un cambio de 0,2 en la escala es considerado clínicamente importante y uno de 0,3 supone una variación del 50% independientemente de la visión inicial.

El proceso de refracción y medición de la agudeza visual mediante el test de Snellen (proyector CP-40 de INDO®) fue llevado a cabo por el servicio de optometría. El test abarca un rango de visión que se extiende desde 0,05 a 1,3 (pasos de 0,1 excepto los 5 primeros que son de 0,05). En cada paso se presentan una serie de letras cuyo número varía según el nivel requerido de visión. Si el paciente reconoce el optotipo de 0,05 a la mitad de la distancia requerida se considera que presenta una visión de 0,025. Se registró como mejor visión la línea de mayor resolución en la que el paciente pudiera distinguir al menos el 50% del total de optotipos. Los resultados obtenidos se convirtieron en escala logarítmica para su posterior manejo estadístico.

La medida de la mejor agudeza visual corregida se realizó dentro de los  $2 \pm 1$  meses anteriores y  $6 \pm 1$  meses posteriores a la intervención, tanto en el ojo expuesto como en el no expuesto. A la primera variable se le denomina *logaritmo visión pre* y a la segunda *logaritmo visión pos*. La diferencia entre ambas al final del seguimiento es la variable *Cambio logaritmo visión*.

## 2. Espesor macular.

Se utiliza como medida el espesor (en micras) del círculo de 1 milímetro de diámetro centrado en la mácula (CSMT), obtenido mediante tomografía de coherencia óptica (OCT). Este dato es el utilizado en los principales estudios clínicos para valorar cambios del grosor macular. Las medidas de grosor global no aportan información adicional dada la alta correlación con el CSMT ( $r = 0,94$ )<sup>77</sup>.

Los valores obtenidos del CSMT se transforman en escala logarítmica decimal, de tal forma que la medida inicial es la variable *logaritmo CSMTpre*, la medida a los 3 meses en el grupo expuesto es la variable *logaritmo CSMT 3 meses* y la medida final es la variable *logaritmo CSMT pos*. La diferencia entre la inicial y la final se denomina *Cambio CSMT postcirugía* y entre la inicial y la de los 3 meses en el grupo expuesto es *Cambio CSMT 3 meses*. La conversión de estas medidas a escala logarítmica tiene varias ventajas<sup>140</sup>:

- 1) Un cambio de 0,1 en la escala es considerado real, pues es dos veces superior a la variabilidad intrasujeto o al error de medida.

- 2) Un cambio de 0,1 supone un cambio del 20%, uno de 0,2 del 36% y uno de 0,3 del 50% con independencia del grosor inicial.

La transformación se basa en la siguiente fórmula, donde 200 es el valor en micras del espesor macular considerado normal:

$$\text{Valor observado} = \log_{10} (\text{valor observado}/200)$$

El tomógrafo utilizado desde noviembre del año 2008 es el CIRRUS™ OCT (Carl Zeiss Meditec), siendo el "cubo macular de 512\*128" el programa elegido para el análisis. Previamente a esa fecha las tomografías se obtuvieron con el STRATUS™ OCT (Carl Zeiss Meditec), siendo el programa de elección el "Fast macular thickness map". Para el estudio de la morfología macular se utilizaron los programas de alta resolución. Estos protocolos son los más utilizados tanto en publicaciones nacionales como internacionales<sup>78:141</sup>.

Las medidas se realizaron  $2 \pm 1$  meses antes de la intervención y a los  $3$  y  $6 \pm 1$  meses después de la misma, tanto en el ojo expuesto como en el no expuesto, rechazando aquellas tomografías artefactadas, mal centradas o con un "signal strength"  $< 5$ .

En diez pacientes las medidas fueron realizadas íntegramente con el CIRRUS™ OCT mientras que en otros diez se obtuvieron con el STRATUS™ OCT. En dos casos los valores previos fueron realizados con el primer modelo y comparados con los obtenidos por el segundo.

Los valores dados por el CIRRUS™ OCT son en promedio mayores que los obtenidos por el STRATUS™ OCT, debido a diferencias en el algoritmo de segmentación.

El hecho de incluir estos dos pacientes en el estudio apoya la hipótesis nula de que no hay diferencias entre ambas medidas (la medida postexposición se realiza con el aparato que proporciona valores más altos) y en caso de que ésta sea rechazada daría más valor a la hipótesis alternativa.

### 3. Extirpación quirúrgica de la hialoides posterior.

La variable dicotómica *hialoidectomía posterior* (sí/no) indica si la hialoides posterior (el cuerpo vítreo) está adherida al área macular durante el acto quirúrgico.

Esta información es recogida por el cirujano que realiza la intervención.

## 4. Complicaciones de la intervención.

La variable binaria *Aparición de catarata (sí/no)* indica si se ha desarrollado catarata durante el seguimiento.

La aparición o progresión de la catarata al final del estudio puede influir en la agudeza visual final. Aunque este cambio no se puede cuantificar, su presencia nos alerta de la posibilidad de obtener una visión por debajo de la que se podría alcanzar en caso de no haber ocurrido.

## 5. Criterio de curación.

El criterio de curación se valora mediante la variable binaria *resolución (si/no)*. Solamente aquellos casos que no muestren evidencia morfológica de edema o atrofia macular, cuya reducción del espesor macular sea superior a 0,1 y cuyo área macular central (CSMT) al finalizar el seguimiento tenga un espesor inferior a 250 micras, cumplen el criterio de resolución.

El intervalo entre 250-300 micras es seleccionado por diferentes trabajos como límite del espesor macular normal<sup>130</sup>. Una reducción superior a 0,1 se considera un cambio real, superior a la variabilidad intrasujeto o al error de medida<sup>140</sup>.

## ➤ VARIABLES INDEPENDIENTES

### 1. Variables demográficas.

Se registra el *sexo* y la *edad* de los pacientes en años cumplidos.

### 2. Grupo de exposición.

La variable binaria *ojooperado* describe si el ojo del sujeto pertenece al grupo expuesto (operado) o no expuesto (no intervenido).

### 3. Comorbilidad

Se refiere a la presencia de hipertensión arterial (HTA) y/o hipercolesterolemia.

La variable dicotómica *Hipercolesterolemia* se define como la presencia de cifras de colesterol sérico total  $\geq 240$  mg/dl ó una fracción LDL de colesterol sérico  $\geq 160$  mg/dl. La variable dicotómica *Hipertensión arterial* se define como una presión arterial sistólica  $\geq 140$  mmHg ó una diastólica  $\geq 90$  mmHg<sup>67</sup>. Se considera que los pacientes son hipertensos o hipercolesterolémicos si en el momento de la inclusión reciben tratamiento para alguna de estas patologías o son diagnosticados de las mismas durante el examen preoperatorio.

Aquellos cuyos valores de tensión arterial no son inferiores a 180 mmHg de presión arterial sistólica ó 110 mmHg de diastólica son excluidos del estudio hasta su control.

#### 4. Valoración del estado metabólico

El estado metabólico del paciente se valora mediante el registro de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y la presencia de proteinuria un mes antes y 6 meses después de la intervención.

Las variables *HbA1c prequirúrgica* y *HbA1c posquirúrgica* definen los valores de la hemoglobina glicosilada al inicio y final del seguimiento. Ambas variables son cuantitativas y se obtienen de los análisis de laboratorio realizados. La variable *Cambio HbA1c* indica la diferencia existente entre ambas al final del periodo.

La variable dicotómica *Proteinuria* recoge la presencia de proteínas en orina al inicio o al final del estudio.

#### 5. Valoración del cristalino.

La variable dicotómica *seudofaquia* (sí/no) indica si el paciente ha sido intervenido de catarata.

En caso de no haberlo sido, se gradúa el aspecto del cristalino mediante la carta de fotografías del *Sistema de Clasificación de Opacidades del Cristalino (LOCS III)*<sup>142</sup>. Se puede consultar esta carta en el Apéndice B.

Se considera como punto de corte para la exclusión del estudio o para el diagnóstico de progresión durante el seguimiento la aparición de opacidades nucleares grados NO3 ó NC3, corticales grado C4 o subcapsulares grado P3.

### 6. Tiempo de evolución del edema macular.

Se registra el tiempo de evolución aproximado desde el diagnóstico clínico hasta la inclusión del sujeto en el estudio. Dado que el inicio de la enfermedad no se puede precisar con exactitud, se define la variable categórica *Duración edema* con las siguientes categorías:

- a) Grupo 1: tiempo de evolución menor de 12 meses.
- b) Grupo 2: tiempo de evolución inferior a 24 meses.
- c) Grupo 3: tiempo de evolución igual o superior a 24 meses.

El momento del diagnóstico se establece de manera retrospectiva mediante la consulta de la historia clínica.

### 7. Tratamiento láser focal

La variable binaria *Tratamientos láser focal*, obtenida de la historia oftalmológica del paciente, nos indica si el edema macular ha sido tratado con láser antes de la cirugía. La técnica habitualmente realizada es la rejilla macular no modificada<sup>71</sup>.

La aplicación o no de éste u otros tratamientos, así como el número de los mismos, depende del oftalmólogo que ha remitido al paciente. Las principales causas de remisión a la sección de vitreorretina son:

- a) No mejoría tras aplicación de uno o varios tratamientos láser o de inyecciones intravítreas.
- b) Localización de lesiones muy próximas a la zona avascular perifoveal (ZAF), cuyo tratamiento láser conlleva un riesgo elevado de escotoma iatrogénico.
- c) Edema macular extenso donde el tratamiento láser es considerado ineficaz (criterio de inclusión establecido por el *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network*<sup>30</sup>) y donde no se contempla la administración de fármacos intravítreos.

### 8. Panfotocoagulación láser

La variable categórica dicotómica *Panfotocoagulación (sí/no)* permite clasificar a los pacientes según la severidad de la retinopatía. Si el paciente ha requerido Panfotocoagulación

previa, la retinopatía se clasifica de al menos muy severa. Si no la ha requerido, la retinopatía se considera no proliferativa de moderada a severa.

Todo paciente que presente una retinopatía susceptible de tratamiento láser es excluido del estudio.

### **IV. Procedimiento quirúrgico**

Todos los pacientes fueron intervenidos por los dos cirujanos de la sección de vitreorretina del Hospital de La Ribera.

El procedimiento quirúrgico, efectuado con anestesia peribulbar, consiste en Vitrectomía vía pars plana de 20G a 25G, asociando hialoidectomía posterior si la hialoides posterior está adherida a la retina. En todos los casos se realiza el pelado de la membrana limitante interna, utilizando como colorantes vitales para su tinción e identificación trypan blue 0,15% (*Membrane Blue*, DORC International, Zuidland, Netherlands) y azul brillante G (*Brilliant Peel*, Fluoron, Geuder, Germany). Ambos colorantes son depositados suavemente sobre la mácula, aproximadamente 2 minutos y sin fotoexposición. Posteriormente se examina la retina periférica y se procede al cierre de las esclerotomías y retirada de las vías de acceso. Al finalizar se inyecta cefazolina y dexametasona subconjuntival, pero en ningún caso triamcinolona subtenoniana o intravítrea.

El tratamiento postoperatorio consiste en la administración de colirio de tobramicina asociado a dexametasona (Tobradex®, Alcon-Cusí) y colirio ciclopléjico al 1% (Colicursí ciclopléjico 1%, Alcon-Cusí).

### **V. Manejo del grupo no expuesto**

Si a los tres meses de la intervención se observa una reducción del espesor macular central (CSMT) igual o superior al 20% (*Cambio CSMT 3 meses  $\geq$  0,1*), se considera que la operación ha sido beneficiosa y se programa el ojo adelfo para el mismo procedimiento.

En caso contrario se plantea la posibilidad de tratar el ojo no expuesto mediante una inyección intravítrea de antiangiogénicos. En caso de aceptar esta nueva opción, se obtienen los valores finales previamente a la inyección y se da por concluido el seguimiento.

### ***VI. Pauta de seguimiento del paciente***

#### ➤ **Previo a la intervención**

El procedimiento habitual consiste en efectuar antes de la intervención ( $2 \pm 1$  meses) una medida corregida de la visión en ambos ojos, un examen ocular completo, una angiografía fluoresceínica y una tomografía del área macular. Tras la anamnesis se solicita un estudio analítico del estado metabólico según perfil preelaborado por el servicio de endocrinología. El control de la tensión arterial es realizado por el servicio de atención primaria.

#### ➤ **Posterior a la intervención**

Tras la intervención las visitas se programan a las 24 horas y cada 15 días los dos primeros meses. Al tercer y sexto mes de seguimiento se realiza una tomografía macular, donde se valora el beneficio de la intervención y el resultado final. A los 6 meses se efectúa una medida corregida de la visión en ambos ojos y se repite el estudio analítico.

### ***VII. Análisis de datos***

Los datos se recogieron en tablas de Microsoft Excel 2003 y posteriormente se exportaron al SPSS 15.0 para Windows. Ambos programas están disponibles en la Unidad de Investigación del Hospital de La Ribera.

A lo largo del trabajo se describe la distribución por grupo de las variables objeto de estudio, agudeza visual y espesor macular, al inicio (*logaritmo visión pre* y *logaritmo CSMTpre*) y al final del seguimiento (*logaritmo visión pos* y *logaritmo CSMT pos*).

El promedio del cambio observado se compara entre grupos mediante el **test t de Student para muestras independientes** en el caso del espesor macular y mediante una **Prueba U de Mann Whitney** en el de la agudeza visual, e intragrupos con un **test t de Student de muestras pareadas** en el caso del espesor macular y mediante el **test de Wilcoxon** en el de la agudeza visual.

Se describe la distribución por grupo de las variables *Tratamientos láser focal* y *Panfotocoagulación* y se compara su desajuste mediante una **prueba de Chi-cuadrado**.



Se describen los valores de las variables *HbA1c prequirúrgica* y *HbA1c posquirúrgica* y la significación de su diferencia mediante una **t de Student pareada**.

Se efectúa un **análisis de varianza de medidas repetidas** para estudiar el cambio observado del espesor macular central en el ojo intervenido a lo largo del periodo de seguimiento.

Se valora la importancia de la variable intraoperatoria *Hialoidectomía posterior* en la explicación del cambio observado del espesor macular central mediante un **test t de Student para muestras independientes**.

Por último, se pretende ajustar un **modelo de regresión lineal múltiple explicativo** del cambio de visión y de espesor macular observados al finalizar el seguimiento. El modelo se calcula a partir de todas las posibles ecuaciones de regresión, mediante el procedimiento AllSetsReg V2009-04-06© (Laboratori d'Estadística Aplicada de la Universidad Autónoma de Barcelona), utilizando como criterio de selección la significación de la variación del coeficiente de determinación ajustado al introducir cada variable.

Al inicio del estudio se calculó el tamaño muestral necesario para detectar diferencias entre las medias de dos grupos independientes, con una potencia del 80% y un error tipo I del 5%, aplicando una prueba de hipótesis bilateral. Para ello se utilizó el programa *G\*POWER 3.1.3* (F. Faul, Universidad de Kiel, Alemania) que basa sus estimaciones en el tamaño de efecto de Cohen<sup>143</sup>. El tamaño del efecto adecuado se calcula a partir de las medias y desviaciones típicas de cada grupo y es un reflejo del valor de la diferencia considerado relevante.

En el caso de la agudeza visual se requerirían 28 sujetos por grupo. Con 22 sujetos por grupo la potencia se reduciría al 70%. En el caso del espesor macular central se requerirían 8 sujetos por grupo. Con 22 sujetos por grupo la potencia superaría el 99%. Estos cálculos son orientativos y su validez depende del cumplimiento de las condiciones de aplicación del test que se utiliza.

## E. Resultados

### I. Estudio de sujetos y valores perdidos

De los 24 sujetos que iniciaron el estudio, uno falleció y otro no acudió a las revisiones.

Ambos fueron intervenidos de edema macular, eran diabéticos tipo 2, hipertensos e hipercolesterolémicos, con una duración del edema macular superior al año y con una retinopatía no proliferativa. Sus cifras de hemoglobina glicosilada (HbA1c) eran de 7,5 y 8,1 mgr/dl, no habiendo sido operados de catarata previamente.

Los valores de sus visiones iniciales y del espesor macular central inicial se pueden observar en la siguiente tabla:

	logaritmo visión pre		logaritmo CSMT 3 meses		logaritmo CSMTpre	
	No expuesto	Expuesto	No expuesto	Expuesto	No expuesto	Expuesto
sujeto 1	,40	,40	.	,15	,26	,32
sujeto 2	,00	,40	.	.	,28	,37

Esto supone un 8,3% de sujetos perdidos.

Ambos sujetos se eliminaron del estudio.

En el resto de los sujetos se contabilizaron los siguientes valores perdidos:

- a. tres en la variable etiquetada como *HbA1c posquirúrgica*.
- b. uno en la variable *HbA1c prequirúrgica*.
- c. tres en la variable *logaritmo CSMT 3 meses*.

## II. Variables dependientes

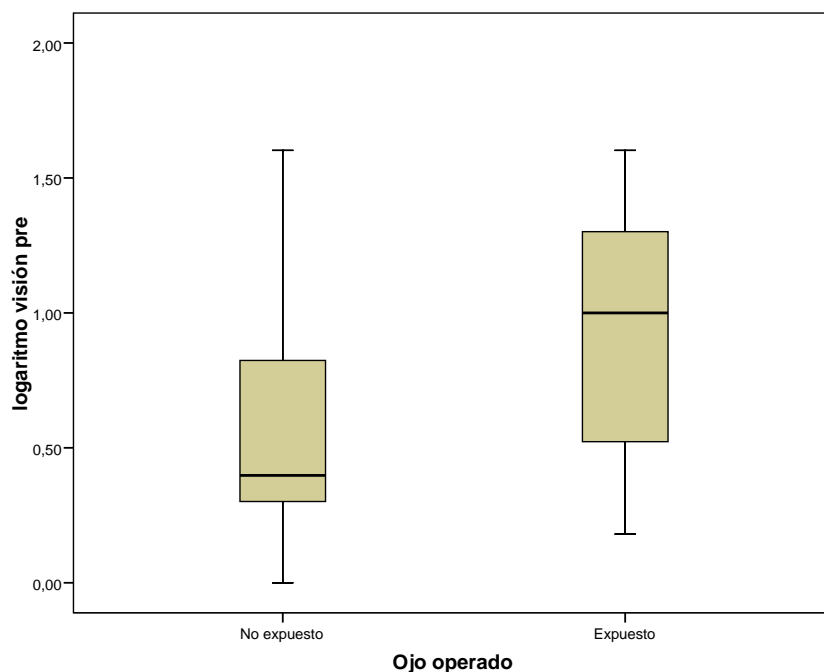
### ➤ Espesor macular y agudeza visual

#### 1. Valores al inicio del seguimiento

Se describen los estadísticos del logaritmo decimal de las variables agudeza visual (*logaritmo visión pre*) y espesor macular central (*logaritmo CSMTpre*), según el grupo al que pertenecen y al inicio del seguimiento. Ambas variables siguen una distribución normal según la prueba de Shapiro-Wilk ( $p > 0,05$ ).

