

# Actualización en el diagnóstico y tratamiento del edema macular diabético

## *New approaches in the diagnosis and treatment of the diabetic macular edema*

CABRERA LÓPEZ F, CABRERA MARRERO B, BAETA BAYÓN L, JEREZ OLIVERA E, CARDONA GUERRA P

### RESUMEN

**Objetivos:** Analizar la actitud diagnóstica y terapéutica a seguir en el edema macular diabético. Presentar nuestros resultados con la vitrectomía, combinada o no con el pelado de la membrana limitante interna (MLI) y triamcinolona intravítrea, como método terapéutico del edema macular clínicamente significativo difuso (EMCS), el edema macular quístico (EMQ) y el EMCS focal refractario al láser.

**Material y métodos:** Estudiamos retrospectivamente una muestra de 60 pacientes diabéticos, 67 ojos, con EMCS difuso (n=47), EMQ (n=17) y EMCS focal (n=3), intervenidos de vitrectomía en el Hospital Universitario Insular de Gran Canaria entre el 2003 y el 2004. La hialoides posterior se extrajo en 42 ojos, la membrana limitante interna fue extraída tras tinción con verde de indocianina en 49 ojos y se inyectó triamcinolona intravítrea al final de la cirugía en 59 ojos.

**Resultados:** La agudeza visual mejoró en 2 o más líneas en 38 casos (56,7%) y en todos los pacientes disminuyó el engrosamiento retiniano, resolviéndose de forma completa en el 75% de los casos.

**Conclusiones:** La vitrectomía asociada a la extracción de la hialoides posterior es un método terapéutico efectivo en el edema macular diabético, consiguiendo mejorías tanto anatómicas como funcionales. Estos resultados mejoran si se asocia con pelado de la membrana limitante interna, sobre todo en los casos en los que la hialoides posterior permanece adherida o hay signos de tracción vitreomacular. La inyección de triamcinolona intravítrea al finalizar la vitrectomía pretende sumar los efectos beneficiosos de ambas medidas terapéuticas.

**Palabras claves:** edema macular diabético, cámara no midriática (CNM), tomografía de coherencia óptica (OCT), vitrectomía, triamcinolona intravítrea.

### SUMMARY

**Purpose:** To discuss the new strategies in the diagnosis and treatment of the diabetic macular edema. To evaluate our results of pars plana vitrectomy with and without internal limiting membrane peeling and intravitreal triamcinolone injection in the treatment of the diffuse diabetic macular edema, cystoid macular edema and focal macular edema which doesn't respond to the laser photocoagulation.

**Material and methods:** The authors retrospectively analyzed the surgical outcomes in 67 eyes of 60 patients with DME (n=47), CME (n=17), y FME (n=3) who underwent pars plana vitrectomy at the Hospital Universitario Insular de Gran Canaria between 2003 and 2004. In forty two eyes the posterior hyaloid was removed, in 49 eyes the internal limiting membrane was peeled after indocyanine green staining and in other 59 eyes intravitreal triamcinolone acetate was injected at the end of the vitrectomy.

**Results:** The visual acuity improved 2 or more lines in 38 cases (56,7%). The diabetic macular edema resolved or improved in all the patients with complete resolution in 75% of them.

**Conclusions:** Vitrectomy with posterior hyaloid removal effectively reduces macular edema and improves visual acuity. However eyes with internal limiting membrane (ILM) peeling present better results than those without ILM peeling. The intravitreal injection of triamcinolone in association with the vitrectomy seems to improve the results.

**Key words:** diabetic macular edema, non mydriatic camera, optic coherence tomography, vitrectomy, intravitreal triamcinolone.

## INTRODUCCIÓN

La retinopatía diabética (RD) es la segunda causa de ceguera legal en los países desarrollados, tras la degeneración macular asociada a la edad (DMAE), siendo la primera en el grupo de pacientes en edad laboral, comprendida entre los 25 y los 74 años (1). Dentro de la RD, el edema macular (EM) es la causa más frecuente de pérdida de la agudeza visual (2).

La incidencia del edema macular clínicamente significativo (EMCS) es mayor en la diabetes tipo I que en la tipo II. Se sabe, que el 42% de los pacientes con diabetes tipo I desarrollarán, a lo largo de su vida EM. Sin embargo, debido al mayor número de pacientes con diabetes del adulto, la prevalencia del EMCS es mayor en la diabetes tipo II que en la tipo I. En ambos tipos de diabetes, la incidencia de EMCS es directamente proporcional a la duración de la diabetes y al grado de severidad de la RD (3).

La patogénesis del EM es multifactorial. Entre los mecanismos implicados se encuentra

el daño de la barrera hematorretiniana, la secreción desde la retina al vítreo de factores desencadenantes de un aumento de la permeabilidad vascular como son el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), la interleukina 6 (IL-6) y la angiotensina II (AG II), la hipoxia y la alteración del flujo sanguíneo retiniano y la tracción vítreo-macular (4,5).

Los ensayos clínicos multicéntricos realizados (ETDRS, DCCT, UKPDS, WESDR), nos han permitido establecer como factores favorecedores del desarrollo y persistencia del EM los niveles elevados de glucosa, Hb A1c, lípidos plasmáticos y microalbuminuria, la hipertensión arterial, la anemia severa, así como el periodo de pubertad y el embarazo (6).

Clasificamos el edema macular en EM focal cuando existen áreas localizadas de engrosamiento retiniano, frecuentemente asociadas a exudados duros y EM difuso cuando el engrosamiento retiniano abarca áreas más extensas, de dos o más diámetros de papila. Cuando hay o existe riesgo de afectación del centro de la mácula hablamos de EMCS y para su diagnóstico utilizamos la clasificación de la ETDRS (7) (fig. 1). Aunque esta clasificación propuesta por la ETDRS es la «gold standard», se ha aprobado recientemente por la Academia Americana de Oftalmología (AAO), una nueva escala de severidad de la retinopatía diabética y el edema macular (8). El fin de esta escala sim-

1. Engrosamiento de la retina localizado a menos de 500  $\mu$  del centro de la mácula.
2. Exudados duros, con engrosamiento de la retina adyacente, localizados a menos de 500  $\mu$  del centro de la mácula.
3. Engrosamiento de la retina mayor o igual de un área de disco, localizado a menos de un diámetro de disco del centro de la mácula.

Fig. 1: Criterios del ETDRS para el diagnóstico del EMCS.

plificada, de aplicación internacional, es crear un práctico y válido método para graduar la severidad de la RD, así como facilitar la comunicación entre los distintos especialistas y médicos de atención primaria, no familiarizados con el examen de la retina (fig. 2).

## DIAGNÓSTICO DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO

Se deduce que el diagnóstico del EM es fundamentalmente clínico, mediante el examen del fondo del ojo con oftalmoscopia y biomicroscopia, definiendo la presencia, la localización y la extensión del engrosamiento retiniano y los exudados duros.

