

Desprendimiento seroso macular asociado a foseta papilar congénita. Etiología y tratamiento

Serous macular detachment associated with congenital optic disc pit. Etiology and treatment

SOLÉ-GONZÁLEZ L¹, ABREU-GONZÁLEZ R¹, NADAL-REUS J², ABREU-REYES P¹

RESUMEN

La fosetas papilares congénitas, son alteraciones poco frecuentes, en las que aproximadamente 2/3 de los casos van a desarrollar desprendimientos serosos maculares. Su etiopatogenia continúa a día de hoy incierta, así como el tratamiento de elección a aplicar. En este artículo recogemos las teorías actuales en torno al origen del fluido subretiniano, las diferentes alternativas terapéuticas propuestas y los resultados obtenidos con cada una de ellas.

Palabras clave: Foseta papilar, desprendimiento seroso, etiopatogenia, tratamiento.

SUMMARY

Congenital optic disc pits are a rare anomaly. About two-thirds of patients may develop a serous detachment of the macula. Both its pathogenesis and the mainstay treatment remain uncertain. In this article, we collect the contemporary theories about the origin of the subretinal fluid as well as the different therapeutic modalities proposed and the results obtained with each treatment.

Keywords: Optic disc pit, serous detachment, pathogenesis, treatment.

INTRODUCCIÓN

Las fosetas papilares congénitas son muy poco frecuentes, apareciendo en uno de cada 10.000 individuos (1), sin mostrar predilección por sexo (2). Suelen ser unilaterales, en el 85-90% de los casos; y generalmente existe 1 única foseta, aunque se han descrito casos de 2 o 3 fosetas en el interior de una misma papila (3).

ción por sexo (2). Suelen ser unilaterales, en el 85-90% de los casos; y generalmente existe 1 única foseta, aunque se han descrito casos de 2 o 3 fosetas en el interior de una misma papila (3).

Hospital Universitario La Candelaria. Tenerife. España.

¹ Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario La Candelaria. Tenerife. España.

² Centro de Oftalmología Barraquer. Barcelona. España.

Correspondencia:

Lorena Solé González

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

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

isolegonzalez@gmail.com

Se desarrollan a partir de defectos en la lámina cribosa papilar, generalmente en el sector temporal (70%). A través de este defecto, se produce una herniación del tejido nervioso papilar, que suele quedar recubierto por un tejido membranáceo glial pálido. De ahí, su característica morfología de depresión redondeada u ovalada, y coloración amarilla-grisácea perlada (fig. 1).

A diferencia de las fosetas adquiridas, que pueden aparecer en papilas glaucomatosas o en retinopatías miópicas; los pacientes con fosetas congénitas suelen presentarse asintomáticos. En algunas ocasiones, pueden presentar escotomas arqueados, escalones nasales o temporales o aumento de la macha

ciega, que se corresponden con la ausencia de fibras nerviosas desplazadas por la foseta. Sin embargo, la afectación visual más importante en la foseta papilar congénita, se asocia a la aparición de lesiones maculares (squisis - desprendimiento seroso macular - cambios degenerativos pigmentarios) que condicionan pérdida de AV y metamorfopsia, o aparición de escotoma central. Los desprendimientos serosos maculares, se dan en aproximadamente 2/3 de los casos (3), típicamente entre la tercera y cuarta década de la vida, habiéndose descrito también durante la infancia (fig. 2).

ETIOLOGÍA DEL FLUIDO SUBRETINIANO

No hay duda que el desarrollo del DR seroso está en relación a la foseta, sin embargo el origen del fluido subretiniano es aun motivo de discusión. Se han propuesto varias hipótesis incluyendo el origen vascular (4), el vítreo (9-13) o el líquido cefalorraquídeo (5-8).

Se planteó un posible origen vascular, por extravasación de fluido desde la red vascular de la base de la foseta. Sin embargo, esta hipótesis ha quedado descartada, ya que no se ha conseguido demostrar fuga de fluoresceína, hacia el espacio subretiniano, en ningún momento del estudio angiográfico (4).

Hay quienes proponen que el fluido podría proceder del espacio subaracnoideo. El líquido cefalorraquídeo, conducido por el gradiente de presiones entre espacio intracraneal e intraocular, penetraría a través de un defecto en la foseta; alcanzando las capas internas de la retina, provocando una retinosquisis inicial, que derivaría en un DR seroso final (5) (fig. 3).

