



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



Universitat Autònoma de Barcelona

Universitat Autònoma de Barcelona

Departament de Cirurgia

TESIS DOCTORAL

Influencia de la interfase vitreorretiniana en la evolución del edema macular diabético después del tratamiento con inyecciones intravítreas de inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular

AUTOR:

Sandra Gómez Sánchez

DIRECTORES:

Dr. Xavier Valldeperas Belmonte

Dra. Maria Esteve Pardo

Dr. Benjamí Oller-Sales

Barcelona, 2017

A mi familia

*«La ciencia no es perfecta, con frecuencia se utiliza mal,
no es más que una herramienta, pero es la mejor herramienta que tenemos,
se corrige a sí misma, está siempre evolucionando y se puede aplicar a todo.*

Con esta herramienta conquistamos lo imposible»

Carl Sagan, 1934-1996

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Xavier Valldeperas, director de esta tesis, por aportar la idea original y por la revisión y continuo apoyo en la elaboración del trabajo.

Al Dr Oller-Sales y Dra Maria Esteve, directores de esta tesis, por su interés, apoyo y consejos.

A los adjuntos del Servicio de Oftalmología del Hospital Germans Trias i Pujol, a los que debo mi formación como especialista en oftalmología.

A los residentes del Servicio de Oftalmología del Hospital Germans Trias i Pujol, por su ayuda, ilusión y amistad.

A todos los miembros del Servicio de Oftalmología del Hospital Germans Trias i Pujol, por crear un ambiente de trabajo envidiable.

A los pacientes que aceptaron formar parte de este trabajo. Gracias de todo corazón.

A mis padres, mis pilares, quienes me han ayudado más de lo que piensan, y quienes, en los últimos meses, han renunciado a su tiempo para estar a mi disposición.

A Jonatan, por su paciencia, comprensión y amor.

A Emma, por sus besos y abrazos, que dan sentido a todo.

ABREVIATURAS

AV	Agudeza Visual
AGF	Angiografía Fluoresceínica
AVM	Adherencia Vitreomacular
BHR	Barrera Hematorretiniana
CFT	Grosor Foveal
CSCR	Coriorretinopatía Central Serosa
DD	Diámetro de Disco
DM	Diabetes Mellitus
DMAE	Degeneración Macular Asociada a la Edad
DVP	Desprendimiento de Vítreo Posterior
EM	Edema Macular
EMD	Edema Macular Diabético
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
EPR	Epitelio Pigmentario de la Retina
FO	Fondo de ojo
HbA1c	Hemoglobina Glicosilada
HP	Hialoides Posterior
OCT	Tomografía de Coherencia Óptica
OVR	Obstrucción Venosa Retiniana
PIO	Presión Intraocular
RD	Retinopatía Diabética
RDNP	RD no proliferativa
RDP	RD proliferativa
SD-OCT	OCT de Dominio Espectral
SS-OCT	Swept-Source OCT
TD-OCT	OCT de Dominio Tiempo
VEGF	Factor de Crecimiento Endotelial Vascular
ZAF	Zona Avascular Foveal

ÍNDICE

1. JUSTIFICACIÓN	13
2. HIPÓTESIS	19
3. OBJETIVOS	23
4. INTRODUCCIÓN	27
4.1. EDEMA MACULAR DIABÉTICO	29
4.1.1. <i>Epidemiología</i>	29
4.1.2. <i>Factores de riesgo</i>	29
4.1.3. <i>Fisiopatología</i>	29
4.1.4. <i>Diagnóstico</i>	41
4.1.5. <i>Tratamiento</i>	64
4.2. TOMOGRAFÍA DE COHERENCIA ÓPTICA	82
4.2.1. <i>Bases físicas</i>	82
4.2.2. <i>Aplicación clínica</i>	84
4.3. DESPRENDIMIENTO DE VÍTREO POSTERIOR.....	88
4.3.1. <i>Anatomía del humor vítreo</i>	89
4.3.2. <i>Interfase vitreoretiniana</i>	90
4.3.3. <i>Función del humor vítreo</i>	91
4.3.4. <i>Cambios asociados a la edad</i>	91
4.3.5. <i>Desprendimiento de vítreo posterior</i>	92
5. MATERIAL Y MÉTODOS	103
5.1. TIPO DE ESTUDIO Y PACIENTES.....	105
5.1.1. <i>Criterios de inclusión</i>	106
5.1.2. <i>Criterios de exclusión</i>	106
5.2. CONSENTIMIENTO INFORMADO	107
5.3. ANAMNESIS.....	107
5.4. EXPLORACIÓN	108
5.4.1. <i>Agudeza visual</i>	108
5.4.2. <i>Exploración del segmento anterior</i>	110
5.4.3. <i>Tonometría</i>	111
5.4.4. <i>Exploración del segmento posterior</i>	111
5.5. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.....	112
5.5.1. <i>Angiografía fluoresceínica</i>	112
5.5.2. <i>Tomografía de Coherencia Óptica</i>	114
5.6. INYECCIONES INTRAVÍTREAS.....	117
5.7. CRONOGRAMA DEL ESTUDIO.....	121
5.7.1. <i>Primera visita</i>	121
5.7.2. <i>Visitas sucesivas</i>	121
5.7.3. <i>Esquema del cronograma de estudio</i>	123

5.8.	MÉTODO ESTADÍSTICO	123
5.8.1.	<i>Tamaño de la muestra</i>	123
5.8.2.	<i>Análisis estadístico</i>	124
6.	RESULTADOS	125
6.1.	ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	127
6.1.1.	<i>Sexo</i>	128
6.1.2.	<i>Edad</i>	129
6.1.3.	<i>Ojo afecto</i>	129
6.1.4.	<i>Características de la DM</i>	129
6.1.5.	<i>Características de la Retinopatía Diabética y el Edema Macular Diabético</i>	134
6.2.	ANÁLISIS DEL ACONTECIMIENTO DEL DESPRENDIMIENTO DE VÍTREO POSTERIOR	137
6.3.	ANÁLISIS DE AGUDEZA VISUAL Y GROSOR FOVEAL	139
6.3.1.	<i>Cambios de AV observados a los 12 meses</i>	139
6.3.2.	<i>Cambios de CFT observados a los 12 meses</i>	140
6.3.3.	<i>Diferencias basales de AV y CFT entre ambos grupos</i>	142
6.3.4.	<i>Diferencias de AV y CFT entre ambos grupos a los 2 meses de seguimiento</i>	143
6.3.5.	<i>Diferencias de AV y CFT entre ambos grupos a los 4 meses de seguimiento</i>	145
6.3.6.	<i>Diferencias de AV y CFT entre ambos grupos a los 6 meses de seguimiento</i>	147
6.3.7.	<i>Diferencias de AV y CFT entre ambos grupos a los 8 meses de seguimiento</i>	149
6.3.8.	<i>Diferencias de AV y CFT entre ambos grupos a los 10 meses de seguimiento</i>	151
6.3.9.	<i>Diferencias de AV y CFT entre ambos grupos a los 12 meses de seguimiento</i>	153
6.4.	CORRELACIÓN ENTRE LOS CAMBIOS DE AGUDEZA VISUAL Y DE GROSOR FOVEAL A LOS 12 MESES DE SEGUIMIENTO.....	154
6.5.	DIFERENCIAS EN EL NÚMERO DE INYECCIONES ENTRE AMBOS GRUPOS A LOS 12 MESES DE SEGUIMIENTO	158
7.	DISCUSIÓN.....	159
7.1.	DISCUSIÓN SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA ESTUDIADA	161
7.2.	DISCUSIÓN SOBRE LA METODOLOGÍA EMPLEADA	164
7.2.1.	<i>Examen de la agudeza visual</i>	164
7.2.2.	<i>Examen del grosor foveal mediante OCT</i>	164
7.2.3.	<i>Tratamiento con inyecciones intravítreas de Ranibizumab</i>	165
7.2.4.	<i>Discusión del protocolo de visitas y tratamientos</i>	166
7.2.5.	<i>Discusión sobre la clasificación del DVP</i>	169
7.3.	DISCUSIÓN SOBRE LOS RESULTADOS	171
7.3.1.	<i>Acontecimiento del Desprendimiento de Vítreo Posterior primario en el EMD</i>	171
7.3.2.	<i>Acontecimiento del Desprendimiento de Vítreo Posterior tras el tratamiento con inyecciones intravítreas de Ranibizumab en el EMD</i>	173
7.4.	RESULTADOS ANATÓMICOS Y FUNCIONALES	175
7.4.1.	<i>Cambios de AV y CFT observados a los 12 meses</i>	175
7.4.2.	<i>Correlación entre los cambios de agudeza visual y de grosor foveal</i>	182
7.5.	NÚMERO DE INYECCIONES	184
7.6.	LIMITACIONES DEL ESTUDIO	186
7.7.	LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN FUTURAS	187

8. CONCLUSIONES.....	189
9. REFERENCIAS	193
ANEXOS.....	213
CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO:.....	215

1. JUSTIFICACIÓN

1. JUSTIFICACIÓN

La retinopatía diabética (RD) es una de las complicaciones de la diabetes mellitus (DM) de larga evolución y con mal control metabólico. Actualmente afecta a más de 420 millones de personas en el mundo y según la Organización Mundial de la Salud se estima que esta prevalencia se duplicará en el año 2030.[1] La RD afecta alrededor de un 24% de los pacientes diabéticos [2], y es considerada como la causa principal de ceguera de la población en edad laboral, representando un 1% si consideramos todos los casos de ceguera.[3]

La principal causa de pérdida visual en pacientes con DM es el edema macular diabético (EMD), y afecta al 20% de los pacientes con DM tipo 1 y al 25% de los pacientes con DM tipo 2 de 15 años de evolución.[4]

El control metabólico de la glicemia es el factor más importante a la hora de prevenir la pérdida visual en los pacientes diabéticos, ya que reduce el riesgo de EMD aproximadamente en un 20%.[5] El tratamiento del EMD en las últimas décadas ha sido la fotocoagulación focal con láser argón, que reduce el riesgo de disminución de visión en aproximadamente un 50% de los casos,[6] y en los últimos años se han propuesto tratamientos alternativos como la inyección intravítrea de acetato de triamcinolona,[7] vitrectomía quirúrgica [8-10] o la inyección intravítrea de fármacos inhibidores del factor de crecimiento vascular endotelial (antiVEGF).[11-14]

Las inyecciones intravítreas de acetato de triamcinolona han demostrado que mejoran la agudeza visual en pacientes con EMD, pero no han demostrado ser más efectivas

1- JUSTIFICACIÓN

que la fotocoagulación focal con láser argón. Además, los corticoides intravítreos no están exentos de complicaciones que se acontecen con relativa frecuencia, como la elevación de la presión intraocular (PIO) hasta en un 40% de los casos o la aparición de catarata hasta en aproximadamente un 50% de los casos.[7]

En el año 1992, Lewis et al [8] demostraron que la vitrectomía quirúrgica conseguía la resolución del EMD traccional. En base a este descubrimiento, estudios posteriores evaluaron el efecto de la vitrectomía y extracción de la membrana limitante interna en pacientes con edema macular diabético, que conseguía resolver el edema macular, pero no mejorar la agudeza visual.[9,10]

Actualmente, el tratamiento de la pérdida de visión secundaria a EMD con inyecciones intravítreas de antiVEGF es muy prometedor gracias a su eficacia y seguridad.[11] El Ranibizumab fue el primer fármaco antiangiogénico que recibió la aprobación por parte de La Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento del EMD, y diversos estudios demuestran su efectividad.[12-14]

Aunque la inyección intravítrea de Ranibizumab es un procedimiento sencillo, no está exenta de complicaciones (como la aparición de catarata, desgarros retinianos o desprendimiento de retina), pero éstas aparecen en menor porcentaje que las secundarias a acetato de triamcinolona.

Según un estudio realizado mediante tomografía de coherencia óptica de dominio tiempo (TD-OCT), sólo el 6.2% de los pacientes con edema macular diabético presentan un desprendimiento de vítreo posterior (DVP) completo,[15] dando lugar a una acumulación del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) en el córtex vítreo, sobretodo en el área premacular, en los pacientes con EMD.[16] El hecho de

que la mayoría de pacientes con EMD presenten la hialoides posterior adherida hace pensar que esta unión vitreomacular pueda ser un factor de riesgo para la aparición de EMD.

Los ojos vitrectomizados presentan una mayor oxigenación de la retina,[17] de la misma manera que pasa en los pacientes a quienes se les ha inducido un desprendimiento del vítreo posterior (DVP) mediante microplasmina intravítrea, una forma recombinante de la plasmina humana con actividad proteolítica contra la fibronectina y laminina.[18] Además, se ha demostrado que la adherencia del córtex vítreo al área central de la retina puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de degeneración macular asociada a la edad exudativa, secundariamente a una inflamación de bajo grado crónica por la tracción vitreomacular, por una exposición mantenida de la mácula a citocinas o radicales libres presentes en el humor vítreo, o bien por una reducción de la nutrición y/u oxigenación macular.[19]

Teniendo en cuenta estos hechos, podríamos pensar que los pacientes afectos de RD desarrollarán más frecuentemente un EMD en aquellos casos en que no haya un DVP asociado, y posiblemente en estos casos el EMD tenga un comportamiento más agresivo, presentando una menor respuesta al tratamiento con inyección intravítrea de Ranibizumab. De esta manera, el DVP se podría considerar un factor pronóstico a la hora de individualizar el tratamiento del EMD.

2. HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS

En este trabajo se plantea la siguiente hipótesis:

El tratamiento del edema macular diabético con fármacos inhibidores del factor del crecimiento vascular endotelial (antiVEGF) intravítreos es más efectivo en individuos que presentan desprendimiento de vítreo posterior. A su vez, la inyección repetida de antiVEGF induce el desprendimiento del vítreo posterior en pacientes con edema macular diabético.

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

1. Demostrar que la inyección intravítrea de inhibidores del factor del crecimiento vascular endotelial en pacientes con edema macular diabético induce el desprendimiento del vítreo posterior en un porcentaje significativo de pacientes.
2. Demostrar que la presencia de desprendimiento del vítreo posterior mejora la eficacia del tratamiento con inhibidores del factor del crecimiento vascular endotelial, con una mayor disminución del grosor foveal y un mayor incremento en agudeza visual al año de seguimiento.
3. Demostrar que la presencia de desprendimiento posterior de vítreo en los pacientes con edema macular diabético disminuye el número de inyecciones de fármaco antiVEGF necesarias para su tratamiento durante un año de seguimiento

4. INTRODUCCIÓN

4. INTRODUCCIÓN

4.1. Edema macular diabético

El edema macular diabético (EMD) se define como el aumento de espesor macular por acumulación de fluido tanto intracelular como extracelular, secundario a diabetes mellitus (DM).

4.1.1. Epidemiología

La principal causa de pérdida visual en pacientes con DM es el EMD, y según el Wisconsin Epidemiologic Study el EMD afecta al 20% de los pacientes con DM tipo 1, al 25% de los pacientes con DM tipo 2 insulino dependientes y al 14% de los pacientes con DM tipo 2 no insulino dependientes de 15 años de evolución.[4]

4.1.2. Factores de riesgo

El tiempo de evolución de la DM y el control metabólico de la glicemia son los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de EMD. Otros factores que se han visto asociados a la aparición de EMD son la hipertensión arterial (HTA) y, en menor medida, la dislipemia (DLP).[20]

4.1.3. Fisiopatología

Las vías metabólicas desencadenadas por la hiperglicemia conducen a la retinopatía diabética (RD), pero se necesitan al menos 5 años de mal control metabólico de la hiperglicemia antes de que se pueda diagnosticar la RD en la exploración oftalmoscópica.

4- INTRODUCCIÓN

En la primera fase se puede observar una retinopatía de fondo o retinopatía diabética no proliferativa, que se caracteriza por la presencia de lesiones intrarretinianas como microaneurismas, exudados o hemorragias.

A partir de ahí, la evolución natural de la enfermedad puede seguir dos direcciones que no son excluyentes (**Figura 1**).

a) Una es el desarrollo del EMD, en el que el acontecimiento patogénico más importante es la rotura de la barrera hematoretiniana (BHR) inducida por las citoquinas proinflamatorias y el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF). El desarrollo del EMD es más frecuente en pacientes con DM tipo 2 y puede observarse como una enfermedad inflamatoria de bajo grado.

b) La otra dirección es hacia la retinopatía diabética proliferativa (RDP), que es más frecuente en pacientes con DM tipo 1 y en la que el acontecimiento principal es la hipoxia, la cual, al generar un desequilibrio entre factores angiogénicos (VEGF) y antiangiogénicos (PEDF: factor derivado del epitelio pigmentario), termina estimulando la neovascularización (la característica distintiva de la RDP).

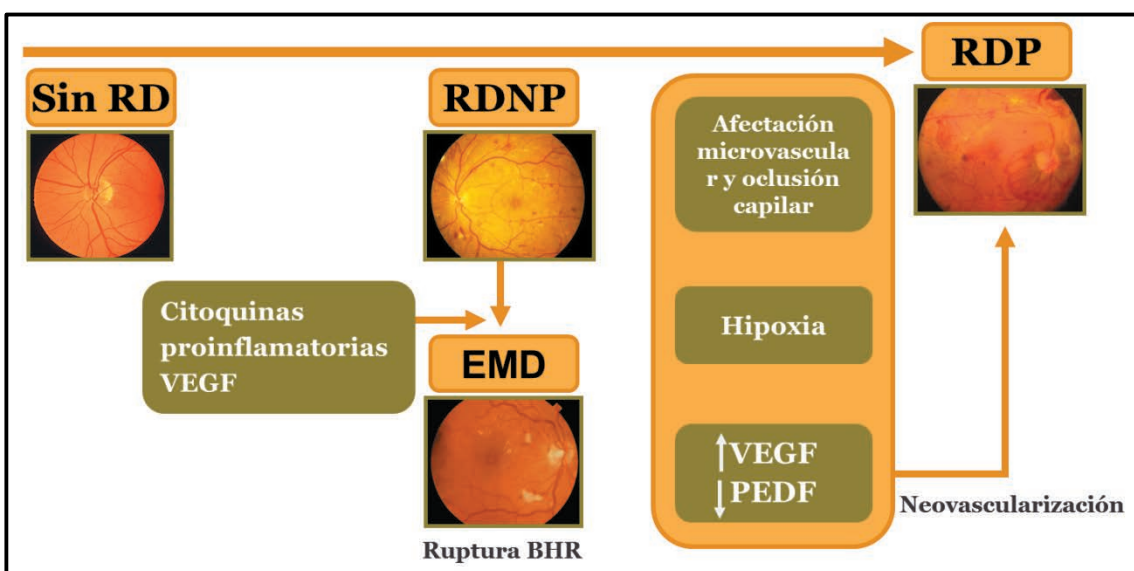


Figura 1. Fisiopatología de la retinopatía diabética.

RD (Retinopatía Diabética; **RDNP** (Retinopatía diabética no proliferativa); **RDP** (Retinopatía diabética proliferativa); **EMD** (Edema macular diabético); **BHR** (Barrera hematoretiniana)

La inflamación es crucial para el desarrollo del EMD, pero el efecto de las citoquinas proinflamatorias que llegan a la retina a través de la circulación sistémica (Tabla 1) debe distinguirse del efecto de las citoquinas proinflamatorias generadas en el interior del ojo.[21]

Factores inflamatorios sistémicos
IL-1beta, IL-6, IL-8
TNF- α
VEGF
Proteína C reactiva (CRP)
Selectinas, ICAM-1 soluble y VCAM-1 soluble
MCP-1/CCL2, RANTES y SDF-1 α
IL-2R soluble e IL-8

Tabla 1. Citoquinas y factores proinflamatorios sistémicos en la diabetes mellitus

En estados de resistencia a la insulina, como la obesidad y la DM tipo 2, la grasa visceral y los macrófagos que infiltran el tejido adiposo producen citoquinas proinflamatorias de bajo grado que llegan a la retina.

Sin embargo, su contribución a la patogenia del EMD es muy cuestionable, ya que los niveles son muy bajos en comparación con los que se encuentran en el interior del ojo.

4.1.3.1. Barrera Hematoretiniana

La retina está separada del resto del organismo mediante barreras retinianas (**Figura 2**). Hay dos tipos de barreras:

4- INTRODUCCIÓN

- La BHR interna está formada por los vasos de la retina y está compuesta por las uniones estrechas de las células endoteliales, los pericitos, los astrocitos y por la prolongación de las células de Müller retinianas. Todo ello forma una envoltura alrededor de los vasos y capilares de la retina.

- La BHR externa está formada por el epitelio pigmentario retiniano (formado por una monocapa de células epiteliales con uniones estrechas) y la membrana limitante externa.

La permeabilidad de ambos componentes de la BHR se encuentra aumentada en los pacientes diabéticos.

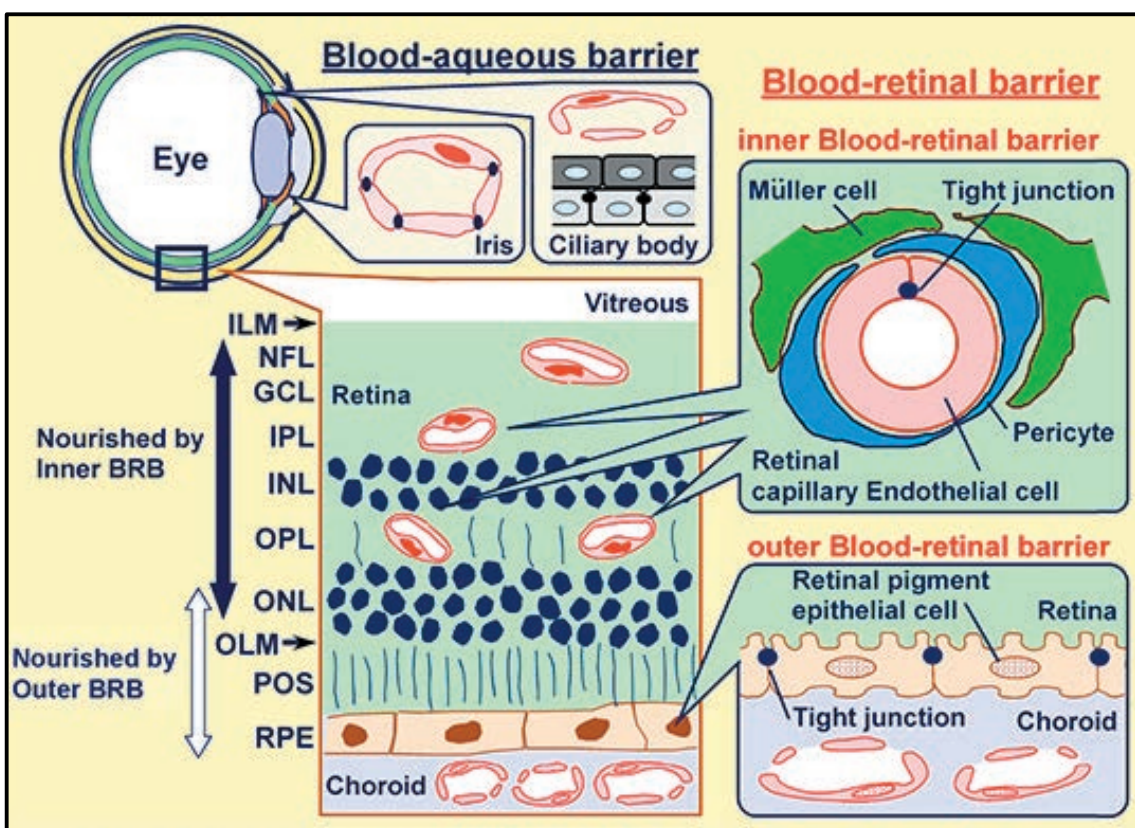


Figura 2. Esquema de las barreras hemato-retinianas.

Imagen de Massachusetts Eye Research & Surgery Institution (online, mersi.com).

4.1.3.1.1. Barrera Hematoretiniana interna

Diversos estudios sugieren que la BHR interna es la primera que se ve afectada en casos de edema macular diabético.[22-25]

En presencia de hiperglicemia, la glucosa se metaboliza por distintas vías (**Figura 3**).

- La vía del sorbitol metaboliza la glucosa en fructosa siendo el sorbitol producto intermedio, pero cuando la hiperglicemia es excesiva, el sorbitol no puede metabolizarse en su totalidad y el “exceso” pasa a convertirse en producto de glicosilación avanzada, que daña al pericito.
- Otra vía es la del Diacil Glicerol, que activa la proteína kinasa C (PKC), que aumenta la expresión de la endotelina-1 (citoquina que hace disminuir el flujo capilar, causando hipoxia). La respuesta del pericito es aumentar la síntesis de VEGF. Este VEGF recién producido estimula receptores en la célula endotelial subyacente.

Esta activación fosforila la ocludina, permitiendo la apertura de las uniones intercelulares de los capilares, generando así la aparición de exudación y debilitando la pared con la formación de microaneurismas, trombos y microinfartos.

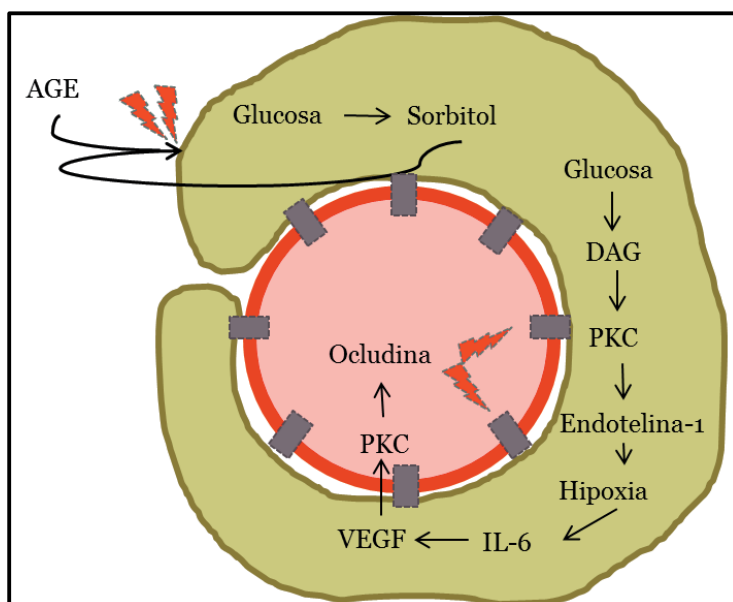


Figura 3. Esquema de las vías metabólicas de la hiperglicemia en el pericito

AGE (producto de glicosilación avanzada); **DAG** (Diacil Glicerol)

Un fenómeno a destacar que sucede en la patogenia del EMD es la leucostasis, un proceso en el que se produce una desaceleración de los leucocitos en el torrente sanguíneo y, como resultado, éstos se adhieren a las paredes vasculares (**Figura 4**).

La leucostasis supone una cadena de activaciones desde que se desaceleran los leucocitos, se adhieren de manera irreversible a las paredes endoteliales y atraviesan los vasos para adentrarse en los tejidos, activando la cascada inflamatoria. Este fenómeno parece ser otra posible causa clave en la ruptura de la BHR interna en los pacientes diabéticos.[26]

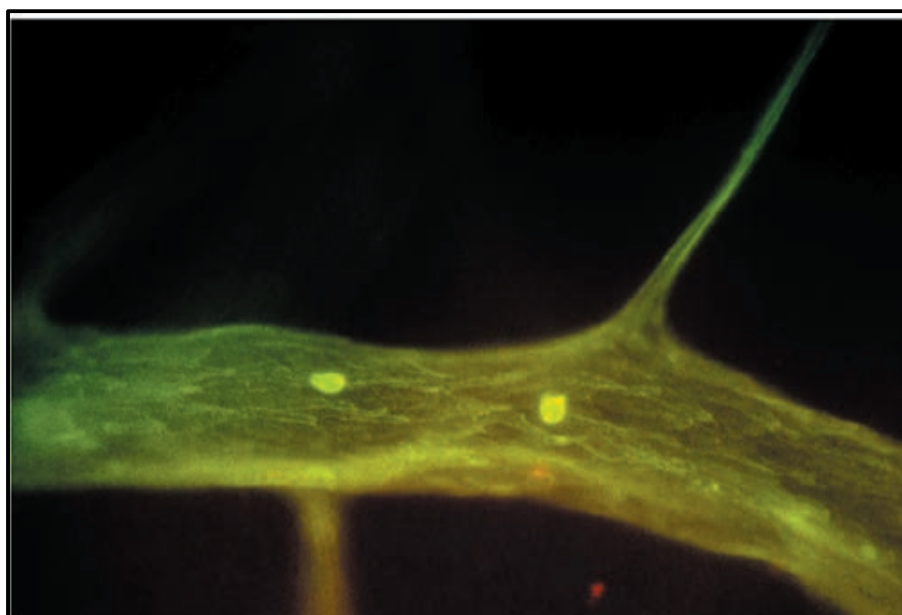


Figura 4. Leucocitos adheridos al endotelio vascular retiniano

Imagen de Jousen AM et al. *Am J Pathol* 2001;158:147–52.

Uno de los factores que activan la leucostasis es la proteína ICAM-1 (Intercellular Adhesion Molecule 1), que junto con CD18 es imprescindible para que ocurra este proceso. En pacientes diabéticos, la expresión de ICAM-1 está aumentada, y este aumento es en parte secundario al aumento del VEGF endógeno retiniano, incluso en estadios tempranos de la DM.[27]

4.1.3.1.2. Barrera Hematoretiniana externa

Al contrario de la BHR interna, la implicación de la BHR externa no ha sido tan estudiada.

Entre las funciones de las células del epitelio pigmentario de la retina (EPR) se encuentra la estimulación de la proliferación de células endoteliales capilares y pericitos, por lo que la BHR interna y la externa están estrechamente relacionadas.

Se ha observado que en la retina diabética, incluso sin microangiopatía, existen alteraciones y apertura de las uniones estrechas de las células del EPR favoreciendo la difusión de fluido y una disminución de la resistencia (**Figura5**).[28]

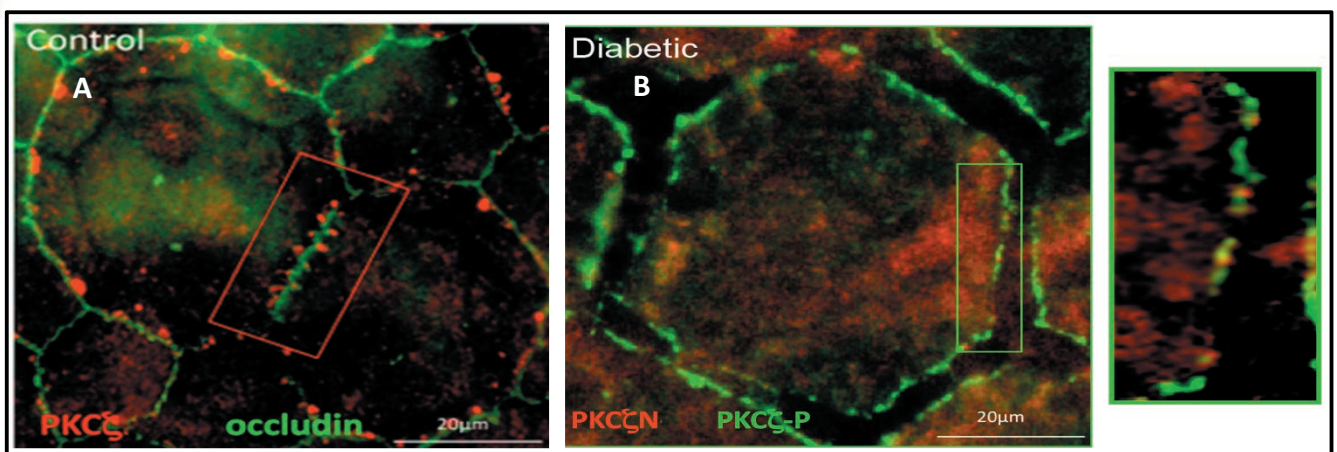


Figura 5. Inmunolocalización de PKC ζ y ocludina en el EPR de ojos de ratas. **A)** Se observa como en el grupo de ratas control, no diabéticas, la PKC ζ (rojo) se encuentra altamente organizada apareciendo como puntos focales a ambos lados de la línea continua de ocludina (verde) en la zona de contacto entre dos células. **B)** En el grupo de ratas diabéticas la tinción de PKC ζ (rojo) es mínima o ausente en las uniones intercelulares, y se observa de manera difusa en el citoplasma celular. Se observa disrupción en las uniones estrechas intercelulares, marcada por la tinción de la PKC ζ fosforilada (verde).

Imagen de Omri S et al. *PLoS One* 2013;8:e81600.

En resumen, la rotura de la barrera hematoretiniana interna y externa provoca un aumento de filtración de fluido hacia el espacio extracelular o intersticial retiniano, principalmente en el área macular, ocasionando edema macular extracelular.

4.1.3.2. Microglía y macroglía

Las células neurogliales retinianas se pueden dividir en células microgliales (macrófagos de la retina) y células macrogliales, como las células de Müller y los astrocitos (**Figura 6**).

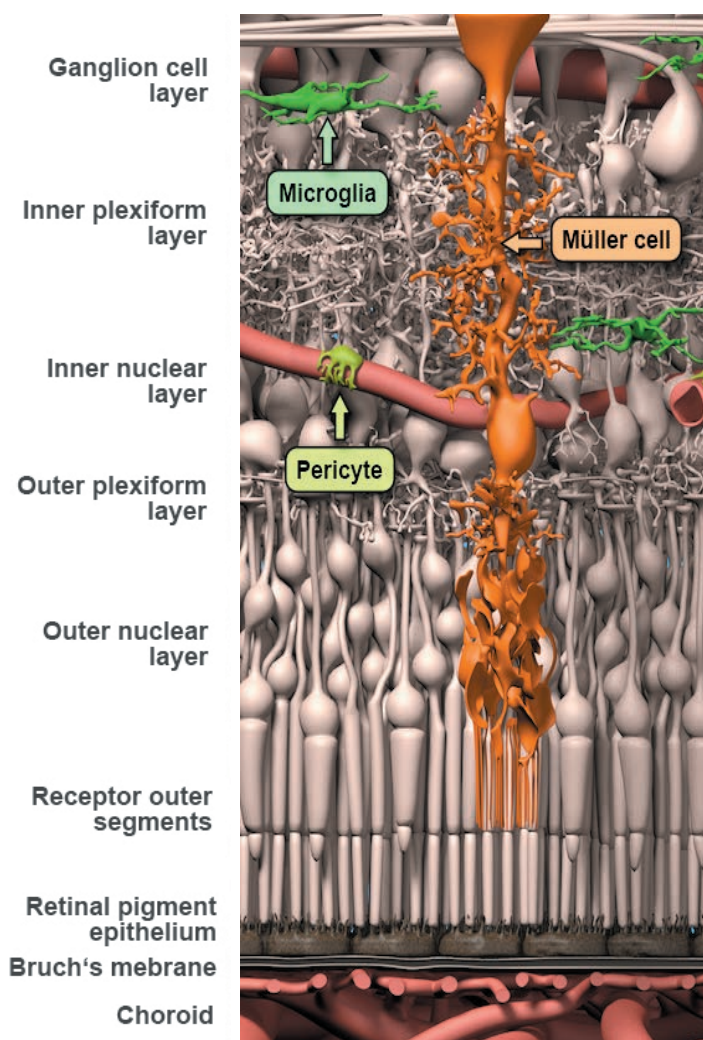


Figura 6. Células neurogliales de la retina

Estas células están presentes en el tejido y tienen capacidad para reaccionar a señales medioambientales locales.

En la retina normal, las células de la microglía se localizan alrededor de los vasos tanto retinianos como coroideos. Son una especie de centros de respuesta ante cualquier tipo de estrés en la retina, y también están implicadas en el mantenimiento de la

homeostasis, desempeñando un importante papel en el remodelado tisular que tiene lugar de forma permanente.

4.1.3.2.1. Microglía

Las células microgliales poseen plasticidad funcional, lo que quiere decir que tienen capacidad para modificar su morfología, su inmunofenotipo y, por tanto, sus capacidades funcionales en respuesta a cambios en su microambiente.[29]

En condiciones basales, las células de la microglía se encuentran en estado de reposo, ramificadas y localizadas en las capas plexiformes de la retina. En condiciones de estrés ligero, la microglía migra a la retina externa retrayendo sus ramificaciones y activándose a las 24 horas y después regresando a su estado y posición basales.[30]

En condiciones normales, esas células regresan a su lugar, sin que se observen signos de inflamación ni enfermedad (**Figura 7**).

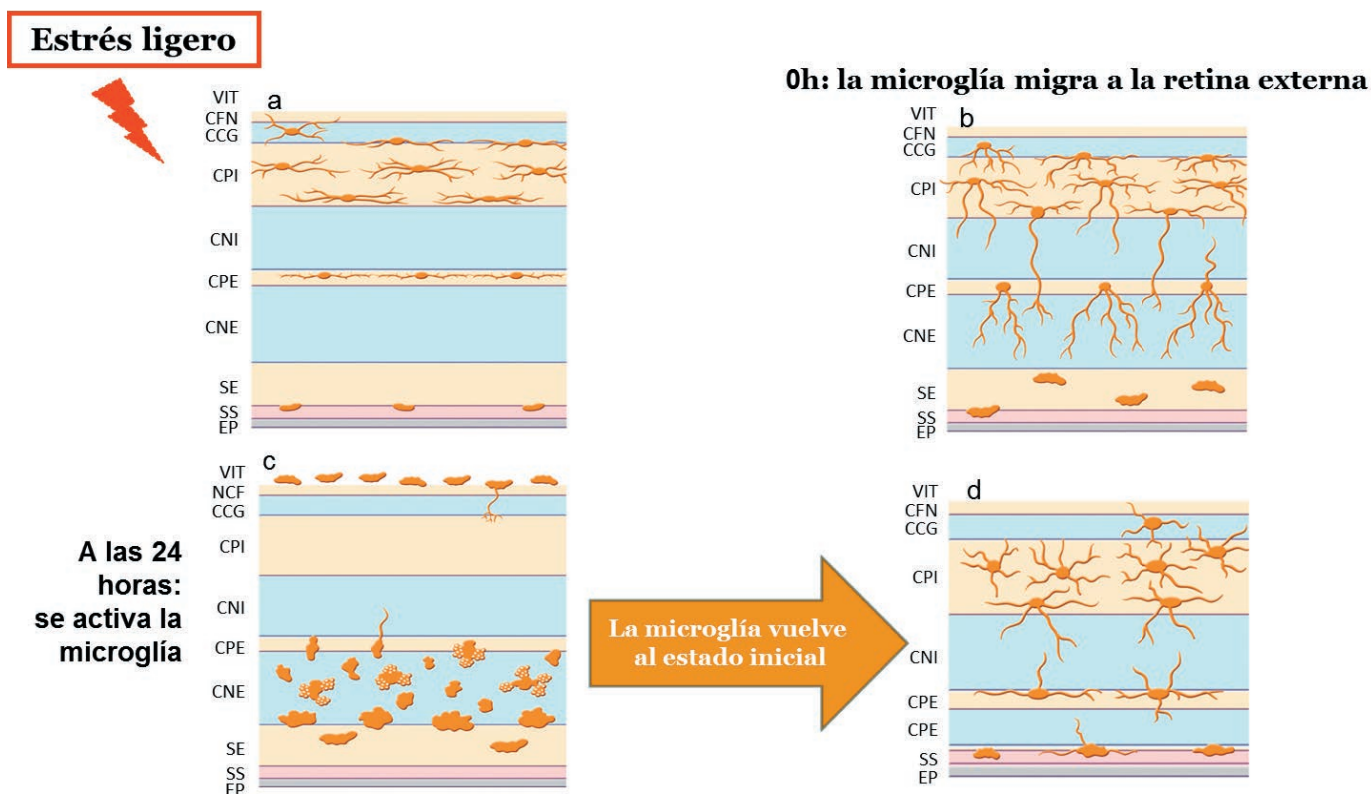


Figura 7. Fases de activación de la microglía retiniana en condiciones de estrés ligero.

4- INTRODUCCIÓN

Pero en determinadas circunstancias, estas células no vuelven a su estado basal, sino que permanecen en estado activado.

Si la microglía se mantiene activada, la liberación de citoquinas y factores proinflamatorios termina causando daño tisular y dando lugar a procesos apoptóticos y neurodegenerativos en la retina, afectando particularmente a la membrana limitante externa (MLE) y los fotorreceptores (**Figura 8**).[31]

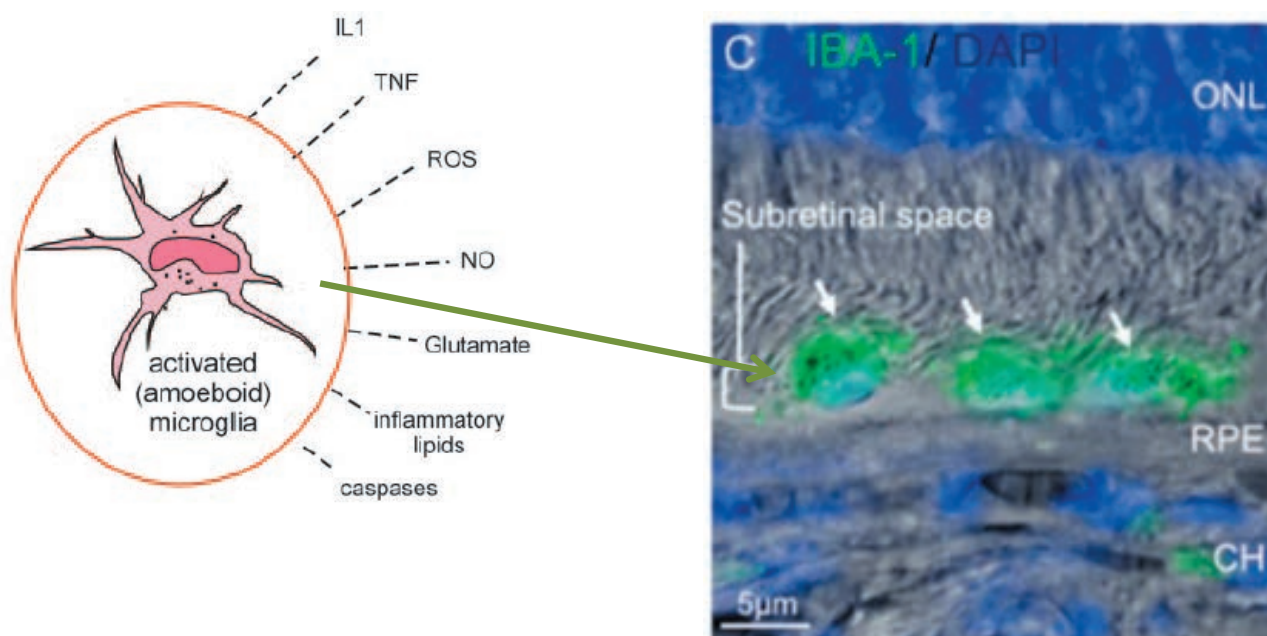


Figura 8. La microglía activada se concentra en las capas externas de la retina y secreta citoquinas y factores proinflamatorios que dañan el tejido adyacente.

Imagen de la derecha de Omri S et al. *Am J Pathol.* 2011 Aug; 179(2): 942–953

4.1.3.2.2. Macroglía. Células de Müller

Las células de Müller son las células gliales principales de la retina y se extienden radialmente a través de todo el espesor de la retina formando estructuras de soporte. Su cuerpo celular se encuentra en la membrana nuclear interna y proyectan irregularmente procesos gruesos y finos hacia las dos direcciones atravesando la retina hasta la MLE y la MLI, y entrando en contacto con los fotorreceptores, neuronas y vasos sanguíneos (**Figura 9**).

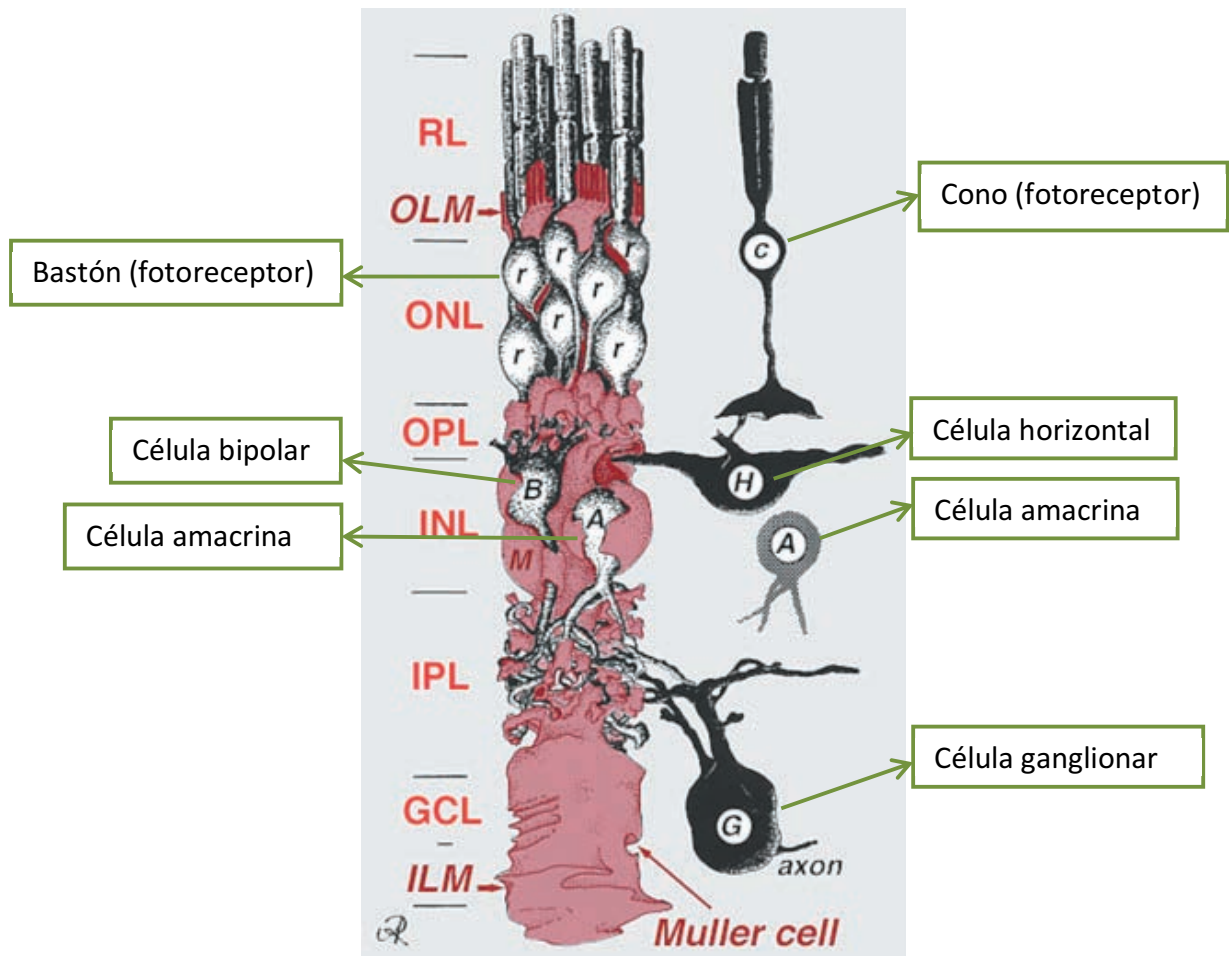


Figura 9. Esquema de la relación entre la célula de Müller y otras células de la retina.

RL (fotoreceptores); **OLM** (membrana limitante externa); **ONL** (nuclear externa); **OPL** (plexiforme externa); **INL** (nuclear interna); **IPL** (plexiforme interna); **GCL** (células ganglionares); **ILM** (membrana limitante interna)

Imagen de Helga Kolb. Glial cells of the retina. Webvision, The organization of the retina and visual system (online)

Las células de Müller controlan un gran número de procesos, todos ellos imprescindibles para la supervivencia de las células retinianas, incluido el equilibrio iónico e hídrico de la retina.[32]

Por la actividad neuronal de la retina, se libera potasio al espacio extracelular. Este potasio debe ser eliminado para poder mantener una correcta actividad neuronal, y las células de Müller son las encargadas de recogerlo a través de los canales de potasio (en este caso son los canales Kir2.1), arrastrando también agua por efecto osmótico al

interior de la célula a través de los canales acuaporina4 (canales bidireccionales que absorben o eliminan agua en función del gradiente osmótico).

En condiciones normales, el potasio que absorben las células de Müller se libera a los vasos sanguíneos a través de otros canales de potasio (en este caso son los canales Kir4.1) y, por efecto osmótico, se elimina también agua a través de los canales (acuaporina4) (**Figura 10**).

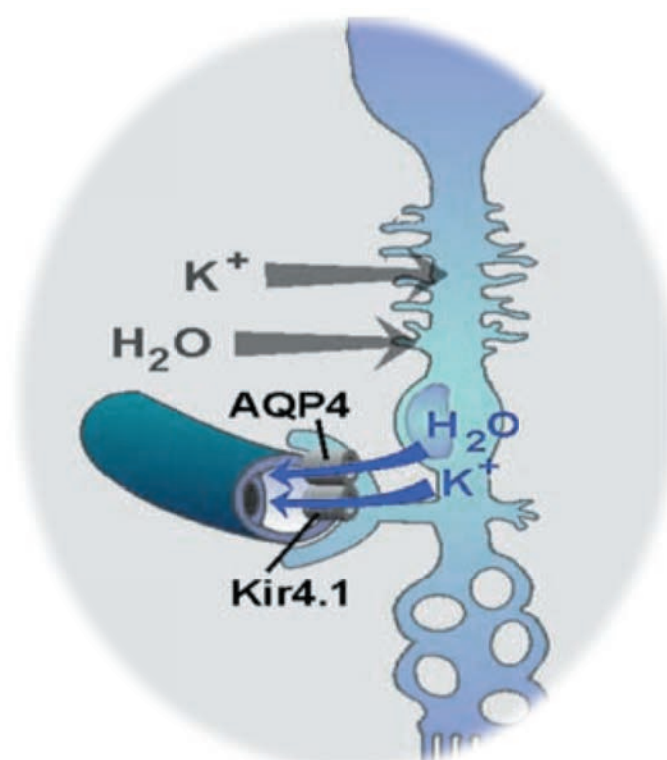


Figura 10. En condiciones normales, la célula de Müller absorbe potasio del espacio extracelular a través de los canales Kir2.1 y lo elimina al torrente sanguíneo a través de los canales Kir4.1. Los canales de agua acuaporina4 son canales bidireccionales que funcionan por gradiente osmótico.

Imagen adaptada de Bringmann et al. *Prog Retinal Eye Res.* 2006; 25:397-424

Sin embargo, en condiciones de inflamación o de isquemia, la expresión de los canales de salida de potasio se ve alterada, de manera que la eliminación de potasio al torrente sanguíneo se ve inhibida mientras que la absorción de potasio hacia el interior de la célula de Müller a través de los canales Kir2.1 se sigue llevando a cabo. Este mecanismo hace aumentar la presión osmótica en el interior de la célula, lo que

resulta en un aumento de la absorción de agua a través de los canales acuaporina4 por parte de la célula de Müller, generando así un edema intracelular (**Figura 11**).

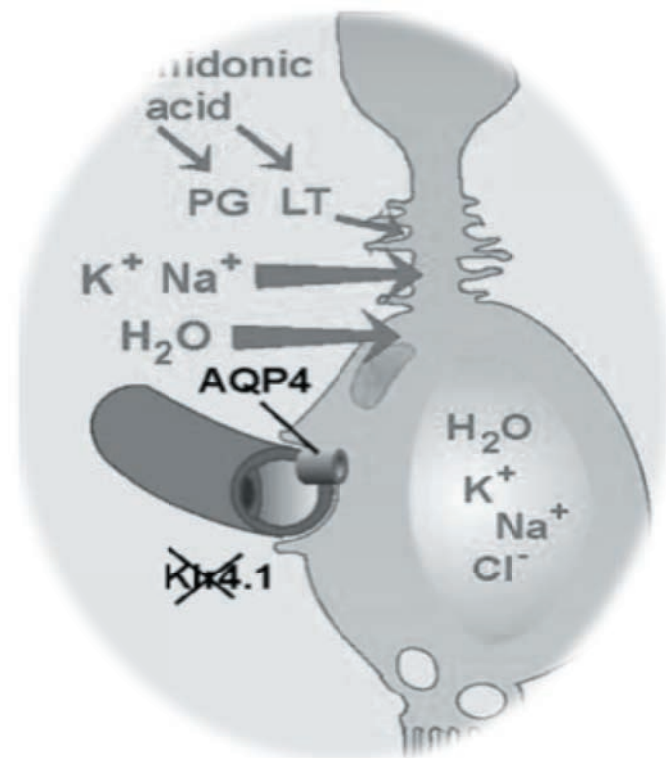


Figura 11. En condiciones de isquemia o inflamación, se inhibe la expresión de los canales de potasio Kir4.1. La célula de Müller sigue absorbiendo potasio del espacio extracelular a través de los canales Kir2.1, y los canales de agua (acuaporina4) aumentan el flujo de agua hacia el interior de la célula, por gradiente osmótico, lo que resulta en un edema intracelular.

Imagen adaptada de Bringmann et al. *Prog Retinal Eye Res.* 2006; 25:397-424

4.1.4. Diagnóstico

El edema macular diabético se define como un engrosamiento del área macular por acumulación de fluido secundario a DM. Tal y como se comentaba en el apartado anterior, esta acumulación de fluido es tanto intracelular como extracelular.

Para el diagnóstico, la mayoría de veces es suficiente sólo la exploración del fondo de ojo (FO), pero la realización de pruebas complementarias nos permite un diagnóstico más preciso, así como su catalogación y clasificación.

4.1.4.1. Exploración del fondo de ojo

Cuando exploramos el FO de un paciente con RD y EMD, nos podemos encontrar con diversas lesiones características, aunque ninguna de ellas es patognomónica:

4.1.4.1.1. Microaneurismas

Los microaneurismas son dilataciones saculares de la red capilar retiniana, más frecuentemente del componente venoso, y en menor medida del arterial.

Son las alteraciones vasculares que aparecen con más precocidad en la RD, y se manifiestan como puntos rojos de bordes bien definidos de unas 15-50 μ m de diámetro, aunque en ocasiones pueden pasar desapercibidos por su pequeño tamaño (**Figura 12**).