El uso de la cámara no midriática (CNM), como método diagnóstico, tiene su mayor utilidad en el despistaje de los primeros signos de afectación macular, como demostró un estudio transversal realizado en el Servicio de Oftalmología del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, desde Julio del 2000 hasta Agosto del 2001. La muestra de 263 pacientes diabéticos se separó en dos grupos, un primer grupo compuesto por pacientes no diagnosticados de retinopatía diabética (n=170) y un segundo grupo diagnosticados de RD pero no tratados con fotocoagulación láser (n=93). Se les realizó a ambos grupos dos fotografías de 45° y 30° con la CNM y posteriormente un examen mediante oftalmología indirecta. Obteniendo de los resultados del estudio, una Sensibilidad (S) del 87% y una Especificidad (E) del 97% de la CNM para diagnosticar RD y EM, que alcanza el 100% de S y E si se consideran sólo los casos que requieren tratamiento como son la RD proliferativa y el EMCS. Concluyendo que la CNM es un método eficaz para el diagnóstico de la RD y a su vez presenta una mejor relación coste-efectividad si se compara con el método habitual, la oftalmoscopia indirecta (9). El uso de la CNM supondría una descargar asistencial a las actuales recomendaciones de realizar una revisión oftalmológica anual a todos los pacientes diabéticos sin retinopatía diabética.

La Angiofluoresceingrafía (AFG) en el

1. EM aparentemente ausente: no existe aparente engrosamiento retiniano (ER) o exudados duros (ED) en polo posterior.
2. EM aparentemente presente: existe aparente engrosamiento retiniano (ER) o exudados duros (ED) en polo posterior.
3. EM presente:
  - Leve: ER o ED lejos del centro de la mácula.
  - Moderado: ER o ED próximos al centro de la mácula pero sin afectar al centro de la misma.
  - Severo: ER o ED que afectan al centro de la mácula

Fig. 2:  
Clasificación Internacional simplificada del EM (AAO).

EM, no debe usarse como prueba de rutina o despistaje. La observación angiográfica de fugas de fluoresceína a nivel macular sin evidencia clínica de engrosamiento retiniano no es criterio de EMCS. La Academia Americana de Oftalmología establece como indicaciones específicas de la AFG en el paciente diabético, una pérdida de visión sin causa aparente; como guía para establecer el patrón de tratamiento del EMCS, una vez diagnosticado mediante el examen clínico, permitiendo descartar la presencia de isquemia macular; para determinar la extensión de áreas retinianas sin perfusión y para diferenciar las anomalías microvasculares intrarretinianas (AMIR) de los neovasos. Otra posible indicación sería la evaluación de resultados una vez realizado la fotocoagulación con láser (10).

Con la reciente llegada de la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT), que ha demostrado tener una muy buena correlación con el diagnóstico clínico, podemos detectar anomalías maculares (fig. 3), descartar un síndrome de tracción vitreomacular (fig. 4) y monitorizar la respuesta al tratamiento del

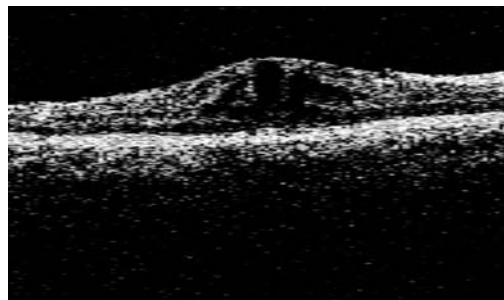


Fig. 3: Edema macular quístico (OCT).

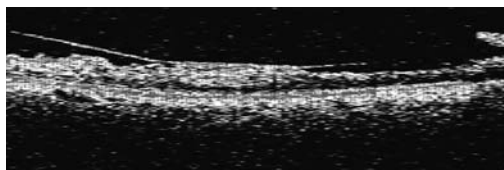
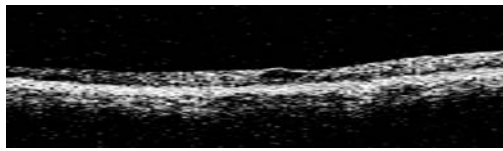


Fig. 4: Síndrome de tracción vitreomacular (OCT).

Fig. 5: Edema macular incipiente (OCT)



edema (11) (fig. 15b). Aunque en la mayoría de los casos la biomicroscopía es suficiente, la OCT vendría a confirmar el diagnóstico permitiéndonos obtener una imagen objetiva, por otro lado nos va a permitir detectar aquellas tracciones y EM incipientes (fig. 5), no visibles con la biomicroscopía. Lewis recomienda el realizar una OCT a todos los pacientes con edema macular, para diagnosticar a los pacientes con tracción macular asociado a engrosamiento de la hialoides posterior, que puede no ser visible oftalmoscópicamente y que se beneficiarían de un tratamiento mediante vitrectomía (12).

## TRATAMIENTO DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO

Actualmente existen distintas formas de actuar frente al EMCS. Entre ellas se encuentra la fotocoagulación con láser focal, en rejilla o rejilla modificada, la vitrectomía asociada o no al pelado de la MLI y el uso de la triamcinolona intravítrea sólo o al finalizar la vitrectomía. En estudio se encuentran el uso de fármacos intravítreos que inducen vitreolisis, dispositivos de liberación retardada como la Fluocinolona y el Posurdex y fármacos anti-VEFG intravítreos y sistémicos.

El tratamiento del EM debe ir acompañado, como han puesto de manifiesto los distintos estudios multicéntricos realizados, de un adecuado control de la glucemia, TA lípidos séricos, función cardiaca y renal.