A favor de esta vía de filtración del fluido, está el grupo de Krivoy (5), que en 1996 demuestran, mediante OCT, y en tres casos de foseta papilar congénita asociada a maculopatía, la presencia de una comunicación entre la foseta y la squisis o el espacio subretiniano. Diez años más tarde, una segunda publicación refuerza esta hipótesis; Kuhn y cols (6) presentan un caso de un paciente con DR seroso asociado a foseta, tratado mediante vitrectomía, láser peripapilar e inyección de aceite de silicona. Nueve años tras esta cirugía, el paciente aquejaba cefaleas por lo que se realizó

Fig. 1:
Retinografía
de paciente
con foseta
colobomatosa
típica: profunda,
grisácea y
que respeta el
borde del anillo
neurorretiniano.

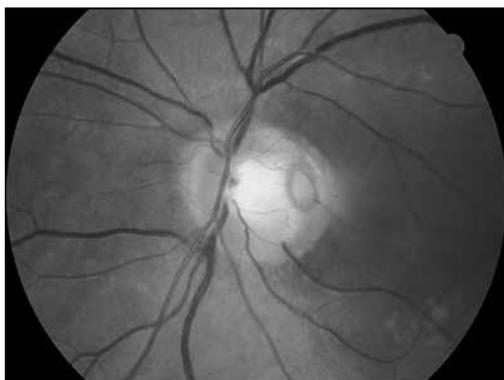


Fig. 2:
Retinografía
de paciente
con foseta
colobomatosa y
desprendimiento
de retina
neurosensorial.

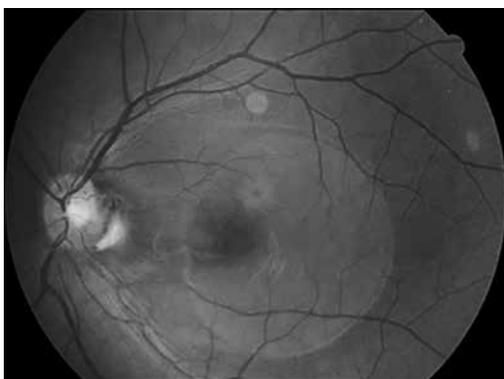


Fig. 3: Tomografía
de coherencia
óptica de paciente
afecto de foseta
colobomatosa
en la que se
puede apreciar
retinosquisis y
desprendimiento
de retina
neurosensorial.



una resonancia magnética; en ella se demostraba la presencia de silicona emulsificada a nivel intracraneal. Apuntan, a que el aceite de silicona logró pasar a través de la fovea, al interior del espacio subaracnoideo, documentando con ello un caso de comunicación directa.

Por otra parte, varios grupos de investigación, en el intento de revelar una fistula subaracnoidea-subretiniana, han inyectado fluoresceína por vía intratecal (7) y realizado cisternografías con radioisótopos (8), sin conseguir identificar, posteriormente, estas sustancias a nivel del espacio subretiniano.

Una tercera de las hipótesis, muy apoyada, considera que el origen del fluido es el vítreo, que penetra a través de pequeños defectos en el tejido membranoso glial que recubre la fovea, hacia el espacio subretiniano. Esta comunicación se ha conseguido demostrar, aunque en muy pocos casos, mediante OCT (9), de forma intra y postoperatoria (11-13).

La OCT no solo ha evidenciado la presencia de áreas de squisis que conectan directamente con la fovea (9); sino que también ha demostrado la presencia de fibras de vítreo ancladas al interior de la fovea (10). Estas mechas vítreas podrían condicionar el desarrollo de defectos regmatógenos en el tejido que recubre la fovea, al mismo tiempo que ejercerían la tracción necesaria para movilizar el paso del vítreo licuado a través de estos defectos.

Intraoperatoriamente, se han observado pequeños microagujeros en el tejido membranoso glial que recubre la fovea, a través de los cuales, durante la vitrectomía, en el momento del intercambio por aire, se pudo aspirar el líquido subretiniano, con ayuda de una cánula colocada sobre la fovea (11). Así mismo, postoperatoriamente, también se han descrito casos de migración de gas o silicona al espacio subretiniano tras la cirugía (11,12).

Finalmente, dado los hallazgos clínicos expuestos para cada una de las teorías; y puesto que hablamos de defectos congénitos en la lámina cribosa papilar de diferente profundidad y extensión, consideramos la posibilidad de que no haya un único origen del fluido, común en todos los casos. Es posible que haya casos en los que se trate de comunicaciones directas al espacio subaracnoideo, casos en los que sea el vítreo el principal implicado o casos en los que ambas comunicaciones coexistan.

TRATAMIENTO

Hasta el momento se han descrito múltiples alternativas terapéuticas para el tratamiento de los desprendimientos de retina serosos asociados a fovea. Ninguna de estas alternativas se ha impuesto sobre el resto, como la mejor opción a llevar a cabo; en parte, debido a su baja prevalencia, con una evidencia científica basada en estudios con escasos pacientes, retrospectivos, no comparativos ni randomizados (15-21).