El promedio del logaritmo decimal de visión al inicio en el grupo expuesto era de 0,89 (IC95% 0,70 a 1,09) y en el grupo no expuesto de 0,57 (IC95% 0,39 a 0,74). Si comparamos la visión en ambos grupos mediante una **t de Student para muestras independientes**, obtenemos una diferencia media de 0,33 (IC95% 0,07 a 0,58) que resulta significativa ( $p = 0,013$ ).

Gráfico 1 Agudeza visual previa a la intervención según grupo

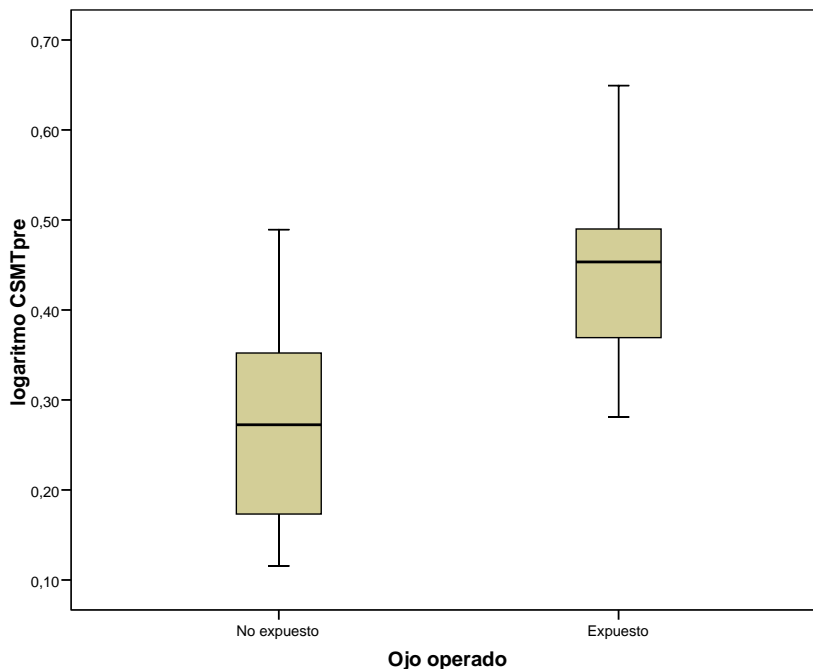


El logaritmo decimal del espesor macular central inicial fue de 0,44 en el grupo expuesto (IC 95% 0,41 a 0,48) y de 0,28 en el grupo no expuesto (IC 95% 0,23 a 0,33). Esta diferencia de 0,16 (IC 95% 0,10 a 0,22) entre ambos grupos es muy significativa ( $p < 0,001$ ).

## Resultados

Ambas variables presentan peores resultados en el grupo de intervención, resultado del diseño del estudio en el que el ojo con menor visión y/o mayor grosor foveal es intervenido en primer lugar.

Gráfico 2 Espesor macular central previo a la intervención según grupo



## 2. Valores al final del seguimiento

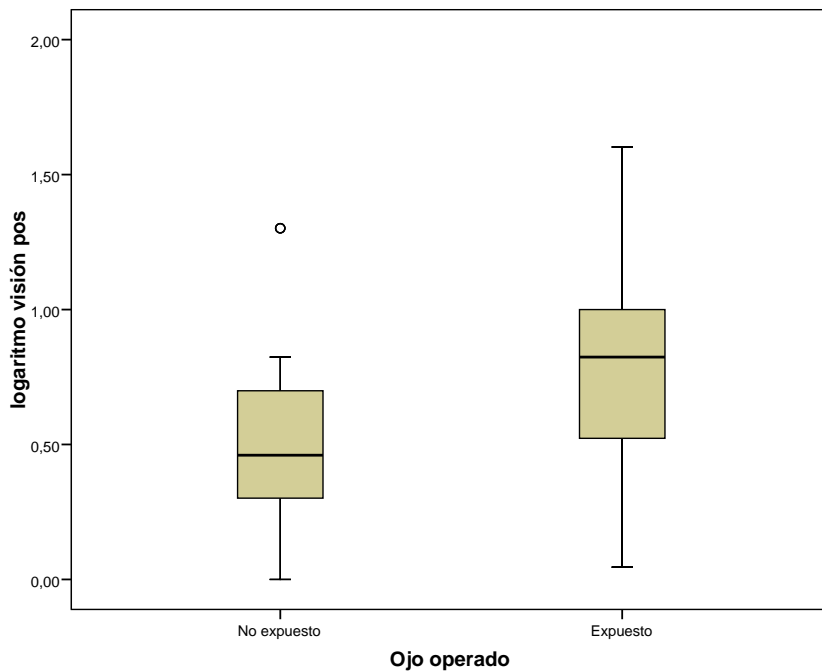
Vienen descritos por las variables *logaritmo visión pos* en el caso de la visión y *logaritmo CSMTpos* en el caso del espesor macular central, que representan el logaritmo decimal de las dos variables al final del seguimiento.

Únicamente la variable *logaritmo CSMTpos* sigue una distribución normal según el **test de Shapiro-Wilk**.

El promedio del logaritmo decimal de la visión final en el grupo expuesto era de 0,75 (IC95% 0,58 a 0,92) y en el grupo no expuesto de 0,53 (IC95% 0,36 a 0,70). Si comparamos la visión en ambos grupos mediante una **t de Student para muestras independientes**, obtenemos una diferencia media de 0,21 (IC95% -0,02 a 0,45) no significativa ( $p = 0,071$ ). En la gráfica se observan 3 sujetos del grupo no expuesto que presentan valores alejados (valor superior a  $1,5 \times$  distancia intercuartil). En un caso la visión ha empeorado y en los otros permanece estable.

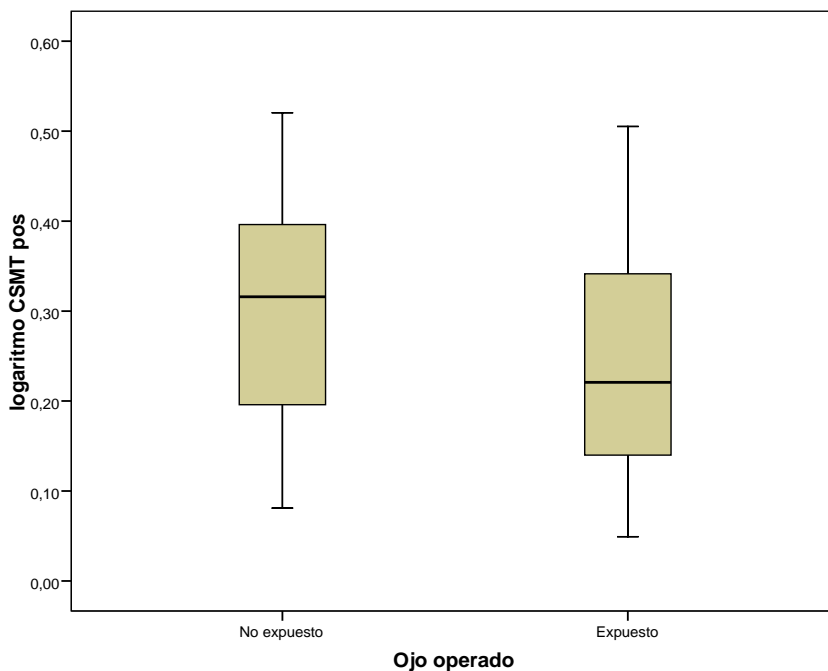
# Resultados

**Gráfico 3 Agudeza visual final según grupo**



El logaritmo decimal del espesor macular central final fue de 0,25 en el grupo expuesto (IC 95% 0,19 a 0,30) y de 0,30 en el grupo no expuesto (IC 95% 0,24 a 0,36). Esta diferencia de 0,05 entre ambos grupos no es significativa ( $p = 0,182$ ).

**Gráfico 4 Espesor macular central final según grupo**



De los resultados observados se deduce que al finalizar el seguimiento se han reducido las diferencias iniciales existentes entre ambos grupos.

## ➤ Variables relacionadas con la cirugía

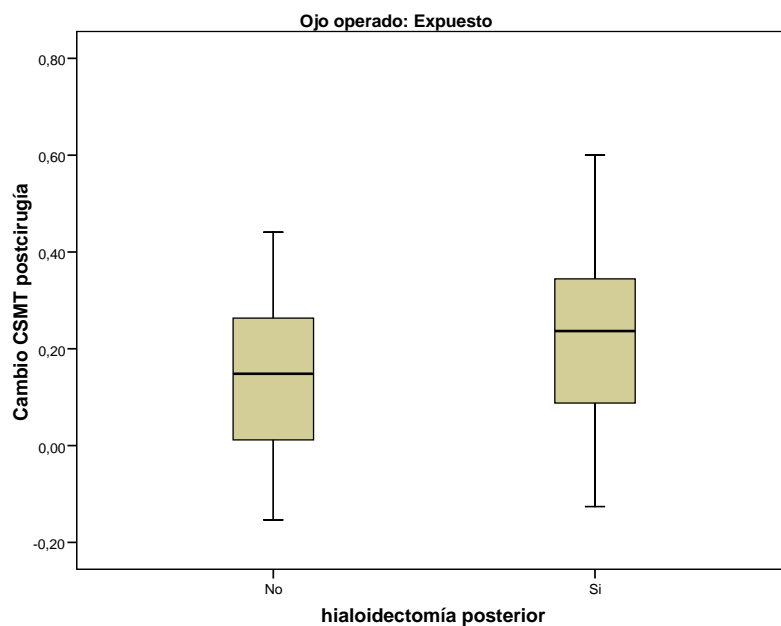
### 1. Hialoidectomía posterior

Dado que la separación de una hialoides posterior adherida a la retina se ha asociado a la resolución del edema macular<sup>135</sup>, nos interesa comparar el grado de reducción del espesor macular entre el grupo que presenta una hialoides adherida y el que no.

La variable *hialoidectomía posterior* representa la separación quirúrgica de la hialoides posterior durante la intervención, lo que tuvo lugar en el 63,6% de los casos expuestos. No se encontró relación entre hialoides adheridas a la retina y panfotocoagulación previa aplicando el test Chi-cuadrado de Pearson ( $p = 0,806$ ).

El logaritmo decimal del cambio de espesor macular central de los pacientes con hialoides adherida muestra una reducción de 0,23 (IC95% 0,13 a 0,34), que contrasta con la reducción de 0,14 (IC95% -0,02 a 0,30) de aquellos con desprendimiento posterior de vítreo.

Gráfico 5 Relación entre hialoidectomía y cambio del espesor macular central



El test de Shapiro-Wilk muestra una distribución normal de los valores del cambio de espesor macular central, *Cambio CSMT postcirugía*, en ambos grupos.

Si comparamos los valores obtenidos mediante una **t de Student para grupos independientes** esta diferencia de 0,09 (IC95% -0,08 a 0,26) no es significativa ( $p = 0,292$ ), sin embargo estos resultados no son concluyentes al carecer el estudio de potencia suficiente ( $\beta = 0,8$ ).

# Resultados

## 2. Complicación de la cirugía

La variable *Aparición de catarata* recoge los casos que desarrollaron catarata tras la cirugía en el grupo de exposición (22,7%), no observándose ningún caso en el grupo no expuesto. Todos los casos se detectaron entre los tres y seis meses de seguimiento.

## 3. Criterio de curación

La variable binaria *resolución* (si/no) nos indica si al finalizar el estudio el área macular central (CSMT) es inferior a 250 micras de espesor y no muestra evidencia morfológica de edema ni atrofia macular.

En total se observan tres casos en el grupo expuesto que cumplen el criterio de curación (13,6%).

Todos ellos presentan un edema de larga duración y han recibido varios tratamientos de láser focal. La reducción observada es superior al 50% y no está relacionada con el estado metabólico. En los tres casos, excepto en uno, la visión no se modifica.

**Tabla 1 Características de los casos con resolución del edema**

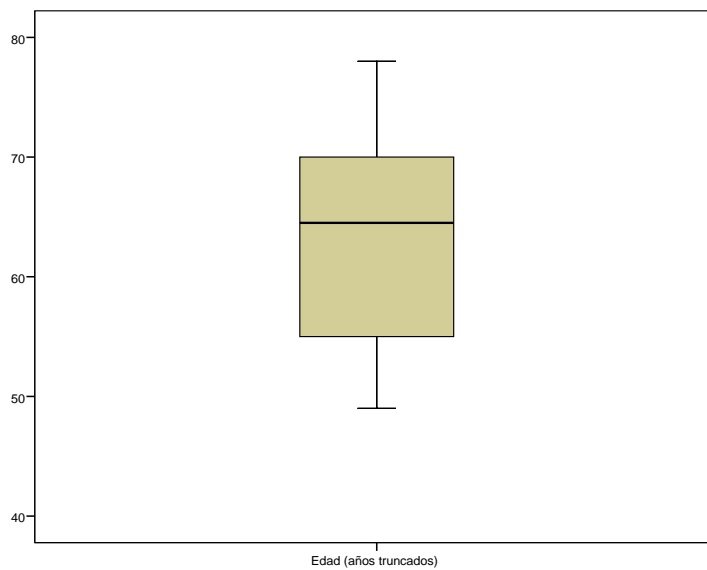
	Ojo operado		
	Expuesto		
	734	1467	793
Duración edema (meses)	>=24	>=24	>=24
CSMT prequirúrgica	463	665	892
Cambio CSMT postcirugía	-,29	-,44	-,60
Panfotocoagulación	Si	Si	No
Tratamientos láser focal	Si	Si	Si
HbA1c prequirúrgica	6,3	11,6	8,5
Cambio HbA1c	,7	-2,2	-,3
logaritmo visión pre	1,00	1,30	1,60
logaritmo visión pos	1,00	,82	1,60

### III. Variables independientes

#### ➤ Variables que caracterizan la población de estudio

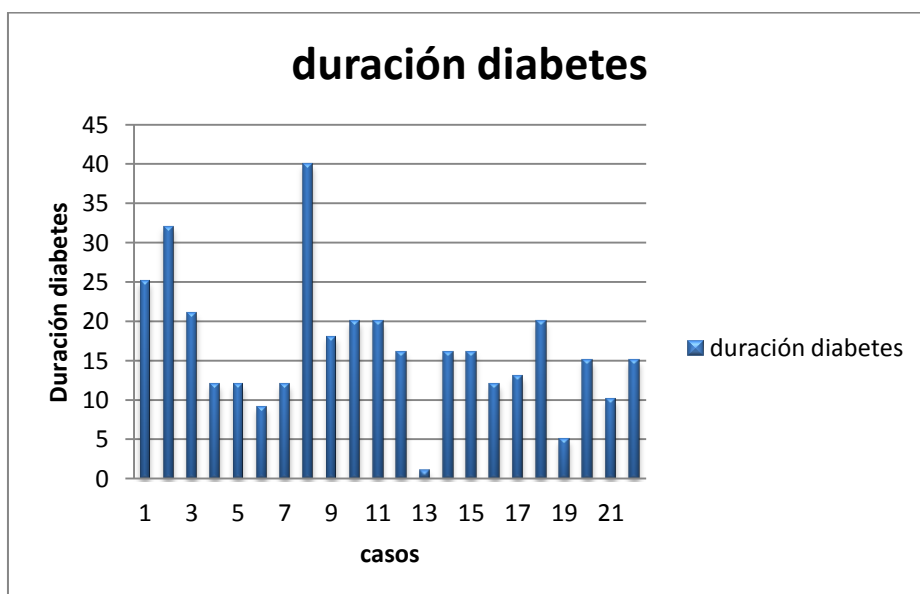
El 54,5% de los pacientes fueron varones. La edad media fue de 63,0 años cumplidos (rango 49-78 años).

Gráfico 6 Edad



Todos los pacientes eran diabéticos tipo 2, con una duración media de su diabetes de 16,36 años (rango 1-40 años).

Gráfico 7 Duración diabetes





## Resultados

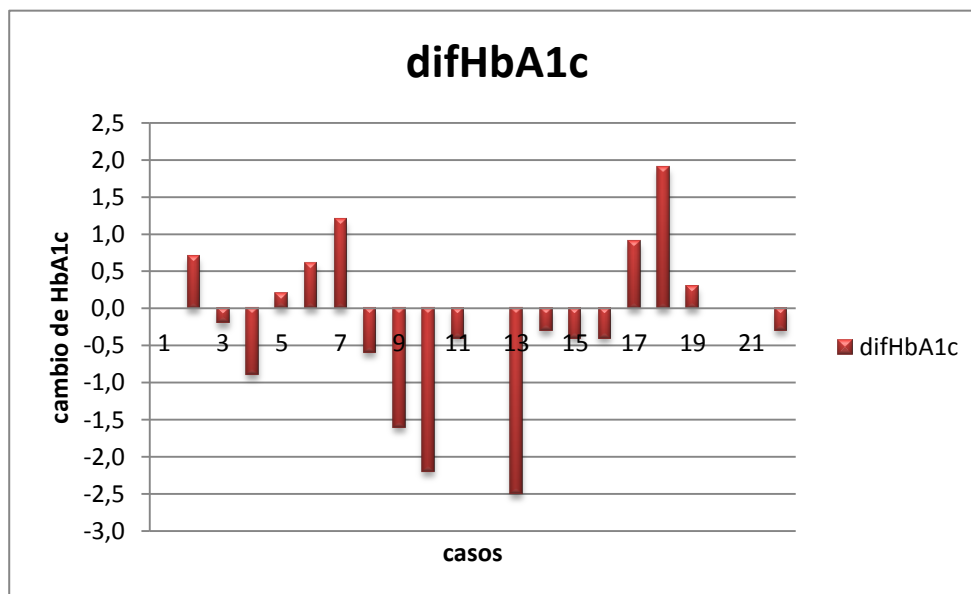
El 27,3% de los ojos en el **grupo expuesto y no expuesto** (6 de 22) fueron operados previamente de catarata. La cirugía fue realizada al menos 6 meses antes de la inclusión en el estudio, mediante técnica de facoemulsificación e inserción de lente intraocular sin complicaciones. En total seis pacientes fueron operados de ambos ojos.

### ➤ Valoración del estado metabólico

Para valorar si el estado metabólico de los pacientes se ha modificado significativamente durante el seguimiento, se comparan los valores de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) obtenida de uno a dos meses antes de la intervención con la registrada de seis a ocho meses después. Se eliminan del estudio los cuatro sujetos que presentan valores perdidos en alguna de ambas variables.

La hemoglobina glicosilada media al inicio del seguimiento (variable *HbA1c prequirúrgica*) era de 8,23 (IC95% 7,54 a 8,92). Su valor al final del periodo de estudio (variable *HbA1c posquirúrgica*) era de 8,01 (IC95% 7,43 a 8,59). La diferencia entre ambos valores sigue una distribución normal ( $p = 0,129$ ). Aplicando una **t de Student para muestras pareadas** obtenemos, sobre una muestra de 18 pacientes, una diferencia de 0,22 gr/dl (IC95% -0,15 a 0,6) no significativa ( $p = 0,237$ ). Dada la baja potencia del test empleado, no se puede concluir que exista una reducción de los niveles de HbA1c.