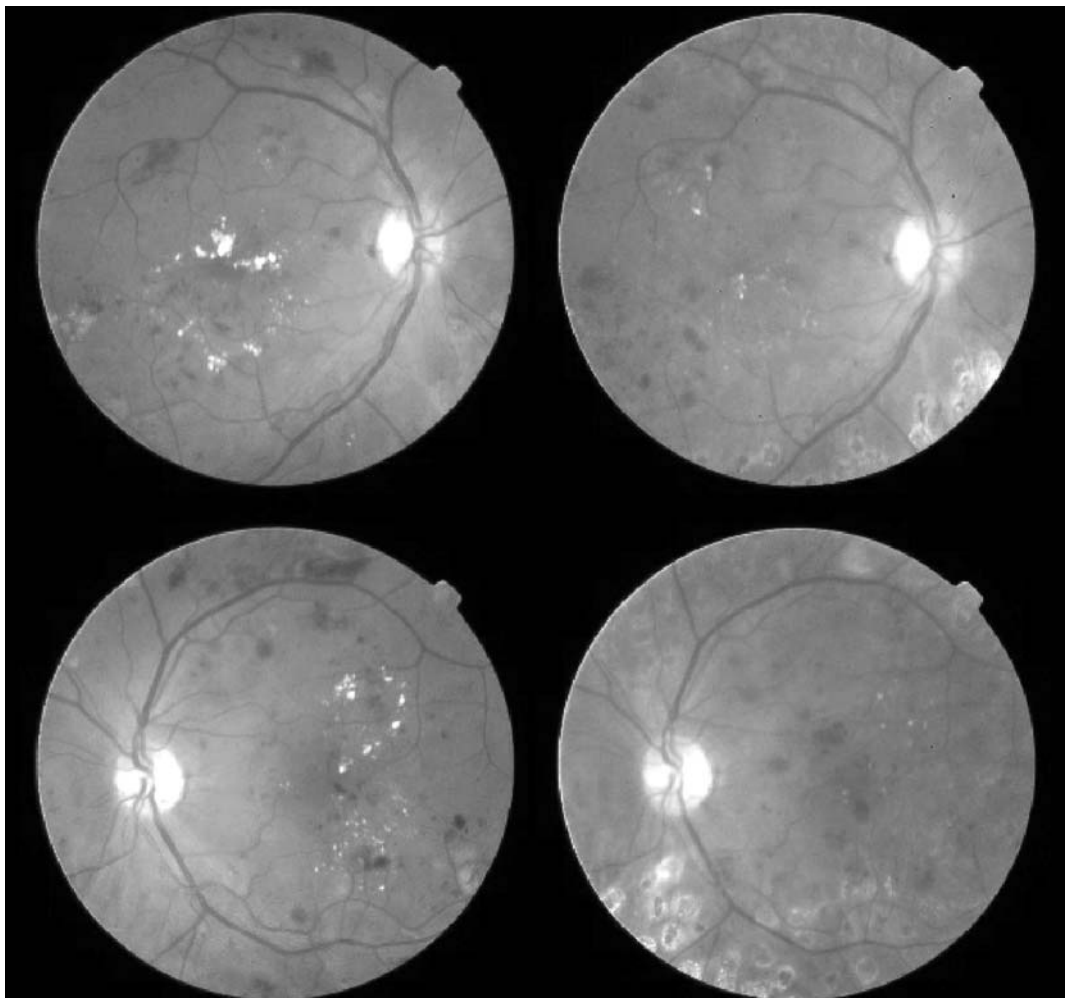


Fig.6: EMCS focal bilateral. Imagen superior izquierda AV de 0,3, derecha 8 meses después del láser focal AV de 0,5. Imagen inferior izquierda AV 0,5, derecha 8 meses después del tratamiento con láser focal AV de 0,8.

	Focal directo	Rejilla
Tamaño del impacto	50-100 $\mu\text{m}$	< 200 $\mu\text{m}$
Tiempo de exposición	0.05-0.1 s	0.05-0.1 s
Potencia del impacto	Suficiente para blanquear u oscurecer los MA	Ligera
Localización	500-3.000 $\mu$ del centro de la mácula	500-3.000 $\mu$ del centro de la mácula y espaciada más del diámetro de un impacto
Controles	3 a 4 meses	3 a 4 meses

Fig. 7: Fotocoagulación focal y en rejilla (ETDRS).

El EM no clínicamente significativo no requiere tratamiento, ya que el riesgo de afectación a la visión es muy bajo y no existe evidencia de que la fotocoagulación sea beneficiosa. Sin embargo, son necesarios controles seriados cada 4 a 6 meses (13).

La fotocoagulación es el tratamiento de elección del EMCS focal (13) (fig. 6). El láser se dirige puntualmente a los microaneurismas y a otros lugares de fuga vascular localizados entre 500 a 3.000 micras del centro de la mácula, con un diámetro de spot de entre 50-100  $\mu\text{m}$ , un tiempo de exposición de 0,05-0,1 s y una potencia suficiente para blanquear u oscurecer los microaneurismas (fig. 7). Únicamente si persiste el EMCS y la visión es menor o igual de 20/40, se recomienda tratar aquellas lesiones localizadas entre 300-500 micras del centro de la mácula.

En el EMCS difuso los beneficios de la fotocoagulación en rejilla o rejilla modificada han sido cuestionados ya que, basándonos en los resultados del ETDRS, sólo un 3% mejoran la AV en más de 3 líneas, un 12% disminuyen la AV en más de 3 líneas en un intervalo de 3 años y en un 50% se desencadena una pérdida visual moderada (7). Entre las complicaciones del uso del láser se encuentran la extensión de la cicatriz (fig. 8), el tratamiento inadvertido del centro de la mácula, la fibrosis subretiniana, la neovascularización coroidea y los escotomas paracentrales permanentes. Estos hechos, unidos a la limitación que presenta para tratar aquellos EM asociados a quistes retinianos (EMQ) y a la ausencia de un estudio randomizado prospectivo que demuestre la eficacia del láser en rejilla en el EMCS difuso, han llevado a la búsqueda de nuevas alternativas terapéuticas.

Tras el tratamiento con láser, tanto focal como en rejilla, el paciente debe ser controla-

do a los 3 ó 4 meses para valorar la respuesta al tratamiento.

Desde que Robert Machemer se iniciara en el uso de los corticoides intravítreos (14), son muchas las patologías oculares con evidencia de mejoría con el uso de los corticoides intravítreos (15). Permiten tratar de forma local a altas concentraciones y evitan los efectos secundarios de la administración de los corticoides sistémicos. Fue Jonas et al. tras inyectar 20 mg de acetónido de triamcinolona intravítrea, a un paciente con EMCS sin respuesta a la fotocoagulación con láser, quien sugirió que en situaciones seleccionadas, la inyección intravítrea de cristales de cortisona podía ser una nueva alternativa terapéutica en el EMCS sin respuesta al láser focal o en rejilla (16).

Los corticoides actuaría en el EMCS por 3 mecanismos, por un lado disminuyendo la permeabilidad de la barrera hematorretiniana (BHR) al disminuir la producción de las prostaglandinas y del VEGF; por otro lado, restaurando la BHR al aumentar la expresión de las proteínas ocludina y zónula ocludens-1 en las uniones estrechas de las células endoteliales y por último, disminuyendo los estímulos inflamatorios.

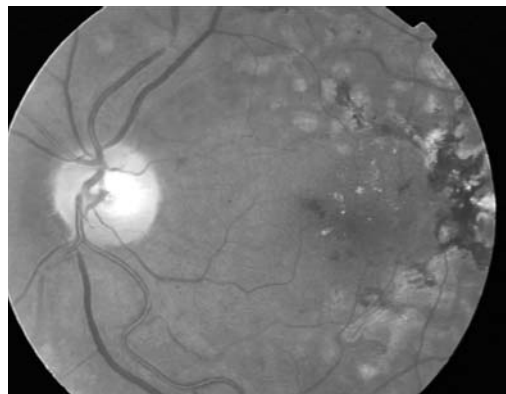


Fig. 8: Herradura excesiva.

Recientes investigaciones con acetónido de triamcinolona intravítrea (TIV), en dosis de 4, 8, 20 ó 25 mg según las series, han obtenido buenos resultados en el tratamiento del EMCS.

Martidis et al. llevó a cabo un estudio prospectivo, no comparativo, en pacientes con EMCS sin respuesta a la fotocoagulación con láser a los que les inyectó 4 mg de triamcinolona. Los resultados valorados al 1, 3 y 6 meses fueron de una mejoría de la AV media de 2,4, 2,4 y 1,3 líneas de Snellen, y una disminución del engrosamiento retiniano medido por OCT del 55, 57,5 y 38% respectivamente. Por lo que concluye que la TIV es un prometedor método terapéutico ante EMCS que no responden a la fotocoagulación con láser (17).