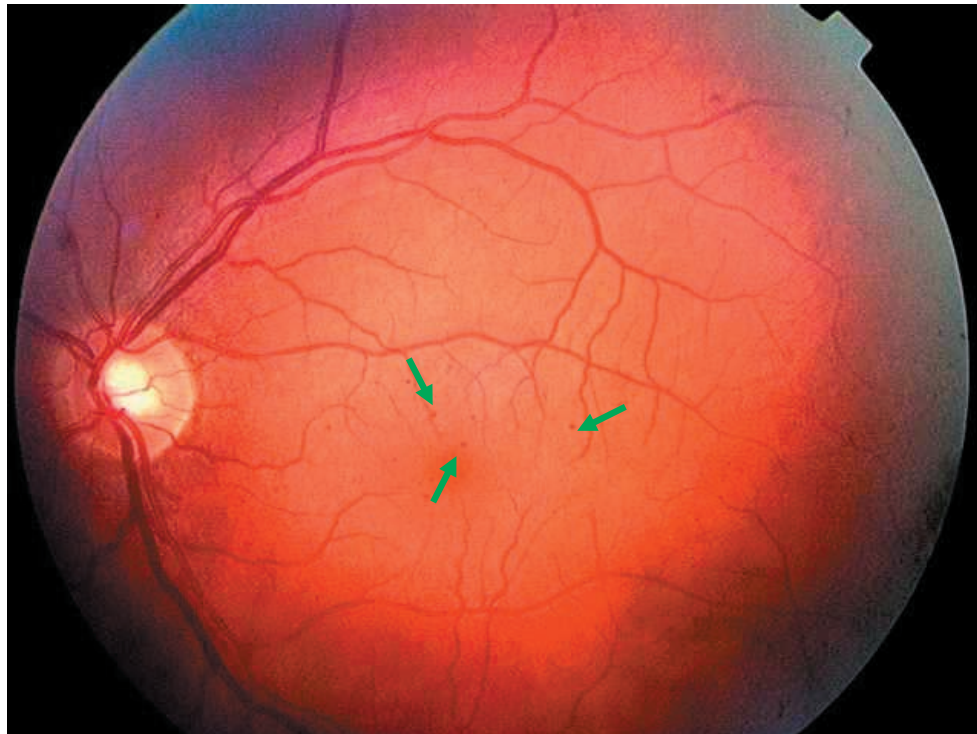


Figura 12. Fondo de ojo afectado de retinopatía diabética en el que se observan microaneurismas (flechas verdes), que se manifiestan como puntos rojos de bordes bien definidos y de pequeño tamaño.

4.1.4.1.2. Hemorragias intrarretinianas

Las hemorragias intrarretinianas (profundas) son más habituales que las superficiales en la RD. Según el grado de RD se observan en mayor o menor número, y aparecen y desaparecen en el curso de semanas o meses. Las hemorragias profundas se diferencian de las superficiales por su aspecto (**Figura 13**). Las intrarretinianas se presentan como manchas rojas de bordes mal definidos, y en ocasiones pueden confundirse con los microaneurismas. Sin embargo, las superficiales tienen aspecto de llamarada, ya que siguen la capa de fibras nerviosas de la retina.



Figura 14. Fondo de ojo afectado de retinopatía diabética en el que coexisten hemorragias intrarretinianas o profundas (flechas verdes) y hemorragias en llama (flechas amarillas), estas últimas menos frecuentes que las profundas en retinopatía diabética.

4.1.4.1.3. Exudados duros

Se trata de acumulación extracelular de lípidos y lipoproteínas en el espacio intrarretiniano que han traspasado la pared vascular de los microaneurismas o vasos con permeabilidad alterada. Se observan como depósitos blanco amarillentos de bordes nítidos e irregulares. En ocasiones pueden adoptar una disposición en anillo alrededor de los microaneurismas (exudación circinada) (**Figura 14**).

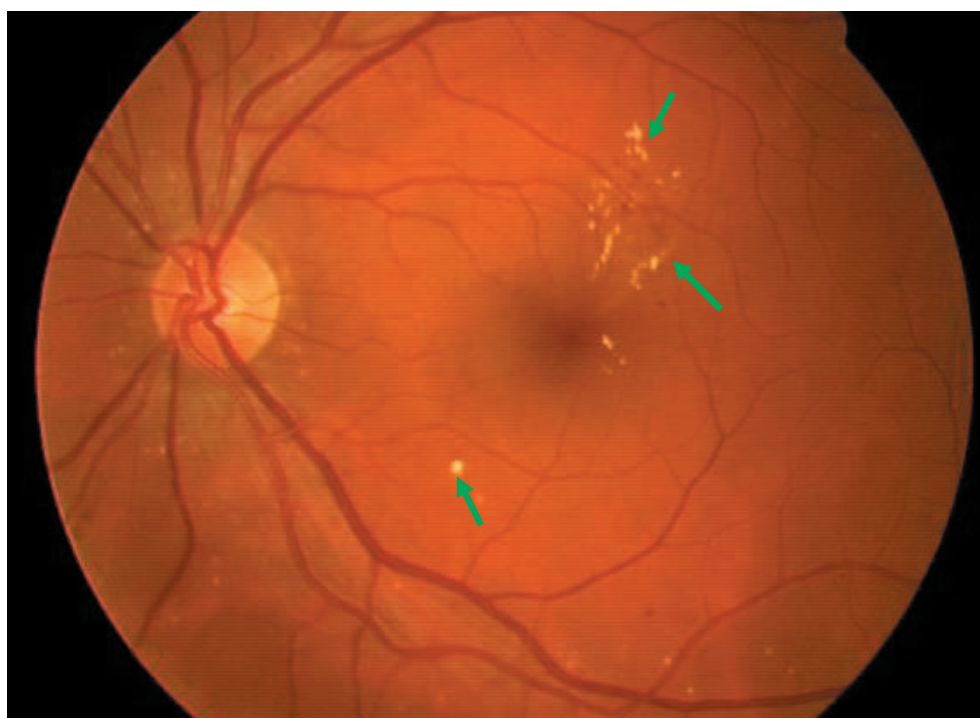


Figura 14. Fondo de ojo afectado de retinopatía diabética y edema macular en el que se observan exudados duros (flechas verdes) en el polo posterior, tanto aislados como circinados alrededor de microaneurismas.

4.1.4.1.4. Exudados blandos

Los exudados blandos o algodinosos corresponden a microinfartos en la capa de fibras nerviosas de la retina, secundarios a la oclusión de arteriolas precapilares. Su aspecto es de manchas blanquecinas de unas 300-700 μ m de bordes mal definidos. Tienden a desaparecer al cabo de unas semanas o meses (**Figura 15**).

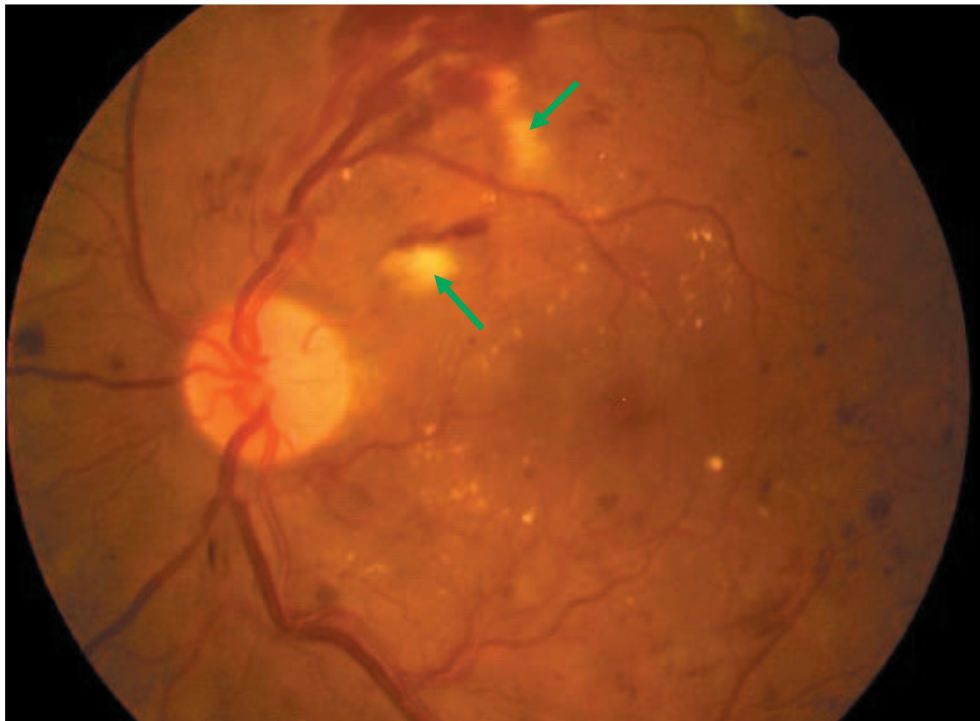


Figura 15. Fondo de ojo afectado de retinopatía diabética en el que se observan exudados blandos de aspecto algodinoso (flechas verdes), en coexistencia con otras lesiones características.

4.1.4.1.5. Fluido intra y subretiniano

Por definición, el EMD es el resultado de la acumulación de fluido tanto intra como extracelular en el área macular del parénquima retiniano, lo que resulta en un engrosamiento del tejido. Este fluido en ocasiones es visible mediante exploración, y podemos ver una sobreelevación del área macular o incluso quistes foveales, difíciles de identificar en la retinografía (**Figura 16**).

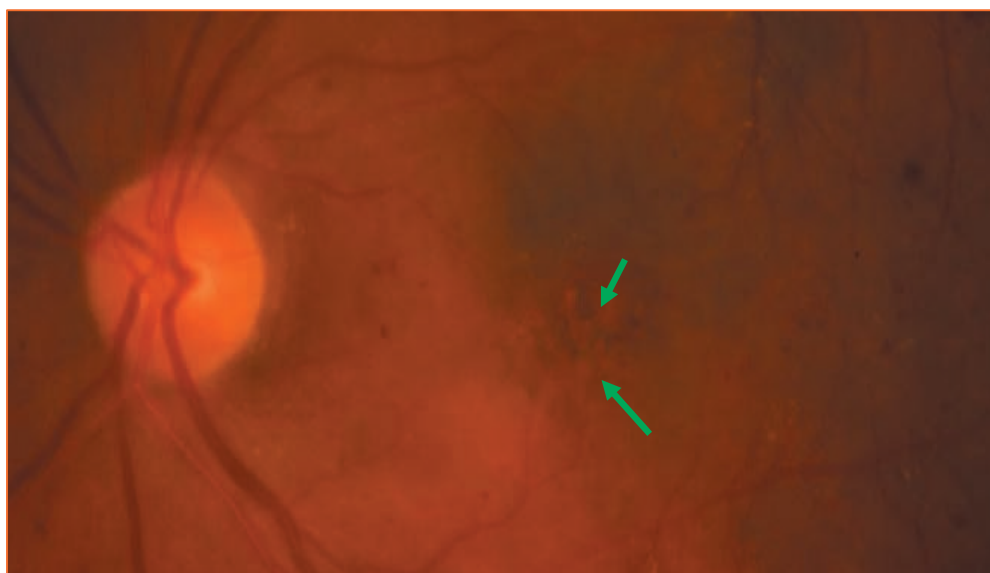


Figura 16. Fondo de ojo afectado de retinopatía diabética y edema macular con presencia de quistes foveales (flechas verdes) correspondientes a fluido intrarretiniano, difíciles de identificar en la imagen de retinografía.

4.1.4.2. Clasificación clínica del edema macular diabético

De manera protocolizada y con el fin de prevenir la ceguera asociada a la DM, se realizan revisiones periódicas del fondo de ojo de los pacientes diabéticos. La finalidad es detectar de manera precoz las lesiones retinianas que amenazan la visión para poder ofrecer un tratamiento adecuado.

Existen varias clasificaciones clínicas para el EMD basadas en la exploración del fondo de ojo. Entre ellas la más utilizada es la propuesta por el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS),[33] que fue el primero en introducir el término de edema macular clínicamente significativo:

- **Sin edema macular**
- **Con edema macular:** Engrosamiento retiniano y/o exudados duros dentro de 1 diámetro de disco (DD) del centro de la mácula, determinado en el examen estereoscópico con la lámpara de hendidura o con fotografías estereoscópicas a color (30°) (no es EM la difusión de fluoresceína en la angiografía fluoresceínica (AGF) si no existe engrosamiento).
- **Con edema macular clínicamente significativo (EMCS):**
 - Engrosamiento retiniano dentro de 500 micras del centro de la mácula **(Figura 17)**.

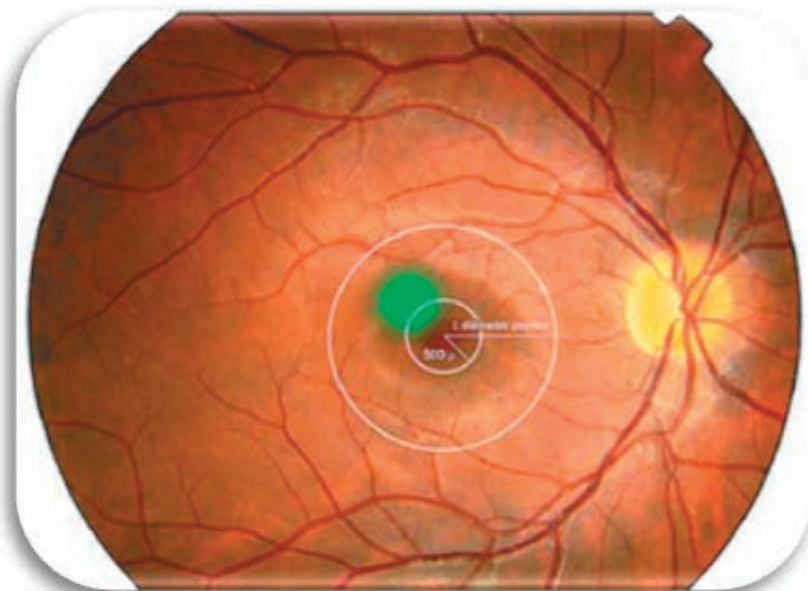


Figura 17

- Exudados duros dentro de 500 micras del centro, si se asocia a un engrosamiento de retina adyacente (**Figura 18**).

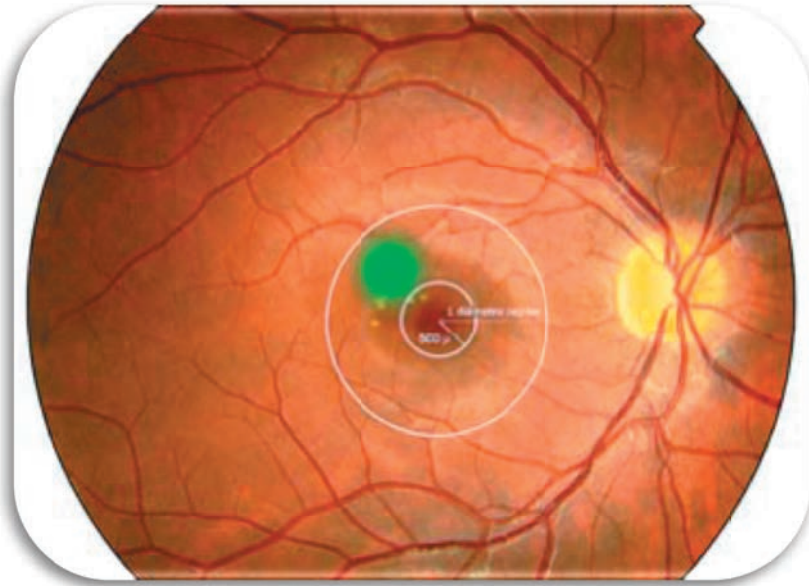


Figura 18

- Un área de engrosamiento retiniano de al menos 1 área de disco, parte de la cual está a menos de 1 DD del centro (**Figura 19**).

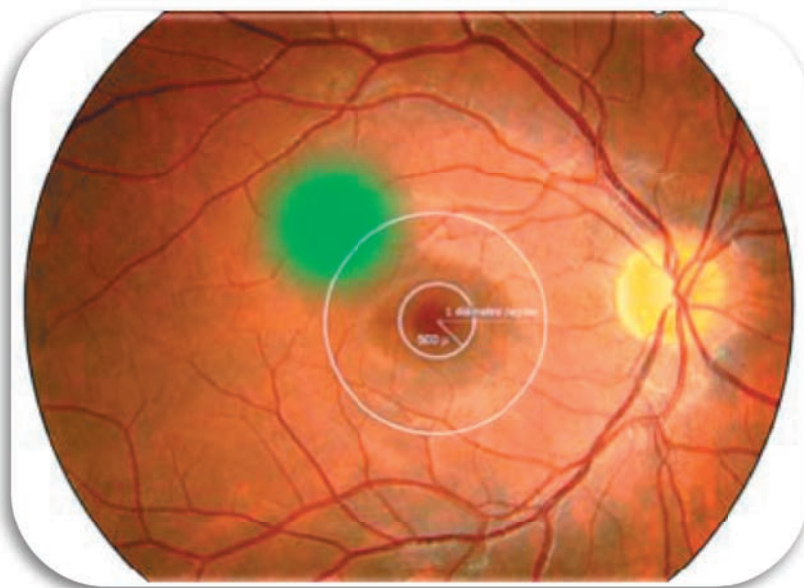


Figura 19

4.1.4.3. Angiografía fluoresceínica

La AGF es una prueba diagnóstica que nos permite estudiar la circulación retiniana. Consiste en la inyección intravenosa de fluoresceína sódica, un colorante con capacidad de emitir luz con una longitud de onda (λ) mayor que la luz que recibe. Cuando la fluoresceína sódica es excitada con luz azul ($\lambda = 490\text{nm}$), emite una luz verde de $\lambda = 520\text{-}530$, que será registrada fotográficamente.

Se trata de una prueba dinámica que nos permite ver el estado de la circulación retiniana, como áreas de no perfusión, neovascularización... También puede ayudar a identificar la procedencia del EM y determinar el estado de la red vascular perifoveal.

A pesar de que es una prueba que nos aporta mucha información, no deja de ser una exploración invasiva y no se realiza de forma sistemática en todos los pacientes con RD. Actualmente se consideran las siguientes indicaciones para realizar una AGF:

- Establecer el patrón de tratamiento del EMD
- Evaluar una pérdida de agudeza visual inexplicada
- Determinar las áreas de no perfusión retinianas
- Diferenciar anomalías microvasculares intrarretinianas (IRMAs) de neovasos
- Evaluar el resultado de un tratamiento con fotocoagulación

4.1.4.3.1. Clasificación angiográfica del edema macular diabético

La AGF nos permite clasificar el EMD en 4 tipos, en función de la localización y el área de extensión de la difusión del contraste:

- **EM focal (Figura 20):**
 - Área bien definida de difusión procedente de microaneurismas individuales o asociados.
 - Área de difusión de la cual más de un 67% está asociada a microaneurismas.[34]

- Su imagen fundoscópica característica es de un anillo circinado que amenaza o compromete el centro de la mácula.

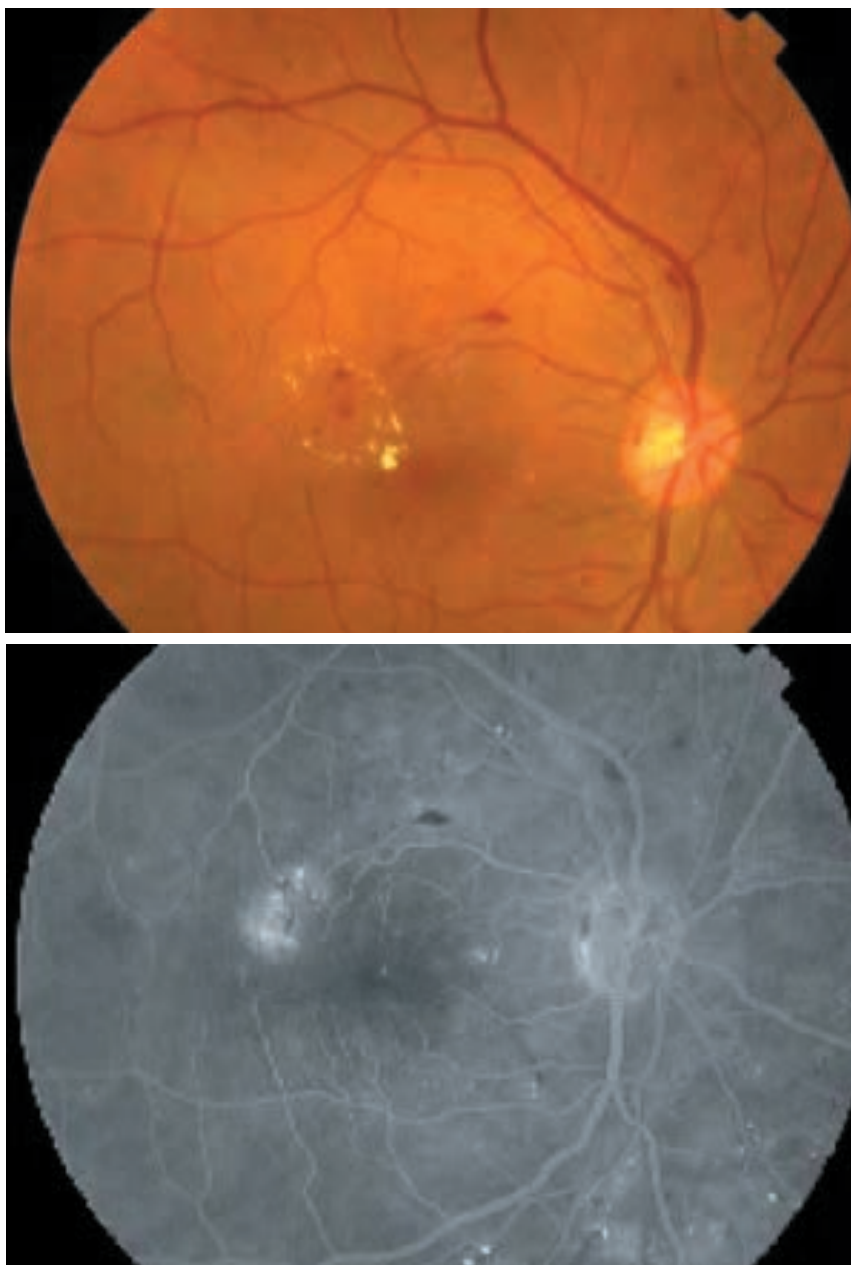


Figura 20. Imagen del fondo de ojo (arriba) y angiográfica (debajo) de un edema macular focal

Imagen de Guías de Práctica clínica de la SERV. Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. Retinopatía diabética y Edema Macular

- **EM multifocal (Figura 21):**
 - Varias áreas de difusión, generalmente asociadas a microaneurismas identificables por la angiografía.
 - Clínicamente puede confundirse con el EM difuso.

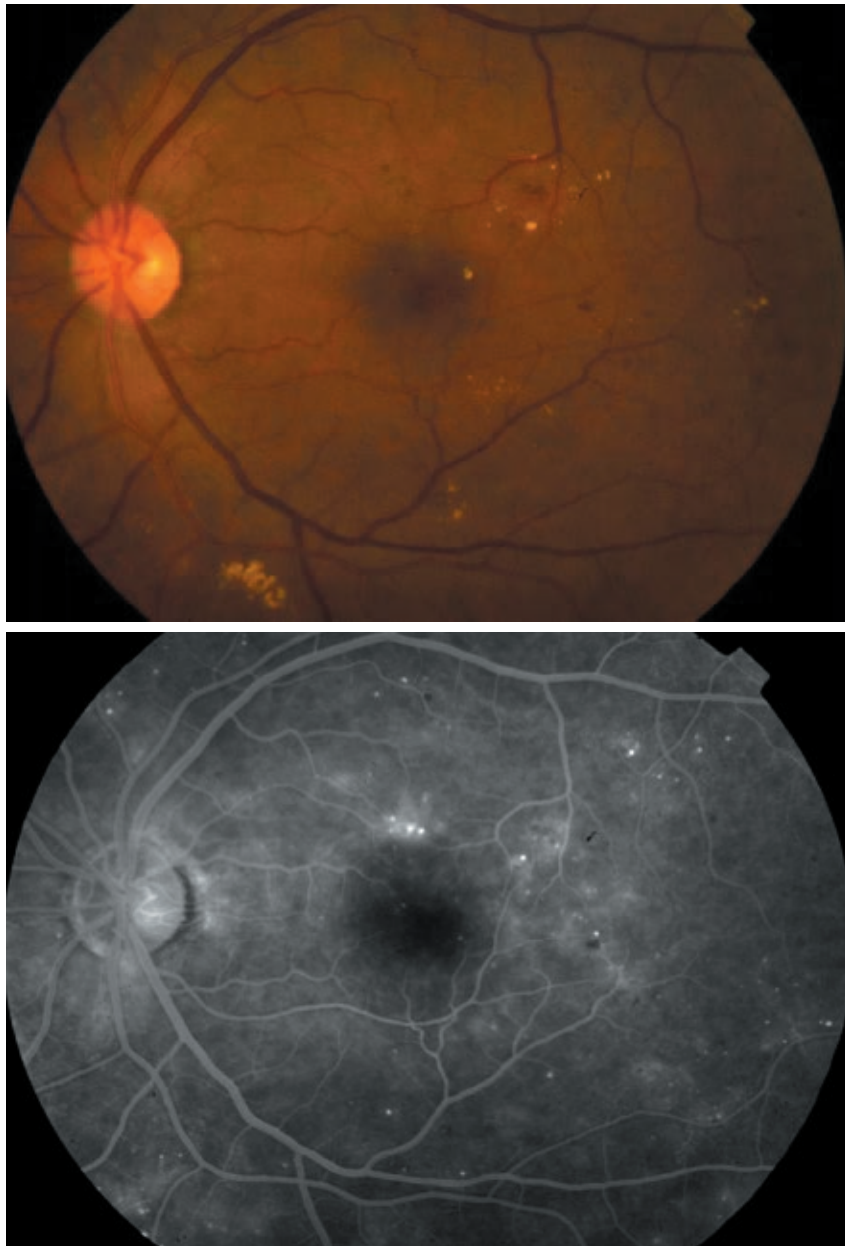


Figura 21. Imagen del fondo de ojo (arriba) y angiográfica (debajo) de un edema macular multifocal

- **EM difuso (Figura 22):**

- Área de hiperfluorescencia de difusión tardía de más de 2 diámetros de papila que afecta la fóvea.[35]
- Área de hiperfluorescencia de la cual más de un 33% está asociada a microaneurismas.[36]
- Suele ser bilateral y asimétrico.
- Clínicamente se observa un área de edema poco definida, con escasos microaneurismas y pocos exudados duros y se asocia con frecuencia al edema macular quístico.

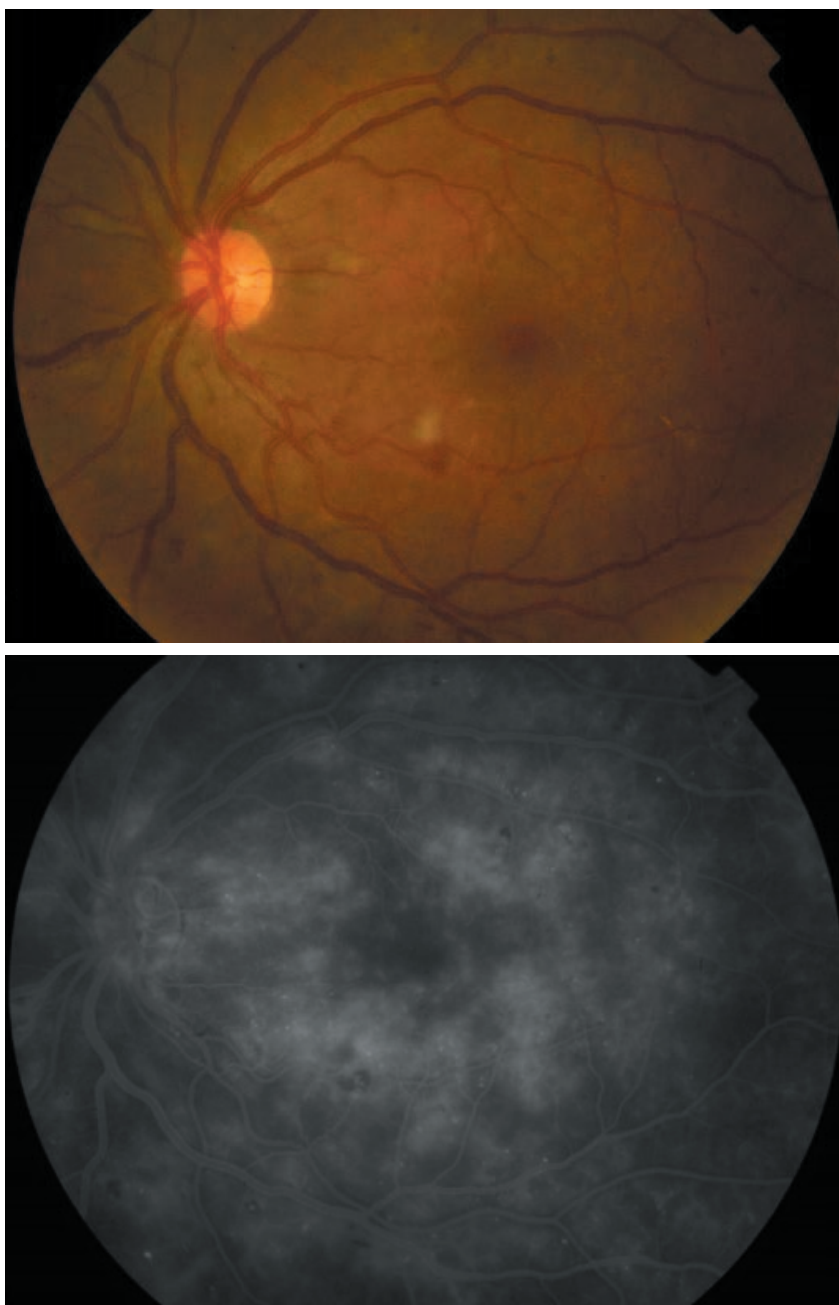


Figura 22. Imagen del fondo de ojo (izquierda) y angiográfica (debajo) de un edema macular difuso.

- **EM isquémico (Figura 23):**
 - EM con cierre de capilares perifoveales, con aumento de la zona avascular foveal (ZAF) de más de 1000 micras.
 - Área de no perfusión dentro de un DD del centro de la fovea con rotura del anillo capilar perifoveal en el borde de la ZAF.

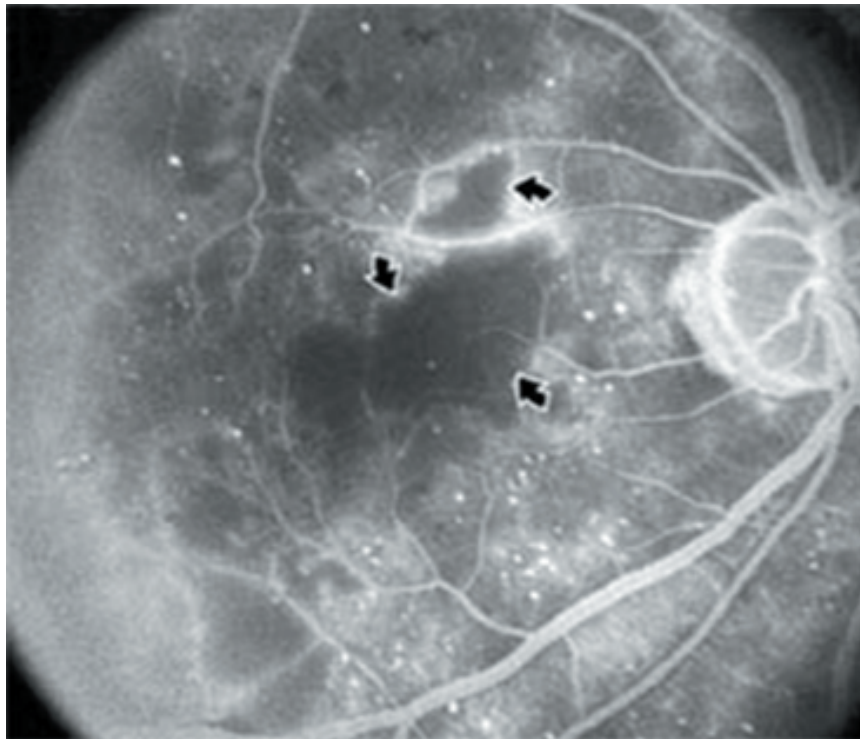


Figura 23. Imagen angiográfica de un edema macular isquémico con aumento de la ZAF.

Se podría considerar un quinto tipo de EM, denominado EM mixto, cuando se combinan 2 o más de los tipos de EM descritos anteriormente.

4.1.4.4. Tomografía de Coherencia Óptica

La Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) es una prueba diagnóstica estructural, no invasiva, que nos ofrece una mayor sensibilidad que la exploración del FO o las retinografías para detectar pequeños cambios en el grosor retiniano.

En el apartado 4.2 se explica con más detalle las características de esta prueba.

Con la OCT es posible cuantificar el espesor, describir la morfología y conocer la extensión del EM, por lo que es muy eficaz para seguir la evolución y ver la respuesta al tratamiento.

En la imagen tomográfica de un EMD, se pueden observar con nitidez las siguientes alteraciones retinianas características (**Figura 24**):

- Aumento de espesor macular: es la característica principal del EMD, incluso puede haber pérdida del perfil foveal.
- Quistes intraretinianos: En algunos casos pueden aparecer espacios cistoides entre las capas de la retina.
- Desprendimiento neurosensorial (DNS): o fluido subretiniano (FSR)
- Exudados duros: Aparecen como puntos hiperreflectivos intrarretinianos con sombra posterior.
- Otros puntos hiperreflectivos: También descritos en trombosis retinianas o Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) tardía. *Se explica con más detalle en apartado 4.1.4.4.1*

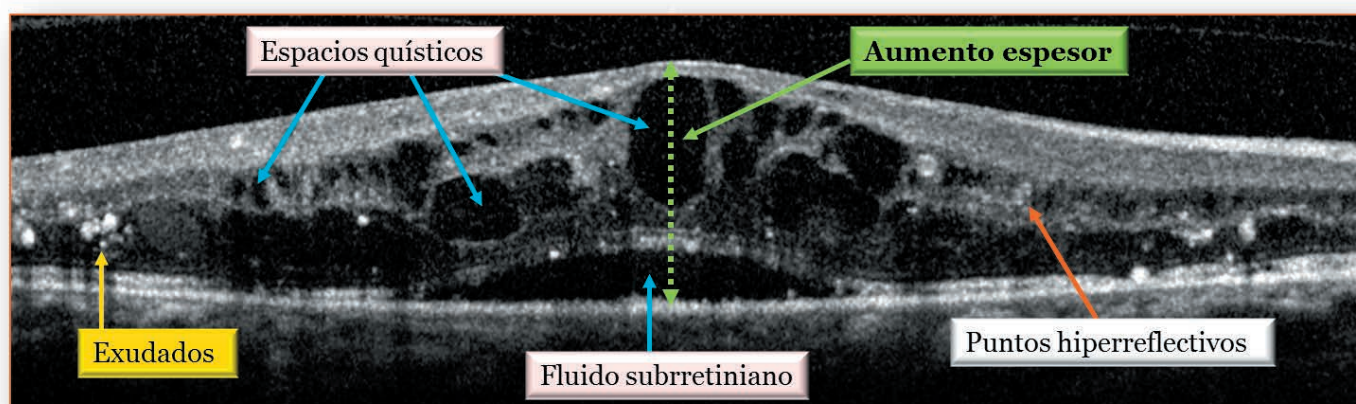


Figura 24. Imagen tomográfica en la que se observan las lesiones características de un EMD

4.1.4.4.1. Puntos hiperreflectivos en la OCT

El término “puntos hiperreflectivos” se usa para definir unos elementos hiperreflectivos de pequeño tamaño, puntiformes y dispersos, localizados principalmente en las capas externas de la retina, observados en la OCT y que no se traducen con ninguna lesión retiniana macroscópica.[37]

Fueron descritos por primera vez por Coscas et al,[38] y pueden aparecer en diversas patologías retinianas además del EMD, como en la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), la oclusión venosa retiniana (OVR), la coroidopatía serosa central de la retina (CSCR), uveítis o la telangiectasia macular.[39-43]

A pesar de que existen varias teorías sobre su patogenia, la causa de la aparición de los puntos hiperreflectivos en la OCT no está clara.

Uji et al [44] reportaron que la presencia de puntos hiperreflectivos en la OCT de pacientes con EMD está estrechamente asociada con la disrupción tanto de la membrana limitante externa como de la línea elipsoide, sugiriendo que los puntos hiperreflectivos podrían ser el resultado de la degeneración de células de Müller y/o de los fotorreceptores, o bien de la fagocitosis de éstos por los macrófagos.

Por otro lado, Bolz et al [45] sugieren que los puntos hiperreflectivos podrían corresponder a extravasación lipoproteica subclínica que actuaría como un precursor de los exudados duros, ya que muchos de ellos se localizan próximos a microaneurismas.

Sin embargo, la teoría con más fuerza es la que sugiere que estos puntos hiperreflectivos se deben a la activación de la microglía que tiene lugar en pacientes con EMD [46-48] y podrían ser un marcador clínico de respuesta inflamatoria precoz, ya que se distribuyen en todas las capas de la retina, aparecen en pacientes diabéticos sin signos de RD en la exploración del FO y en pacientes con RD aparecen en mayor número, y disminuyen tras el tratamiento con antiangiogénicos o antiinflamatorios locales (**Figura 25**).

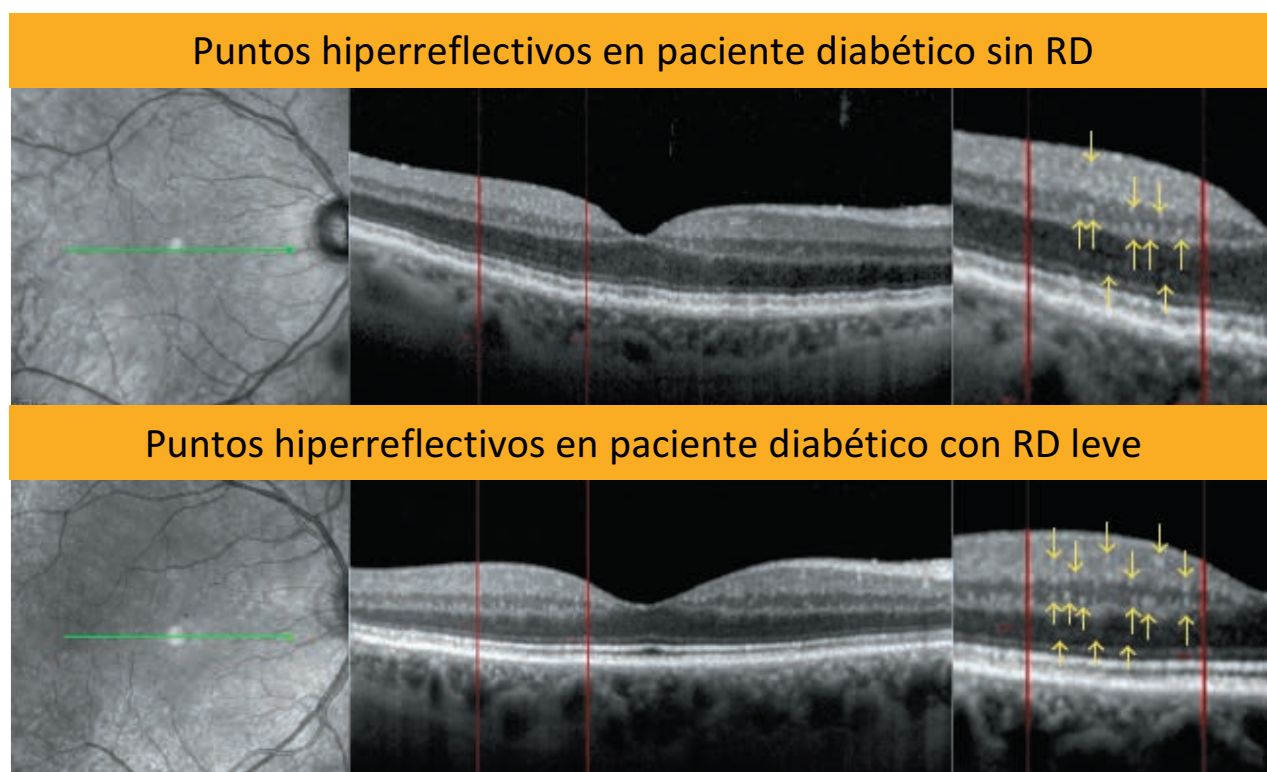


Figura 25. Imagen de OCT de paciente diabético sin RD (arriba) donde se observa la presencia de puntos hiperreflectivos dispersos, y de paciente diabético con RD leve (abajo) donde estos puntos hiperreflectivos se aprecian en mayor número.

Imagen adaptada de Vujosevic et al. *J Diabetes Res.*2013;2013:491835.

4.1.4.4.2. Clasificación tomográfica basada en la localización y extensión del edema macular diabético

Una de las ventajas que aporta la realización de la OCT en pacientes con EMD es su valoración de manera objetiva y cuantitativa. Además de cuantificar el grosor retiniano y aportar información sobre el volumen macular, la OCT permite analizar topográficamente la localización y extensión del engrosamiento.

Recientemente, Dolz-Marco et al [49] propusieron una nueva clasificación del EMD en función de la localización, extensión y presencia de tracción del mismo. La llaman clasificación LET por su significado en inglés (Location, Extent, Traction), y se basa en el análisis de estos parámetros mediante el mapa topográfico ETDRS que realiza la OCT.

Según la localización, se puede clasificar el EM en 3 tipos:

- **EM central:** el engrosamiento macular afecta el sector central o foveal del mapa ETDRS (**Figura 26**).

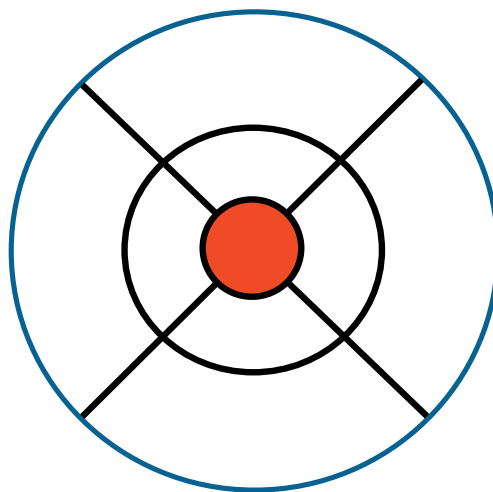


Figura 26. El EM afecta el sector central (rojo) del mapa topográfico ETRDS

- **EM periférico:** el engrosamiento macular afecta los sectores yuxtafoveales del mapa ETDRS respetando el sector central (**Figura 27**).

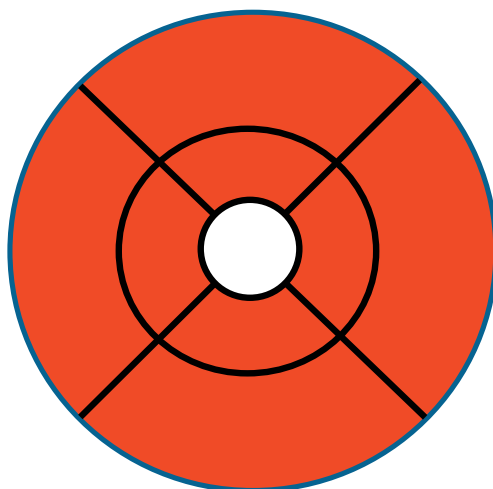


Figura 27. El EM afecta los sectores yuxtafoveales (rojo) del mapa topográfico ETRDS respetando el sector foveal (blanco)

- **EM marginal:** el engrosamiento macular afecta los sectores extrafoveales del mapa ETRDS respetando tanto los sectores yuxtafoveales como el sector central (**Figura 28**).

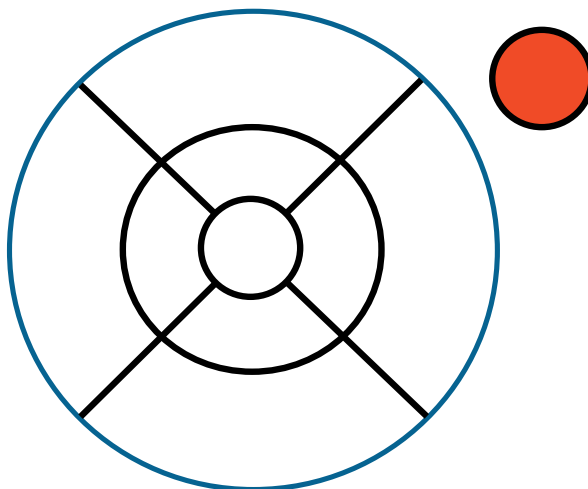


Figura 28. El EM afecta los sectores yuxtafoveales (rojo) del mapa topográfico ETRDS respetando los sectores central y yuxtafoveales (blanco)

En cuanto a la extensión, la clasificación LET establece 3 estadios en función del número de sectores del mapa topográfico ETRDS involucrados en el EM:

- **Grado 1:** el número de sectores involucrados por el engrosamiento macular es de 1 a 3.
- **Grado 2:** el número de sectores involucrados por el engrosamiento macular es de 4 a 6.
- **Grado 3:** el número de sectores involucrados por el engrosamiento macular es de 7 a 9.

En referencia a la tracción vitreomacular, si está presente, se le otorga la categoría **T**.

4.1.4.4.3. Clasificación tomográfica basada en la morfología del edema macular diabético

La exploración con OCT nos permite diferenciar las distintas capas de la retina. Esto nos aporta mucha información cualitativa sobre la localización de las lesiones que aparecen en el EMD y su morfología.

En base a la descripción de su morfología, podemos distinguir 3 tipos de EMD [50]:

- **EM simple o espongiforme (E1):** Existe un engrosamiento compacto que se traduce en una hiporreflectividad difusa en la OCT. Frecuentemente se asocia a alteraciones de la interfase vitreorretiniana, como la tracción vitreomacular o las membranas epirretinianas, que pueden estar implicadas en el engrosamiento. **(Figura 29).**

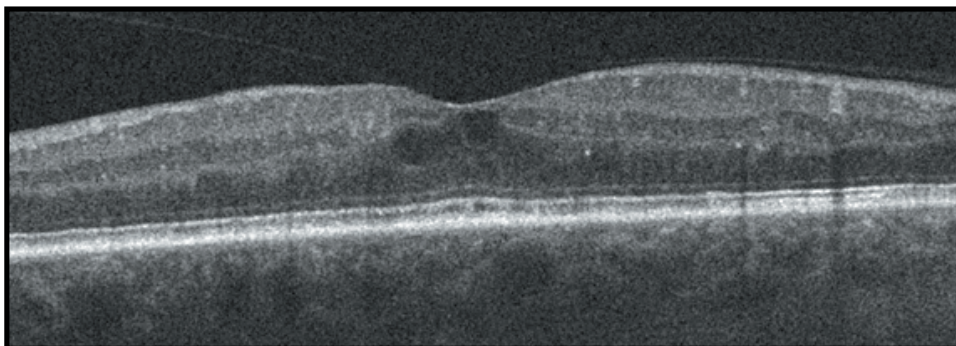


Figura 29. Edema macular espongiforme donde existe engrosamiento difuso de todo el parénquima retiniano.

- **EM cistoide o quístico (E2):** Existe un engrosamiento caracterizado por la presencia de espacios cistoides entre las capas nuclear interna y plexiforme externa de la retina. Estas estructuras se definen como espacios circulares u ovoides hiporreflectivos y de límites bien definidos.

Dentro de este grupo, se pueden diferenciar 3 categorías en función de la severidad:

- **Leve (E2a):** Engrosamiento macular asociado a 2-4 quistes centrales de pequeño tamaño (150-200 μ m de diámetro horizontal y \leq 400 μ m de diámetro vertical) (**Figura 30**).

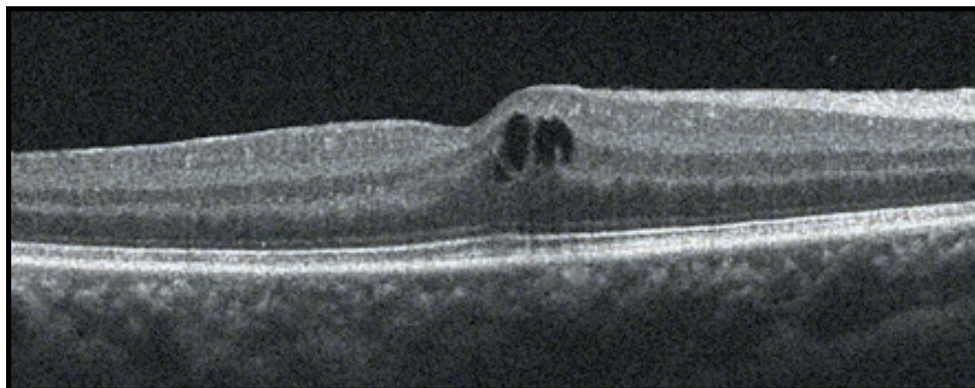


Figura 30. Edema macular cistoide correspondiente al estadio E2a.

- **Intermedio (E2b):** Engrosamiento macular asociado a quistes de configuración petaloide o bien quistes centrales de gran tamaño (\leq 300 μ m de diámetro horizontal y \leq 600 μ m de diámetro vertical) (**Figura 31**).

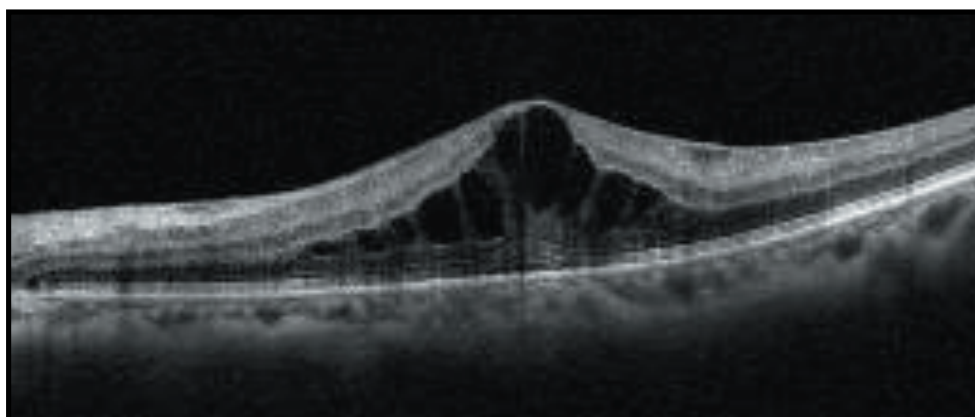


Figura 31. Edema macular cistoide correspondiente al estadio E2b.

- **Severo (E2c):** Engrosamiento macular asociado a coalescencia de quistes que dan apariencia de retinosquisis (**Figura 32**).

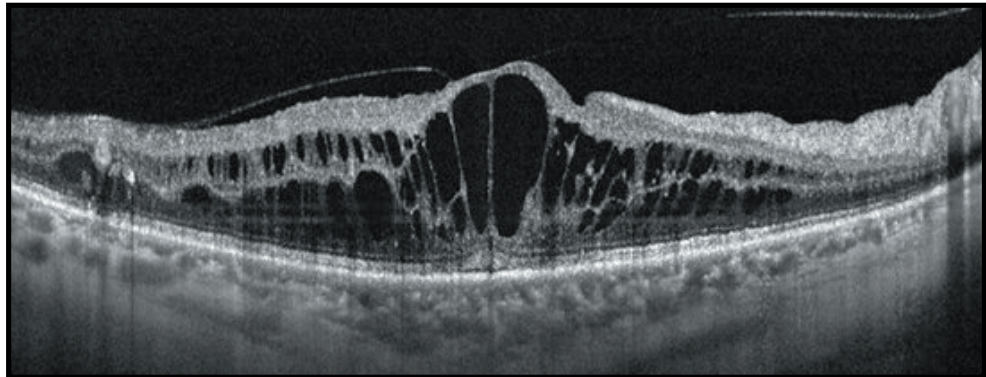


Figura 32. Edema macular cistoide correspondiente al estadio E2c.

- **Desprendimiento neurosensorial (DNS) (E3):** Se caracteriza por la presencia de fluido subretiniano (FSR) entre la retina neurosensorial y el epitelio pigmentario de la retina (EPR). Se ha postulado que este tipo de EM puede ser secundario a inflamación, ya que se ha demostrado la presencia de valores elevados de citoquinas inflamatorias (ICAM-1 e IL-6) en el vítreo de pacientes con EMD y DNS. Generalmente se relaciona con mal pronóstico y baja tasa de respuesta a los tratamientos. (**Figura 33**).

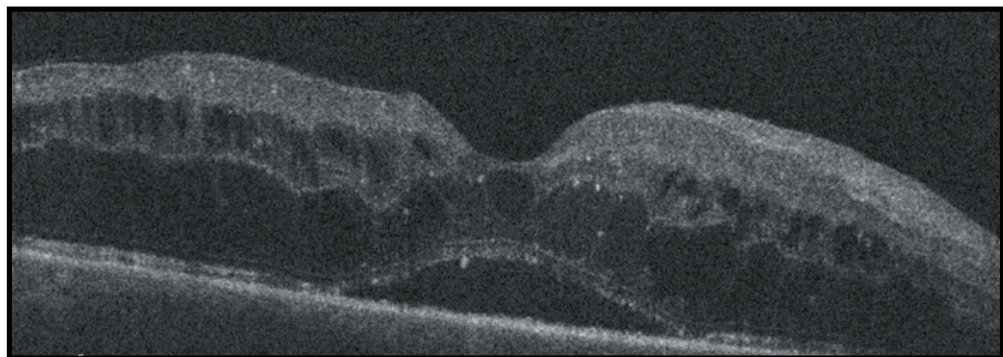


Figura 33. EMD con presencia de DNS que correspondería a un estadio E3.

4.1.4.4. Clasificación tomográfica del edema macular diabético basada en la presencia de tracción vitreomacular (TVM)

Con la OCT también es posible estudiar la interfase vitreomacular, es decir, el área de contacto entre el vítreo posterior y la membrana limitante interna de la retina. En ocasiones, el EMD está asociado a tracciones que ejerce el vítreo sobre la retina central y que contribuyen a su engrosamiento.