Observación

Si lo dejamos a su libre evolución, el 25% de los casos se resuelven de forma espontánea. Sin embargo, en la mayoría de estos casos, en los que se deja seguir su curso natural, aparecen cambios degenerativos (atrofia del EPR, degeneración quística retiniana, agujero macular) que limitan el pronóstico visual. Solbol y cols (14) siguieron a 15 pacientes con DR seroso por fovea, durante una media de 9 años. En el 80% se produjo una pérdida de AV de 3 o más líneas; y resaltan que había sido durante los 6 primeros meses de seguimiento, cuando se había producido tal pérdida. Por lo tanto, en base a este estudio, consideramos que la decisión de intervenir, no debería diferirse mucho en el tiempo, si queremos anticiparnos a los cambios degenerativos que nos limitarán la recuperación, anatómica y funcional.

Fotocoagulación láser

El láser se aplica a nivel peripapilar, a lo largo del borde donde se encuentra la fovea, con el objetivo de crear una barrera de adhesión coriorretiniana, entre la retina neurosensorial y el epitelio pigmentario de la retina (EPR); que facilite la reaplicación de la retina, y al mismo tiempo dificulte la recidiva del fluido subretiniano. Generalmente para su aplicación se utiliza un spot de 200 μm , empezando con potencias bajas, que se irán aumentando hasta conseguir un mínimo blanqueamiento retiniano.

Los resultados publicados con el uso del láser de forma aislada son variables (15-17) desde reaplicaciones precoces con buenos

resultados visuales hasta casos que requirieron varias sesiones para conseguir la desaparición del fluido o casos que no obtuvieron mejoría clínica.

El tratamiento además no es inocuo; la principal complicación es el daño producido a nivel de capa de fibras nerviosas, por la energía láser. En un intento de limitar este daño, el láser se debe aplicar bajo la retina desprendida, produciendo un mínimo blanqueo, para que la mayor parte de la energía se absorba por el pigmento del EPR y la coroides procurando respetar las capas más internas de la retina.

Desplazamiento neumático

A través del desplazamiento neumático, Lincoff y Kreissig (18) obtuvieron excelentes resultados iniciales, consiguiendo reaplicaciones maculares precoces. Sin embargo, en todos los casos el DR seroso recidivó entre 2 meses - 5 años tras el tratamiento.

El procedimiento se realizó bajo anestesia retrobulbar, inyectando 0,4-0,6 ml de perfluoroetano (C2F6) sin diluir vía pars plana. Tras la inyección el paciente debía permanecer 2-3 semanas, con la cabeza hacia abajo, realizando a intervalos de 30 minutos movimientos de cabeza verticales, lentos, con el fin de masajear el fluido subretiniano, desplazándolo hacia la arcada inferior.

Una alternativa empleada para disminuir el riesgo de recidiva, es asociar una barrera de láser peripapilar a la retinopexia posterior con gas. Esta ha demostrado obtener buenos resultados anatómicos, en la reabsorción del fluido sub e intrarretiniano, así como mejores resultados funcionales respecto a la observación (24).

Indentación escleral macular

En 2001 Theodossiadis (19) publica los resultados obtenidos empleando la indentación escleral macular con esponja de silicona sin ningún otro tratamiento asociado. El objetivo de esta técnica, es crear una barrera física que facilite la reabsorción del fluido submacular, y evite la comunicación de la foseta con las capas internas de la retina. Para ello, empleaban una esponja de silicona de 7,5 x 5,5 mm colocada a

nivel del polo posterior, a lo largo del eje vertical, y fijada en su extremo superior, al borde posterior de la inserción del músculo oblicuo superior; y en su extremo inferior, al borde temporal del vientre del músculo recto inferior. Intraoperatoriamente, la correcta posición de la esponja, se controlaba mediante ecografía.

El 94% de los casos se produjo una reabsorción del fluido subretiniano entre 5-9 meses tras la cirugía; con mejorías de AV de entre 1 y 6 líneas. A pesar de esos buenos resultados, tenemos que tener en cuenta que se trata de una cirugía compleja, no exenta de complicaciones, con potencial riesgo sobre el nervio óptico y los vasos ciliares posteriores.

Vitrectomía

La vitrectomía asociada al taponamiento con gas se ha empleado para eliminar la tracción vítrea AP y facilitar el drenaje del fluido, con buenos resultados (20). Existen variantes, que asocian pelado de la membrana limitante interna (MLI) (21) o la realización de fenestraciones de la retina interna (22), para limitar la tracción tangencial que facilita el paso del fluido, o la fotocoagulación láser peripapilar para disminuir el riesgo de recidiva (17,21). En casos recidivantes también se ha empleado la inyección de 0,05 ml de concentrado de plaquetas autólogo (23) en el interior de la foseta, para estimular el crecimiento de los fibroblastos en su interior y así conseguir su cierre.