Jonas et al. en un estudio reciente obtuvo una mejoría de la AV en el 81% de los pacientes tratados con 25 mg de triamcinolona intravítrea, acompañada de una disminución manifiesta de la exudación angiográfica, ambas estadísticamente significativa. Observó que la mejoría de la AV no era constante, con una tendencia a decaer aproximadamente a los 5 meses de la inyección de triamcinolona, con una duración del efecto de 7-8 meses. Concluyó que en aquellos pacientes que experimentan una mejoría de la AV tras la inyección de triamcinolona y que tras un período de tiempo la AV comienza a decaer, se debe considerar la reinyección de triamcinolona. Por otro lado, no ha observado efectos secundarios que puedan ser atribuidos al empleo de una dosis más alta (18).

Beer et al. realizó un estudio sobre la farmacocinética de la TIV en humanos, obteniendo concentraciones medibles de triamcinolona a los 3 meses de la inyección de 4 mg en ojos no vitrectomizados, siendo menor la duración en ojos vitrectomizados (19). El efecto tras la inyección de triamcinolona es máximo entre 1 a 3 meses, en los meses siguientes la AV comienza a disminuir y el engrosamiento retiniano aumenta. Jonas et al. obtiene con dosis más altas de triamcinolona, una duración del efecto de aproximadamente 7 a 9 meses, considerablemente mayor a los 2 a 3 meses obtenidos por otros autores usando dosis de 4 mg (18).

Ciardella et al. en un estudio retrospectivo, no comparativo en pacientes con EM sin respuesta a la fotocoagulación con láser, observó una progresiva reabsorción de los exudados duros maculares (20).

Según Jonas et al. los factores previos a la inyección de corticoides que se relacionan con peores resultados son la AV prequirúrgica alta, la isquemia macular y la presencia de láser en rejilla en área macular. Obteniendo mejores resultados en aquellos paciente con aumento de la PIO tras inyección de 25 mg de triamcinolona.

Las complicaciones descritas tras el uso de los corticoides intravítreos están desencadenadas bien por el procedimiento de la inyección o por el contenido inyectado. Las directamente relacionadas con la inyección son las hemorragias subconjuntival, vítrea y/o corioidea, el desprendimiento de retina y la endoftalmitis infecciosa (0,45-0,87%). Las derivadas de la administración de corticoides intraoculares son el aumento de la presión intraocular (PIO) en el 50% que precisan en un 1% cirugía filtrante (21), la catarata, la endoftalmitis no infecciosa producida por una respuesta inflamatoria que se cree debida al disolvente o a alguna toxina bacteriana persistente en el vial y la pseudoendofalmitis que no es más que cristales de triamcinolona que han migrado y se han depositado en cámara anterior.

La TIV no debe administrarse en pacientes con historia de hipertensión ocular o glaucoma.

La mayoría de los autores concluyen que la triamcinolona es un método terapéutico efectivo en el edema macular diabético, permitiendo mejorar la AV y reducir el engrosamiento retiniano. Sin embargo, son necesarios futuros estudios que determinen la dosis óptima que mejore la AV durante más tiempo y sin aumentar los efectos secundarios.

El papel del vítreo en el desarrollo o exacerbación del EM en el paciente diabético, puesto de manifiesto en numerosos artículos, ha hecho de la vitrectomía una de las principales medidas terapéuticas ante EMCS focales sin respuesta a la fotocoagulación con láser, edema macular quístico (EMQ) y EMCS difuso, especialmente en aquellos en los que se demuestra por examen oftalmoscopio, biomi-

croscopía y/o tomografía de coherencia óptica la presencia de un engrosamiento o tracción de la hialoides posterior (11,22-25).

El vítreo actuaría como reservorio del VEGF, la IL 6 y la AG II, cuyos niveles se encuentran elevados en los pacientes diabéticos con EM (26). Por otro lado, ejercería una tracción mecánica sobre la mácula en aquellos casos de engrosamiento de la hialoides posterior (22). La implicación del vítreo en la patogénesis del EM explicaría la mayor prevalencia de EM en pacientes sin desprendimiento del vítreo posterior (DVP) y los casos descritos por Hikichi et al. de resolución espontánea del EM tras un completo DVP (27).

La mayoría de los estudios publicados sobre el tratamiento del EM mediante vitrectomía, obtienen excelentes resultados anatómicos con una mejoría del 55 al 100% según las series, siendo la media del total de los estudios del 84%. Los resultados funcionales no son tan buenos como los anatómicos, obtienen una mejoría de la AV en 2 o más líneas entre el 38 al 86% según las series, siendo la media del 56% (6). Este porcentaje se ve incrementado, si incluimos a todos aquellos pacientes en los que la AV se mantiene estable.

Lewis et al, Pendergast et al, Harbour et al, entre otros, llegaron a la conclusión de que la vitrectomía asociada a la extracción de la hialoides posterior debe ser considerada sobre todo en aquellos pacientes con engrosamiento y/o tracción de la hialoides posterior (22-25).

Thomas et al. en un estudio publicado en el 2005, el único randomizado y controlado, concluyó que no existe evidencia, en términos de AV y engrosamiento retiniano, de beneficio de la vitrectomía sobre la fotocoagulación con láser en pacientes con hialoides adherida sin engrosamiento ni tracción vítreo-macular (28).

Entre los factores previos a la vitrectomía que permiten obtener unos mejores resultados, se encuentran una AV prequirúrgica mayor o igual de 0,1, la ausencia de isquemia macular y de exudados duros foveales, los EMCS de poco tiempo de evolución, la ausencia de láser a nivel macular y la presencia de adhesiones vítreomaculares.

Entre las complicaciones de la vitrectomía se encuentran la formación de cataratas, hemorragias vítreas, membranas epirretinianas maculares y agujeros retinianos con o sin desprendimiento de retina.

Asociado a la vitrectomía existe una tendencia reciente, que consiste en el pelado de la membrana limitante interna (MLI) bajo tinción previa con colorantes como el verde de indocianina y el azul tripán. Existe una hipótesis en la que la MLI jugaría un papel en la formación y progresión del EM difuso al ejercer una tracción tangencial sobre la retina (29). Por otro lado, la extracción de la MLI disminuye el riesgo de formación de membranas epirretinianas tras la cirugía ya que se elimina el anclaje para la proliferación de los astrocitos.

Los estudios realizados han obtenido excelentes resultados anatómicos, permitiendo una más rápida resolución de EM, sin embargo no está claro si influye en la AV final, sobre todo en ausencia de signos de tracción vítreo-macular. Sin embargo, muchos autores obtienen mejores resultados tras la extracción de la MLI (30-33).

Gandorfer et al. en un estudio retrospectivo con 12 ojos en el que se les realizó vitrectomía y pelado de la MLI obtuvo una rápida resolución o disminución del EM en todos los ojos y en 11 ojos una mejoría de la AV de al menos 2 líneas desde la 3.<sup>a</sup> a la 12 semana tras la cirugía. Ésta rápida mejoría de la AV contrasta con la de otros estudios en los que la resolución del EM sólo se alcanza en el 20,7% de los ojos de 3 a 6 meses tras realizar la vitrectomía sin pelado de la MLI. Por lo que llegó a la conclusión de que la extracción de la MLI no sólo resuelve el EM mejorando la AV en menos tiempo que la vitrectomía sola, sino que evita la formación de membranas epirretinianas posteriores a la cirugía (30).