Existen 4 grados de severidad de la TVM:

- **T0:** Ausencia de TVM (**Figura 34**)

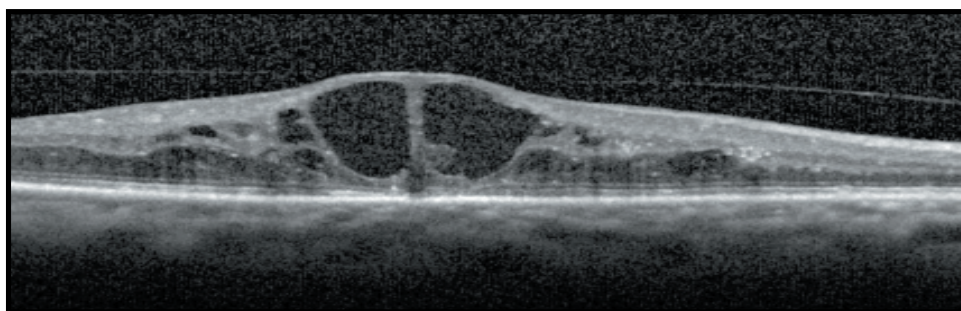


Figura 34. Estadio T0, no existe línea hiperreflectiva adherida a la retina

- **T1:** Presencia de una línea continua hiperreflectiva adherida a la retina que no distorsiona el perfil foveal (**Figura 35**)

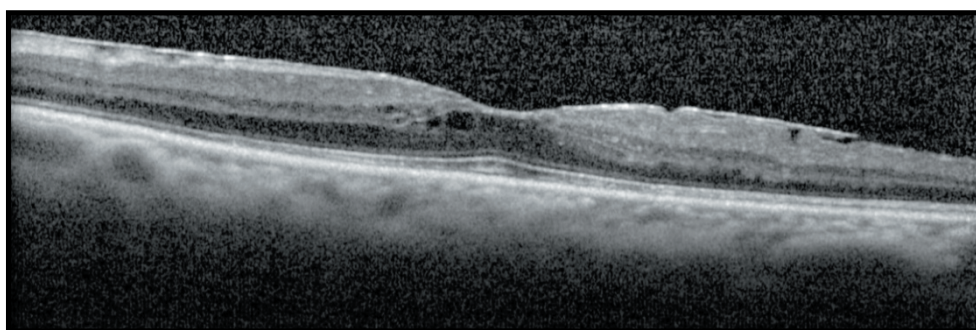


Figura 35. Estadio T1, línea hiperreflectiva en contacto con la retina, pero que no la distorsiona

- **T2:** Presencia de una línea hiperreflectiva con múltiples puntos de unión a la retina y que distorsiona el perfil foveal (**Figura 36**)

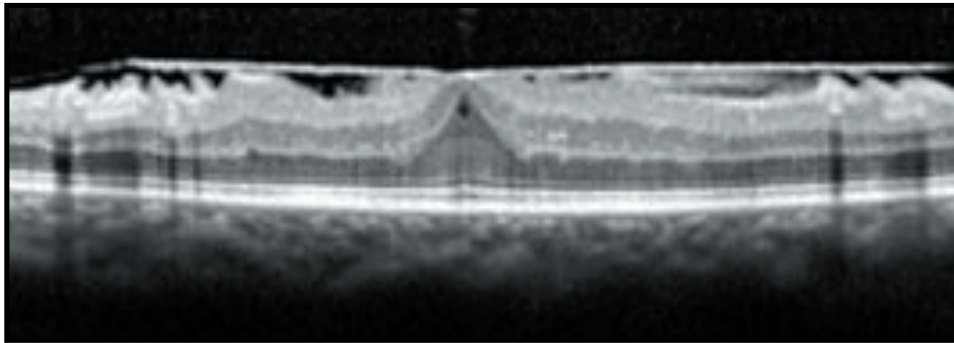


Figura 36. Estadio T2, línea hiperreflectiva en contacto con la retina en múltiples puntos y distorsión del perfil

- **T3:** Presencia de tracción anteroposterior con configuración en alas de gaviota (**Figura 37**)

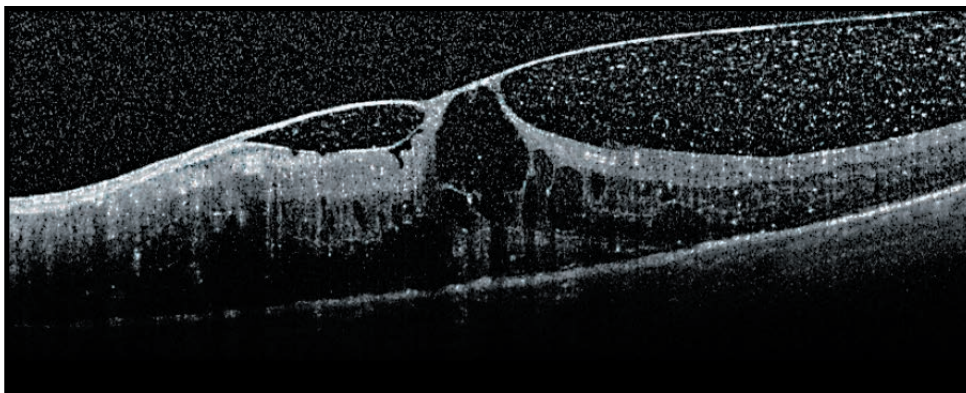


Figura 37. Estadio T3, TVM con configuración en alas de gaviota

4.1.5. Tratamiento

Existen diversas opciones de tratamiento a la hora de abordar un EMD, y muchas veces es complicado escoger la estrategia adecuada en cada paciente. Siempre debemos realizar una evaluación precisa del estado sistémico y del tipo de EMD antes de iniciar cualquier actuación terapéutica.

Entre las opciones encontramos:

- Control metabólico de la diabetes
- Fotocoagulación con láser
- Fármacos antiangiogénicos
- Fármacos corticoides
- Cirugía

4.1.5.1. Control metabólico

Si en la retinopatía diabética el control sistémico es indiscutible, en el EMD esto resulta aún más evidente. El abordaje de esta complicación debe ser multidisciplinar. Es preciso insistir en el control de la glucemia, siendo deseable una hemoglobina glicosilada (HbA1C) por debajo de 7-7.5%, y de la presión arterial.

También existen indicios de la influencia de la obesidad, dislipemia y nefropatía.

4.1.5.2. Fotocoagulación focal con láser

Hasta el momento, la fotocoagulación con láser (FCG) focal se considera el tratamiento de referencia del EMD, desde que en 1985, el grupo ETDRS (Early Treatment of Diabetic Retinopathy Study) publicara los resultados de un ensayo clínico demostrando la efectividad del tratamiento del EMD con FCG.[51]

Desde entonces, la técnica de FCG focal se ha ido modificando y han aparecido nuevos modelos de láser con la intención de ser menos yatrogénica.

4.1.5.2.1. Fotocoagulación con láser convencional

La FCG se fundamenta en los cambios que sufre el tejido retiniano al absorber la luz del láser y transformarla en energía térmica. De este modo, se produce una desnaturalización de las proteínas (coagulación).

El objetivo del tratamiento del EMD debe ser la preservación de la agudeza visual (AV) a corto y largo plazo. Lo que se pretende con la FCG es el cierre de los puntos de fuga que originan el EMD, que en muchas ocasiones provienen de microaneurismas o anomalías vasculares localizados en las capas nuclear interna y plexiforme externa de la retina. Es por esto que la FCG se realiza de manera focal sobre estas lesiones que pueden ser identificadas en la exploración del FO o mediante AGF en casos de EMD focal o multifocal.

Los parámetros utilizados para la FCG focal deben ser:

- Tamaño del spot: 50-200 μm
- Tiempo de exposición: 0.05-0.2 segundos
- Intensidad: suficiente como para conseguir una coloración grisácea en el punto de acción

En el caso particular del EMD difuso, al no existir lesiones identificables tratables mediante FCG, antiguamente se realizaba un patrón de tratamiento bautizado como *FCG en rejilla o rejilla modificada*. Consistía en una FCG con impactos de 100-150 μm de diámetro separados por la misma distancia entre impactos y cubriendo todas las zonas de fuga difusa y de no perfusión dentro de las 3000 μm centrales. Esta técnica está actualmente en desuso debido a la superioridad de otros tratamientos frente a la FCG en casos de EMD difuso.

4.1.5.2.2. Fotocoagulación con láser en patrón

La FCG con láser en patrón es un nuevo método de tratamiento que utiliza energía de láser diodo de Nd:YAG con doble frecuencia. Entre sus ventajas se encuentra la posibilidad de crear patrones predeterminados ajustando tanto el tamaño de los impactos como la distancia entre ellos. De este modo, ofrece una mayor uniformidad y precisión de colocación de los impactos, mejorando su eficiencia con menor cantidad de energía aplicada sobre la retina.

Al utilizar un menor tamaño y un menor tiempo de exposición del impacto, se consigue la restauración de la función de la BHR externa y el EPR con un menor daño del tejido funcional adyacente, como la coriocapilar o los fotorreceptores.[52-54]

4.1.5.2.3. Fotocoagulación con láser subumbral

El láser subumbral o de micropulsos es también un láser de diodo de doble frecuencia. Se diferencia del láser en patrón por usar una mayor longitud de onda (810nm vs 532 del láser en patrón) y un menor tiempo de duración del pulso, por lo que no deja lesiones visibles en la retina, ni en el momento del tratamiento ni en el transcurso del tiempo. Aplica la energía en micropulsos seguidos de tiempos de reposo, con lo que se permite un menor aumento de la temperatura del tejido tratado (EPR) y, por tanto, menor lesión de las estructuras adyacentes.[55]

4.1.5.3. Fármacos antiangiogénicos

El papel del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF, por sus siglas en inglés *Vascular Endothelial Growth Factor*) en la patogenia del EMD ha sido ampliamente estudiada y demostrada. Actúa de forma directa sobre las uniones estrechas o *tight junctions* de las células endoteliales. Esta activación, mediante la fosforilación de la ocludina, permite la apertura de las uniones intercelulares de los capilares aumentando así su permeabilidad.

Este hecho ha dado pie al desarrollo de fármacos administrados por vía intravítrea capaces de bloquear el VEGF que han demostrado ser eficaces tanto en la mejoría anatómica del EMD como en la recuperación de la función visual.

Actualmente existen dos únicos fármacos antiangiogénicos aprobados tanto por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) como por la *Food and Drug Administration* (FDA) para uso intraocular con indicación para el tratamiento del EMD, Ranibizumab y Aflibercept.

4.1.5.3.1. Ranibizumab (Lucentis®; Novartis, Basel, Switzerland and Genentech Inc., South San Francisco, CA)

Ranibizumab es un fragmento de anticuerpo monoclonal humanizado producido en células de *Escherichia coli* mediante tecnología de ADN recombinante. Se trata de un fragmento Fab que actúa contra el VEGF-A humano.

En general, los anticuerpos contienen dos dominios funcionales, la región Fab, que es el fragmento que se une al antígeno y por lo tanto el responsable de la acción terapéutica del fármaco; y la región Fc o fragmento cristalizante, que se une al receptor neonatal FcRn y permite alargar la vida media en suero disminuyendo su aclaramiento renal.

Ranibizumab, al no contener el fragmento Fc, presenta una vida media sistémica corta, de unas 2-4 horas tras la inyección intravítrea, por lo que, teóricamente, los efectos adversos sistémicos se minimizan.

Existen numerosos estudios que demuestran la eficacia y seguridad del uso de Ranibizumab para el tratamiento del EMD.

Estudio RESOLVE

El estudio RESOLVE [56] es un ensayo clínico de fase II, multicéntrico, aleatorizado y enmascarado a doble ciego a 12 meses de seguimiento en el que se incluyeron 151 pacientes con pérdida de AV secundaria a EMD.

Los pacientes fueron aleatorizados de forma 1:1:1 en grupo 1 (Ranibizumab 0,3mg), grupo 2 (Ranibizumab 0,5mg) o grupo 3 (inyección simulada). Todos los pacientes recibieron 3 inyecciones mensuales de Ranibizumab como dosis de carga, con posibilidad de retratamiento en los meses posteriores según evolución clínica.

Se observó una mejoría de la AV estadísticamente significativa en los grupos de Ranibizumab respecto al grupo de inyección simulada. Del mismo modo, se observó una reducción del grosor foveal significativamente mayor en los grupos de Ranibizumab que en el grupo de inyección simulada (**Figura 38**).

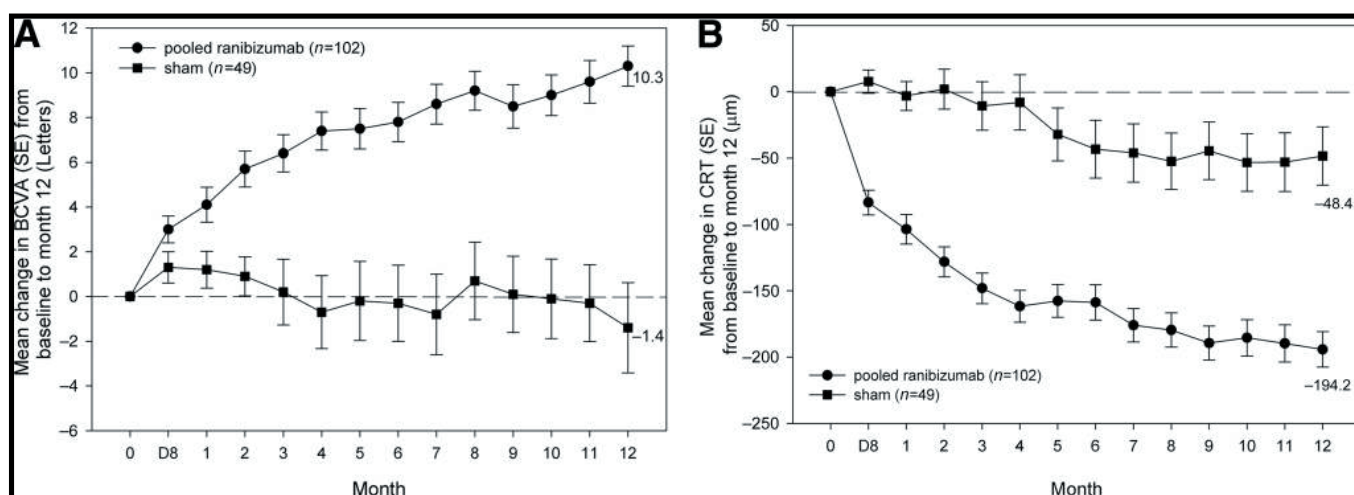


Figura 38. Cambio medio de AV (A) y CFT (B) a 12 meses de los grupos Ranibizumab respecto a inyección simulada.

BCVA, mejor agudeza visual corregida; CRT o CFT, grosor foveal

En cuanto a la seguridad, se registró un caso de fallecimiento por infarto agudo de miocardio en el grupo de Ranibizumab. Los casos de hipertensión y accidentes tromboembólicos fueron similares en ambos grupos. En el brazo de Ranibizumab se

registraron 2 casos de endoftalmitis, una oclusión de arteria retiniana y una hemorragia vítrea, y en el grupo de inyección simulada, un desprendimiento de retina.

El estudio concluye que Ranibizumab es un tratamiento seguro, eficaz y bien tolerado para el EMD.

Estudio RESTORE

En el estudio RESTORE [57] es un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, aleatorizado, enmascarado a doble ciego y controlado con fotocoagulación focal, de 12 meses de seguimiento, en el que se incluyeron 345 pacientes con pérdida de visión secundaria a EMD.

Los pacientes fueron aleatorizados de forma 1:1:1 en grupo 1 (inyección intravítrea de Ranibizumab (0,5mg) más terapia láser simulada), grupo 2 (inyección intravítrea de Ranibizumab (0,5mg) más terapia láser activa), y grupo 3 (terapia láser más inyecciones simuladas).

Los pacientes recibían 3 inyecciones (Ranibizumab o simulada, según el grupo) mensuales iniciales como dosis de carga y después retratamiento según pauta *pro re nata* (PRN, cuando resulte necesario). El láser (activo o simulado) se aplicó el día 1 y después retratamiento según pauta PRN.

A los 12 meses, se observó una mejoría de AV significativamente superior en los grupos con Ranibizumab, tanto en monoterapia como asociado a fotocoagulación focal, respecto al brazo con fotocoagulación focal como monoterapia. También una mayor reducción del CFT, estadísticamente significativa, en los grupos con Ranibizumab respecto al láser (**Figura 39**).

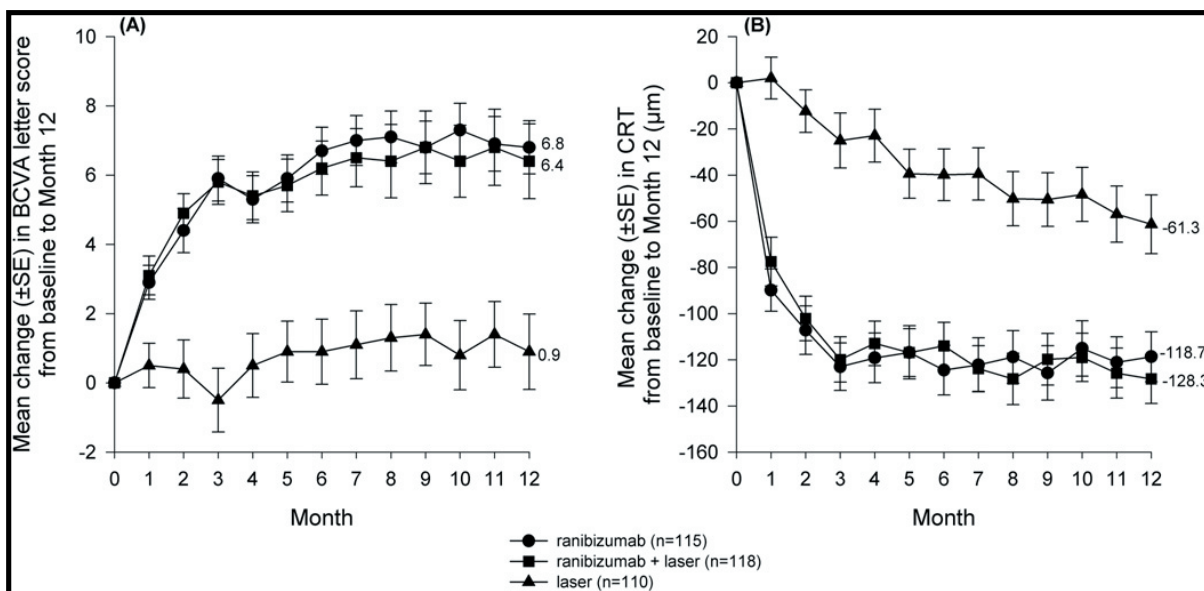


Figura 39. Cambio medio de AV (A) y CFT (B) a 12 meses de los 3 grupos

BCVA, mejor agudeza visual corregida; **CRT** o CFT, grosor foveal

En cuanto a los efectos adversos sistémicos, ocurrieron en un 20% de los pacientes del grupo Ranibizumab en monoterapia, en un 14,2% de los pacientes del grupo con tratamiento combinado, y en un 13.6% de los pacientes en el grupo de fotocoagulación focal como monoterapia.

Este estudio demostró que Ranibizumab en monoterapia o asociado a láser focal es eficaz e incluso superior a la fotocoagulación focal como tratamiento del EMD a 12 meses.

En la extensión del estudio RESTORE,[58] donde los 3 grupos de tratamiento, a partir de los 12 meses, podían recibir Ranibizumab y/o láser en función de la evolución y a criterio del investigador, se demostró que a pesar de que existe mejoría de AV independientemente del tratamiento previo, ésta es mayor en los pacientes que previamente habían sido tratados con Ranibizumab.

Estudio READ-2

El estudio READ-2 [59] se trata de un ensayo clínico de fase II, multicéntrico, aleatorizado y prospectivo, a 24 meses de seguimiento y que incluyó 126 pacientes con disminución de AV secundaria a EMD.

Los pacientes fueron aleatorizados de forma 1:1:1 en grupo 1 (inyección de 0,5mg de Ranibizumab al inicio y en los meses 1, 3 y 5), grupo 2 (láser focal o en rejilla al inicio y al tercer mes si fuera necesario), y grupo 3 (inyección de 0,5mg de Ranibizumab + láser focal o en rejilla 1 semana después al inicio y al tercer mes).

El primer análisis de los resultados a los 6 meses mostró una mejoría significativa del grupo Ranibizumab en monoterapia respecto al grupo de pacientes tratados con láser focal. El grupo de tratamiento combinado no mostró diferencias significativas respecto a los otros dos grupos.

A partir de los 6 meses hasta los 24, los pacientes del grupo 1 y 2 se controlaron cada 2 meses, y los del grupo 3, cada 3 meses. El retratamiento era posible si el CFT era igual o superior a 250 μ m, mediante Ranibizumab en el grupo 1, Ranibizumab o láser focal en el grupo 2, y Ranibizumab +/- láser focal en el grupo 3.

Terminaron el seguimiento a 24 meses 101 pacientes. En ese punto no se observaron diferencias significativas en cuanto a la AV entre los 3 grupos, pero sí se observó una mejoría significativa de la AV en los pacientes del grupo 2 (Láser focal en monoterapia los primeros 6 meses y posibilidad de retratamiento con láser o Ranibizumab a partir de los 6 meses) a los 24 meses respecto a los 6 (**Figura 40**).

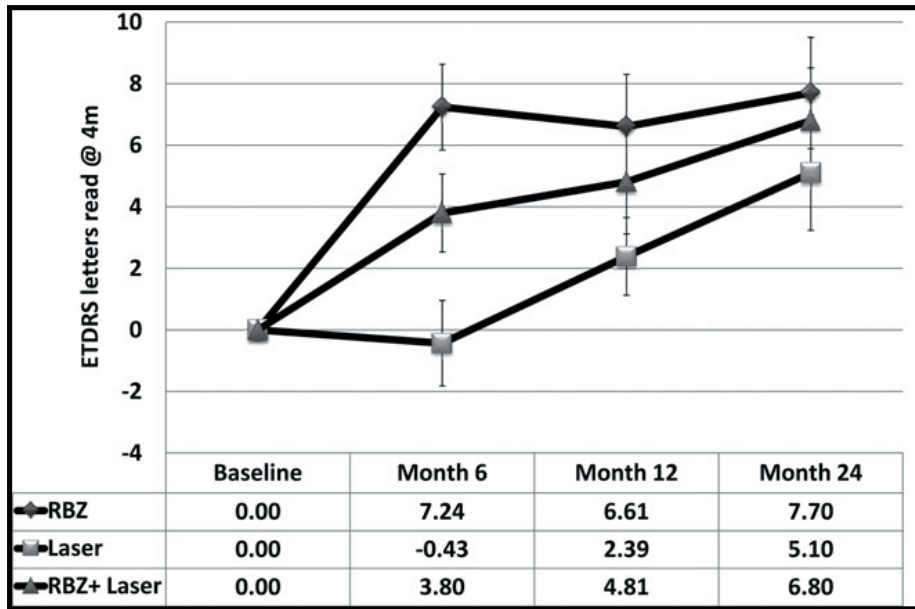


Figura 40. Gráfica que muestra el cambio medio de AV desde el momento inicial hasta los 24 meses en los 3 grupos de tratamiento.

En cuanto al grosor foveal, en los pacientes del grupo 1 se observó una reducción significativa los primeros 6 meses, con un incremento del CFT en los meses 12 y 24. Los pacientes de los grupos 2 y 3 experimentaron una reducción del grosor foveal gradual que fue significativamente mayor que la de los pacientes del grupo 1 a los meses 12 y 24 (Figura 41).

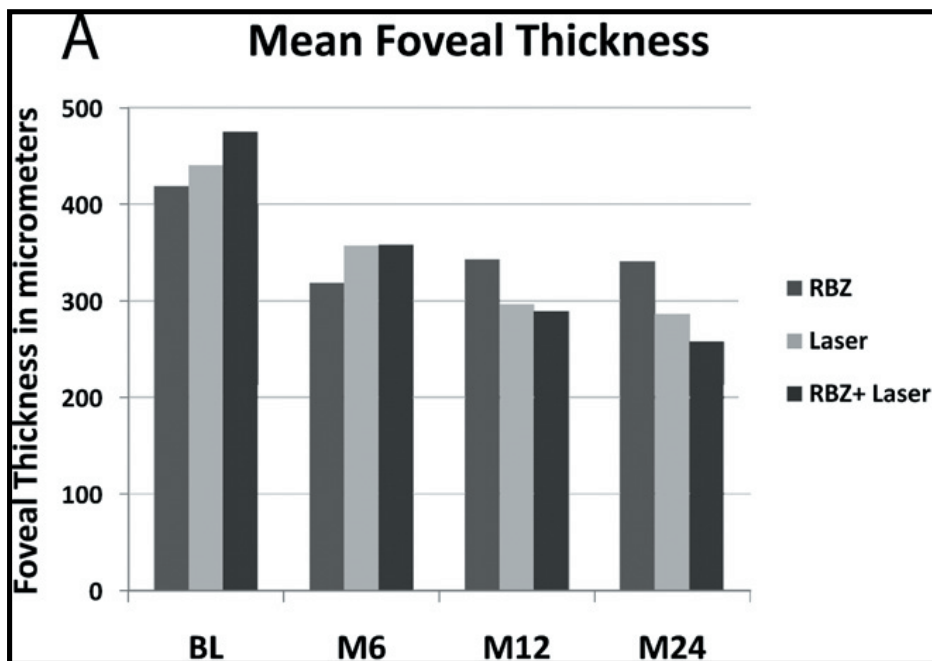


Figura 41. Gráfica que muestra el grosor foveal medio desde el momento inicial hasta los 24 meses en los 3 grupos de tratamiento.

El ensayo READ-2 concluyó que el tratamiento con Ranibizumab intravítreo es eficaz para el manejo del EMD, y que consigue mantener los niveles de AV durante al menos 24 meses, incluso en pacientes que han sido tratados con láser focal previamente.

Estudio DRCRnet

El estudio DRCRnet [60] es un ensayo clínico aleatorizado y multicéntrico de fase III que pretende evaluar la eficacia de la triamcinolona y el Ranibizumab intravítreos en comparación con la fotocoagulación focal, a 24 meses de seguimiento.

Incluye 854 ojos con pérdida de AV secundaria a EMD, aleatorizados en grupo 1 (inyección de 0,5mg de Ranibizumab + láser temprano (entre 3-10 días)), grupo 2 (inyección de 0,5mg de Ranibizumab + láser diferido (a partir de 24 semanas)), grupo 3 (inyección de 4mg de triamcinolona + láser temprano (entre 3-10 días)), y grupo 4 (inyección simulada + láser temprano (entre 3-10 días)).

Según el protocolo, los pacientes de los grupos 1 y 2 recibieron 4 inyecciones mensuales hasta la semana 12 y después retratamiento a criterio del investigador, los pacientes del grupo 3 podían recibir triamcinolona cada 16 semanas según evolución clínica, y el láser focal podía ser repetido cada 13 semanas.

A los 12 meses, se objetivó una mejoría de AV estadísticamente significativa en los pacientes que habían recibido Ranibizumab, pero no en los grupos 3 y 4. Completaron 24 meses de seguimiento un total de 642 ojos, con resultados en cuanto a la AV similares a los de los 12 meses **(Figura 42)**.

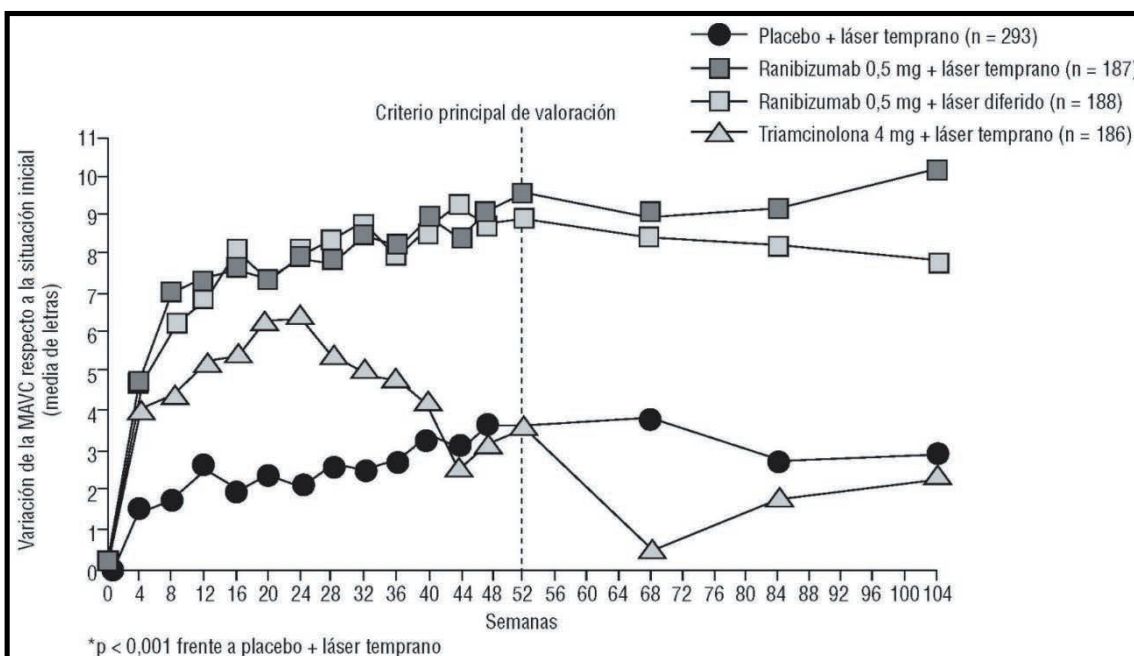


Figura 42. Gráfica que muestra el cambio medio de AV desde el momento inicial hasta el mes 24 de seguimiento en los 4 grupos de tratamiento.

En cuanto al grosor foveal, durante el primer año la reducción de este parámetro se corresponde con los resultados de AV en los grupos 1, 2 y 4. En el grupo que recibió triamcinolona + láser temprano fue similar a la de los grupos que recibieron Ranibizumab. Sin embargo, a partir del primer año hasta los 24 meses de seguimiento, el cambio en el CFT fue distinto según el grupo. Los pacientes que recibieron Ranibizumab mantuvieron un grosor estable durante el segundo año, los pacientes que recibieron tratamiento con láser focal experimentaron una reducción del CFT durante el segundo año a pesar de que la AV no mejoró, y en el grupo que recibió triamcinolona se observó un aumento del CFT durante el 2º año, que se correspondía con el discreto empeoramiento visual (**Figura 43**).

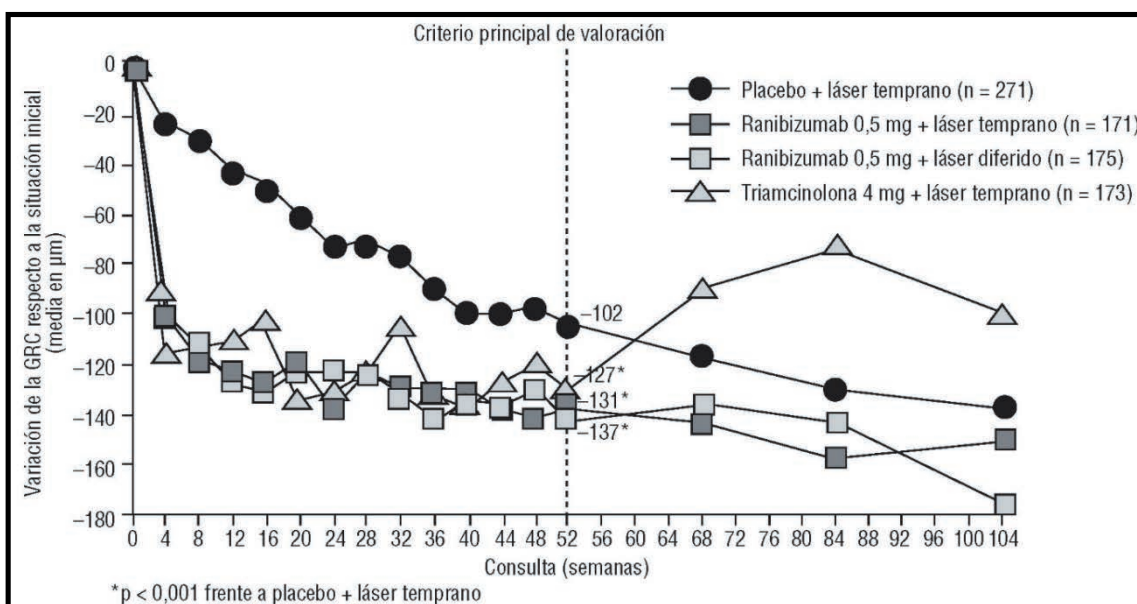


Figura 43. Gráfica que muestra el cambio medio de CFT desde el momento inicial hasta el mes 24 de seguimiento en los 4 grupos de tratamiento.

En cuanto a los efectos adversos, se registró un mayor porcentaje tanto de hipertensión ocular como de cataratas en el grupo de pacientes que había recibido triamcinolona respecto a los otros grupos.

El estudio concluye que el tratamiento del EMD con Ranibizumab asociado a láser focal es más eficaz que la fotocoagulación focal como monoterapia, y que a pesar de que los resultados anatómicos y funcionales son similares a los del tratamiento con triamcinolona asociada a láser focal, ésta última presenta una mayor tasa de complicaciones.

Estudios RISE y RIDE

Los estudios RISE y RIDE [61] son dos estudios paralelos de fase III, idénticos metodológicamente, enmascarados a doble ciego, aleatorizados y controlados con inyección simulada, con un seguimiento de 24 meses.

Se incluyeron 377 pacientes en el RIDE y 382 en el RISE, con pérdida de AV secundaria a EMD, y se aleatorizaron en grupo 1 (Ranibizumab 0.3mg), grupo 2 (Ranibizumab 0.5mg) y grupo 3 (inyección simulada). Las inyecciones se realizaron mensualmente,

4- INTRODUCCIÓN

con posibilidad de tratamiento con láser focal a partir del mes 3 según evolución clínica.

Se observó una rápida y significativa mejoría de la AV en los grupos que recibieron Ranibizumab respecto al grupo de inyección simulada, ya desde el séptimo día tras el tratamiento, y manteniendo esta mejoría en todos los controles hasta el mes 24 (**Figura 44A**).

En cuanto a los resultados anatómicos, la diferencia entre los grupos tratados con Ranibizumab y el grupo tratado con inyección simulada fue estadísticamente significativa en la reducción del CFT desde el 7º día y en todos los controles posteriores (**Figura 44B**).

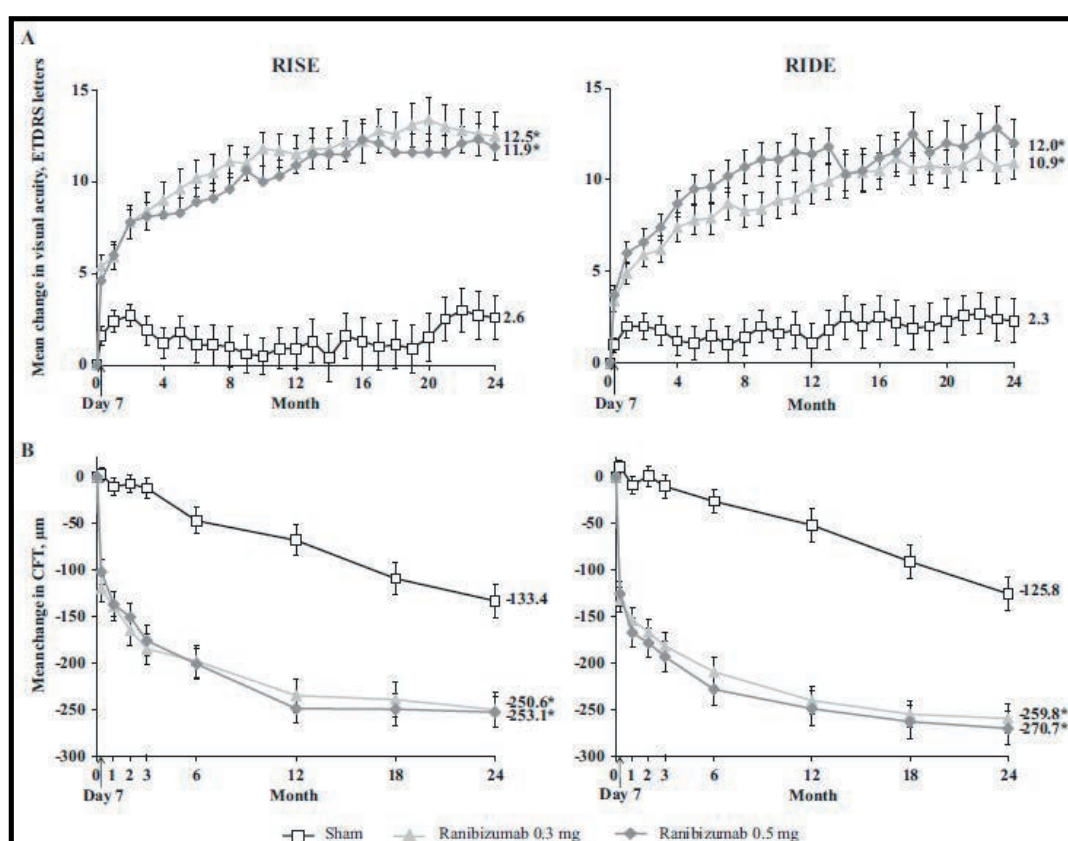


Figura 44. Gráfica que muestra el cambio medio de AV (A) y de CFT (B) desde el momento inicial hasta el mes 24 de seguimiento en los 3 grupos de tratamiento.

Se registraron un total de 7 casos de hemorragia vítrea en el grupo de inyección simulada y 2 en los grupos de Ranibizumab, 4 casos de endoftalmítis asociadas a la inyección, 3 casos de catarata yatrogénica y 1 casos de desprendimiento de retina. En

cuanto a los efectos adversos sistémicos, los más frecuentes fueron patologías asociadas a la DM y con proporciones similares en todos los grupos.

El estudio concluye que Ranibizumab consigue mejorar la visión de forma rápida y mantenida en pacientes con EMD, con baja tasa de complicaciones.

4.1.5.3.2. Aflibercept (Eylea®; Bayer, Regeneron, NY, USA)

Aflibercept es una proteína de fusión recombinante soluble que se une a todas las isoformas del VEGF-A, al VEGF-B y al factor de crecimiento placentario. Además del fragmento Fab, también consta de la porción Fc de la inmunoglobulina G1 Humana, lo que le confiere una mayor vida en suero que otras moléculas.

Numerosos estudios, entre ellos los siguientes, han demostrado la eficacia y seguridad de Aflibercept para el tratamiento del EMD.

Estudio DA VINCI

El estudio DA VINCI [62] es un ensayo clínico de fase II, multicéntrico, aleatorizado y enmascarado a doble ciego, a 12 meses de seguimiento en el que se incluyeron 221 pacientes con disminución de AV secundaria a EMD.

Los pacientes se aleatorizaron en 5 grupos de tratamiento: grupo 1 (Aflibercept 0.5mg mensual), grupo 2 (Aflibercept 2mg mensual), grupo 3 (3 inyecciones mensuales de Aflibercept 2mg y después cada 8 semanas), grupo 4 (3 inyecciones mensuales de Aflibercept 2mg y después retratamiento según pauta PRN), grupo 5 (Fotocoagulación focal).

Se observó una mejoría estadísticamente significativa en la AV de los grupos que habían recibido Aflibercept respecto a los pacientes que habían sido tratados con FCG focal. Del mismo modo, los pacientes de los grupos que se trataron con Aflibercept alcanzaron una reducción del CFT significativamente mayor que el grupo de láser focal.

4- INTRODUCCIÓN

Así, concluye que el tratamiento con Aflibercept es más eficaz que la FCG focal en el tratamiento del EMD.

Estudio VIVID-DME y VISTA-DME

Los estudios VIVID y VISTA [63, 64] son dos ensayos clínicos de fase II, metodológicamente similares, aleatorizados, enmascarados a doble ciego, con seguimiento de 3 años, que incluyeron 872 pacientes con EMD central.

Los pacientes se aleatorizaron en grupo 1 (Aflibercept intravítreo 2mg cada 4 semanas), grupo 2 (Aflibercept intravítreo 2mg cada 8 semanas tras 5 dosis mensuales) y grupo 3 (fotocoagulación focal).

Los resultados obtenidos demostraron una superioridad significativa tanto en parámetros de AV como de CFT del tratamiento con Aflibercept respecto al láser focal. Los dos grupos que habían sido tratados con Aflibercept no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

Protocolo T

El protocolo T [65, 66] es un ensayo clínico de fase III que compara la eficacia y seguridad de Aflibercept (2 mg), Bevacizumab (1,25 mg) y Ranibizumab (0,3 mg) en pacientes con EMD central.

Se incluyeron 660 pacientes que se aleatorizaron en los grupos mencionados, se visitaban cada 4 semanas y el retratamiento seguía un protocolo específico, con posibilidad de tratamiento con fotocoagulación focal a los 6 meses si persistía el EMD.

Los resultados mostraron mayor mejoría visual significativa en el grupo de Aflibercept respecto a los otros grupos al año de seguimiento, exclusivamente en el subgrupo de pacientes con peor agudeza visual basal ($\leq 20/50$). A los 2 años, sin embargo, no había diferencias significativas entre el grupo que había recibido Aflibercept y el que recibió Ranibizumab. Del mismo modo, no existieron diferencias significativas entre estos dos

grupos en la reducción del CFT a los dos años de seguimiento, pero sí cuando se comparaban con bevacizumab.

4.1.5.4. Corticoides intravítreos

La introducción del tratamiento con corticoides intravítreos en el EMD se basa en el papel de la inflamación en la fisiopatología del EMD. Con ellos se consigue la estabilización de la vascularización retiniana gracias a su efecto antiangiogénico, reducen la leucostasis y la expresión de ICAM-1 en el endotelio vascular retiniano y regulan el flujo en los canales acuaporina-4 y de potasio.

Los corticoides utilizados como inyección intravítrea en el tratamiento del EMD son: acetónido de triamcinolona (AT), dexametasona (DXM) y acetónido de fluocinolona.

4.1.5.4.1. Acetónido de triamcinolona

A pesar de que históricamente el AT ha sido ampliamente utilizado como tratamiento del EMD, actualmente se encuentra en desuso. Su uso intraocular sólo se emplea fuera de indicación y existen otros tratamientos corticoideos que están aprobados para uso por esta vía.

Su eficacia y seguridad ha sido evaluada en numerosos ensayos.[67, 68] A pesar de su potencial para la resolución del EMD, en muchos ensayos no se encuentran diferencias respecto al tratamiento con láser focal en cuanto a la mejoría de AV y se halla una alta tasa de efectos adversos que incluyen el desarrollo de catarata con necesidad de cirugía y la elevación de la presión intraocular.[69, 70]

4.1.5.4.2. Dexametasona (Ozurdex®, Allergan, Irvine, CA, USA)

El tratamiento con Ozurdex® se trata de la administración por vía intravítrea de un implante de 0.7mg de DXM de liberación retardada y biodegradable que se reabsorbe en un periodo de entre 4 y 6 meses.

4- INTRODUCCIÓN

Son varios los estudios que demuestran su eficacia. Los más relevantes se resumen a continuación.

Estudio MEAD

El estudio MEAD [71] es un ensayo clínico de fase III multicéntrico, aleatorizado y enmascarado a doble ciego, con un seguimiento de 3 años, en el que se incluyeron 1048 pacientes con EMD.

Los pacientes se fueron aleatorizados de forma 1:1:1 en grupo 1 (implante de DXM 0.7mg), grupo 2 (implante de DXM 0.35mg) y grupo 3 (inyección simulada). El retratamiento era posible tras 6 meses o más del último tratamiento.

Los resultados a 3 años de seguimiento mostraron mejoría visual significativa en los dos grupos que habían recibido DXM respecto a inyección simulada. Del mismo modo, los grupos que recibieron DXM obtuvieron mayor reducción del CFT comparados con el grupo de inyección simulada.

El estudio concluye que la inyección de implante de DXM para el tratamiento del EMD es eficaz, con una tasa de complicaciones asociadas menor que en estudios con otros tipos de fármacos corticoideos.

Estudio PLACID

El estudio PLACID [72] es un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y enmascarado a doble ciego, con seguimiento de 12 meses, en el que se incluyeron 253 pacientes con EMD, y que compara el tratamiento combinado de Ozurdex® más láser focal al mes de la inyección y la FCG focal como monoterapia.

Los pacientes se aleatorizaron en los dos grupos mencionados siguiendo una relación 1:1. Los pacientes podían recibir hasta 3 sesiones más de FCG focal y una inyección adicional de DXM.

A los 12 meses, el grupo que había recibido tratamiento combinado alcanzó una mejoría de AV significativamente mayor que el grupo tratado con FCG focal aislada. A pesar de que el grupo tratado con DXM asociada a láser focal experimentó una mayor tasa de hipertensión intraocular, ninguno de los pacientes requirió tratamiento quirúrgico para el control de la PIO.

4.1.5.4.3. Acetato de Fluocinolona (Iluvien®, Alimera Science Inc., Georgia, USA)

Del mismo modo que Ozurdex®, el acetato de fluocinolona se aplica mediante implantes intravítreos preparados a través de la pars plana.

Los estudios demuestran la eficacia y seguridad de este fármaco para el tratamiento del EMD,[73, 74] con resultados de mejoría visual significativa y mantenida a largo plazo, a pesar de una alta tasa de desarrollo de cataratas.

Se considera un tratamiento prometedor del EMD refractario a otros tratamientos.

4.1.5.5. Tratamiento quirúrgico

El papel de la vitrectomía quirúrgica en pacientes con EMD que presenta un componente traccional está ampliamente estudiado y resulta ser el tratamiento de elección en estos casos. Sin embargo, en casos de EMD sin componente traccional, la indicación de cirugía es más controvertida, y se puede reservar para aquellos casos de EMD refractario y persistente que no ha respondido a otras terapias.

El beneficio que puede aportar la vitrectomía en casos de EMD sin tracción vitreomacular parece venir de la eliminación del reservorio de VEGF en la hialoides posterior. Además, se ha visto que en ojos vitrectomizados la oxigenación retiniana es mayor debido a un mejor transporte de moléculas, incluido el oxígeno, cuando el vítreo es sustituido por un fluido menos denso.[17]

4.2. Tomografía de Coherencia Óptica

La Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) es una prueba de imagen no invasiva que utiliza la luz para tomar fotografías de cortes tomográficos micrométricos de tejidos biológicos.[75,76] Su uso en oftalmología ha supuesto un importante avance en el estudio de la retina y del nervio óptico, ya que se trata de una prueba no invasiva que no necesita transductor ya que la luz incide directamente sobre el tejido a estudiar. Por otro lado, sí que es necesaria la transparencia de los medios ópticos para obtener una señal detectable.

Con la aparición de la OCT de dominio espectral (SD-OCT) en 2006, el tiempo de adquisición de las imágenes se redujo sustancialmente, siendo capaz de analizar todas las capas de la retina en pocos segundos.

4.2.1. Bases físicas

La OCT se basa en la interferometría de baja coherencia, un método que puede ser empleado para medir distancias con alta precisión, midiendo la luz reflejada desde los tejidos. Este método se fundamenta en un principio análogo a la ecografía ultrasónica, pero en lugar de utilizar ondas acústicas, emplea un haz de luz, lo que permite obtener una resolución de las imágenes superior a la de las ecografías.[77]

Para obtener las imágenes, se hace incidir un haz de luz al sobre el tejido a estudiar, y su estructura interna se analiza midiendo el retraso en el eco de la luz al ser reflejado de las microestructuras. Así se obtiene una imagen topográfica bidimensional, realizando medidas axiales sucesivas en diferentes posiciones transversas.

4.2.1.1. Interferencia Óptica

Una luz está compuesta por un campo eléctrico y magnético que oscila o varía periódicamente en tiempo y espacio. La velocidad de propagación de la luz varía en función del medio en que se encuentra. Al combinar dos rayos de luz se observa el fenómeno de la interferencia óptica, que consiste en la adición de los campos

eléctricos y magnéticos de ambos rayos. Esta adición puede ser constructiva (cuando las fases de ambos rayos coinciden, dando lugar a un haz más intenso) o destructiva (cuando los rayos se adicionan fuera de fase, dando lugar a un haz menos intenso).

El interferómetro óptico suma dos ondas electromagnéticas en dos rayos de luz. Esta luz se dirige a un espejo parcialmente reflejante que la divide en dos rayos: el de referencia y el rayo señal. El rayo de referencia se refleja desde el espejo, mientras que el rayo señal se refleja desde el tejido estudiado. Los rayos se recombinan y el resultante llega al detector, que medirá su potencia. Si se varía la posición del espejo de referencia, podremos medir los ecos de luz que viene de las diferentes estructuras oculares que queramos estudiar.

4.2.1.2. Interferometría de Baja Coherencia

Para medir y localizar de forma precisa una estructura dentro de un tejido la OCT utiliza una fuente de luz de baja coherencia.

La longitud sobre la cual se puede observar una interferencia viene determinada por la longitud de coherencia de la luz, que a su vez determina la resolución en que un rayo óptico o una distancia puede ser medida.

La fuente de luz utilizada en la OCT es un láser diodo que emite un haz de luz de banda ancha en el espectro infrarrojo (820-830nm), con un rango de resolución final de 5 micras axiales y 15 micras transversales.

4.2.1.3. Adquisición de las imágenes

Como ya se ha comentado previamente, la obtención de las imágenes mediante OCT se basa en un fundamento análogo al de la ultrasonografía, con la diferencia que la OCT utiliza luz en lugar de señales acústicas, y esto permite una mayor resolución de la imagen final ya que la velocidad de la luz es mayor a la del sonido y a que la OCT no necesita transductor para la obtención de las imágenes, sino que la luz incide de forma

directa sobre el tejido a estudiar (principalmente la retina). Para que esto sea posible, es necesaria la transparencia de los medios ópticos que atraviesa el haz de luz desde la córnea hasta la retina, cualquier opacidad en el medio limitaría la adquisición de la imagen como por ejemplo opacidades corneales, catarata u opacidades vítreas (hemorragia o turbidez).

Las imágenes finales obtenidas son el resultado de múltiples medidas axiales (alrededor de 100) en diferentes puntos de un eje transversal. La resolución de la imagen obtenida varía en función del instrumento de medida (el tipo de aparato de OCT) y de la anchura del haz de luz que incide sobre la retina.

Cada medida longitudinal muestra el comportamiento de una porción del tejido retiniano al hacer incidir un haz de luz sobre él, y se expresa en función de la reflectividad que emite, de modo que una alta reflectividad implicará que hay un bloqueo parcial o total al paso de luz (como ocurre en presencia de sangre, exudados o fibrosis), mientras que una baja reflectividad implicará la ausencia de resistencia al paso de luz (como ocurre en presencia de edema o quistes).

Las imágenes vienen expresadas en una falsa escala de color, donde la alta reflectividad se corresponde con el espectro blanco-rojo y la baja reflectividad con el espectro azul-negro.

4.2.2. Aplicación clínica

Hay que tener en cuenta que existen tres categorías principales en la instrumentación de OCT: la OCT de dominio tiempo (TD-OCT), la de dominio espectral (SD-OCT) y la de sistema swept-source (SS-OCT). Las tres tecnologías de adquisición de imágenes utilizan los mismos principios básicos de funcionamiento, pero las imágenes obtenidas mediante SD-OCT y SS-OCT son de una resolución mayor que las obtenidas con TD-OCT, debido a la diferente segmentación que realiza cada uno a nivel de la retina externa (**Figura 45**).

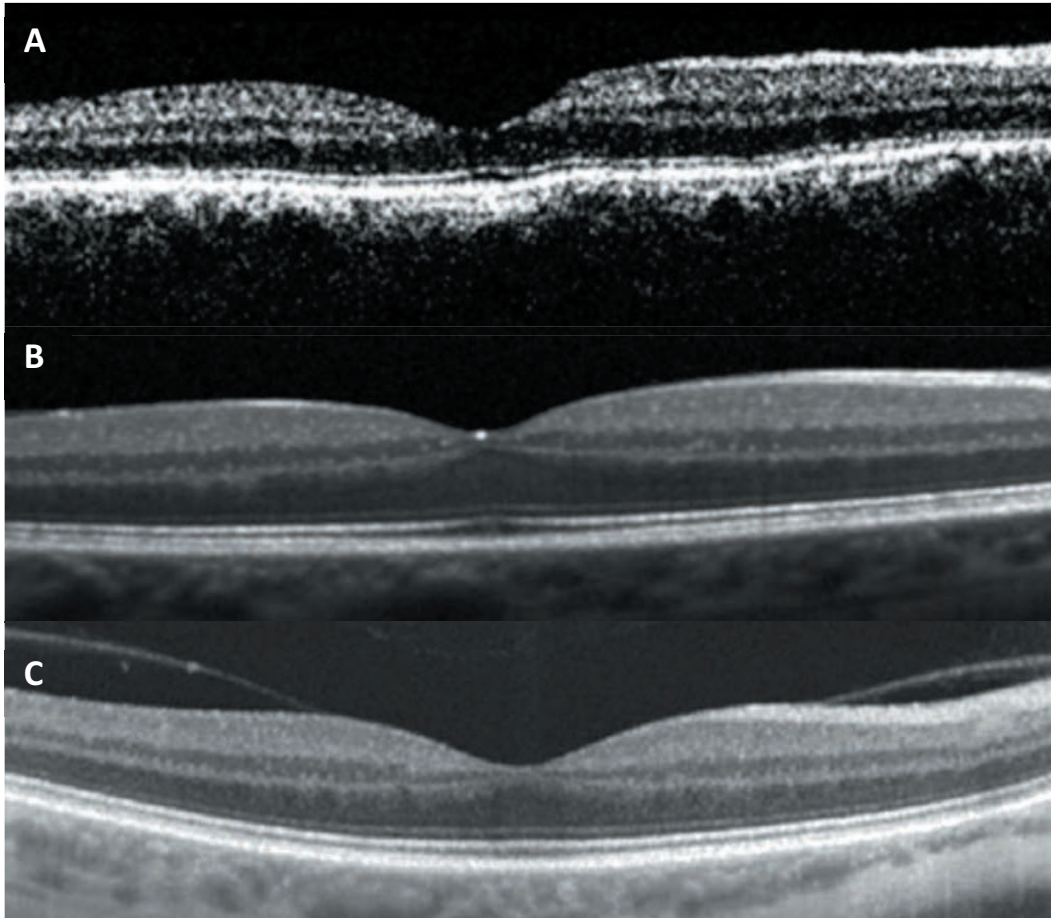


Figura 45. Corte axial macular de tomografía coherencia óptica (OCT) macular con tecnologías de dominio tiempo **(A)**, dominio espectral **(B)** y swept-source **(C)** en ojos normales.

Imágenes de **(A)** Giani A, et al. *Retinal Physician*. June 2009 **(B)** Sloan KR, et al. *Poster 4097*, ARVO 2012 **(C)** Quresh MA. *Egyptian Retina Journal*. 2014;2(1):19-25

La OCT ha hecho posible el estudio microscópico de la retina in vivo no invasivo, y ha supuesto un importante avance para el diagnóstico y evolución de enfermedades retinianas, permitiendo un análisis tanto cualitativo como cuantitativo de las estructuras de la retina.

Para la obtención de la imagen tomográfica, el paciente se acomoda sentado delante del aparato de OCT colocando la barbilla sobre una mentonera y la frente apoyada. El instrumento de OCT está integrado en una lámpara de hendidura y dispone de una lente de +78 dioptrías para la visualización del fondo de ojo. El paciente debe mirar a un punto de fijación interno o externo mientras una cámara de vídeo de infrarrojos

muestra la posición del *scan* del OCT en la retina y un monitor de ordenador muestra la imagen correspondiente de OCT en tiempo real.

La OCT ofrece imágenes de cortes transversales de la retina en un campo de visión de 30º centrales. Para la obtención de imágenes de diferentes puntos de la retina se puede mover manualmente la posición del *scan* o bien desplazar el punto de fijación.

Una vez obtenida la imagen se pueden hacer mediciones de las diferentes estructuras utilizando unos cursores controlados por el software del ordenador que son colocados manualmente en los dos puntos que separan la distancia que deseamos medir.

4.2.2.1. Correlación anatómica de las imágenes de OCT de retina

Para una buena interpretación de la imagen obtenida mediante la OCT, es necesario identificar las capas y las estructuras del parénquima retiniano (**Figura 46**).

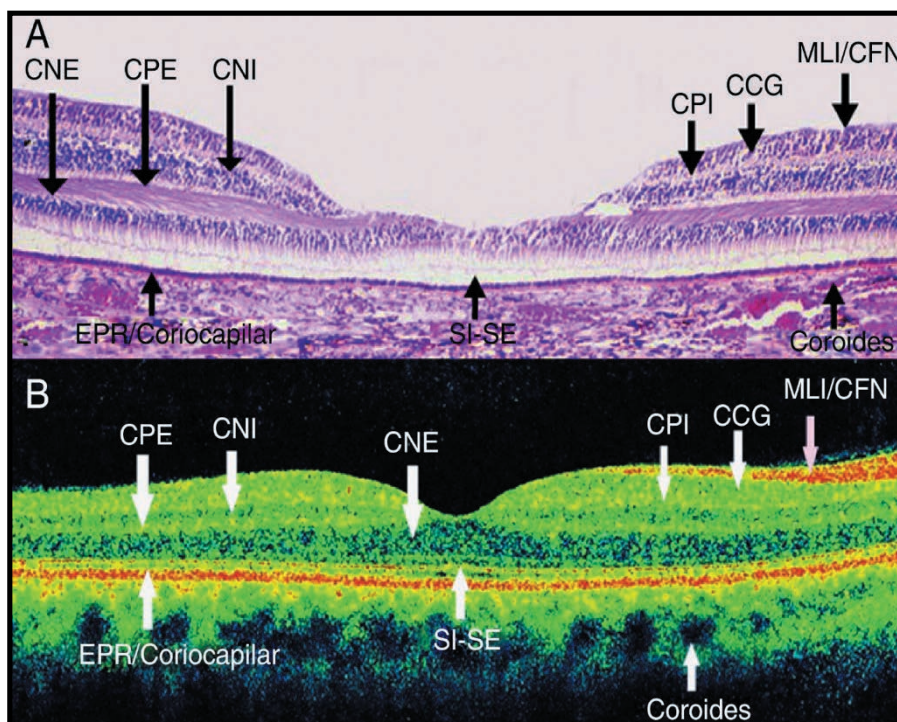


Figura 46. Correlación anatómica entre corte histológico (A) y corte axial con SD-OCT (B) del área macular en ojos normales.