Hirakata y cols (20) publican una serie de 11 pacientes tratados mediante vitrectomía y taponamiento con hexafluoruro de azufre (SF6) al 15-20% o perfluoropropano (C3F8) al 14%. La reaplicación se produjo en el 90% de los casos, en un tiempo medio de 10 meses, con mejorías de AV en 7 de los 11 casos. Tras un seguimiento medio de 46 meses no se produjeron recidivas. Dados los resultados, consideran que la vitrectomía, con inducción de un desprendimiento vítreo posterior completo, y el taponamiento con gas, sin otros procedimientos añadidos, es efectiva en la reaplicación macular y la recuperación de la agudeza visual; reservando otros procedimientos para casos recidivantes. Respecto a la asociación del pelado de la MLI, destacar la elevada incidencia de agujero macular tras la cirugía (21).

J. Nadal en una serie de 43 ojos con foseta colobomatosa y DR seroso, realizó vitrectomía con disección de la hialoides posterior (HP), fotocoagulación láser en dos líneas de barrera (evitando los vasos en el borde temporal del nervio óptico y abarcando todo la zona de retina desprendida), más taponamiento con C3F8 al 15% (figs. 4 y 5). Con esta técnica obtuvo una reapertura en el 42,8% de los casos, y tras reintervenir a estos pacientes consiguió una tasa de adaptación final del 78,5%. Con estos resultados, formuló la hipótesis de que asociando el uso de concentrado de plaquetas autólogo, lograría estimular el cierre de la comunicación entre la foseta y la cavidad vítrea. Así, en un estudio prospectivo entre 1997 y 2004, con una serie de 9 casos, realizó vitrectomía con pelado de HP, concentrado de plaquetas autólogo y taponamiento con C3F8 al 15%. Tras la cirugía el paciente debía permanecer, durante 10 días, en posición de prono con descanso cada 5 min/hora y durmiendo sobre el lado operado. Los resultados obtenidos con un seguimiento medio de 2,6 años (mínimo de 12 meses), fue un índice de adaptación del 89% sin reoperaciones.

EVRS Optic Pit study

El EVRS Optic Pit study (24) es un estudio estadístico basado en 189 ojos con foseta papilar (79,9% con fluido subretiniano), aportados por 35 especialistas en retina de 21 países.

La primera opción terapéutica en el 38,1% de los casos fue la vitrectomía asociada a endoláser y taponamiento; el 19% optaron por la observación; el 18% realizaron vitrectomía + taponamiento; el 8,5% taponamiento aislado; un 6,9% aplicaron una barrera de láser en el margen temporal papilar; otro 6,9% asoció taponamiento + láser; un 1,6% vitrectomía aislada; y el 1,1% optaron por inyección de Ranibizumab o concentrado de plaquetas autólogo.

En la elección de la primera opción terapéutica observan una tendencia, aunque no significativa, a escoger taponamiento o láser aislado en pacientes jóvenes; y vitrectomía en pacientes más mayores.

La reabsorción del fluido tras la primera intervención, se logró en 120 casos, en un intervalo de tiempo entre 5 y 6 meses en la

mayoría de los casos. Realizando un estudio multivariante, concluyen que no hay diferencia en la tasa de éxito entre vitrectomía + láser + taponamiento, o vitrectomía + taponamiento, o láser + taponamiento.

Fueron 31 casos los que requirieron un segundo tratamiento, 16 por recurrencias tras $2,5 \pm 0,7$ años, y 15 casos por persistencia del fluido tras $0,462 \pm 0,2$ años. La mayoría, en 24 casos, realizaron taponamiento con gas, en 20 casos se realizó vitrectomía y en 12 se aplicó una barrera de láser. La reabsorción de fluido tras el segundo tratamiento se logró en el 74% de los casos, aunque sin lograr mejorías significativas de la agudeza visual.

CONCLUSIONES

A día de hoy no existe una etología clara del origen del fluido subretiniano, que se pueda aplicar a todos los casos de foseta papilar congénita.

Sabemos que dejados a su libre evolución el 25% de los casos se resuelven espontáneamente, aunque con un pronóstico visual limitado por los cambios degenerativos secundarios.