Stefaniotou et al llevaron a cabo un estudio retrospectivo para determinar si la vitrectomía con y sin pelado de la MLI es efectiva en el EM. Llegando a la conclusión de que la vitrectomía facilita la absorción del EM, especialmente en aquellos casos en los que se combina con el pelado de la MLI (33).

Por último, la tendencia actual es al empleo de la triamcinolona intravítrea aso-

ciada a la vitrectomía. Su utilidad en la vitrectomía es doble, por un lado la triamcinolona durante la vitrectomía permite identificar restos o islotes de hialoides posterior transparente que permanecen adheridos a la retina, permitiendo obtener una completa separación de la misma (34,35), especialmente útil en los paciente con EM ya que el gel vítreo de éstos pacientes es más denso y está más adherido que en los pacientes no diabéticos (36). Por otro lado la inyección de triamcinolona al final de la vitrectomía pretende sumar los efectos beneficiosos de los corticoides a los de la vitrectomía en el tratamiento del EMCS.

Las nuevas medidas terapéuticas, actualmente en fase de investigación, son la vitreólisis farmacológica cuyos primeros estudios se llevaron a cabo con hialuronidasa en 1949 y con colagenasa en 1973 en conejos. Posteriormente se ha investigado el papel de la plasmína autóloga (37), la condroinquinasa y la dis-pasa. Pretenden desencadenar una vitreólisis farmacológica que facilite la extracción del cortex vítreo posterior durante la cirugía. Sin embargo, ninguno de estos fármacos usados de forma individual consigue una completa vitreólisis, una deshiscencia vítreo-retiniana, seguida de una licuefacción del gel vítreo. El futuro probablemente sea el uso de agentes mixtos.

Los dispositivos intravítreos de liberación retardada como los implantes de fluocinolona tienen una duración efectiva de 3 años por lo que, evitan las reinyecciones intravítreas necesarias con el uso de la triamcinolona. El Oculex Study que se encuentra en fase II de experimentación, se basa en empleo de un polímero biodegradable, el Posurdex, también de liberación retardada. En el estudio se han usado dosis de 350 µg y de 700 µg obteniendo una mejoría de la AV significativa con la dosis de 700 µg ( $p < 0,019$ ) y una resolución del engrosamiento retiniano y de la imagen de la AFG, ambas estadísticamente significativas ( $p < 0,001$ ). Los resultados obtenidos con el uso de drogas de liberación retardada parecen alentadores, sin embargo tendremos que esperar de 1 a 2 años para tener los resultados definitivos de estos estudios.

Por otro lado, se investiga el efecto de sustancias antiangiogénicas de administración

intravítrea como el Macugen, el RhuFab, el Farnesyltransferase inhibitors y el recombinant pigment epithelium-derive growth factor (PEDF) que actuarían inhibiendo al VEGF.

Por último, los fármacos de administración sistémica en estudio son la Ruboxistaurina LY333531, un inhibidor específico de la Protein kinasa C $\beta$ , los Inhibidores de la HMG-CoA reductasa, los Inhibidores de la anhidrasa carbónica, los inhibidores de la ACE y los antioxidantes.

## MATERIAL Y MÉTODO

Estudiamos retrospectivamente una serie de 60 pacientes diabéticos (67 ojos) con EMCS difuso en 47 ojos, EMQ en 17 ojos y EMCS focal sin respuesta al láser focal en 3 ojos. Todos los pacientes fueron intervenidos de vitrectomía en el Hospital Universitario Insular de Gran Canaria entre el 2003 y el 2004.

De los 60 pacientes 31 eran varones y 29 mujeres. El rango de edad estaba comprendido entre los 30 y los 84 años. A todos los pacientes se les hizo un completo exámen oftalmológico previo a la cirugía, que incluía AV mediante optotipos de Snellen, presión intraocular, biomicroscopia del segmento anterior y posterior, oftalmología indirecta y angiofluoresceingrafía y únicamente en 21 casos se realizó OCT por no disponer de la misma hasta junio del 2004.

El procedimiento quirúrgico empleado consistió en una vitrectomía posterior a tres vías estándar en 60 pacientes y en 6 pacientes una vitrectomía 25 G. Se separó la hialoides posterior (HP), en los casos en los que estaba adherida, mediante succión con una cánula de punta de silicona o con el vitreotomo tras tinción previa con triamcinolona intravítrea. Se realizó un pelado de la membrana limitante interna (MLI), en aquellos pacientes con desprendimiento del vítreo posterior (DVP) o signos de tracción macular, tras tinción previa con verde de indocianina (VI). Las concentraciones de VI empleadas fueron de 0,5, 0,25 y 0,125 mgr/ml diluído en BSS, se inyectó con vía de infusión cerrada, para posteriormente proceder al lavado inmediato de la cavidad vítreo. De estas concentraciones la



de 0,125 mg/ml fue la más usada (76%), con el fin de minimizar los posibles efectos tóxicos del VI. Se procedió en la mayoría de los pacientes a la inyección final de triamcinolona a una concentración de 4 mgr o de 8 mgr en 0,1 ml, previamente decantado (fig. 9a) y ultrafiltrado (fig. 9b), por la esclerotomía de la vía de infusión. En los casos en los que presentaba catarata se procedió a la extracción de la misma mediante facoemulsificación.

En nuestra serie la hialoides posterior se extrajo en 42 ojos, se llevó a cabo el pelado de la membrana limitante en 49 ojos, en 35 ojos la concentración de verde de indocianina usada fue de 0,125 mg/ml y al final de la cirugía, se inyectó triamcinolona intravítrea en 59 ojos con una concentración de 4 mg en 19 ojos y de 8 mg en los 40 restantes. En 5 casos se asoció facoemulsificación a la vitrectomía (fig. 10).

## RESULTADOS

Los resultados se obtuvieron tras un periodo de seguimiento de 2-24 meses, con una media de 4 meses. Los resultados funcionales se midieron en términos de variación de la AV y los resultados anatómicos mediante examen clínico con biomicroscopía, oftalmología indirecta, AFG y tomografía de coherencia óptica.

En cuanto a los resultados funcionales en 49 casos (73%) la AV visual mejoró, en 18 casos (26,8%) no se modificó y en ningún caso de nuestra muestra empeoró. El 56% del total de los pacientes mejoraron la AV en dos o más líneas de Snellen. Según la técnica quirúrgica empleada el porcentaje de mejoría de la AV en dos o más líneas fue del 33% tras vitrectomía posterior a tres vías (VPP) asociada a hialoidectomía (HP); 50% tras vitrectomía, hialoidectomía y triamcinolona intravítrea (TIV); 58% tras vitrectomía asociada a hialoidectomía, pelado de la membrana limitante interna (MLI) y triamcinolona intravítrea; 68% tras vitrectomía asociada a pelado de la MLI y triamcinolona intravítrea; 50% tras facoemulsificación, vitrectomía, hialoi-



Fig. 9a: Trigón decantado.