Gráfico 8 Cambio de hemoglobina glicosilada por paciente



También se valora la presencia de **proteinuria**. Esta aparece en cuatro de los 22 pacientes que finalizaron el estudio, lo que representa el 18,2% del total.

## Resultados

### ➤ Comorbilidad

El 45,5% de los pacientes presentaba **hipertensión arterial** y el 63,6% **hipercolesterolemia**.

### ➤ Variables relacionadas con la retinopatía

#### 1. Duración del edema macular

El **tiempo de evolución del edema macular** es difícil de definir al presentar habitualmente un comienzo insidioso. De la misma manera no se puede establecer de manera fidedigna que ojo es el que primero se afecta. Por todo ello y con la intención de no prescindir de la información suministrada, la variable *Duración edema* se ha categorizado en tres intervalos comunes para ambos ojos. Cada intervalo corresponde aproximadamente a 12 meses de duración, englobando la tercera categoría a aquellos casos con duración igual o superior a dos años.

Hasta el 77,3% de los pacientes que cumplieron el seguimiento presentaban una evolución superior a un año y un 40,9% superior a dos años.

En la siguiente tabla se puede apreciar que las diferencias entre grupos son más evidentes en el caso de la visión inicial.

**Tabla 2 Valores iniciales del espesor macular y de la visión según la duración del edema**

	Duración edema (meses)	Statistic		
		Mean	95% Confidence Interval for Mean	
			Low er Bound	Upper Bound
logaritmo CSMTpre	<12	,33	,26	,40
	<24	,36	,28	,44
	>=24	,38	,32	,44
logaritmo visión pre	<12	,65	,43	,87
	<24	,78	,48	1,07
	>=24	,73	,52	,94

# Resultados

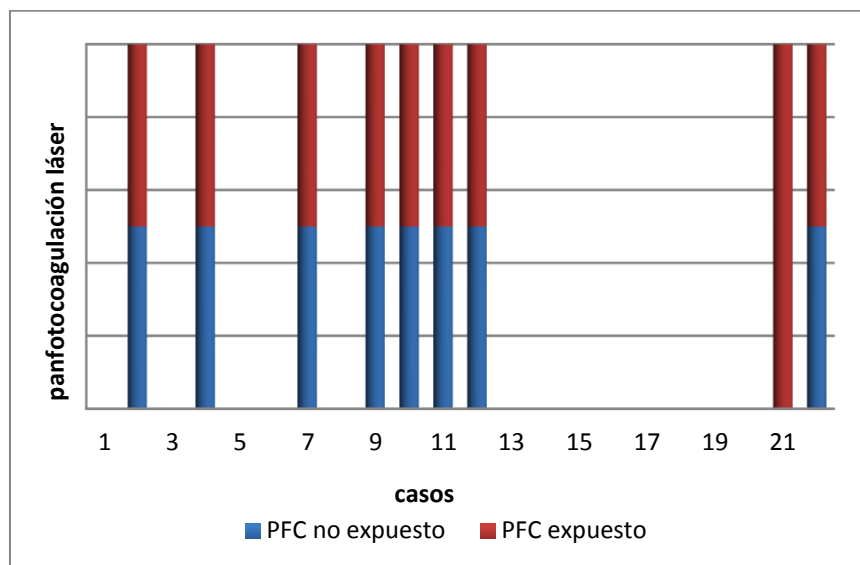
## 2. Grado de retinopatía

El **grado de retinopatía** está definido por la variable *Panfotocoagulación*.

Se considera que si el paciente ha requerido panfotocoagulación, ésta era al menos muy severa (38,6% de los casos). En caso contrario se clasificaría como no proliferativa, de moderada a severa (61,4%).

De los 22 pacientes incluidos en el estudio ocho recibieron tratamiento en ambos ojos y uno solamente en el ojo expuesto. No se apreciaron diferencias entre grupos en el grado de retinopatía ( $p = 0,757$ ).

Gráfico 9 Distribución de la panfotocoagulación por caso



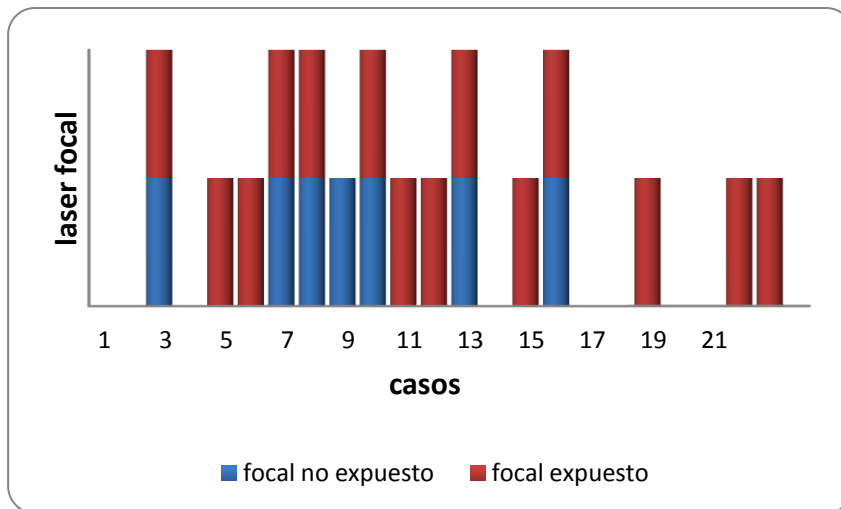
## 3. Tratamiento láser del edema macular

Dentro de cada grupo interesa saber cuantos pacientes han recibido **tratamiento focal del edema macular** previo a la intervención, lo cual viene definido por la variable *Tratamientos láser focal*.

El 31,8% en el grupo no expuesto frente al 63,6% en el expuesto recibieron láser focal. Las diferencias observadas son significativas ( $p = 0,035$ ).

De los 14 pacientes que recibieron láser en el grupo expuesto 6 recibieron tratamiento en el otro ojo. Solo un paciente recibió tratamiento únicamente en el ojo no expuesto.

Gráfico 10 Distribución del tratamiento focal por caso



## 4. Tratamiento con fármacos intravítreos del edema macular

Muy pocos casos fueron tratados con fármacos intravítreos antes de su inclusión en el estudio. Estos datos vienen recogidos por la variable *inyecciones intravítreas*.

Solo tres pacientes recibieron triamcinolona en el ojo expuesto por dos en el no expuesto. Un único paciente recibió el tratamiento en ambos ojos. Sólo dos pacientes recibieron bevacizumab en el grupo expuesto por uno en el no expuesto. Este último paciente fue tratado en ambos ojos.

## IV. Manejo del grupo no expuesto

La variable *Cambio CSMT 3 meses* expresa el cambio a los tres meses de seguimiento del logaritmo decimal del espesor macular central en el grupo expuesto. Si esta reducción es  $\geq 0,1$  se considera que la operación ha sido beneficiosa y se programa el ojo adelfo para el mismo procedimiento. Un valor de 0,1 supone un cambio del 20% respecto al valor inicial y es considerado real al ser dos veces superior a la variabilidad intrasujeto o al error de medida, independientemente del grosor inicial.

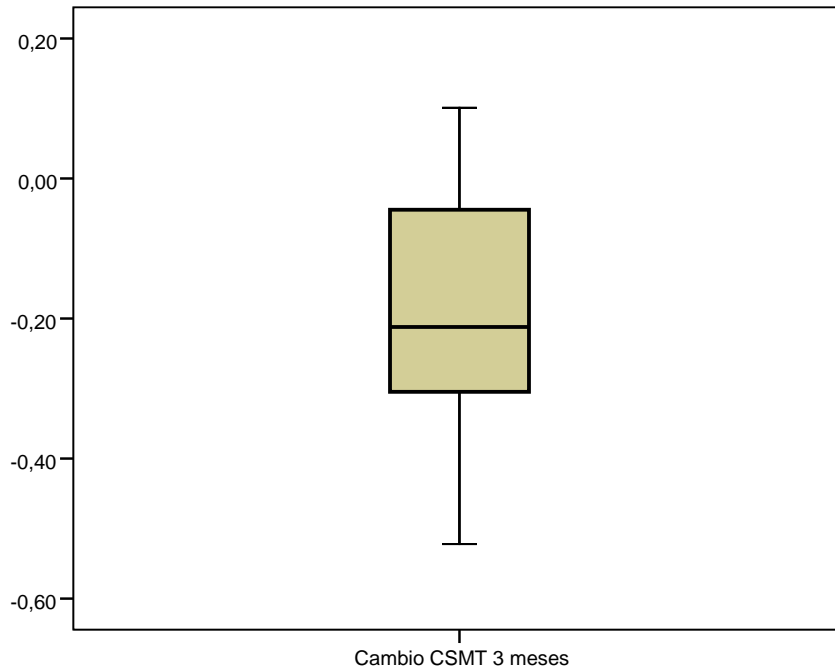
De los 20 pacientes que acudieron al control de los 3 meses más de la mitad presentaron una reducción del espesor macular superior al 36% mientras el 10% mostró un aumento del 20%. En total seis pacientes presentaron una reducción inferior al 20% en el ojo expuesto (*Cambio CSMT 3 meses* < 0,1).

## Resultados

---

Excepto a un paciente con antecedentes de accidente cerebrovascular, al resto se les planteó la posibilidad de tratar el ojo no expuesto mediante una inyección intravítrea de antiangiogénicos. Un paciente aceptó el nuevo tratamiento. Previamente se obtuvieron los valores finales y se dio por concluido su seguimiento.

**Gráfico 11 Cambio del espesor macular central a los 3 meses**



## F. Análisis de resultados

### I. Reducción del espesor macular central

#### ➤ Comparación de medias

Definimos la variable *Cambio CSMT postcirugía* como la diferencia entre el logaritmo decimal del espesor macular central inicial y el final, donde el signo positivo indica reducción.

La escala logarítmica permite valorar la importancia del cambio observado independientemente del espesor inicial. Cambios  $\geq 0,1$  son considerados reales, al doblar la posibilidad de error de medida para cualquier grado de engrosamiento macular. Cambios  $\geq 0,2$  implican una reducción del 36%.

La importancia del cambio depende del propósito del estudio, pero en general se aceptan como significativos cambios  $\geq 0,2$ .

En el grupo expuesto la reducción promedio del espesor macular central es de 0,20 (IC95% 0,12 a 0,28) y en el no expuesto existe un incremento medio de 0,02 (IC95% -0,03 a 0,07).

Analizamos la significación de las diferencias obtenidas mediante una **t de Student pareada** en cada grupo. La variable *Cambio CSMT postcirugía* sigue una distribución normal en ambos grupos de exposición. La diferencia de espesor macular observada al finalizar el estudio en el grupo expuesto es muy significativa ( $p < 0,0001$ ), mientras que no lo es en el no expuesto ( $p = 0,448$ ). En este grupo la prueba es poco potente para concluir que no existan diferencias.

En el grupo expuesto el **50%** de los ojos presentan una reducción significativa del espesor macular y el **75%** una reducción real (*Cambio CSMT postcirugía*  $\geq 0,2$  y  $0,1$  respectivamente). Sin embargo el **10%** presenta un empeoramiento pese a la intervención.

En el grupo no expuesto el **10%** presenta una reducción real y el **5%** significativa, sin haber recibido tratamiento adicional. Por el contrario el **25%** empeora.

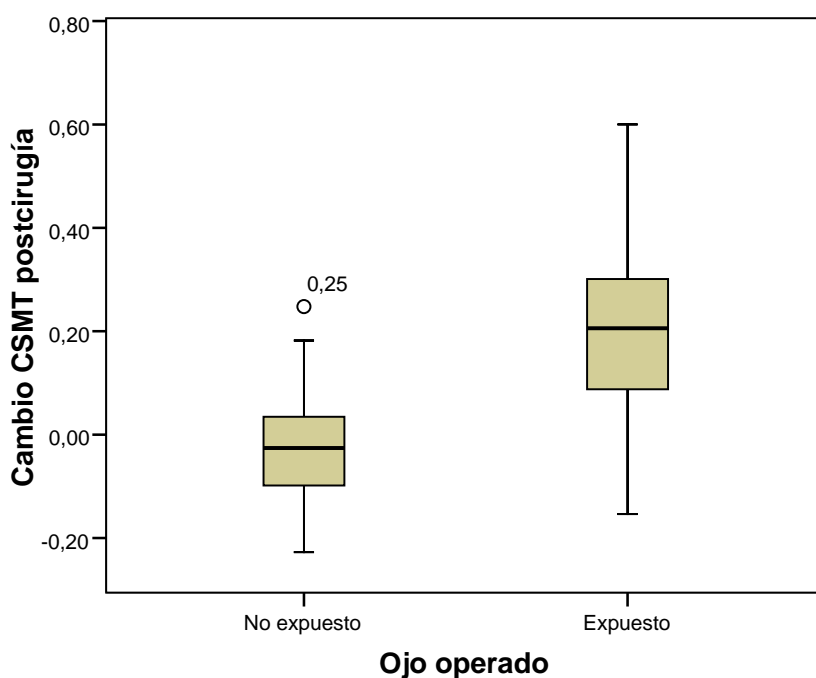
## Análisis de resultados

**Tabla 3 Distribución% del cambio del espesor macular central**

Percentiles	Percentiles	
	Cambio CSMT postcirugía	
	No expuesto	Expuesto
5	-,22	-,15
10	-,15	-,11
25	-,10	,09
50	-,03	,21
75	,04	,31
90	,16	,43
95	,24	,58

El resultado de la diferencia de la variable *Cambio CSMT postcirugía* entre grupos es de 0,22 (IC95% 0,12 a 0,31). Esta diferencia es altamente significativa si la analizamos mediante una **t de Student para grupos independientes** ( $p < 0,0001$ ), con una potencia del estudio superior al 96%.

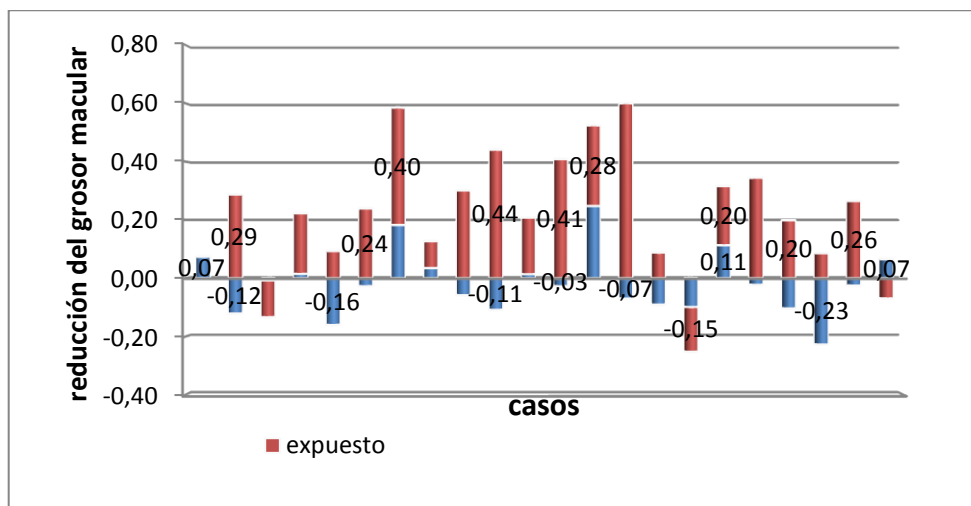
**Gráfico 12 Cambio del espesor macular central por grupo**



En el siguiente gráfico se puede apreciar el cambio del espesor macular observado por ojo en cada sujeto en escala logarítmica (datos positivos indican reducción y datos negativos aumento del espesor). Los valores están apilados, luego cada barra indica un sujeto, cada color un grupo y dentro de cada grupo su altura representa el cambio observado.

## Análisis de resultados

Gráfico 13 Cambio del espesor macular por grupo en cada sujeto



### ➤ Análisis de regresión

#### 1. Elección del modelo

Interesa construir un **modelo explicativo de regresión múltiple** para evaluar la magnitud del efecto producido por la intervención (variable independiente) en el espesor macular central (variable dependiente) en presencia de posibles **factores modificadores y de confusión**.

Al existir un emparejamiento por aquellas variables con la misma distribución en ambos grupos (ojo expuesto y no expuesto del mismo sujeto), se realiza un análisis de regresión múltiple con datos emparejados, incluyendo únicamente en el modelo aquellos factores con distribución estadísticamente desigual. Estos factores serían la panfotocoagulación (*Panfotocoagulación*), como expresión de la gravedad de la retinopatía y el logaritmo decimal del espesor macular central inicial (*logaritmo CSM<sub>Tpre</sub>*), como expresión de la gravedad del edema. Como además se pretende analizar la interacción de determinados factores con la intervención (¿Un mejor control metabólico potencia el efecto de la cirugía?), se añaden al modelo máximo las siguientes variables:

- I. Las variables de interacción entre los siguientes factores y la intervención: panfotocoagulación (*Panfotocoagulación*), logaritmo decimal del espesor macular central inicial (*logaritmo CSM<sub>Tpre</sub>*), hemoglobina glicosilada preoperatoria (*HbA1c prequirúrgica*) y presencia de hipertensión arterial (*Hipertensión arterial*).



## Análisis de resultados

II. Además se incluyen la edad (*Edad*), el sexo (*Sexo*), la Hipercolesteronemia (*Hipercolesteronemia*) y la duración del edema (*Duración edema*) como posibles factores de confusión.

Dado el elevado número de variables respecto al tamaño muestral, el modelo se calcula a partir de todas las posibles ecuaciones de regresión mediante el procedimiento *AllSetsReg V2009-04-06@* (Laboratori d'Estadística Aplicada de la Universidad Autònoma de Barcelona) utilizando como criterio de selecci3n la significaci3n de la variaci3n del coeficiente de determinaci3n ajustado al introducir cada variable.

El procedimiento selecciona como modelo m3s parsimonioso y que mejor explica la variabilidad observada en la variable dependiente, el que incluye la interacci3n *ojooperado\*logaritmo CSMTpre* y la variable *logaritmo CSMTpre*.

El procedimiento no considera que el resto de factores intervengan significativamente en la variaci3n del efecto.

**Tabla 4 Modelo explicativo final del cambio del espesor macular central**

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	Beta			Low er Bound	Upper Bound
(Constant)	-,11	,07		-1,63	,11	-,24	,03
Ojo operado	-,46	,15	-,23	-3,12	,00	-,75	-,16
logaritmo CSMTpre	,32	,22	,22	1,46	,15	-,12	,76
interacci3n intervencionlogaritmo CSMTpre	1,40	,36	1,73	3,86	,00	,67	2,13

a. Dependent Variable: Cambio CSMT postcirugía

El modelo explicativo final para el cambio de espesor macular coincidiría con el efectuado mediante un análisis de regresión con datos emparejados y correspondería a la siguiente ecuaci3n:

$$\text{CambioCSMTpostcirugía} = -0,11 - 0,46 * \text{ojooperado} + 0,32 * \text{logaritmoCSMTpre} + 1,4 * \text{ojooperadologaritmo CSMTpre}$$

### 2. Significación del modelo

El **Análisis de varianza de la regresión** demuestra que el modelo final guarda una relación lineal significativa con el efecto ( $F = 25,89$ ;  $p < 0,0001$ ) y que la variable más relacionada con el mismo es la interacción *ojooperado\*logaritmo CSM Tpre* (coeficiente de regresión estandarizado  $\beta = 1,73$ ).