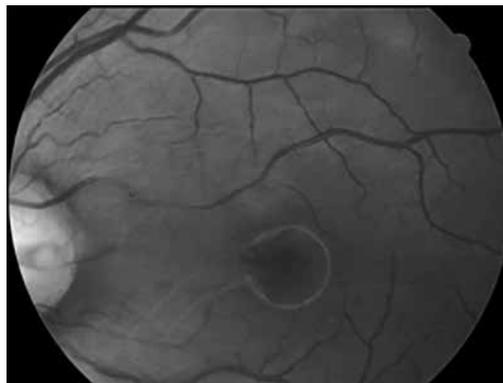


Fig. 4: Paciente afecto de foseta papilar que presenta retinosquiasis y desprendimiento de retina neurosensorial con afectación macular. Se le practica: vitrectomía posterior con disección de la hialoides posterior; fotocoagulación láser en dos barrera y taponamiento con gas.

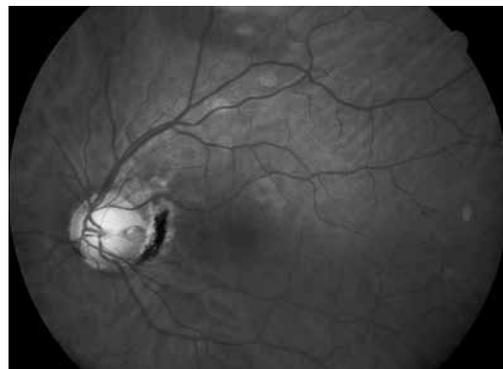


Fig. 5: Resultados tras la cirugía del caso anterior. Se consigue la adaptación retiniana sin recidiva.

Disponemos de varias alternativas terapéuticas, la vitrectomía asociada al taponamiento con gas con o sin fotocoagulación peripapilar y/o pelado de la MLI, es la técnica más extendida. El uso de concentrado de plaquetas autólogo asociado a la vitrectomía y taponamiento con gas es una técnica quirúrgica con alto porcentaje de éxito, a considerar como alternativa a la cirugía convencional o como técnica inicial.

En casos en los que el paciente rechaza la cirugía, no pueda mantener la posición en prono posquirúrgica, o en niños en edades capaces de colaborar, la fotocoagulación láser aislada o asociada a desplazamiento neumático, es una opción útil a considerar.

Independientemente de la intervención realizada, la reabsorción del fluido, y la recuperación de la agudeza visual es lenta y gradual, pudiendo oscilar entre 2 y 12 meses generalmente.

BIBLIOGRAFÍA

- Kranenburg EW. Crater-like holes in the optic disc and central serous retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1960 Dec; 64: 912-24.
- Wagner-Schuman M, Dubis AM, Nordgren RN, Lei Y, Odell D, Chiao H, Weh E, Fischer W, Sulai Y, Dubra A, Carroll J. Race- and sex-related differences in retinal thickness and foveal pit morphology. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2011 Feb 1; 52(1): 625-34.
- Brown GC, Shields JA, Goldberg RE. Congenital pits of the optic nerve head. II. Clinical studies in humans. *Ophthalmology*. 1980 Jan; 87(1): 51-65.
- Gordon R, Chatfield RK. Pits in the optic disc associated with macular degeneration. *Br J Ophthalmol*. 1969 Jul; 53(7): 481-9.
- Krivoy D, Gentile R, Liebmann JM, Stegman Z, Rosen R, Walsh JB, Ritch R. Imaging congenital optic disc pits and associated maculopathy using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 1996 Feb; 114(2):165-70. Erratum in: *Arch Ophthalmol* 1996 Jul; 114(7): 840.
- Kuhn F, Kover F, Szabo I, Mester V. Intracranial migration of silicone oil from an eye with optic pit. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006 Oct; 244(10): 1360-2.
- Kalina RE, Conrad WC. Letter: Intrathecal fluorescein for serous macular detachment. *Arch Ophthalmol*. 1976 Aug; 94(8): 1421.
- Savell J, Cook JR. Optic nerve colobomas of autosomal-dominant heredity. *Arch Ophthalmol*. 1976 Mar; 94(3): 395-400.
- Lincoff H, Kreissig I. Optical coherence tomography of pneumatic displacement of optic disc pit maculopathy. *Br J Ophthalmol*. 1998 Apr; 82(4): 367-72.
- Ohno-Matsui K, Hirakata A, Inoue M, Akiba M, Ishibashi T. Evaluation of congenital optic disc pits and optic disc colobomas by swept-source optical coherence tomography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2013 Nov 25; 54(12): 7769-78.
- Johnson TM, Johnson MW. Pathogenic implications of subretinal gas migration through pits and atypical colobomas of the optic nerve. *Arch Ophthalmol*. 2004 Dec; 122(12): 1793-800.
- Dithmar S, Schuett F, Voelcker HE, Holz FG. Delayed sequential occurrence of perfluorodecalin and silicone oil in the subretinal space following retinal detachment surgery in the presence of an optic disc pit. *Arch Ophthalmol*. 2004 Mar; 122(3): 409-11.
- Bonnet M. Serous macular detachment associated with optic nerve pits. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1991; 229(6): 526-32.
- Sobol WM, Blodi CF, Folk JC, Weingeist TA. Long-term visual outcome in patients with optic nerve pit and serous retinal detachment of the macula. *Ophthalmology*. 1990 Nov; 97(11): 1539-42.
- Annesley W, Brown G, Bolling J, Goldberg R, Fischer D. Treatment of retinal detachment with congenital optic pit by krypton laser photocoagulation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 1987; 225(5): 311-4.
- Cox MS, Witherspoon CD, Morris RE, Flynn HW. Evolving techniques in the treatment of macular detachment caused by optic nerve pits. *Ophthalmology*. 1988 Jul; 95(7): 889-96.
- Sandali O, Barale PO, Bui Quoc E, Belghiti A, Borderie V, Laroche L, Sahel JA, Monin C. [Long-term results of the treatment of optic disc pit associated with serous macular detachment: a review of 20 cases]. *J Fr Ophtalmol*. 2011 Oct; 34(8): 532-8.
- Lincoff H, Kreissig I. Optical coherence tomography of pneumatic displacement of optic disc pit maculopathy. *Br J Ophthalmol*. 1998 Apr; 82(4): 367-72.
- Theodossiadis GP, Theodossiadis PG. Optical coherence tomography in optic disk pit maculopathy treated by the macular buckling procedure. *Am J Ophthalmol*. 2001 Aug; 132(2): 184-90.
- Hirakata A, Okada AA, Hida T. Long-term results of vitrectomy without laser treatment for macular detachment associated with an optic disc pit. *Ophthalmology*. 2005 Aug; 112(8): 1430-5.