CCG: capa de células ganglionares; **CNE:** capa nuclear externa; **CNI:** capa nuclear interna; **CPE:** capa plexiforme externa; **CPI:** capa plexiforme interna; **EPR:** epitelio pigmentario de la retina; **MLI/CFN:** membrana limitante interna/capa de fibras nerviosas; **SI-SE:** segmentos externos/segmentos internos de los fotorreceptores

Imagen de Arevalo JF et. al *Clin Ophthalmol.* 2013;7:2165-2179

Los aparatos de SD-OCT disponibles actualmente diferencian, a nivel macular, 3 bandas hiperreflectivas separadas por bandas de reflectividad media, y cada una de ellas se correspondería con las diferentes capas histológicas de la retina (**Figura 47**).

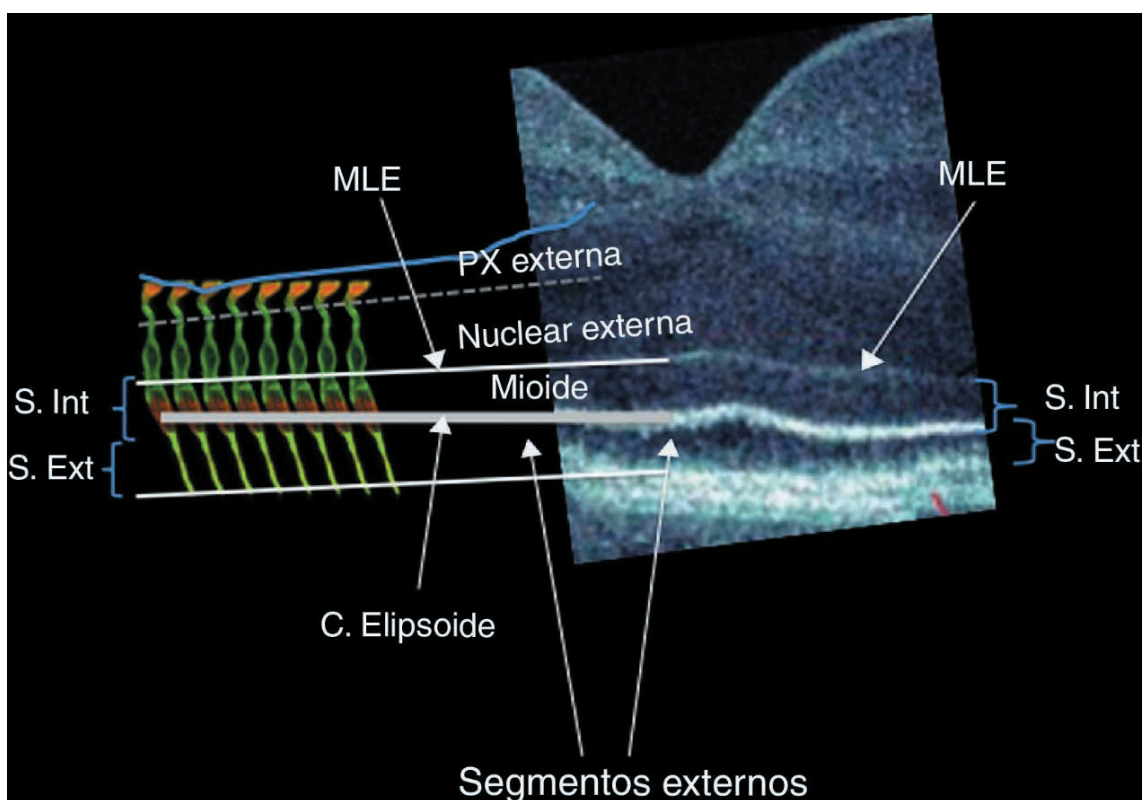


Figura 47. Magnificación del área macular foveal y la caracterización esquemática en escala de las bandas y líneas estructurales

Imagen de Lasave AF. *Arch Soc Esp.* 2016;91:3-9

MLE: membrana limitante externa; **PX externa:** plexiforme externa; **S. Int/S. Ext:** Segmentos internos / Segmentos externos de los fotorreceptores.

La línea hiperreflectiva más interna ha sido atribuida a la membrana limitante externa (MLE), línea de confluencia de los complejos de unión entre las células de Müller y los fotorreceptores. De las cuatro bandas hiperreflectivas es la más delgada y menos marcada.

A continuación, se encuentra una banda hiporreflectiva que, según los estudios más recientes, se cree que podría corresponder a la zona mioide de los segmentos internos de los fotorreceptores por la baja densidad de mitocondrias que presentan en esta zona.[78,79]

La siguiente capa se trata de una banda hiperreflectiva que las últimas teorías dicen que parece haber cierta correlación anatómica con el componente elipsoidal de los fotorreceptores. Al parecer, la alta densidad de mitocondrias en esta región podría generar una intensa absorción tisular por el reflejo del haz de luz y dar lugar a una banda de alta reflectividad.[79, 80]

Inmediatamente por debajo de la capa hiperreflectiva elipsoidal se aprecia una línea hiporreflectiva que se corresponde con los segmentos externos de los fotorreceptores.

La capa hiperreflectiva más externa se corresponde con el complejo EPR/ Membrana de Bruch. En ocasiones, con dispositivos de alta definición, se puede apreciar que en realidad se trata de dos bandas íntimamente relacionadas.[81]

4.3. Desprendimiento de vítreo posterior

El humor vítreo (**Figura 48**) es una estructura gelatinosa transparente localizada en el interior del globo ocular que ocupa la cavidad delimitada por el cristalino en su límite anterior y rodeada por la retina, a la cual se encuentra adherido, especialmente a la base del vítreo, al borde de la papila óptica, a la región perimacular y a lo largo de los vasos retinianos.



Figura 48. Aspecto del humor vítreo de una niña de 9 meses de edad

Imagen de Sebag J. *The Vitreous – Structure, Function, and Pathobiology*. Springer-Verlag: New York, 1989.

Se compone por un 98% de agua y una baja concentración de macromoléculas y solutos de bajo peso molecular. Las macromoléculas más importantes son el colágeno (tipo II, V/XI y XI) y el ácido hialurónico. Las fibrillas de colágeno se disponen de manera que forman una malla entre la que se intercalan las moléculas de ácido hialurónico formando una especie de red, manteniendo así el estado de gel, la viscosidad y la elasticidad que lo caracteriza.

4.3.1. Anatomía del humor vítreo

En el vítreo se pueden identificar las siguientes regiones anatómicas (**Figura 49**) [82]:

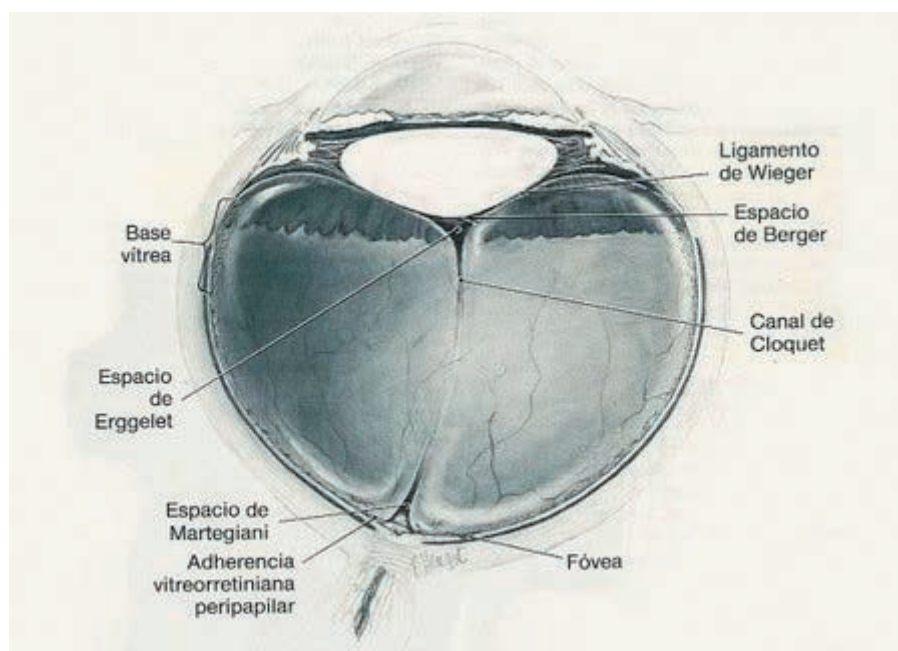


Figura 49. Anatomía del humor vítreo

- **Vítreo central:** Es la región que ocupa el mayor volumen. Se caracteriza por una baja densidad de fibras de colágeno insertadas en la base del vítreo que siguen un trayecto anteroposterior hasta insertarse en el vítreo cortical. En esta región se encuentra el canal de Cloquet, remanente de la arteria hialoidea que sigue un trayecto sinuoso desde un punto ligeramente nasal al polo posterior del cristalino hasta el borde papilar.

- **Base del vítreo:** Corresponde a la zona circunferencial donde el humor vítreo se adhiere al epitelio de la pars plana y a la retina periférica.
- **Vítreo basal:** Es el vítreo asentado sobre la base del vítreo. Las fibras de colágeno que lo componen están fuertemente adheridas a la retina y al epitelio de la pars plana.
- **Vítreo cortical:** Es la región del vítreo que envuelve el vítreo central. En su parte anterior cubre la superficie posterior del cristalino extendiéndose desde la pars plana, y toma contacto con el humor acuoso a nivel de la zónula. En su parte posterior se encuentra adherido a la retina constituyendo la interfase vitreorretiniana, es más delgado en el área macular e inexistente a nivel de la papila. Sus fibras de colágeno están orientadas paralelas a la retina, y está delimitado por la hialoides posterior (HP).
- **Hialoides:** Se trata de una fina membrana que rodea y envuelve el humor vítreo, separándolo de las estructuras adyacentes. Anatómicamente se divide en *hialoides anterior*, que separa el humor vítreo del cristalino, y la *hialoides posterior*, que se interpone entre el humor vítreo y la retina.

4.3.2. Interfase vitreorretiniana

La interfase vitreorretiniana es una zona virtual donde la membrana limitante interna de la retina y la hialoides posterior se encuentran adheridas. Esta unión se mantiene gracias a las macromoléculas fibronectina, laminina y los proteoglicanos condroitin y heparan sulfato (**Figura 50**).[83]

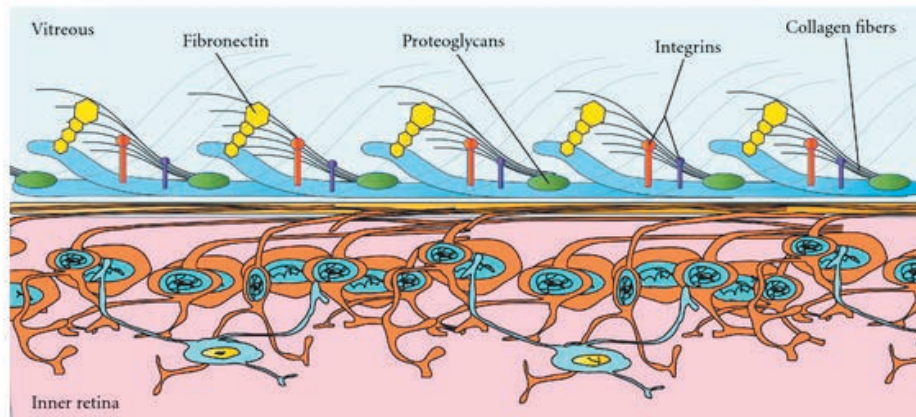


Figura 50. Ilustración de la interfase vitreoretiniana y sus anclajes.

Imagen de Barak Y, Ihnen MA, Schaal S.
<http://dx.doi.org/10.1155/2012/876472>

4.3.3. Función del humor vítreo

Aunque el metabolismo del vítreo continúa siendo en gran parte desconocido, se le han atribuido varias funciones:

- Contribuye en el metabolismo del cristalino
- Mantiene la transparencia de la cavidad vítrea
- Parece ser que tiene un papel en el proceso de formación y crecimiento del globo ocular
- Protege ante traumatismos
- Regula la distribución del oxígeno en el interior del ojo

4.3.4. Cambios asociados a la edad

El vítreo sufre cambios en su morfología que forman parte de su proceso de envejecimiento. Por una parte, aparece la sínquisis o licuefacción vítrea, que consiste en un aumento de las áreas de fluido y se manifiesta por la aparición de cavidades ópticamente vacías. Por otro lado, aparece la sinéresis, que consiste en la contracción

del gel separándose así sus componentes líquidos y sólidos y dando lugar a un aumento de las estructuras ópticamente densas.

Además de la estructura de la matriz y el vítreo basal, la unión en la interfase vitreoretiniana también se ve afectada por este proceso de remodelación y se debilita, pudiendo desencadenarse un desprendimiento del vítreo posterior (DVP).

4.3.5. Desprendimiento de vítreo posterior

Como hemos comentado, la sínquisis y la sinéresis vítrea actúan como desencadenantes del DVP, que es la separación entre el córtex vítreo y la membrana limitante interna de la retina.

La aparición de un DVP está estrechamente relacionada con la edad [84-87] y con el grado de licuefacción vítrea. En un estudio de 61 ojos post mortem se encontró un 10% de licuefacción en ausencia de DVP, un 23% en DVP parcial y un 43% en DVP total.[84]

Un mayor grado de licuefacción vítrea también se ha observado en casos de alteraciones del metabolismo del colágeno, traumatismos, inflamación intraocular y alta miopía.

4.3.5.1. Clasificación del desprendimiento de vítreo

Clasificación del DVP según exploración biomicroscópica

Una manera de clasificar el estado del DVP es mediante observación biomicroscópica en la lámpara de hendidura.

Esta clasificación contempla 2 situaciones: presencia o ausencia de DVP. A su vez, el DVP se clasifica en central (C-DVP) o periférico (P-DVP). El C-DVP puede presentar colapso o no, y el P-DVP puede presentar contracción de la hialoides posterior (HP) o

no. Y por último, la presencia de un P-DVP sin contracción de la HP puede presentar una adherencia de la hialoides posterior al área macular.[88]

En la **Figura 51** se muestra la clasificación del DVP según la exploración biomicroscópica de forma esquemática:

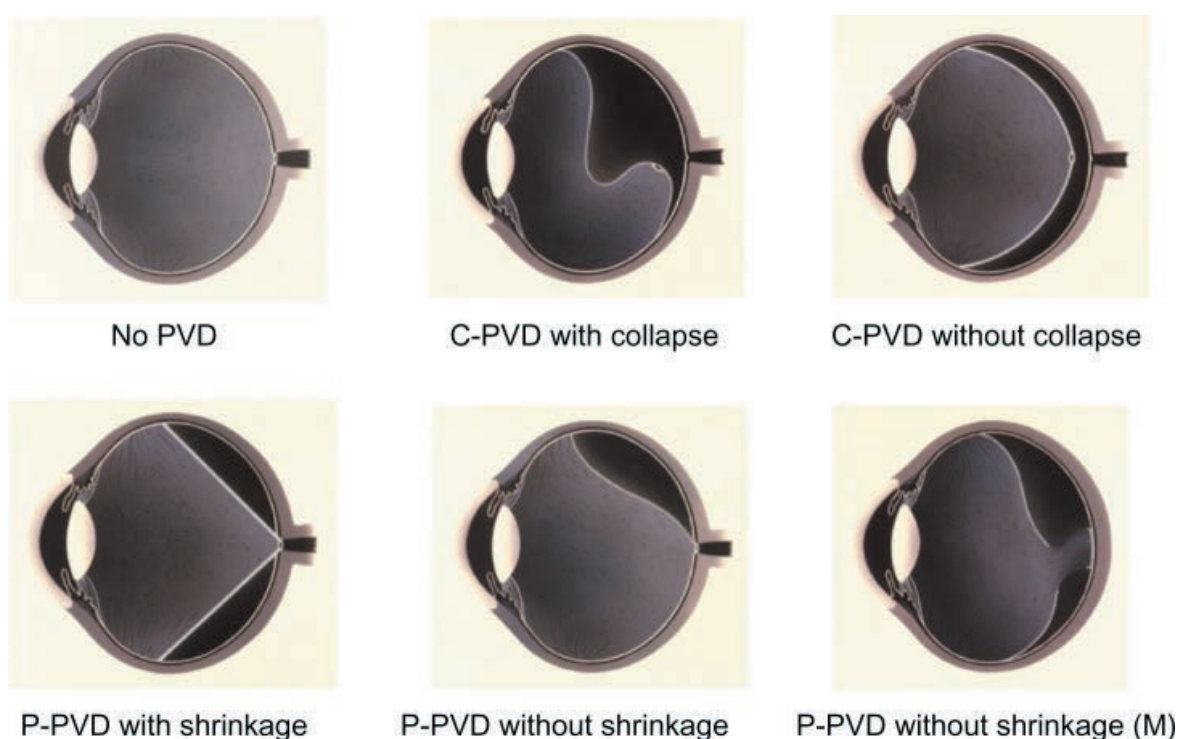


Figura 51. Esquema de la clasificación del DVP según la exploración en lámpara de hendidura.

Imagen de Kakehashi A et al. Clin Ophthalmol. 2014;8:1-10

En algunos casos se puede observar en el fondo de ojo el anillo de Weiss (**Figura 52**), un cuerpo flotante en forma de anillo, de localización anterior a la papila, que es patognomónico de un DVP completo.

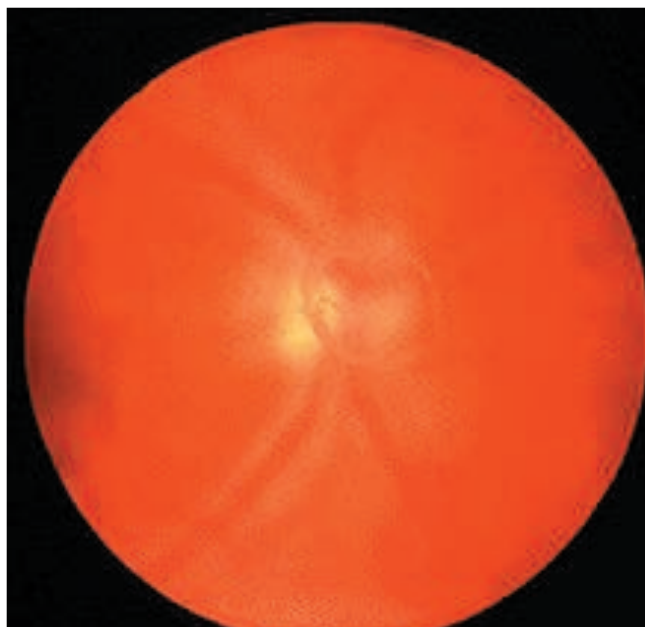


Figura 52. Anillo de Weiss

Clasificación del DVP según OCT

Hasta la aparición de la OCT de dominio espectral (SD-OCT), la biomicroscopía se había demostrado superior a la OCT de dominio tiempo en la detección del DVP.[89] Además, la detección de un DVP por biomicroscopía y su clasificación es una técnica muy subjetiva en la que influye de una manera notable la experiencia del observador.

Sin embargo, con la SD-OCT se puede llegar a observar una línea hiperreflectiva superficial correspondiente a la HP, incluso en casos en que ésta es imperceptible mediante biomicroscopía.

Se ha establecido una clasificación según la imagen observada por OCT,[90] que consiste en 5 estadios:

- **Estadio 0:** O ausencia de DVP. En la imagen tomográfica no se aprecia la línea hiperreflectiva correspondiente a la HP, y en la exploración funduscópica tampoco se visualiza anillo de Weiss (**Figura 53**).

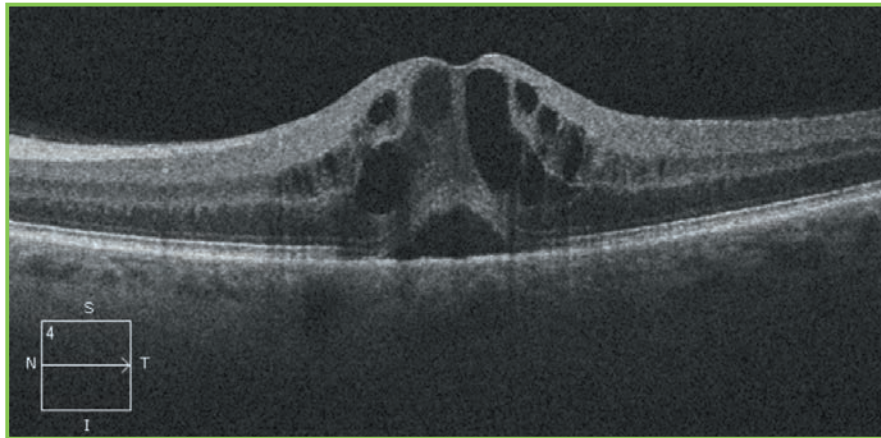


Figura 53. Imagen de SD-OCT de EMD con DVP 0. No se visualiza la línea correspondiente a la HP.

EMD: Edema macular diabético; **DVP:** Desprendimiento de vítreo posterior; **HP:** Hialoides posterior

- **Estadio 1:** En la imagen de SD-OCT se visualiza la línea correspondiente a la HP, y ésta tiene contacto con la mácula en un área mayor o igual a 1500micras (**Figura 54**).

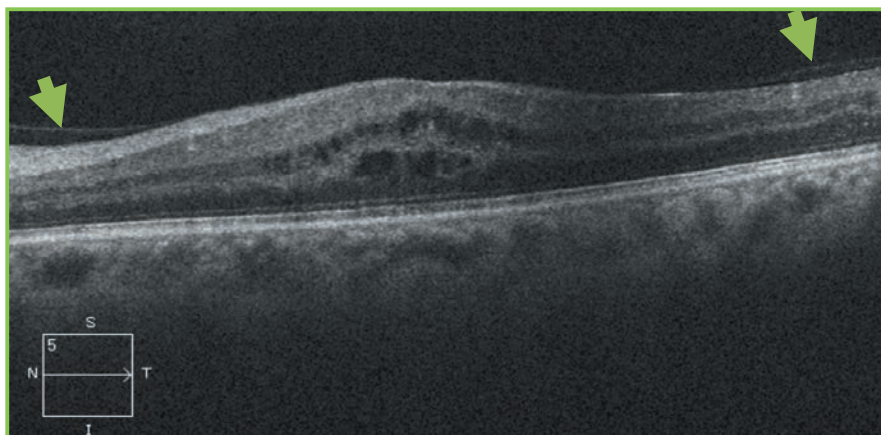


Figura 54. Imagen de SD-OCT de EMD con DVP 1. La HP (flecha) tiene contacto con la mácula en un área de más de 1500micras

EMD: Edema macular diabético; **DVP:** Desprendimiento de vítreo posterior; **HP:** Hialoides posterior

- **Estadio 2:** En la imagen de SD-OCT se visualiza la línea correspondiente a la HP, y ésta tiene contacto con la mácula en un área menor de 1500micras (**Figura 55**).

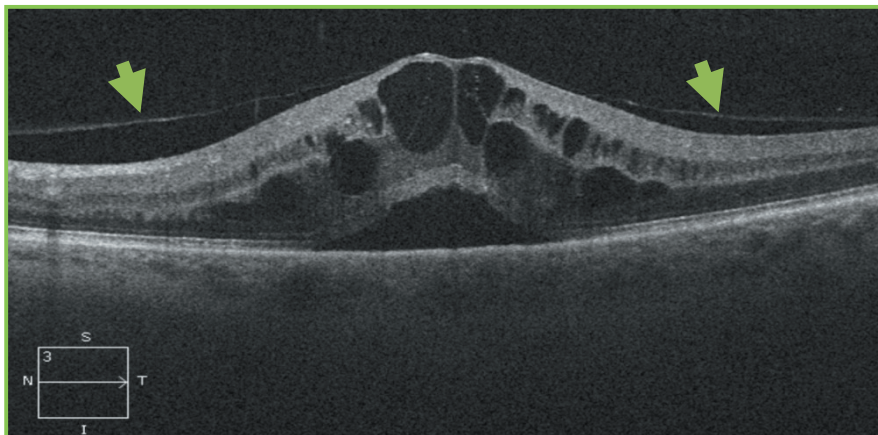


Figura 55. Imagen de SD-OCT de EMD con DVP 2. La HP (flecha) tiene contacto con la mácula en un área de menos de 1500micras

EMD: Edema macular diabético; **DVP:** Desprendimiento de vítreo posterior; **HP:** Hialoides posterior

- **Estadio 3:** En la imagen de SD-OCT se visualiza la línea correspondiente a la HP, y ésta no tiene contacto con la mácula, pero sí adherencia a la papila óptica (**Figura 55**).

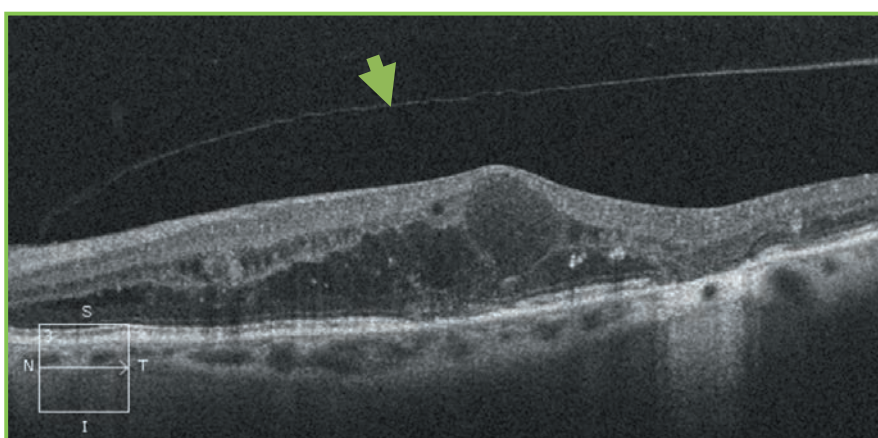


Figura 56. Imagen de SD-OCT de EMD con DVP 3. La HP (flecha) está desprendida de la mácula, pero presenta adherencia papilar.

EMD: Edema macular diabético; **DVP:** Desprendimiento de vítreo posterior; **HP:** Hialoides posterior

- **Estadio 4:** O DVP completo. En la exploración funduscópica se visualiza anillo de Weiss (**Figura 57**).

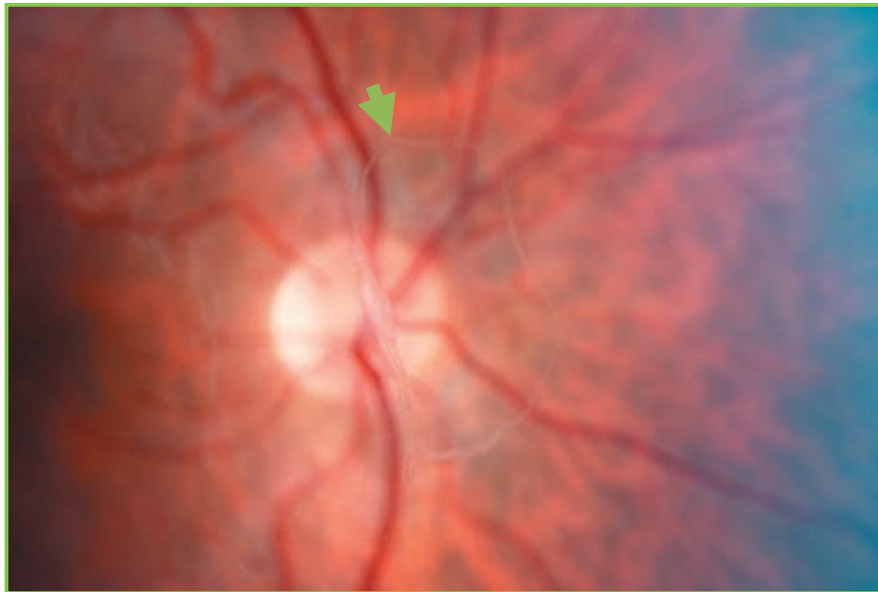


Figura 57. Imagen funduscópica donde se aprecia el anillo de Weiss (flecha), que indica DVP 4 o completo.

DVP: Desprendimiento de vítreo posterior

4.3.5.2. Desprendimiento de vítreo posterior en edema macular diabético

El DVP en pacientes diagnosticados de EMD es un acontecimiento poco estudiado.

En un estudio realizado en 1982 mediante biomicroscopía se analizó el estado de la interfase vitreorretiniana de 163 ojos con retinopatía diabética, y se observó que un 41.7% de los ojos no presentaban DVP, un 46.6% presentaban un DVP parcial, y un 11.7% presentaban la hialoides desprendida.[91]

Nasrallah et al [92] compararon 105 ojos con EMD con 20 ojos afectados de retinopatía diabética sin EMD, y observaron que el 20% de los ojos con EMD presentaba DVP

respecto al 55% de los ojos sin EMD, siendo ésta una diferencia significativa, y concluyendo que el vítreo podría tener un papel en el EMD.

Por otro lado, Hikichi et al [93] observaron en un estudio de 82 ojos con EMD, que el 26.8% presentaban DVP mientras que el 73.2% presentaban la hialoides adherida. También observaron la resolución espontánea del EMD en el 55% de los pacientes con DVP y en el 25% de los pacientes con adherencia vitreomacular (AVM).

En un estudio realizado mediante OCT de dominio tiempo se analizaron 49 ojos con EMD y 49 ojos de pacientes diabéticos sin EMD, de 60 o más años de edad. Se observaron prevalencias de ausencia de PVD en el 38.8% de los pacientes con EMD y en el 69.4% en pacientes sin EMD; de DVP incompleto en el 55% de los pacientes con EMD y en el 22.4% de pacientes sin EMD; y de DVP completo en el 6.2% en los pacientes de ambos grupos.[15]

En un estudio reciente,[94] se analizaron 124 ojos con EMD que pertenecían al ensayo clínico READ-3,[95] en el que recibieron inyecciones intravítreas mensuales de Ranibizumab (dosis de 0.5mg o 0.2mg según el brazo), con un primer análisis de resultados a 6 meses. Para este estudio, se combinaron los grupos previamente establecidos y se categorizaron en función de la presencia o ausencia de AVM. Los pacientes del grupo con AVM, se clasificaron en función del área de adherencia en 2 grupos, AVM focal ($<1500\mu\text{m}$) y AVM amplia ($\geq 1500\mu\text{m}$). Se observó que al inicio, el 79.1% no presentaban AVM. Del 20.9% que sí presentaban AVM, el 1.2% era focal y el 80.8% era amplia. Cabe decir que se observaron diferencias significativas entre ambos grupos (AVM vs no AVM) en cuanto a la edad de los pacientes, siendo de mayor edad los pacientes que presentaban DVP, por lo que podría ser un factor de confusión.

DVP en EMD tras tratamiento con intravítreas

Según el estudio previamente mencionado,[94] a los 6 meses, se observó una mejoría visual significativamente mayor en el grupo con VMA respecto a los que presentaban DVP (**Figura 58**).

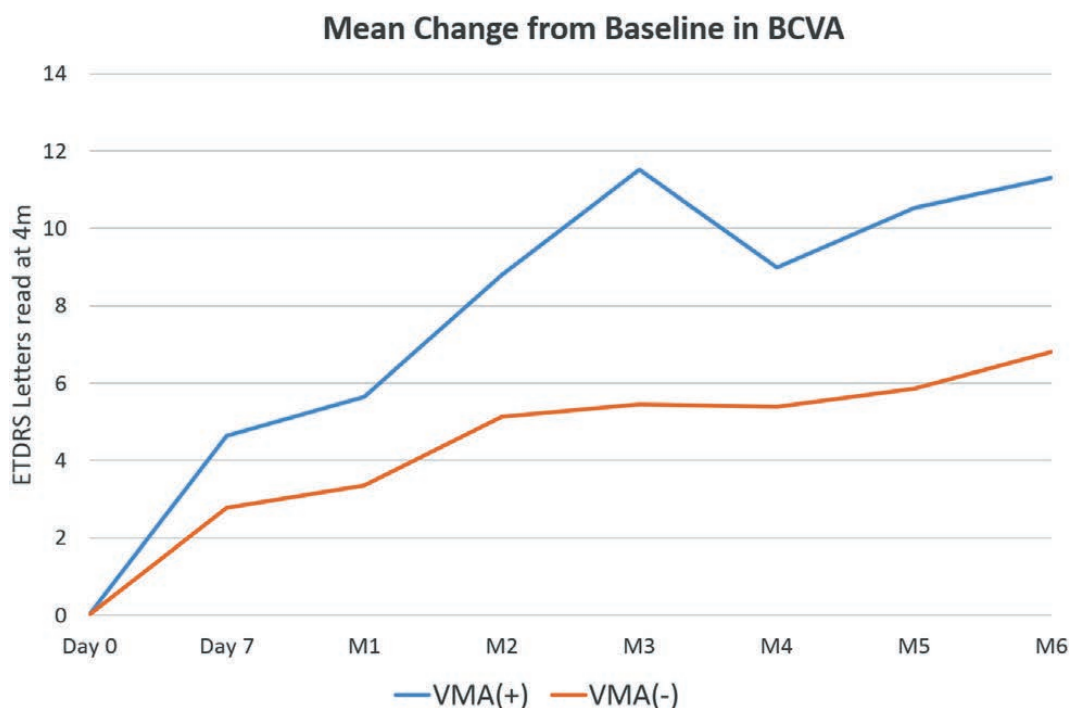


Figura 58. Mejoría de AV experimentada en ambos grupos a los 6 meses de seguimiento (p=0.007)

Imagen de Sadiq MA. *Ophthalmology*. 2016;123(2):324-9

En cuanto al grosor foveal (CFT), a pesar de que ambos grupos experimentaron una reducción significativa del grosor, la diferencia entre ellos no fue significativa (**Figura 59**).

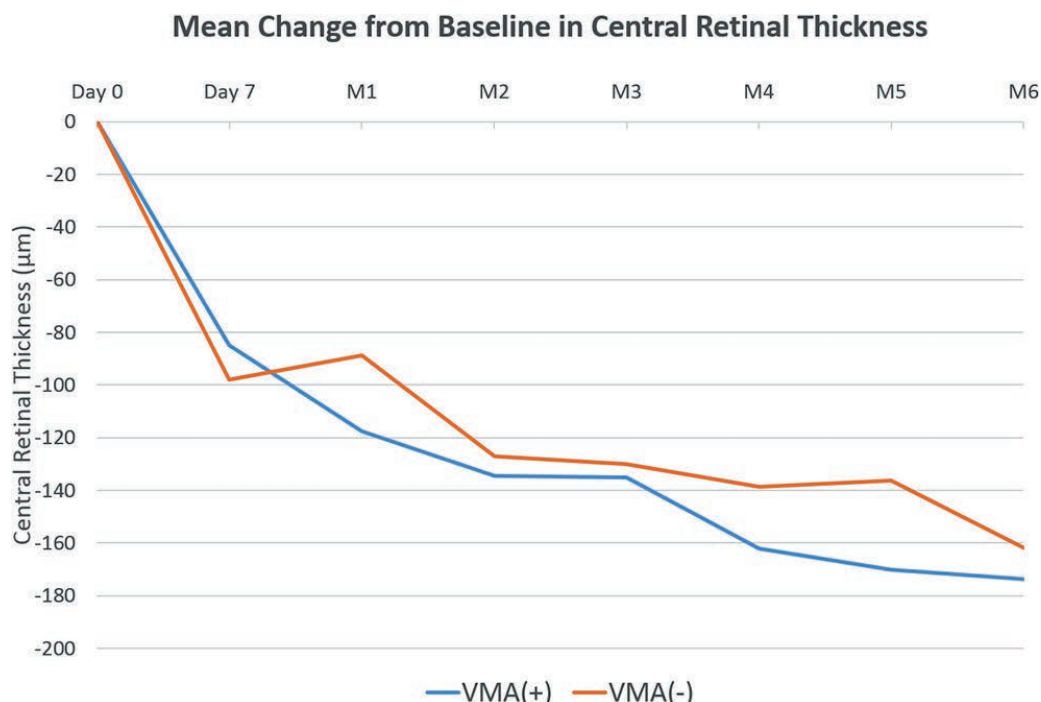


Figura 59. Reducción de CFT experimentada en ambos grupos a los 6 meses de seguimiento ($p=0.681$)

Imagen de Sadiq MA. *Ophthalmology*. 2016;123(2):324-9

De los 26 pacientes con AVM al inicio, 17 mantuvieron la hialoides adherida y 7 desarrollaron DVP (26.9%), 4 de ellos tras la primera inyección, 2 tras la quinta inyección y 1 tras 6 inyecciones intravítreas de Ranibizumab. Dos ojos no pudieron ser evaluados. Aunque no existieron diferencias significativas entre ambos grupos a los 6 meses, sí se observó una tendencia a una mayor mejoría visual y una mayor reducción del CFT en los pacientes que habían experimentado el DVP.

El estudio concluye que la AVM no influye de manera negativa en la respuesta al tratamiento del EMD, si no que podría ser beneficioso en la historia natural del EMD.

4.3.5.3. Desprendimiento de vítreo posterior en Degeneración Macular Asociada a la Edad

La Degeneración Macular Asociada a la Edad (DMAE) es una enfermedad que, como su nombre indica, afecta a la zona central de la retina. Es la primera causa de pérdida visual central severa e irreversible en mayores de 65 años en el mundo occidental, y debido al envejecimiento creciente de la población, se prevé que esta enfermedad aumente su prevalencia de forma significativa en los próximos años.

Existen 2 tipos de DMAE, la DMAE seca o atrófica y la exudativa o neovascular, y se diferencian en que la exudativa presenta hemorragias y fluido intra y subretiniano secundarios a membranas neovasculares coroideas.

Los primeros en reportar una asociación entre la DMAE y la interfase vitreomacular fueron Weber-Krause and Eckardt.[96] Mediante ecografía ultrasónica encontraron una mayor incidencia de DVP incompleto en ojos con DMAE que en ojos sanos. Ondes et al [97] reportaron que tan sólo un tercio de los pacientes con DMAE presentan un DVP completo, comparado con el 50% en pacientes sanos.

Según Krebs et al,[19] existe una mayor prevalencia de AVM en pacientes con DMAE exudativa respecto a pacientes sanos o con DMAE atrófica. En su estudio analizó 163 ojos (50 afectados de DMAE exudativa, 57 de DMAE seca y 56 ojos sanos) mediante ultrasonografía y OCT, y observó que el DVP completo sólo estaba presente en el 34% de los pacientes con DMAE neovascular respecto al 72% de ojos con DMAE seca y el 61% de ojos sanos. Además observó AVM en el 36% de los ojos con DMAE exudativa, un resultado significativamente mayor al 7% de ojos con DMAE seca y al 10% de ojos sanos.

Lee et al [98] documentaron una serie de casos retrospectiva en la que analizaron 251 pacientes con DMAE exudativa unilateral, utilizando el ojo adelfo como control. Encontraron AVM en el 22.3% de los pacientes, y la DMAE exudativa afectaba con mayor proporción el ojo con AVM (83% de los casos respecto al 11.3% en que la DMAE afectaba el ojo sin AVM).

A pesar de que ninguno de estos estudios es concluyente, los datos que aportan apuntan a una mayor tasa de AV y menor tasa de DVP en ojos con DMAE exudativa respecto a ojos sanos o con DMAE seca.

4.3.5.4. Fármacos inductores de DVP

Recientemente se ha aprobado un fármaco para el tratamiento de la AVM sintomática, la ocriplasma (JETREA, ThromboGenics Inc., Iselin, NJ, USA), un fármaco vitreolítico que induce la licuefacción vítrea y, por lo tanto, inductor de DVP.

Del mismo modo que ocurre con los ojos vitrectomizados, los pacientes a quienes se les ha inducido un DVP mediante microplasma intravítrea presentan una mayor oxigenación de la retina.[17,18]

El grupo de estudio MIVI-TRUST [100] demostró que la AVM se resolvió en el 26.5% de los ojos tratados con una sola inyección de ocriplasma (125 µg en 0.10 mL), mientras que en el grupo tratado con inyección simulada sólo se observó DVP en el 10.1% a las 4 semanas. También vieron que los factores que predisponían a una mayor respuesta era la edad <65 años, AVM focal ($\leq 1500\mu\text{m}$ de adherencia), pacientes fáquicos y la ausencia de patología de la interfase vitreoretiniana como las membranas epirretinianas.[101]

En un ensayo clínico reciente de fase II, en que se incluían pacientes con AVM y DMAE exudativa,[102] se observó que el DVP se produjo en el 24.3% de los pacientes tratados con una inyección intravítrea de ocriplasma, respecto al 12% de los pacientes tratados con inyección simulada, a las 4 semanas de tratamiento. Además, los pacientes tratados con ocriplasma necesitaron menos cantidad de inyecciones de antiangiogénicos que el grupo de inyección simulada durante los 12 años de seguimiento.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1. Tipo de estudio y Pacientes

El presente trabajo se trata de un estudio observacional, prospectivo y longitudinal.

Entre el 1 de octubre de 2013 y el 31 de mayo de 2015 se han visitado un total de 160 pacientes remitidos al Servicio de Oftalmología del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol con diagnóstico de edema macular diabético (EMD) con intención de participar en el estudio.

De los 160 pacientes evaluados se seleccionaron 31 pacientes (42 ojos) que cumplían los criterios de inclusión y ninguno de exclusión para participar en el estudio.

Finalmente, fueron analizados los resultados de 38 ojos de 28 pacientes durante un periodo de 12 meses con visitas de control y/o tratamiento cada 2 meses.

Los 38 ojos fueron clasificados en 2 grupos en función del estado de la hialoides posterior (HP) en la última visita de seguimiento:

- Grupo 1 o DVP 0-2: HP adherida a la mácula (18 ojos)
- Grupo 2 o DVP 3-4: HP desprendida de la mácula (20 ojos)

En el estudio se incluyó un grupo control de 10 ojos de 7 pacientes afectados de retinopatía diabética (RD) pero sin EMD con el fin de evaluar la incidencia y evolución de desprendimiento de vítreo posterior (DVP) en un año de seguimiento sin tratamiento con inyecciones intravítreas, ya que una de las hipótesis del trabajo es que el tratamiento intravítreo induce el DVP.

5.1.1. Criterios de inclusión

Todos los pacientes debían cumplir los siguientes criterios:

- Agudeza visual (AV) medida mediante optotipos ETDRS entre 20/32 y 20/320 (78-24 letras)
- Diagnóstico de retinopatía diabética y EMD multifocal o difuso con afectación central de la mácula unilateral o bilateral con indicación de tratamiento con inyecciones intravítreas de inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (antiVEGF)
- Grosor foveal, medido por Tomografía de Coherencia Óptica de dominio espectral (SD-OCT), de 300µm o más

5.1.2. Criterios de exclusión

Ningún paciente podía presentar alguno de los siguientes criterios:

- Edad inferior a 18 años
- Analfabetismo
- Gestación
- Presión intraocular (PIO) mayor a 21mmHg que requiera tratamiento hipotensor
- Historia conocida de glaucoma
- Antecedente de acontecimientos tromboembólicos (infarto de miocardio, *angor pectoris* o accidente cerebrovascular) en el último año
- Presencia de tracción vitreomacular significativa (adherencia de la HP que genera distorsión de la morfología foveal en la zona de adhesión)
- Membrana epirretiniana
- Antecedente de vitrectomía quirúrgica
- Tratamiento del EMD en los 4 últimos meses
- Evidencia de isquemia macular por angiografía fluoresceínica
- Fibrosis macular
- Existencia de otra patología oftalmológica (como neuropatía óptica o retinopatía no diabética)

5.2. Consentimiento informado

De manera previa a la inclusión de los individuos en el estudio, se explicaba a cada paciente candidato la naturaleza y la finalidad del mismo, así como las pruebas y tratamientos a los que serían sometidos y, si decidían participar, firmaban un consentimiento informado de participación siguiendo la Ley 41/2002, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica – BOE 15-11-02 (**Anexo 1**).

Del mismo modo, este estudio fue evaluado por el Comité de Ética de la Investigación del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol, que certificó que el estudio era éticamente y metodológicamente correcto para llevarlo a cabo, y los investigadores se comprometieron a realizar el estudio de acuerdo con los principios éticos de la declaración de Helsinki.

5.3. Anamnesis

Se recogió información de todos los pacientes acerca de sus datos de filiación: número de historia clínica, nombre y apellidos, edad y sexo.

Se interrogó a todos los pacientes candidatos a participar en el presente estudio sobre sus antecedentes patológicos sistémicos y oftalmológicos, medicación habitual e intervenciones quirúrgicas previas, con la finalidad de detectar criterios de exclusión o detalles que pudieran alterar los resultados del estudio.

Se hizo énfasis en la historia de la patología diabética, recogiendo datos sobre el tipo de diabetes (diabetes mellitus tipo 1 o diabetes mellitus tipo 2), tratamiento (insulina, antidiabéticos orales o ambos), años de evolución de la enfermedad, valor de hemoglobina glicosilada (HbA1c), y otros factores de control metabólico (presión arterial sistólica y diastólica, niveles séricos de triglicéridos). Del mismo modo fueron

interrogados sobre la historia de su retinopatía diabética y tratamientos locales recibidos.

5.4. Exploración

Todos los individuos susceptibles de participar en el estudio se sometieron a una exploración oftalmológica completa por el mismo facultativo.

5.4.1. Agudeza visual

El registro de la agudeza visual fue realizado en todos los casos siguiendo las tablas del Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS), a 2 metros de distancia y con la corrección óptica habitual del individuo.

El panel presenta las letras plasmadas en un poliestireno blanco de alto impacto antirreflejante que mantiene un alto contraste entre el fondo blanco y las letras negras. Este test utiliza cinco letras por línea. El espacio entre letras es del ancho de una letra, y el espacio entre líneas tiene la altura de las letras de la siguiente línea. Así, la progresión de altura de las letras es geométrica. Los tamaños de las letras van disminuyendo a medida que se avanza en las líneas, con unas AV equivalentes de 20/400 a 20/20, a la distancia de 2 metros (**Figura 60**).

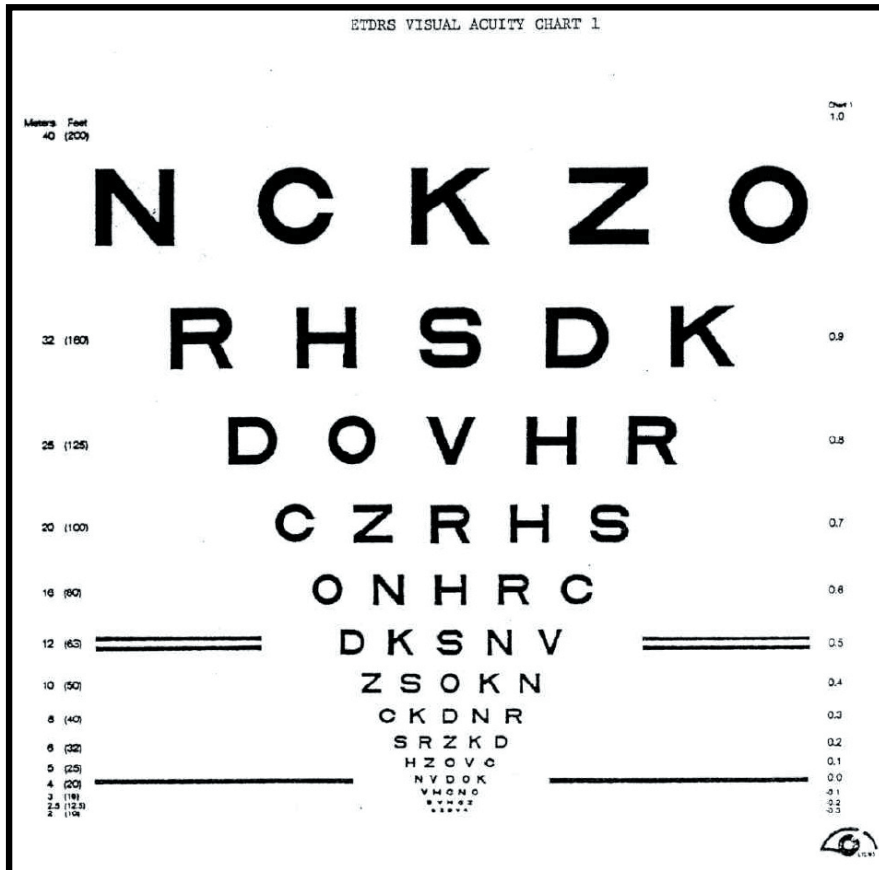


Figura 60. Tabla de optotipos ETDRS

La AV en ETDRS fue convertida a escala decimal para crear una escala lineal, y así poder realizar el cálculo estadístico, siguiendo esta tabla de equivalencias (Tabla 2):

AV Snellen	AV decimal
20/400	0.05
20/320	0.06
20/250	0.08
20/200	0.1
20/160	0.125
20/125	0.16
20/100	0.2
20/80	0.25
20/63	0.31
20/50	0.4
20/40	0.5
20/30	0.66
20/25	0.8
20/20	0.1

Tabla 2. Tabla de conversión de AV de escala Snellen obtenida mediante los optotipos ETDRS y escala decimal.

5.4.2. Exploración del segmento anterior

El segmento anterior se exploró en todos los pacientes mediante lámpara de hendidura. Se tuvo en cuenta el estado de la superficie ocular, de la cámara anterior y del cristalino (o lente intraocular y cápsula posterior en caso de pseudofaquia).

5.4.3. Tonometría

Se registró la PIO en todos los pacientes mediante tonometría de aplanación tras instilación de colirio Colircusi Fluotest® (Alcon Cusí. El Masnou, Barcelona, España).

5.4.4. Exploración del segmento posterior

A todos los pacientes se les exploró el fondo de ojo bajo midriasis farmacológica inducida con la instilación de una gota de colirio de tropicamida (Colircusi Tropicamida®, Alcon Cusí. El Masnou, Barcelona, España) y una gota de colirio de fenilefrina (Colircusi Fenilefrina®, Alcon Cusí. El Masnou, Barcelona, España), y mediante biomicroscopía con lente doble esférica de 90 dioptrías (Volk Optical Inc, Ohio, USA) valorando los siguientes parámetros:

- Presencia o ausencia de anillo de Weiss (su presencia indicaría un desprendimiento de vítreo completo)
- Tipo de retinopatía diabética (RD): Se determinó si la RD era proliferativa (RDP) o no proliferativa (RDNP), y en el caso de RDNP si era leve, moderada o severa.
- Tipo de EMD: Solamente los pacientes con EMD multifocal o difuso podían ser candidatos para el estudio según los criterios de inclusión establecidos y previamente mencionados.
- Presencia o ausencia de cicatrices de fotocoagulación: Tanto de panretinofotocoagulación (PRFC) como de láser focal.
- Otras alteraciones vitreoretinianas que pudieran suponer un criterio de exclusión.

5.5. Pruebas complementarias

Todos los pacientes candidatos a estudio se sometieron a las siguientes pruebas diagnósticas complementarias.

5.5.1. Angiografía fluoresceínica

En los pacientes que tras la primera evaluación se consideraron candidatos a estudio y tras obtener su consentimiento y deseo de participar en el estudio, se les practicó una única angiografía fluoresceínica (AGF) (FF 450PLUS R, Carl Zeiss Meditec. Jena, Alemania).

Para someterse a esta prueba, los pacientes deben declarar que no presentan antecedentes de alergia a la fluoresceína ni al marisco, y firmar el consentimiento informado específico para esta prueba (**Anexo 2**).

La AGF es una prueba diagnóstica que consiste en inyectar una sustancia de contraste (fluoresceína sódica) vía intravenosa y a los 10 segundos iniciar el registro fotográfico de la microcirculación sanguínea retiniana de ambos ojos. La duración de la prueba es de 5 minutos, y en algunos casos (1.5%) puede desencadenar efectos adversos leves-moderados (extravasación del colorante, tromboflebitis, náuseas, vómitos, urticarias, mareos). En un porcentaje muy bajo (0.01%) las reacciones adversas son severas (convulsiones, edema de laringe, shock anafiláctico, infarto de miocardio), y de manera muy excepcional (0.001%) puede desencadenarse parada cardiorrespiratoria.

La AGF se realiza tras inducir midriasis farmacológica en ambos ojos con la instilación de una gota de colirio de tropicamida (Colircusi Tropicamida®, Alcon Cusí. El Masnou, Barcelona, España) y una gota de colirio de fenilefrina (Colircusi Fenilefrina®, Alcon Cusí. El Masnou, Barcelona, España).

Esta prueba sirvió para descartar isquemia macular, la cual era criterio de exclusión e impedía a los pacientes participar en el estudio, y confirmar la ausencia de neovascularización retiniana activa.

Por otro lado, ayudó a definir el tipo de EMD, ya que esta prueba permite diferenciar el EMD difuso del multifocal en aquellos casos que pueden resultar dudosos en la exploración funduscópica (**Figura 61**).