Fig. 9b: Ultrafiltración del trigón previamente decantado.

dectomía y trigón intravítrea y por último, un 33% tras facoemulsificación, vitrectomía, pelado de la MLI y triamcinolona intravítrea (fig. 11). Dentro de las modalidades terapéuticas los mejores resultados los obtuvimos en aquellos pacientes en los que se extrajo la MLI 63% de mejoría de la AV en dos o más líneas en comparación con el 43,75% de mejoría en los pacientes en los que no (figs. 12 y 13).

- VPP + HP: 6 casos
- VPP + HP + TIV: 10 casos
- VPP + HP + MLI + TIV: 24 casos
- VPP + MLI + TIV: 22 casos
- FACO + VPP + HP + TIV: 2 casos
- FACO + VPP + MLI + TIV: 3 casos

VPP: vitrectomía posterior. HP: hialoidectomía posterior. TIV: triamcinolona intravítrea. MLI: membrana limitante interna. FACO: facoemulsificación.

Fig. 10: Técnica quirúrgica (n= 67).

• VPP + HP	n= 6	2	33%
• VPP+ HP + TIV	n=10	5	50%
• VPP + HP + MLI + TIV	n=24	14	58%
• VPP + MLI + TIV	n=22	15	68%
• FACO + VPP + HP + TIV	n= 2	1	50%
• FACO + VPP + MLI + TIV	n= 3	1	33%

VPP: vitrectomía posterior. HP: hialoidectomía posterior. TIV: triamcinolona intravítrea. MLI: membrana limitante interna. FACO: facoemulsificación.

Fig. 11: Mejoran la AV en dos o más líneas según la técnica quirúrgica.

Fig. 12: Mejoría de AV en dos o más líneas tras pelado de la MLI.

VPP + MLI + TIV + HP	n=24	14	58%
VPP + MLI + TIV	n=22	15	68%
TOTAL	n=46	29	63%

Fig.13: Mejoría de AV en dos o más líneas sin pelado de la MLI.

VPP + HP + TIV	n=10	5	50%
VPP + HP	n=6	2	33%
TOTAL	n=16	7	43,7%

Fig. 14: Mejoran la AV en dos o más líneas de Snellen según tipo de EM.

• EMCS	n=47	28	59,5%
• EMQ	n= 17	10	58,8%

Según la patología de base obtuvimos una mejoría de la AV en dos o más líneas de Snellen en el 59,5% de los pacientes con EMCS y en el 58,8% de los EMQ (figs. 14, 15a-b y 16a-b).

De los 20 pacientes de la muestra con AV de cuenta dedos previa a la cirugía, el 40% mejoraron en 2 o más líneas su AV. Según el tipo de EM mejoraron en 2 o más líneas, el 35,7% los casos de EMCS y el 40% de los EMQ (fig. 17).

En 4 casos la AV llegó a alcanzar la unidad, uno de ellos era un EMQ que mejoró más de 3 líneas de Snellen y otro era un EMCS bilateral con mejoría de más de 5 líneas en un ojo y más de 3 líneas en el otro ojo. Destacar que todos eran pacientes jóvenes con edades comprendidas entre los 24 y los 35 años (fig. 18).

En cuanto a los resultados anatómicos se objetivó una disminución del engrosamiento retiniano en el 100% de los casos, resolviéndose de forma completa en el 75% de los casos y de forma parcial en el resto. La mejoría se mantuvo constante en todos los pacientes, salvo en 2 casos en los que apareció de novo un EM focal que se resolvió con fotocoagulación focal con láser.

Las complicaciones inmediatas acontecidas fueron 4 casos de desgarro periférico que se resolvieron con fotocoagulación con láser, 4 desprendimientos de retina superior 2 de los cuales se resolvieron mediante retinopexia y crioterapia de la zona del desgarro y los otros 2 precisaron VPP más C3 F8, 1 hemorragia vítrea que se resolvió de manera

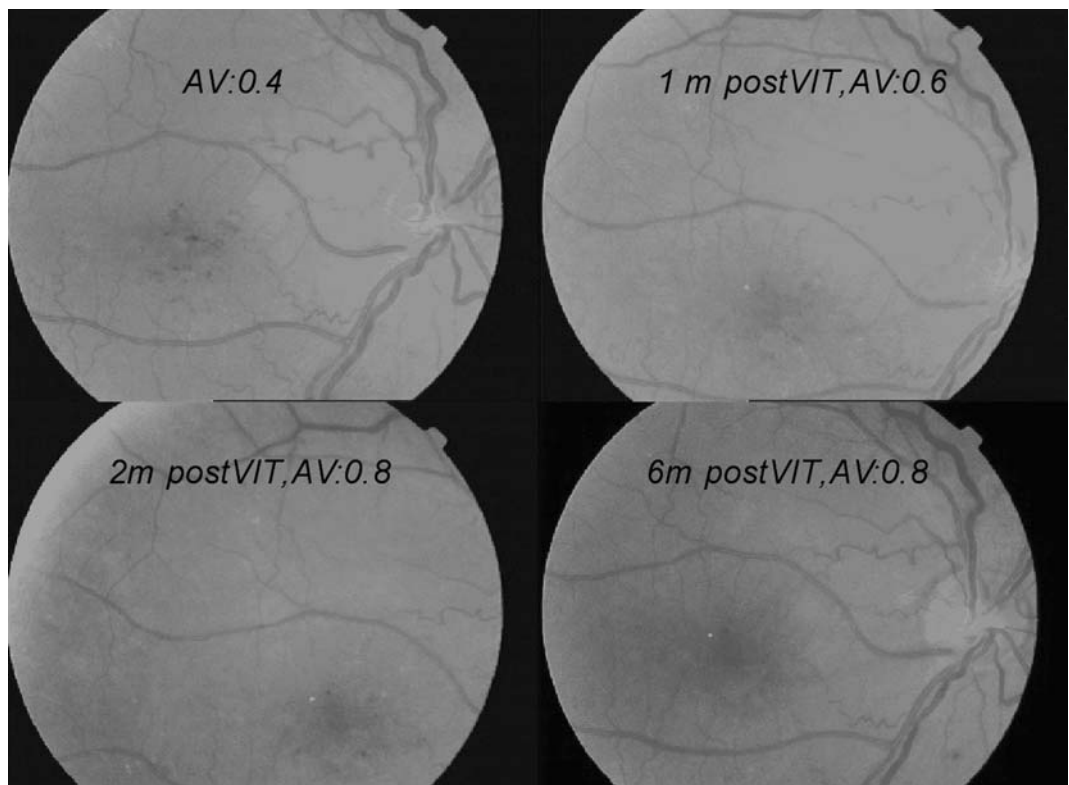


Fig. 15a: EMCS difuso.

espontánea y 2 cataratas. Como complicación tardía 10 pacientes desarrollaron catarata. Los casos de aumento de la presión intraocular, en aquellos pacientes que recibieron inyecciones de corticoides intravítreas, se resolvieron con tratamiento tópico hipotensor, al igual que en el resto de series publicadas que emplean TIV. No presentamos ninguna complicación intraoperatoria.