21. Shukla D, Kalliath J, Tandon M, Vijayakumar B. Vitrectomy for optic disk pit with macular schisis and outer retinal dehiscence. *Retina*. 2012 Jul; 32(7): 1337-42.
22. Spaide RF, Fisher Y, Ober M, Stoller G. Surgical hypothesis: inner retinal fenestration as a treatment for optic disc pit maculopathy. *Retina*. 2006 Jan; 26(1): 89-91.
23. Nadal J, López-Fortuny M, Sauvageot P, Pérez-Formigó D. Treatment of recurrent retinal detachment secondary to optic nerve coloboma with injection of autologous platelet concentrate. *J AAPOS*. 2012 Feb; 16(1): 100-1.
24. 2014 EVRS Optic Pit study. «<http://www.evrs.eu/op-study-connect/>».

Descripción de reacciones adversas seleccionadas. Edema macular diabético. Se evaluó la seguridad clínica de OZURDEX en pacientes con edema macular diabético en dos estudios en fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con inyección simulada. En ambos estudios, un total de 347 pacientes que fueron aleatorizados recibieron OZURDEX y 350 recibieron la inyección simulada. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en el ojo de estudio, durante todo el período de estudio, por los pacientes a quienes se administró OZURDEX fueron cataratas e incremento de la PIO (ver a continuación). En los estudios clínicos en EMD a 3 años, el 87% de los pacientes con un ojo de estudio fáquico tratado con OZURDEX presentaba algún grado de opacificación del cristalino/cataratas tempranas, en el momento inicial. La incidencia de todos los tipos de cataratas observados (es decir, cataratas corticales, cataratas diabéticas, cataratas nucleares, cataratas subcapsulares, cataratas lentculares, cataratas) fue del 68% en los pacientes tratados con OZURDEX y con un ojo de estudio fáquico a lo largo de los 3 años de estudio. El 59% de los pacientes con un ojo de estudio fáquico requirió cirugía de cataratas antes de la visita final a los 3 años, realizándose la mayor parte de las intervenciones en el 2º y 3º años. En el momento inicial, ambos grupos de tratamiento presentaban la misma PIO media (15,3 mmHg) en el ojo de estudio. El aumento medio con respecto a la PIO inicial no superó los 3,2 mm Hg en todas las visitas en el grupo con OZURDEX, con el valor más alto de PIO en la visita de 1,5 meses después de la inyección y recuperándose aproximadamente el valor inicial 6 meses después de cada inyección. La frecuencia y la magnitud del aumento de la PIO tras el tratamiento con OZURDEX no aumentaron con la repetición de inyecciones de OZURDEX. El 28% de los pacientes tratados con OZURDEX presentó un aumento de la PIO ≥ 10 mmHg con respecto al inicio en una o más visitas durante el estudio. Al inicio, el 3% de los pacientes necesitó medicación para la reducción de la PIO. En general, el 42% de los pacientes necesitó medicación para la reducción de la PIO en el ojo de estudio en algún momento durante los 3 años de estudio, requiriéndose en la mayoría de los pacientes más de una medicación. El uso máximo (33%) se produjo durante los 12 primeros meses y permaneció similar cada año. De los pacientes tratados con OZURDEX, un total de 4 (1%) se sometió a intervenciones quirúrgicas en el ojo de estudio para tratar el aumento de la PIO. Un paciente tratado con OZURDEX necesitó cirugía incisional (trabeculectomía) para tratar el aumento de la PIO inducida por esteroides, 1 paciente se sometió a una trabeculectomía debido a la presencia de fibrina en la cámara anterior que bloqueaba la secreción de humor acuoso, lo cual provocó un aumento de la PIO, 1 paciente se sometió a iridotomía para glaucoma de ángulo estrecho y 1 paciente a iridectomía debida a cirugía de cataratas. Ningún paciente necesitó eliminación del implante por vitrectomía para controlar la PIO. **ORVR/OVCR.** Se evaluó la seguridad clínica de OZURDEX en pacientes con edema macular tras oclusión venosa retiniana central u oclusión de rama venosa retiniana en dos ensayos en fase III, aleatorizados, doble ciego y controlados con inyección simulada. En los dos ensayos de fase III se aleatorizó a un total de 427 pacientes para recibir el tratamiento con OZURDEX y a 426 para aplicarles la intervención simulada. Un total de 401 pacientes (94%) aleatorizados y tratados con OZURDEX completaron el período de tratamiento inicial (hasta el día 180). El 47,3% de los pacientes presentaron al menos una reacción adversa. Las reacciones adversas más frecuentes observadas en pacientes a quienes se administró OZURDEX fueron el incremento de la presión intraocular (24%) y la hemorragia conjuntival (14,7%). El perfil de reacciones adversas en pacientes con ORVR fue similar al observado en pacientes con OVCR, a pesar de que la incidencia general de reacciones adversas fue mayor para el subgrupo de pacientes con OVCR. El incremento de la presión intraocular (PIO) con OZURDEX alcanzó su máximo el día 60, volviendo a los niveles iniciales en torno al día 180. Los aumentos de la PIO no necesitaron tratamiento o bien respondieron al uso temporal de medicamentos tópicos para la reducción de la PIO. Durante el período de tratamiento inicial, el 0,7% (3/421) de los pacientes tratados con OZURDEX necesitó procedimientos láser o quirúrgicos para solucionar el incremento de la PIO en el ojo de estudio, en comparación con el 0,2% (1/423) de los pacientes en el grupo controlado con inyección simulada. El perfil de reacciones adversas de 341 pacientes analizados tras una segunda inyección de OZURDEX fue similar al perfil tras la primera inyección. El 54% de los pacientes presentó al menos una reacción adversa. La incidencia de incremento de la PIO (24,9%) fue similar a la observada tras la primera inyección y también volvió al nivel inicial el día 180 de la fase abierta. La incidencia general de cataratas fue superior después de 1 año en comparación con los 6 meses iniciales. **Uveítis.** La seguridad clínica de OZURDEX en pacientes con inflamación del segmento posterior del ojo que se presenta como uveítis no infecciosa se ha evaluado en un ensayo único, multicéntrico, enmascarado y aleatorizado. Se aleatorizó a un total de 77 pacientes para recibir OZURDEX y a 76 para practicarles la intervención simulada. Un total de 73 (95%) pacientes aleatorizados y tratados con OZURDEX finalizaron el ensayo de 26 semanas. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en el ojo de estudio por los pacientes a quienes se administró OZURDEX fueron hemorragia conjuntival (30,3%), incremento de la presión intraocular (25,0%) y cataratas (11,8%). **Notificación de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **4.9 Sobre dosis.** En caso de producirse una sobredosis, debe controlarse y tratarse la presión intraocular, si el médico lo considera necesario. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS. 5.1 Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacoterapéutico: Oftalmológicos, agentes antiinflamatorios, Código ATC: S01BA01. La dexametasona, un potente corticosteroide, ha demostrado reducir la inflamación inhibiendo el edema, la deposición de fibrina, la fuga capilar y la migración fagocítica de la respuesta inflamatoria. El factor de crecimiento del endotelio vascular (FCEV) es una citoquina que se expresa en concentraciones elevadas cuando aparece el edema macular. Se trata de un potente activador de la permeabilidad vascular. Los corticosteroides han demostrado inhibir la expresión del FCEV. Además, los corticosteroides evitan la liberación de prostaglandinas, algunas de las cuales han sido identificadas como mediadoras del edema macular cistoide. **Eficacia clínica y seguridad. Edema macular diabético.** La eficacia de OZURDEX se evaluó en dos estudios con diseño idéntico, paralelos, multicéntricos, doble ciego, aleatorizados, controlados con inyección simulada y de 3 años de duración, en los que participó un total de 1048 pacientes (estudios 206207-010 y 206207-011). Un total de 351 pacientes fueron aleatorizados a OZURDEX, 347 pacientes a 350 µg de dexametasona y 350 pacientes a la inyección simulada. Los pacientes podían repetir el tratamiento si presentaban un grosor del subcampo central de la retina >175 micras por tomografía de coherencia óptica (TCO), o si los investigadores interpretaban en la TCO que existían pruebas de edema residual en la retina, el cual consistía en quistes intrarretinianos o en alguna región con mayor grosor retiniano en o fuera del subcampo central. Los pacientes recibieron hasta 7 tratamientos con una frecuencia no superior a aproximadamente cada 6 meses. Se permitió el tratamiento de escape a discreción de los investigadores en cualquier momento, pero conllevó la consecuente retirada de los estudios. Un 36% de los pacientes tratados con OZURDEX interrumpió la participación en el estudio por cualquier motivo durante el estudio, en comparación con el 57% de los pacientes que recibieron la inyección simulada. Las tasas de interrupción debido a acontecimientos adversos resultaron similares entre el grupo con tratamiento y el que recibió la inyección simulada (un 13% frente a un 11%). La interrupción debida a falta de eficacia fue menor en el grupo tratado con OZURDEX, en comparación con el que recibió la inyección simulada (un 7% frente a un 24%). En la Tabla 2 se presentan las variables primaria y secundarias clave de los estudios 206207-010 y 011. La mejora de la visión en el grupo con DEX700 se confundió por formación de cataratas. Se restableció la mejora de la visión después de extirpar las cataratas.

Tabla 2. Eficacia en los estudios 206207-010 y 206207-011 (población ITT)

Variable	Estudio 206207-010		Estudio 206207-011		Estudios agrupados 206207-010 y 206207-011	
	DEX 700 N = 163	Inyección simulada N = 165	DEX 700 N = 188	Inyección simulada N = 185	DEX 700 N = 351	Inyección simulada N = 350
Cambio medio en la AVMC media a lo largo de 3 años, enfoque AUC (letras)	4,1	1,9	2,9	2,0	3,5	2,0
Valor p	0,016		0,366		0,023	
Mejora de la AVMC ≥ 15 letras a los 3 años/visita final con respecto al inicio (%)	22,1	13,3	22,3	10,8	22,2	12,0
Valor p	0,038		0,003		< 0,001	
Cambio en la AVMC media a los 3 años/visita final con respecto al inicio (letras)	4,1	0,8	1,3	-0,0	2,6	0,4
Valor p	0,020		0,505		0,054	
Cambio medio en el grosor del subcampo central de la retina por TCO a lo largo de 3 años, enfoque AUC (µm)	-101,1	-37,8	-120,7	-45,8	-111,6	-41,9
Valor p	<0,001		< 0,001		< 0,001	

En la Tabla 3 se presentan las variables primaria y secundarias clave para el análisis agrupado de pacientes pseudofáquicos.

Tabla 3. Eficacia en pacientes pseudofáquicos (estudios 206207-010 y 206207-011 agrupados)

Variable	DEX 700 N = 86	Inyección simulada N = 101	Valor P
Cambio medio en la AVMC media a lo largo de 3 años, enfoque AUC (letras)	6,5	1,7	< 0,001
Mejora de la AVMC ≥ 15 letras a los 3 años/visita final con respecto al inicio (%)	23,3	10,9	0,024
Cambio en la AVMC media a los 3 años/visita final con respecto al inicio	6,1	1,1	0,004
Cambio medio en el grosor del subcampo central de la retina por TCO a lo largo de 3 años, enfoque AUC (µm)	-131,8	-50,8	< 0,001

En la Tabla 4 se presentan las variables primaria y secundarias clave para el análisis agrupado de pacientes con cualquier tratamiento previo.

Tabla 4. Eficacia en pacientes con cualquier tratamiento previo (estudios 206207-010 y 206207-011 agrupados)

Variable	DEX 700 N = 247	Inyección simulada N = 261	Valor P
Cambio medio en la AVMC media a lo largo de 3 años, enfoque AUC (letras)	3,2	1,5	0,024
Mejora de la AVMC ≥ 15 letras a los 3 años/visita final con respecto al inicio (%)	21,5	11,1	0,002
Cambio en la AVMC media a los 3 años/visita final con respecto al inicio	2,7	0,1	0,055
Cambio medio en el grosor del subcampo central de la retina por TCO a lo largo de 3 años, enfoque AUC (µm)	-126,1	-39,0	< 0,001