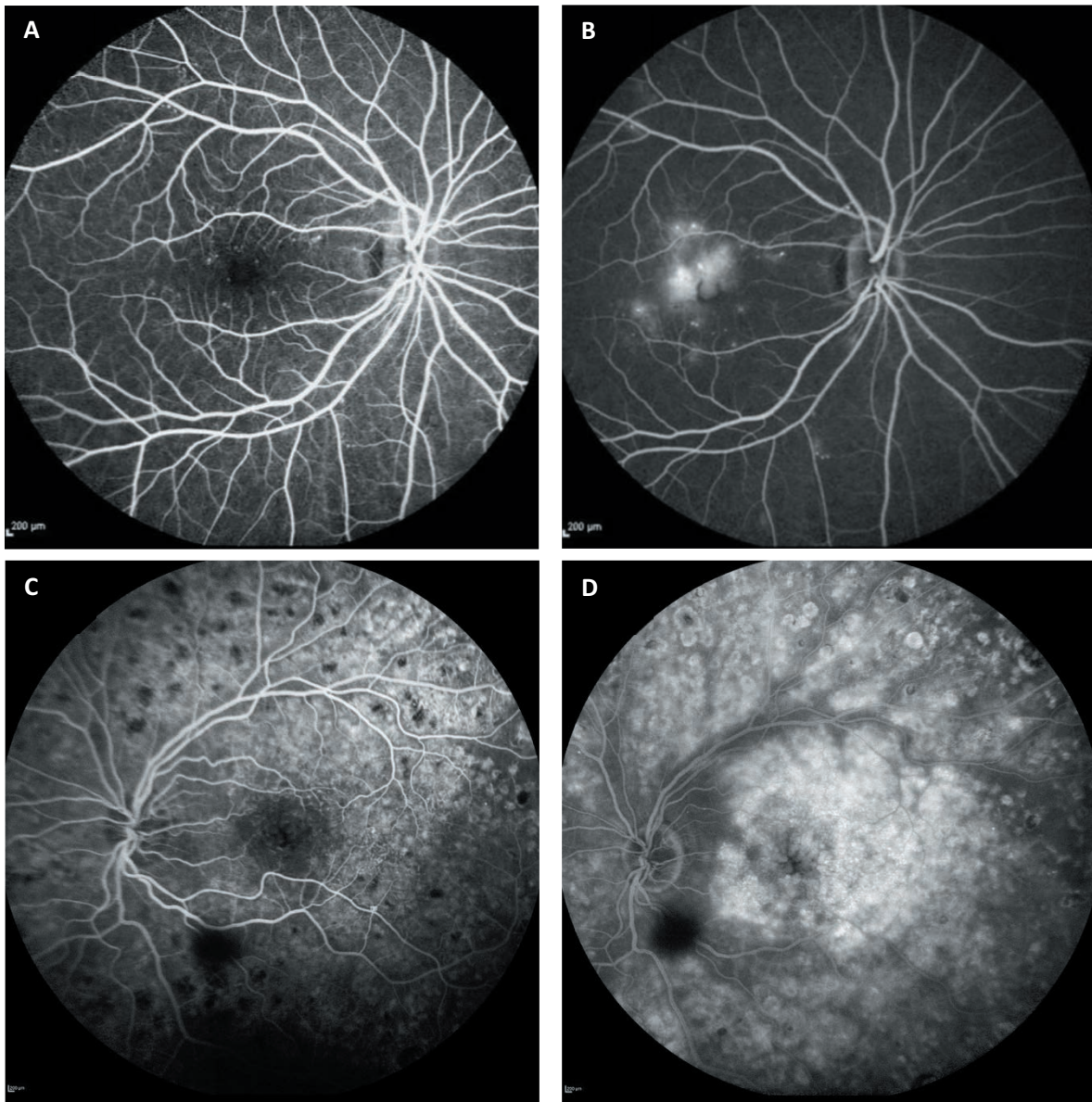


Figura 61. Imagen de AGF donde se aprecia un EMD multifocal en tiempos iniciales (A) y tiempos tardíos (B) con múltiples microaneurismas que producen exudación del contraste, y un EMD difuso en tiempos iniciales (C) y tardíos (D) donde no se aprecian puntos hiperfluorescentes asociados a la difusión de fluoresceína.

AGF: Angiografía fluoresceínica; **EMD:** Edema macular diabético

5.5.2. Tomografía de Coherencia Óptica

A todos los pacientes se les realizó una SD-OCT en todos los controles con el dispositivo Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec. Jena, Alemania) (**Figura 62**).



Figura 62. Aparato de SD-OCT, Cirrus HD-OCT (Carl Zeiss Meditec. Jena, Alemania)

A todos los pacientes se les realizó esta prueba con el mismo protocolo de adquisición de las imágenes y bajo las mismas circunstancias de dilatación pupilar tras la exploración fundoscópica.

El protocolo de adquisición de las imágenes que se utilizó fue el patrón de escaneo Macular Cube 512x128. Este patrón de escaneo viene determinado por la realización de 128 cortes tomográficos horizontales de 512 A-scans que determinan un volumen de un cubo de 6x6mm centrado en la fóvea.

De los cortes tomográficos obtenidos, se seleccionó aquél en el que se visualizaba la fóvea, y sobre la imagen se analizó el grosor foveal (CFT) empleando la herramienta *Caliper* suministrada por el software del dispositivo (**Figura 63**).

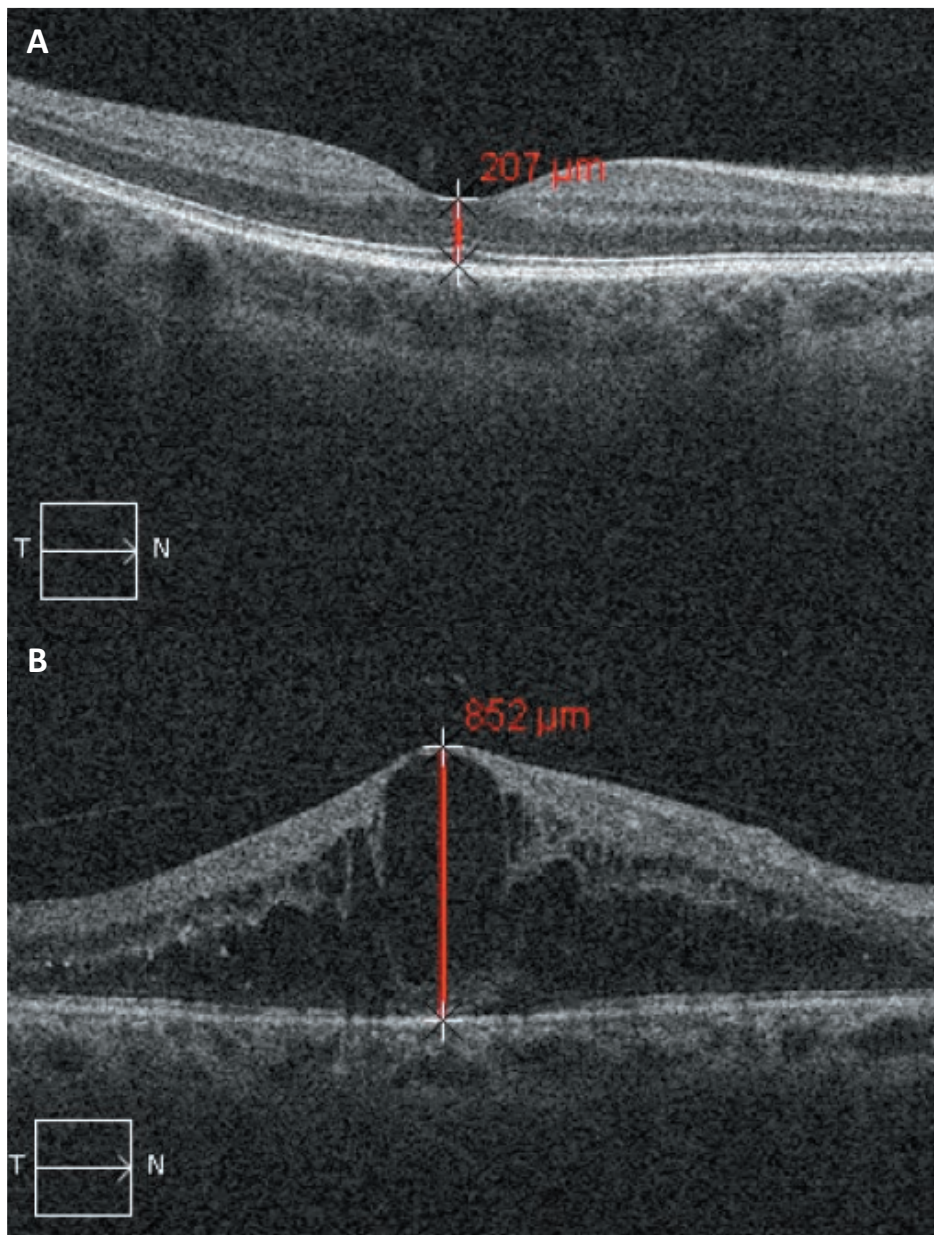


Figura 63. Medición del grosor foveal mediante la herramienta *Caliper* en la imagen de OCT. **A)** Fóvea de paciente sano; **B)** Fóvea de paciente con edema macular diabético.

Esta prueba además permitió establecer el estado de la HP. La HP se visualiza en la SD-OCT como una fina línea hiperreflectiva situada por encima de la capa más interna de la retina. Teniendo en cuenta la posición en que se encontraba la línea correspondiente a la HP respecto a la retina y el contacto que se establecía entre ambas estructuras, se le atribuyó un estado dentro de la escala del desprendimiento de vítreo posterior (DVP).

5.5.2.1. Clasificación del DVP según la OCT

En cada una de las visitas de control de todos los pacientes se analizó el estado de la HP según la imagen del corte tomográfico donde se encontraba la fóvea, siguiendo la clasificación detallada en el apartado Introducción **4.3.5.1.**, que resumimos a continuación:

- **DVP 0:** O ausencia de DVP. En la imagen tomográfica no se aprecia la línea hiperreflectiva correspondiente a la HP, y en la exploración funduscópica tampoco se visualizó anillo de Weiss.

- **DVP 1:** En la imagen de SD-OCT se visualiza la línea correspondiente a la HP, y ésta tiene contacto con la mácula en un área mayor o igual a 1500micras.

- **DVP 2:** En la imagen de SD-OCT se visualiza la línea correspondiente a la HP, y ésta tiene contacto con la mácula en un área menor de 1500micras.

- **DVP 3:** En la imagen de SD-OCT se visualiza la línea correspondiente a la HP, y ésta no tiene contacto con la mácula, pero sí adherencia a la papila óptica.

- **DVP 4:** O DVP completo. En la exploración funduscópica se visualizó anillo de Weiss.

5.6. Inyecciones intravítreas

Todos los pacientes que participaron en el estudio recibieron tratamiento para el EMD con inyecciones intravítreas de Ranibizumab (Lucentis®, Novartis Farmacéutica S.A. Basilea, Suiza) (Figura 64).

Ranibizumab es un fármaco antiVEGF indicado para el tratamiento del EMD y de otras patologías como la degeneración macular asociada a la edad, el edema macular secundario a trombosis venosa retiniana y la neovascularización coroidea.



Figura 64. Vial de Lucentis® 0.5mg para inyección intravítrea

La administración de Ranibizumab se realizó por vía intravítrea por el mismo investigador en todos los casos. La inyección intravítrea es un procedimiento sencillo aunque no está exento de posibles complicaciones, como hemorragia intraocular, lesión del cristalino, desgarros retinianos, desprendimiento de retina, aumento de la presión intraocular o endoftalmitis.

Al tratarse de un procedimiento invasivo, los pacientes debían firmar el consentimiento informado específico para la inyección intravítrea de Ranibizumab antes de cada inyección (**Anexo 3**).

Las inyecciones intravítreas se realizaron en una sala blanca, o sala limpia, especialmente destinada a esta actividad, y con el paciente en decúbito supino sobre un sillón reclinable.

El procedimiento se llevó a cabo bajo anestesia tópica con 3 gotas de colirio anestésico (Colircusi Anestésico Doble®, Alcon Cusí. El Masnou, Barcelona, España) separadas por 5 minutos. Previo a la inyección se realizó una desinfección de los fondos de saco con povidona yodada diluida al 5% y se pintó el campo con povidona yodada al 10% (**Figura 65**).



Figura 65. Desinfección del campo con povidona yodada.

Se entalló el campo con una talla fenestrada y se mantuvieron los párpados abiertos mediante un blefarostato estéril (**Figura 66**).



Figura 66. Talla fenestrada estéril y separación de los párpados con blefarostato

En los pacientes fáquicos la inyección se realizó a 4mm del limbo corneal, y en los pseudofáquicos, a 3.5mm, en el cuadrante temporal inferior en todos los casos. Para la inyección, se desplazó la conjuntiva con ayuda de un hisopo estéril y justo antes de la inyección se instiló una gota de povidona yodada al 5%. Inmediatamente tras la inyección, se instiló una gota de colirio de ciprofloxacino (Oftacilox® 3mg/ml, Alcon Cusí. El Masnou, Barcelona, España), se retiraron el blefarostato y la talla y se limpió el campo con suero fisiológico. (**Figura 67**)

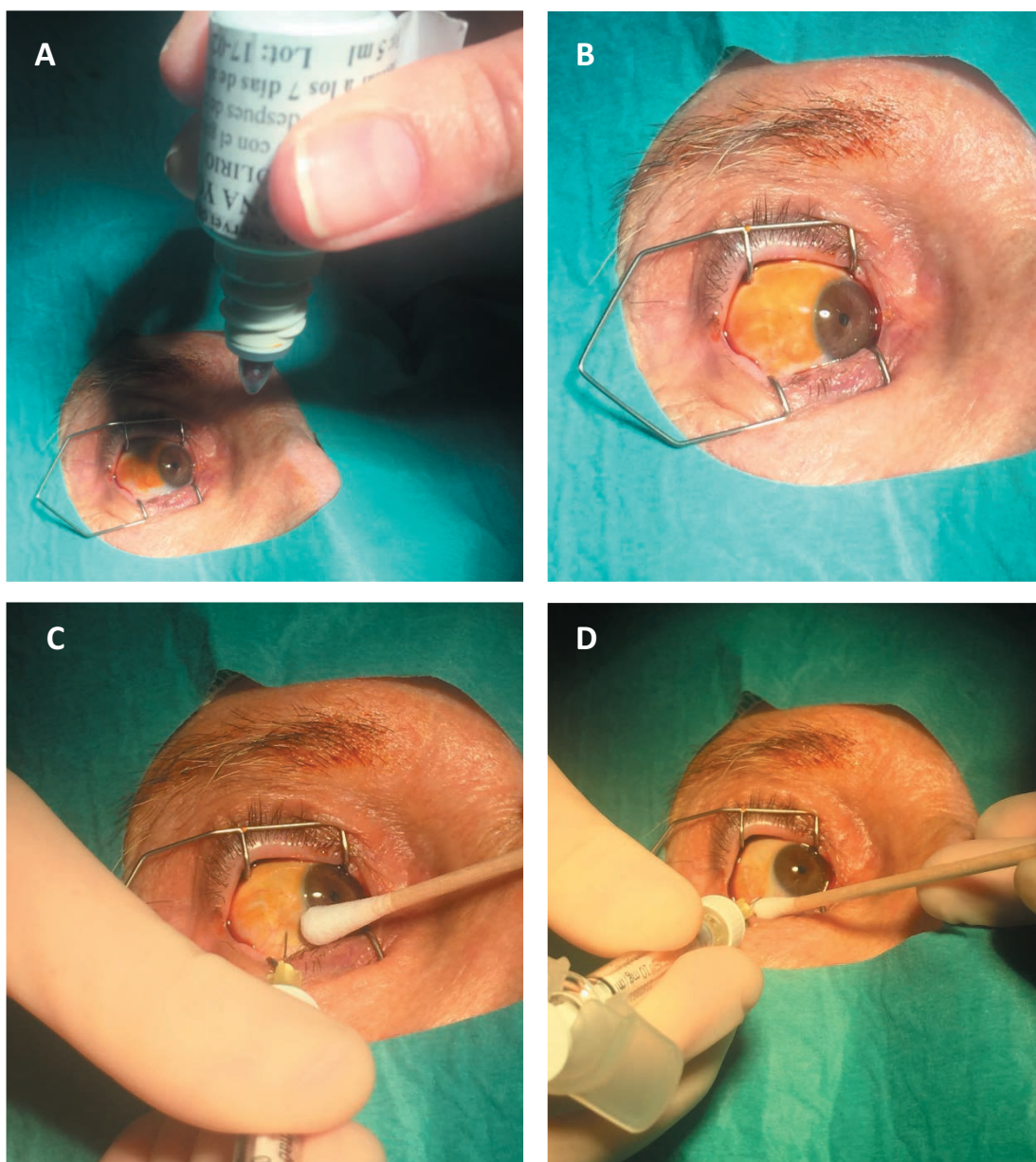


Figura 67. Secuencia del procedimiento de inyección intravítrea de Ranibizumab. **A)** Instilación de una gota de povidona yodada al 50%; **B)** Marcaje de la distancia del limbo correspondiente; **C y D)** Inyección de 0.05ml de Ranibizumab desplazando la conjuntiva con hisopo estéril

Como tratamiento tras la inyección se entregó a los pacientes un colirio de ciprofloxacino con la indicación de instilar una gota cada 8 horas durante 3 días, como profilaxis antibiótica.

5.7. Cronograma del estudio

5.7.1. Primera visita

En la primera visita se realizó la anamnesis y exploración oftalmológica completa mediante biomicroscopía con especial atención a la exploración del fondo de ojo, determinando el tipo de retinopatía diabética y EMD.

Se explicó la naturaleza y finalidad del estudio y firmaron el consentimiento informado para la inclusión en el estudio.

Se registraron los datos de filiación y la lateralidad del ojo a estudio, así como otros datos sobre el control metabólico de la diabetes (HbA1c), el tipo de retinopatía diabética, el tipo de edema macular y tratamientos recibidos.

Se realizó AGF y SD-OCT a todos los pacientes incluidos en el estudio, y se registró la AV, el CFT y el grado de DVP.

El mismo día se llevó a cabo la primera inyección intravítrea de Ranibizumab.

A los pacientes que se incluyeron como grupo control, se les realizó anamnesis, exploración oftalmológica completa y SD-OCT. Se recogieron los datos de filiación, datos sobre el control metabólico de la diabetes, el tipo de retinopatía diabética y tratamientos recibidos, así como AV y grado de DVP.

5.7.2. Visitas sucesivas

Todos los pacientes fueron seguidos durante un periodo de 12 meses con visitas cada 2 meses.

En todas las visitas sucesivas (meses 2, 4, 6, 8, 10 y 12) se realizó exploración oftalmológica completa, prestando especial atención a la exploración del fondo de ojo. También en todas las visitas se realizó SD-OCT como prueba complementaria.

5- MATERIAL Y MÉTODOS

Se registró la AV, el CFT y el grado de DVP en todos los casos.

El retratamiento con inyecciones intravítreas de Ranibizumab se indicó según el siguiente protocolo:

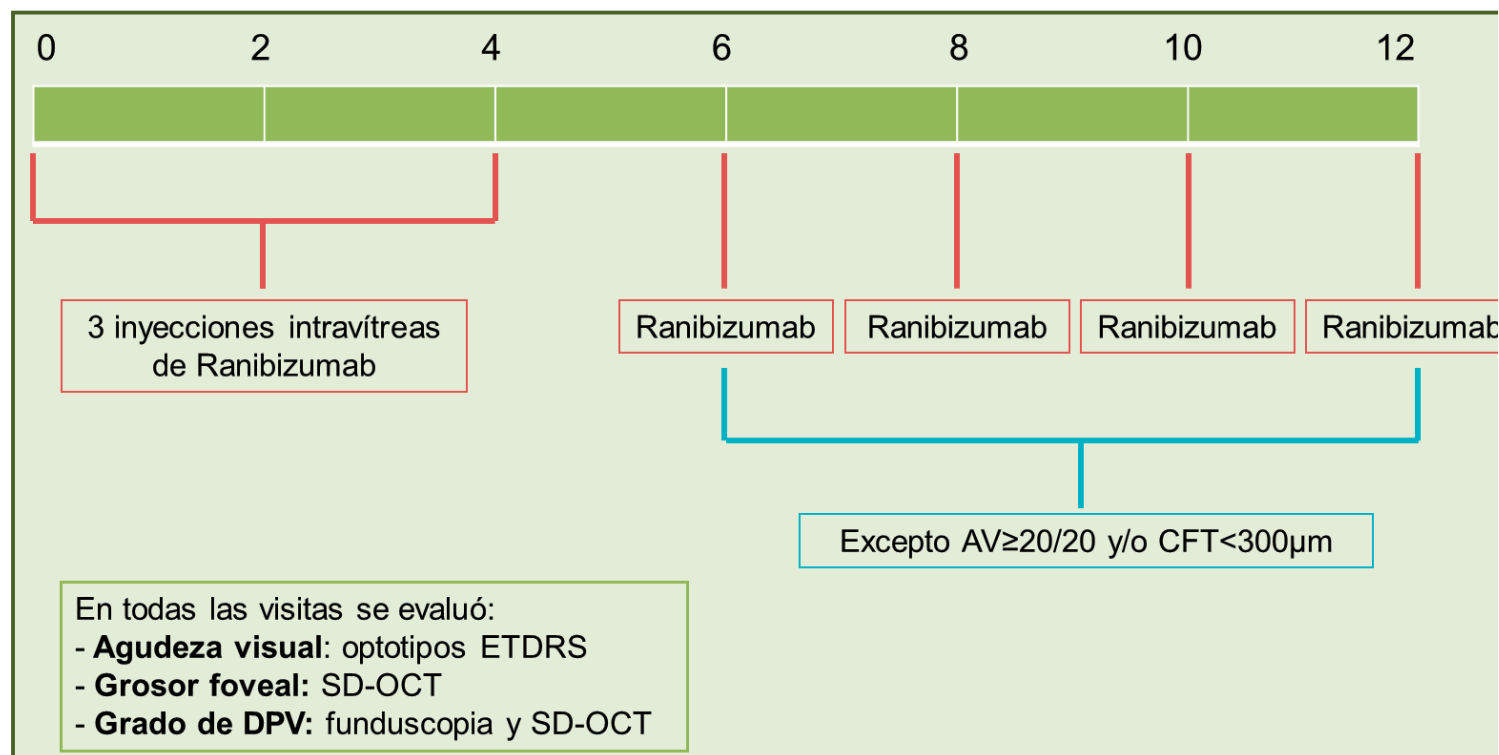
- Todos los pacientes recibieron 3 inyecciones intravítreas de Ranibizumab separadas por dos meses (meses 0, 2 y 4)
- A partir del mes 6 de seguimiento (meses 6, 8, 10 y 12), los pacientes eran retratados si no habían alcanzado el éxito terapéutico, definido como:
 - AV igual o mayor a 20/20 según los optotipos ETDRS.
 - CFT menor a 300 μ m según la SD-OCT.

Para el posterior análisis estadístico, los pacientes se clasificaron en 2 grupos según el grado de DVP una vez finalizado el periodo de seguimiento de 12 meses. Los pacientes que en la visita del mes 12 de seguimiento presentaban un grado de DVP 0, 1 o 2 se clasificaron en el **Grupo 1**, y los pacientes que presentaban un grado de DVP 3 o 4 se clasificaron en el **Grupo 2**.

Estos dos grupos se diferencian entre ellos en que los pacientes del Grupo 1 presentaban la HP adherida a la fovea en el mes 12 de seguimiento, mientras que los pacientes del Grupo 2 presentaban desprendimiento del vítreo a nivel foveal.

Los pacientes del grupo control se visitaron en los meses 0, 6 y 12. En todas las visitas se realizó exploración oftalmológica completa y SD-OCT, y se registró la AV, el CFT y el grado de DVP en cada visita.

5.7.3. Esquema del cronograma de estudio



5.8. Método estadístico

5.8.1. Tamaño de la muestra

Previamente al inicio del estudio y como parte del diseño del mismo, se calculó el tamaño de la muestra teniendo en cuenta la variable principal "Grosor foveal".

Aceptando un riesgo alfa de 0.05 y un riesgo beta de 0.2 en un contraste bilateral, eran necesarios 20 sujetos en el primer grupo y 18 en el segundo para detectar una diferencia igual o superior a 150 micras.

Se asumió una desviación estándar común de 160.

Se estimó una tasa de pérdidas de seguimiento del 5%.

5.8.2. Análisis estadístico

Todos los análisis estadísticos fueron realizados con el software SPSS versión 19.0 (SPSS Inc. Chicago, IL). La significación estadística fue prefijada en un nivel <0.05 en todas las pruebas realizadas.

Dado que el tamaño de la muestra de los dos grupos a estudiar era menor de 30, se utilizaron pruebas no paramétricas para todos los cálculos.

Para las variables cualitativas que definen las características de la muestra se ha utilizado el test Chi Cuadrado. En aquellos casos en que la variable cualitativa dicotómica presentaba algún valor menor de 5 se utilizó el test Exacto de Fisher.

Para las variables cuantitativas que definen las características de la muestra se ha utilizado la prueba U de Mann-Whitney.

Las variables principales, AV y CFT, se analizaron de forma apareada, de manera que se estudiaron los cambios acontecidos para cada grupo en los 12 meses de seguimiento, utilizando la prueba T de Wilcoxon. Por otro lado, también se analizaron de forma independiente, comparando los dos grupos en el momento inicial del estudio y en el mes 12 de seguimiento, y para ello se utilizó la prueba U de Mann Whitney.

6. RESULTADOS

6. RESULTADOS

6.1. Estadística descriptiva

Se visitaron un total de 160 pacientes, remitidos para valorar la participación en el estudio. De los 160, 42 ojos afectados de edema macular diabético (EMD) de 31 pacientes cumplían criterios de inclusión y ninguno de exclusión y fueron incluidos en el estudio.

A lo largo de los 12 meses de seguimiento, 4 ojos de 4 pacientes abandonaron el estudio por diferentes motivos:

- 1 por deseo expreso del paciente de no continuar con el tratamiento,
- 1 por desarrollo de catarata yatrogénica secundaria a punción intravítrea,
- 1 por acontecimiento de ictus (criterio de exclusión), y
- 1 por necesidad de vitrectomía quirúrgica debida a desarrollo de EMD con componente traccional.

Finalmente, fueron analizados los resultados de 38 ojos de 28 pacientes seguidos durante un periodo de 12 meses.

Los 38 ojos fueron clasificados en 2 grupos en función del estado de la hialoides posterior (HP) en la última visita de seguimiento (**Gráfico 1**):

- Grupo 1 o DVP 0-2: HP adherida a la mácula (18 ojos)
- Grupo 2 o DVP 3-4: HP desprendida de la mácula (20 ojos)

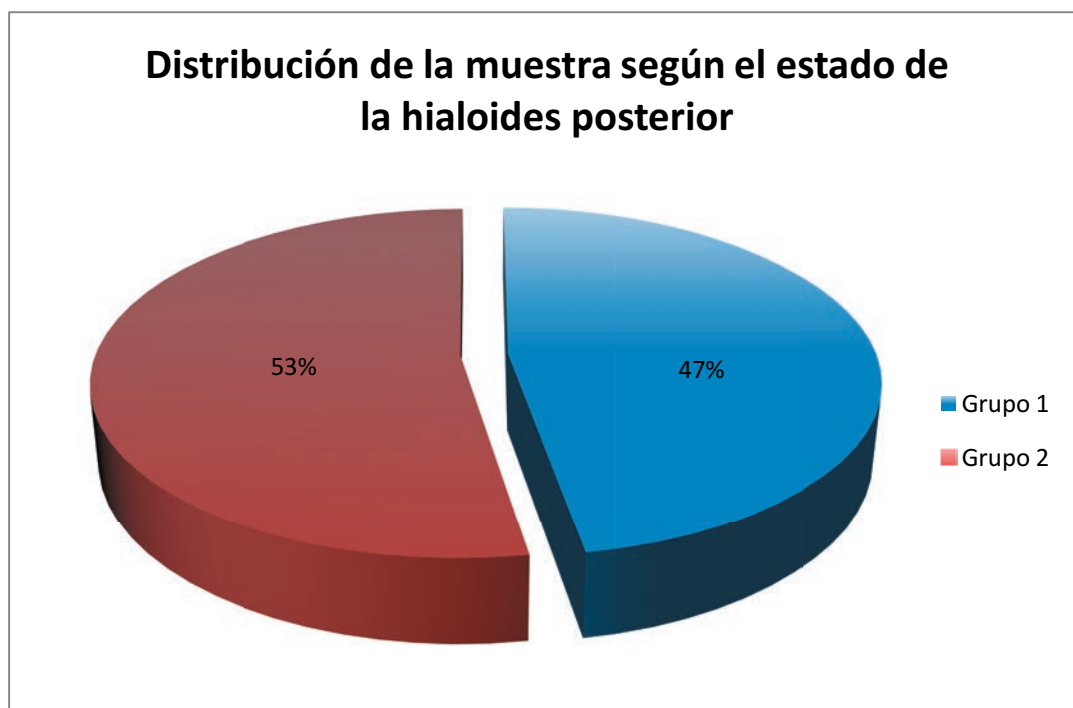


Gráfico 1. Distribución de los 38 ojos según el estado de la hialoides posterior (HP).

Grupo 1: HP adherida a la mácula

Grupo 2: HP desprendida de la mácula

6.1.1. Sexo

La muestra incluye 19 mujeres (50%) y 19 hombres (50%).

La misma proporción de hombres y mujeres se encuentra en la distribución por grupos, siendo 9 hombres y 9 mujeres en el Grupo 1 y 10 hombres y 10 mujeres en el Grupo 2, siendo esta diferencia no estadísticamente significativa ($\chi^2= 0.00$; $p=1.00$).

En el grupo control se cumple la misma proporción, con 5 mujeres y 5 hombres.

6.1.2. Edad

La edad media de la muestra fue de 65.66 ± 11.67 años (rango de 37 a 84 años).

En el Grupo 1, la edad media fue de 64.72 ± 11.94 años (rango de 37 a 84 años); y en el Grupo 2, de 66.5 ± 11.14 años (rango de 53 a 84 años), siendo esta diferencia no estadísticamente significativa (U Mann-Whitney; $p=0.92$).

En el grupo control, la edad media fue de 60.7 ± 10.90 años (rango de 44 a 74 años).

6.1.3. Ojo afecto

El 50% de los ojos afectados fueron ojos derechos, y el otro 50% fueron izquierdos, tanto en la totalidad de la muestra como en la distribución por grupos, siendo esta diferencia no estadísticamente significativa ($\chi^2= 0.00$; $p=1.00$).

En el grupo control encontramos 6 ojos derechos (60%) y 4 ojos izquierdos (40%).

6.1.4. Características de la DM

De los 38 ojos incluidos en el estudio, solamente 3 (7.90%) correspondían a pacientes con DM tipo 1, uno de ellos clasificado en el Grupo 1 y el otro en el Grupo 2. El resto (92.1%) correspondían a pacientes con DM tipo 2 (**Gráfico 2**). En el grupo control, todos los pacientes eran diabéticos tipo 2.

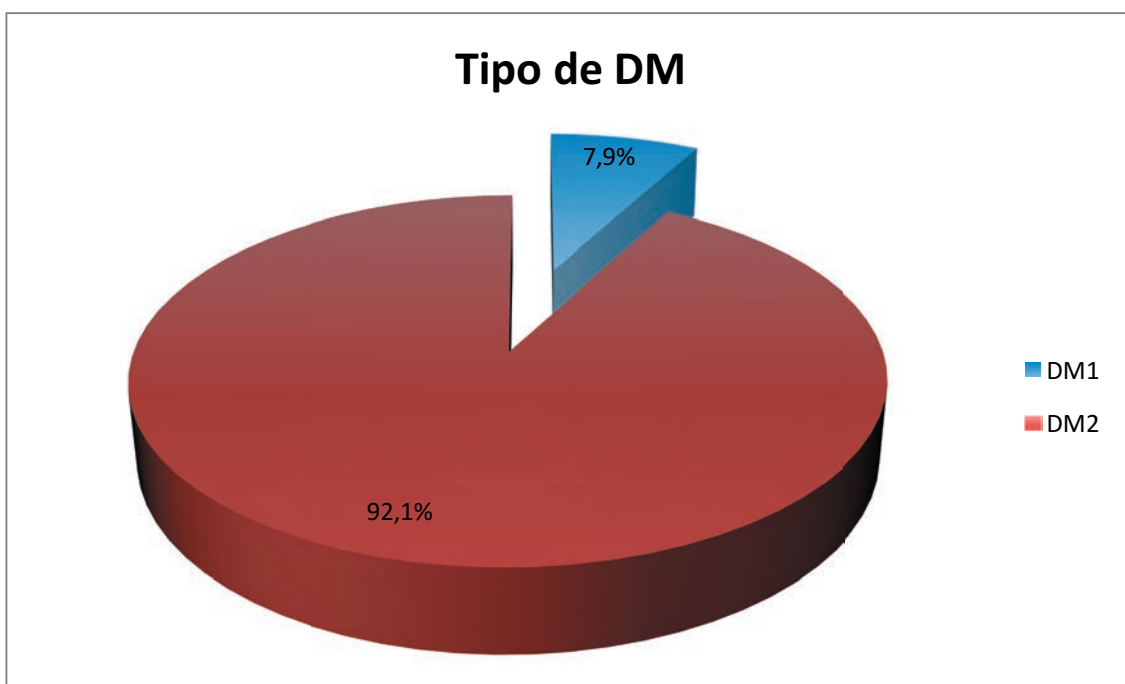


Gráfico 2. Distribución de la muestra según el tipo de DM.

Respecto al tiempo de evolución de la DM desde el momento del diagnóstico, la media fue de 13.42 ± 8.29 años (rango de 1 a 37 años). Si tenemos en cuenta solamente a los pacientes del Grupo 1, la media fue de 10.89 ± 7.95 años (rango de 5 a 20 años); y en los pacientes del Grupo 2, la media fue de 15.7 ± 8.99 años (rango de 1 a 37 años), siendo esta diferencia no estadísticamente significativa (U de Mann Whitney; $p=0.08$). En el grupo control, el tiempo de evolución de la DM fue de 18 años ± 9.49 (rango de 5 a 30 años).

En cuanto al tratamiento que recibían para la DM, de todos los pacientes incluidos en el estudio, 7 ojos (18%) correspondían a pacientes que se trataban con insulina en monoterapia, 12 (32%) con antidiabéticos orales (ADO) y 19 (50%) con tratamiento combinado de insulina asociada a ADO (**Gráfico 3**).

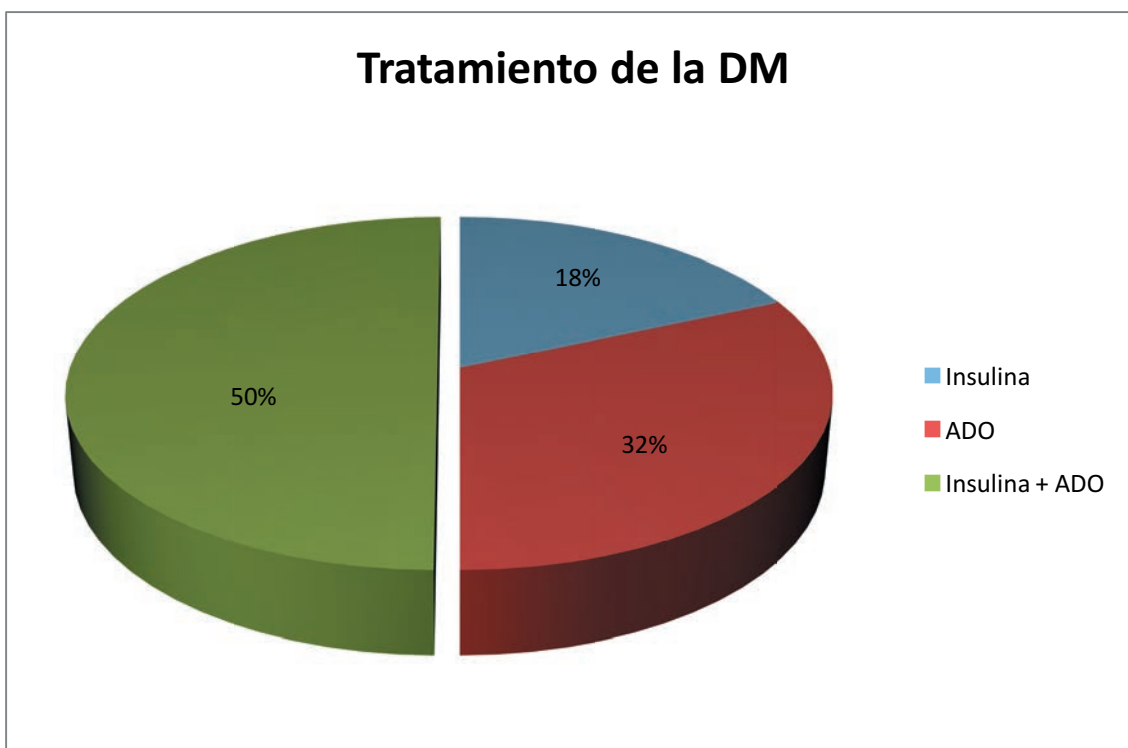


Gráfico 3. Distribución de la muestra según el tratamiento recibido para la DM

En la distribución por grupos encontramos que en el Grupo 1 un ojo correspondía a un paciente que se trataba con insulina (5.6%), 9 con ADO (50%) y 8 con tratamiento combinado (44.4%) (**Gráfico 4**); y en el Grupo 2, 6 ojos correspondían a pacientes que se trataban con insulina (30%), 3 con ADO (15%) y 11 con tratamiento combinado (55%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($\chi^2= 6.96$; $p=0.03$) (**Gráfico 5**).

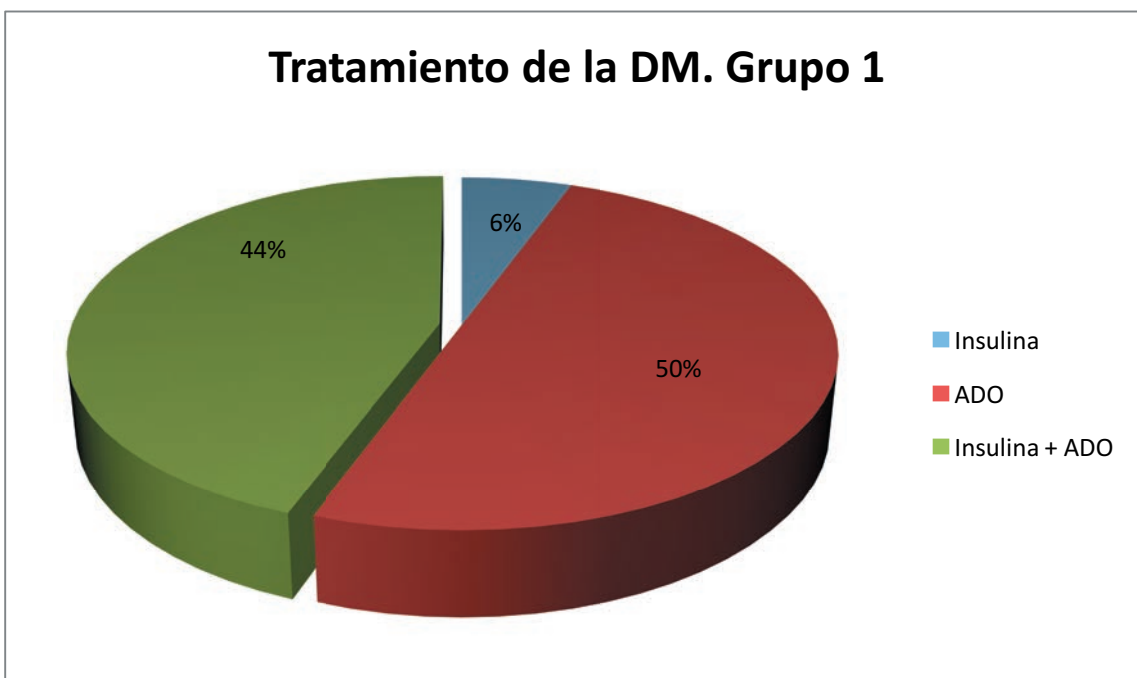


Gráfico 4. Distribución del Grupo 1 según el tratamiento recibido para la DM

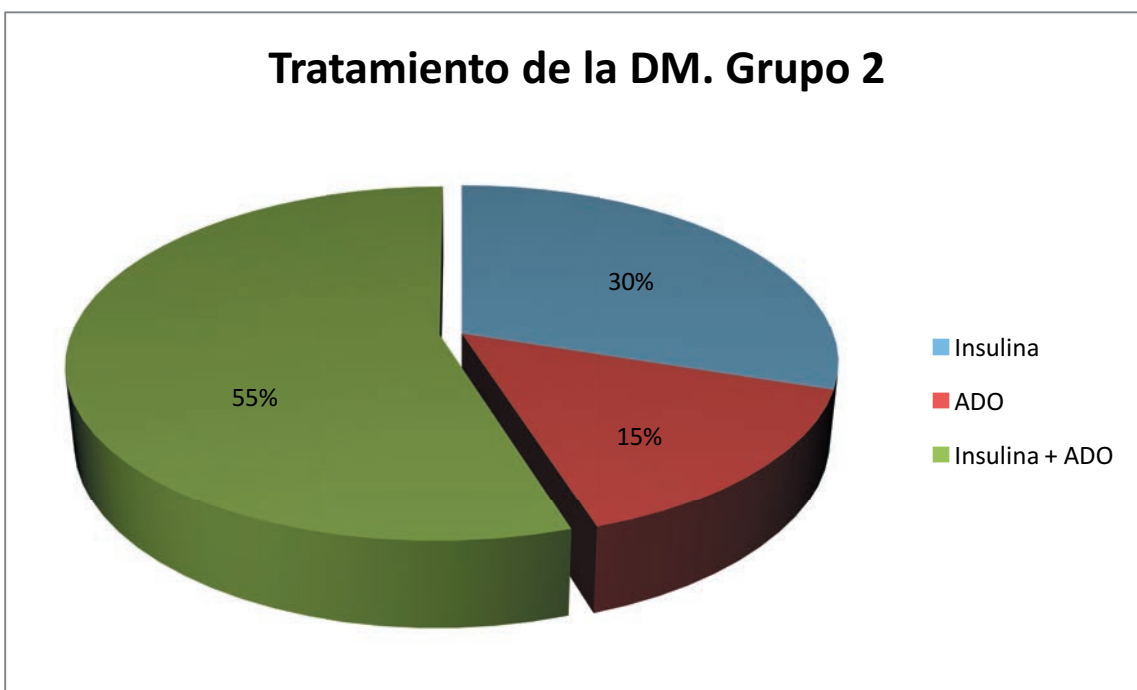


Gráfico 5. Distribución del Grupo 2 según el tratamiento recibido para la DM

En el grupo control, 3 ojos (30%) correspondían a pacientes que se trataban con insulina, 2 (20%) con ADO y 5 con tratamiento combinado (50%) (**Gráfico 6**).

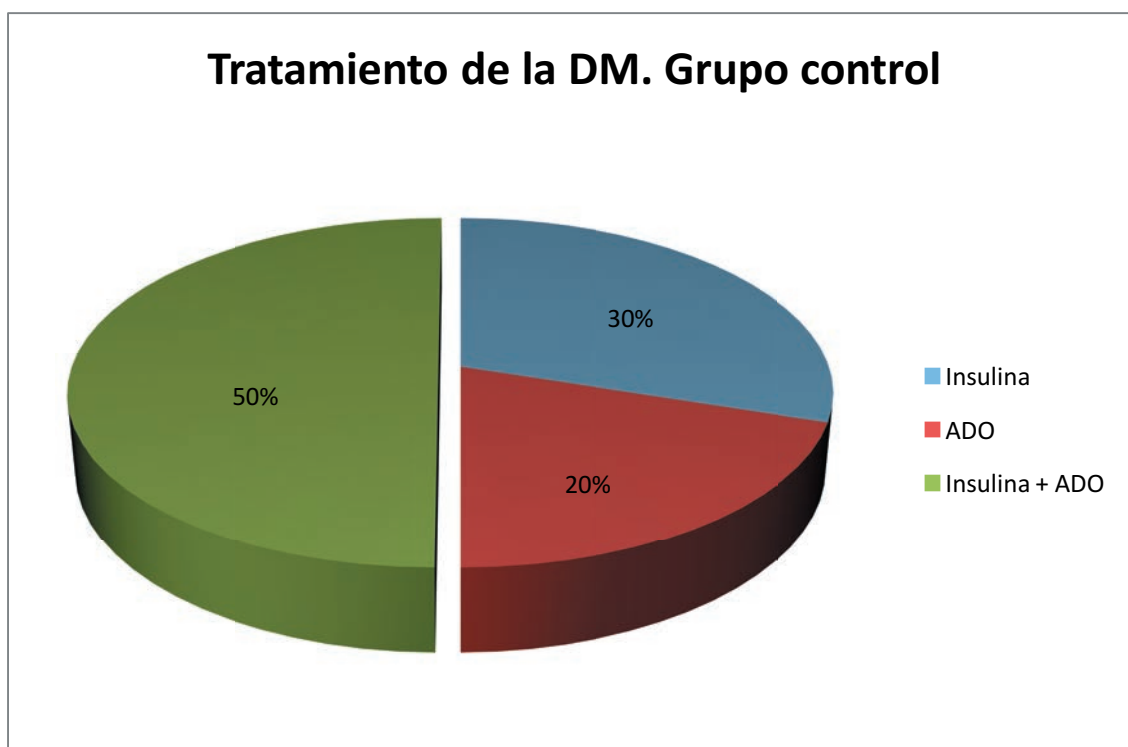


Gráfico 6. Distribución del Grupo control según el tratamiento recibido para la DM

Para conocer el control metabólico de los pacientes, se recogió el valor de la hemoglobina glicosilada en la última analítica, de no más de 3 meses anteriores a la primera visita. El valor medio de la muestra fue de $7.70\% \pm 1.67$ (rango de 4.8% a 11.7%). En el Grupo 1, el valor medio de HbA1c fue de $7.71\% \pm 1.71$ (rango de 5.2 a 11.7); en el Grupo 2 fue de $7.70\% \pm 1.68$ (rango de 4.8 a 10.1), siendo esta diferencia no estadísticamente significativa (U de Mann Whitney; $p=0.08$); y en el grupo control fue de $7.71\% \pm 0.89$ (rango de 6.2 a 8.9).

6.1.5. Características de la Retinopatía Diabética y el Edema Macular Diabético

De los 38 ojos estudiados, 33 (86.8%) habían sido diagnosticados de Retinopatía Diabética No Proliferativa (RDNP), mientras que los 5 restantes (13.2%) tenían antecedente de Retinopatía Diabética Proliferativa (RDP) (**Gráfico 7**).

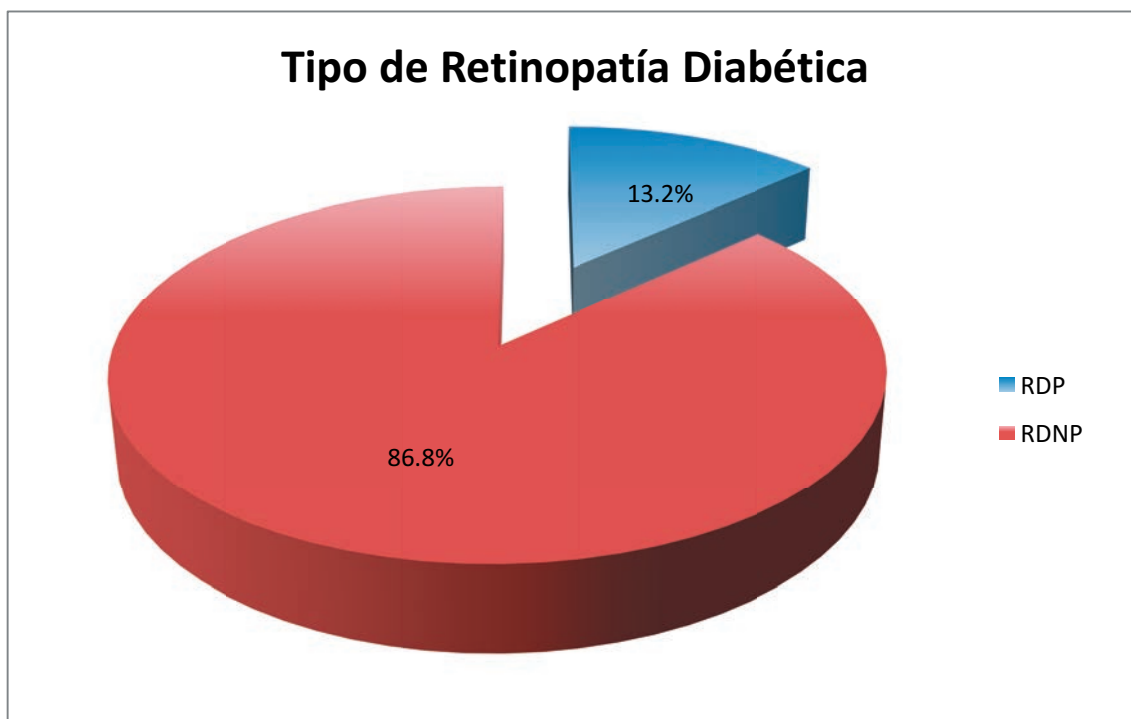


Gráfico 7. Distribución de la muestra según el tipo de Retinopatía Diabética

En el análisis por grupos encontramos que en el Grupo 1, 17 ojos presentaban RDNP (94.4%) y solamente 1 RDP (5.6%); en el Grupo 2, 16 ojos presentaban RDNP (80%) y 4 RDP (20%). Esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($\chi^2= 1.73$; $p=0.19$) (**Gráfico 8**).

En el grupo control, 9 ojos presentaban RDNP (90%) y 1 RDP (10%).

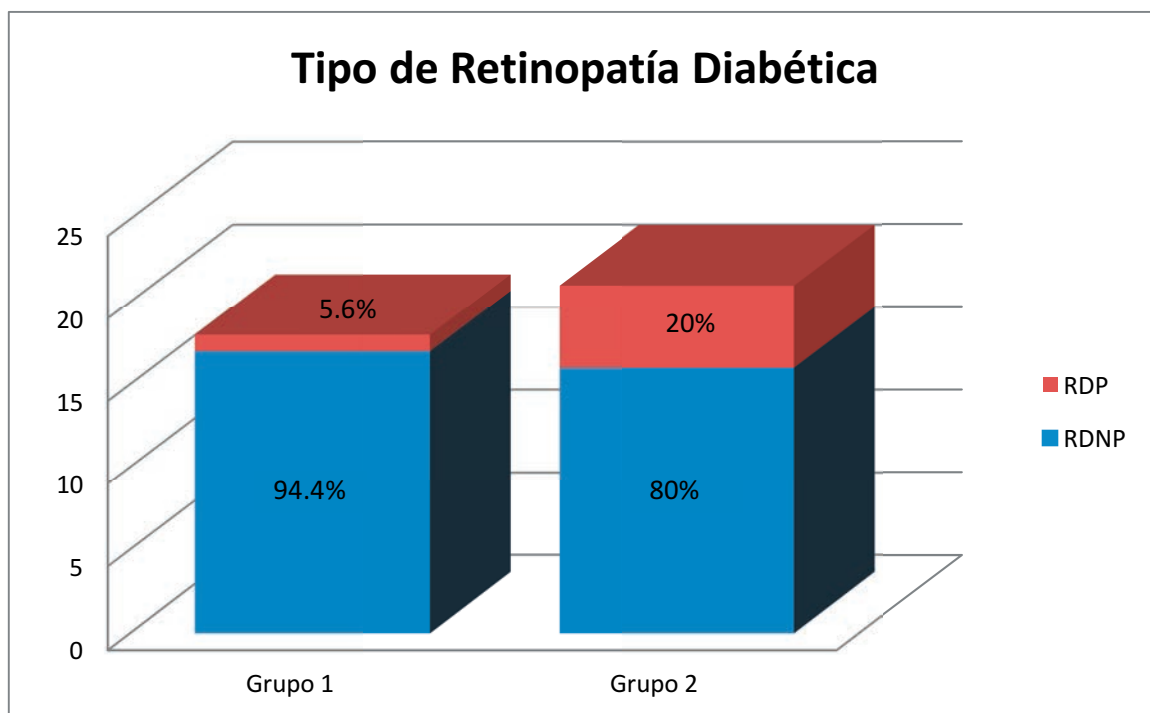


Gráfico 8. Distribución del tipo de Retinopatía Diabética según el grupo

El tratamiento con panretinofotocoagulación (PRFC) lo habían recibido un total de 8 ojos (21.1%), previamente a la inclusión en el estudio. Estos ojos eran todos los que presentaban antecedente de RDP, un ojo del Grupo 1 con RDNP severa y 2 ojos del Grupo 2 también con antecedente de RDNP severa. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Fisher exact test; $p=0.24$).

En cuanto al tipo de edema macular diabético (EMD), recordamos que como criterio de inclusión sólo podían ser de dos tipos: EMD difuso y EMD multifocal. De los 38 ojos incluidos en el estudio, 10 presentaban EMD difuso (26.3%) y 28 EMD multifocal (73.7%) (**Gráfico 9**).

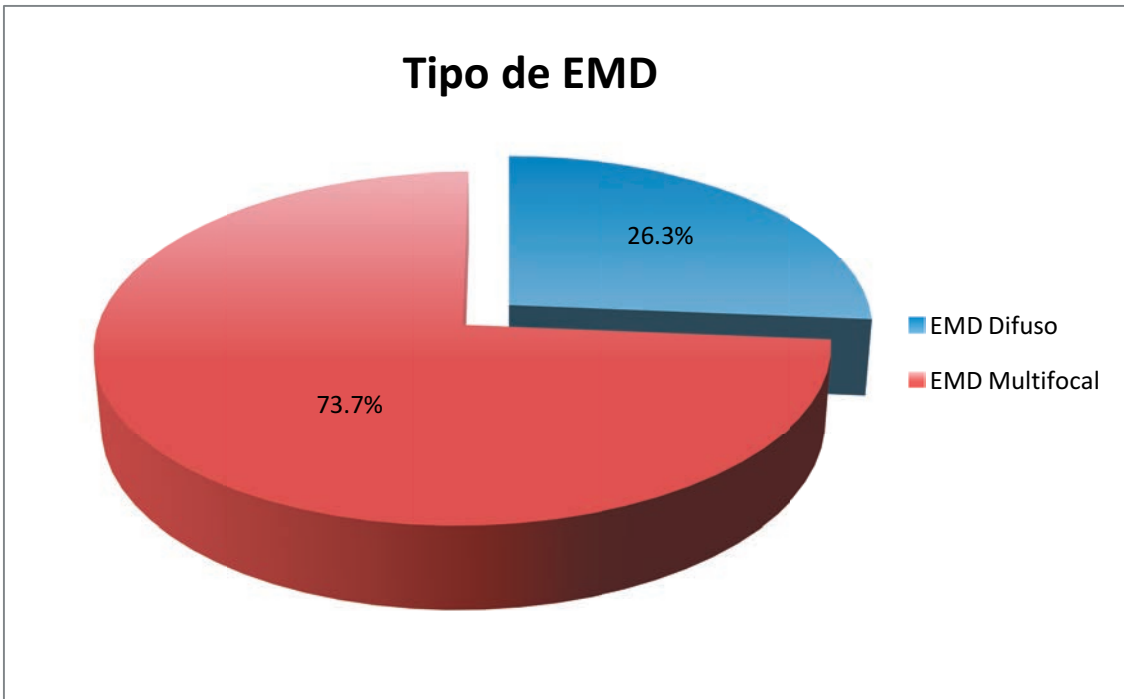


Gráfico 9. Distribución de la muestra según el tipo de Edema Macular Diabético

En la distribución por grupos, encontramos que en el Grupo 1, 4 ojos presentaban EMD difuso (22.2%) y 14 EMD multifocal (77.8%); y en el Grupo 2, 6 ojos presentaban EMD difuso (30%) y 14 EMD multifocal (70%), siendo esta diferencia no estadísticamente significativa ($\chi^2 = 0.30$; $p = 0.59$) (**Gráfico 10**).