### CONCLUSIONES

El diagnóstico del edema macular diabético es fundamentalmente clínico, aunque la CNM es un método diagnóstico eficaz y efectivo en el despistaje. A su vez, presenta una mejor relación coste-efectividad si se compara con la oftalmocopia indirecta. La AFG estaría indicada únicamente ante EMCS ya diagnosticados, para valorar el tratamiento y los resultados del mismo y ante una disminución de la AV sin causa aparente. La OCT es un prometedor método diagnóstico que tenderá a sustituir en algunos casos a la AFG en el EM, ya que permite detectar EM incipientes y tracciones vitreo-maculares no visibles oftalmológicamente, valorar los resultados del tratamiento y a diferencia de la AFG es una prueba indicada a todos los pacientes, debido a su inocuidad.

En cuanto al tratamiento del EM la fotocoagulación con láser es el tratamiento de elección en el EMCS focal. La triamcinolona intravítrea es un método terapéutico efectivo en el EMCS difuso. Sin embargo, son precisas reinyecciones para mantener la mejoría de la AV y del engrosamiento retiniano, aumentando la probabilidad de complicación con cada inyección. Son necesarios futuros estudios para determinar la dosis a usar que permita una mejoría de la AV durante más tiempo, sin aumentar los efectos secundarios.

La vitrectomía en el EM constituye un método terapéutico más resolutivo. Son muchos los estudios que obtienen mejorías del EM, en especial en aquellos pacientes en los que tras un examen clínico minucioso y/o mediante la OCT se aprecia un engrosamiento o tracción de la hialoides posterior, siendo ésta su principal indicación. La vitrectomía es una

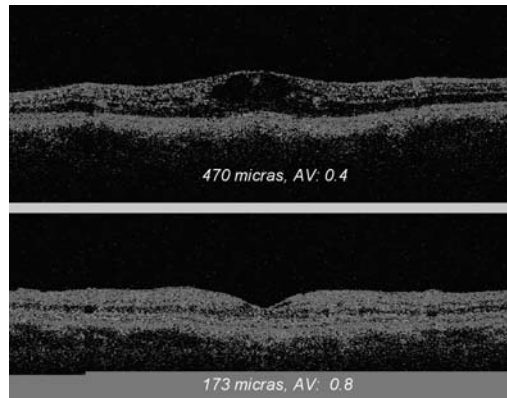


Fig. 15b: EMCS antes y después de la vitrectomía.

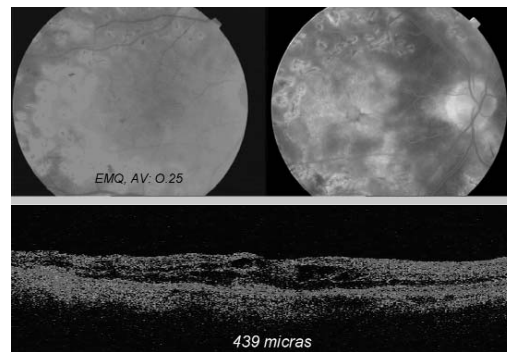


Fig. 16a: EMQ prequirúrgico.

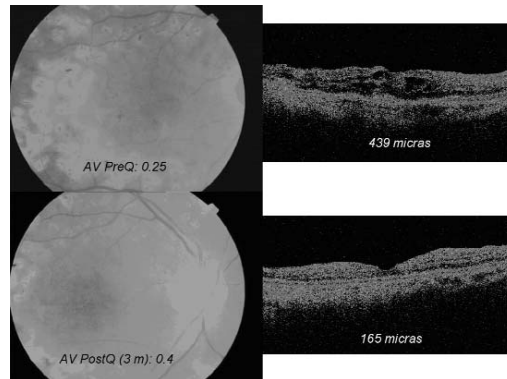


Fig. 16b: Mismo caso que fig 16a, FO y OCT prequirúrgico imagen superior y postquirúrgico imagen inferior.

técnica prometedora, obteniendo los mejores resultados en los que se asocia pelado de la MLI, por otro lado permite la inyección de triamcinolona que pretende sumar los efectos positivos de ambos métodos terapéuticos. Sin embargo, son necesario estudios randomizados que comparen las distintas modalidades terapéuticas para llegar a un consenso en el

• EMCS	n=14	5	35,7%
• EMQ	n= 5	2	4

Fig. 17: Mejoría AV en  $\geq 2$  líneas en pacientes con AV preoperatoria de cuenta dedos según tipo de EM.

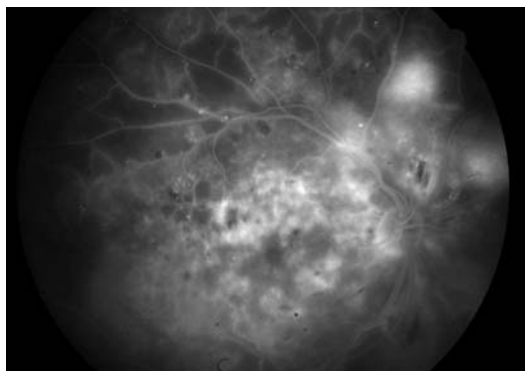
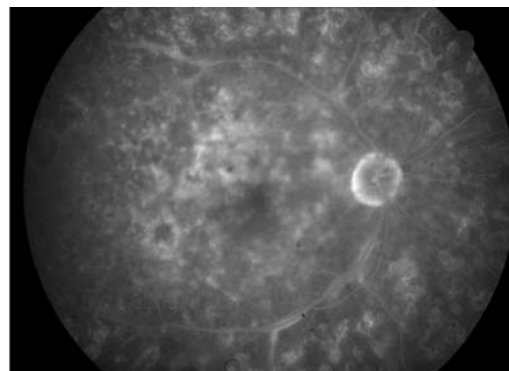


Fig. 18: AFG de paciente con AV prequirúrgica de 0.1 que alcanzó una AV de 1.



tratamiento del EMCS. Mientras tanto, recomendamos ante un EMCS, localizar los puntos de fuga y tratarlos con fotocoagulación focal, realizando una AFG para identificarlos sólo en caso de duda. Si no obtuviésemos respuesta o nos encontrásemos ante un EMCS difuso, realizaríamos una OCT y un examen minucioso de la retina para descartar signos de tracción vitreo-macular, y una vez descartado, inyectaríamos triamcinolona intravítrea. En el caso de EMCS difuso con tracción vitreo-macular o fracaso o recidiva tras inyección de triamcinolona, la vitrectomía sería la opción terapéutica más adecuada, asociando o no triamcinolona intravítrea (fig. 19).

En nuestra serie de 67 ojo tratados mediante vitrectomía con hialoidectomía y/o

pelado de MLI y/o triamcinolona intravítrea obtuvimos una mejoría de la AV en 2 o más líneas de Snellen en el 56% de los pacientes y una disminución del engrosamiento retiniano del 100%, reabsorbiéndose completamente en el 75% de los casos. Los resultados de nuestra muestra, son similares a los obtenidos en las distintas series publicadas, con una media de mejoría de la AV en 2 o más líneas en el 56%, la misma obtenida en nuestro estudio, y una mejoría del engrosamiento retiniano del 84%. El tipo de EM (EMCS/EMQ) no parece influir en los resultados visuales, obteniendo prácticamente el mismo porcentaje en ambos. La vitrectomía asociada al pelado de la membrana limitante interna es la modalidad terapéutica que permite obtener mejores resultados funcionales, un 63% de mejoría de la AV en 2 o más líneas.

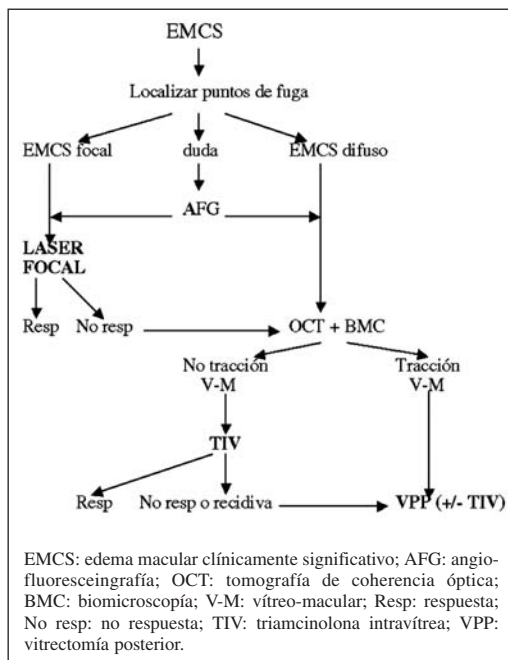


Fig. 19: Esquema diagnóstico y terapéutico del EMCS.

## BIBLIOGRAFÍA

1. National Society to Prevent Blindness. Vision problems in the U.S. Data analysis, definitions, data sources, detailed data tables, analyses, interpretation. New York; National S Ophthalmology ociety to Prevent Blindness 1980.
2. Moss SE, Klei R, Klein BE. The 13-year incidence of visual loss in a diabetic population. Ophthalmology 1998; 105: 998-1003.
3. Klein R, Klein BEK, Moss SE et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic retinopathy: II y III. Arch ophthalmol, 102 520-532.
4. Antcliff RJ, Marshall J. The pathogenesis of edema in diabetic maculopathy. Semi Ophthalmol 1999; 14: 223-32
5. Lewis H. The role of vitrectomy in the treatment of diabetic macular edema. Am J Ophthalmol 2001; 131: 123-5.
6. López ML. Retinopatía diabética. 2005.

7. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985; 103: 1796-806.
8. Wilkinson DP, Ferris FL, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003;110: 1677-1682
9. Cabrera F, Cardona P, López J, Díaz J. Evaluación de la efectividad y coste-efectividad de la imagen digital en el diagnóstico de la retinopatía diabética. *Arch Soc Canar Oftal* 2004; 15: 21-31. *Ophthalmology*.
10. Bonafonte S, García Ch A. *Retinopatía diabética*. Mosby. 1996.
11. Massin P, Dughid G, et al. Optical coherence tomography for evaluatin diabetic macular edema before and after vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 2003, 135: 169-177.
12. Lewis H. The role of vitrectomy in the treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2001; 131 (1): 123-125.
13. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema. ETDRS report number 4. *Int Ophthalm Clin.* 27: 265-272.
14. Schindler RH, Chandler DB, Thresher R, Machermer R. The clearance of intravitreal triamcinolone acetate. *Am J Ophthalmol* 1982; 93: 415-417.
15. Machermer R, Sugita G, Tno Y. Treatment of intraocular proliferations with intravitreal steroids. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1979; 77: 171-180.
16. Jonas JB, Hayler JK, Sofker A, Panda-Jonas S. Intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2001; 131: 468-471.
17. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002; 109: 920-7.
18. Jonas JB, Kreissig I, Söfker A, Degenring RF. Intravitreal injection of triamcinolone acetate for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol.* 2003; 121: 57-61.
19. Beer P, Bakri S, Singh R, et al. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetate after a single intravitreal injection. *Ophthalmology*.
20. Ciardella AP, Klancnik J, Schiff W et al. Intravitreal triamcinolone for the treatment of refractory diabetic macular edema with hard exudates: on optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol* 2004, 88: 1131-1136.
21. Jonas JB, Kreissig I, Degenring R. Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetate. *Invest Ophthalmol Wis Sci*, May 2004; 44: 3223.
22. Lewis H, Abrams GH, Blumenkrans MS, Campo RV. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associate with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology* 1992; 99: 753-759.
23. Harbour JW, Smiddy WE, Flynn HW, Rubsamen PE. Vitrectomy for diabetic macular edema associated with a thickened and taut posterior hyaloid membrane. *Am J Ophthalmol* 1996; 121: 405-413.
24. Pendergast SD, Hassan TS, Williams Ga, et al. Vitrectomy for diffuse diabetic macular edema associated with a taut premacular posterior hyaloid. *Am J Ophthalmol* 2000; 130: 178-186.
25. Tachi N, Ogino n. Vitrectomy for diffuse macular edema in cases of diabetic retinopathy. . *Am J Ophthalmol* 1996; 122: 258-260.
26. Hiswharu MD, Hidetoshi MD. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2003; 110: 1690-1696.
27. Hikishi T, Fujio N, Asiba J, et al. Association between the short-term natural history of diabetic macular edema and the vitreomacular relationship in type II diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1997; 104: 473-478.
28. Thomas D, Bunce C, Moorman, et al. A randomised feasibility trial of vitrectomy versus laser for diabetic macul edema. *Br J Ophthalmol* 2005; 89: 81-86.
29. Rice TA. Internal limiting membrane removal in surgery for full-thickness macular holes. In: Madreperla SA, McCuen BW II, eds. *Macular Hole. Pathogenesis, Diagnosis and Treatment*. Boston: Butterworth Heinemann, 1998: 125-146.
30. Gandorfer A, Messmer EM, Ulbing MW. et al. Resolution of diabetic macular edema after surgical removal of the posterior hyaloid and the inner limiting membrane. *Retina* 2000; 20: 126-133.
31. Kuhn F, Kiss G, Mester V, et al. Vitrectomy with internal limiting membrane removal for clinically significant macular edema. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004; 242: 402-408.
32. Avci R, Kaderli B, Avci B, et al. Pars plana vitrectomy and removal of the internal limiting membrane in the treatment of chronic macular edema. *Graefe's Arch Clin Exp Ophthalmol* 2004; 242: 845-852.
33. Stefaniotou M, Aspiostis M, Kalogeropoulos C, et al. Vitrectomy results for diffuse diabetic macular edema with an without inner limiting membrane removal. *European Journal of Ophthalmology* 2004; 14(2): 137-143.
34. Sonoda KH, Sakamoto T, Enaida H, et al. Residual vitreous cortex after surgical posterior vitreous separation visualized by intravitreous triamcinolone acetate. *Ophthalmology* 2004; 111: 226-230.

35. Enaida H, Yasuaki H, Ueno A, et al. Possible benefits of triamcinolone-assisted pars plana vitrectomy for retinal diseases. *Retina* 2003; 23: 764-770.
36. Sebag J. Diabetic vitreopathy. *Ophthalmology* 1996; 103: 205-6.
37. Asan T, Terasaki M, Kachi S et al. Ultrastructure of internal limiting membrane removed during plasmin assisted vitrectomy from eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2004; 111: 231-237.