El modelo explica hasta un 64% de la variabilidad del efecto ( $R^2_{ajustado} = 0,64$ ).

### 3. Diagnóstico del modelo

Para comprobar si se cumplen las condiciones de aplicación del modelo se examina la distribución de los residuos tipificados. Estos muestran una distribución normal según el test de Shapiro-Wilk ( $p = 0,951$ ), de media igual a 0 y desviación típica igual a 1.

Los diagramas de dispersión parcial entre cada variable independiente y la dependiente muestran una relación lineal.

No existen valores influyentes en el modelo (Cook's Distance  $< 1$  en todos los sujetos).

Se observan tres sujetos con valores alejados de la variable independiente (**Centered Leverage Value**  $> 8/44$ ) y tres sujetos con valores alejados de la variable dependiente (**SDRESID**  $> 2$ ).

Se puede asumir independencia entre los residuos (estadístico **Durbin-Watson** = 1,8) y homocedasticidad de varianzas (no se observa una correlación significativa entre los valores pronosticados y los valores absolutos de los residuos tipificados ni un patrón de relación entre los residuos tipificados y los valores pronosticados).

Se observa colinealidad parcial entre la intervención (variable independiente *ojooperado*) y su interacción con el logaritmo del espesor macular inicial (*ojooperado\*logaritmo CSM Tpre*).

Se concluye que el modelo cumple las condiciones de aplicación, no existe ningún valor influyente, no existen valores extremos (los residuos tipificados se hallan en el rango de  $\pm 3$  desviaciones típicas) y los valores alejados de la variable dependiente e independiente son poco numerosos.

## Análisis de resultados

### ➤ Análisis longitudinal del cambio de espesor macular

Se efectúa un análisis de varianza de medidas repetidas para estudiar el cambio observado del espesor macular central a lo largo del periodo de seguimiento en el ojo intervenido. En concreto se estudia el cambio observado a los tres y a los seis meses.

El análisis demuestra, con una potencia del 98%, que la diferencia entre las medias es significativa ( $p = 0,001$ ).

Esta significación se debe a la reducción observada en la primera visita posoperatoria, a partir de la cual el espesor se mantiene estable.

**Tabla 5 Análisis evolutivo del cambio del espesor macular central**

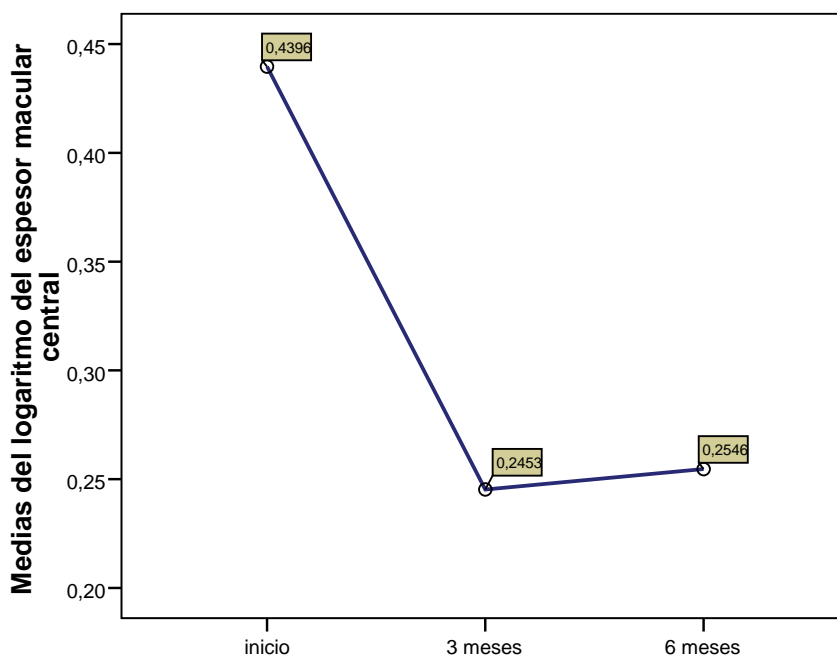
Measure: MEASURE\_1

(I) CSMT	(J) CSMT	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig. <sup>a</sup>	95% Confidence Interval for Difference <sup>a</sup>	
					Lower Bound	Upper Bound
inicial	3 meses	,194	,039	,000	,092	,297
	6 meses	,185	,042	,001	,074	,296
3 meses	inicial	-,194	,039	,000	-,297	-,092
	6 meses	-,009	,018	1,000	-,056	,037
6 meses	inicial	-,185	,042	,001	-,296	-,074
	3 meses	,009	,018	1,000	-,037	,056

a. Adjustment for multiple comparisons: Bonferroni.

Las diferencias observadas y su evolución a lo largo del periodo de estudio se aprecian en el siguiente gráfico.

**Gráfico 14 Evolución del espesor macular central**



## II. Análisis del cambio de la agudeza visual

### ➤ Comparación de medias

Se define la variable *Cambio logaritmo visión* como el resultado de restar al logaritmo decimal de la visión inicial el logaritmo decimal de la visión final, donde el signo positivo indica mejoría. La escala logarítmica permite valorar el cambio de visión independientemente de la visión inicial. Cambios de al menos 0,2 son considerados significativos en muchos estudios.

En el grupo expuesto el valor promedio del cambio es 0,15 (IC95% 0,02 a 0,27) y en el no expuesto 0,03 (IC95% -0,05 a 0,12). Únicamente en el grupo expuesto se produce una mejoría significativa de visión. Esta mejoría es superior a 0,26 en el 25% de sujetos del grupo expuesto respecto al 10% del no expuesto. Por el contrario un 10% de sujetos en el grupo no expuesto respecto a un 5% en el expuesto pierden más de 2 líneas de visión.

**Tabla 6 Distribución% del cambio de visión**

Percentiles	Cambio logaritmo visión	
	No expuesto	Expuesto
5	-,30	-,27
10	-,27	-,12
25	-,02	,00
50	,00	,00
75	,12	,27
90	,30	,69
95	,46	,78

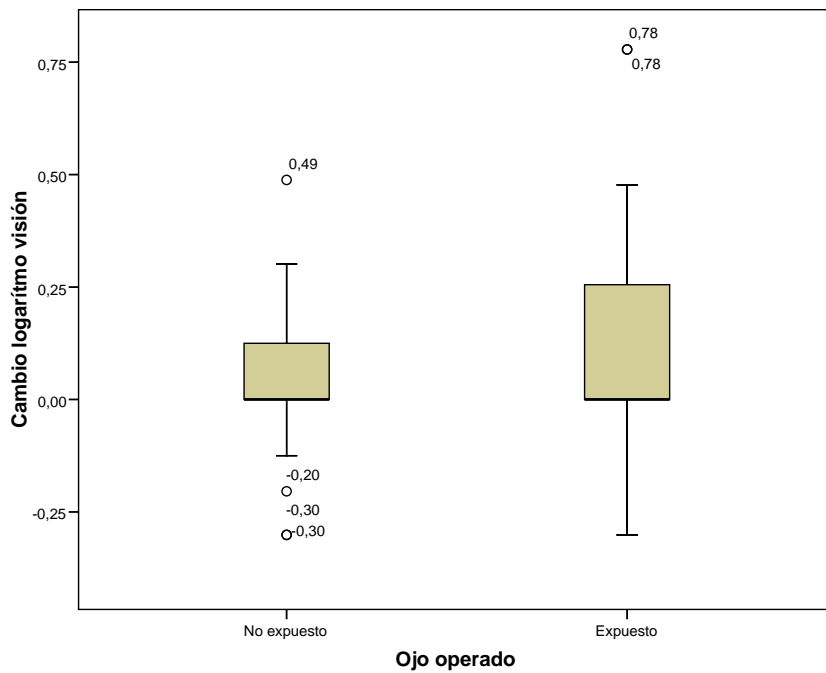
La variable *Cambio logaritmo visión* no sigue una distribución normal según el test de Shapiro-Wilk, por lo que el análisis de las diferencias obtenidas dentro de cada grupo se realiza mediante el **test de Wilcoxon**. En el grupo expuesto 10 sujetos mejoran de visión mientras 3 empeoran. En el grupo no expuesto 9 mejoran mientras 5 empeoran. Estas diferencias únicamente son significativas en el grupo expuesto ( $p = 0,019$ ).

El estudio carece de potencia para establecer diferencias entre grupos ( $p = 0,271$  en una **Prueba U de Mann-Whitney**).

Todos los valores extremos fueron revisados.

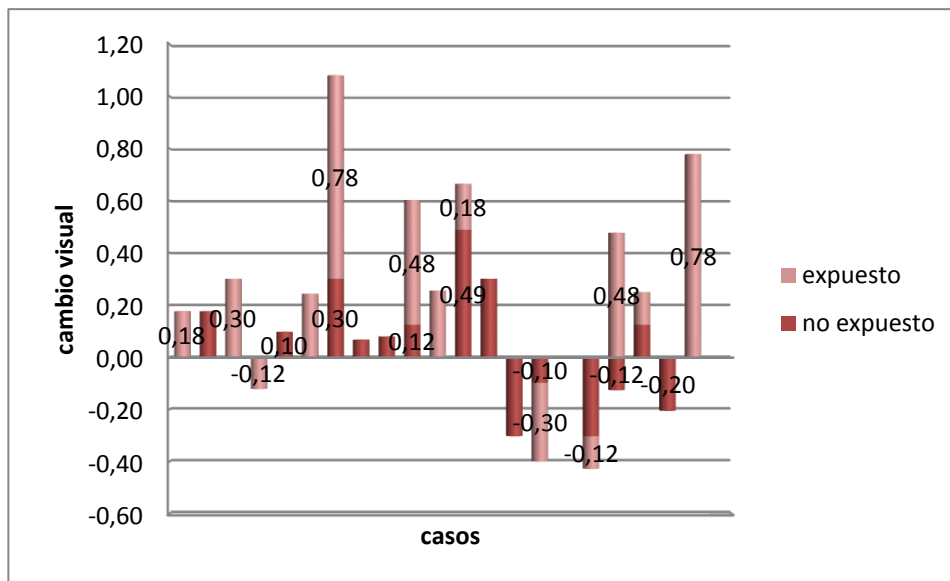
# Análisis de resultados

Gráfico 15 Cambio de la visión por grupo



En el siguiente gráfico se puede apreciar el cambio de visión por ojo en cada sujeto (datos positivos indican mejoría y datos negativos empeoramiento en escala logarítmica). Los datos están apilados, luego cada barra indica un sujeto, cada color un grupo y dentro de cada grupo su altura representa el cambio observado.

Gráfico 16 Cambio de la visión por grupo en cada sujeto



### ➤ Análisis de regresión

#### 1. Elección del modelo

Interesa construir un **modelo explicativo de regresión múltiple** para evaluar la magnitud del efecto producido por la intervención (variable independiente *ojooperado*) en la visión (variable dependiente *Cambio logaritmo visión*) en presencia de posibles **factores modificadores y de confusión**. Para ello se realiza un análisis de regresión múltiple con datos emparejados, incluyendo únicamente en el mismo aquellos factores con distribución estadísticamente desigual: severidad de la retinopatía (*Panfotocoagulación*) y logaritmo decimal de la visión inicial (*logaritmo visión pre*). Estudios previos han encontrado una baja correlación entre el espesor macular y la visión, por lo que la variable *logaritmo CSMTpre* no se incluye en el modelo<sup>144</sup>. En nuestro caso tampoco existe una correlación significativa entre el cambio de visión y el de espesor macular central.

Como además se pretende analizar la interacción de determinados factores con la intervención, el modelo máximo consta de las siguientes variables:

- I. Las variables de interacción entre los siguientes factores y la intervención: severidad de la retinopatía (*Panfotocoagulación*), logaritmo decimal de la visión inicial (*logaritmo visión pre*), duración del edema (*Duración edema*), hemoglobina glicosilada preoperatoria (*HbA1c prequirúrgica*) y presencia de hipertensión arterial (*Hipertensión arterial*).
- II. Además se incluyen la edad (*Edad*), el sexo (*Sexo*) y la hipercolesterolemia (*Hipercolesterolemia*) como posibles factores de confusión.

Dado el elevado número de variables respecto al tamaño muestral, el modelo se calcula a partir de todas las posibles ecuaciones de regresión mediante el procedimiento *AllSetsReg V2009-04-06*® (Laboratori d'Estadística Aplicada de la Universidad Autònoma de Barcelona), utilizando como criterio de selección la significación de la variación del coeficiente de determinación ajustado al introducir cada variable.

El procedimiento selecciona como modelo más parsimonioso y que mejor explica la variabilidad observada en la variable dependiente, el que incluye los factores: *Edad*, *HbA1c prequirúrgica*, *Hipercolesterolemia*, *Hipertensión arterial*, *Panfotocoagulación* y *logaritmo visión pre*.

# Análisis de resultados

**Tabla 7 Modelo explicativo final del cambio de agudeza visual**

**Coefficients<sup>a</sup>**

	Unstandardized Coefficients		Standardized Coefficients	t	Sig.	95% Confidence Interval for B	
	B	Std. Error	Beta			Low er Bound	Upper Bound
(Constant)	,00	,30		-,01	,99	-,61	,60
Ojo operado	,01	,06	,03	,20	,84	-,11	,14
Edad (años truncados)	-,01	,00	-,43	-2,88	,01	-,02	,00
Hipertensión arterial	,24	,08	,50	3,09	,00	,08	,40
HbA 1c prequirúrgica	,07	,02	,46	3,07	,00	,03	,12
Hipercolesterolemia	-,26	,08	-,54	-3,21	,00	-,43	-,10
Panfotocoagulación	,27	,07	,56	4,03	,00	,13	,41
logaritmo visión pre	,26	,08	,49	3,22	,00	,10	,43

a. Dependent Variable: Cambio logaritmo visión

El modelo explicativo final no coincidiría con el efectuado mediante datos emparejados y se podría representar mediante la siguiente ecuación:

$$\text{Cambio logaritmo visión} = 0,01 \cdot \text{ojooperado} + 0,26 \cdot \text{logaritmo visión pre} + 0,27 \cdot \text{Panfotocoagulación} - 0,01 \cdot \text{Edad} + 0,24 \cdot \text{Hipertensión arterial} + 0,07 \cdot \text{HbA1c prequirúrgica} - 0,26 \cdot \text{Hipercolesterolemia}$$

## 2. Significación del modelo

El análisis de varianza de la regresión demuestra que el modelo final presenta una relación lineal significativa con el efecto ( $F = 5,85$ ;  $p < 0,0001$ ) y que la variable menos relacionada con el mismo es la intervención (coeficiente de regresión estandarizado  $\beta = 0,03$ ).

Además el modelo final solo explica un 45,3% de la variabilidad del efecto ( $R^2$ ajustado = 0,45), lo que indica que existen otros factores no recogidos en el modelo que condicionan la visión final.

## 3. Diagnóstico del modelo

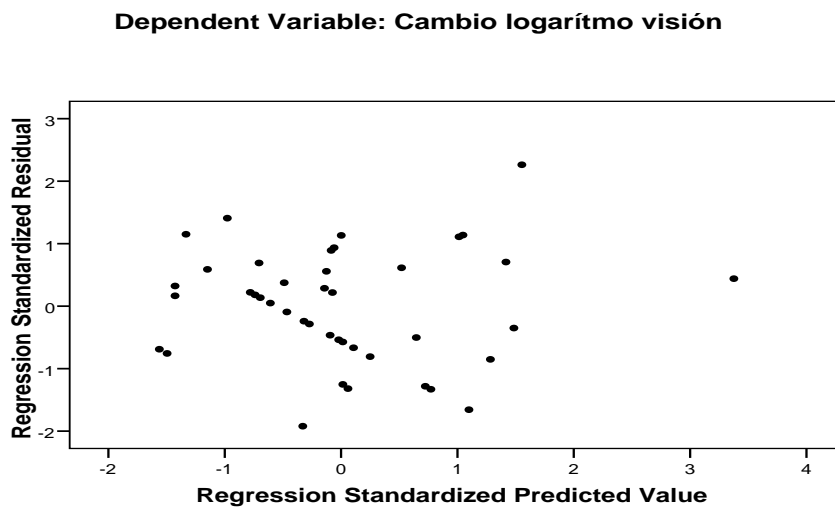
Para comprobar si se cumplen las condiciones de aplicación del modelo se examina la distribución de los residuales tipificados. Estos muestran una distribución normal según el test de **Shapiro-Wilk** ( $p = 0,914$ ), de media igual a 0 y desviación típica igual a 1.

## Análisis de resultados

Los diagramas de dispersión parcial entre cada variable independiente y la dependiente muestran una relación lineal.

Se puede asumir independencia entre los residuos (estadístico **Durbin-Watson** = 1,67) y homocedasticidad de varianzas (no se observa una correlación significativa entre los valores pronosticados y los valores absolutos de los residuos tipificados ni un patrón de relación entre los residuos tipificados y los valores pronosticados).

Gráfico 17 Homocedasticidad de varianzas del cambio de agudeza visual



No se detectan indicios de **colinealidad** entre las variables, al presentar estas una tolerancia superior a 0,1 y un factor de incremento de varianza (VIF) inferior a 10.

No existen valores influyentes (**Cook's Distance** < 1) ni valores alejados de la variable independiente (**Centered Leverage Value** > 16/44). Existen 2 casos con valores alejados de la variable dependiente (**SDRESID** > 2).

Se concluye que el modelo cumple las condiciones de aplicación, no existe ningún valor influyente, no existen valores extremos (los residuos tipificados se hallan en el rango de  $\pm 3$  desviaciones típicas) y los valores alejados de la variable dependiente e independiente son poco numerosos.



### G. Discusión

El edema macular diabético es la principal causa de pérdida visual moderada en los países desarrollados. Hasta un 30% de los pacientes con edema macular clínicamente significativo duplican su ángulo de visión a los 3 años del diagnóstico<sup>71</sup>.

Se genera por un acúmulo de fluido extracelular en las capas de la retina, pero solo tiene interés clínico y precisa tratamiento si cumple los criterios establecidos por el *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*<sup>1</sup>.

Actualmente la tomografía de coherencia óptica constituye una herramienta fundamental para el análisis cuantitativo y morfológico del edema macular, dada su alta reproductibilidad y fiabilidad<sup>81: 82</sup>. El *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network* considera que existe edema macular si el espesor retiniano en el área central (*Central Subfield Macular Thickness*) es  $\geq 250$  micras o existe un engrosamiento  $> 300$  micras dentro de los tres milímetros centrales. El patrón tomográfico más frecuente es el difuso (97%), seguido del quístico (55%). El edema traccional representa únicamente el 15,6% de los casos<sup>74</sup>.

Según el *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* (WESDR) la incidencia de edema macular diabético clínicamente significativo al cabo de 4 años es del 4,3% en diabéticos diagnosticados antes de los 30 años de edad y del 2,9% en los diagnosticados posteriormente<sup>6</sup>. A los diez años la incidencia asciende al 13,6% en el primer grupo y al 12,6% en el segundo<sup>7</sup>.

Factores tales como la glucemia, la gravedad de la retinopatía, la duración de la enfermedad y la tensión arterial se han relacionado con el desarrollo y la aparición del edema. El papel que desempeñan otras variables como son la proteinuria, hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia es controvertido.

El manejo terapéutico del edema macular clínicamente significativo se basa en el control estricto de los factores que lo agravan y en la aplicación focal de láser<sup>71</sup>, pero los pobres resultados obtenidos en el tratamiento del edema macular difuso han promovido la búsqueda de nuevas alternativas. Hasta un tercio de los edemas maculares quísticos son refractarios al láser y hasta el 24,6% de los tratados pierden al menos 3 líneas de visión a los 3 años<sup>94</sup>. Además no todos los pacientes son susceptibles a este tratamiento<sup>130</sup>.

El papel que puede desempeñar la cirugía vitreoretiniana en el manejo de esta patología es múltiple, desde la eliminación de tracciones retinianas y mediadores de la inflamación, hasta el aumento de la oxigenación de las capas internas de la retina favoreciendo la vasoconstricción arteriolar<sup>57; 58</sup>.

### ***I. La cirugía y el edema macular diabético***

Desde que Lewis demostró la eficacia de la vitrectomía en el tratamiento del edema macular traccional diabético en 1992<sup>121</sup>, numerosos autores han utilizado este procedimiento de manera aislada o asociado al pelado de la membrana limitante interna<sup>56; 122; 123; 124; 126; 127; 128; 129; 130; 145; 146; 147; 148; 149; 150; 151; 152; 153; 154; 155; 156</sup>.

La gran mayoría de estos estudios son retrospectivos sin grupo control, con muestras heterogéneas y de pequeño tamaño. Además, aquellos publicados antes de la aparición de la tomografía de coherencia óptica carecen de datos cuantitativos de espesor macular central, dificultando la interpretación y extrapolación de los resultados. Sin embargo existen trabajos con carácter prospectivo, que comparan el cambio en la visión y espesor macular central entre un grupo de intervención y otro de referencia. Este último puede estar constituido por individuos no tratados refractarios al láser<sup>127; 157</sup> ó por sujetos que reciben este último tratamiento<sup>128; 149; 158</sup>. El principal problema a la hora de valorar estos estudios es la falta de información respecto al diseño de los mismos. En ninguno de los artículos se especifica si existe un correcto emparejamiento de los factores de confusión tras la aleatorización de los sujetos ni si la potencia del estudio es suficiente para valorar adecuadamente los cambios observados.

Stolba comparó el resultado de la vitrectomía con pelado de membrana limitante interna en sujetos con edema macular refractario al láser y hialoides adherida. Únicamente el grupo intervenido (25 ojos) presentó mejoría en la visión y reducción del edema a los 6 meses. La visión mejoró más de dos líneas en el 52% de los pacientes operados respecto al 12,9% de los no operados y empeoró más de dos líneas en el 41,9% de los no operados respecto al 16% de los operados. El estudio incluye un análisis de modelos mixtos, que analiza la relación entre diversos factores y los cambios de visión y espesor macular. La única relación que se observa es la existente entre el cambio de visión y la edad (mejor resultado a menor edad)<sup>127</sup>.

En un estudio prospectivo a seis meses de 12 pacientes con edema macular diabético no traccional y bilateral, Yanyali comparó los resultados obtenidos en la visión y espesor

## Discusión

---

macular central entre el ojo operado y su adelfo tratado con láser (rejilla modificada de Olk). Ambos parámetros mejoraron significativamente en el grupo sometido a cirugía<sup>128</sup>. En un estudio similar, Kumar solo apreció diferencias en el cambio de espesor. Ambos autores utilizaron pruebas no paramétricas de comparación de medias<sup>149</sup>.

En un estudio prospectivo y randomizado, Figueroa analizó los resultados de tres tipos de intervención sobre el edema macular diabético no traccional: vitrectomía asociada a triamcinolona intravítrea (once sujetos) y vitrectomía con pelado de membrana limitante asociada o no a triamcinolona intravítrea (veinte y once sujetos respectivamente). La autora no encontró diferencias entre los tres procedimientos. La reducción del espesor macular fue significativa y se estabilizó a los 6 meses. No se observó un cambio en la visión. Hay que destacar que de los 42 sujetos que componían el estudio solamente 32 completaron los 6 meses de seguimiento y 23 el año. No se realizó análisis de sujetos perdidos<sup>154</sup>. Reproduciendo el diseño anterior, Shiba observó una mejoría significativa de la visión y del grosor macular en los tres grupos. Sin embargo el autor no aporta información sobre el espesor ni sobre la morfología del edema<sup>159</sup>.

Yanyali, sobre 27 ojos con edema no traccional, observó una reducción promedio del espesor macular de  $188 \pm 140$  micras al año de la intervención (el 88,9% presentó una reducción superior al 20%). Además, la visión mejoró  $\geq 2$  líneas en el 25,9% de los casos. Todos los pacientes fáquicos desarrollaron catarata durante el seguimiento<sup>56</sup>.

En los últimos tres años el auge en el uso de anticuerpos contra el factor de crecimiento endotelial ha restado interés al procedimiento quirúrgico. Sin embargo, el pasado año el *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network* publicó los resultados del estudio iniciado el año 2006 sobre el efecto de la vitrectomía en el edema macular diabético<sup>130</sup>. El objetivo inicial era identificar los casos que mejor respondían a la cirugía. Para ello se formaron dos grupos, uno que incluía sujetos con edema macular traccional y otro que incorporaba sujetos con edema macular difuso refractario o no susceptible de tratamiento láser.

Durante la intervención quirúrgica era opcional el pelado de la membrana limitante, el uso de triamcinolona intravítrea o verde de indocianina, el endoláser o la cirugía de catarata (excepto en el grupo con edema traccional). Durante la primera semana del posoperatorio se podían inyectar corticoides intravítreos o peribulbares. Los primeros datos publicados, referidos al grupo con edema macular traccional, son los siguientes:

## Discusión

---

- Se realizó pelado de la membrana limitante en el 54% de los pacientes. El 61% presentaba membrana epiretiniana asociada y el 68% una hialoides posterior adherida.
- Al 43% se les inyectó triamcinolona intravítrea intraoperatoria. No se realizó ningún otro tratamiento hasta los 6 meses de seguimiento.
- El 44% de los casos fueron tratados previamente con láser y el 43% eran fúquicos.
- La visión mejoró al menos 2 líneas en el 38% y empeoró en el 22%.
- Una reducción del espesor macular central de al menos 100 micras se apreció en el 66% y en el 68% se redujo más del 50%.
- Se documentaron las siguientes complicaciones: tres casos de desprendimiento de retina, uno de endoftalmitis y aparición de catarata en el 78% de los pacientes fúquicos.
- No se apreciaron cambios al año aún cuando se realizaron procesos adicionales en el 26% de los sujetos.

La segunda parte del estudio, publicada a finales del año 2010, recogía los resultados obtenidos en todos los pacientes. En este trabajo conviene resaltar los siguientes datos<sup>131</sup>:

- Solo el 29% de estos paciente presentaba un edema macular no asociado a tracción vitreomacular o a una alteración de la interfase vitreoretiniana. Los resultados de ambos grupos se presentaron de manera conjunta.
- El 55% de los sujetos habían recibido panfotocoagulación láser y su retinopatía fue considerada como proliferativa.
- El 57% presentaba un vítreo adherido en el momento de la intervención
- Solo el 2% fue intervenido sin haber recibido un tratamiento previo, aunque solo el 61% recibió tratamiento láser.
- Al 13% de los sujetos se les operó de catarata simultáneamente o en el posoperatorio inmediato.
- El 43% recibió corticoides intravítreos en el momento de la intervención.
- Al 64% se le practicó un pelado de membrana limitante interna, utilizando como tinción triamcinolona en el 34% de casos y verde de indocianina en el 31%.
- Se pospuso cualquier tratamiento adicional hasta 6 meses después de la intervención.

- Se efectuó una análisis de regresión múltiple, que seleccionó aquellas variables cuyo coeficiente de regresión fuera altamente significativo ( $p < 0,01$ ), mediante un proceso automático de eliminación hacia atrás ("Backward selection"). Los factores que se asociaron de manera significativa al cambio de agudeza visual fueron la visión inicial y el pelado de la membrana epiretiniana. Los que se asociaron al cambio de espesor macular fueron el espesor macular inicial, el pelado de la membrana limitante interna, la agudeza visual inicial y alteraciones tomográficas de la interfase vitreoretiniana (no especificadas).
- No se obtuvo una correlación significativa entre el cambio de agudeza visual y el cambio de espesor macular.
- La reducción promedio del logaritmo del espesor macular central, a los 6 meses de la intervención, fue  $\geq 0,1$  en el 57% de los sujetos, independientemente de la presencia de tracción y/o alteraciones de la interfase vitreomacular. El 26% de los sujetos ganó al menos 10 letras de visión, mientras que el 22% las perdió.

Actualmente hay varios estudios, esponsorizados por el *Instituto Nacional de la Salud de los Estados Unidos* (NHI), cuyo objetivo es valorar la efectividad de la cirugía aislada o asociada a otros procesos.

## II. Elección del diseño

Este estudio pretende valorar el pronóstico de la cirugía sobre el edema macular diabético clínicamente significativo, no traccional y de tipo quístico, comparando los resultados obtenidos con los del ojo adelfo, que presenta una patología de características similares. El trabajo se centra en el aspecto morfológico del edema y no en el carácter refractario del mismo, dada la subjetividad de este último criterio.

Es de interés, por parte del equipo de investigación, el orientar a los pacientes sobre la eficacia de la intervención en el contexto de una patología concreta y evaluar otras opciones si ésta no cumpliera con las expectativas esperadas. Consideramos el actual diseño como el más adecuado para valorar el pronóstico de un procedimiento terapéutico aceptado y por tanto para alcanzar los objetivos previstos.

El presente trabajo es un estudio transversal de cohortes emparejadas. El emparejamiento es natural e individual (cada ojo con su adelfo) y permite analizar el efecto

## Discusión

---

de la intervención respecto a un grupo de control. El emparejamiento restringe la selección de los casos, al incluir únicamente pacientes con edema macular diabético quístico no traccional y bilateral y puede conllevar un sesgo de selección si los pacientes con patología bilateral poseyeran características propias que tuvieran relación con el efecto de la intervención. No existe emparejamiento por los factores que afectan individualmente a cada ojo del mismo sujeto: visión y espesor macular inicial así como gravedad de la retinopatía. La influencia de estos factores se estudia mediante un análisis de regresión lineal.

Debido a los buenos resultados referidos por publicaciones previas no se planteó la aleatorización de los sujetos, incorporando en el grupo expuesto aquellos con peor pronóstico. De los 22 pacientes que acabaron el estudio 18 fueron seleccionados en el grupo de exposición por presentar una peor agudeza visual. Los restantes presentaban la misma visión en ambos ojos, por lo que el criterio de selección fue el mayor espesor macular o la elección del paciente.

La duración del seguimiento se define como aquel periodo en el que se puede valorar un efecto sin que intervengan otros factores que lo puedan enmascarar (el *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network* lo estableció en seis meses). Uno de ellos sería la aplicación de tratamientos adicionales en los pacientes no respondedores. Una duración superior disminuiría el tamaño de la muestra, pero ofrecería información sobre el pronóstico a largo plazo de la intervención. Sin embargo se originaría un conflicto ético, al no proporcionar un tratamiento alternativo a aquellos casos con mala evolución.

La población de referencia se adecua al propósito clínico del estudio, al estar constituida por pacientes reales remitidos a una unidad de cirugía vitreoretiniana, por lo que los resultados obtenidos se podrían extrapolar al ámbito clínico.

Los criterios de inclusión y exclusión son similares al resto de los trabajos publicados sobre el tema.

La tasa de participación fue superior al 82%.

Las principales causas de remisión a la sección de vitreoretina fueron las siguientes:

- 1) No mejoría tras aplicación de uno o varios tratamientos láser o de inyecciones intravítreas.
- 2) Localización de lesiones muy próximas a la zona avascular perifoveal (ZAF), cuyo tratamiento láser conlleva un riesgo elevado de escotoma iatrogénico.

- 3) Edema macular difuso, de aspecto quístico, donde el tratamiento láser es considerado ineficaz y no se contempla la administración de fármacos intravítreos (criterio de inclusión establecido por el *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network*<sup>130</sup>).

Uno de los principales problemas de los estudios de cohortes es la aparición de nuevos sistemas de medida que sustituyan a los preexistentes. En nuestro caso el CIRRUS™ OCT sustituyó al STRATUS™ OCT en mayo del año 2008. Esto supuso que en dos pacientes el espesor macular inicial fuera medido con el STRATUS™ OCT mientras que el final lo fuera con el CIRRUS™ OCT. Como se ha comentado previamente los algoritmos de segmentación son diferentes en ambos sistemas, siendo el espesor promedio 42,9 micras superior en el CIRRUS™ OCT<sup>78</sup>. Este dato apoyaría la hipótesis nula de que no hay diferencias significativas pre-post, al disminuir la diferencia obtenida. Sin embargo, y dado que ambas medidas resultaron ser muy fiables, estos sujetos se incluyeron en el estudio aún sabiendo que se podría subestimar el cambio. Forooghian analizó la diferencia intrasesión del espesor macular central (CSMT) calculado con el STRATUS™ OCT respecto al obtenido con el CIRRUS™ OCT en 33 pacientes con edema macular diabético, siendo en promedio 53 micras superior en este último. Los límites de acuerdo de Bland-Altman de la diferencia de los valores de CSMT entre ambos aparatos eran de -137 y 31 micras, es decir que el rango de valores de acuerdo incluirían hasta 137 micras más de espesor en la medición realizada con el CIRRUS™ OCT. El coeficiente de correlación intraclase de ambos aparatos para el CSMT fue de 0,98 en la misma sesión y para el mismo observador<sup>80</sup>.

### **III. Recogida de información**

La mayoría de las variables se recogió de manera prospectiva por personal de la propia unidad de vitreoretina. Al no existir enmascaramiento del paciente ni del observador no se puede descartar un sesgo de información. Para evitar el mismo se utilizaron medidas cuantitativas.

El análisis de resultados fue llevado a cabo por el autor del trabajo y revisado posteriormente por auditores externos. La existencia de un grupo control y el análisis del cambio mediante una regresión lineal ajustada por el valor basal, disminuye la posibilidad del fenómeno de regresión a la media.



## Discusión

---

En cuanto a la valoración de la calidad de los datos gráficos obtenidos (angiografías y tomografías), limitaciones económicas y técnicas dificultaron su remisión a centros homologados de lectura e interpretación, por lo que su obtención y clasificación se adaptó a criterios utilizados por otros autores.

La severidad de la retinopatía no se valoró mediante retinografías, sino por el hecho de haber recibido panfotocoagulación láser. Si el paciente requirió panfotocoagulación la retinopatía se clasificó de al menos muy severa. Si no la requirió se consideró de no proliferativa de moderada a severa<sup>131; 160</sup>.

Las tomografías se obtuvieron mediante los protocolos automáticos de análisis descritos, que han demostrado ser precisos y altamente reproducibles<sup>78; 161</sup>. Un cambio del espesor macular central superior al 11% se puede considerar real<sup>81</sup>. Además son muy exactos: solo el 14% de 16000 tomografías remitidas a la Universidad de Wisconsin se consideraron erróneas<sup>77</sup>. Los datos obtenidos se convirtieron en escala logarítmica, siguiendo las recomendaciones del *National Eye Institute*<sup>140</sup>.

Este trabajo es uno de los primeros que incorporan esta indicación al tratamiento de sus datos. Aunque los resultados finales no difieren de los obtenidos en ausencia de conversión logarítmica, esta última favorece la interpretación y normalización de los mismos.

La clasificación más elaborada de la isquemia macular fue la propuesta por el *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*. Sin embargo su utilidad clínica es escasa, debido a su complejidad y a la baja reproductibilidad interobservador en la mayoría de los parámetros utilizados<sup>85</sup>. En nuestro caso y aunque se desconoce si la isquemia macular modifica el efecto de la cirugía, se excluyeron del estudio aquellos pacientes con una desestructuración de la red perifoveal mayor de 180°<sup>56; 128</sup>. No obstante, la mayoría de los trabajos publicados no tienen presente este parámetro, como es el caso de los recientes artículos del *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network*<sup>130; 131</sup>.

La agudeza visual fue registrada en escala de Snellen y convertida posteriormente a escala logarítmica. Este procedimiento es habitual en la mayoría de los trabajos publicados, al transformar la progresión de geométrica a lineal, normalizando la distribución de los datos y favoreciendo su interpretación.

Se utilizó una clasificación homologada de la esclerosis del cristalino para definir la progresión de la catarata y para establecer un criterio de exclusión. El punto de corte elegido



fue arbitrario, aunque definido por la afectación del eje visual. Esta clasificación ha sido utilizada por otros autores con el mismo propósito<sup>127; 154</sup>.

La duración del edema macular se estableció de manera retrospectiva, consultando la historia clínica del paciente. Dada la imposibilidad de determinar el momento exacto de su aparición, se consideró que su inicio fue bilateral y simultáneo. Del análisis de la duración se deduce el carácter crónico de la patología en nuestra muestra (el 77,3% de los casos presentan un tiempo de evolución superior a un año y un 40,9% superior a dos).

La aplicación de tratamiento láser antes de la intervención se efectuó en el 63,6% de los ojos expuestos y en el 31,8% de los no expuestos. La discrepancia entre ambos grupos puede explicarse por el escaso resultado terapéutico obtenido en uno de ellos y por el carácter retrospectivo de la variable. No se consideraron susceptibles de tratamiento láser aquellos casos con las siguientes características:

- i. Presencia de lesiones muy próximas a la zona avascular perifoveal (ZAF), cuyo tratamiento láser conlleva un riesgo elevado de escotoma iatrogénico.
- ii. Edema macular difuso, extenso, de aspecto quístico, donde el tratamiento láser es considerado ineficaz (criterio de inclusión establecido por el *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network*<sup>130</sup>).
- iii. Rechazo del paciente a recibir tratamiento láser adicional por el escaso resultado observado en el ojo adelfo.

Aquellos casos susceptibles de láser focal adicional se excluyeron del estudio (4 casos).

### **IV. Procedimiento quirúrgico**

El procedimiento quirúrgico no difirió del utilizado por la mayoría de los autores. Sin embargo conviene destacar algunas diferencias con respecto al estudio sobre la eficacia de la vitrectomía publicado por el *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network*<sup>130; 131</sup>:

- i. Siempre se realizó un pelado de la membrana limitante, debido a los buenos resultados obtenidos con esta técnica en casos refractarios a la cirugía<sup>125; 126</sup>. Se ha constatado que la membrana limitante interna está anormalmente engrosada en casos de edema macular, actuando como una barrera para la difusión de citoquinas intrarretinianas y favoreciendo la generación de tracciones tangenciales<sup>162</sup>. De

hecho, en el trabajo publicado por el *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network*<sup>130: 131</sup>, el pelado de la limitante es uno de los pocos factores que se asociaron de manera significativa a la reducción del espesor macular.

- ii. No se utilizó verde de indocianina como colorante, considerado tóxico por algunos autores.
- iii. No se permitió la inyección de triamcinolona durante o después de la intervención. Esta sustancia se ha asociado a un aumento en la incidencia de catarata.
- iv. No se aplicó láser peroperatoriamente. La indicación de este tratamiento es criterio de exclusión.
- v. Se excluyó del estudio todo paciente que presentara una opacidad significativa del cristalino, por lo que en ningún caso se realizaron operaciones simultáneas de catarata.

Todas estas medidas se adoptaron para evitar factores que pudieran modificar el efecto de la intervención.

### ***V. Interpretación de los resultados***

De un total de 24 pacientes que componían la población de estudio, dos no acabaron el periodo de seguimiento. Uno de ellos falleció y el otro tuvo dificultades para acudir a las revisiones, lo que supone un 8,3% de sujetos perdidos.

La edad promedio de la población era de 63 años cumplidos (rango 49-78 años), siendo el 54,5% de la misma de sexo masculino. Todos los pacientes eran diabéticos tipo 2, con una duración media de su diabetes de 16,36 años. El 45,5% estaban diagnosticados de hipertensión arterial y el 63,6% de hipercolesterolemia.

No hubo oscilaciones significativas de la glucemia durante el estudio ( $p = 0,237$ ). La hemoglobina glicosilada media al inicio del seguimiento era de 8,23 (IC95% 7,54 a 8,92) y al final de 8,01 (IC95% 7,43 a 8,59). Solo presentaban proteinuria el 18,2% de los sujetos.

La duración del edema macular se estableció de manera retrospectiva consultando la historia clínica del paciente. El 77,3% de los sujetos presentaba un tiempo de evolución superior a un año y un 40,9% superior a dos. No se apreciaron diferencias de espesor macular en las diferentes categorías pero la visión era peor a mayor tiempo de evolución.

## Discusión

---

Seis pacientes fueron intervenidos de catarata de ambos ojos.

Ocho pacientes recibieron panfotocoagulación láser en ambos ojos y uno únicamente en el ojo expuesto.

De los catorce pacientes que recibieron tratamiento láser focal en el ojo expuesto, seis fueron tratados también del ojo adelfo. Solo un paciente recibió tratamiento focal únicamente en el ojo no expuesto.

Tanto la agudeza visual como el espesor macular central inicial eran peores en el grupo expuesto, resultado del diseño del estudio. El promedio del logaritmo decimal de visión en el grupo expuesto era de 0,89 (IC95% 0,70 a 1,09) y en el grupo no expuesto de 0,57 (IC95% 0,39 a 0,74). El logaritmo decimal del espesor macular central era de 0,44 en el grupo expuesto (IC 95% 0,41 a 0,48) y de 0,28 en el grupo no expuesto (IC 95% 0,23 a 0,33).

El cambio observado en el logaritmo del espesor macular central al finalizar el seguimiento en el grupo expuesto fue de 0,20 (IC95% 0,12 a 0,28) y en el no expuesto fue de -0,02 (IC95% -0,03 a 0,07). El estudio demuestra con una confianza del 95% y una potencia del 96% que la diferencia observada entre grupos es altamente significativa ( $p < 0,0001$ ).

El 75% de los ojos expuestos presentó una reducción real del espesor macular central (cambio  $\geq 0,1$ ) respecto al 10% de los no expuestos, mientras que el 10% empeoró respecto al 25% de los no expuestos. El 65% de los ojos no expuestos no presentó cambios en el grosor macular, pero en un 5% se apreció una reducción  $> 0,2$  sin haber recibido tratamiento adicional. El 50% de los casos del grupo de exposición presentó una reducción superior al 36% (cambio  $\geq 0,2$ ).

Mediante un ANOVA de medidas repetidas se demostró, con una potencia del 98%, que las diferencias promedio del espesor macular central eran significativas ( $p = 0,001$ ). Esa significación se debió a la reducción observada durante los primeros 3 meses de seguimiento.

El 13,6% de los casos del grupo expuesto cumplieron el criterio de resolución de la enfermedad (CSMT  $< 250$  micras sin evidencia morfológica de edema ni atrofia macular en la OCT). Este criterio se adopta de acuerdo a publicaciones previas, que consideran 250 micras como el límite de normalidad del espesor macular central<sup>130</sup>. Todos los pacientes presentaron una duración del edema de al menos 24 meses de evolución y una reducción  $> 50\%$  del grosor macular inicial. Todos fueron tratados previamente con láser focal en varias ocasiones y panfotocoagulación. Dos de ellos presentaron un mal control metabólico. Se observó mejoría de visión en un sujeto (cambio  $> 0,4$ ), en el resto no hubo cambios. Todos los pacientes

## Discusión

---

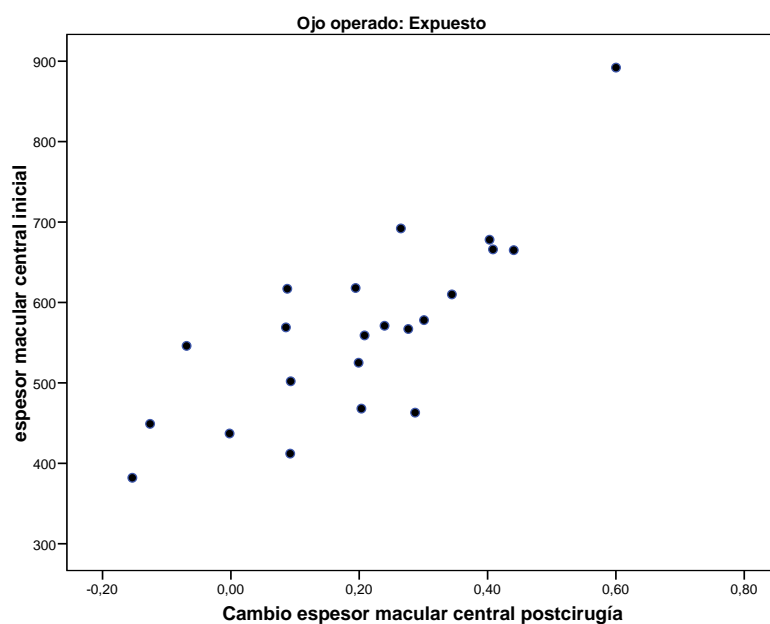
estaban diagnosticados de hipercolesterolemia, uno de hipertensión arterial y uno de proteinuria. En solo un caso se realizó hialoidectomía posterior. No podemos precisar el motivo por el cual la cirugía resultó tan efectiva en estos pacientes. Contrariamente a lo que cabría esperar su edema era de larga evolución, tratado previamente con láser, sin hialoides posterior adherida y con presencia de factores de riesgo (mal control metabólico, hipertensión arterial, dislipemia...). Además la resolución del edema no se acompañó de atrofia retiniana ni pérdida de visión en ningún caso. Destacar que el tiempo de evolución, el tratamiento previo o el estado metabólico no influyeron negativamente en la resolución.

Del estudio se deduce que el cambio observado en el logaritmo del espesor macular central se ajusta a un modelo lineal de regresión múltiple ( $p < 0,0001$ ), que explica hasta un 64% de la variabilidad del efecto. El modelo se calcula mediante el procedimiento de todas las posibles ecuaciones de regresión, que utiliza como criterio de selección la significación de la variación del coeficiente ajustado de determinación ( $R_a^2$ ) al introducir cada variable. El procedimiento elimina aquellas variables cuya inclusión no produce un cambio significativo en la explicación de la variabilidad del efecto. Las variables eliminadas son: la edad, el sexo, la hipercolesterolemia, la duración del edema, la severidad de la retinopatía, la hemoglobina glicosilada, la hipertensión arterial y las interacciones de estas tres últimas con la intervención.

El modelo final incluye: la intervención, el logaritmo del espesor macular central inicial y la interacción entre ambos.

El espesor macular central inicial actúa como modificador del efecto de la intervención, de tal manera que si el ojo ha sido intervenido el cambio esperado en el logaritmo decimal del espesor macular central es de  $-0,46+1,4*\logaritmo\ del\ espesor\ macular\ central\ inicial$ , es decir que a mayor espesor basal mayor efecto de la intervención o lo que es lo mismo, mayor reducción del edema. En la muestra seleccionada se traduciría en que para obtener una reducción real, el espesor mínimo inicial debería ser de 500  $\mu$ . Por debajo de este valor la reducción sería inferior al 20% y tendería a aumentar un 20% con valores inferiores a 350  $\mu$ . En realidad solo existen cuatro casos con valores inferiores a 450  $\mu$  en el grupo de intervención (ninguno  $< 350 \mu$ ). En dos casos se observa un engrosamiento posoperatorio real y en los otros dos no se aprecia cambio. El modelo intenta explicar este efecto creando una función lineal que proporciona valores negativos a espesores bajos. Sin embargo, para valorar el efecto real, convendría disponer de más sujetos en este rango.

**Grafico 18 Cambio del espesor macular según el espesor inicial**



El modelo no incluye la hemoglobina glicosilada, la hipertensión arterial y las interacciones de estas con la intervención, lo que se interpreta como que estos factores no explican significativamente la reducción del espesor macular observada ni influyen en el efecto de la intervención.

El estudio es poco potente para encontrar diferencias entre grupos en el cambio de la agudeza visual, aplicando el *test U de Mann-Whitney*. Sin embargo sí tiene suficiente potencia para apreciar diferencias en el grupo de exposición aplicando un *test de Wilcoxon*. La mejoría observada en el grupo expuesto fue de 0,15 (IC95% 0,02 a 0,27) que contrasta con el cambio de 0,03 (IC95% -0,05 a 0,12) observado en el no expuesto.

Este cambio fue superior a dos líneas en el 25% de los sujetos expuestos respecto al 10% de los no expuestos. Por el contrario un 10% de sujetos no expuestos respecto a un 5% de los expuestos perdieron más de 2 líneas de visión.

El cambio observado en el logaritmo de la agudeza visual se ajusta a un modelo lineal de regresión múltiple ( $p < 0,0001$ ) que explica el 45,3% de la variabilidad del efecto. El modelo se calcula mediante el procedimiento de todas las posibles ecuaciones de regresión, que utiliza como criterio de selección la significación de la variación del coeficiente ajustado de determinación ( $R_a^2$ ) al introducir cada variable. El procedimiento elimina aquellas variables cuya inclusión no produce un cambio significativo en la explicación de la variabilidad del efecto. Las variables eliminadas son: sexo, duración del edema y las interacciones de la

## Discusión

---

panfotocoagulación, logaritmo de la visión inicial, hemoglobina glicosilada e hipertensión arterial con la intervención. El modelo final incluye las siguientes variables: intervención, panfotocoagulación, logaritmo de la visión inicial, edad, hemoglobina glicosilada, hipercolesterolemia e hipertensión arterial. El producto final es un modelo muy heterogéneo, donde existen numerosos factores con un peso similar y donde el factor menos significativo es precisamente la intervención. En este caso ninguna de las variables estudiadas modifica el efecto de la intervención.

No se pueden comparar nuestros resultados con los obtenidos por otros autores. Las principales diferencias las encontramos en el diseño del estudio, en el grupo de referencia y en las características de la enfermedad que define la población elegible. En nuestro caso se valora el pronóstico de la intervención sobre el edema macular diabético quístico no traccional, mientras que en la mayoría de las publicaciones o bien no se especifican estas características o bien se seleccionan casos con tracción clínica o hialoides adherida<sup>56; 122; 123; 124; 126; 127; 128; 129; 130; 145; 146; 147; 148; 149; 150; 151; 152; 153; 154; 155; 156</sup>.

Sin embargo, se pueden encontrar coincidencias en distintos aspectos que conviene resaltar. La primera sería que tanto la reducción del espesor macular como la mejoría de la visión solo se observan en el grupo intervenido, mientras que en el de referencia no se aprecian cambios significativos<sup>127; 128</sup>.

El segundo punto a destacar es el grado de reducción del espesor macular y la mejoría de agudeza visual observados. Sobre 27 pacientes con edema macular no traccional, Yanyali observó al año de seguimiento una reducción superior al 20% en el 89% de los casos y una mejoría  $\geq 2$  líneas de visión en el 25,9%, con un empeoramiento en el 14,8%. Todos los pacientes fáquicos desarrollaron catarata<sup>56</sup>. En nuestro caso se observó una reducción similar del espesor macular central en el 75% de los pacientes intervenidos y una mejoría de visión de al menos dos líneas en el 25% de los casos, con un empeoramiento en el 5%. Figueroa apreció una reducción continua del grosor macular hasta los 6 meses de seguimiento, estabilizándose después. No encontró cambios significativos en la visión. Ninguno de los 42 ojos intervenidos obtuvo valores normales de espesor macular al año ( $< 250$  micras de espesor)<sup>154</sup>. Recchia observó una reducción del grosor macular central superior al 20% en el 82% de los casos de edema macular refractario no traccional a los seis meses de la intervención<sup>126</sup>. En el estudio publicado por el *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network* sobre el resultado de la vitrectomía en pacientes con edema macular diabético, la reducción promedio del espesor macular central fue del 20% independientemente de la existencia o no

## Discusión

---

de tracción y anomalías en la interfase vitreoretiniana. El 26% de los sujetos ganó al menos 10 letras de visión respecto al 22% que las perdió<sup>130; 131</sup>. Este último dato contrasta con el resto de estudios.

En tercer lugar conviene resaltar la diversidad de los factores implicados en la explicación del efecto. Stolba, mediante un análisis mixto lineal, relacionó la edad con la mejoría visual, pero no pudo asociar la edad, el sexo y el valor basal con el cambio del espesor macular central<sup>127</sup>. Yamamoto, utilizando un modelo de regresión logística en un estudio retrospectivo sobre 73 casos de edema macular, no observó asociación entre factores sistémicos (hemoglobina glicosilada basal, colesterol sérico, proteinuria, hipertensión arterial, edad), grado de retinopatía, desprendimiento posterior de vítreo, presencia de membrana epiretiniana ni espesor macular central basal con la visión final. Solamente la visión basal se asociaba significativamente al cambio visual<sup>146</sup>. Kumagai, utilizando un modelo de regresión lineal, encontró una asociación positiva entre la visión pre y posoperatoria y negativa entre la posoperatoria y los siguientes factores: edad, hemoglobina glicosilada, panfotocoagulación, láser previo macular y exudados maculares. Un 52,7% de los casos mejoraban al menos 2 líneas de visión al año de seguimiento, estabilizándose después. Aunque incluía un gran número de casos con edema macular diabético difuso no traccional, su estudio era retrospectivo y carecía de datos cuantitativos y cualitativos del espesor y morfología macular<sup>160</sup>.

Los factores que se asociaron significativamente al cambio, según el estudio realizado por el *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network*, fueron la visión inicial y el pelado de membranas epiretinianas en el caso de la agudeza visual y el espesor macular inicial, las alteraciones vitreoretinianas y el pelado de la membrana limitante interna en el caso del espesor macular<sup>131</sup>. Aunque este trabajo analizó más de 20 factores, no tuvo presente las posibles interacciones con la variable independiente.

En general el método de selección de variables utilizado por los artículos mencionados se basa en la significación de sus coeficientes de correlación con la variable dependiente, tras la introducción de todas las variables en el modelo. En la mayoría no se tiene en cuenta el efecto modificador de las variables a estudio.

Nuestro modelo se aproxima al obtenido por Kumagai, que encuentra relación entre factores sistémicos y visión final y al descrito por el *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network* para el cambio del espesor macular central si tenemos presente que:



- las alteraciones de la interfase vitreoretiniana y la presencia de membranas epirretinianas son criterio de exclusión, por lo que no están incluidas en nuestro modelo.
- en nuestro caso el espesor macular central inicial actúa como modificador del efecto de la intervención.

Son varias las publicaciones que relacionan el desprendimiento posterior de vítreo con la mejoría del edema macular diabético<sup>121; 133; 134</sup>. La unión entre la hialoides posterior y la mácula puede facilitar la difusión de productos de la inflamación o posibilitar la generación de tracciones subclínicas. En un artículo publicado el año 2008, Díaz-Llopis obtuvo una reducción significativa del espesor macular en aquellos ojos con edema macular diabético en los que se indujo un desprendimiento posterior de vítreo mediante la inyección intravítrea de plasma autóloga<sup>135</sup>. En el presente estudio se aprecia una mayor reducción del espesor macular central en aquellos pacientes con el vítreo adherido. Sin embargo no se puede concluir que esta diferencia de 0,09 (IC95% -0,08 a 0,26) sea significativa dada la baja potencia del estudio.

La aparición de catarata fue la única complicación asociada a la intervención y se registró en el 22,7% de los ojos expuestos y en ninguno de los no expuestos. Todos los casos se diagnosticaron a partir del tercer mes de seguimiento, utilizando para su valoración el *Sistema de Clasificación de Opacidades del Cristalino* (LOCS III). El criterio para el diagnóstico de progresión fue la aparición de opacidades nucleares NO3 ó NC3, corticales C4 o subcapsulares P3. Esta cifra, aunque muy significativa, es muy inferior a la observada por el *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network*, donde el 78% de los pacientes fágicos desarrollaron catarata durante los seis meses de seguimiento<sup>130</sup>.

Un 10% de sujetos en el grupo expuesto sufrió una pérdida de visión  $\geq 0,1$ . No se hallaron alteraciones en la angiografía ni en la tomografía en ninguno de estos casos. Puesto que dos de estos tres sujetos desarrollaron catarata durante el seguimiento, ésta podría justificar el empeoramiento visual observado.

## ***VI. Papel de la cirugía frente al ranibizumab***

Actualmente las indicaciones de la cirugía en el edema macular diabético se podrían resumir en las siguientes<sup>130</sup>:



- i. Presencia de tracción macular.
- ii. Edema macular refractario al tratamiento láser.
- iii. Localización de lesiones muy próximas a la zona avascular perifoveal cuyo tratamiento láser conlleva un riesgo elevado de provocar un escotoma iatrogénico.
- iv. Edema macular extenso donde el tratamiento láser es considerado ineficaz.

Excepto en el primer caso, estas indicaciones son comunes a la administración de fármacos intravítreos que bloquean o inhiben el *Factor de Crecimiento Vascular Endotelial* (VEGF).

El ranibizumab ha sido recientemente aprobado por la Agencia Española del Medicamento para el tratamiento del edema macular diabético (octubre/2010), basándose en los resultados obtenidos por los estudios publicados durante ese año. En estos trabajos, la inyección repetida del fármaco se compara con un grupo de referencia tratado con láser focal. Sin embargo, en los mismos no se especifica ni la extensión ni la morfología del edema. Tampoco se valora la efectividad del fármaco en edemas refractarios. Aunque no se ha precisado su pauta de administración se recomienda una dosis de carga de cuatro inyecciones intravítreas en 6 meses. Esta dosis inicial ha de ser reforzada posteriormente para que perduren los efectos iniciales (en el estudio RESOLVE el promedio de inyecciones al año es de 10,2)<sup>116</sup> o bien asociar tratamiento láser para disminuir su número<sup>120</sup>. No se puede hablar por tanto de un único procedimiento, pues cada caso precisa al menos de 4 intervenciones. No se conoce su eficacia respecto a edemas difusos, cistoideos o traccionales.

El coste-beneficio que se puede obtener con este tipo de tratamiento prolongado está siendo evaluado actualmente por la Federal and Drug Administration.

## ***VII. Papel de la cirugía frente al laser***

Algunos autores han comparado la efectividad de la cirugía frente al láser, de la misma manera que se compara actualmente la eficacia del ranibizumab.

Yanyali obtuvo resultados positivos únicamente en el grupo sometido a cirugía. El grupo de referencia recibió una única sesión de láser (rejilla modificada)<sup>128</sup>.

Kumar observó una mayor reducción del edema en el grupo de cirugía<sup>149</sup>.

Patel no apreció diferencias entre grupos al año<sup>158</sup>.

El *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network* publicó el año 2009 los resultados de un estudio sobre el efecto del láser (rejilla modificada) en el edema macular diabético no traccional (CSMT > 250 micras). De los 128 casos incluidos en el estudio solamente el 23% presentaron una reducción superior al 10% a los 4 meses, mientras que únicamente el 10% conservó esa mejoría a los 8 meses<sup>163</sup>. Estos resultados contrastan con los obtenidos por nuestro grupo, donde el 75% de los ojos vitrectomizados presentaron una reducción del espesor macular central superior al 20%.

De cualquier manera, y dado que los resultados ofrecidos por diferentes autores son contradictorios, el láser, solo o asociado a otros procedimientos, continúa siendo el tratamiento de referencia en el edema macular diabético que no se ajusta a los criterios referidos anteriormente.

En caso contrario la cirugía se muestra como una herramienta útil, aunque nuevos estudios han de decidir si en un futuro puede sustituir o complementar al resto de opciones terapéuticas aquí comentadas.

### **VIII. *Ventajas y limitaciones***

Como principales ventajas, el presente trabajo valora el tratamiento quirúrgico aislado, no asociado a otros procedimientos simultáneos, sobre una entidad bien definida: el edema macular diabético quístico, no traccional, definido por criterios clínicos y tomográficos (ver criterios de inclusión). Es un estudio prospectivo que incorpora un grupo control, constituido por los ojos adelfos de los intervenidos, con el que comparar los resultados obtenidos. Ambos grupos son muy homogéneos, al diferir únicamente en la visión y espesor inicial. Presenta la suficiente potencia estadística para encontrar diferencias significativas en los objetivos del estudio. La conversión logarítmica favorece la interpretación de los datos con independencia de su valor inicial. Analiza la influencia sobre la intervención de posibles factores modificadores o de confusión mediante un modelo de regresión y realiza un análisis longitudinal sobre la modificación del espesor en los primeros seis meses.

Como limitaciones, no aporta información sobre el pronóstico a largo plazo; no existe enmascaramiento del paciente ni del observador ni es posible determinar con exactitud el inicio de la lesión en cada ojo. Aunque se aprecia una mejoría significativa de la visión en el grupo de exposición, el estudio no presenta la suficiente potencia estadística como para

## Discusión

---

comparar el cambio de visión entre grupos. Los estrictos criterios de selección (se rechazan aquellos pacientes susceptibles de láser) condicionan el tamaño de la muestra, prolongando el estudio en el tiempo.

### H. Conclusiones

- 1) El tratamiento quirúrgico del edema macular diabético quístico provoca una reducción importante del espesor macular central.
- 2) Este cambio se produce durante los tres primeros meses tras la intervención.
- 3) El grupo expuesto a la intervención presenta una reducción muy superior al de referencia.
- 4) Únicamente tres casos cumplen el criterio de curación. Todos ellos pertenecen al grupo de exposición.
- 5) El cambio observado en el espesor macular central se ajusta a un modelo de regresión lineal formado por las siguientes variables: intervención, espesor macular central inicial y la interacción entre ambas. El espesor macular central inicial actúa como modificador del efecto de la intervención, de tal forma que cuanto mayor es éste mayor es la reducción observada.
- 6) Un porcentaje elevado de casos intervenidos desarrollaron catarata a partir del tercer mes de la intervención.

### I. Bibliografía

1. Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report no. 4. The Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Int Ophthalmol Clin* 27:265-272, 1987
2. Wilkinson CP, Ferris FL, 3rd, Klein RE, et al.: Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 110:1677-1682, 2003
3. Wild S, Roglic G, Green A, et al.: Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27:1047-1053, 2004
4. Ruiz-Ramos M, Escolar-Pujolar A, Mayoral-Sanchez E, et al.: [Diabetes mellitus in Spain: death rates, prevalence, impact, costs and inequalities]. *Gac Sanit* 20 Suppl 1:15-24, 2006
5. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al.: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 91:1464-1474, 1984
6. Klein R, Moss SE, Klein BE, et al.: The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. XI. The incidence of macular edema. *Ophthalmology* 96:1501-1510, 1989
7. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 102:7-16, 1995
8. Klein R, Klein BE, Moss SE, Linton KL: The Beaver Dam Eye Study. Retinopathy in adults with newly discovered and previously diagnosed diabetes mellitus. *Ophthalmology* 99:58-62, 1992
9. Mitchell P, Smith W, Wang JJ, Attebo K: Prevalence of diabetic retinopathy in an older community. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology* 105:406-411, 1998
10. Broadbent DM, Scott JA, Vora JP, and Harding SP: Prevalence of diabetic eye disease in an inner city population: the Liverpool Diabetic Eye Study. *Eye (Lond)* 13 (Pt 2):160-165, 1999
11. Varma R, Choudhury F, and Klein R, et al.: Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy and macular edema: the Los Angeles Latino Eye Study. *Am J Ophthalmol* 149:752-761
12. Sander B, Larsen M, Moldow B, Lund-Andersen H: Diabetic macular edema: passive and active transport of fluorescein through the blood-retina barrier. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 42:433-438, 2001

## Bibliografia

---

13. Caldwell RB, Slapnick SM, McLaughlin BJ: Lanthanum and freeze-fracture studies of retinal pigment epithelial cell junctions in the streptozotocin diabetic rat. *Curr Eye Res* 4:215-227, 1985
14. Tso MO, Cunha-Vaz JG, Shih CY, Jones CW: Clinicopathologic study of blood-retinal barrier in experimental diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 98:2032-2040, 1980
15. Witmer AN, Vrensen GF, Van Noorden CJ, Schlingemann RO: Vascular endothelial growth factors and angiogenesis in eye disease. *Prog Retin Eye Res* 22:1-29, 2003
16. Barber AJ: A new view of diabetic retinopathy: a neurodegenerative disease of the eye. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 27:283-290, 2003
17. Lieth E, Gardner TW, Barber AJ, Antonetti DA: Retinal neurodegeneration: early pathology in diabetes. *Clin Experiment Ophthalmol* 28:3-8, 2000
18. Terada M, Yasuda H, Kikkawa R: Delayed Wallerian degeneration and increased neurofilament phosphorylation in sciatic nerves of rats with streptozocin-induced diabetes. *J Neurol Sci* 155:23-30, 1998
19. Mizutani M, Gerhardinger C, Lorenzi M: Muller cell changes in human diabetic retinopathy. *Diabetes* 47:445-449, 1998
20. Barber AJ, Lieth E, Khin SA, et al.: Neural apoptosis in the retina during experimental and human diabetes. Early onset and effect of insulin. *J Clin Invest* 102:783-791, 1998
21. Ambati J, Chalam KV, Chawla DK, et al.: Elevated gamma-aminobutyric acid, glutamate, and vascular endothelial growth factor levels in the vitreous of patients with proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 115:1161-1166, 1997
22. Nishikiori N, Osanai M, Chiba H, et al.: Glial cell-derived cytokines attenuate the breakdown of vascular integrity in diabetic retinopathy. *Diabetes* 56:1333-1340, 2007
23. Jousen AM, Murata T, Tsujikawa A, et al.: Leukocyte-mediated endothelial cell injury and death in the diabetic retina. *Am J Pathol* 158:147-152, 2001
24. Barile GR, Pachydaki SI, Tari SR, et al.: The RAGE axis in early diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 46:2916-2924, 2005
25. Zeng XX, Ng YK, Ling EA: Neuronal and microglial response in the retina of streptozotocin-induced diabetic rats. *Vis Neurosci* 17:463-471, 2000
26. Vlassara H: Recent progress in advanced glycation end products and diabetic complications. *Diabetes* 46 Suppl 2:S19-25, 1997
27. Lorenzi M: The polyol pathway as a mechanism for diabetic retinopathy: attractive, elusive, and resilient. *Exp Diabetes Res* 2007:61038, 2007
28. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, et al.: Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 110:1690-1696, 2003

## Bibliografia

---

29. Aiello LP: Vascular endothelial growth factor. 20th-century mechanisms, 21st-century therapies. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 38:1647-1652, 1997
30. Miller EC, Capps BE, Sanghani RR, et al.: Regulation of igf-I signaling in retinal endothelial cells by hyperglycemia. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48:3878-3887, 2007
31. Aiello LP: The potential role of PKC beta in diabetic retinopathy and macular edema. *Surv Ophthalmol* 47 Suppl 2:S263-269, 2002
32. Antonetti DA, Barber AJ, Hollinger LA, et al.: Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occluden 1. A potential mechanism for vascular permeability in diabetic retinopathy and tumors. *J Biol Chem* 274:23463-23467, 1999
33. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al.: Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med* 331:1480-1487, 1994
34. Roberts WG, Palade GE: Increased microvascular permeability and endothelial fenestration induced by vascular endothelial growth factor. *J Cell Sci* 108 (Pt 6):2369-2379, 1995
35. Kawamura H, Oku H, Li Q, et al.: Endothelin-induced changes in the physiology of retinal pericytes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 43:882-888, 2002
36. Famiglietti EV, Stopa EG, McGookin ED, et al.: Immunocytochemical localization of vascular endothelial growth factor in neurons and glial cells of human retina. *Brain Res* 969:195-204, 2003
37. Gardner TW: Histamine, ZO-1 and increased blood-retinal barrier permeability in diabetic retinopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 93:583-621, 1995
38. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, et al.: Angiotensin II and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with diabetic macular edema and other retinal disorders. *Am J Ophthalmol* 133:537-543, 2002
39. Danser AH, Derkx FH, Admiraal PJ, et al.: Angiotensin levels in the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 35:1008-1018, 1994
40. Gilbert RE, Kelly DJ, Cox AJ, et al.: Angiotensin converting enzyme inhibition reduces retinal overexpression of vascular endothelial growth factor and hyperpermeability in experimental diabetes. *Diabetologia* 43:1360-1367, 2000
41. Funatsu H, Yamashita H, Nakamura S, et al.: Vitreous levels of pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 113:294-301, 2006
42. Lindahl P, Johansson BR, Leveen P, Betsholtz C: Pericyte loss and microaneurysm formation in PDGF-B-deficient mice. *Science* 277:242-245, 1997

## Bibliografía

---

43. Jonas JB, Neumaier M: Vascular endothelial growth factor and basic fibroblast growth factor in exudative age-related macular degeneration and diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmic Res* 39:139-142, 2007
44. Kowluru RA: Diabetic retinopathy: mitochondrial dysfunction and retinal capillary cell death. *Antioxid Redox Signal* 7:1581-1587, 2005
45. Kowluru RA, Koppolu P, Chakrabarti S, Chen S: Diabetes-induced activation of nuclear transcriptional factor in the retina, and its inhibition by antioxidants. *Free Radic Res* 37:1169-1180, 2003
46. Haskins K, Bradley B, Powers K, et al.: Oxidative stress in type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 1005:43-54, 2003
47. Miranda M, Muriach M, Roma J, et al.: [Oxidative stress in a model of experimental diabetic retinopathy: the utility of peroxynitrite scavengers]. *Arch Soc Esp Oftalmol* 81:27-32, 2006
48. Madsen-Bouterse SA, Kowluru RA: Oxidative stress and diabetic retinopathy: pathophysiological mechanisms and treatment perspectives. *Rev Endocr Metab Disord* 9:315-327, 2008
49. Miranda M, Muriach M, Almansa I, et al.: CR-6 protects glutathione peroxidase activity in experimental diabetes. *Free Radic Biol Med* 43:1494-1498, 2007
50. Miranda M, Muriach M, Johnsen S, et al.: [Oxidative stress in a model for experimental diabetic retinopathy: treatment with antioxidants]. *Arch Soc Esp Oftalmol* 79:289-294, 2004
51. Jousseaume AM, Poulaki V, Le ML, et al.: A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *FASEB J* 18:1450-1452, 2004
52. Romeo G, Liu WH, Asnaghi V, et al.: Activation of nuclear factor-kappaB induced by diabetes and high glucose regulates a proapoptotic program in retinal pericytes. *Diabetes* 51:2241-2248, 2002
53. Busik JV, Mohr S, Grant MB: Hyperglycemia-induced reactive oxygen species toxicity to endothelial cells is dependent on paracrine mediators. *Diabetes* 57:1952-1965, 2008
54. Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, et al.: Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA* 96:10836-10841, 1999
55. Sakata K, Funatsu H, Harino S, et al.: Relationship between macular microcirculation and progression of diabetic macular edema. *Ophthalmology* 113:1385-1391, 2006
56. Yanyali A, Horozoglu F, Celik E, Nohutcu AF: Long-term outcomes of pars plana vitrectomy with internal limiting membrane removal in diabetic macular edema. *Retina* 27:557-566, 2007



## Bibliografia

---

57. Stefansson E, Landers MB, 3rd: How does vitrectomy affect diabetic macular edema? *Am J Ophthalmol* 141:984; author reply 984-985, 2006
58. Nguyen QD, Shah SM, Van Anden E, et al.: Supplemental oxygen improves diabetic macular edema: a pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 45:617-624, 2004
59. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Ophthalmology* 102:647-661, 1995
60. United Kingdom Prospective Diabetes Study 24: a 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. *Ann Intern Med* 128:165-175, 1998
61. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ: The Wisconsin Epidemiologic Study of diabetic retinopathy. XIV. Ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 112:1217-1228, 1994
62. Nasr CE, Hoogwerf BJ, Faiman C, Reddy SS: United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS). Effects of glucose and blood pressure control on complications of type 2 diabetes mellitus. *Cleve Clin J Med* 66:247-253, 1999
63. Knudsen LL, Lervang HH, Lundbye-Christensen S, Gorst-Rasmussen A: The North Jutland County Diabetic Retinopathy Study (NCDRS) 2. Non-ophthalmic parameters and clinically significant macular oedema. *Br J Ophthalmol* 91:1593-1595, 2007
64. Cruickshanks KJ, Ritter LL, Klein R, Moss SE: The association of microalbuminuria with diabetic retinopathy. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 100:862-867, 1993
65. Fong DS, Segal PP, Myers F, et al.: Subretinal fibrosis in diabetic macular edema. ETDRS report 23. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol* 115:873-877, 1997
66. Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology* 98:1261-1265, 1991
67. Raman R, Rani PK, Kulothungan V, et al.: Influence of serum lipids on clinically significant versus nonclinically significant macular edema: SN-DREAMS Report number 13. *Ophthalmology* 117:766-772
68. Moss SE, Klein R, Klein BE: Cigarette smoking and ten-year progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 103:1438-1442, 1996
69. Shah SP, Patel M, Thomas D, et al.: Factors predicting outcome of vitrectomy for diabetic macular oedema: results of a prospective study. *Br J Ophthalmol* 90:33-36, 2006
70. Olk RJ: Modified grid argon (blue-green) laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology* 93:938-950, 1986

## Bibliografia

---

71. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol* 103:1796-1806, 1985
72. Browning DJ, McOwen MD, Bowen RM, Jr., O'Marah TL: Comparison of the clinical diagnosis of diabetic macular edema with diagnosis by optical coherence tomography. *Ophthalmology* 111:712-715, 2004
73. Davis MD, Bressler SB, Aiello LP, et al.: Comparison of time-domain OCT and fundus photographic assessments of retinal thickening in eyes with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49:1745-1752, 2008
74. Kim BY, Smith SD, Kaiser PK: Optical coherence tomographic patterns of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 142:405-412, 2006
75. Panozzo G, Parolini B, Gusson E, et al.: Diabetic macular edema: an OCT-based classification. *Semin Ophthalmol* 19:13-20, 2004
76. Domalpally A, Danis RP, Zhang B, et al.: Quality issues in interpretation of optical coherence tomograms in macular diseases. *Retina* 29:775-781, 2009
77. Browning DJ, Glassman AR, Aiello LP, et al.: Optical coherence tomography measurements and analysis methods in optical coherence tomography studies of diabetic macular edema. *Ophthalmology* 115:1366-1371, 2008
78. Kiernan DF, Hariprasad SM, Chin EK, et al.: Prospective comparison of cirrus and stratus optical coherence tomography for quantifying retinal thickness. *Am J Ophthalmol* 147:267-275, 2009
79. Kakinoki M, Sawada O, Sawada T, et al.: Comparison of macular thickness between Cirrus HD-OCT and Stratus OCT. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 40:135-140, 2009
80. Forooghian F, Cukras C, Meyerle CB, et al.: Evaluation of time domain and spectral domain optical coherence tomography in the measurement of diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49:4290-4296, 2008
81. Krzystolik MG, Strauber SF, Aiello LP, et al.: Reproducibility of macular thickness and volume using Zeiss optical coherence tomography in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 114:1520-1525, 2007
82. Saraiva FP, Costa PG, Inomata DL, et al.: Consistency of ocular coherence tomography fast macular thickness mapping in diabetic diffuse macular edema. *Clinics* 62:721-724, 2007
83. Taban M, Sharma S, Williams DR, et al.: Comparing retinal thickness measurements using automated fast macular thickness map versus six-radial line scans with manual measurements. *Ophthalmology* 116:964-970, 2009
84. Massin P, Erginay A, Haouchine B, et al.: Retinal thickness in healthy and diabetic subjects measured using optical coherence tomography mapping software. *Eur J Ophthalmol* 12:102-108, 2002

## Bibliografia

---

85. Classification of diabetic retinopathy from fluorescein angiograms. ETDRS report number 11. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 98:807-822, 1991
86. Kinyoun J, Barton F, Fisher M, et al.: Detection of diabetic macular edema. Ophthalmoscopy versus photography--Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 5. The ETDRS Research Group. *Ophthalmology* 96:746-750; discussion 750-741, 1989
87. Diabetic retinopathy study. Report Number 6. Design, methods, and baseline results. Report Number 7. A modification of the Airlie House classification of diabetic retinopathy. Prepared by the Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 21:1-226, 1981
88. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 98:786-806, 1991
89. Bursell SE, Cavallerano JD, Cavallerano AA, et al.: Stereo nonmydriatic digital-video color retinal imaging compared with Early Treatment Diabetic Retinopathy Study seven standard field 35-mm stereo color photos for determining level of diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 108:572-585, 2001
90. Browning DJ, Altaweel MM, Bressler NM, et al.: Diabetic macular edema: what is focal and what is diffuse? *Am J Ophthalmol* 146:649-655, 655, 2008
91. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effect to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline: ETDRS report no. 19. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol* 113:1144-1155, 1995
92. Ciardella AP, Klancnik J, Schiff W, et al.: Intravitreal triamcinolone for the treatment of refractory diabetic macular oedema with hard exudates: an optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol* 88:1131-1136, 2004
93. Chieh JJ, Roth DB, Liu M, et al.: Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema. *Retina* 25:828-834, 2005
94. Lee CM, Olk RJ: Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term visual results. *Ophthalmology* 98:1594-1602, 1991
95. Fong DS, Strauber SF, Aiello LP, et al.: Comparison of the modified Early Treatment Diabetic Retinopathy Study and mild macular grid laser photocoagulation strategies for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 125:469-480, 2007
96. Stefansson E, Landers MB, 3rd, Wolbarsht ML: Increased retinal oxygen supply following pan-retinal photocoagulation and vitrectomy and lensectomy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 79:307-334, 1981

## Bibliografia

---

97. Wilson DJ, Green WR: Argon laser panretinal photocoagulation for diabetic retinopathy. Scanning electron microscopy of human choroidal vascular casts. *Arch Ophthalmol* 105:239-242, 1987
98. Wilson DJ, Finkelstein D, Quigley HA, Green WR: Macular grid photocoagulation. An experimental study on the primate retina. *Arch Ophthalmol* 106:100-105, 1988
99. Glaser BM, Campochiaro PA, Davis JL, Jr., Jerdan JA: Retinal pigment epithelial cells release inhibitors of neovascularization. *Ophthalmology* 94:780-784, 1987
100. Laursen ML, Moeller F, Sander B, Sjoelie AK: Subthreshold micropulse diode laser treatment in diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 88:1173-1179, 2004
101. Luttrull JK, Musch DC, Mainster MA: Subthreshold diode micropulse photocoagulation for the treatment of clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 89:74-80, 2005
102. Jonas JB, Sofker A: Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 132:425-427, 2001
103. Jonas JB, Kreissig I, Sofker A, Degenring RF: Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 121:57-61, 2003
104. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, et al.: Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 109:920-927, 2002
105. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 115:1447-1449, 2008
106. Yilmaz T, Weaver CD, Gallagher MJ, et al.: Intravitreal triamcinolone acetonide injection for treatment of refractory diabetic macular edema: a systematic review. *Ophthalmology* 116:902-911, 2009
107. Gillies MC, Sutter FK, Simpson JM, et al.: Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology* 113:1533-1538, 2006
108. Chew E, Strauber S, Beck R, et al.: Randomized trial of peribulbar triamcinolone acetonide with and without focal photocoagulation for mild diabetic macular edema: a pilot study. *Ophthalmology* 114:1190-1196, 2007
109. Cellini M, Pazzaglia A, Zamparini E, et al.: Intravitreal vs. subtenon triamcinolone acetonide for the treatment of diabetic cystoid macular edema. *BMC Ophthalmol* 8:5, 2008
110. Scott IU, Edwards AR, Beck RW, et al.: A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 114:1860-1867, 2007

## Bibliografía

---

111. Arevalo JF, Sanchez JG, Wu L, et al.: Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Ophthalmology* 116:1488-1497, 2009
112. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, et al.: Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina* 26:999-1005, 2006
113. Kumar A, Sinha S: Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of diffuse diabetic macular edema in an Indian population. *Indian J Ophthalmol* 55:451-455, 2007
114. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, et al.: Primary End Point (Six Months) Results of the Ranibizumab for Edema of the mAcula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 116:2175-2181, 2009
115. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, et al.: Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 117:2146-2151
116. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al.: Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema (RESOLVE Study): A 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicenter phase II study. *Diabetes Care* 33:2399-2405
117. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham ET, Jr., et al.: Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 351:2805-2816, 2004
118. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al.: Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology* 112:1035-1047, 2005
119. Kang SW, Sa HS, Cho HY, Kim JI: Macular grid photocoagulation after intravitreal triamcinolone acetate for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 124:653-658, 2006
120. 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* 117:1064-1077, 2010
121. Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV: Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology* 99:753-759, 1992
122. Harbour JW, Smiddy WE, Flynn HW, Jr., Rubsamen PE: Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a thickened and taut posterior hyaloid membrane. *Am J Ophthalmol* 121:405-413, 1996
123. Pendergast SD, Hassan TS, Williams GA, et al.: Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *Am J Ophthalmol* 130:178-186, 2000
124. Jahn CE, Topfner von Schutz K, Richter J, et al.: Improvement of visual acuity in eyes with diabetic macular edema after treatment with pars plana vitrectomy. *Ophthalmologica* 218:378-384, 2004

## Bibliografia

---

125. Kimura T, Kiryu J, Nishiwaki H, et al.: Efficacy of surgical removal of the internal limiting membrane in diabetic cystoid macular edema. *Retina* 25:454-461, 2005
126. Recchia FM, Ruby AJ, Carvalho Recchia CA: Pars plana vitrectomy with removal of the internal limiting membrane in the treatment of persistent diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 139:447-454, 2005
127. Stolba U, Binder S, Gruber D, et al.: Vitrectomy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 140:295-301, 2005
128. Yanyali A, Nohutcu AF, Horozoglu F, Celik E: Modified grid laser photocoagulation versus pars plana vitrectomy with internal limiting membrane removal in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 139:795-801, 2005
129. Patel JJ, Hykin PG, Schadt M, et al.: Pars plana vitrectomy with and without peeling of the inner limiting membrane for diabetic macular edema. *Retina* 26:5-13, 2006
130. Haller JA, Qin H, Apte RS, et al.: Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction. *Ophthalmology* 117:1087-1093, 2010
131. Flaxel CJ, Edwards AR, Aiello LP, et al.: Factors associated with visual acuity outcomes after vitrectomy for diabetic macular edema: diabetic retinopathy clinical research network. *Retina* 30:1488-1495, 2011
132. Nasrallah FP, Jalkh AE, Van Coppenolle F, et al.: The role of the vitreous in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 95:1335-1339, 1988
133. Watanabe M, Oshima Y, Emi K: Optical cross-sectional observation of resolved diabetic macular edema associated with vitreomacular separation. *Am J Ophthalmol* 129:264-267, 2000
134. Yamaguchi Y, Otani T, Kishi S: Resolution of diabetic cystoid macular edema associated with spontaneous vitreofoveal separation. *Am J Ophthalmol* 135:116-118, 2003
135. Diaz-Llopis M, Udaondo P, Garcia-Delpech S, et al.: [Enzymatic vitrectomy by intravitreal autologous plasmin injection, as initial treatment for diffuse diabetic macular edema]. *Arch Soc Esp Oftalmol* 83:77-84, 2008
136. Asami T, Terasaki H, Kachi S, et al.: Ultrastructure of internal limiting membrane removed during plasmin-assisted vitrectomy from eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 111:231-237, 2004
137. Azzolini C, D'Angelo A, Maestranzi G, et al.: Intrasturgical plasmin enzyme in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 138:560-566, 2004
138. Sultan MB, Zhou D, Loftus J, et al.: A phase 2/3, multicenter, randomized, double-masked, 2-year trial of pegaptanib sodium for the treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmology* 118:1107-1118, 2011



## Bibliografia

---

139. Ip MS, Bressler SB, Antoszyk AN, et al.: A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema: baseline features. *Retina* 28:919-930, 2008
140. Ferris FL, 3rd, Miller KM, Glassman AR, Beck RW: A proposed method of logarithmic transformation of optical coherence tomography data for use in clinical research. *Ophthalmology* 117:1512-1516, 2010
141. Danis RP, Glassman AR, Aiello LP, et al.: Diurnal variation in retinal thickening measurement by optical coherence tomography in center-involved diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 124:1701-1707, 2006
142. Chylack LT, Jr., Wolfe JK, Singer DM, et al.: The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch Ophthalmol* 111:831-836, 1993
143. Faul F, Erdfelder E, Buchner A, Lang AG: Statistical power analyses using G\*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. *Behav Res Methods* 41:1149-1160, 2009
144. Browning DJ, Glassman AR, Aiello LP, et al.: Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 114:525-536, 2007
145. Ikeda T, Sato K, Katano T, Hayashi Y: Improved visual acuity following pars plana vitrectomy for diabetic cystoid macular edema and detached posterior hyaloid. *Retina* 20:220-222, 2000
146. Yamamoto T, Takeuchi S, Sato Y, Yamashita H: Long-term follow-up results of pars plana vitrectomy for diabetic macular edema. *Jpn J Ophthalmol* 51:285-291, 2007
147. Gandorfer A, Kampik A: Pars plana vitrectomy with and without peeling of the inner limiting membrane (ILM) for diabetic macular edema. *Retina* 28:187-188; author reply 188-189, 2008
148. La Heij EC, Hendrikse F, Kessels AG, Derhaag PJ: Vitrectomy results in diabetic macular oedema without evident vitreomacular traction. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 239:264-270, 2001
149. Kumar A, Sinha S, Azad R, et al.: Comparative evaluation of vitrectomy and dye-enhanced ILM peel with grid laser in diffuse diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 245:360-368, 2007
150. Yamamoto T, Hitani K, Sato Y, et al.: Vitrectomy for diabetic macular edema with and without internal limiting membrane removal. *Ophthalmologica* 219:206-213, 2005
151. Cheung N, Connell P, Wong TY: Vitrectomy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 117:2235-2236, 2010
152. Jahn CE, Schopfer DC, Heinzle T, et al.: Lasting resolution of diabetic macular edema and stable improvement of visual acuity after treatment with pars plana vitrectomy. *Ophthalmologica* 223:219-220, 2009

## Bibliografía

---

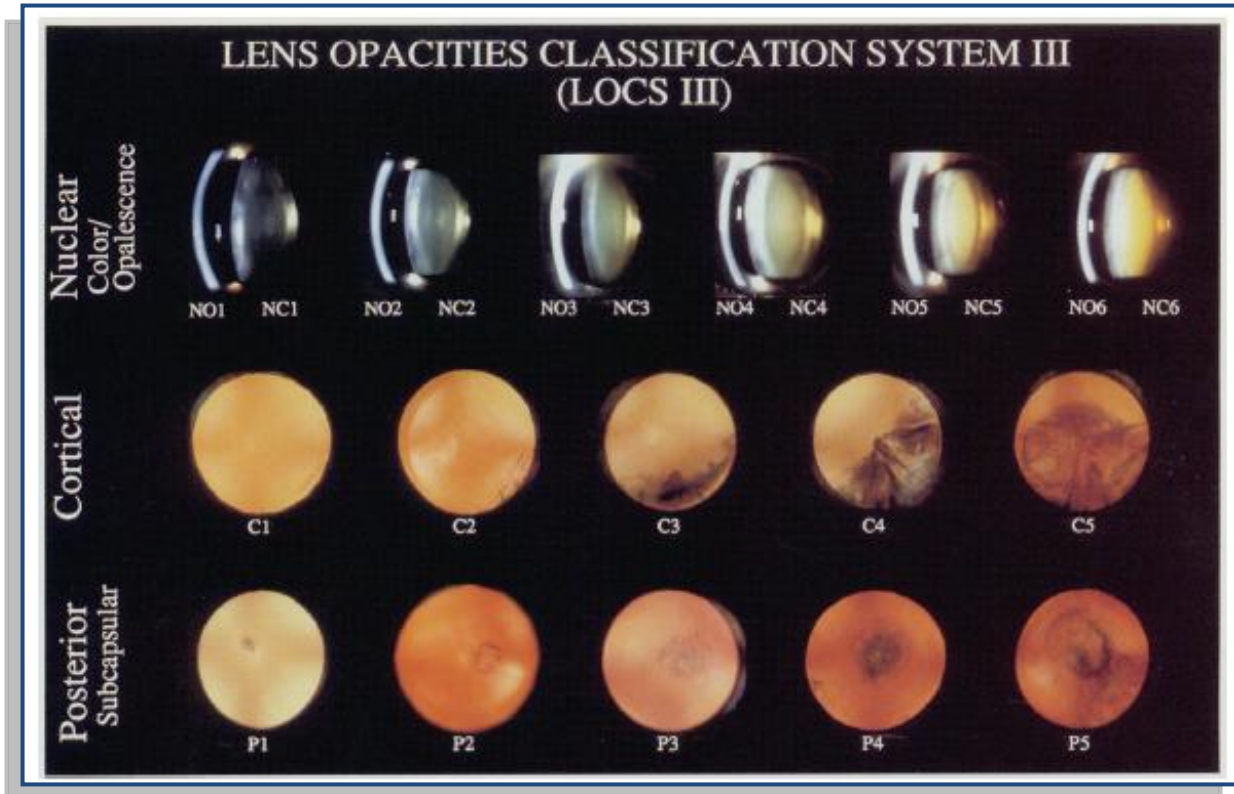
153. Kim YM, Chung EJ, Byeon SH, et al.: Pars plana vitrectomy with internal limiting membrane peeling compared with intravitreal triamcinolone injection in the treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 223:17-23, 2009
154. Figueroa MS, Contreras I, Noval S: Surgical and anatomical outcomes of pars plana vitrectomy for diffuse nontractional diabetic macular edema. *Retina* 28:420-426, 2008
155. Hartley KL, Smiddy WE, Flynn HW, Jr., Murray TG: Pars plana vitrectomy with internal limiting membrane peeling for diabetic macular edema. *Retina* 28:410-419, 2008
156. Singh DV, Sharma YR: Modified grid laser photocoagulation versus pars plana vitrectomy with internal limiting membrane removal in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 140:964; author reply 965, 2005
157. Yanyali A, Horozoglu F, Celik E, et al.: Pars plana vitrectomy and removal of the internal limiting membrane in diabetic macular edema unresponsive to grid laser photocoagulation. *Eur J Ophthalmol* 16:573-581, 2006
158. Patel JI, Hykin PG, Schadt M, et al.: Diabetic macular oedema: pilot randomised trial of pars plana vitrectomy vs macular argon photocoagulation. *Eye* 20:873-881, 2006
159. Shiba T, Kamura Y, Yagi F, Sato Y: Comparison of surgical procedures for vitreous surgery in diabetic macular edema. *Jpn J Ophthalmol* 53:120-124, 2009
160. Kumagai K, Furukawa M, Ogino N, et al.: Long-term follow-up of vitrectomy for diffuse nontractional diabetic macular edema. *Retina* 29:464-472, 2009
161. Tangelder GJ, Van der Heijde RG, Polak BC, Ringens PJ: Precision and reliability of retinal thickness measurements in foveal and extrafoveal areas of healthy and diabetic eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 49:2627-2634, 2008
162. Gandorfer A, Haritoglou C, Kampik A: Ultrastructure of the internal limiting membrane (ILM) in diabetic eyes in a recent issue of *Retina*. *Retina* 26:122-123; author reply 123, 2006
163. The course of response to focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Retina* 29:1436-1443, 2009



## J. Apéndice A

### *Sistema de Clasificación de Opacidades del Cristalino III (LOCS III)*

Ilustración 3 Clasificación fotográfica de las opacidades del cristalino (LOCS III)



## K. Apéndice B

### *Abreviaturas*

**AGF**= Angiografía fluoresceínica

**CSMT**= Central Subfield Macular Thickness

**DRCR**= Diabetic Retinopathy Clinical Research Network

**EMCS**= Edema Macular Clínicamente Significativo

**EMTD**= Edema Macular Traccional Diabético

**ETDRS**= Early Treatment Diabetic Retinopathy Study

**HbA1c**= Hemoglobina glicosilada

**HTA**= Hipertensión arterial

**LOCS III**= Sistema de Clasificación de Opacidades del Cristalino III

**OCT**= Tomografía de Coherencia Optica

**VEGF**= Factor de Crecimiento Vascular Endotelial

**WESDR**= *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy*

**ZAF**= Zona Avascular Foveal

## L. Apéndice C

### *Índice de ilustraciones, tablas y gráficos*

<b>Ilustración 1</b> Mapa macular definido por el estudio AREDS .....	18
<b>Ilustración 2</b> Campos estándar de la clasificación modificada de Airlie House .....	23
<b>Ilustración 3</b> Clasificación fotográfica de las opacidades del cristalino (LOCS III) .....	113
<b>Tabla 1</b> Características de los casos con resolución del edema .....	63
<b>Tabla 2</b> Valores iniciales del espesor macular y de la visión según la duración del edema .....	66
<b>Tabla 3</b> Distribución% del cambio del espesor macular central .....	71
<b>Tabla 4</b> Modelo explicativo final del cambio del espesor macular central .....	73
<b>Tabla 5</b> Análisis evolutivo del cambio del espesor macular central .....	75
<b>Tabla 6</b> Distribución% del cambio de visión .....	76
<b>Tabla 7</b> Modelo explicativo final del cambio de agudeza visual .....	79
<b>Gráfico 1</b> Agudeza visual previa a la intervención según grupo .....	59
<b>Gráfico 2</b> Espesor macular central previo a la intervención según grupo .....	60
<b>Gráfico 3</b> Agudeza visual final según grupo .....	61
<b>Gráfico 4</b> Espesor macular central final según grupo .....	61
<b>Gráfico 5</b> Relación entre hialoidectomía y cambio del espesor macular central .....	62
<b>Gráfico 6</b> Edad .....	64
<b>Gráfico 7</b> Duración diabetes .....	64
<b>Gráfico 8</b> Cambio de hemoglobina glicosilada por paciente .....	65
<b>Gráfico 9</b> Distribución de la panfotocoagulación por caso .....	67
<b>Gráfico 10</b> Distribución del tratamiento focal por caso .....	68
<b>Gráfico 11</b> Cambio del espesor macular central a los 3 meses .....	69
<b>Gráfico 12</b> Cambio del espesor macular central por grupo .....	71
<b>Gráfico 13</b> Cambio del espesor macular por grupo en cada sujeto .....	72
<b>Gráfico 14</b> Evolución del espesor macular central .....	75
<b>Gráfico 15</b> Cambio de la visión por grupo .....	77
<b>Gráfico 16</b> Cambio de la visión por grupo en cada sujeto .....	77
<b>Gráfico 17</b> Homocedasticidad de varianzas del cambio de agudeza visual .....	80

## Apéndice C

---

**Grafico 18** *Cambio del espesor macular según el espesor inicial*.....93