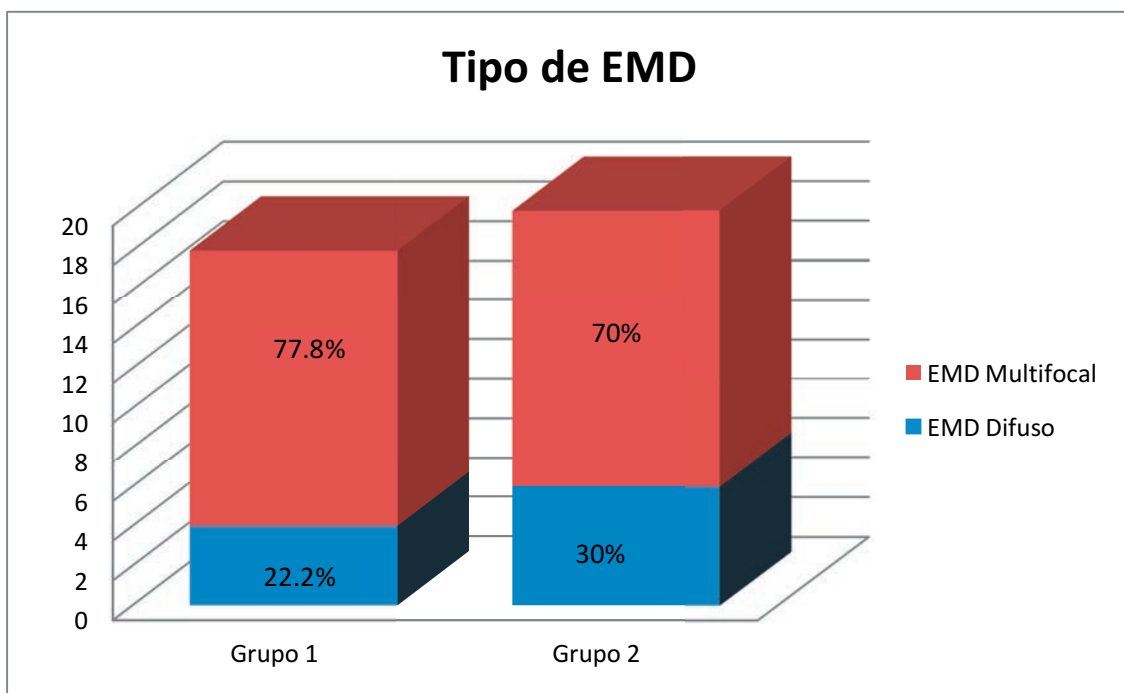


Gráfico 10. Distribución del tipo de Edema Macular Diabético según el grupo

De todos los ojos analizados, 9 (23.7%) habían recibido tratamiento con fotocoagulación focal previamente a la inclusión en el estudio. Tres ojos correspondían al Grupo 1 y 6 al Grupo 2. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa (Fisher exact test; $p=0.45$).

6.2. Análisis del acontecimiento del Desprendimiento de Vítreo Posterior

Al inicio del estudio, 29 ojos (76.32%) presentaban adherencia vitreomacular (AVM) sin componente traccional, mientras que 9 ojos (23.68%) ya presentaban desprendimiento de vítreo posterior (DVP). De los pacientes que presentaban AVM, en el 89.7% la AVM era amplia (≥ 1500 micras de contacto) y en el 10.3% la AVM era focal (< 1500 micras de contacto).

A los 12 meses de seguimiento, el DVP lo presentaban 20 ojos (52.63%), y en 18 ojos (47.37%) la HP permanecía adherida a la mácula (**Gráfico 11**).

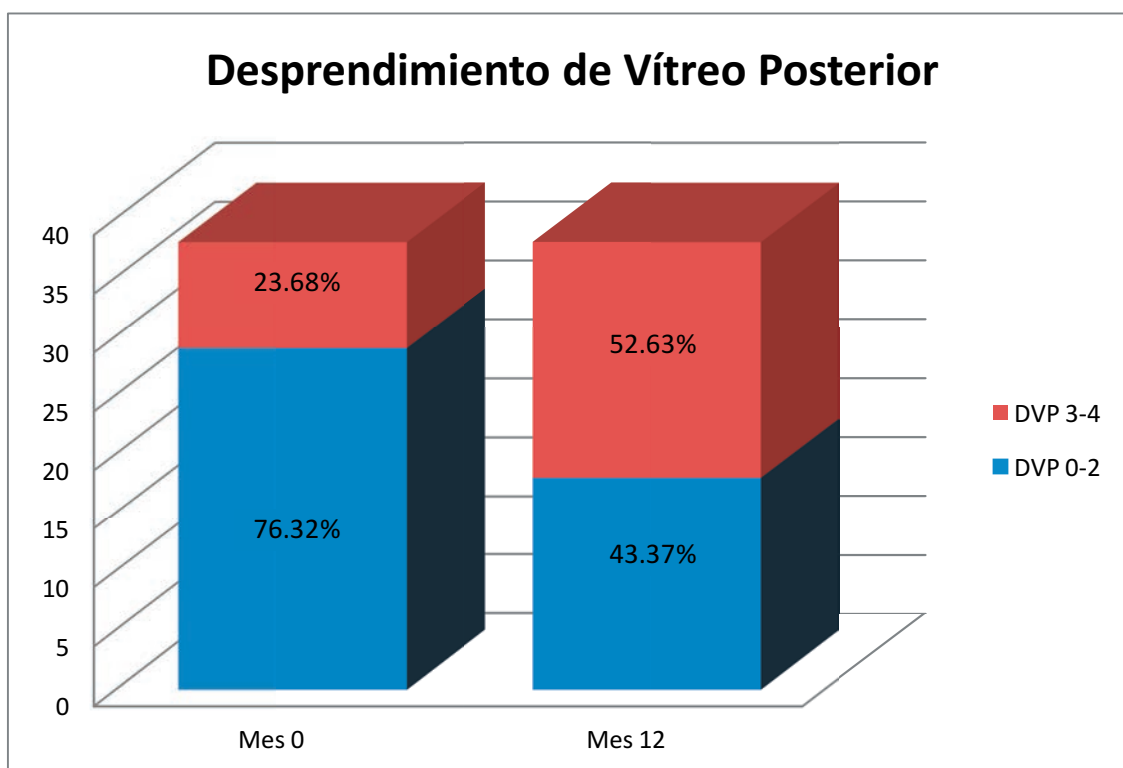


Gráfico 11. Análisis del estado de la hialoides posterior al inicio y al final del estudio.

DVP 0-2: Hialoides posterior adherida; **DVP 3-4:** Hialoides posterior desprendida

6- RESULTADOS

Se observó que un 37.9% de los ojos estudiados con AVM al inicio experimentaron un DVP en los 12 meses de seguimiento, mientras que en ningún ojo del grupo control se observó desprendimiento de la HP. Esta diferencia fue estadísticamente significativa (Fisher exact test; $p < 0.001$).

El tiempo medio de aparición del DVP fue de 7.4 meses, distribuyéndose de la siguiente manera (**Gráfico 12**):

- 3 pacientes experimentaron el DVP a los 4 meses (tras 2 inyecciones)
- 3 pacientes a los 6 meses (tras 3 inyecciones)
- 1 paciente a los 8 meses (tras 4 inyecciones)
- 2 pacientes a los 10 meses (tras 5 inyecciones)
- 2 pacientes a los 12 meses (uno tras 5 inyecciones y uno tras 6 inyecciones)

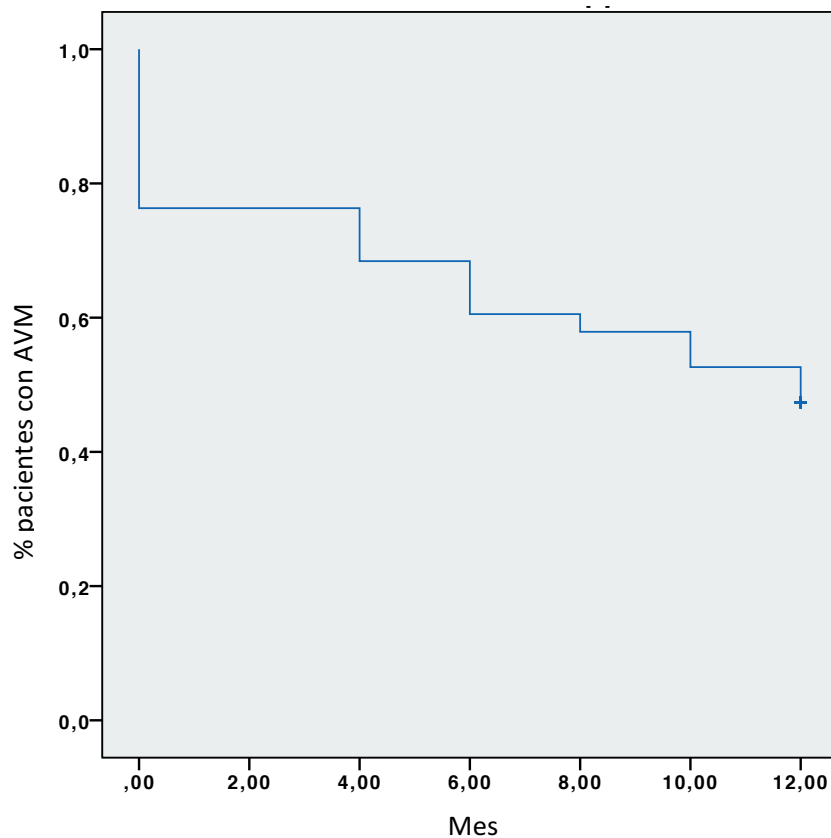


Gráfico 12. Curva de Kaplan-Meier que muestra el tiempo (en meses) hasta el acontecimiento del DVP. Al inicio presentaban AVM un 76.32% de los pacientes.

DVP: Desprendimiento de vítreo posterior; **AVM:** Adherencia vitreomacular

6.3. Análisis de Agudeza Visual y Grosor Foveal

6.3.1. Cambios de AV observados a los 12 meses

A nivel global del conjunto de toda la muestra, los pacientes experimentaron una mejoría estadísticamente significativa de 0.08 ± 0.16 unidades de visión (escala decimal) a los 12 meses de seguimiento (T de Wilcoxon; $p=0.007$) (**Gráfico 13**).

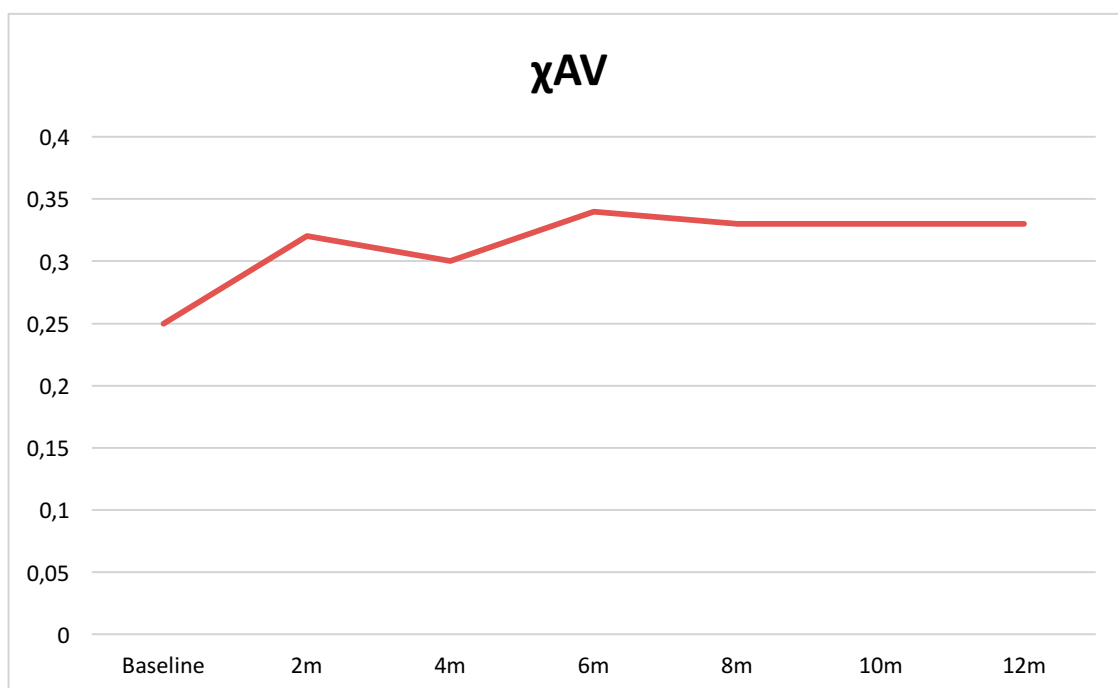


Gráfico 13. Media de AV global, desde el mes 0 al mes 12 de seguimiento.

Los pacientes del Grupo 1 experimentaron una mejoría estadísticamente significativa de 0.1 ± 0.17 unidades de AV (escala decimal) a los 12 meses de seguimiento (T de Wilcoxon; $p=0.03$), mientras que los pacientes del Grupo 2 vieron incrementada su AV en 0.06 ± 0.21 unidades de AV (escala decimal) en el mismo periodo, siendo esta mejoría no estadísticamente significativa (T de Wilcoxon; $p=0.08$) (**Gráfico 14**).

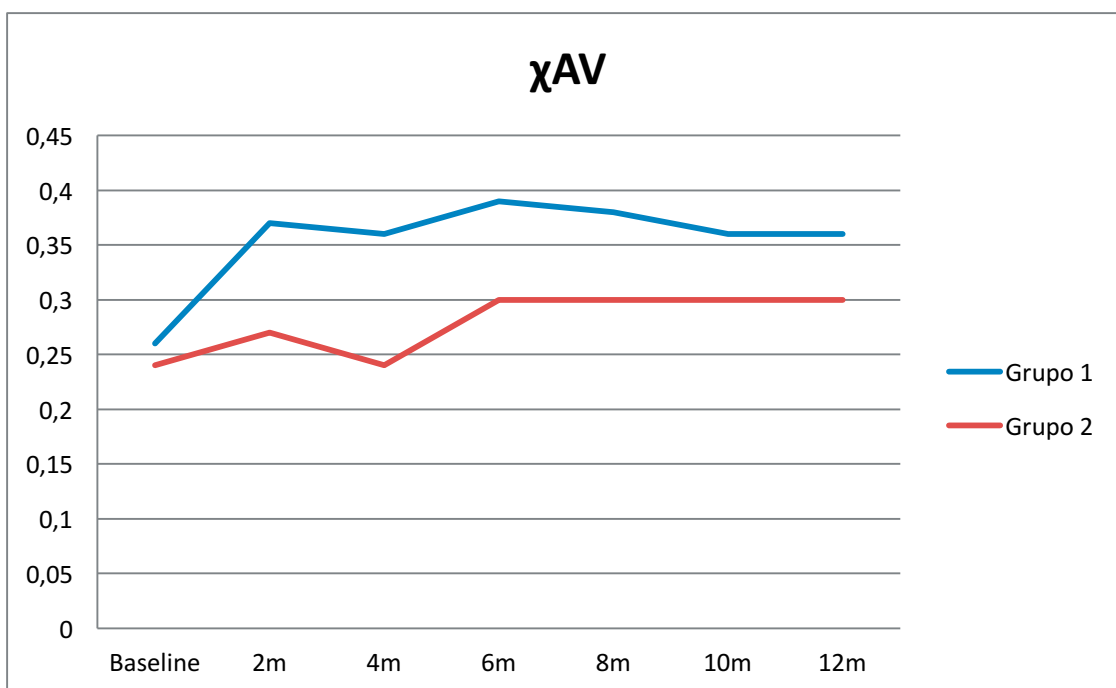


Gráfico 14. Media de AV en escala decimal de los Grupos 1 y 2, desde el mes 0 al mes 12 de seguimiento.

Cuando comparamos los cambios que experimentaron los pacientes tras 12 meses de seguimiento, no observamos diferencias estadísticamente significativas en la mejoría de AV entre ambos grupos (U de Mann-Whitney; $p=1.00$).

6.3.2. Cambios de CFT observados a los 12 meses

En cuanto al grosor foveal, se observó una reducción global estadísticamente significativa de 185 ± 206.75 micras a los 12 meses de seguimiento (T de Wilcoxon; $p<0.001$) (**Gráfico 15**).

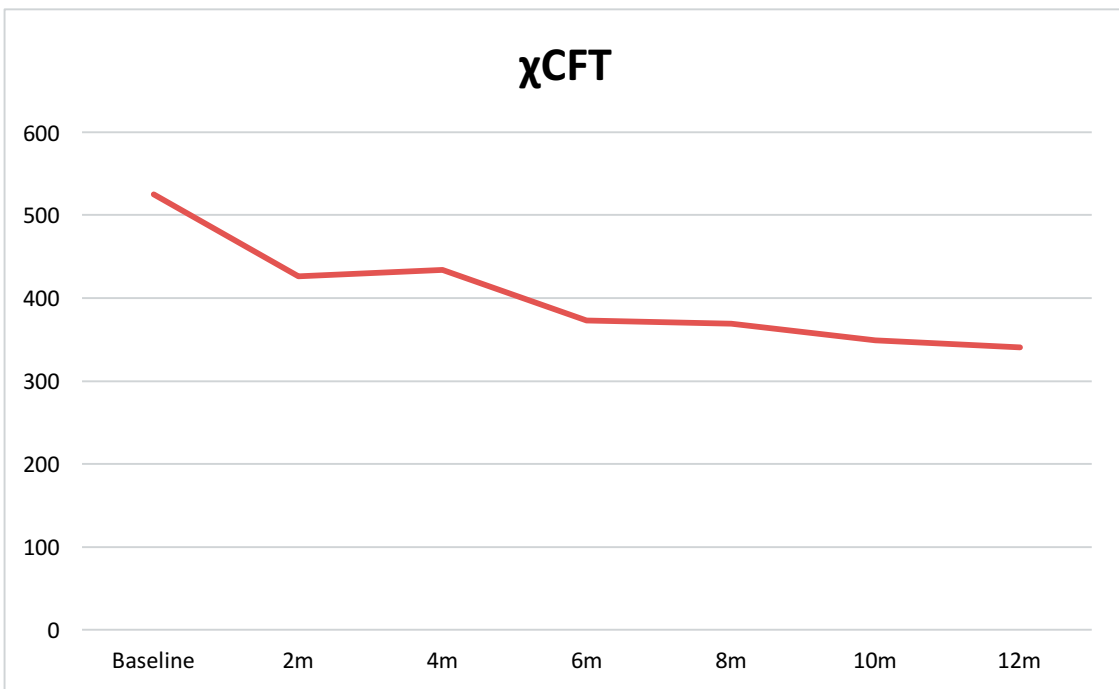


Gráfico 15. Media de CFT global en micras, desde el mes 0 al mes 12 de seguimiento.

En ambos grupos, la reducción del CFT fue estadísticamente significativa. En el Grupo 1 se observó una reducción en el CFT de 259 ± 239.62 micras a los 12 meses de seguimiento (T de Wilcoxon; $p < 0.001$), mientras en el Grupo 2 la reducción del CFT fue de 118 ± 148.33 micras en el mismo periodo (T de Wilcoxon; $p = 0.003$) (**Gráfico 16**).

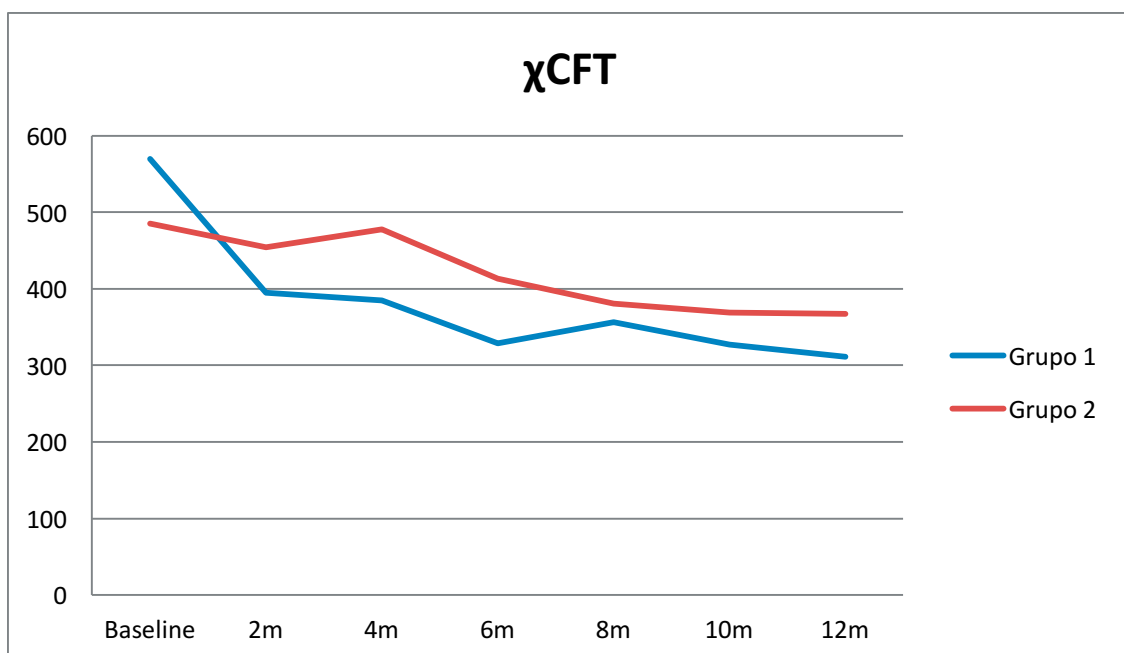


Gráfico 16. Media de CFT en micras de los Grupos 1 y 2, desde el mes 0 al mes 12 de seguimiento.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar la reducción de CFT tras 12 meses de seguimiento entre ambos grupos (U de Mann-Whitney; $p=0.06$). Sin embargo, el 100% de los pacientes del Grupo 1 experimentaron una reducción del CFT, mientras que solamente el 75% de los pacientes del Grupo 2 disminuyeron el CFT, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (Fischer Exact Test; $p=0.048$).

6.3.3. Diferencias basales de AV y CFT entre ambos grupos

El estudio comparativo de los dos grupos en la primera visita no mostró diferencias estadísticamente significativas de las medias de las variables principales, AV y CFT.

La media de AV en la primera evaluación fue de 0.26 ± 0.16 en el Grupo 1 y de 0.24 ± 0.12 en el Grupo 2 (U de Mann-Whitney; $p=0.27$) (**Gráfico 17**).

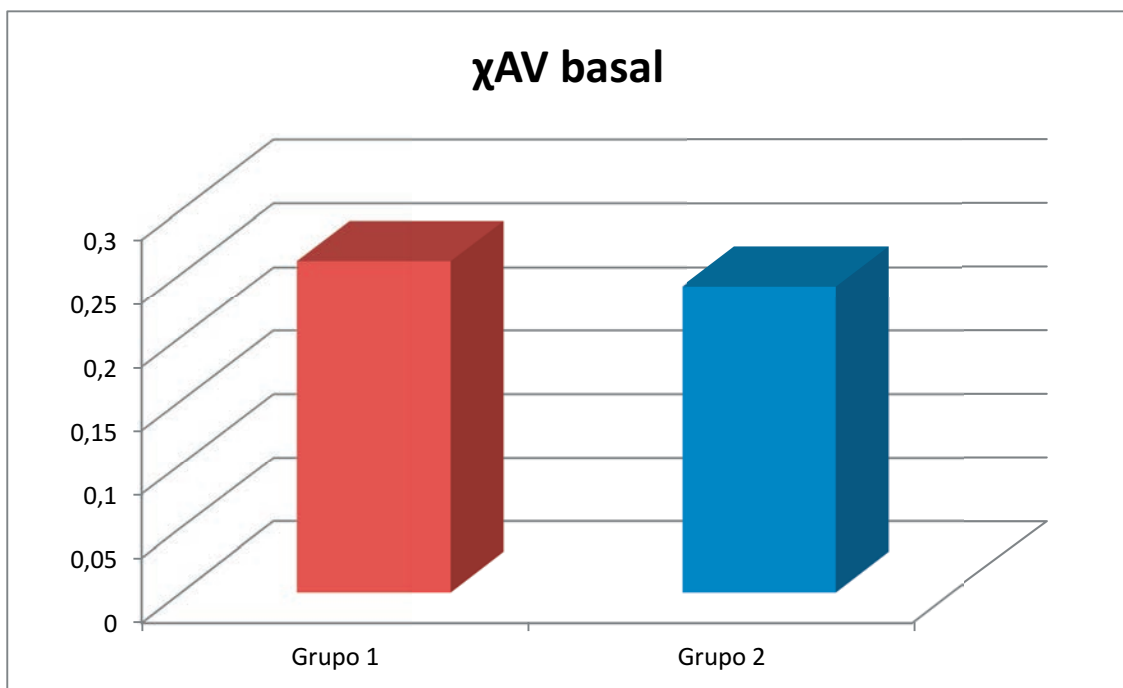


Gráfico 17. Media de AV basal en escala decimal de los Grupos 1 y 2.

La media de CFT fue de 570 ± 194 micras en el Grupo 1 y de 485 ± 106 micras en el Grupo 2 en la primera visita (U de Mann-Whitney; $p=0.34$) (**Gráfico 18**).

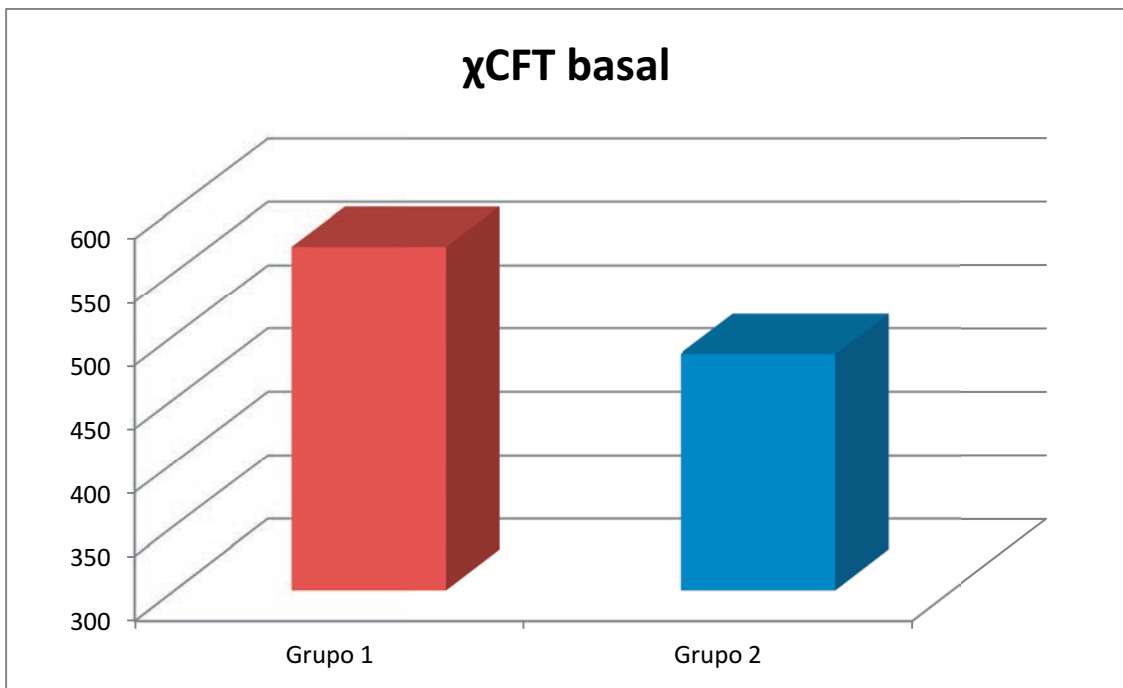


Gráfico 18. Media de CFT basal en micras de los Grupos 1 y 2.

6.3.4. Diferencias de AV y CFT entre ambos grupos a los 2 meses de seguimiento

A los dos meses de seguimiento no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en las medias de AV ni de CFT.

La media de AV a los 2 meses tras la primera inyección fue de 0.37 ± 0.22 en el Grupo 1 y de 0.27 ± 0.14 en el Grupo 2 (U de Mann-Whitney; $p=0.95$) (**Gráfico 19**).

La media de CFT fue de 395 ± 140 micras en el Grupo 1 y de 454 ± 167 micras en el Grupo 2 a los 2 meses de la primera evaluación (U de Mann-Whitney; $p=0.28$) (**Gráfico 20**).

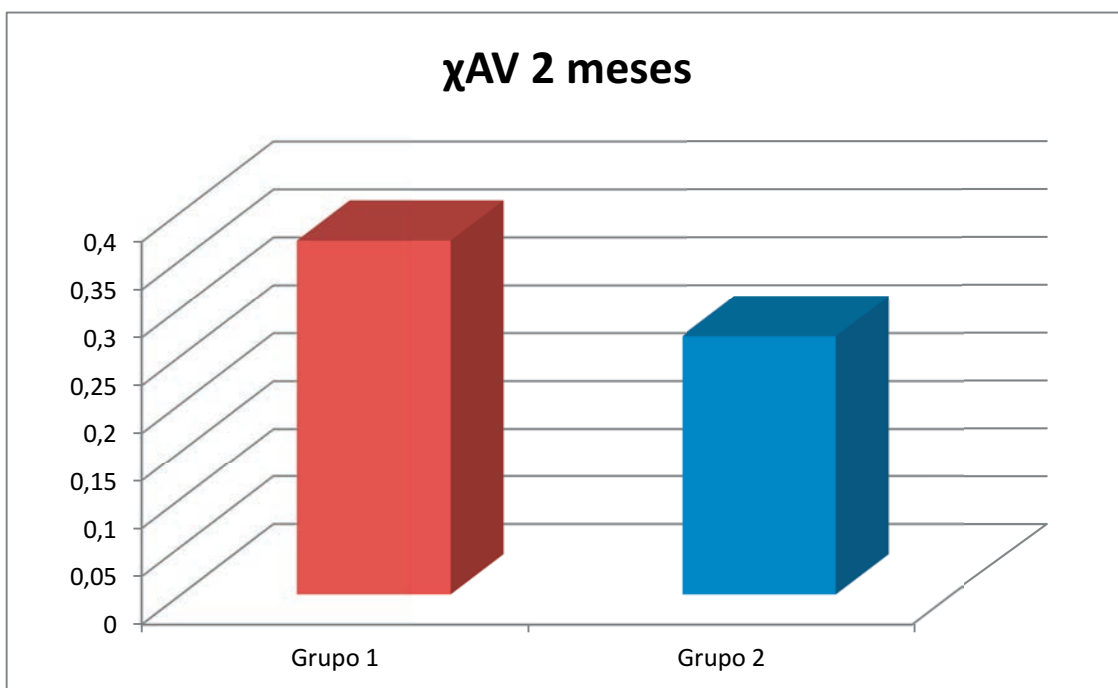


Gráfico 19. Media de AV a los 2 meses en escala decimal de los Grupos 1 y 2.

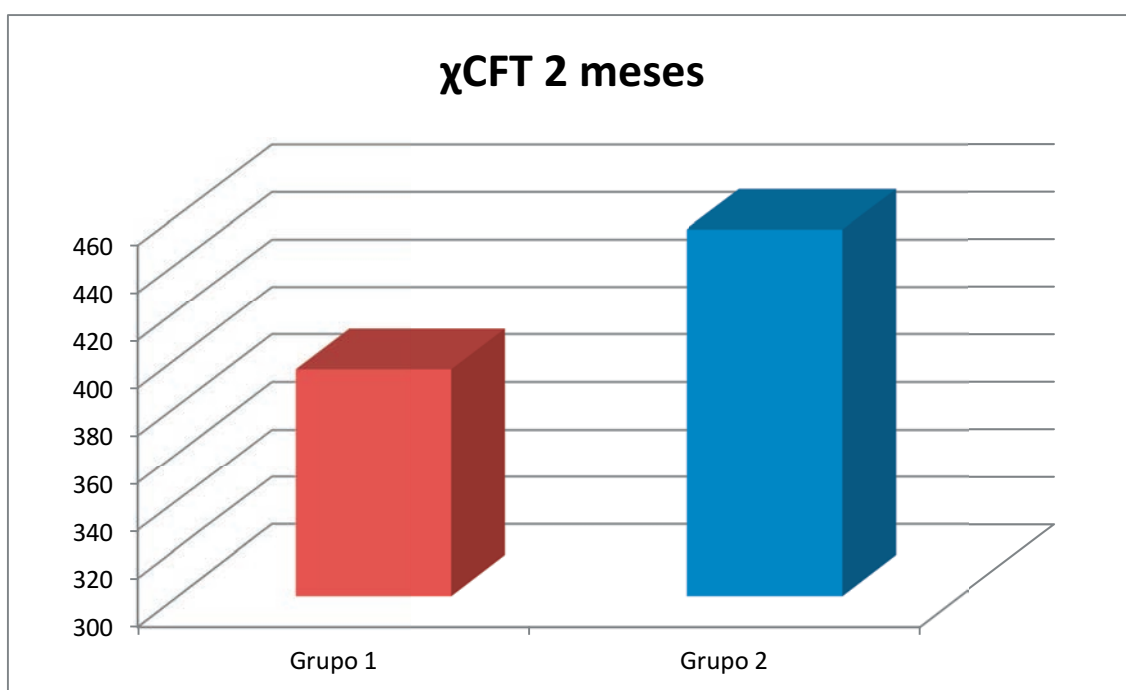


Gráfico 20. Media de CFT a los 2 meses en micras de los Grupos 1 y 2.

Los pacientes del Grupo 1 mejoraron su AV tras la primera inyección de Ranibizumab en 0.1 ± 0.16 unidades (T de Wilcoxon; $p=0.03$), y los del Grupo 2 en 0.03 ± 0.18 unidades (T de Wilcoxon; $p=0.67$) (**Gráfico 14**). En cuanto al CFT, los pacientes del Grupo 1 experimentaron una reducción de $175\pm 226\mu\text{m}$ (T de Wilcoxon; $p=0.002$), mientras que en los del Grupo 2 fue de $32\pm 214\mu\text{m}$ (T de Wilcoxon; $p=0.42$) a los 2 meses (**Gráfico 16**). Observamos que la mejoría de AV y la reducción del CFT fueron estadísticamente significativas en el Grupo 1, mientras que en el Grupo 2 las diferencias no alcanzaron la significación estadística.

Al comparar los cambios que experimentaron ambos grupos 2 meses tras la primera inyección, no se observan diferencias estadísticamente significativas, ni en cuanto a AV (U de Mann-Whitney; $p=0.81$), ni en cuanto a CFT (U de Mann-Whitney; $p=0.22$).

6.3.5. Diferencias de AV y CFT entre ambos grupos a los 4 meses de seguimiento

Tras cuatro meses de seguimiento las diferencias entre ambos grupos en las medias de AV y CFT no fueron significativas.

La media de AV en el Grupo 1 fue de 0.36 ± 0.18 y en el Grupo 2 fue de 0.24 ± 0.1 (U de Mann-Whitney; $p=0.67$) (**Gráfico 21**).

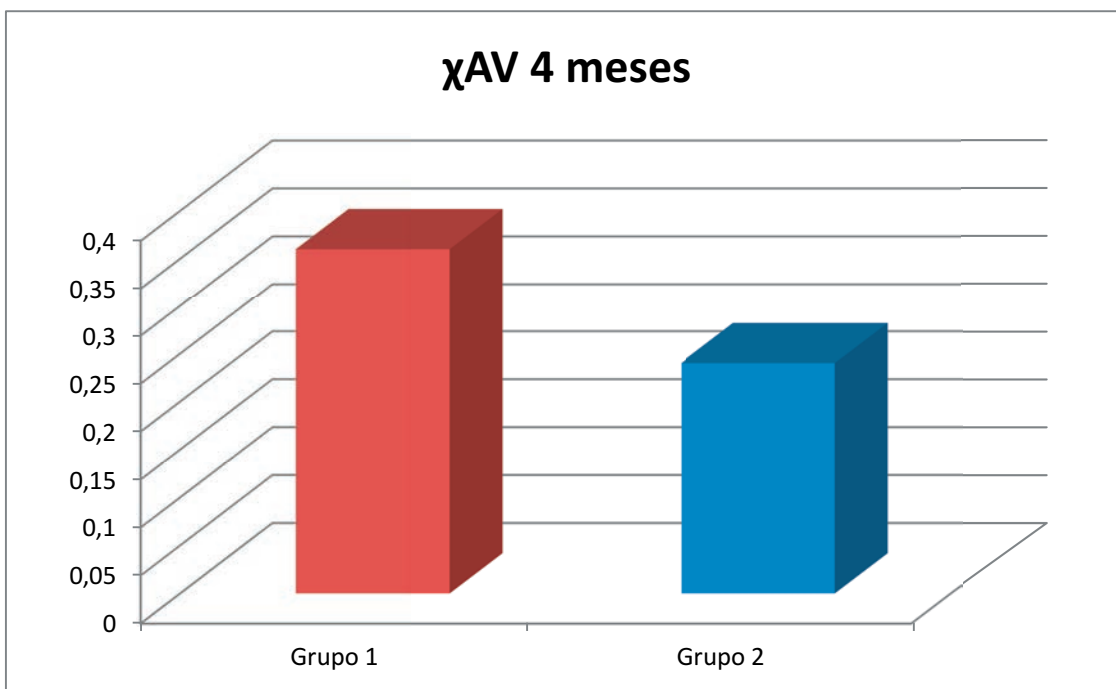


Gráfico 21. Media de AV a los 4 meses en escala decimal de los Grupos 1 y 2.

La media de CFT fue de 385 ± 182 micras en el Grupo 1 y de 478 ± 171 micras en el Grupo 2 (U de Mann-Whitney; $p=0.11$) (**Gráfico 22**).

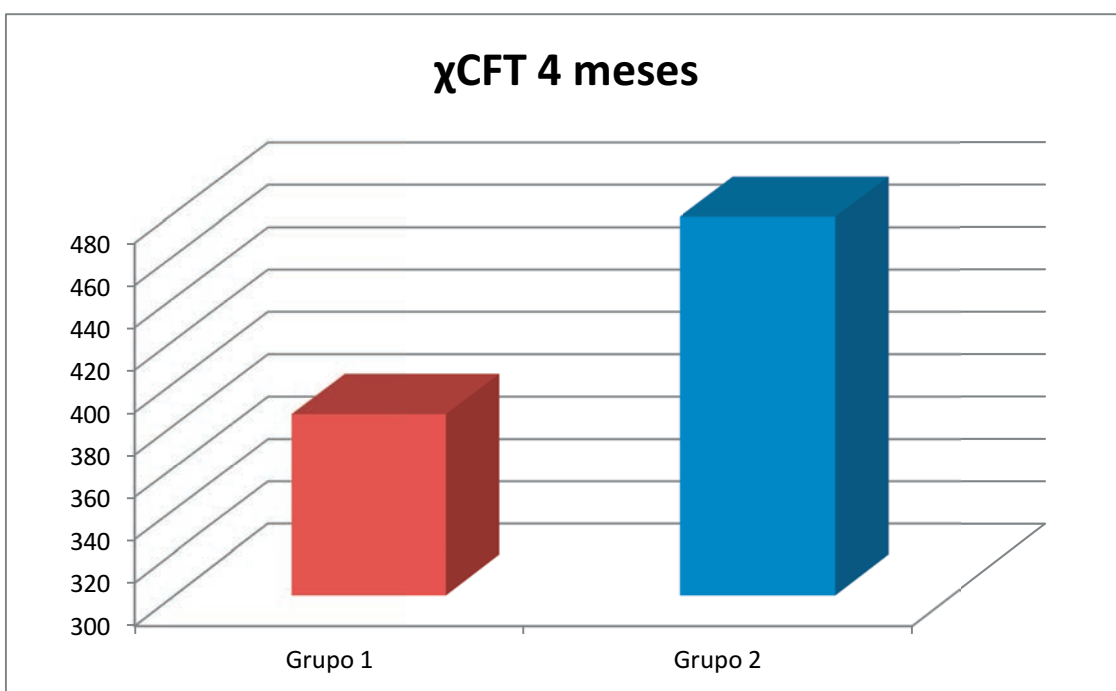


Gráfico 22. Media de CFT a los 4 meses en micras de los Grupos 1 y 2.

Se observó una mejoría de AV estadísticamente significativa a los 4 meses de seguimiento de 0.1 ± 0.1 unidades en los pacientes del Grupo 1 (T de Wilcoxon; $p=0.0034$), y no estadísticamente significativa de 0.00035 ± 0.14 unidades (T de Wilcoxon; $p=0.76$) en el Grupo 2 (**Gráfico 14**). Respecto al CFT, en los pacientes del Grupo 1 se redujo $184\pm 254\mu\text{m}$, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (T de Wilcoxon; $p=0.0039$), mientras que en los del Grupo 2 se redujo $7\pm 223\mu\text{m}$, siendo esta diferencia no estadísticamente significativa (T de Wilcoxon; $p=0.29$) (**Gráfico 16**).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar los cambios de ambos grupos tras 4 meses de seguimiento, ni en cuanto a AV (U de Mann-Whitney; $p=0.81$), ni en cuanto a CFT (U de Mann-Whitney; $p=0.87$).

6.3.6. Diferencias de AV y CFT entre ambos grupos a los 6 meses de seguimiento

Tras completar las 3 dosis de Ranibizumab intravítreo, no se observaron diferencias estadísticamente significativas ni en la media de AV ni en la media de CFT entre los dos grupos.

En el Grupo 1, la media de AV a los 6 meses fue de 0.39 ± 0.21 y en el Grupo 2 fue de 0.30 ± 0.13 (U de Mann-Whitney; $p=0.81$) (**Gráfico 23**).

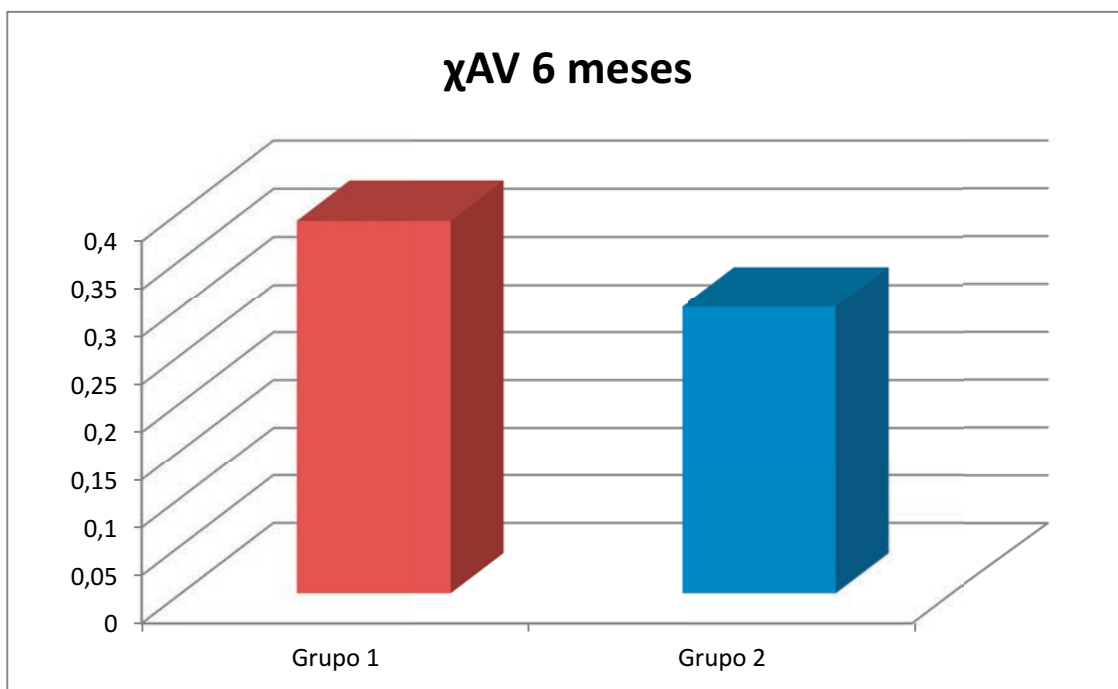


Gráfico 23. Media de AV a los 6 meses en escala decimal de los Grupos 1 y 2.

La media de CFT fue de 329 ± 167 micras en el Grupo 1 y de 413 ± 187 micras en el Grupo 2 a los 6 meses de seguimiento (U de Mann-Whitney; $p=0.13$) (**Gráfico 24**).

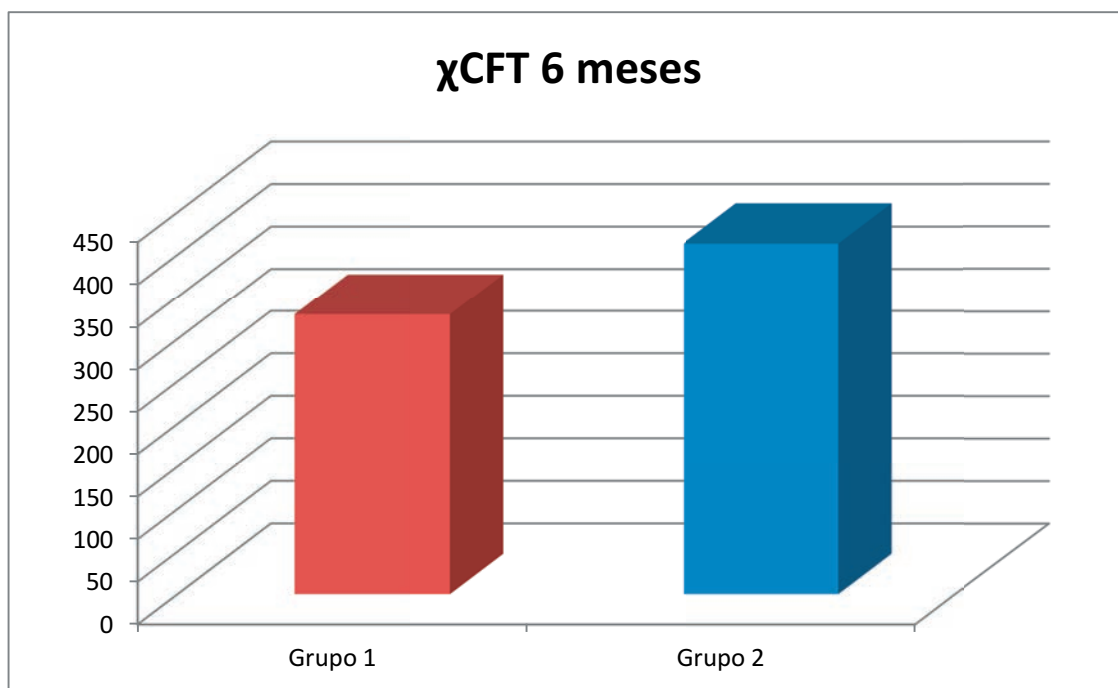


Gráfico 24. Media de CFT a los 6 meses en micras de los Grupos 1 y 2.

A los 6 meses, los pacientes del Grupo 1 mejoraron su AV en 0.13 ± 0.16 unidades (T de Wilcoxon; $p=0.003$), y los pacientes del Grupo 2 en 0.06 ± 0.16 unidades (T de Wilcoxon; $p=0.09$) (**Gráfico 14**). El CFT se redujo $241 \pm 277 \mu\text{m}$ (T de Wilcoxon; $p=0.0016$) en el Grupo 1, y $72 \pm 240 \mu\text{m}$ en el Grupo 2 (T de Wilcoxon; $p=0.18$) (**Gráfico 16**). Observamos que la mejoría de AV y la reducción del CFT fueron estadísticamente significativas en el Grupo 1, mientras que en el Grupo 2 las diferencias no alcanzaron la significación estadística.

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en cuanto a los cambios de AV (U de Mann-Whitney; $p=0.99$) ni de CFT (U de Mann-Whitney; $p=0.19$) experimentados en 6 meses.

6.3.7. Diferencias de AV y CFT entre ambos grupos a los 8 meses de seguimiento

No se observaron diferencias estadísticamente significativas ni en la media de AV ni en la media de CFT entre los dos grupos a los 8 meses de seguimiento.

La media de AV fue de 0.38 ± 0.2 en el Grupo 1 y de 0.30 ± 0.15 en el Grupo 2 (U de Mann-Whitney; $p=0.57$) (**Gráfico 25**).

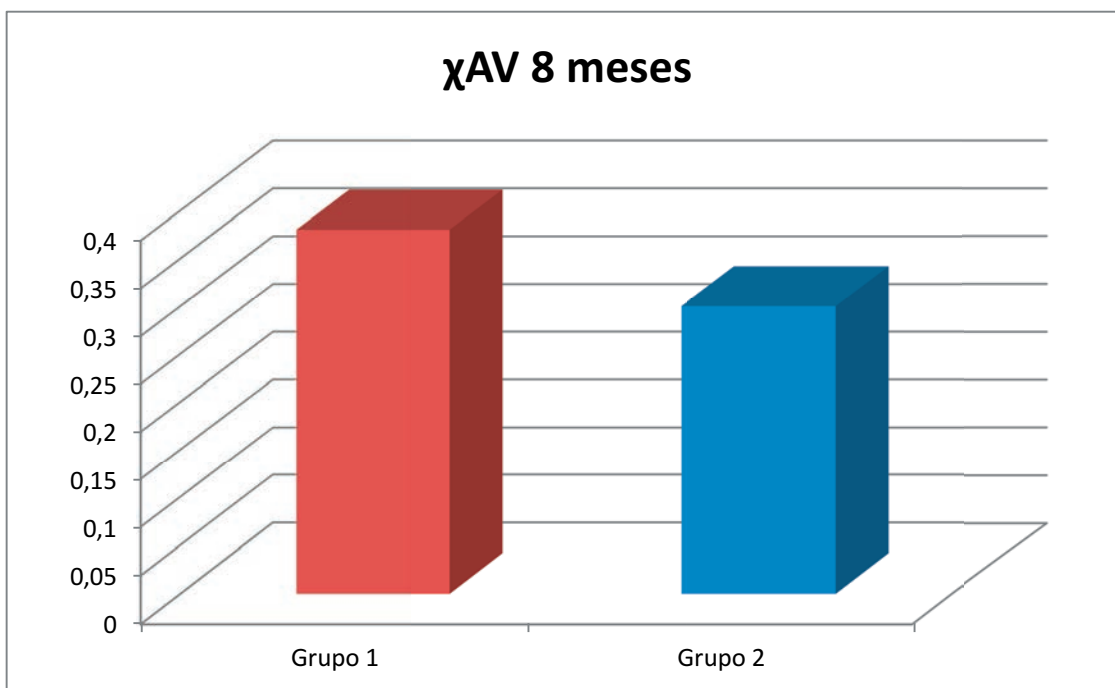


Gráfico 25. Media de AV a los 8 meses en escala decimal de los Grupos 1 y 2.

El CFT medio en el Grupo 1 fue de 356 ± 186 micras, y en el Grupo 2 de 381 ± 176 micras a los 8 meses de seguimiento (U de Mann-Whitney; $p=0.54$) (**Gráfico 26**).

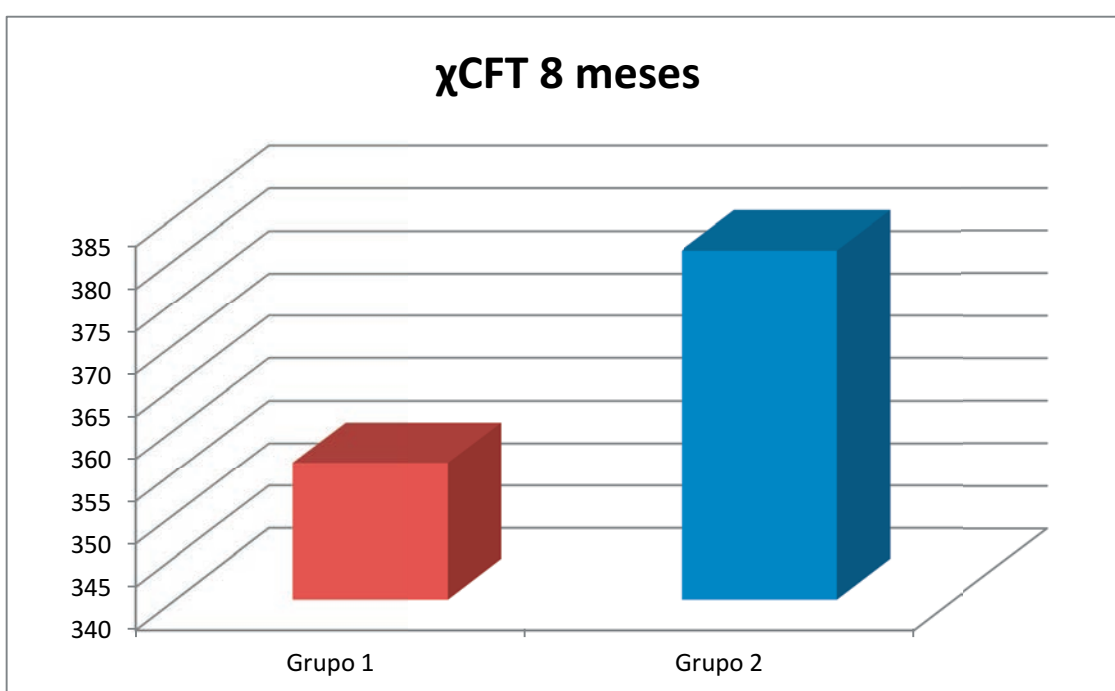


Gráfico 26. Media de CFT a los 8 meses en micras de los Grupos 1 y 2.

Tras 8 meses de seguimiento, la mejoría visual de los pacientes del Grupo 1 fue de 0.12 ± 0.15 unidades (T de Wilcoxon; $p=0.002$) siendo esta diferencia estadísticamente significativa, y de 0.07 ± 0.17 en los pacientes del Grupo 2 unidades, siendo esta diferencia no estadísticamente significativa (T de Wilcoxon; $p=0.08$) (**Gráfico 14**). La reducción del CFT fue estadísticamente significativa en ambos grupos, de $214 \pm 259 \mu\text{m}$ en el Grupo 1 (T de Wilcoxon; $p=0.001$), y de $105 \pm 240 \mu\text{m}$ en el Grupo 2 (T de Wilcoxon; $p=0.04$) (**Gráfico 16**).

Al comparar ambos grupos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas ni en el cambio de AV (U de Mann-Whitney; $p=0.98$) ni de CFT (U de Mann-Whitney; $p=0.62$) a los 8 meses.

6.3.8. Diferencias de AV y CFT entre ambos grupos a los 10 meses de seguimiento

Las diferencias observadas entre ambos grupos en relación la media de AV y de CFT no fueron estadísticamente significativas a los 10 meses de seguimiento.

En el Grupo 1 la media de AV fue de 0.36 ± 0.21 unidades, y en el Grupo 2, de 0.30 ± 0.21 (U de Mann-Whitney; $p=0.98$) (**Gráfico 27**).

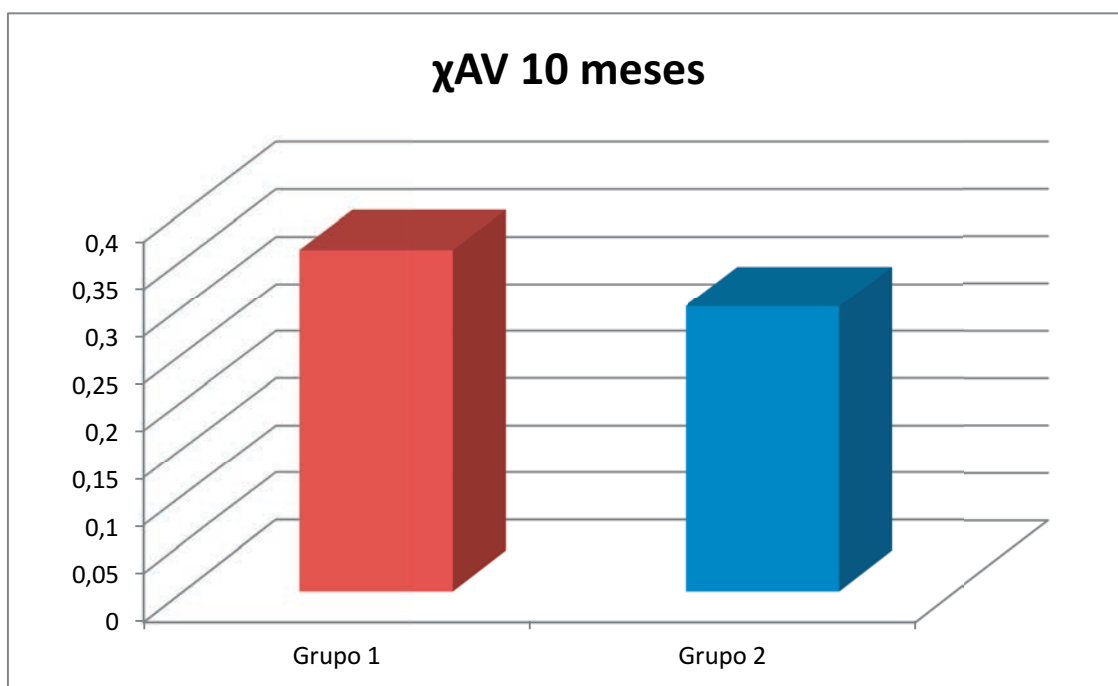


Gráfico 27. Media de AV a los 10 meses en escala decimal de los Grupos 1 y 2.

A los 10 meses de seguimiento, el CFT medio en el Grupo 1 fue de $327 \pm 172 \mu\text{m}$, y en el Grupo 2 fue de $369 \pm 200 \mu\text{m}$ (U de Mann-Whitney; $p=0.53$) (**Gráfico 28**).

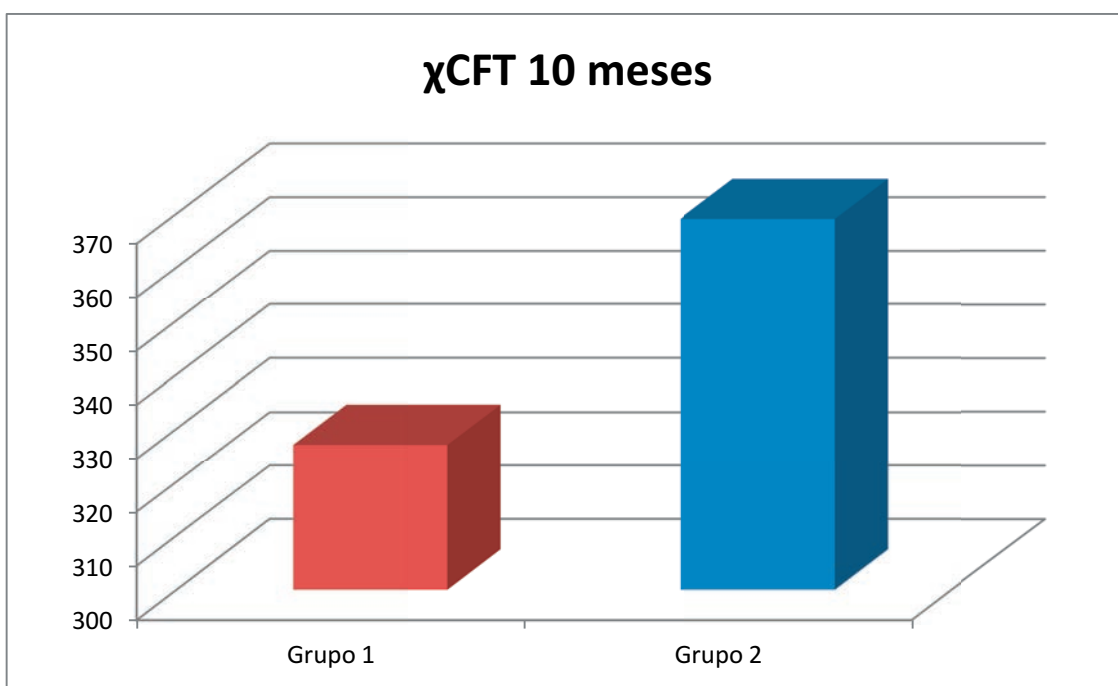


Gráfico 28. Media de CFT a los 10 meses en micras de los Grupos 1 y 2.

En el Grupo 1, la AV mejoró 0.1 ± 0.12 unidades, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (T de Wilcoxon; $p=0.002$), y en el Grupo 2, 0.07 ± 0.21 unidades, siendo esta diferencia no estadísticamente significativa (T de Wilcoxon; $p=0.26$) (**Gráfico 14**). El CFT se redujo significativamente en ambos grupos, $243 \pm 244 \mu\text{m}$ en el Grupo 1 (T de Wilcoxon; $p=0.0003$), y $117 \pm 241 \mu\text{m}$ en el Grupo 2 (T de Wilcoxon; $p=0.04$) (**Gráfico 16**).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar la mejoría de AV (U de Mann-Whitney; $p=0.83$) y la reducción del CFT (U de Mann-Whitney; $p=0.59$) entre ambos grupos a los 10 meses de seguimiento.

6.3.9. Diferencias de AV y CFT entre ambos grupos a los 12 meses de seguimiento

En la última visita no se observaron diferencias estadísticamente significativas al comparar los resultados de las variables principales, AV y CFT, entre ambos grupos.

La media de AV al final del estudio fue de 0.36 ± 0.22 en el Grupo 1 y de 0.30 ± 0.21 en el Grupo 2 (U de Mann-Whitney; $p=0.99$) (**Gráfico 29**).

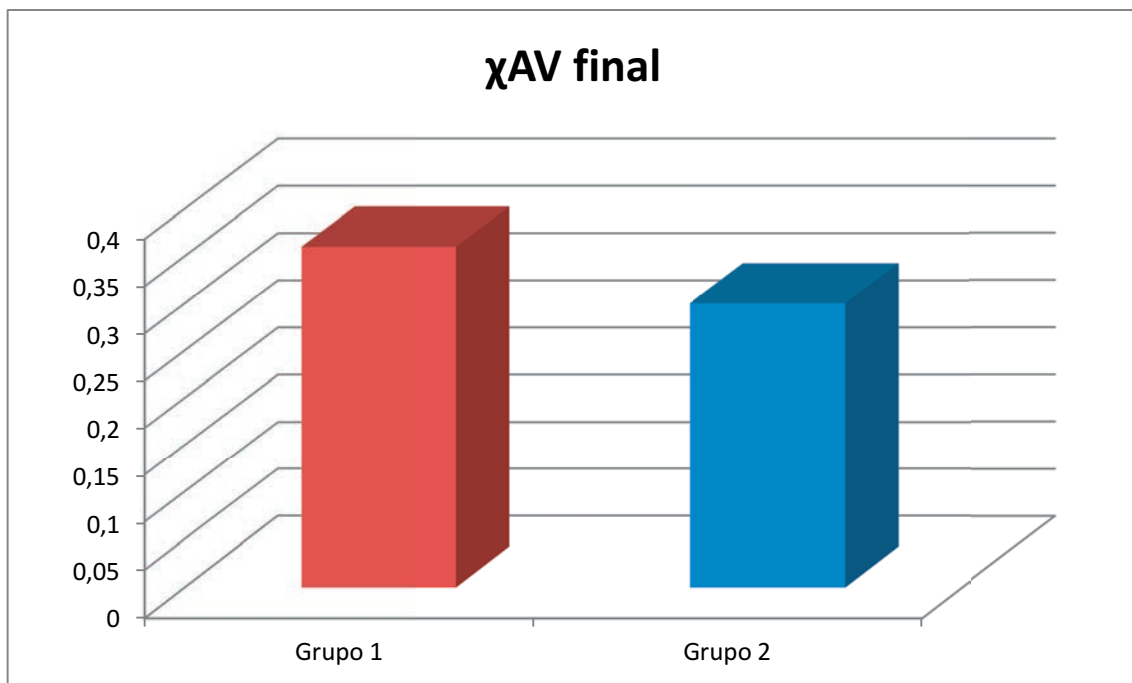


Gráfico 29. Media de AV en escala decimal de los Grupos 1 y 2 a los 12 meses de seguimiento.

La media de CFT fue de 311 ± 146 micras en el Grupo 1 y de 367 ± 175 micras en el Grupo 2 al año de seguimiento (U de Mann-Whitney; $p=0.24$) (**Gráfico 30**).

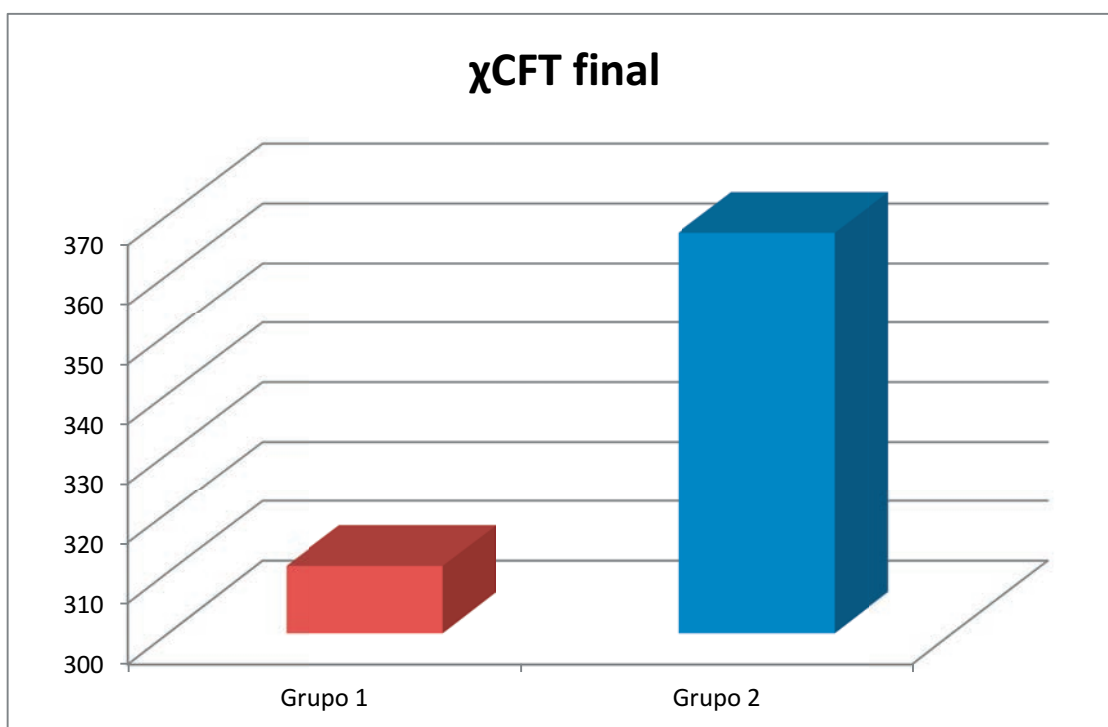


Gráfico 30. Media de CFT en micras de los Grupos 1 y 2 a los 12 meses de seguimiento.

6.4. Correlación entre los cambios de agudeza visual y de grosor foveal a los 12 meses de seguimiento

Encontramos una relación negativa estadísticamente significativa entre la mejoría de AV y la reducción del CFT si analizamos la totalidad de la muestra (Correlación de Pearson $r: -0.475$; $p=0.003$) (**Gráfico 31**)

Si tenemos en cuenta la distribución por grupos en función del estado de la interfase vitreomacular, observamos una relación negativa en ambos grupos aunque en el Grupo 1 esta relación no es estadísticamente significativa:

- Grupo 1: Correlación de Pearson $r: -0.430$; $p=0.075$ (**Gráfico 32**)
- Grupo 2: Correlación de Pearson $r: -0.548$; $p=0.012$ (**Gráfico 33**)

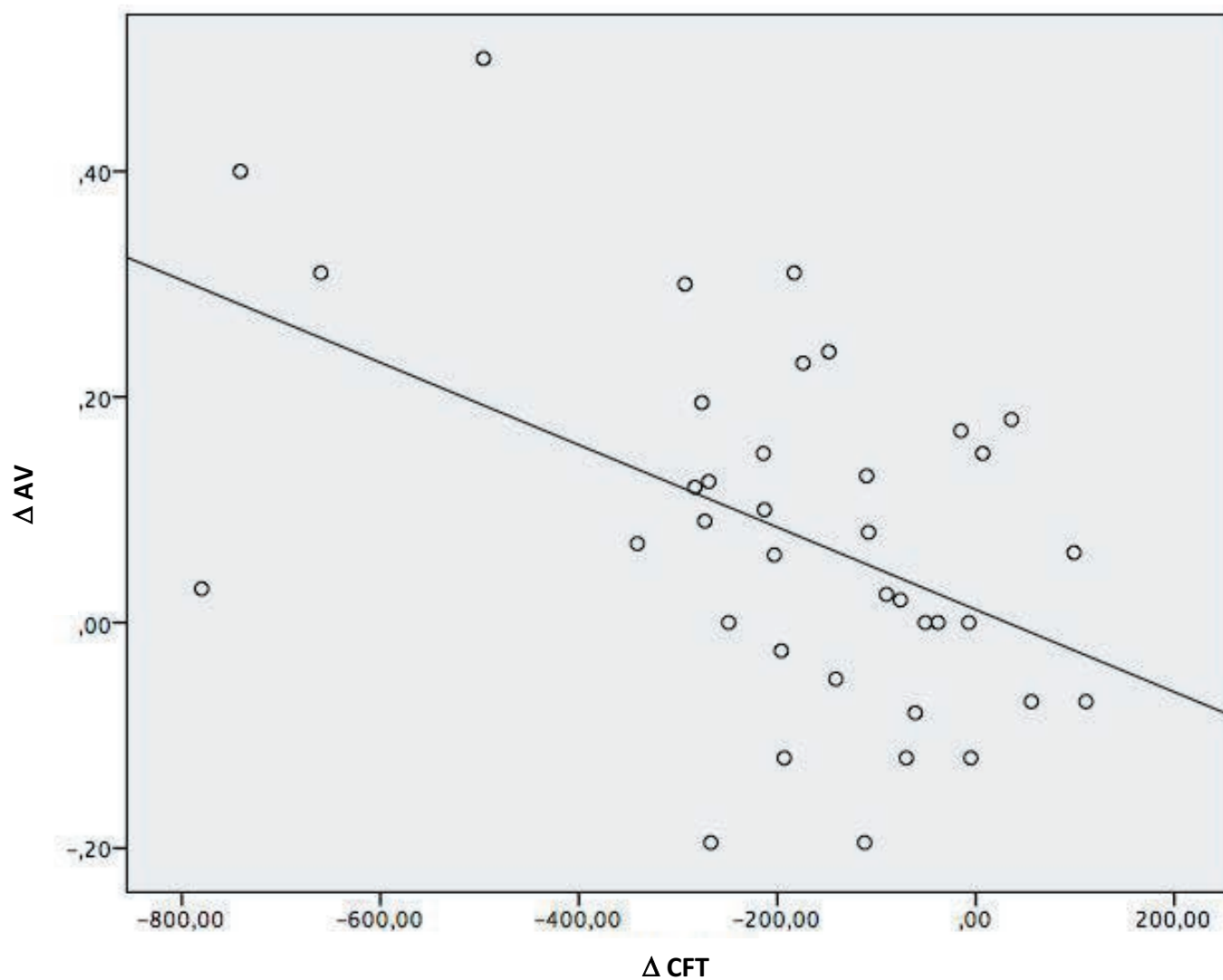


Gráfico 31. Correlación entre el cambio de AV y el cambio de CFT del total de la muestra

ΔAV : Cambio en la agudeza visual; ΔCFT : Cambio en el grosor foveal

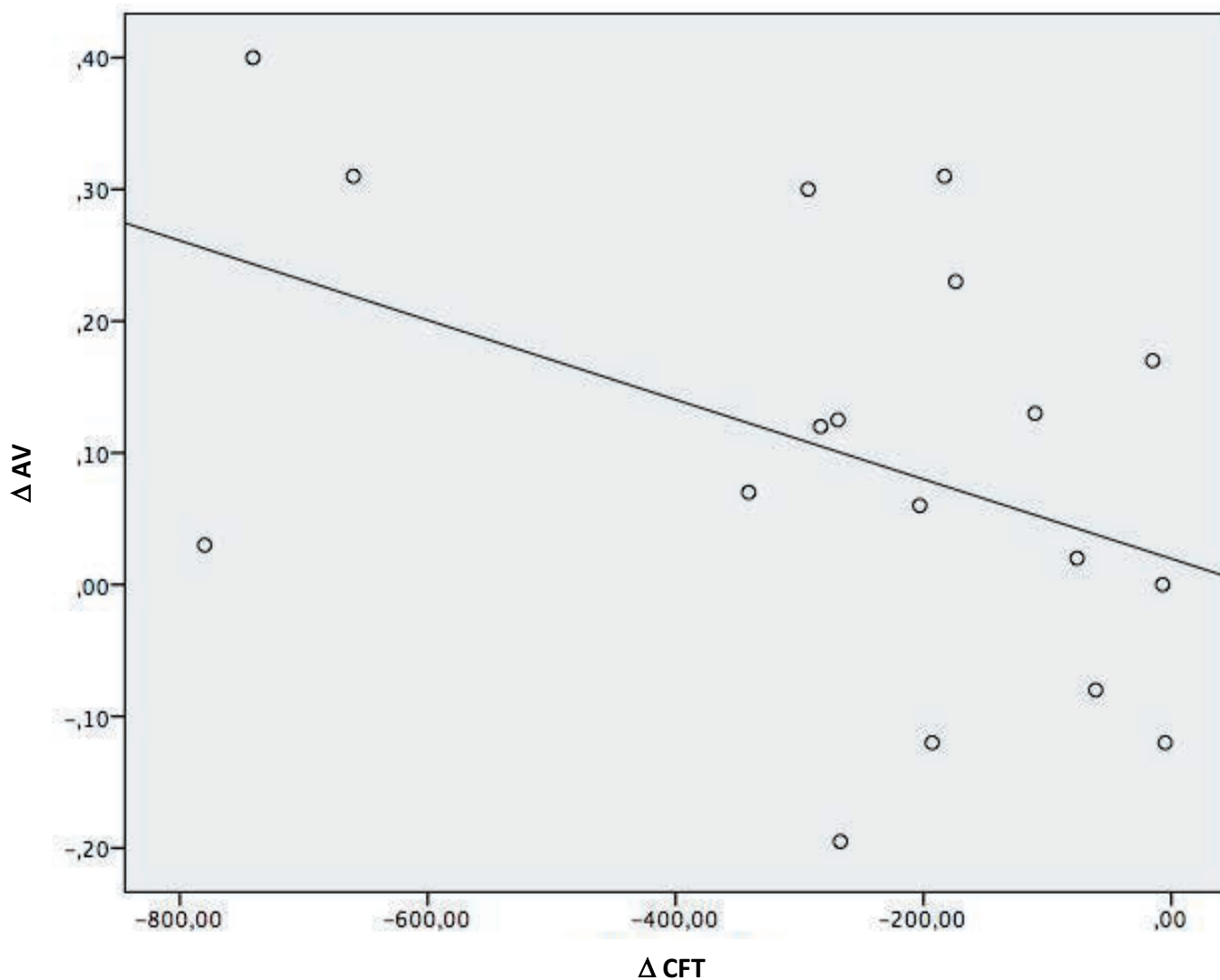


Gráfico 32. Correlación entre el cambio de AV y el cambio de CFT del Grupo 1

ΔAV : Cambio en la agudeza visual; ΔCFT : Cambio en el grosor foveal

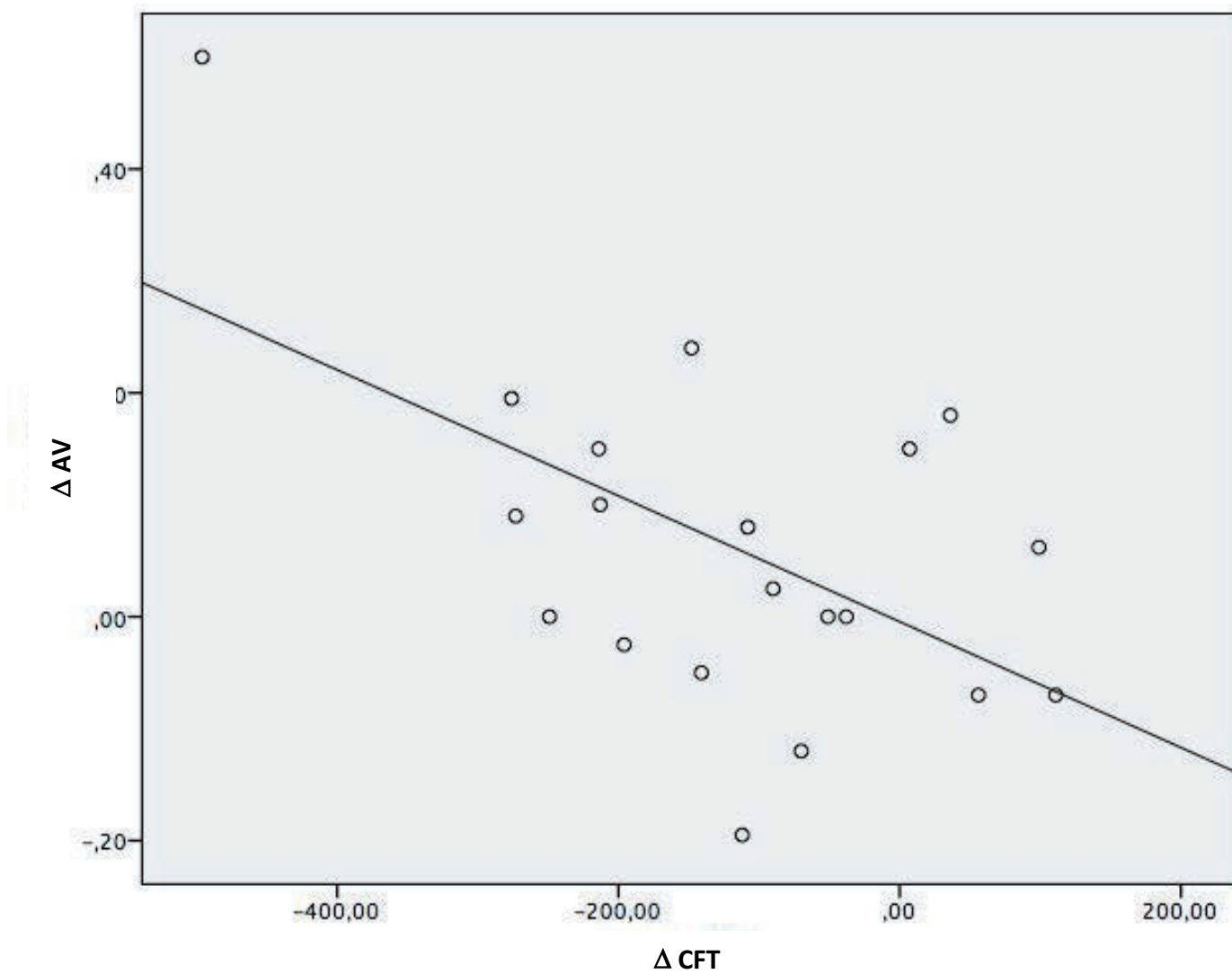


Gráfico 33. Correlación entre el cambio de AV y el cambio de CFT del Grupo 2

ΔAV : Cambio en la agudeza visual; ΔCFT : Cambio en el grosor foveal

6.5. Diferencias en el número de inyecciones entre ambos grupos a los 12 meses de seguimiento

Todos los pacientes participantes en el estudio recibieron un mínimo de 3 y un máximo de 7 inyecciones intravítreas de Ranibizumab en los 12 meses de seguimiento.

La media global de inyecciones recibidas fue de 5.13 ± 1.77 .

Los pacientes del Grupo 1 recibieron una media de 4.83 ± 1.79 inyecciones intravítreas de Ranibizumab, mientras que los pacientes del Grupo 2 recibieron una media de 5.4 ± 1.76 inyecciones. Esta diferencia no fue estadísticamente significativa (U de Mann-Whitney; $p=0.332$).

7. DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

7.1. Discusión sobre las características de la muestra estudiada

Inicialmente nos planteamos un periodo de inclusión de 6 meses de duración, pero transcurrido el primer semestre vimos que el reclutamiento de pacientes estaba resultando difícil debido a que la fluencia de derivaciones de los pacientes estaba resultando lenta y muchos de ellos no podían ser incluidos por incumplir criterios de inclusión o presentar alguno de exclusión.

Ante este problema se decidieron llevar a cabo varias actuaciones:

- En primer lugar, se realizaron reuniones con oftalmólogos de hospitales del área del Barcelonés Norte y del Maresme con el fin de volver a explicar las características del estudio y de este modo aumentar el número de derivaciones. Estas reuniones tuvieron muy buena aceptación.
- Por otro lado, se entregaron a diversos oftalmólogos hojas informativas en las cuales se detallaban los criterios de inclusión y exclusión para favorecer que los pacientes derivados fueran seleccionados y evitar así visitas innecesarias.
- Otro problema era la lista de espera en las derivaciones de los pacientes de otros hospitales. Debido a que son pacientes que requieren un tratamiento precoz ya que el tiempo de evolución es un factor pronóstico en la evolución de la enfermedad, se creó un nuevo circuito de derivación para estos pacientes más sencillo y directo, de manera que los pacientes no se demoraban más de 15 días tras el diagnóstico para someterse a la primera evaluación e iniciar tratamiento.

Esto permitió que se visitaran un total de 160 pacientes remitidos desde distintos centros (**Figura 68**) para valorar su inclusión en el estudio. Los criterios de inclusión y exclusión de este trabajo son estrictos, lo que hace complicada la inclusión de

pacientes, por lo que de todos los pacientes visitados, solamente 42 ojos de 31 pacientes cumplieron criterios para participar en el estudio.



Figura 68. Mapa geográfico del área del Maresme. La H indica los centros hospitalarios desde donde se remitieron los pacientes para valorar su inclusión en el estudio.

A lo largo de los 12 meses de seguimiento, 4 ojos de 4 pacientes abandonaron el estudio por diferentes motivos, detallados en el apartado de “Material y Métodos”, y finalmente 38 ojos de 28 pacientes fueron evaluados.

A pesar de ser una muestra limitada, el cálculo previo del tamaño de la muestra indicó que eran necesarios 20 sujetos en el primer grupo y 18 en el segundo para detectar una diferencia igual o superior a 150 micras, que finalmente fueron los que se incluyeron, ya que los dos grupos en los que fueron clasificados los 38 ojos (Grupo 1: Adherencia Vitreomacular presente; Grupo 2: Adherencia Vitreomacular ausente) constaban del número de sujetos necesarios según los cálculos previos.

Sobre las características de la muestra estudiada, no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ni en cuanto a edad, ni sexo ni ojo afecto.

La mayoría de los pacientes estudiados fueron individuos con diagnóstico de Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 en ambos grupos. Tan solo un paciente en cada grupo presentaba DM tipo 1. El tiempo de evolución de la DM fue similar en ambos grupos. Sin embargo, sí se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tratamiento para la DM, ya que en el Grupo 1 la mayoría de los pacientes recibía tratamiento con antidiabéticos orales (ADO) y en el Grupo 2 la mayoría de pacientes recibía tratamiento con ADO asociados a insulina ($\chi^2= 6.96$; $p=0.03$).

A pesar de las diferencias en el tratamiento, el control metabólico no mostraba diferencias significativas entre ambos grupos, tomando como referencia el valor de la hemoglobina glicosilada, siendo ésta de $7.71\% \pm 1.71$ en el Grupo 1 y de $7.70\% \pm 1.68$ en el Grupo 2 ($p=0.08$).

En cuanto al tipo de retinopatía diabética (RD) y edema macular diabético (EMD), la mayoría de los pacientes en ambos grupos habían sido diagnosticados de RD no proliferativa ($\chi^2= 1.73$; $p=0.19$) con EMD multifocal ($\chi^2= 0.30$; $p=0.59$).

En resumen, encontramos que las muestras de ambos grupos son similares en cuanto a las variables descriptivas, encontrando tan solo diferencias entre ambos grupos en el tratamiento para la DM, donde la mayoría de los pacientes del Grupo 1 se trataba con ADO aislados mientras que la mayoría de los pacientes del Grupo 2 se trataba con tratamiento combinado de ADO + insulina.

En un estudio de Matsuda et al [103] se analizaron retrospectivamente 95 pacientes con diagnóstico de EMD que habían recibido tratamiento con inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (Anti-VEGF) durante un año, comparando 2 grupos en función de si recibían tratamiento con ADO (Grupo 1) *versus* insulina o tratamiento combinado de insulina + ADO (Grupo 2). Al año, ambos grupos presentaron una mejoría significativa de la agudeza visual (AV) (el Grupo 1 mejoró su AV de 20/76 a 20/56, $p=0.005$; el Grupo 2 mejoró su AV de 20/61 a 20/49, $p=0.003$) del mismo modo

que experimentaron una reducción significativa del grosor foveal (CFT) (el Grupo 1 redujo su CFT de 454.7 μ m a 354.9 μ m, $p < 0.001$; el CFT del Grupo 2 se redujo de 471.5 μ m a 368.4 μ m, $p < 0.001$), sin observarse diferencias significativas entre los dos grupos en la media de AV y CFT en el momento inicial y al año de seguimiento. El estudio concluye que el tratamiento con insulina comparado con el tratamiento con ADO no influye en la respuesta anatómica ni funcional al tratamiento del EMD con Anti-VEGF.

A pesar de que los pacientes de los dos grupos de nuestro estudio presentaran diferencias en cuanto al tratamiento de la DM, si tenemos en cuenta los resultados de Matsuda,[103] esta diferencia no debería suponer ningún sesgo a la hora de interpretar nuestros resultados.

7.2. Discusión sobre la metodología empleada

7.2.1. Examen de la agudeza visual

Al ser la AV una de las variables principales del estudio debía ser determinada con la mayor precisión posible, por ello la AV se examinó en todos los pacientes y en todas las visitas por un mismo examinador independiente al estudio que no tuviera conocimiento de las características clínicas de los pacientes.

La AV fue medida en todos los casos con la mejor corrección posible utilizando los optotipos ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study), que nos ofrece los resultados en escala Snellen, que es la escala con mayor difusión en la práctica clínica habitual, para ser después convertidos a escala decimal para su análisis estadístico.

7.2.2. Examen del grosor foveal mediante OCT

Para obtener resultados fiables, comparables y reproducibles, es importante seguir un mismo protocolo de exploración en todos los casos.

A todos los pacientes se les realizó la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) con el mismo protocolo de adquisición de las imágenes (patrón de escaneo Macular Cube 512x128) y bajo las mismas circunstancias de dilatación pupilar. Las imágenes fueron tomadas siempre por el mismo explorador independiente al estudio.

Para la medición del CFT se utilizó la herramienta *Caliper*, suministrada por el software del dispositivo, sobre la imagen en la cual se visualizaba la fovea. Tanto el CFT como la clasificación del desprendimiento de vítreo posterior (DVP) fueron analizados por el investigador principal.

7.2.3. Tratamiento con inyecciones intravítreas de Ranibizumab

Todos los pacientes que participaron en el estudio recibieron tratamiento para el EMD con inyecciones intravítreas de Ranibizumab siguiendo el mismo protocolo.

El procedimiento fue llevado a cabo siempre por el mismo oftalmólogo y siguiendo la técnica habitual en condiciones estériles.

Del mismo modo, todos los pacientes fueron cubiertos con la misma profilaxis previa y posterior al procedimiento.

Actualmente disponemos de 2 fármacos antiangiogénicos aprobados para el tratamiento del EMD, Ranibizumab (Lucentis®; Novartis, Basel, Switzerland and Genentech Inc., South San Francisco, CA) y Aflibercept (Eylea®; Bayer, Regeneron, NY, USA). En el momento en que se diseñó este estudio y en el momento del inicio del reclutamiento de pacientes, el único fármaco antiangiogénico aprobado para el tratamiento del EMD era Ranibizumab, ya que Aflibercept no consiguió la aprobación para el tratamiento del EMD hasta julio de 2014. Es por este motivo que el fármaco utilizado en este estudio ha sido Ranibizumab.

De todos los pacientes que iniciaron la participación en el estudio, hubo complicaciones asociadas a la inyección intravítrea en uno de ellos, en el que se produjo una catarata yatrogénica que precisó cirugía, motivo por el cual abandonó el estudio. En la bibliografía encontramos una incidencia de catarata traumática

yatrogénica secundaria a las inyecciones intravítreas de entre el 0.006% y el 0.01% según las series.[104-106] Se trata de una complicación poco frecuente pero que suele precisar tratamiento quirúrgico precoz por la rápida evolución de la opacidad del cristalino que genera.

No hubo ninguna otra complicación asociada a las inyecciones intravítreas, ni secundarias al procedimiento ni atribuibles al fármaco utilizado en ningún momento de los 12 meses de seguimiento.

7.2.4. Discusión del protocolo de visitas y tratamientos

El protocolo de nuestro estudio consistía en evaluaciones bimestrales en las que a todos los pacientes se les examinaba la AV, el CFT y el grado de DVP. En las 3 primeras visitas (mes 0, 2 y 4) todos los participantes en el estudio recibieron inyección intravítrea de Ranibizumab, y a partir del mes 6 se retrataban siempre y cuando la AV fuera menor a 20/20 y/o el CFT superior a 300 micras.

A día de hoy no existe consenso en cuál es la mejor pauta de seguimiento y tratamiento con inyecciones intravítreas de Anti-VEGF para los pacientes con EMD difuso o multifocal.

Si nos fijamos en los ensayos clínicos que demostraron la eficacia y seguridad de Ranibizumab nos encontramos con 2 pautas distintas de seguimiento y tratamiento.

El estudio RISE y RIDE,[61] comentado con más detalle en el apartado de la Introducción **4.1.5.3.1.**, planteó un régimen de tratamiento mensual durante dos años, observándose mejoría anatómica y funcional ya desde la primera semana tras el primer tratamiento.

El estudio DRICR.net,[60] también detallado en el apartado Introducción **4.1.5.3.1.**, estipuló un régimen de tratamiento para los brazos que recibieron inyecciones intravítreas de Ranibizumab que consistía en 4 inyecciones mensuales hasta la semana 12, y después retratamiento según pauta *pro re nata* (PRN, cuando resulte necesario) mensual hasta los 24 meses.

Los estudios RESOLVE [56] y RESTORE,[57,58] de los que también se habla en el apartado Introducción **4.1.5.3.1.**, plantearon un protocolo de 3 inyecciones mensuales de Ranibizumab como dosis de carga seguidos de una pauta PRN mensual durante 12 meses.

En los últimos años, los departamentos de oftalmología han visto incrementada la demanda del tratamiento del EMD con inyecciones intravítreas de Anti-VEGF, en parte debido a la alta incidencia de la DM y sus complicaciones oculares como el EMD en nuestro medio. Por ello, las pautas de seguimiento y/o tratamiento que requieren visitas fijas mensuales son difíciles de seguir en la práctica clínica diaria. Solamente se pueden seguir de forma estricta en servicios de oftalmología poco saturados, y en pacientes muy conscientes de su enfermedad con buen estado general y con predisposición y facilidades para el cumplimiento de las visitas. Es por esto que se han planteado nuevas pautas de tratamiento que permitan mejorar el cumplimiento del régimen de visitas y tratamientos intentado evitar sobrecargas asistenciales y evitar las molestias de desplazamiento y de los tratamientos al paciente y los acompañantes. Estas nuevas pautas de tratamiento intentan ser más laxas sin que influya de manera negativa ni en el pronóstico del EMD ni en los costes del tratamiento.

El primer estudio en plantear una pauta de tratamiento menos frecuente fue el READ-2.[59] Se describe con más detalle en el apartado Introducción **4.1.5.3.1.** Los pacientes que recibieron tratamiento con inyecciones intravítreas de Ranibizumab como monoterapia fueron tratados en la primera visita y en los meses 1, 3 y 5, y a partir del sexto mes siguieron una pauta PRN bimestral hasta los 2 años de seguimiento. Los pacientes que durante los primeros 6 meses habían recibido tratamiento con láser focal como monoterapia, a partir del sexto mes se controlaron también cada 2 meses, pudiendo ser retratados con inyección intravítrea de Ranibizumab o con láser focal. Tras 6 meses, el grupo que había recibido 4 dosis de Ranibizumab (en los meses 0, 1, 3 y 5) experimentaron una mejoría significativa tanto de la AV como del CFT. Sin embargo, en los pacientes tratados con fotocoagulación focal se observó un empeoramiento de la AV tras 6 meses de seguimiento. A partir de los 6 meses hasta los 2 años de seguimiento, los pacientes tratados previamente con Ranibizumab como monoterapia mantuvieron estable la AV, y los pacientes tratados con fotocoagulación

focal los primeros 6 meses y después con Ranibizumab en pauta PRN bimestral experimentaron una mejoría significativa de la AV en los últimos 18 meses. El estudio concluyó que el tratamiento del EMD recurrente o persistente con inyecciones intravítreas de Ranibizumab cada 2 meses o menos logra mantener los niveles de AV conseguidos tras un régimen fijo de inyecciones de Ranibizumab durante 6 meses, y logra una mejoría significativa de AV en pacientes tratados previamente con fotocoagulación focal.

En la bibliografía encontramos también el estudio RELIGHT,[107] un ensayo clínico abierto y multicéntrico de fase IIIb que analiza la respuesta del EMD al tratamiento con Ranibizumab intravítreo en un régimen único de 3 inyecciones mensuales como dosis de carga y posterior seguimiento bimestral durante 18 meses. Incluye 109 ojos con disminución de AV secundaria a EMD. Todos los individuos se trataron con 3 inyecciones intravítreas de Ranibizumab mensuales como dosis de carga con seguimiento PRN mensual hasta los 6 meses, y a partir de los 6 meses y hasta los 18 meses control PRN bimestral. Se observó una mejoría significativa tanto de la AV como del CFT en los primeros 6 meses. Con la instauración del seguimiento bimestral, esta mejoría anatómica y funcional se mantuvo hasta los 18 meses.

Actualmente una de las pautas más seguidas en la práctica clínica habitual es el régimen *Treat and Extend* (TE), que consiste en tratamiento con inyecciones intravítreas de Anti-VEGF mensuales hasta la estabilización de la AV en 3 visitas consecutivas, después visita (examen de AV, fondo de ojo y OCT) y retratamiento a los 2 meses. Si la AV se mantiene estable, se extiende la visita y retratamiento a los 3 meses; y si la AV disminuye, se recorta la extensión y se vuelve a la previa hasta conseguir de nuevo la estabilización de la AV en 3 visitas consecutivas.

El estudio RETAIN [108] es un estudio de fase IIIb a 24 meses, aleatorizado, simple ciego, multicéntrico y controlado para demostrar la no inferioridad de la pauta TE en comparación con la pauta PRN en el tratamiento del EMD con Ranibizumab. Incluye 372 pacientes aleatorizados en 3 brazos: grupo 1 (Inyecciones de 0,5mg de Ranibizumab en pauta TE asociado a láser focal), grupo 2 (Inyecciones de 0,5mg de Ranibizumab en pauta TE como monoterapia), y grupo 3 (Inyecciones de 0,5mg de

Ranibizumab en pauta PRN). Todos los participantes recibieron inyecciones intravítreas de Ranibizumab hasta conseguir la estabilización de la AV en 3 visitas consecutivas, y el retratamiento en la pauta PRN era a criterio del investigador, así como los intervalos de tratamiento en la pauta TE. La fotocoagulación focal en los pacientes del grupo 1 se realizó al inicio y después a criterio del investigador. El estudio demostró la no inferioridad del régimen TE asociado o no a fotocoagulación focal respecto a la pauta PRN, con una mejoría de AV a los 24 similar en los 3 grupos y una reducción del CFT en todos los brazos mantenida hasta los 24 meses. A pesar de que los grupos que siguieron la pauta TE requirieron más inyecciones intravítreas que el grupo con pauta PRN (grupo 1: 12.4 inyecciones; grupo 2: 12.8 inyecciones; grupo 3: 10.7 inyecciones), los regímenes TE mostraron un 46% de reducción en el número de visitas.

Hoy en día, el tratamiento del EMD con inyecciones intravítreas de Anti-VEGF siguiendo un régimen TE, se considera una pauta controlada y cómoda tanto para los pacientes como para los facultativos, con resultados anatómicos y funcionales similares a la pauta PRN y un menor número de visitas de seguimiento.

Al inicio de nuestro estudio, no existían estudios que contemplaran la pauta TE. Con el fin de seguir un régimen lo más similar posible a lo que se viene realizando en la práctica clínica habitual y poder ofrecer a los pacientes un régimen de visitas y/o tratamientos programado, pero con laxitud para asegurar el cumplimiento en la medida de lo posible, nos planteamos un estudio con seguimiento y/o tratamiento bimestral desde el inicio.

7.2.5. Discusión sobre la clasificación del DVP

Como parte fundamental del estudio, había que clasificar a los pacientes participantes según el grado de DVP. Desde la primera visita y en todas las visitas sucesivas se determinó el grado de DVP o adherencia vitreomacular (AVM) según la exploración del fondo de ojo y según la imagen obtenida mediante OCT de dominio espectral.

Inicialmente se plantearon 5 grados de DVP (0-1) descritos en el apartado Introducción

4.3.5.1. De este modo a cada paciente se le atribuyó un grado de DVP en cada visita.

Debido al limitado tamaño de la muestra, para obtener los resultados de la manera más fiable posible, se agruparon los 5 grados de DVP en 2 grupos teniendo en cuenta el estado de la hialoides posterior (HP), tal y como se explica en el apartado Material y Métodos **5.1.**:

- Grupo 1 o DVP 0-2: HP adherida a la mácula
- Grupo 2 o DVP 3-4: HP desprendida de la mácula

En el Grupo 1 se incluyeron los pacientes que en la visita del mes 12 presentaban un DVP grado 0, 1 o 2; y en el Grupo 2 se incluyeron los pacientes que en la visita del mes 12 presentaban un DVP grado 3 o 4.

Esta clasificación secundaria se basa en la presencia o no de contacto entre la HP y la mácula. En el estudio de Shimada H et al [16] se observó que, en pacientes con EMD, la mayor concentración de factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) se encontraba en el vítreo premacular, siendo significativamente mayor en comparación con la concentración de VEGF en el vítreo central ($p=0.0017$) y con la concentración de VEGF en el vítreo cortical periférico ($p=0.0216$). Además, observaron una correlación significativa entre el CFT medido por OCT y la concentración de VEGF en el vítreo premacular.

En nuestro trabajo, analizamos los datos en función del grado del DVP a los 12 meses de seguimiento. Esta decisión fue tomada posteriormente a haber concluido el periodo de seguimiento de todos los pacientes. Dado que el tamaño de la muestra es limitado y que al inicio del estudio la gran mayoría presentaba la HP adherida, observamos que al concluir la recogida de datos obteníamos dos grupos más uniformes en cuanto al tamaño de la muestra si los clasificábamos en función del grado de DVP a los 12 meses y no en el momento inicial, con 18 pacientes en el Grupo 1 y 20 en el Grupo 2. Este dato cumplía con el tamaño de la muestra necesario calculado de manera previa al inicio del estudio.

Por otro lado, el análisis descriptivo no encontró diferencias significativas entre ambos grupos en ninguna de las características recogidas, excepto en el tratamiento sistémico para la DM, tal y como se detalla en el apartado **7.1** de esta Discusión.

De este modo, hemos podido analizar de manera comparativa 2 grupos similares diferenciados solamente por la presencia o no de DVP, tal y como nos planteábamos en el diseño del estudio.

7.3. Discusión sobre los resultados

7.3.1. Acontecimiento del Desprendimiento de Vítreo Posterior primario en el EMD

La teoría de que el humor vítreo influye en la evolución de la retinopatía diabética nace en los años 80, cuando se observó el crecimiento de neovasos hacia el vítreo en estudios histopatológicos en ojos humanos con retinopatía diabética proliferativa.[109] Además, Sebah [110] demostró una menor incidencia de retinopatía diabética proliferativa en pacientes con DVP completo que en pacientes con DVP parcial.

En sus estudios, Sebah concluyó que condiciones sistémicas como la DM inducen cambios bioquímicos [111] y estructurales [112] en el humor vítreo que conducen a un DVP anómalo que genera tracciones. Si estas tracciones se localizan en el área macular, pueden influir en el desarrollo de EMD [113].

En nuestro estudio observamos que al inicio, del total de los pacientes analizados, había 29 ojos (76.32%) que presentaban AVM, mientras que 9 ojos (23.68%) ya presentaban desprendimiento de vítreo posterior (DVP).

Este dato guarda concordancia con los publicados en la bibliografía. En el estudio de Nasrallah et al,[92] de los 105 ojos con EMD analizados, presentaban DVP el 20%. También el estudio de Hikichi et al [93] demuestra una prevalencia de DVP en pacientes con EMD del 26.8% respecto a un 73.2% de AVM.

Si nos fijamos en el estudio de Gaucher D et al, [15] nos muestra una tasa de DVP completo en el 6.2% de los pacientes diabéticos tanto con EMD como sin EMD.

Encontraron prevalencias de ausencia de PVD en el 38.8% de los pacientes con EMD y en el 69.4% en pacientes sin EMD; y de DVP incompleto en el 55% de los pacientes con EMD y en el 22.4% de pacientes sin EMD. En este estudio encontramos fundamentalmente 2 limitaciones que nos impiden compararlo con el nuestro. En primer lugar, la edad de los pacientes. En el estudio de Gaucher D et al, los pacientes incluidos tenían una edad de 60 años o más, mientras que en el nuestro, la edad media fue de 65.66 ± 11.67 años (rango de 37 a 84 años). Sabemos que el acontecimiento del DVP está estrechamente relacionado con la edad,[84-87] por lo que los estudios son difíciles de comparar. En segundo lugar, el estudio de Gaucher D et al utiliza una OCT de dominio tiempo, mientras que para el nuestro hemos utilizado una OCT de dominio espectral. La diferencia en la resolución de las imágenes ofrecida por los distintos aparatos hace difícil la comparación de los estudios, ya que la visualización de la HP en la OCT es un dato clave y pueden existir diferencias a la hora del análisis de la misma.

En el estudio de Sadiq MA et al,[94] que analizó 124 ojos con EMD participantes del ensayo clínico READ-3,[95] se observó que al inicio, el 79.1% no presentaban AVM. Del 20.9% que sí presentaban AVM, el 1.2% era focal ($<1500\mu\text{m}$) y el 80.8% era amplia ($\geq 1500\mu\text{m}$). Observamos diferencias respecto a nuestro estudio, ya que nosotros hemos encontrado una tasa de AVM del 76.32%, que difiere notablemente del 20.9% que encuentra Sadiq. De estos pacientes, nosotros encontramos que el 89.7% presentan una AVM amplia y el 10.3% presentan una AVM focal. Cabe decir que en el estudio de Sadiq se observaron diferencias significativas entre ambos grupos (AVM vs no AVM) en cuanto a la edad de los pacientes, siendo de mayor edad los pacientes que presentaban DVP, por lo que la edad podría ser un factor de confusión. En nuestro estudio, a pesar de que el tamaño de la muestra sea menor, no observamos diferencias entre ambos grupos en cuanto a la edad de los pacientes.

La poca bibliografía que existe sobre la influencia de la interfase vitreoretiniana y el EMD contrasta con el interés que ha suscitado en los últimos años el estudio de la influencia de la interfase vitreoretiniana en otras patologías, como la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), donde el VEGF juega un papel fundamental en su fisiopatología.

A pesar de que en EMD y la DMAE no son enfermedades totalmente comparables, en ambas patologías existe un edema macular, los niveles de VEGF están aumentados de manera significativa en el vítreo premacular, y entre los posibles tratamientos de primera línea se encuentran las inyecciones intravítreas de Anti-VEGF.

Krebs et al [19] sugieren que existen más similitudes entre la vitreorretinopatía diabética y la DMAE de las que conocemos. Del mismo modo que ocurre en la retinopatía diabética y en el EMD, los productos finales de glicosilación avanzada están presentes en el envejecimiento del colágeno del vítreo,[116] lo que hace sospechar que mecanismos similares en la interfase vitreomacular contribuyen tanto en la vitreorretinopatía diabética como en la DMAE exudativa.

En cuanto a la DMAE, encontramos diversos estudios donde se demuestra una mayor tasa de AVM en ojos afectados de esta enfermedad que en ojos sanos. Krebs et al [19] encontraron una prevalencia significativamente mayor de DVP en ojos con DMAE no exudativa (72%) y ojos sanos (61%) que en ojos con DMAE exudativa (34%). También Lee et al [98] observaron que en pacientes con DMAE exudativa unilateral, la DMAE se presentaba en mayor proporción en el ojo con AVM (83% de los casos respecto al 11.3% en que la DMAE afectaba el ojo sin AVM). En el estudio de Mojana et al,[114] se observó una mayor tasa de AVM en pacientes con DMAE neovascular (28%) comparado con un grupo control (16%).

En la revisión de Simpson et al [115] sobre AVM y DMAE, llegan a la conclusión de que la evidencia indica que existe una mayor incidencia de AVM en pacientes con DMAE exudativa, por lo que el vítreo no puede considerarse una estructura inerte sin influencia en la patogénesis y progresión de la DMAE.

7.3.2. Acontecimiento del Desprendimiento de Vítreo Posterior tras el tratamiento con inyecciones intravítreas de Ranibizumab en el EMD

El efecto de los fármacos Anti-VEGF administrados por vía intravítrea en el desarrollo de DVP no está del todo claro. Los fármacos antiangiogénicos podrían inducir cambios bioquímicos en la interfase vitreoretiniana asociados con el desarrollo de EMD u otras

enfermedades como la DMAE. O bien, el acontecimiento del DVP tras las inyecciones intravítreas podría estar relacionado con el procedimiento y sus efectos mecánicos sobre el vítreo. De hecho, el estudio MIVI-TRUST [100] demostró la inducción del DVP en un 10% de los casos tras una única inyección intravítrea de placebo.

En nuestra serie, hemos observado una tasa de acontecimiento de DVP del 37.9% tras 12 meses de seguimiento en pacientes que han recibido inyecciones intravítreas de Ranibizumab como tratamiento para su EMD. En el mismo periodo, hemos estudiado 10 pacientes con retinopatía diabética sin EMD ni DVP que no han recibido ningún tipo de tratamiento con inyecciones intravítreas, observando que en ningún caso ha aparecido DVP. Esta diferencia es estadísticamente significativa ($p < 0.001$).

Existe poca bibliografía que explique el acontecimiento del DVP en pacientes con EMD tratados con inyecciones intravítreas de Anti-VEGF. En el estudio de Sadiq previamente mencionado [94] observaron una tasa de DVP del 26.9% en 6 meses de seguimiento, similar a nuestra tasa a los 6 meses, que fue de 20.7%.

De los pacientes que desarrollaron el DVP en el estudio de Sadiq, 4 lo experimentaron tras la primera inyección, 2 tras la quinta inyección y 1 tras 6 inyecciones intravítreas de Ranibizumab. De los pacientes de nuestro estudio 3 pacientes experimentaron el DVP a los 4 meses (tras 2 inyecciones), 3 pacientes a los 6 meses (tras 3 inyecciones), 1 a los 8 meses (tras 4 inyecciones), 2 pacientes a los 10 meses (tras 5 inyecciones), y 2 a los 12 meses (de los cuales uno había recibido 5 inyecciones y el otro 6); obteniendo un tiempo medio de acontecimiento del DVP de 7.4 meses.

En cuanto a los estudios realizados en pacientes con DMAE neovascular tratada con inyecciones intravítreas seriadas de Anti-VEGF, nos encontramos con tasas muy variables de DVP, aunque la mayoría se asemejan a nuestros resultados.

El estudio de Mayr-Sponer et al [117] es un subanálisis de un ensayo clínico de fase IIIb con pacientes afectados de DMAE exudativa que recibían tratamiento con Ranibizumab intravítreo mensual o trimestral tras una dosis de carga de 3 inyecciones separadas por un mes. Se analizaron un total de 251 pacientes que se clasificaron según el estado de la interfase vitreomacular. De los 89 pacientes que en la primera visita presentaban la

HP adherida, se observó una tasa de progresión del DVP del 53.9% a los 12 meses de seguimiento. Si tenemos en cuenta el régimen de tratamiento de estos pacientes, se observó una tasa de progresión del 50.9% a los 12 meses en los pacientes que recibieron tratamiento trimestral tras la dosis de carga mensual (un total de 6 inyecciones intravítreas), y del 59.4% en los pacientes que recibieron inyecciones intravítreas de Ranibizumab mensuales durante el mismo periodo (un total de 12 inyecciones).

Los mismos investigadores también realizaron un subanálisis de un ensayo clínico en el que pacientes con DMAE neovascular eran tratados con inyecciones intravítreas de Ranibizumab en pauta PRN como monoterapia o como tratamiento combinado con terapia fotodinámica.[118] Observaron que, de los 83 pacientes que presentaban AVM en la primera visita, 32 experimentaron DVP (38.6%).

Veloso et al,[119] sin embargo, encuentran una tasa menor de DVP en pacientes con DMAE exudativa tratados con inyecciones intravítreas seriadas de anti-VEGF. De los 125 pacientes analizados, solamente 7 experimentaron DVP a lo largo del seguimiento, 3 ojos tras la primera inyección, 2 ojos tras la segunda inyección, uno tras la cuarta inyección y uno tras la sexta. Todos estos pacientes presentaban una AVM focal (≤ 1500 micras de adherencia).

7.4. Resultados anatómicos y funcionales

7.4.1. Cambios de AV y CFT observados a los 12 meses

En nuestro estudio, los pacientes experimentaron una mejoría significativa de 0.08 ± 0.16 unidades de visión (escala decimal) a los 12 meses de seguimiento ($p=0.007$), lo que se traduce en una mejoría de AV de 5.6 letras ETDRS. A su vez, el CFT se vio reducido significativamente en 185 ± 206.75 micras a los 12 meses de seguimiento ($p<0.001$).

En los estudios que sirvieron para demostrar la eficacia y seguridad de Ranibizumab en el tratamiento del EMD encontramos resultados muy variables.

En el estudio RESOLVE,[56] los pacientes que recibieron tratamiento con Ranibizumab intravítreo mejoraron 10.3 ± 9.1 letras al año de seguimiento. Como criterio de inclusión, los pacientes debían presentar AV comprendida entre 20/40 y 20/160, mientras que en nuestro estudio, la AV inicial media fue de 50.97 letras (rango de 20/32 a 30/320). El CFT de los pacientes tratados con Ranibizumab intravítreo en el estudio RESOLVE se redujo significativamente en 194.2 ± 135.1 micras, un resultado similar al nuestro, por lo que hace sospechar que la AV de estos pacientes no es sólo CFT dependiente si no que existen otros factores que influyen en el cambio de AV.

En el estudio RESTORE,[57] los pacientes tratados con Ranibizumab mejoraron su AV una media de 6.1 letras al año de seguimiento, con una reducción de 118.7 micras del CFT.

Los pacientes del DRCR.net [60] que recibieron Ranibizumab como parte del tratamiento del EMD (recordamos que se asociaba a láser focal temprano o láser focal tardío según el brazo) mejoraron significativamente su AV en 9 letras, y redujeron su CFT en aproximadamente 135 micras al año de seguimiento.

El estudio RELIGHT [107] es quizás el que presenta un diseño más parecido al nuestro, ya que a partir del mes 2 y tras 3 inyecciones de Ranibizumab, los pacientes se controlaban de manera bimestral. Si tenemos en cuenta los resultados observados a los 12 meses observamos valores bastante similares a los de nuestro estudio. La AV mejoró 4.8 letras al año de seguimiento, para después mejorar hasta 6.5 letras a los 18 meses. El porcentaje de pacientes con una mejoría de AV de 10 letras o más al año de seguimiento fue de 25.8%, y el 13.8% mejoró 15 letras o más. En nuestro estudio, más del 47% de los pacientes obtuvieron una mejoría de al menos 10 letras, y el 31.6% mejoró como mínimo 15 letras. En cuanto al CFT, en el estudio RELIGHT se observó una reducción significativa de 127 micras al año de seguimiento. El porcentaje de pacientes con EMD persistente al mes 12 fue del 56.9%, mientras que en nuestro estudio, el porcentaje de pacientes con un CFT igual o superior a 300 micras fue del 47.4%.

Como ya se ha publicado previamente en múltiples estudios, los pacientes con EMD tratados con inyecciones intravítreas de Ranibizumab mejoran de forma significativa la AV al año de seguimiento, a la vez que el CFT se reduce de manera significativa. Estos resultados concuerdan con los datos obtenidos en nuestro estudio. Aunque los valores numéricos puedan ser variables, los pacientes de nuestro estudio consiguieron una mejoría de la AV y una reducción del CFT significativas al año de seguimiento.

7.4.1.1. Cambios de AV a los 6 y 12 meses en la distribución por grupos según el DVP.

En el análisis comparativo entre los dos grupos de nuestro estudio según el estado de la HP, no encontramos diferencias basales en cuanto a la AV. La media de AV en la primera evaluación fue de 0.26 ± 0.16 en el Grupo 1, lo que se traduce en 51.4 letras, y de 0.24 ± 0.12 en el Grupo 2, que corresponde a 50.6 letras (U de Mann-Whitney; $p=0.27$). Este dato es importante para demostrar que partimos de 2 grupos con AV similares.

Si hay un estudio con el que se puede comparar el nuestro, es el de Sadiq et al,[94] ya mencionado anteriormente. En su estudio, los pacientes parten de visiones más bajas que en el nuestro, con medias de 27.3 letras en el grupo con AVM presente y de 28.4 letras en el grupo con ausencia de AVM ($p=0.8$). Del mismo modo que en nuestro caso, no existen diferencias significativas entre ambos grupos.

A los 12 meses, nosotros no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a la media de AV. La media de AV al final del estudio fue de 0.36 ± 0.22 en el Grupo 1, que corresponde a 58.33 letras, y de 0.30 ± 0.21 en el Grupo 2, que se traduce en una AV de 55 letras ($p=0.99$).

El estudio de Sadiq [94] analiza los resultados a los 6 meses. En su caso, los pacientes alcanzaron una AV media de 38.57 letras en el grupo con presencia de AVM, y de 35.25 letras en el grupo con AVM ausente. Si comparamos estos datos con nuestros resultados a los 6 meses, observamos que en nuestro caso la AV media en ambos grupos es algo mayor, de 60.6 letras en el Grupo 1 y de 56 letras en el Grupo 2, debido

en parte a que la AV inicial de los pacientes de nuestro estudio también era mayor a la del estudio de Sadiq.

En cuanto a los cambios de AV observados en nuestro estudio, encontramos ambos grupos experimentaron una mejoría de AV a los 12 meses. Este cambio de AV fue significativo en el Grupo 1, que mejoró su AV en 6.94 letras ($p=0.03$), pero no fue significativo en el Grupo 2, que mejoró 4.9 letras ($p=0.08$). A pesar de encontrar mejoría de AV significativa solamente en uno de los grupos, la diferencia entre los cambios de AV de ambos grupos no fue significativa ($p=1.00$).

Sadiq [94] obtiene mejoría significativa de AV en ambos grupos a los 6 meses. El grupo con AVM mejoró 11.31 letras mientras que el grupo con AVM ausente mejoró 6.87 letras, siendo esta diferencia entre ellos estadísticamente significativa ($p=0.007$).

En nuestro estudio, los pacientes de ambos grupos experimentaron mejoría de AV a los 6 meses. Los pacientes del Grupo 1 mejoraron significativamente su AV en 0.13 ± 0.16 unidades, 9.2 letras ($p=0.003$), y los pacientes del Grupo 2 mejoraron su AV, pero no significativamente, en 0.06 ± 0.16 unidades, 5.4 letras ($p=0.09$). A diferencia del estudio de Sadiq, nosotros no encontramos diferencias entre ambos grupos en cuanto al cambio de AV a los 6 meses ($p=0.99$).

A diferencia del EMD, la DMAE y la influencia de la interfase vitreomacular en la respuesta al tratamiento con inyecciones intravítreas de Anti-VEGF, ha sido más estudiada.

En el estudio de Mayr-Sponer [117] se concluye que la configuración de la interfase vitreomacular está relacionada con los resultados visuales y con la necesidad de retratamiento, observando que los pacientes que experimentaron la liberación de la AVM durante el seguimiento alcanzaron una mejoría de AV significativamente mayor que los pacientes con DVP y con AVM persistente.

Waldstein,[118] sin embargo, no encuentra diferencias en los cambios visuales a 12 meses tras inyecciones de Anti-VEGF en régimen PRN entre los grupos según la configuración de la interfase vitreomacular. Los pacientes con DVP experimentaron una mejoría de 3.5 letras, los pacientes con liberación de la AVM mejoraron 4.3 letras,

y los pacientes con AVM persistente mejoraron 6.3 letras, siendo estas diferencias no estadísticamente significativas ($p=0.767$).

Jun Lee [120] encontró peores resultados funcionales en pacientes con DMAE exudativa tratados con Anti-VEGF cuando estos presentaban AVM. Estudiaron de manera retrospectiva un total de 148 ojos que fueron clasificados en función de la presencia o ausencia de AVM. Observaron que la AV de los pacientes con AVM empeoró significativamente a lo largo del seguimiento ($p=0.039$), a diferencia del grupo con ausencia de AVM, que mejoró la AV ($p=0.028$).

Üney [121] también encontró una relación negativa entre la AVM y los resultados funcionales en pacientes con DMAE neovascular tratados con Anti-VEGF. En su estudio comparó los resultados de 61 ojos en función de la presencia o ausencia de DVP, y observó que a los 12 meses, el grupo con DVP había mejorado una media de 9.2 letras mientras que el grupo con AVM había empeorado su AV en 4.9 letras ($p=0.009$).

En general, los estudios publicados que tratan sobre DVP y DMAE son estudios retrospectivos, por lo que tienen sus limitaciones. No obstante, la mayoría de ellos apuntan a que el hecho de presentar la HP adherida al área macular supone un factor de riesgo tanto para el desarrollo de DMAE exudativa como para un peor pronóstico visual tras el tratamiento con inyecciones intravítreas de anti-VEGF. Las teorías que se plantean para explicarlo son varias. Algunos autores han sugerido que las tracciones del vítreo sobre la mácula pueden favorecer el desarrollo de membranas neovasculares.[19, 122] También se ha planteado que la persistencia de una AVM puede influenciar el desarrollo de membranas neovasculares a través de la inducción de una inflamación crónica de bajo grado, de la alteración de la difusión del oxígeno y nutrientes en la mácula o por un confinamiento de citoquinas proangiogénicas en el área macular.[123-125]

7.4.1.2. Cambios de CFT a los 6 y 12 meses en la distribución por grupos según el DVP.

Del mismo modo que ocurre con la AV, los dos grupos de nuestro estudio no mostraron diferencias basales en cuanto al CFT. La media de CFT en la primera visita fue de 570 ± 194 micras en el Grupo 1 y de 485 ± 106 micras en el Grupo 2 ($p=0.34$). Por tanto, podemos decir que los grupos estudiados eran similares tanto en AV como en CFT, las variables principales, en el momento inicial.

En el estudio de Sadiq,[94] con el que comparamos el nuestro, tampoco encontraron diferencias significativas entre los grupos en cuanto al CFT basal, con una media de 434.65 micras en el grupo con AVM y de 437.27 micras en el grupo sin AVM.

A los 6 meses, Sadiq observó que a pesar de que los pacientes de ambos grupos experimentaron una reducción significativa del CFT, las diferencias entre los cambios de CFT de los dos grupos no fueron estadísticamente significativas ($p=0.681$).

En nuestro estudio, observamos que a los 6 meses los pacientes de ambos grupos no presentan diferencias en cuanto a la media de CFT. La media de CFT fue de 329 ± 167 micras en el Grupo 1 y de 413 ± 187 micras en el Grupo 2 a los 6 meses de seguimiento ($p=0.13$). Tampoco las diferencias en la reducción de CFT entre ambos grupos fueron significativas a los 6 meses. Sin embargo, la reducción del CFT en el Grupo 1, que fue de $241 \pm 277 \mu\text{m}$, sí fue estadísticamente significativa ($p=0.0016$), mientras que no fue significativa en el Grupo 2, con una reducción de $72 \pm 240 \mu\text{m}$ ($p=0.18$).

Al año de seguimiento, la media de CFT en nuestro estudio no mostró diferencias significativas entre ambos grupos. Ésta fue de 311 ± 146 micras en el Grupo 1 y de 367 ± 175 micras en el Grupo 2 ($p=0.24$).

La reducción del CFT a los 12 meses fue significativa en ambos grupos. En el Grupo 1 se observó una reducción en el CFT de 259 ± 239.62 micras ($p=0.0002$), y en el Grupo 2 la reducción del CFT fue de 118 ± 148.33 micras ($p=0.003$). Aunque las diferencias entre ambos grupos en cuanto a la reducción del CFT no son estadísticamente significativas, ($p=0.06$), observamos que existe una tendencia hacia la significación estadística, con mayor reducción del CFT en los pacientes con AVM respecto a los pacientes con DVP.

Además, a los 12 meses observamos que el 100% de los pacientes con AVM disminuyeron el CFT respecto a la visita inicial, mientras que sólo el 75% de los pacientes con DVP consiguen disminuir el CFT, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0.048$). No podemos comparar este resultado con el estudio de Sadiq, pero, contrariamente a lo que sucede en nuestro estudio, Jun Lee [120] documenta una mayor tasa de mejoría visual en el grupo con ausencia de AVM que en el grupo con AVM en pacientes con DMAE (40% y 26.3% respectivamente), sin embargo, esta diferencia no alcanzó significación estadística ($p=0.193$).

Del mismo modo que ocurre con la AV, el CFT en DMAE también se ha intentado relacionar con la configuración de la interfase vitreomacular.

Mayr-Sponer [117] observó que durante las 3 primeras inyecciones de Anti-VEGF, el CFT se redujo de forma progresiva en las tres categorías (DVP, liberación de la AVM y AVM persistente). En el grupo que después recibió inyecciones mensuales, el CFT se mantuvo hasta los 12 meses de seguimiento, mientras que en el grupo que recibió las inyecciones trimestrales experimentó aumentos y reducciones del CFT a lo largo de los 9 meses siguientes a la dosis de carga. Comparando los resultados según la configuración de la interfase vitreomacular, no encontraron diferencias significativas, por lo que no pudieron detectar ninguna influencia del estado de la HP en los cambios del CFT tras el tratamiento.

En el estudio de Waldstein,[118] la reducción del CFT no fue diferente entre los 3 grupos según el estado de la interfase vitreomacular en los pacientes tratados con Ranibizumab en monoterapia. Observó una reducción de 113 micras en el grupo con DVP, de 89 micras en el grupo con liberación de la AVM, y de 122 micras en el grupo con AVM persistente ($p=0.725$)

Üney,[121] quien sí había encontrado diferencias significativas en cuanto al cambio de AV a los 12 meses de seguimiento, con mayor ganancia de letras en el grupo con DVP, tampoco encuentra diferencias significativas en el cambio de CFT entre ambos grupos ($p=0.66$).

Al parecer, la mayor respuesta funcional que habían encontrado estos autores en pacientes afectos de DMAE con DVP respecto a los pacientes con AVM, no se correlaciona con una mayor disminución del CFT.

En nuestro estudio parece que la tendencia es a que ocurra lo opuesto a lo descrito en la literatura en pacientes con DMAE. Nosotros hemos observado que no existen diferencias en cuanto a la mejoría visual de los pacientes con EMD según la configuración de la interfase vitreomacular, pero sí encontramos una tendencia a una mayor reducción del CFT en pacientes con AVM, mientras que en la DMAE parece que la tendencia es a una mejor ganancia visual en pacientes con DVP sin que exista una mayor reducción del CFT.

7.4.2. Correlación entre los cambios de agudeza visual y de grosor foveal

Hemos observado que existe una correlación negativa entre la mejoría de AV y la reducción del CFT en los pacientes de nuestro estudio, tanto si tenemos en cuenta la muestra global (Correlación de Pearson $r: -0.475$; $p=0.003$), como si tenemos en cuenta la distribución por grupos según el grado de DVP.

En el caso del Grupo 1, esta correlación no fue estadísticamente significativa (Correlación de Pearson $r: -0.430$; $p=0.075$), a diferencia del Grupo 2, que sí alcanzó la significación estadística (Correlación de Pearson $r: -0.548$; $p=0.012$).

Estos datos nos conducen a pensar que, a pesar de que los datos obtenidos por OCT en cuanto al CFT son una herramienta muy útil en la práctica clínica y en la evaluación de la severidad del EMD, definitivamente no pueden sustituir a la evaluación de la AV y de la respuesta funcional al tratamiento, por lo que ambos datos deben ser tenidos en cuenta para el manejo de los pacientes.

Existe poca bibliografía en la que se correlacione el cambio de AV con el cambio en el CFT en pacientes con EMD tratados con inyecciones intravítreas de Ranibizumab a largo plazo.

Minami et al [129] recientemente publicaron un trabajo en el que se analizaron 18 ojos de 14 pacientes con EMD vírgenes tratados con Ranibizumab intravítreo. El objetivo de este estudio era analizar los efectos a corto plazo del tratamiento con Ranibizumab en esta patología. En el análisis de la correlación entre los cambios de AV y los cambios en el CFT al mes de la inyección no encontraron significación estadística (**Gráfico 33**) ($r = 0.34$, $p = 0.17$).

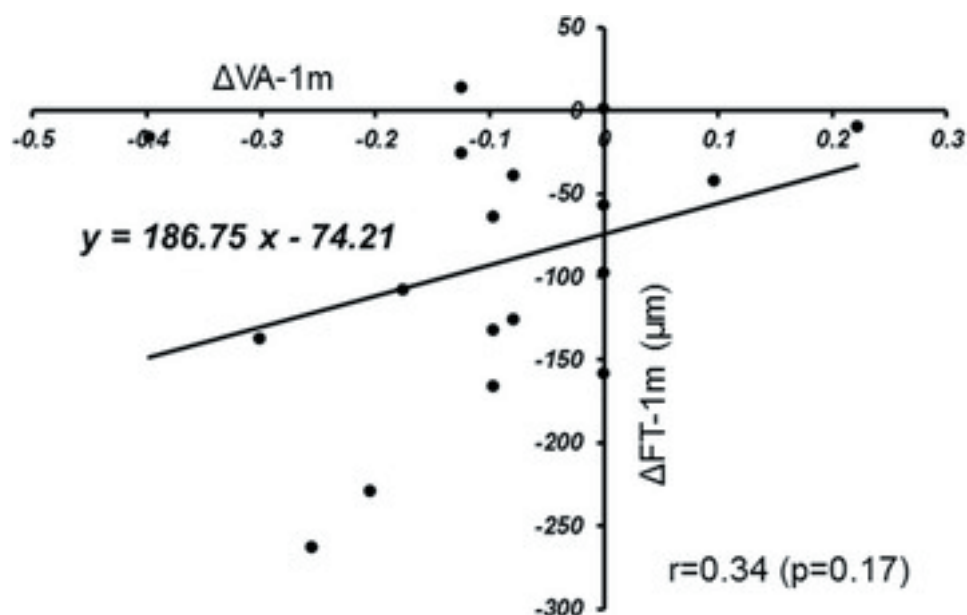


Gráfico 33. Correlación entre el cambio de CFT y el cambio de AV tras un mes de la inyección intravítrea de Ranibizumab.

Imagen de Minami et al. *BMC Ophthalmology*. 2017;17:28

Lo que sí ha sido ampliamente estudiado es la asociación entre AV y CFT en EMD. Wong et al [130] analizaron 78 pacientes con EMD y encontraron una correlación discreta aunque significativa entre el CFT y la AV ($r^2 = 0.12$, $p < 0,001$). Sus resultados fueron similares a los publicados por otros autores, sin embargo, el grado de correlación es muy variable. Otros resultados descritos en la bibliografía se detallan en la **Tabla 3**.

ESTUDIO	N	r ²	Grado de correlación	p
DRCR.net [131]	251	0.27	-0.44	<0.001
Bandello [132]	28	0.33	-0.45	0.001
Otani [133]	11	0.34	-0.058	0.06
Martidis [134]	16	0.15	-0.062	0.14
Laursen [135]	23	0.08	-0.038	0.20
Catier [136]	27	0.30	-0.07	0.003
Ozdemir [137]	20	0.54	-0.117	<0.001
Massin [138]	15	0.13	-0.029	0.19
Goebel [139]	136	0.15	-0.30	<0.001

Tabla 3. Correlación entre agudeza visual y grosor foveal en pacientes con edema macular diabético según estudios publicados

7.5. Número de inyecciones

Todos los pacientes participantes en el estudio recibieron un mínimo de 3 y un máximo de 7 inyecciones intravítreas de Ranibizumab en los 12 meses de seguimiento.

La media global de inyecciones recibidas fue de 5.13 ± 1.77 . En el estudio RELIGHT,[107] en el que los pacientes recibieron 3 inyecciones mensuales como dosis de carga y posterior seguimiento con pauta PRN bimestral durante 18 meses, la media de inyecciones recibidas durante los 12 primeros meses fue de 6.8 (rango de 3 a 9), un valor que podemos considerar similar al obtenido por nosotros, teniendo en cuenta

que la dosis de carga de 3 inyecciones en el estudio RELIGHT se hizo de forma mensual y en nuestro estudio fue cada 2 meses.

En nuestro estudio, los pacientes del Grupo 1 recibieron una media de 4.83 ± 1.79 inyecciones intravítreas de Ranibizumab, mientras que los pacientes del Grupo 2 recibieron una media de 5.4 ± 1.76 inyecciones. A pesar de que esta diferencia no alcanzó la significación estadística ($p=0.332$), se podría considerar que los pacientes con AVM mostraron una tendencia a necesitar un menor número de inyecciones que los pacientes con DVP, con mejorías de AV y reducción del CFT similares al año de seguimiento.

No podemos comparar estos resultados con el estudio de Sadiq,[94] ya que los pacientes estudiados eran participantes del ensayo READ3 y recibían inyecciones intravítreas de Ranibizumab en una pauta fija mensual, por lo que todos los pacientes recibieron el mismo número de inyecciones.

En los estudios realizados en pacientes con DMAE parece que existe una necesidad de retratamiento menor en aquellos pacientes que presentan DVP desde el inicio.

Waldstein [118] observó que tras una dosis de carga de 3 inyecciones de Anti-VEGF separadas por un mes, los pacientes con un seguimiento en régimen PRN mensual necesitaron un total de 4.9 inyecciones en el grupo de pacientes con DVP, 6.6 en el grupo con liberación de la AVM a lo largo del seguimiento, y 5.3 inyecciones en el grupo con AVM persistente ($p=0.018$).

Ciulla TA et al [126] analizaron la asociación entre la interfase vitreomacular y los resultados funcionales y anatómicos de los pacientes con DMAE que participaron en el ensayo CATT (Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials).[127] Observaron que a los 2 años, los pacientes con DVP habían recibido un total de 12.9 inyecciones intravítreas, mientras que los pacientes con AVM recibieron 13.8 inyecciones, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0.02$).

Recientemente se estudió de forma retrospectiva la influencia de la interfase vitreomacular en pacientes con DMAE exudativa tratados con inyecciones intravítreas de Anti-VEGF en régimen *Treat and Extend*. [128] Analizaron 204 ojos, de los cuales 51

(25%) presentaban AVM. Los pacientes de ambos grupos (AVM y no AVM) mejoraron significativamente la visión al año y a los 2 años de seguimiento. A los 12 meses, los pacientes con AVM habían recibido una media de 8.4 inyecciones y los pacientes sin AVM recibieron 7.4 inyecciones, resultando esta diferencia estadísticamente significativa ($p=0.001$).

7.6. Limitaciones del estudio

A la hora de analizar los resultados de este estudio, debemos tener en consideración las limitaciones que presenta.

En primer lugar, el tamaño de la muestra es limitado, a pesar de que cumplía con la determinación del tamaño de muestra calculado previamente. Como ya se ha comentado en el apartado **7.1** de esta discusión, se llevaron a cabo varias actuaciones con el fin de aumentar las derivaciones de posibles candidatos al estudio, ya que la inclusión de pacientes estaba resultando lenta. No obstante, debido a los estrictos criterios de inclusión y exclusión del estudio, y a pesar de que los pacientes provenían de diversos centros, se obtuvo una muestra de pacientes muy similares entre ellos, por lo que no podemos descartar que las diferencias obtenidas no sean clínicamente relevantes, a pesar de que algunos de nuestros resultados no alcanzan la significación estadística.

Por otro lado, el tiempo de seguimiento para el análisis de los resultados ha sido de 12 meses, por lo que desconocemos si pueden existir diferencias entre ambos grupos en función del estado de la HP a largo plazo.

También, en nuestro estudio hemos realizado el análisis de resultados en función del estado de la HP al año de seguimiento. El estudio de Sadiq [94] analiza los resultados de un estudio retrospectivo en función del estado de la AVM al inicio. Ambas opciones pueden plantear sesgos en los resultados, ya que el DVP es un proceso dinámico, por lo que el grado de DVP puede variar a lo largo del tiempo, ya que puede haber pacientes que al inicio presenten AVM y tras la primera inyección intravítrea se acontezca el DVP y, al contrario, que el DVP no se desarrolle hasta la última visita. En

nuestro caso, planteamos el estudio según el grado de DVP a los 12 meses porque de esta manera obteníamos 2 grupos similares, tanto en el número de pacientes como en las características basales, lo que hacía el análisis de resultados más fiables.

La mayoría de pacientes (76.32%) presentaban AVM al inicio del estudio, de los cuales un 37.9% desarrollaron DVP a lo largo de los 12 meses. Otra limitación que podemos considerar es que no se ha tenido en cuenta si el DVP se ha producido de forma fisiológica o bien inducido por el tratamiento con inyecciones intravítreas, lo que podría suponer un sesgo, ya que el DVP secundario al tratamiento invasivo podría tener un mecanismo distinto al fisiológico. En un estudio reciente [140] se observó que en pacientes diabéticos la AVM es más fuerte, por lo que una inducción mecánica del DVP con las inyecciones intravítreas podrían desarrollar un DVP anómalo que influyera en la evolución del EMD y su respuesta al tratamiento.

7.7. Líneas de investigación futuras

A pesar de que algunos de los resultados no hayan alcanzado la significación estadística, consideramos que se han obtenido resultados interesantes y contrarios a la hipótesis inicial. Es por esto que a raíz de los resultados obtenidos nos hemos planteado nuevos proyectos para determinar si el estado de la HP puede ser un biomarcador anatómico pronóstico en la respuesta al tratamiento del EMD.

En primer lugar, nos planteamos el seguimiento a largo plazo de los pacientes incluidos en el estudio, con análisis de resultados a 24 y 36 meses.

Por otro lado, hemos planteado el diseño de un estudio prospectivo más acorde a los protocolos de tratamiento actuales con inyecciones intravítreas de fármacos antiVEGF en la práctica clínica habitual, como el *Treat and Extend*. Hemos observado que la inclusión de pacientes en nuestro estudio ha sido lenta y complicada, por lo que consideramos que un estudio multicéntrico podría aportar una muestra mayor y obtener resultados más fiables. Además, de este modo podríamos analizar subgrupos en función de si el DVP está presente desde el inicio, es decir, si se ha desarrollado de forma fisiológica, si la AVM es persistente a lo largo del seguimiento, o si el DVP se

7- DISCUSIÓN

acontece durante el seguimiento y tratamiento, inducido por las inyecciones intravítreas.

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1. Las inyecciones intravítreas repetidas de inhibidores del factor del crecimiento vascular endotelial en pacientes con edema macular diabético inducen el desprendimiento del vítreo posterior en un 37.9% de los casos con adherencia vitreomacular al inicio.
2. La presencia de desprendimiento del vítreo posterior no mejora la eficacia del tratamiento con inhibidores del factor del crecimiento vascular endotelial. Al contrario, encontramos una tendencia no significativa a una mayor reducción del grosor foveal en pacientes con adherencia vitreomacular.
3. Los pacientes con edema macular diabético y desprendimiento de vítreo posterior no requieren menos inyecciones de inhibidores del factor del crecimiento vascular endotelial durante un año. Al contrario, los pacientes con adherencia vitreomacular mostraron una tendencia a necesitar un menor número de inyecciones que los pacientes con desprendimiento de vítreo posterior, con mejoría visual y reducción de grosor foveal similares al año de seguimiento.

9. REFERENCIAS

9. REFERENCIAS

- [1] King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998;21(9):1414–31.
- [2] Heriot WJ, Borger JP, Zimmet P, King H, Taylor R, Raper LR. Diabetic retinopathy in a natural population. *Aust J Ophthalmol*. 1983;11(3):175–9.
- [3] Klein BE. Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol*. 2007;14:179–183.
- [4] Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1984;91(12):1464–74.
- [5] The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977–86.
- [6] Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol*. 1985;103:1796–1806.
- [7] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2008;115:1447–1449

[8] Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology*. 1992;99:753-759.

[9] Gandorfer A, Messmer EM, Uibig MW, Kampik A. Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limitin membrane. *Retina*. 2000;20:126-133

[10] Gandofer A, Rohleder M, Grosselfinger S, et al. Epiretinal pathology of diffuse diabetic macular edema associated with vitreomacular traction. *Am J Ophthalmol*. 2005;139:638-652

[11] Simó R, Hernández C. Intravitreous anti-VEGF for diabetic retinopathy: hopes and fears for a new therapeutic strategy. *Diabetologia*. 2008;51:1574–1580.

[12] Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et.al. The RESTORE study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):615-25.

[13] Do DV, Nguyen QD, Khwaja AA, et al. Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes Study: 3-Year Outcomes and the Need for Prolonged Frequent Treatment. *JAMA Ophthalmol*. 2013;131(2):139-145.

[14] Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et.al. Ranibizumab for diabetic macular edema: Results from 2 phase iii randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119(4):789-801.

- [15] Gaucher D, Tadayoni R, Erginay A, Haouchine B, Gaudric A, Massin P. Optical coherence tomography assessment of the vitreoretinal relationship in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2005;139:807-813.
- [16] Shimada H, Akaza E, Yuzawa M, Kawashima M. Concentration gradient of vascular endothelial growth factor in the vitreous of eyes with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2009;50:2953-2955.
- [17] Stefansson E. Physiology of vitreous surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247:147-163.
- [18] Quiram PA, Leverenz VR, Baker RM, et al. Microplasmin-induced posterior vitreous detachment affects vitreous oxygen levels. *Retina*. 2007;27:1090-1096.
- [19] Krebs I, Brannath W, Glittenberg C, Zeiler F, Sebag J, Binder S. Posterior Vitreomacular Adhesion: A Potential Risk Factor for Exudative Age-related Macular Degeneration? *Am J Ophthalmol* 2007;144:741–746.
- [20] Yau JW et al. Global prevalence and major risk factors of diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2012;35:556–64.
- [21] Rangasamy S, McGuire PG, Das A. Diabetic retinopathy and inflammation: novel therapeutic targets. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2012;19:52–59
- [22] Cunha-Vaz J. Diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol*. 1999;8:127–130.
- [23] Antcliff RJ, Marshall J. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. *Semin Ophthalmol* 1999;14:223–232.

- [24] Pournaras CJ, Rungger-Brändle E, Riva CE, Hardarson SH, Stefansson E. Regulation of retinal blood flow in health and disease. *Prog Retin Eye Res* 2008;27:284–330.
- [25] Scholl S, Kirchhof J, Augustin AJ. Pathophysiology of macular edema. *Ophthalmologica* 2010;224 Suppl 1:8–15.
- [26] Stanford MR. The pathogenesis of diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(4):444–445.
- [27] Jousseaume AM, Poulaki V, Qin W, et al. Retinal Vascular Endothelial Growth Factor Induces Intercellular Adhesion Molecule-1 and Endothelial Nitric Oxide Synthase Expression and Initiates Early Diabetic Retinal Leukocyte Adhesion *in Vivo*. *Am J Pathol.* 2002 Feb; 160(2): 501–509.
- [28] Omri S, Behar-Cohen F, Rothschild PR, et al. PKC ζ Mediates Breakdown of Outer Blood-Retinal Barriers in Diabetic Retinopathy. . *PLoS One* 2013;8:e81600
- [29] Streit WJ, Graeber MB, Kreutzberg GW. Functional plasticity of microglia: a review. *Glia.* 1988;1:301–307
- [30] Langmann T. Microglia activation in retinal degeneration. *J Leuko Biol.* 2007;81:1345–51
- [31] Omri S et al. Microglia/Macrophages Migrate through Retinal Epithelium Barrier by a Transcellular Route in Diabetic Retinopathy. *Am J Pathol.* 2011 Aug; 179(2): 942–953
- [32] Bringmann A, et al. Müller cells in the healthy and diseased retina. *Prog Retinal Eye Res.* 2006; 25:397-424

-
- [33] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic colour fundus photographs -an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS Report number 10. *Ophthalmology*. 1991;98: 786-806
- [34] Sander B, Larsen M, Engler C, et al. Diabetic macular oedema: a comparison of vitreous fluorometry, angiography, and retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2002;86:316-320.
- [35] Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: long term visual results. *Ophthalmology* 1991;98:1594-1602.
- [36] Aiello LP, Gardner TW, King GL, et al. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1998;21:143-56.
- [37] Figurska M, Robaszkiewicz J, Wierzbowska J. Optical coherence tomography in imaging of macular diseases. *Klin Oczna*. 2010;112:138–46
- [38] Coscas G, et al. Clinical features and natural history of AMD Optical Coherence Tomography in Age-Related Macular Degeneration. *Heidelberg Springer*. 2009:171–4.
- [39] Coscas G, De Benedetto U, Coscas F , et al. Hyperreflective dots a new spectral-domain optical coherence tomography entity for follow-up and prognosis in exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmologica*. 2013;229:32–7.
- [40] Ogino K, Murakami T, Tsujikawa A , et al. Characteristics of optical coherence tomographic hyperreflective foci in retinal vein occlusion. *Retina*. 2012;32:77–85.

- [41] Kon Y, Iida T, Maruko I, Saito M. The optical coherence tomography-ophthalmoscope for examination of central serous chorioretinopathy with precipitates. *Retina*. 2008;28:864–9.
- [42] Fong AH, Li KK, Wong D. Choroidal evaluation using enhanced depth imaging spectral-domain optical coherence tomography in Vogt-Koyanagi-Harada disease. *Retina*. 2011;31:502–9.
- [43] Baumüller S, Charbel Issa P, Scholl HP, Schmitz-Valckenberg S, Holz FG. Outer retinal hyperreflective spots on spectral-domain optical coherence tomography in macular telangiectasia type 2. *Ophthalmology*. 2010;117:2162–8.
- [44] Uji A, Murakami T, Nishijima K, et al. Association between hyperreflective foci in the outer retina, status of photoreceptor layer, and visual acuity in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2012;153:710–7.
- [45] Bolz M, Schmidt-Erfurth U, Deak G, et al. Diabetic Retinopathy Research Group Vienna. Optical coherence tomographic hyper-reflective foci a morphological sign of lipid extravasation in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2009;116:914–20.
- [46] Framme C, Schweizer P, Imesch M, Wolf S, Wolf-Schnurrbusch U. Behavior of SD-OCT-detected hyperreflective foci in the retina of anti-VEGF-treated patients with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012;53:5814–8.
- [47] Coscas G, Loewenstein A, Augustin A, et al. Management of retinal vein occlusion consensus document. *Ophthalmology*. 2011;226:4–28.

- [48] Vujosevic S, Bini S, Midená G, et al. Hyperreflective intraretinal spots in diabetics without and with nonproliferative diabetic retinopathy an in vivo study using spectral domain OCT. *J Diabetes Res.* 2013;2013:491835.
- [49] Dolz-Marco R, Abreu R, Alonso M, Gallego-Pinazo R. Treatment decisions in diabetic macular edema based on optical coherence tomography retinal thickness map: LET classification. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014;252(10):1687-8.
- [50] Panozzo G, Parolini B, Gusson E, Mercanti A, Pinackatt S, Bertoldo, et al. Diabetic macular edema: an OCT-based classification. *Semin Ophthalmol.* 2004;19:13-20.
- [51] Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. ETDRS. Report No 1. Photocoagulation for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol.* 1985;103:1796-806.
- [52] Ogata N, Tombran-Tink J, Jo N, Mrazek D, Matsumara M. Upregulation of pigment epithelium-derived factor after laser photocoagulation. *Am J Ophthalmol.* 2001;132(3):427-9
- [53] Schuele G, Rumohr M, Huettmann G, et al. RPE damage threshold and mechanisms for laser exposure in the microsecond-to-millisecond time regimen. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2005;46:714-9.
- [54] Jain A, Blumenkranz MS, Paulus Y, et al. Effect of pulse duration on size and character of the lesion in retinal photocoagulation. *Arch Ophthalmol.* 2008;126:78-85.
- [55] Olk RJ, Akduman L. Minimal intensity diode laser (810 nanometer) photocoagulation (MIP) for diffuse diabetic macular edema (DDME). *Sem Ophthalmol.* 2001;16:25-30.

- [56] P. Massin, F. Bandello, J.G. Garweg. Safety and Efficacy of Ranibizumab in Diabetic Macular Edema (RESOLVE Study). *Diabetes Care*. 2010;33:2399-2405
- [57] Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study: Ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):615-25.
- [58] Lang GE, Berta A, Eldem BM, et al.; RESTORE Extension Study Group. Two-year safety and efficacy of ranibizumab 0,5mg in diabetic macular edema: interim analysis of the RESTORE Extension Study. *Ophthalmology*. 2013;120:2004-12
- [59] 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*. 2010;117(11):2146-51
- [60] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial evaluating Ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2010;117(6):1064-77
- [61] Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119(4):789-801
- [62] Do DV, Schmidt-Erfurth U, Gonzalez VH, et al. The DA VINCI Study: phase 2 primary results of VEGF Trap-eye in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(9):1819-26
- [63] Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121:2247-54.

[64] Brown DM, Schmidt-Erfurth U, Do DV, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema: 100-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology*. 2015;122:2044-52.

[65] The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med*. 2015;372:1193-203.

[66] Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology*. 2016;123(6):1351-9.

[67] Gillies MC, McAllister IL, Zhu M, et al. Intravitreal triamcinolone prior to laser treatment of diabetic macular edema: 24-month results of a randomized controlled trial. *Ophthalmology*. 2011;118(5):866-72

[68] Massin P, Audren F, Haouchine B, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema: preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology*. 2004;111(2):218-24; discussion 24-5

[69] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2008;115(9):1447-9, 9e1-10.

[70] Elman MJ, Bressler NM, Qin H, et al. Expanded 2-year follow-up of ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2011;118(4):609-14.

[71] Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr., et al. Three-year, randomized, shamcontrolled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(10):1904-14.

[72] Callanan DG, Gupta S, Boyer DS, et al. Dexamethasone intravitreal implant in combination with laser photocoagulation for the treatment of diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2013;120(9):1843-51.

[73] Pearson PA, Comstock TL, Ip M, et al. Fluocinolone acetonide intravitreal implant for diabetic macular edema: a 3-year multicenter, randomized, controlled clinical trial. *Ophthalmology*. 2011;118(8):1580-7.

[74] Campochiaro PA, Hafiz G, Shah SM, et al. Sustained ocular delivery of fluocinolone acetonide by an intravitreal insert. *Ophthalmology*. 2010;117(7):1393-9 e3.

[75] Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical Coherence Tomography. *Science*. 1991;254(5035):1179-81.

[76] Swanson EA, Izaat JA, Hee MAR, et al. In vivo retinal imaging by optical coherence tomography. *Opt Lett*. 1993;18:1864-66

[77] Youngquist RC, Carr S, Davies DE. Optical coherence-domain reflectometry: a new optical evaluation technique. *Opt Lett*. 1987;12(3):158-60

[78] Spaide, RF. Questioning optical coherence tomography. *Ophthalmology*. 2012;119:2203-2204

- [79] Spaide RF, Curcio CA. Anatomical correlates to the bands seen in the outer retina by optical coherence tomography: Literature review and model. *Retina*. 2011;31:1609-1619
- [80] Staurenghi G, Sadda S, Chakravarthy U, Spaide RF. Proposed lexicon for anatomic landmarks in normal posterior segment spectral-domain optical coherence tomography: The IN•OCT consensus. *Ophthalmology*. 2014;121:1572-1578
- [81] Srinivasan VJ1, Monson BK, Wojtkowski M, et al. Characterization of outer retinal morphology with high-speed, ultrahigh-resolution optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(4):1571-9
- [82] Sebag J, Balazs EA. Morphology and ultrastructure of human vitreous fibers. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1989;30(8):1867-71.
- [83] Ponsioen TL1, Hooymans JM, Los LI. Remodelling of the human vitreous and vitreoretinal interface--a dynamic process. *Prog Retin Eye Res*. 2010;29(6):580-95
- [84] Foos RY, Wheeler NC. Vitreoretinal juncture. Synchysis senilis and posterior vitreous detachment. *Ophthalmology*. 1982;89(12):1502-12
- [85] Pischel DK. Detachment of the vitreous as seen with slit-lamp examination. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1952;50:329-46.
- [86] Favré M, Goldmann H. Genesis of posterior vitreous body detachment. *Ophthalmologica*. 1956;132(2):87-97

[87] Wadsworth JA. The vitreous; gross and microscopic observations seen in age and disease with special emphasis on the role of vitreous in detachment of the retina. *Trans Am Ophthalmol Soc.* 1956;54:709-28

[88] Kakehashi A, Takezawa M, Akiba J. Classification of posterior vitreous detachment. *Clin Ophthalmol.* 2014;8:1-10.

[89] Kičová N, Bertelmann T, Irle S, Sekundo W, Mennel S. Evaluation of a posterior vitreous detachment: a comparison of biomicroscopy, B-scan ultrasonography and optical coherence tomography to surgical findings with chromodissection. *Acta Ophthalmol.* 2012 Jun;90(4):264-8

[90] Uchino E, Uemura A, Ohba N. Initial stages of posterior vitreous detachment in healthy eyes of older persons evaluated by optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol.* 2001;119(10):1475-9.

[91] Jalkh A, Takahashi M, Topilow HW, Trempe CL, McMeel JW. Prognostic value of vitreous findings in diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol.* 1982 Mar;100(3):432-4

[92] Nasrallah FP, et al. The role of the vitreous in diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 1988 Oct;95(10):1335-9

[93] Hikichi T, et al. Association between the short-term natural history of diabetic macular edema and the vitreomacular relationship in type II diabetes mellitus. *Ophthalmology.* 1997 Mar;104(3):473-8

[94] Sadiq MA, Soliman MK, Sarwar S. Effect of Vitreomacular Adhesion on Treatment Outcomes in the Ranibizumab for Edema of the Macula in Diabetes (READ-3) Study. *Ophthalmology.* 2016;123(2):324-9

- [95] Sepah YJ, Sadiq MA, Boyer D. Month-6 primary outcomes of the READ-3 study (Ranibizumab for Edema of the mAcula in Diabetes-Protocol 3 with high dose). *Eye (Lond)*. 2015;29(12):1538-44.
- [96] Weber-Krause B, Eckardt U. Incidence of posterior vitreous detachment in eyes with and without age-related macular degeneration. An ultrasonic study. *Ophthalmologe*. 1996;93:660-5
- [97] Ondes F, Yilmaz G, Acar MA, et al. Role of the vitreous in age-related macular degeneration. *Jpn J Ophthalmol*. 2000;44:91-3
- [98] Lee SJ, Lee CS, Koh HJ. Posterior vitreomacular adhesion and risk of exudative age-related macular degeneration: paired eye study. *Am J Ophthalmol*. 2009;147:621-6
- [99] Syed Y. Y., Dhillon S. Ocriplasmin: a review of its use in patients with symptomatic vitreomacular adhesion. *Drugs*. 2013;73(14):1617–1625
- [100] Stalmans P, et al, MIVI-TRUST Study Group. Enzymatic vitreolysis with ocriplasmin for vitreomacular traction and macular holes. *N Engl J Med*. 2012 Aug 16; 367(7):606-15
- [101] Haller JA, et al, MIVI-TRUST Study Group. Efficacy of intravitreal ocriplasmin for treatment of vitreomacular adhesion: subgroup analyses from two randomized trials. *Ophthalmology*. 2015 Jan; 122(1):117-22
- [102] Novack RL, Staurengi G, Girach A, Narendran N, Tolentino M. Safety of intravitreal ocriplasmin for focal vitreomacular adhesion in patients with exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2015 Apr; 122(4):796-802.

- [103] Matsuda S, et al. Impact of insulin treatment in diabetic macular edema therapy in type 2 diabetes. *Can J Diabetes*. 2015 Feb; 39(1): 73–77.
- [104] Jamroz-Witkowska A, et al. Complications of intravitreal injections--own experience. *Klin Oczna*. 2011;113(4-6):127-31.
- [105] Jager RD1, Aiello LP, Patel SC, Cunningham ET Jr. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina*. 2004 Oct;24(5):676-98.
- [106] Meyer CH, et al. Incidence of damage to the crystalline lens during intravitreal injections. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2010 Oct;26(5):491-5
- [107] Pearce I, et al. Ranibizumab 0.5 mg for Diabetic Macular Edema with Bimonthly Monitoring after a Phase of Initial Treatment: 18-Month, Multicenter, Phase IIIB RELIGHT Study. *Ophthalmology*. 2015 Sep;122(9):1811-9.
- [108] Prünte C, Fajnkuchen F, Mahmood S, et al.; RETAIN Study Group. Ranibizumab 0.5 mg treat-and-extend regimen for diabetic macular oedema: the RETAIN study. *Br J Ophthalmol*. 2016;100:787-95.
- [109] Faulborn J, Bowald S. Microproliferations in proliferative diabetic retinopathy and their relation to the vitreous. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1985;223: 130-8.
- [110] Sebag J. The Vitreous-Structure, Function, and Pathobiology. New York, Springer-Verlag, 1989.
- [111] Sebag J, Buckingham B, Charles MA, Reiser K. Biochemical abnormalities in vitreous of humans with proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1992;110:1472–1479

- [112] Sebag J. Abnormalities of human vitreous structure in diabetes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 1993;231:257-260
- [113] Sebag J. Anomalous posterior vitreous detachment: a unifying concept in vitreo-retinal disease. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004;242:690–698
- [114] Mojana F, Cheng L, Bartsch DU, et al. The role of abnormal vitreomacular adhesion in age-related macular degeneration: spectral optical coherence tomography and surgical results. *Am J Ophthalmol*. 2008;146:218–27
- [115] Simpson AR, Petrarca R, Jackson TL. Vitreomacular adhesion and neovascular age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol*. 2012 Nov;57(6):498-509.
- [116] Stitt AW. The Maillard reaction in eye diseases. *Ann NY Acad Sci* 2005;1043:582–597.
- [117] Mayr-Sponer U, et al. Influence of the vitreomacular interface on outcomes of ranibizumab therapy in neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2013 Dec;120(12):2620-9
- [118] Waldstein SM, Ritter M, Simader C, Mayr-Sponer U, Kundi M, Schmidt-Erfurth U. Impact of vitreomacular adhesion on ranibizumab mono- and combination therapy for neovascular age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol*. 2014 Aug;158(2):328-336
- [119] Veloso CE, Kanadani TM, Pereira FB, Nehemy MB. Vitreomacular Interface after Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Injections in Neovascular Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2015 Aug;122(8):1569-72

[120] Jun Lee S, Jun Koh. Effects of Vitreomacular Adhesion on Anti-Vascular Endothelial Growth Factor Treatment for Exudative Age-Related Macular Degeneration. *Ophthalmology*. 2011;118:101–110

[121] Üney, GO, et al. Role of posterior vitreous detachment on aoutcome of anti-vascular endothelial growth factor treatment age-related macular degeneration. *Retina*. 2014;34:32-37

[122] Quaranta-El Maftouhi M, Mauget-Faysse M. Anomalous vit- reoretinal adhesions in patients with exudative age-related macular degeneration: an OCT study. *Eur J Ophthalmol* 2006; 16:134 –7.

[123] Anderson DH, Mullins RF, Hageman GS, Johnson LV. A role for local inflammation in the formation of drusen in the aging eye. *Am J Ophthalmol* 2002;134:411–31.

[124] Donoso LA, Kim D, Frost A, et al. The role of inflammation in the pathogenesis of age-related macular degeneration. *Surv Ophthalmol* 2006;51:137–52.

[125] Zarbin MA. Current concepts in the pathogenesis of age- related macular degeneration. *Arch Ophthalmol* 2004;122: 598 – 614.

[126] Ciulla TA, et al. Influence of the Vitreomacular Interface on Treatment Outcomes in the Comparison of Age-Related Macular Degeneration Treatments Trials. *Ophthalmology*. 2015 Jun;122(6):1203-11

[127] The CATT Research Group Ranibizumab and bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: 2-year results. *Ophthalmology*. 2012;119:1388–98.

- [128] Houston SK, Rayess N, Cohen MN, Ho AC, Regillo CD. Influence of vitreomacular interface on anti-vascular endothelial growth factor therapy using treat and extend protocol for age-related macular degeneration (Vintrex). *Retina*. 2015 Sep;35(9):1757-64
- [129] Minami Y, Nagaoka T, Ishibazawa A, Yoshida A. Short-term effects of intravitreal ranibizumab therapy on diabetic macular edema. *BMC Ophthalmology*. 2017;17:28
- [130] Wong RL, Lee JW, Yau GS, Wong IY. Relationship between outer retinal layers thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Biomed Res Int*. 2015;2015:981471
- [131] Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. The Relationship between OCT-measured Central Retinal Thickness and Visual Acuity in Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2007 Mar; 114(3): 525–536.
- [132] Bandello F, Polito A, Del Borrello M, et al. “Light” versus “classic” laser treatment for clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2005;89:864–70.
- [133] Otani T, Kishi S. Tomographic findings of foveal hard exudates in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2001;131:50–4.
- [134] Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2002;109:920–7.
- [135] Laursen ML, Moeller F, Sander B, et al. Subthreshold micropulse diode laser treatment in diabetic macular edema. *Br J Ophthalmol*. 2004;88:1173–9.

9- REFERENCIAS

[136] Catier A, Tadayoni R, Paques M, et al. Characterization of macular edema from various etiologies by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 2005;140:200-6.

[137] Ozdemir H, Karacorlu M, Karacorlu SA. Regression of serous macular detachment after intravitreal triamcinolone acetonide in patients with diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2005;140:251–5.

[138] Massin P, Duguid G, Erginay A, et al. Optical coherence tomography for evaluating diabetic macular edema before and after vitrectomy. *Am J Ophthalmol.* 2003;135:169–77.

[139] Goebel W, Kretzchmar-Gross T. Retinal thickness in diabetic retinopathy. A study using optical coherence tomography (OCT). *Retina.* 2002;22:759–67.

[140] Nesmith BL, Palacio AC, Schaal Y, Gupta A, Schaal S. Diabetes alters the magnitude of vitreomacular adhesion. *Retina.* 2017;37(4):749-752

ANEXOS

ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO DE PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO



Consentimiento informado de participación en el estudio:

INFLUENCIA DE LA INTERFASE VITREORRETINIANA EN LA EVOLUCIÓN DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CON INYECCIONES INTRAVÍTREAS DE INHIBIDORES DEL FACTOR DE CRECIMIENTO VASCULAR ENDOTELIAL (VEGF)

El edema macular es la primera causa de pérdida de visión en pacientes diabéticos, y consiste en la presencia de edema retiniano o exudados en la región macular. Recientemente se ha demostrado la efectividad de las inyecciones intravítreas de anti-VEGF para el tratamiento del edema macular diabético. El presente estudio va dirigido a estudiar la influencia del desprendimiento de vítreo en la respuesta al tratamiento del edema macular diabético con inyecciones intravítreas seriadas de fármacos anti-VEGF, según la práctica clínica habitual.

Este estudio incluye 7 visitas bimestrales, en las que se llevarán a cabo:

- Una exploración oftalmológica con examen de fondo de ojo, tomografía de coherencia óptica macular y ecografía oftálmica (pruebas no invasivas ni irradiantes, totalmente indoloras y sin efectos adversos asociados. Estas exploraciones se realizan bajo midriasis farmacológica, previa instilación de colirio de tropicamida (posibles efectos adversos transitorios: visión borrosa, fotofobia, deslumbramiento e irritación ocular) y fenilefrina (posibles efectos adversos transitorios: visión borrosa, fotofobia, deslumbramiento, irritación ocular, temblor, sudoración, palpitaciones).
- Un mínimo de 3 y un máximo de 6 inyecciones intravítreas de Ranibizumab, un fármaco inhibidor del factor de crecimiento endotelial vascular con indicación aprobada para el tratamiento del edema macular diabético (posibles efectos adversos: catarata, endoftalmitis, desprendimiento de retina, fenómenos trombóticos), según criterio médico y siguiendo la pauta habitual. Es decir, la indicación del tratamiento con inyecciones de anti-VEGF es previa e independiente a la participación en el estudio.

La institución y los facultativos no reciben ninguna compensación económica por la participación en el presente estudio.

10.

11.

12.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Fecha

D/ª _____ NHC: _____

He entendido la naturaleza del estudio que me ha sido explicado satisfactoriamente por el médico oftalmólogo - Dra. Gómez y Dr. Valldeperas.

Así pues, de manera voluntaria:

Doy mi consentimiento para que se me realicen las pruebas y tratamientos descritos.

Doy mi consentimiento para que se puedan realizar fotografías y/o registrar las pruebas, así como su uso para finalidad didáctica o científica. Nunca se identificará el nombre del paciente en las imágenes, respetando la confidencialidad y el cumplimiento de la LOPD.

He informado al médico oftalmólogo de mis enfermedades generales y oculares, para la valoración de las posibles contraindicaciones y/o criterios de exclusión.

Puedo retirar la autorización para la participación al estudio si así lo considero oportuno, sin que eso repercuta en las atenciones médicas que recibiré.

Doctor que indica

Familiar:

Paciente informado:

DNI:

DNI:

(Ley 41/2002, básica reguladora de l'autonomia del pacient i de drets i obligacions en matèria d'informació i documentació clínica – BOE 15-11-02).

ANEXO 2. CONSENTIMIENTO INFORMADO DE ANGIOGRAFÍA FLUORESCÉINICA



DOCUMENTO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO ANGIOGRAFÍA FLUORESCÉINICA

Cumpliendo la Ley 21/2000 del 29/12 del Diari Oficial de la Generalitat,

El Dr / Dra

Informa el Sr / Sra Y solicita su consentimiento informado para la realización de una ANGIOGRAFÍA FLUORESCÉINICA.

El médico me ha explicado los posibles riesgos y complicaciones, así como otras posibles alternativas a esta exploración, sobre su eficacia y riesgos posibles. Soy consciente de que no existen garantías absolutas para que el resultado de la exploración sea el más satisfactorio, así como de que existe la posibilidad de la repetición de la prueba.

Comprendo que la prueba va a consistir en la administración por vía intravenosa de unos diez centímetros cúbicos de fluoresceína para ver y fotografiar su paso por las arterias y venas del ojo. Por efecto del colorante aparece a los pocos minutos una tinción amarillenta de la piel que suele durar menos de cuarenta y ocho horas hasta su completa eliminación por la orina.

RIESGOS PARTICULARES

La administración del colorante, puede producir algunas reacciones adversas de carácter leve- moderado (1,5%) tanto a nivel local, como las comunes a cualquier otra inyección intravenosa (extravasación del colorante, tromboflebitis, etc.), como a nivel general (náuseas, vómitos, mareos, urticaria, etc.).

En muy escaso porcentaje (0,01%) las reacciones adversas son severas, precisando tratamiento de urgencia, como convulsiones, edemas de laringe, shock anafiláctico, infarto de miocardio o, excepcionalmente, parada cardio-respiratoria (0,001%).

RIESGOS PERSONALIZADOS

Las circunstancias personales (enfermedades, hábitos adquiridos o tratamientos

previos del paciente que figuran en la Historia Clínica) pueden incrementar la incidencia de aparición de los riesgos indicados, como también
.....

SI VD SE ENCUENTRA EMBARAZADA O CREE QUE PUDIERA ESTARLO POR FAVOR COMUNÍQUELO AL MÉDICO ANTES DE REALIZAR LA PRUEBA.

INDICACIONES

Se ha informado y se acepta la obtención y utilización de documentación clínica para finalidades exclusivamente científicas, ya que no será revelada la identidad del paciente.

Su Historia Clínica y los resultados de las pruebas realizadas no desaconsejan la práctica de la técnica propuesta, dado que no se aprecian a priori riesgos que puedan ser determinantes para el fracaso de la técnica objetivamente considerada y que pretende el tratamiento de su proceso.

1 de 2

Dado que la información me ha sido dada de forma comprensible, que he podido formular preguntas y que me han sido aclaradas las dudas surgidas al leer o escuchar la información específica, como también el motivo de la elección de este procedimiento medicoquirúrgico, AUTORIZO al Dr./Dra.....

y su equipo del Servicio de Oftalmología del Hospital Municipal de Badalona a practicar el procedimiento señalado..

Sé que la firma y otorgamiento de este consentimiento informado no supone de ninguna forma la renuncia a reclamaciones futuras, tanto de orden médico como legal. También sé que me puedo desdecir de la firma de este consentimiento en cualquier momento previo a la intervención.

Fecha:

Firmas:

Paciente o representante legal

Médico informante

ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO DE INYECCIÓN INTREVÍTREA DE LUCENTIS®



Germans Trias i Pujol
Hospital

INYECCION INTRAVÍTREA DE LUCENTIS® **Consentimiento informado**

Posibles beneficios y limitaciones

El Ranibizumab (Lucentis®), una sustancia antiVEGF, inhibe el crecimiento de vasos anómalos por debajo de la retina. La meta del tratamiento es prevenir la futura pérdida de visión. A pesar de que algunos pacientes pueden recuperar visión, en otros la visión puede permanecer estable, y en algunos casos la enfermedad puede seguir su evolución natural produciéndose un deterioro visual a pesar de administrar este tratamiento.

Riesgos y complicaciones

Una inyección intravítrea es un procedimiento sencillo aunque no está exento de posibles complicaciones como hemorragia intraocular, daño del cristalino, desgarros en la retina, desprendimiento de retina, aumento de la presión intraocular, hemorragia subconjuntival, cuerpos flotantes en vítreo, inflamación intraocular, infección intraocular, etc... que pueden causar pérdida de visión e incluso ceguera. En menos de un 4% de los pacientes a los que se les administró Lucentis®, se observaron procesos tromboembólicos (infarto miocárdico o cerebral), y elevación de la tensión arterial. Sin embargo, no existe evidencia de que Lucentis® causara estas complicaciones.

CONSENTIMIENTO INFORMADO Fecha: _____

D/a _____ **NHC:** _____

He comprendido la naturaleza de la operación que me ha sido explicada satisfactoriamente por el médico oftalmólogo. La cirugía descrita es una de las indicaciones establecidas en Oftalmología para el tratamiento de mi problema no existiendo contraindicación para su realización, así pues, de forma voluntaria:

Doy mi consentimiento para que se me realice **una o varias inyecciones intravítreas de Lucentis®**, así como las maniobras u operaciones que sean necesarias durante la intervención quirúrgica.

Doy mi consentimiento para que se puedan realizar fotografías y/o grabar la intervención quirúrgica, así como su utilización con fines didácticos o científicos. Nunca se identificará el nombre del paciente o sus familiares en las grabaciones.

He informado al médico oftalmólogo de mis enfermedades generales y oculares, para la valoración de las posibles contraindicaciones (.....). Puedo retirar la autorización para la cirugía si lo estimo oportuno, sin que ello repercuta en los cuidados médicos.

Soy consciente que no existen garantías absolutas de que el resultado de la cirugía sea el más satisfactorio.

Doctor que indica Familiar/tutor: Paciente informado:

DNI:

