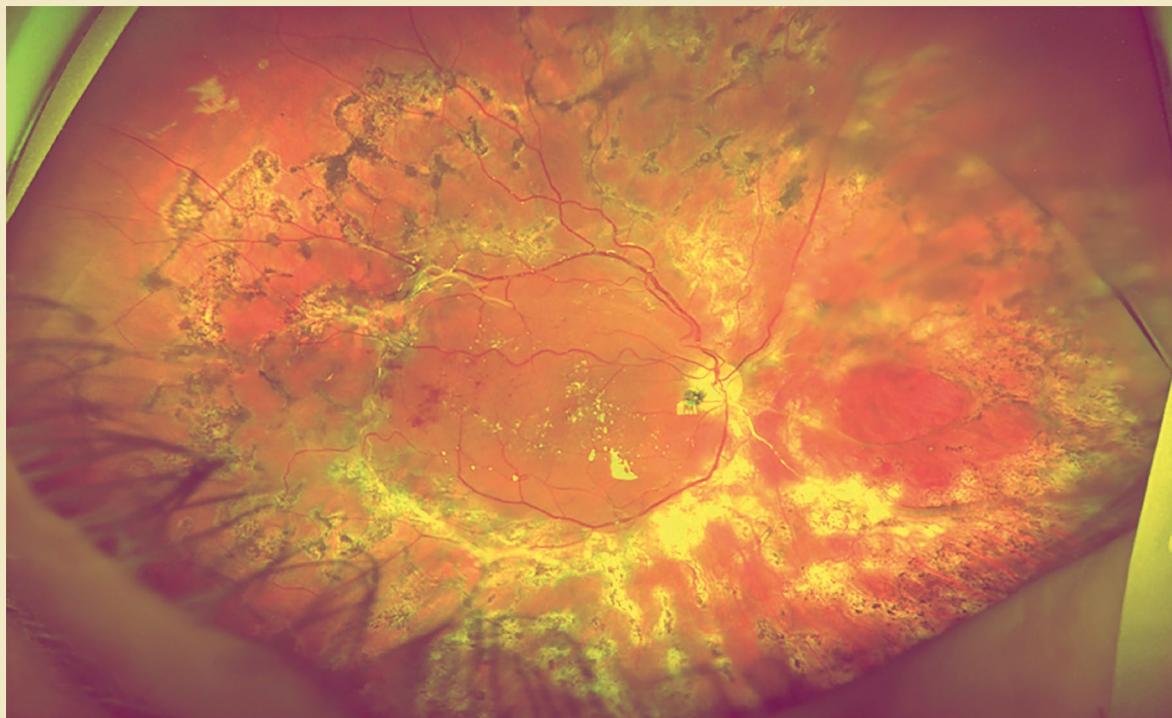


Sociedad Argentina de Oftalmología

**GUÍA PARA EL DIAGNÓSTICO,
TRATAMIENTO Y COMPLICACIONES
DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO
Y LA RETINOPATÍA DIABÉTICA**

2022



Guía para el diagnóstico, tratamiento y complicaciones del edema macular diabético y la retinopatía diabética



2022

Sociedad Argentina de Oftalmología (SAO) (Buenos Aires).
Guía para el diagnóstico, tratamiento y complicaciones del edema
macular diabético y la retinopatía diabética / Sociedad Argentina
de Oftalmología. — 1a. edición. — Buenos Aires : SAO, 2022.
154 p. : il. col. ; 28 cm.

ISBN 978-987-46851-4-8

1. Edema macular diabético. 2. Diabetes. 3. Retinopatía diabética.

Producción editorial
Ediciones Científicas Argentinas

Coordinación editorial
Lic. Raúl Escandar

Diagramación y diseño
Sebastián Centurión

Revisión bibliográfica
Gerardo Barrionuevo

Primera edición: 2022

© 2022 Sociedad Argentina de Oftalmología
Viamonte 1465, piso 7,
C1055 Buenos Aires, Argentina
Teléfono: +(54 11) 4373-8826
www.sao.org.ar

Producción editorial
Ediciones Científicas Argentinas
Chivilcoy 1086
1407 Buenos Aires, Argentina
Tel. +(54-911) 6174-9949
www.sai.com.ar/ediciar

ISBN 978-987-46851-4-8

Autores

Dr. Arturo Alezzandrini

Doctor en Medicina por la Universidad de Buenos Aires.
Profesor Adjunto de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Buenos Aires.
Director Médico de Oftalmos, Instituto Oftalmológico de Alta Complejidad, Buenos Aires.

Dr. Joaquín Bafalluy

Médico Oftalmólogo por la Universidad Nacional de Rosario.
Vicedirector de la carrera de Médico Especialista en Oftalmología, Universidad Nacional de Rosario.
Director Médico del Centro de Diagnóstico y Cirugía Ocular Oftalmólogos Especialistas, Rosario.

Dr. Andrés Ignacio Bastien

Médico Oftalmólogo por la Universidad de Buenos Aires.
Profesor Adjunto del Instituto Universitario Hospital Italiano, Buenos Aires.
Jefe de Sección Retina del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Dr. Santiago Castro Feijóo

Médico por la Universidad de Buenos Aires.
Especialista en Oftalmología por Universidad del Salvador, Buenos Aires.
Jefe del Servicio de Retina y Vítreo de la Clínica Nano, San Miguel (prov. de Buenos Aires).

Dra. Camila Fernanda Challiol

Médica Oftalmóloga por la Universidad de Buenos Aires.
Médica Adscripta del Hospital Italiano de Buenos Aires.
Especialista en retina clínica e imágenes.

Dr. Pablo Chamartin

Médico Cirujano por la Facultad de Medicina de la Universidad del Norte, Colombia.
Médico Oftalmólogo de la Universidad de Buenos Aires.
Especialista en Retina y Vítreo por la Universidad Autónoma de México.

Dr. Juan Manuel Cortalezzi

Médico por la Universidad del Salvador, Buenos Aires.
Especialista en Oftalmología por el Hospital de Clínicas, Buenos Aires.
Docente de las cátedras de Oftalmología de la Universidad de Buenos Aires y Universidad del Salvador.
Médico de planta del Instituto de la Visión.

Dra. Susana Lucila Cura

Médica Oftalmóloga por la Universidad Nacional de Buenos Aires.
Docente de Posgrado en el Instituto Universitario Hospital Italiano de Buenos Aires.
Jefa de Servicio de Retina y Vítreo del Hospital Oftalmológico Pedro Lagleyze, Buenos Aires.

Dra. María Florencia Delsoglio

Médica por la Universidad Nacional de Rosario.
Residente en Microcirugía Ocular Rosario: Instituto de Oftalmología, Rosario (prov. de Santa Fe).

Dra. María Candelaria Domína

Médica cirujana por la Universidad Nacional de Córdoba,
especialista en Medicina Interna por la Universidad de Buenos Aires, magíster en Diabetes por la Universidad del Salvador.
Secretaria del Comité de Oftalmopatía Diabética de la Sociedad Argentina de Diabetes.

Dr. Nicolás Emiliozzi

Médico Especialista en Oftalmología por la Universidad de Buenos Aires.
Docente de la 2da. Cátedra de Oftalmología, Universidad de Buenos Aires.
Codirector del Instituto Oftalmológico del Norte (ION), San Isidro, prov. de Buenos Aires.

Dr. Julio Fernández Mendi

Médico por la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires. Médico oftalmólogo por el Ministerio de Salud de la Nación.
Docente de la Carrera de Médico Especialista, UBA.
Director Médico del Instituto de la Visión, Buenos Aires.

Dr. Pablo Javier Franco

Médico Oftalmólogo por la Universidad de Buenos Aires.
Profesor Adjunto de la Cátedra de Oftalmología de la Universidad Favaloro, Buenos Aires.
Jefe de la Sección Uveítis del Hospital Oftalmológico Santa Lucía, Buenos Aires.

Dr. Juan Pablo Francos

Médico por la Universidad de Buenos Aires.
Médico Oftalmólogo del Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires, Argentina

Dr. Federico Furno Sola

Médico Oftalmólogo por la Universidad Nacional de Rosario.
Especialista en Retina e Investigación Clínica.
Director del Servicio de Oftalmología del Sanatorio Mapaci, Rosario (Santa Fe).

Dr. Ramón Galmarini

Médico Oftalmólogo universitario (UBA) y médico legista universitario (UBA).
Jefe del Servicio de Oftalmología del Policlínico Bancario de Buenos Aires y Director Médico del Consultorio Dres. Galmarini, Buenos Aires.
Presidente de la Sociedad Argentina de Oftalmología (2017-2018) y Presidente de la Sociedad Argentina de Médicos Oftalmólogos y Legistas (2010-2011).

Dra. Gabriela Gay

Médica por la Universidad Nacional de Córdoba y Oftalmóloga por la Universidad Maimónides, Buenos Aires. Profesora en los cursos superiores de la UBA y de la Universidad del Salvador, Buenos Aires.

Médica de planta del Instituto de la Visión, Buenos Aires.

Dr. Gastón Gómez Caride

Médico por la Universidad Austral, Pilar, prov. de Buenos Aires. Especialista en retina y vítreo.
Médico oftalmólogo del Centro de Ojos Quilmes, prov. de Buenos Aires.

Dra. Mariana Ingolotti

Médica Oftalmóloga del Hospital Austral.
Fellow de Retina en el Hospital Civil de Guadalajara, México.
Médica del Centro de Ojos Loria, Lomas de Zamora (prov. de Buenos Aires)

Dr. Guillermo Iribarren

Médico Oftalmólogo por la Universidad de Buenos Aires.
Docente de Oftalmología de la 1ra. Cátedra de Oftalmología, Universidad de Buenos Aires.
Jefe del Servicio de Oftalmología del Hospital Alemán, Buenos Aires, Argentina.

Dra. Lara Lapyckyj

Doctora en Biología Molecular y Celular por la Universidad de Buenos Aires.
Líder global de colaboración médica de Oftalmología, Laboratorios Roche, Buenos Aires.

Dr. Andrés Lasave

Médico egresado de la Universidad Nacional de Rosario.
Médico Oftalmólogo especialista en uveítis y enfermedades inflamatorias intraoculares.
Departamento de Retina y Vítreo, Clínica Privada de Ojos, Mar del Plata, Argentina.

Dr. Alejandro José Lavaque

Médico Oftalmólogo egresado de la Universidad Nacional de Tucumán.
Jefe del Departamento de Retina y Vítreo del Centro de Especialidades Oftalmológicas (CEO), San Miguel de Tucumán.

Dr. José Luna Pinto

Médico Oftalmólogo egresado de la Universidad Nacional de Córdoba.
Jefe del Departamento Vitreoretinal del Centro Privado de Ojos Romagosa/Fundación V.E.R., Córdoba, Argentina.

Dr. Daniel Mauricio Martín

Médico de la Universidad Nacional del Noreste (UNNE), Corrientes.
Docente en la Cátedra de Oftalmología de la UNNE.
Director Médico del Instituto de Ojos y Oídos, Resistencia (Chaco).

Dra. Agustina Palacio

Médica Oftalmóloga por la Universidad de Buenos Aires.
Fellow de Retina en la Universidad de Louisville, Kentucky, Estados Unidos.
Médica del Centro de Ojos Loria, Lomas de Zamora (prov. de Buenos Aires).

Dr. Fernando Pellegrino

Médico recibido en la Universidad de Buenos Aires.
Exjefe del Servicio de Infectología Ocular del Hospital de Clínicas José de San Martín.
Médico Oftalmólogo del Hospital Oftalmológico Santa Lucía, Buenos Aires.

Dra. María Carolina Pozzoni

Médica Oftalmóloga egresada de la Universidad de Buenos Aires.
Docente Universitaria de la carrera Docente en la Universidad de Buenos Aires.
Jefe de Sección Estudios complementarios del Hospital Italiano de Buenos Aires.

Dr. Félix Miguel Puchulu

Médico clínico especializado en diabetes, recibido en la Universidad de Buenos Aires.
Jefe de la División Diabetología del Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires.

Dr. Ezequiel Rosendi

Médico egresado de la Universidad Nacional de La Plata.
Oftalmólogo con residencia completa en el Hospital Lagleyze de Buenos Aires.
Jefe de la Sección Retina del Hospital de Alta Complejidad El Cruce (prov. Buenos Aires) y Director Médico del Centro de Ojos Loria, Lomas de Zamora (prov. de Buenos Aires).

Dra. María Fernanda Sánchez

Médica Oftalmóloga por la Universidad de Buenos Aires.
Docente de la Universidad de Buenos Aires.
Médica de planta a cargo del Servicio de Ecografía del Hospital Oftalmológico Dr. Pedro Lagleyze, Buenos Aires.

Dr. Mario Saravia

Doctor en Medicina por la Universidad de Buenos Aires.
Investigador principal de Buenos Aires Macula Clinical Research, Fundación Retina, Buenos Aires.

Dr. Patricio Schlottmann

Médico por la Universidad de Buenos Aires y oftalmólogo por la Universidad del Salvador, Buenos Aires.
Investigador clínico en Organización Médica de Investigación, Buenos Aires.

Dr. Matko Vidosevich

Médico Oftalmólogo por la Universidad Nacional de Rosario.
Director Médico de Microcirugía Ocular Rosario: Instituto de Oftalmología.
Jefe del Servicio de Oftalmología del Hospital Privado de Rosario.

Dr. Eduardo Zabalo

Médico egresado de la Universidad Nacional de Córdoba.
Oftalmólogo por el Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires
Director Médico de Clínica de Ojos Privada Nueva Visión, Río Cuarto, prov. de Córdoba.

Dr. Marcelo Zas

Doctor en Medicina por la Universidad de Buenos Aires.
Profesor Adjunto de Oftalmología de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad de Buenos Aires.
Jefe de la Sección Retina de la División Oftalmología del Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires.

Sumario

Epidemiología de la retinopatía diabética	10	Indicaciones de la fotocoagulación con láser de la retina en el paciente diabético.....	56
<i>Dr. Juan Pablo Francos</i>		<i>Dr. Alejandro Lavaque</i>	
Importancia del control metabólico frente al EMD y la retinopatía diabética.....	12	Drogas antiangiogénicas.....	67
<i>Dr. Félix Miguel Puchulu</i>		<i>Dr. Pablo Javier Franco</i>	
Retinopatía diabética y edema macular diabético como marcadores de riesgo cardiovascular.....	15	Bevacizumab en edema macular diabético	69
<i>Dra. María Candelaria Domínguez</i>		<i>Dra. Susana Cura</i>	
La importancia de la hemoglobina glicosilada frente al edema macular diabético	19	Ranibizumab en edema macular diabético y retinopatía diabética.....	71
<i>Dr. Daniel Martín</i>		<i>Dr. Patricio Schlottmann</i>	
Clasificación de edema macular diabético	21	Aflibercept en edema macular diabético	74
<i>Dr. Gastón Gómez Caride</i>		<i>Dr. Santiago Castro Feijóo</i>	
Clasificación histórica y actual de la retinopatía diabética: cómo llegamos hasta acá, de dónde venimos y adónde vamos	24	Enfermedades vasculares en la retina: el rol de la vía angiopoyetina/TIE-2	83
<i>Dr. Juan Manuel Cortalezzi</i>		<i>Dra. Lara Lapyckyj</i>	
Importancia de la retinofluoresceinografía convencional en retinopatía diabética	28	Faricimab en el edema macular diabético	90
<i>Dra. Gabriela Gay</i>		<i>Dr. José D. Luna Pinto</i>	
Indicaciones de retinofluoresceinografía de campo amplio en retinopatía diabética.....	30	Brolucizumab en edema macular diabético.....	97
<i>Dres. Matko Vidosevich y María Florencia Delsoglio</i>		<i>Dr. Mario Saravia</i>	
Importancia de la OCT y la OCT-A en el diagnóstico del edema macular diabético	33	Implante de dexametasona para el edema macular diabético.....	99
<i>Dra. Carolina Pozzoni</i>		<i>Dr. Andrés Bastien</i>	
Biomarcadores en edema macular diabético y en retinopatía diabética	46	Nuevas moléculas	103
<i>Dra. Camila Challiol</i>		<i>Dr. Federico Furno Sola</i>	
Ultrasonografía en la retinopatía diabética proliferante.....	53	Esquemas terapéuticos en el edema macular diabético	105
<i>Dra. María Fernanda Sánchez</i>		<i>Dr. Joaquín Bafalluy</i>	
		Edema macular diabético refractario o persistente	109
		<i>Dr. Andrés F. Lasave</i>	
		Endoftalmitis luego de inyecciones intravítreas	114
		<i>Dr. Fernando Pellegrino</i>	

Control y seguimiento de la retinopatía diabética en sus diferentes formas clínicas	122	Cirugía 3D en la retinopatía diabética y en el edema macular diabético	138
<i>Dr. Guillermo Iribarren</i>		<i>Dr. Nicolás Emiliozzi</i>	
Indicaciones de la vitrectomía en la retinopatía diabética	129	Cirugía de catarata y edema macular diabético	141
<i>Dr. Eduardo D. Zabalo</i>		<i>Dr. Julio Fernández Mendi</i>	
Técnicas quirúrgicas en el desprendimiento de retina traccional (DRT)	133	Recomendaciones médico legales en la retinopatía diabética y el edema macular diabético	151
<i>Dres. Ezequiel Rosendi, Mariana Ingolotti y Agustina Palacio</i>		<i>Dr. Ramón Galmarini</i>	

Parte I

CONSIDERACIONES GENERALES Y DIAGNÓSTICO

Epidemiología de la retinopatía diabética

Dr. Juan Pablo Francos

La Federación Internacional de la Diabetes (FID) estimó en su informe del año 2019 que hay unos 463 millones de diabéticos en el mundo y solamente el 50% de ellos sabe que padece esta enfermedad¹. Este aumento progresivo en el número total de diabéticos y la falta de diagnóstico temprano llevaron a registrar más de un millón de muertes relacionadas con la diabetes, pasando así del decimoséptimo al noveno lugar en el año 2019². A su vez, aumentó en el ranking de las enfermedades con mayor morbilidad (muerte prematura e incapacidad) llegando al séptimo lugar. Esto pone de manifiesto que la prevalencia de la diabetes está en crecimiento y la FID estima la cifra de 700 millones de diabéticos para el año 2045, considerando que este aumento se debe a que la gente vive más y que cada vez hay más población. Si bien la incidencia es la mejor medida para determinar el riesgo que padece una población, es difícil de medir en diabetes por lo que su aumento es controvertido.

En la Argentina ya hace varios años que se realizan encuestas para determinar la prevalencia de factores de riesgo no transmisibles. Tomando como base los hogares particulares de centros urbanos de más de 5 mil habitantes, se encuestaron 50 mil viviendas en tres etapas: encuesta (autorreporte), mediciones (HTA, talla, peso y cintura) y bioquímica (colesterol y glucemia). En los resultados se observó un aumento del sobre peso y la obesidad (60% de los encuestados), mala alimentación (66%), aumento del sedentarismo,

altos niveles de HTA (34%) y diabetes autorreportada o hiperglucemias en el 12,7% de la población. Un dato alarmante resultó a partir de una publicación de 2018 que registró datos de índice antropométricos de más de 3 millones de niños y adolescentes (0 a 19 años) observando que el 31% de los niños de sectores socialmente más vulnerables padecía sobre peso u obesidad³.

A nivel oftalmológico existen estudios epidemiológicos que indican que el tiempo de la diabetes y el mal control glucémico aumentan las posibilidades de presentar retinopatía diabética (RD). Así el estudio de Wisconsin registró que a los 20 años el 100% y el 80% de los diabéticos tipo 1 y 2 respectivamente presentaban algún grado de RD⁴. Una reducción de la HA1c de 9,5 a 7,2 baja 5 veces la posibilidad de tener RD⁵ y disminuye en un 25% la necesidad de panfotocoagulación⁶.

Según el Global Health Data, dentro de los problemas oculares que generan baja visión o ceguera la diabetes ocupa el quinto lugar y es liderada por la catarata como causa de ceguera y la ametropía no corregida como la causa de baja visión. Lo notorio es que en 10 años hubo una baja de la prevalencia (corregida por edad) de todos los problemas oculares menos de la generada por la RD. En la publicación se pone de manifiesto que hay una variación importante de acuerdo con la región. Por ejemplo, en África aumentó la ceguera y en Europa disminuyó. Esto podría estar relacionado con los importantes programas de *screening* que se hacen en distintos países desarrollados⁷.

El Reino Unido, por ejemplo, según una publicación de 2017 del NHS, de los 3 millones de diabéticos que posee, 2,1 millones se realizaron un screening. De los 52.597 pacientes derivados sólo el 20% necesitó tratamiento⁸. Disminuyeron así la ceguera a menos de mil casos, mejorando los objetivos primarios de la declaración de la OMS. Según reportan, la RD no lidera más la ceguera en UK, sino que ahora lo hacen las enfermedades hereditarias⁸. También se observó esta disminución en un estudio sistemático que comparó 14 estudios epidemiológicos dividiéndolos en dos grupos realizados antes o después del año 2000. En líneas generales concluyó que los últimos estudios tenían una menor incidencia anual de RD en relación con los realizados antes de ese año. También observó diferencias entre los estudios en cuanto a los sexos y a la edad y grupos étnicos. En la mayoría la incidencia es mayor en hombres y en los más jóvenes (20 a 45 años), observándose una mayor progresión en los dos estudios de China y el de Los Ángeles Latino. Es importante señalar que ese review incluyó estudios que en su gran mayoría no analizaba a blancos y a países desarrollados. Salvo uno de los estudios de Estados Unidos, todos son previos al año 2000⁹.

La última campaña de retinopatía diabética en Argentina (2019) observó que el 61% no padecía RD, el 23% RDNP y el 8% RD de aproximadamente 1.800 pacientes diabéticos estudiados. Se detectó edema macular en el 9% de los pacientes. El 50% de ellos había tenido un control oftalmológico el año previo.

Referencias

1. Federación Internacional de Diabetes. *Atlas de la diabetes de la FID*. 9a. ed. Bruselas: FID, 2019.
2. Epidemiology of type 2 diabetes: global burden of disease and forecasted trends. *J Epidemiol Global Health* 2020; 10: 107-111.
3. Argentina. Ministerio de Salud. Sobre peso y obesidad [en línea]. Buenos Aires, 2019. <https://www.argentina.gob.ar/salud/alimentacion-saludable/obesidad>
4. Klein R, Klein BE, Moss SE et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 520-526.
5. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1995; 44: 968-983.
6. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
7. GBD 2019 Blindness and Vision Impairment Collaborators. Causes of blindness and vision impairment in 2020 and trends over 30 years, and prevalence of avoidable blindness in relation to VISION 2020: the Right to Sight: an analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet Glob Health* 2021; 9: e144-e160.
8. Scanlon PH. The English National Screening Programme for diabetic retinopathy 2003-2016. *Acta Diabetol* 2017; 54: 515-525.
9. Sabanayagam C, Banu R, Chee ML et al. Incidence and progression of diabetic retinopathy: a systematic review. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 140-149.

Importancia del control metabólico frente al EMD y la retinopatía diabética

Dr. Félix Miguel Puchulu

El criterio diagnóstico de las patologías que tienen valores numéricos que las definen se basa en dos aspectos: la frecuencia de presentación de determinados valores en la población y los valores que sobrepasan determinado rango se han asociado con la aparición de complicaciones.

Ejemplos de ello se pueden ver en la diabetes mellitus (DM), la hipertensión arterial y las dislipidemias, entre otras patologías. Los valores que se consideran normales son aquellos que presentarán bajo riesgo de evolucionar a las complicaciones.

Los valores actuales de diagnóstico de DM se basan en las cifras que demostraron mayor riesgo de desarrollar complicaciones microangiopáticas.

Específicamente en el caso de diabetes, inicialmente se definía la presencia de patología en personas que excedían los 200 mg/dL a las dos horas de una prueba de tolerancia oral a la glucosa y se extrapoló a un valor de ayunas de 140 mg/dL.

En 1997 se modificaron los criterios diagnósticos al encontrar que un grupo de personas que tenían glucemias en ayunas inferiores a 140 mg/dL también desarrollaron retinopatía, por lo que se modificó a un valor en ayunas igual o superior a 126 mg/dL. En ese consenso se basan en observaciones realizadas en estudios efectuados

en los indios Pima, en una población egipcia y en la Encuesta de Salud Nacional y Examen de Nutrición (NHANES) en población de los Estados Unidos.

Un estudio más reciente —el DETECT-2— evalúa la relación de glucemia en ayunas, la glucemia 2 horas posprandial y la hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) en la aparición de retinopatía moderada y severa. Se incluyeron estos dos grados de la complicación al considerar que la retinopatía leve podría producirse por otras patologías, lo que actuaría como un elemento confuso en el objetivo del estudio, y los cuadros más severos sí estarían relacionados a la hiper-glucemia crónica. Los análisis combinados de este estudio sugieren que el nivel de diagnóstico de diabetes actual para la glucemia plasmática en ayunas (GPA) podría reducirse a 117 mg/dL, y que una hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c) del 6,5% sería un criterio diagnóstico alternativo adecuado. Entre los > 20.000 sujetos que tenían valores de A1C <6,5%, la retinopatía “moderada” era prácticamente inexistente. El análisis de la curva ROC de los mismos datos indicó que el punto de corte óptimo para detectar al menos una retinopatía moderada era una HbA1c del 6,5%.

La aparición y la generalización del uso de la HbA1c como marcador de grado de control metabólico sirven para poder considerar cuál es

el grado de control de las glucemias en los últimos 2-3 meses y se lo relaciona con el menor riesgo de aparición de complicaciones. Es así que se proponen valores idealmente cercanos a la normalidad, pero este valor debe considerarse dentro del contexto general del paciente debido a que ciertos fármacos antidiabéticos pueden determinar la aparición de hipoglucemias, las que no son inofensivas desde el punto de vista cardiológico y cerebrovascular, y en lo que se refiere a los ojos podría determinar empeoramiento de la retinopatía.

Los individuos con niveles elevados de glucosa en sangre crónicamente tienen una retinopatía sustancialmente mayor y más grave que aquellos con niveles de glucosa en sangre más bajos. La relación de la glucosa en sangre con la retinopatía es continua, sin umbral, aunque los individuos con niveles de HbA1c <6,5% generalmente desarrollan poca o ninguna retinopatía.

Se han descrito al menos cuatro hipótesis que explican el daño que ocasiona la hiper glucemia crónica en la célula endotelial. Existe abundante y sólida literatura que apoya estas teorías. Probablemente estos mecanismos están interrelacionados y ocurren de forma simultánea o escalonada en el interior de la célula endotelial:

- Aumento del flujo de polioles y hexosaminas.
- Incremento de los productos finales avanzados de glucosilación.
- Activación de las isoformas de la proteinquinasasa C.
- Incremento del estrés oxidativo.

Se considera que el riesgo de progresión de la retinopatía es un 37% menor por cada reducción de 1% en la HbA1c. El trabajo en equipo es crucial para un buen control de la diabetes. Si mejora repentinamente el control y su HbA1c desciende bruscamente, la retinopatía podría presentar inicialmente un agravamiento que requiera de procedimientos terapéuticos como podría ser la fotocoagulación.

Si la diabetes está controlada (se considera a la HbA1c < 7%) es posible que nunca se desarrolle retinopatía o que se desarrolle muy lentamente.

El valor de HbA1c tiene que considerarse con cierto cuidado también, puesto que dos individuos pueden presentar el mismo valor de laboratorio y sin embargo sus glucemias pueden comportarse de manera absolutamente diferente entre uno y otro, siendo que uno de ellos puede tener valores muy estables dentro del objetivo y el otro puede oscilar entre la hiper y la hipoglucemia, la HbA1c puede no expresar esa variabilidad glucémica y en consecuencia no reflejará el aumento de riesgo de complicaciones que tiene un individuo con diabetes inestable.

Desde hace relativamente poco tiempo se cuenta con sistemas de medición continua de glucosa que se utiliza principalmente en personas con diabetes insulinodependiente. Se utilizan sensores continuos de glucosa que miden su valor en el tejido celular subcutáneo. Este sistema puede evaluar el porcentaje del tiempo que el paciente se encuentra dentro del objetivo propuesto, cuánto tiempo está por encima y por debajo del mismo. La propuesta es que el tiempo en rango (TIR) se encuentre el 70% de sus valores entre 70 y 180 mg/dL de glucemia, < 25% del tiempo por encima de 180 mg/dL de glucemia, y <5% por debajo del 70 mg/dL. Ya hay estudios que vinculan el TIR y la presencia de retinopatía.

Conclusiones

Diagnóstico de diabetes:

Glucemia en ayunas igual o \geq a 126 mg/dL.

Glucemia a las 2 horas de la prueba de tolerancia a la glucosa igual o \geq a 200 mg/dL.

HbA1c \geq 6,5%.

Glucemia al azar igual o \geq 200 mg/dL en un paciente sintomático.

En pacientes sin síntomas debe repetirse el valor en dos oportunidades.

Objetivo de control metabólico: HbA1c lo más cercano a 6,5% sin presentar hipoglucemias.

Habitualmente se propone 7%. El objetivo es individual.

Tiempo en rango (TIR) > 70% (valores glucémicos entre 70 y 180 mg/dL).

Bibliografía

- Battelino T, Danne T, Bergenstal RM *et al.* Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care* 2019; 42: 1593-1603.
- Beck RW, Bergenstal RM, Riddlesworth TD *et al.* Validation of time in range as an outcome measure for diabetes clinical trials. *Diabetes Care* 2019; 42: 400-405.
- Colagiuri S, Lee CMY, Wong TY, DETECT-2 Collaboration Writing Group *et al.* Glycemic thresholds for diabetes-specific retinopathy: implications for diagnostic criteria for diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34: 145-150.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ophthalmology* 1995; 102: 647-661.
- Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treat-
ment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329: 977-986.
- Engelgau MM, Thompson TJ, Herman WH *et al.* Comparison of fasting and 2-h glucose and HbA1c levels for diagnosing diabetes: diagnostic criteria and performance revisited. *Diabetes Care* 1997; 20: 785-791.
- International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1327-1334.
- Klein R, Lein BE, Moss SE *et al.* Glycosylated hemoglobin predicts the incidence and progression of diabetic retinopathy. *JAMA* 1988; 260: 2864-2871.
- Lu J, Ma X, Zhou J *et al.* Association of time in range, as assessed by continuous glucose monitoring, with diabetic retinopathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2018; 41: 2370-2376.
- McCance DR, Hanson RL, Charles MA *et al.* Comparison of tests for glycated haemoglobin and fasting and two hour plasma glucose concentrations as diagnostic methods for diabetes. *BMJ* 1994; 308: 1323-1328.
- Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997; 20: 1183-1197.
- Setter SM, Campbell RK, Cahoon CJ. Biochemical pathways for microvascular complications of diabetes mellitus. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 1858-1866.

Retinopatía diabética y edema macular diabético como marcadores de riesgo cardiovascular

Dra. María Candelaria Domina

Nadie duda hoy en día de que la aparición de complicaciones microvasculares en la diabetes está relacionada con la hiperglucemia crónica. Estudios tales como el *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) y el *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) han demostrado que el control de la glucemia se acompaña de una menor frecuencia de aparición de complicaciones microvasculares. La retinopatía diabética (RD) es, entre las complicaciones microvasculares, la que ha servido para definir incluso las cifras que dan el diagnóstico de diabetes mellitus (DM).

Los hallazgos iniciales tanto del UKPDS como del DCCT vincularon el control glucémico a un menor desarrollo de complicaciones crónicas microvasculares, pero no marcaron de manera contundente la disminución en complicaciones macrovasculares. Esto podría hacernos pensar que son aspectos independientes. Sin embargo, datos de estudios subsecuentes de seguimiento de los pacientes incluidos en el UKPDS y el *Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications* (EDIC) —extensión del DCCT— mostraron que a largo plazo el adecuado control glucémico desde fases iniciales de la DM se relaciona con menor riesgo cardiovascular¹⁻².

En los últimos años las metas buscadas en los pacientes con diabetes fueron cambiando desde un objetivo puramente glucocéntrico a objeti-

vos cardiorrenometabólicos y centrados en la protección cardiovascular. Tanto es así que en 2019 la *European Association for the Study of Diabetes* (EASD) en conjunto con la *European Society of Cardiology* (ESC) publicaron una guía de diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular (CV) donde se propone una clasificación de riesgo que sitúa a los pacientes que presentan enfermedad microvascular como de alto riesgo CV. Se propone estratificar el riesgo del individuo antes de iniciar cualquier terapia o tratamiento³. Luego en 2020, dirigido en el mismo sentido, el *American College of Cardiology* (ACC) publicó un consenso de expertos que también posiciona a la retinopatía diabética como marcador de alto riesgo CV⁴.

La relación entre retinopatía y mortalidad fue demostrada desde la década del 70. Los estudios marcaban que la mortalidad era mayor en presencia de retinopatía y que se relacionaba con la mayor gravedad de la afectación retinal⁵. Este trabajo, sin embargo, no ofrecía información sobre las causas de las muertes observadas. Posteriormente se encontró una relación entre la presencia de RD y mortalidad de causa cardiovascular.

Cuando se estudian los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular y de RD muchos son comunes a ambos procesos, por lo que resulta lógico que coexistan. Juutilainen estudió una

muestra de 824 pacientes con RD pero sin enfermedad cardiovascular al inicio del estudio con un seguimiento de 18 años⁶. Al ajustar por factores comunes a ambos procesos (edad, sexo, hemoglobina glucosilada A1c, tabaco, colesterol total, colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad, duración de la DM y proteinuria) quedó una fuerte asociación entre RD y mortalidad cardiovascular, mostrando además que la RD precedía a la otra patología.

Otros estudios hallaron que esta relación ocurría tanto con la enfermedad cerebrovascular como con la enfermedad coronaria⁷⁻⁹ y Cooper evidenció que las lesiones que se observaban en la RD, tales como estrechamientos arteriovenosos o microaneurismas, coexistían con microinfartos visibles en imágenes de resonancia magnética¹⁰. Estos hallazgos se han corroborado en otros estudios. Aun más, recientes estudios proponen el agregado de parámetros retinales y calibre arteriovenular de la retina a parámetros clínicos de laboratorio como proteína C reactiva (PCR) y filtrado glomerular para la mejor adecuación de los scores de riesgo CV en pacientes con diabetes¹¹.

En la investigación *Japan Diabetes Complications Study* se siguieron durante ocho años a 2.033 japoneses con DM tipo 2 sin enfermedad cardiovascular al inicio del estudio¹². Tras ajustar para los factores de riesgo cardiovascular clásicos, la presencia de retinopatía no proliferativa leve y moderada se asociaba a un mayor riesgo de cardiopatía isquémica (*hazard ratio* [HR] = 1,69; intervalo de confianza [IC] del 95% = 1,17-2,97) e ictus (HR = 2,69; IC del 95% = 1,03-4,86). La presencia de hemorragias retinales o microaneurismas se relacionaba con la cardiopatía isquémica, pero no con el ictus, y los exudados algodonosos se asociaban con la incidencia de ictus, pero no de cardiopatía isquémica. Otros estudios y metaanálisis demostraron la relación entre RD, EMD y los eventos CV tanto en DM1 como en DM2 y cómo la presencia

de RD relacionaba con el aumento de mortalidad CV y de toda causa¹³⁻¹⁶.

El seguimiento de los pacientes del estudio *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes* (ACCORD) mostró que la presencia de RD, su gravedad y su progresión se relacionaban con la incidencia de eventos cardiovasculares¹⁷. Comparando con los pacientes sin retinopatía, la retinopatía leve tenía una HR de 1,49 (IC del 95% = 1,12-1,97), y la grave, de 2,35 (IC del 95% = 1,47-3,76).

Otra publicación en pacientes con DM de la India muestra que la puntuación de riesgo cardiovascular de Framingham predice también la presencia de RD¹⁸.

También se ha demostrado la relación entre RD y el desarrollo de insuficiencia cardíaca¹⁹, complicación CV muy frecuente en la población con diabetes y que, al sumar RD y nefropatía diabética, el riesgo de mortalidad aumenta considerablemente²⁰.

La asociación entre RD y EMD con los eventos CV de cualquier tipo (arteriopatía coronaria, infarto agudo de miocardio, accidente cerebro vascular, insuficiencia cardíaca) y la mortalidad CV es clara. Cuanto más avanzada la lesión retinal mayor riesgo de presentar algún evento CV. Esta asociación de riesgo debe estar presente en la valoración integral del paciente y debe tenerse en cuenta por el médico tratante a la hora de decidir una intervención o tratamiento.

Categorizar correctamente el riesgo CV del paciente nos permite prevenir y/o retrasar eventos CV mayores, tomar precauciones adecuadas frente a intervenciones quirúrgicas evitando complicaciones intra o perioperatorias. Debe contemplarse frente a la elección de tratamientos farmacológicos locales que puedan tener repercusión sistémica como la inyección intravítreo de anti-VEGF.

Si bien se ha descrito en baja frecuencia, los anti-VEGF podrían verse asociados a eventos sistémicos como hemorragias no oculares o even-

tos arteriales aterotrombóticos, por lo que debe valorarse el riesgo CV del paciente de padecerlos antes de iniciar el tratamiento. Especialmente en pacientes que presentan eventos mayores previos y en personas con diabetes que, ya por estar afectados con esta patología, presentan riesgo CV aumentado²¹⁻²².

Referencias

1. Bianchi C, Del Prato S. Metabolic memory and individual treatment aims in type 2 diabetes: outcome-lessons learned from large clinical trials. *Rev Diabet Stud* 2011; 8: 432-440.
2. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY *et al.*; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353: 2643-2653.
3. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V *et al.* ESC Scientific Document Group. 2019 ESC guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J* 2020; 41: 255-323. Errata in: *Eur Heart J* 2020; 41: 4317.
4. Das SR, Everett BM, Birtcher KK *et al.* 2020 Expert consensus decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 diabetes: a report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2020; 76: 1117-1145.
5. Davis MD, Hiller R, Magli YL *et al.* Prognosis for life in patients with diabetes: relation to severity of retinopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1979; 77: 144-170.
6. Juutilainen A, Lehto S, Rönnemaa T *et al.* Retinopathy predicts cardiovascular mortality in type 2 diabetic men and women. *Diabetes Care* 2007; 30: 292-299.
7. Cheung N, Rogers S, Couper DJ *et al.* Is diabetic retinopathy an independent risk factor for ischemic stroke? *Stroke* 2007; 38: 398-401.
8. Guo VY, Cao B, Wu X *et al.* Prospective association between diabetic retinopathy and cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016; 25: 1688-1695.
9. Zhu XR, Zhang YP, Bai L *et al.* Prediction of risk of diabetic retinopathy for all-cause mortality, stroke and heart failure: evidence from epidemiological observational studies. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96: e5894.
10. Cooper LS, Wong TY, Klein R *et al.* Retinal microvascular abnormalities and MRI-defined subclinical cerebral infarction: the Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Stroke* 2006; 37: 82-86.
11. Ho H, Cheung CY, Sabanayagam C *et al.* Retinopathy signs improved prediction and reclassification of cardiovascular disease risk in diabetes: a prospective cohort study. *Sci Rep* 2017; 7: 41492.
12. Kawasaki R, Tanaka S, Tanaka S *et al.*; Japan Diabetes Complications Study Group. Risk of cardiovascular diseases is increased even with mild diabetic retinopathy: the Japan Diabetes Complications Study. *Ophthalmology* 2013; 120: 574-582.
13. Kramer CK, Rodrigues TC, Canani LH *et al.* Diabetic retinopathy predicts all-cause mortality and cardiovascular events in both type 1 and 2 diabetes: meta-analysis of observational studies. *Diabetes Care* 2011; 34: 1238-1244.
14. Garofolo M, Gualdani E, Giannarelli R *et al.* Microvascular complications burden (nephropathy, retinopathy and peripheral polyneuropathy) affects risk of major vascular events and all-cause mortality in type 1 diabetes: a 10-year follow-up study. *Cardiovasc Diabetol* 2019; 18: 159.
15. Gimeno-Orna JA, Faure-Nogueras E, Castro-Alonso FJ, Boned-Juliani B. Ability of reti-

- nopathy to predict cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2009; 103: 1364-1367.
16. Xie J, Ikram MK, Cotch MF *et al*. Association of diabetic macular edema and proliferative diabetic retinopathy with cardiovascular disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Ophthalmol* 2017; 135: 586-593.
17. Gerstein HC, Ambrosius WT, Danis R *et al*, ACCORD Study Group. Diabetic retinopathy, its progression, and incident cardiovascular events in the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2013; 36: 1266-1271.
18. Damkondwar DR, Raman R, Suganeswari G *et al*. Assessing Framingham cardiovascular risk scores in subjects with diabetes and their correlation with diabetic retinopathy. *Indian J Ophthalmol* 2012; 60: 45-48.
19. Cheung N, Wang JJ, Rogers SL *et al*; ARIC (Atherosclerosis Risk In Communities) Study Investigators. Diabetic retinopathy and risk of heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1573-1578.
20. Sabanayagam C, Chee ML, Banu R *et al*. Association of diabetic retinopathy and diabetic kidney disease with all-cause and cardiovascular mortality in a multiethnic Asian population. *JAMA Netw Open* 2019; 2: e191540.
21. Ntjam NN, Thulliez M, Paintaud G *et al*. Cardiovascular adverse events with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor drugs: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Ophthalmol* 2021; 139: 1-11.
22. Chen Y, Han F. Profile of ranibizumab: efficacy and safety for the treatment of wet age-related macular degeneration. *Ther Clin Risk Manag* 2012; 8: 343-351.

La importancia de la hemoglobina glicosilada frente al edema macular diabético

Dr. Daniel Martín

Por medio de diferentes trabajos publicados conocemos desde los años 90 el efecto del tratamiento intensivo en los diabéticos con el seguimiento de las complicaciones a largo plazo en pacientes insulino dependientes.

Uno de ellos presentó un total de 1.441 pacientes con IDDM divididos en dos grupos: uno de control y el otro con tratamiento intensivo durante seis años y medio y se evaluó periódicamente la aparición y progresión de la retinopatía y otras complicaciones. La terapia intensiva consistió en una bomba de insulina externa o en tres o más inyecciones diarias de insulina con controles frecuentes de glucosa en sangre, o terapia convencional con una o dos inyecciones diarias de insulina¹.

Se pudo observar que al disminuir la hemoglobina glicosilada mejoraba el edema macular y la retinopatía diabética. En un 22% de los pacientes este cuadro empeoró en el primer año, pero mejoró a los 18 meses; solo un paciente hizo edema macular versus cuatro del grupo control.

En otro trabajo con 3.687 diabéticos tipo II con control durante 10 años —también con seguimiento intensivo—, el 25% tuvo una reducción marcada del riesgo microvascular².

De manera similar, las terapias presentadas en trabajos con mayor cantidad de pacientes y largo tiempo de seguimiento —como el de Wisconsin Study Group³ y el Visual Impairment Project

(VIP), Victoria, Australia⁴—, mostraron resultados semejantes. Se estudiaron 11.000 diabéticos durante 25 años y se confirmó que al mantener bajos los niveles de hemoglobina glicosilada y de la hipertensión arterial se llegó a un 29% menos de edema macular.

La prevalencia en Estados Unidos es de alrededor de un edema macular cada 25 pacientes diabéticos⁵.

Ahora bien, si se ha demostrado que los niveles de hemoglobina glicosilada mejoran el edema si se mantienen bajos, ¿qué sucede con pacientes que presentan edemas marcados y altos valores de la heteroproteína? ¿Hacen efecto los antiangiogénicos en estos casos? La respuesta la dio un análisis pos-hoc del estudio RISE and RIDE, que demostró que la eficacia de estas drogas era independiente de factores metabólicos, medición o hemoglobina glicosilada⁶. Como el RISE and RIDE excluyó pacientes con hemoglobinas glicosiladas de más de 12, se realizó un trabajo del “efecto de la hemoglobina glicosilada” en respuesta a la terapia del ranibizumab en el edema macular diabético en el mundo real⁷. Esto incluyó a todos los pacientes independientemente de sus valores, lo que demostró el beneficio de esta terapia.

Al buscar una asociación entre la falta de respuesta a los tratamientos y algún marcador sistémico se encontró que había una alteración en

la relación de nitrógeno y urea en sangre (BUN, siglas en inglés de *blood urea nitrogen*)⁸.

Conclusiones

Por lo tanto, se concluye que: el edema macular diabético está altamente relacionado con la hemoglobina glicosilada; no se puede dejar de lado la importancia del control de la hipertensión arterial, y la respuesta a los antiangiogénicos es independiente del nivel de la hemoglobina glicosilada.

Hay que prestar atención a los edemas refractarios a los niveles del BUN.

Referencias

1. Diabetes Control and Complications Trial Research Group; Nathan DM, Genuth S, Lachin J. 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: 977-986.
2. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
3. Klein R, Knudtson MD, Lee KE *et al*. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XXIII: the twenty-five-year incidence of macular edema in persons with type 1 diabetes. *Ophthalmology* 2009; 116: 497-503.
4. McKay R, McCarty CA, Taylor HR. Diabetic retinopathy in Victoria, Australia: the Visual Impairment Project. *Br J Ophthalmol* 2000; 84: 865-870.
5. Varma R, Bressler NM, Doan QV. Prevalence of and risk factors for diabetic macular edema in the United States. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132: 1334-1340.
6. Singh RP, Habbu K, Ehlers JP *et al*. The impact of systemic factors on clinical response to ranibizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2016; 123: 1581-1587.
7. Shalchi Z, Okada M, Bruynseels A *et al*. Effect of glycosylated hemoglobin on response to ranibizumab therapy in diabetic macular edema: real-world outcomes in 312 patients. *Can J Ophthalmol* 2018; 53: 415-419.
8. Hwang H, Lee H, Kim JY *et al*. Systemic factors and early treatment response to intravitreal injection for diabetic macular edema: the role of renal function. *Retina* 2021; 41: 1275-1282.

Clasificación de edema macular diabético

Dr. Gastón Gómez Caride

Hicimos una exhaustiva revisión bibliográfica sobre el tema. A lo largo de la historia fueron apareciendo distintas clasificaciones de la retinopatía diabética: algunas valoraron la anatomía por medio de estudios como la retinofluoresceína (RFG) o la tomografía de coherencia óptica (OCT); otras, las funcionalidades retinales, es decir la agudeza visual, y otras combinaron ambas.

La primera clasificación en aparecer fue la de Arlie, Morton Goldberg y Stuart Fine en el año 1968 en Virginia, Estados Unidos. Organizaron la

primera reunión para discutir el manejo de la retinopatía diabética. La clasificación allí surgida y sus variaciones posteriores se tomó como referencia universal (fig. 1).

Luego le siguió el *Diabetic Retinopathy Study* (D.R.S) y más tarde el *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (E.T.D.R.S)¹, probablemente el análisis más difundido en estos días y usado en la mayoría de los trabajos multicéntricos, pero de difícil manejo por su complejidad. Debido a esto se le hicieron algunas modificaciones para que resultara más práctico en el uso en el consultorio en la vida real.

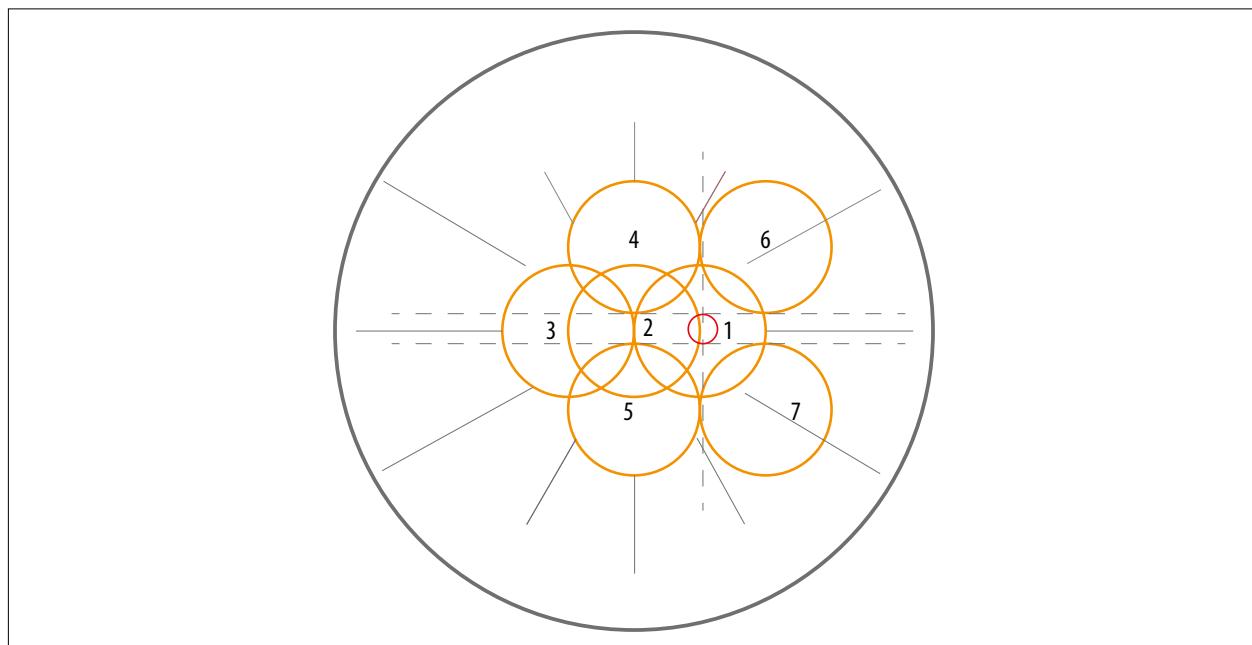


Figura 1. Esquema de la primera clasificación de la retinopatía diabética.

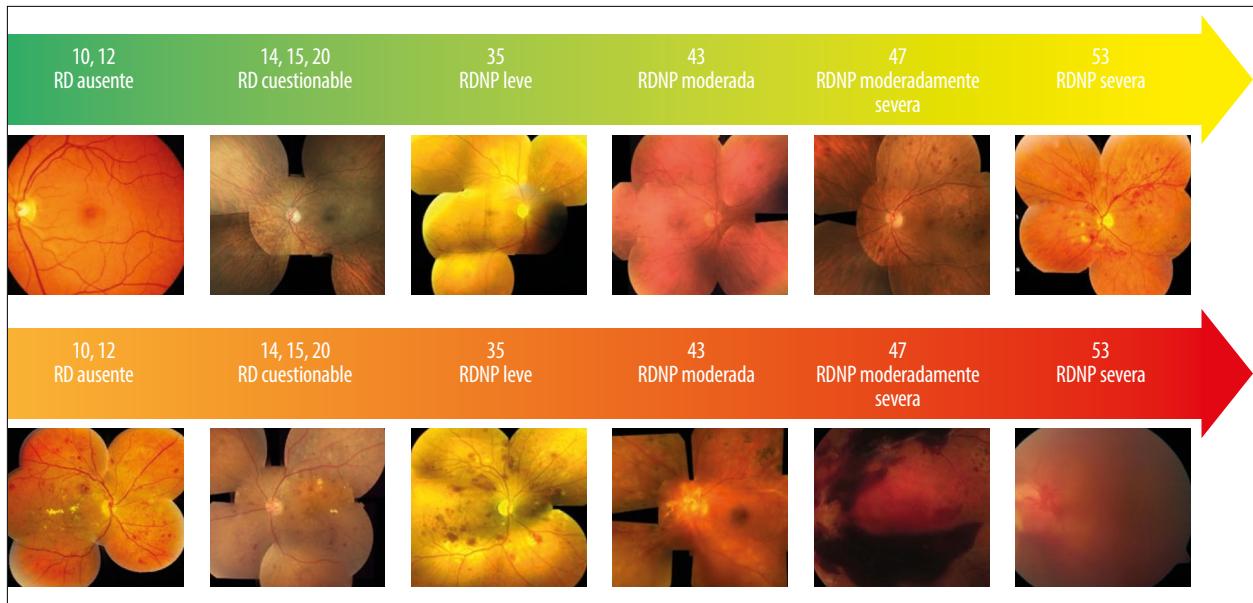


Figura 2. ETDRS: escala de gravedad de la retinopatía diabética.

Esa clasificación evalúa los microaneurismas, las hemorragias, los *drusens*, los exudados duros y blandos, las anormalidades microvasculares intrarretinales (IRMA), las anormalidades venosas como su adelgazamiento, el arrosariamiento, la duplicación, la opacificación, los *loops*, etc. Continúa con la evaluación arteriolar al igual que la venosa con sus mismos ítems. Busca neovasos, desprendimientos de retina en cualquier parte como proliferaciones vasculares y hemorragias vítreas. Incluye en la descripción cicatrices de láser por panfotocoagulación².

- Clasifica la retinopatía diabética en 13 niveles que van del 10 al 85.
- Analiza desde *sin retinopatía* (nivel 10) a *retinopatía diabética proliferativa avanzada* (nivel 95).
- Basada en fotos color, estereoscopías y color con 13 categorías y 7 campos.

Esta clasificación también evalúa el edema macular diabético en tamaño, espesor y localización, presencia de exudados duros, espacios cistoideos, etc. Incorpora el término *edema macular clínicamente significativo* por primera vez³. Se descubre que el láser de argón en la mácula es

efectivo reduciendo la pérdida de agudeza visual⁴ hasta que con la llegada de los antiangiogénicos esto produjo un cambio de paradigmas y su forma de tratamiento.

Otras guías clasifican al edema macular en focal y difuso con sus subtipos también⁵.

En un intento para simplificar esta clasificación se creó una escala internacional de severidad clínica de la retinopatía diabética (D.R.S.S. por sus siglas en inglés), que tiene 5 estadios de gravedad. Esta clasificación es sencilla, fácil de recordar y no requiere de OCT ni retina RFG (fig. 2). Los estadios de gravedad son:

1. Sin retinopatía diabética.
2. Retinopatía diabética no proliferativa.
3. Retinopatía diabética no proliferativa moderada.
4. Retinopatía diabética no proliferativa severa.
5. Retinopatía diabética proliferativa.

La *European School for Advanced Studies in Ophthalmology* (ESASO), entidad europea de referencia con sede en Lugano, Suiza, recomienda la utilización de parámetros cualitativos —a diferencia del E.T.D.R.S que usa parámetros cuantitativos— tanto de la retina interna como de la externa. Esta clasificación utiliza la tomografía

Tabla 1. Sistema de clasificación por OCT de la ESASO.

Espesor macular (T)	
0	Menos del 10% de aumento por encima de los valores superiores.
1	Más del 10% pero menos del 30%.
2	Más del 30% de aumento.
Quistes (C)	
0	Ausente
1	Leve
2	Moderado
3	Severo
Estatus de la zona elíptope y membrana limitante interna (E)	
0	Intacto
1	Interrumpido
2	Ausente
DRIL (D)	
0	Ausente
1	Presente
Focos hiperreflectivos (H)	
0	Menos de 30 en número
1	Más de 30 en número
Fluido subretinal (F)	
0	Ausente
1	Presente
Relaciones vitreoretinales (V)	
0	Ausencia de síndrome tracional vitreomacular visible
1	Desprendimiento incompleto del humor vítreo posterior
2	Desprendimiento completo del humor vítreo posterior
3	Tracción vitreomacular visible
4	Membrana epirretinal

de coherencia óptica para la toma de decisiones (tabla 1)⁶.

Referencias

- Goldberg MF, Jampol LM. Knowledge of diabetic retinopathy before and 18 years after the Airlie House Symposium on Treatment of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology* 1987; 94: 741-746.
- Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs: an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology* 1991; 98 (suppl.): 786-806.
- Wilkinson CP, Ferris FL 3rd, Klein RE *et al*; Global Diabetic Retinopathy Project Group. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology* 2003; 110: 1677-1682.
- Bressler NM, Odia I, Maguire M *et al*. Association between change in visual acuity and change in central subfield thickness during treatment of diabetic macular edema in participants randomized to aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab: a post hoc analysis of the Protocol T randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2019; 137: 977-985.
- Deák GG, Schmidt-Erfurth UM, Jampol LM. Correlation of central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol* 2018; 136: 1215-1216.
- Panozzo G, Parolini B, Gusson E *et al*. Diabetic macular edema: an OCT-based classification. *Semin Ophthalmol* 2004; 19: 13-20.

Clasificación histórica y actual de la retinopatía diabética: cómo llegamos hasta acá, de dónde venimos y adónde vamos

Dr. Juan Manuel Cortalezzi

La retinopatía diabética afecta en nuestro país alrededor de un 8% de la población y cerca del 50% de los afectados desconoce esta situación. En el resto del mundo la afección de diabetes está en crecimiento constante.

De este porcentaje alrededor de un 25% presentará algún grado de edema macular diabético dentro de los próximos 20 años, ya sea los de tipo 1 como los del grupo 2.

Hace años que existe clasificación de retinopatía diabética vigente en la actualidad. Se divide en dos grandes grupos: la retinopatía proliferativa y la no proliferativa; esta última es la más prevalente. ¿Pero cómo y de dónde surge en la historia reciente esta clasificación?

Según los historiadores, en los años 50 no se tenía una clara diferenciación de las formas de diabetes, cuál era la lesión inicial, qué rol jugaban las zonas isquémicas, las proliferaciones, etc. ni de cómo encarar estos cuadros en forma ordenada por parte de las diferentes ramas médicas más allá de la oftalmología.

En 1968 surgió un grupo de científicos preocupados por esta anomalía quienes se reunieron y decidieron realizar algún tipo de clasificación. Esto aconteció en O'Hare, Illinois, Estados Unidos, donde los doctores M. D. Davis, S. L. Fine, M. F. Goldberg, J. W. McMeel, E. W. D. Norton, E. Okun

y P. Wetzig generaron una clasificación inicial basada en cuatro puntos:

- retinopatía de *back-ground*.
- presencia de neovasos.
- hemorragias vítreas.
- cuadro proliferativo que se extiende al vítreo.

Ese mismo año en Airly House, Estados Unidos, otro grupo con mayor número de profesionales, entre los cuales se encontraban los cuatro mencionados anteriormente, se reunieron para plantear tres nuevas premisas a partir de la clasificación embrionaria:

- Promover el diálogo entre los investigadores y los médicos tratantes de la diabetes.
- Evaluar la ablación de la glándula pituitaria y PFC como tratamiento.
- Generar una clasificación útil para comparar tratamiento y evolución de la anomalía.

Basados en la primera clasificación se le sumaron para el análisis de los casos —entre otros ítems— los campos típicos con fotografías, cosa que aclaró de forma visible y directa la nomenclatura. Pero luego de un tiempo ésta se volvió a ampliar y redistribuir nuevamente con la suma de nomenclaturas de lesiones.

Este grupo estaba formado por S. L. Fine, M. D. Davis, N. Oakley, E. Kohner, M. Balodimos, H. Spalter, J. Linfoot, T. Duane, A. Wessing, R.

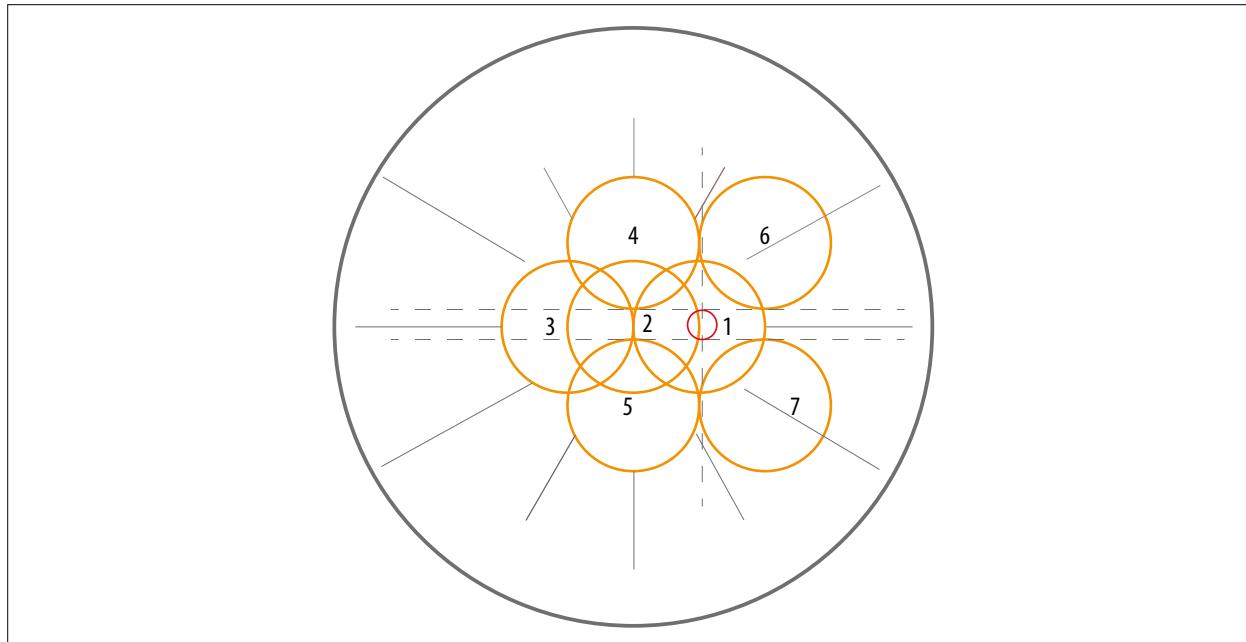


Figura 1. Siete campos estándar de la clasificación de RD de Airlie House, modificada. En este ojo derecho, el campo 1 está centrado en el nervio óptico. El campo 2 está centrado en la mácula y el campo 3 es temporal a la mácula.

Kjellberg, W. Sweet, N. Zervas, E. Finkelstein, E. Hallsworth, L. Jagerman, E. W. D. Norton, H. Lester, B. Ray, J. Hardy, A. Panisset, E. Okun, B. Straatsma, G. Cleasby, O. Pearson, J. W. Mc-Meel, F. Myers, M. Goldberg, H.-W. Larsen, R. Blach, T. R. Fraser, W. van Heuven, R. Feinberg, K. Gabbay, G. McDonald, J. Dobree, R. Schimek, R. Packman, R. Bradley, P. Jahnke, F. Caird, P. Thornfeldt, C. Mortimer, G. Harris, K. Lundbaek, H. Keen, P. Wetzig, W. Beetham, W. Peretz, J. Glaser, M. Rubin, J. Ferree, Sv. Simonsen, N. Roth, H. C. Zweng, L. Aiello, E. Greenberg y G. Joplin.

En 1971 el *Diabetic Retinopathy Study Research Group* (DRS) creó una nueva clasificación y nacieron las fotografías típicas que todos conocemos de los 7 campos adyacentes de 30 grados, ideales para el análisis de los cuadros retinales diabéticos (fig. 1).

En el año 1991, a partir de esta última clasificación del DRS y un reanálisis de la misma, nació la denominada clasificación del ETDRS con sus diferentes niveles de muy detallada complejidad, que es útil en el análisis científico y estadístico. Con el

tiempo transcurrido ahora se puede observar que no resulta práctica en el día a día para el médico de consultorio. Está distribuida en 13 niveles de afección con diferentes puntajes cada uno, donde se incorporan, entre otros, la cantidad de lesiones, los criterios de las anomalías intrarretinales microvasculares (IRMA, por la sigla en inglés de *intraretinal microvascular abnormalities*), los exudados, las hemorragias, los cuadros con desprendimiento de retina traccional, el edema macular, etc.

Para subsanar esto y que el común de los especialistas hable un mismo idioma simplificado, nació una nueva escala que se denominó *International Clinical Disease Severity Scale* (ICDSS). Ésta se desprende de la unión y análisis del trabajo del *Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy* (WESDR) y el ETDRS.

Básicamente divide en dos formas principales al cuadro diabético retinal, tal como se hizo mención en el segundo párrafo de este texto: *proliferativa* y *no proliferativa*, y a su vez las subdivide en 5 escalas donde uno de los hitos en esta clasificación es la regla 4/2/1, que establece la cantidad de

Cuadro 1.

Escala ICDSS	Lesiones presentes	Criterios de exclusión	Graduación según ETDRS (simplificada)	Evolución natural de la enfermedad	
<i>Sin retinopatía</i>	Sin lesiones		Nivel 10 del ETDRS	Avance a cuadro proliferativo en 1 año	Avance en 5 años a cuadro de alto riesgo
<i>NP leve</i>	Al menos un microaneurisma por cuadrante	No comprende los criterios de B, C, D, E, F	A Nivel 20 del ETDRS	5%	15%
<i>NP moderada</i>	Hemorragia o microaneurisma mayor a foto estándar 2A, exudados blandos, arrosariamiento venoso o IRMAS presentes	No comprende los criterios de C, D, E, F	B Niveles 35, 43, 47 del ETDRS	12%-27%	33%
<i>NP severa</i>	Cualquiera de estas características: más de 20 microaneurismas o hemorragias (mayor cantidad a la foto estándar 2A) en los cuatro cuadrantes, o arrosariamiento venoso en +2 cuadrantes o IRMA en +1. Sin signos de proliferación. Regla de 4/2/1	No comprende los criterios de D, E, F	C Nivel 53 del ETDRS	52%	60%
	2 de 3 criterios de C	No comprende los criterios de E, F	D Nivel 53 E Muy severa	75%	75%
<i>Proliferativa</i>	Nuevos vasos presentes	No comprende los criterios de F	E Niveles 61, 65		75%
	Neovascularización discal mayor a 1/3 o 1/4 , o menor a 1/3 o 1/4 de disco y hemorragia vítreo o prerretinal, o NVE con hemorragia vítreo o retinal.		F Niveles 71, 75, 81, 85 De alto riesgo		

lesiones presentes por cuadrante para dividir la forma no proliferativa en leve, moderada y severa (Si este cuadro presenta más 2 de los 3 ítems a continuación nombrados: 20 microaneurismas por cuadrante, 2 *venous beading* y/o un IRMA por cuadrante).

Otro punto importante a destacar es que no se necesita ningún estudio de complejidad para realizar la división según el grado de severidad y es sencilla de recordar.

Existe una correlación entre los diferentes niveles de las distintas clasificaciones (cuadro 1).

Se ha tratado de suplantar esta última clasificación por otros varios métodos de análisis, pero dada su gran aceptación, su simplicidad y su utilidad no fue posible todavía reemplazarla.

Muchos piensan que con las nuevas formas de análisis más extendidas hoy en día, como son la angiografía, la OCT y el análisis multi-imaginológico, se podría establecer una nueva clasificación al involucrarlos, pero aún no fue postulada.

Bibliografía

Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs: an

extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. *Ophthalmology* 1991; 98(5 sup.): 786-806.

Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks JK. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XIV: ten-year incidence and progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994; 112: 1217-1228.

Solomon SD, Goldberg MF. ETDRS grading of diabetic retinopathy: still the gold standard? *Ophthalmic Res* 2019; 62: 190-195.

Wu L, Fernández-Loaiza P, Sauma J *et al.* Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *World J Diabetes* 2013; 4: 290-294.

Importancia de la retinofluoresceinografía convencional en retinopatía diabética

Dra. Gabriela Gay

La angiografía fluoresceínica (AF) o retinofluoresceinografía (RFG) es la prueba por excelencia para el estudio de la barrera hematorretinal y de la vascularización retinal y coroidea, siendo una técnica diagnóstica valiosa en la patología vascular de la retina. En condiciones normales, la fluoresceína sódica no es capaz de atravesar la pared de los capilares de la retina, ya que las uniones endoteliales no permiten su paso¹. Sin embargo, en la microangiopatía diabética los capilares se encuentran afectados, haciéndose permeables al paso del colorante, al igual que ocurre con los neovasos, que carecen de uniones endoteliales².

Procedimiento

La angiografía fluoresceínica consiste en la administración de un colorante —la fluoresceína sódica— por vía intravenosa y la captura de imágenes del fondo de ojo con la finalidad de visualizar el paso de la fluoresceína a través de la circulación de la retina y de la coroides.

Las lesiones angiográficas que se pueden observar son las siguientes¹:

Lesiones hipofluorescentes

Por bloqueo

- Hemorragias retinales y prerretinales/vítreas.
- Exudados duros y blandos.

Por falta de lleno

- Cierre capilar.
- Obstrucciones.

Lesiones hiperfluorescentes

Fuga: por la alteración de las barreras hematorretinales

- Microaneurismas (tiempos tardíos)
- Neovasos (tiempos tardíos)

Efecto ventana: se debe a la alteración del epitelio pigmentario de la retina, que va a permitir una mayor visualización de la circulación coroidea.

- Cicatrices de fotocoagulación

El doctor Staurenghi publicó un trabajo donde compara la detección de los microaneurismas (MA) con diferentes aparatos de OCT-A (OCT angiografía) versus angiofluoresceinografía (AF)³. Se tomaron imágenes de los pacientes con AF y cinco tipos de OCT-A el mismo día. La AF identificó un número significativamente mayor de microaneurismas en comparación con los dispositivos de OCT-A. Entre los dispositivos tomográficos, el Spectralis OCT-A identificó un número significativamente mayor de microaneurismas pero tuvo la especificidad más baja. Además, se observó un alto grado de variabilidad entre los dispositivos OCT-A. Este hallazgo es muy importante dado que los microaneuris-

mas son uno de los primeros signos de retinopatía diabética³.

Recomendaciones

Se sugiere que cada centro donde se realice la angiografía cuente con un plan de cuidado de emergencia y un protocolo claro para minimizar los riesgos y manejar las posibles complicaciones.

El contraste de fluoresceína atraviesa la placenta en la circulación fetal pero no se han documentado los efectos perjudiciales en el feto⁴.

Se recomienda indicar la angiografía fluoresceínica en un paciente con diabetes en las siguientes situaciones⁵:

Considerar que la mayoría de las áreas de no perfusión se encuentran en la periferia media⁶⁻⁷ por lo que no es obligatorio contar con angiografía de campo amplio para evaluar la isquemia periférica, pero sí es recomendable realizar imágenes en las diferentes posiciones de la mirada.

La AF es una importante herramienta de diagnóstico para la evaluación de la retina central y periférica. Se recomienda que se solicite/realice antes de comenzar un tratamiento para delinear y estadificar la retinopatía diabética. Puede repetirse según sea necesario en caso de falta de respuesta a una terapia y/o seguimiento de pacientes a largo plazo.

El OCT-A se puede utilizar de forma complementaria para ofrecer información adicional sobre la pérdida capilar y evaluación del plexo capilar superficial y profundo principalmente, por su naturaleza no invasiva.

Puntos a considerar

- Aclarar siempre al operador o en el pedido del estudio qué es lo que se está buscando.

- Importancia de imágenes periféricas y multimodalidad.
- No se ha demostrado la utilidad del test de alergia previo a la AF.
- Consentimiento informado.

Referencias

1. Gómez Resa M, Corcóstegui B. Angiografía fluoresceínica en la retinopatía diabética. *Annals d'Oftalmología (Barcelona)* 2014; 22: 97-105.
2. Prieto Gómez B, Aguirre Castañeda A, Saldaña Lorenzo JA *et al.* Síndrome metabólico y sus complicaciones: el pie diabético. *Rev Fac Med (México)* 2017; 60: 7-18.
3. Parrulli S, Corvi F, Staurenghi G *et al.* Microaneurysms visualisation using five different optical coherence tomography angiography devices compared to fluorescein angiography. *Br J Ophthalmol* 2021; 105: 526-530.
4. Sunness JS. The pregnant woman's eye. *Surv Ophthalmol* 1988; 32: 219-238.
5. Flaxel CJ, Adelman RA, Bailey ST *et al.* Diabetic retinopathy preferred practice pattern®. *Ophthalmology* 2020; 127: P66-P145.
6. Niki T, Muraoka K, Shimizu K. Distribution of capillary nonperfusion in early-stage diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1984; 91: 1431-1439.
7. Shimizu K, Kobayashi Y, Muraoka K. Midperipheral fundus involvement in diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1981; 88: 601-612.

Indicaciones de retinofluoresceinografía de campo amplio en retinopatía diabética

Dres. Matko Vidosevich y María Florencia Delsoglio

La retinopatía diabética (DR) es una vasculopatía progresiva que afecta aproximadamente a un tercio de las personas con diabetes mellitus y en su forma proliferativa constituye la causa número uno de ceguera en todo el mundo.

Las estrategias de tratamiento actuales apuntan a identificar en las primeras etapas a enfermedades que amenazan la visión debido al reconocimiento en forma temprana de la enfermedad diabética, permiten realizar estrategias de seguimiento y administrar el tratamiento de manera oportuna, previniendo así la pérdida permanente de la visión.

Los avances tecnológicos en la formación de imágenes de la retina han evolucionado en el último tiempo. El *gold standard* para la detección de RPDP se basa en fotos estereoscópicas de fondo de ojo de siete campos que fueron reemplazadas (en cierta medida) por la fotografía de fondo de ojo en color de campo amplio y por la angiografía con fluoresceína ultraancha en la práctica clínica moderna.

La angiografía se utiliza como una guía para el tratamiento del edema macular diabético y para identificar áreas de no perfusión o puntos de filtración posibles de tratar.

Es de fundamental importancia para:

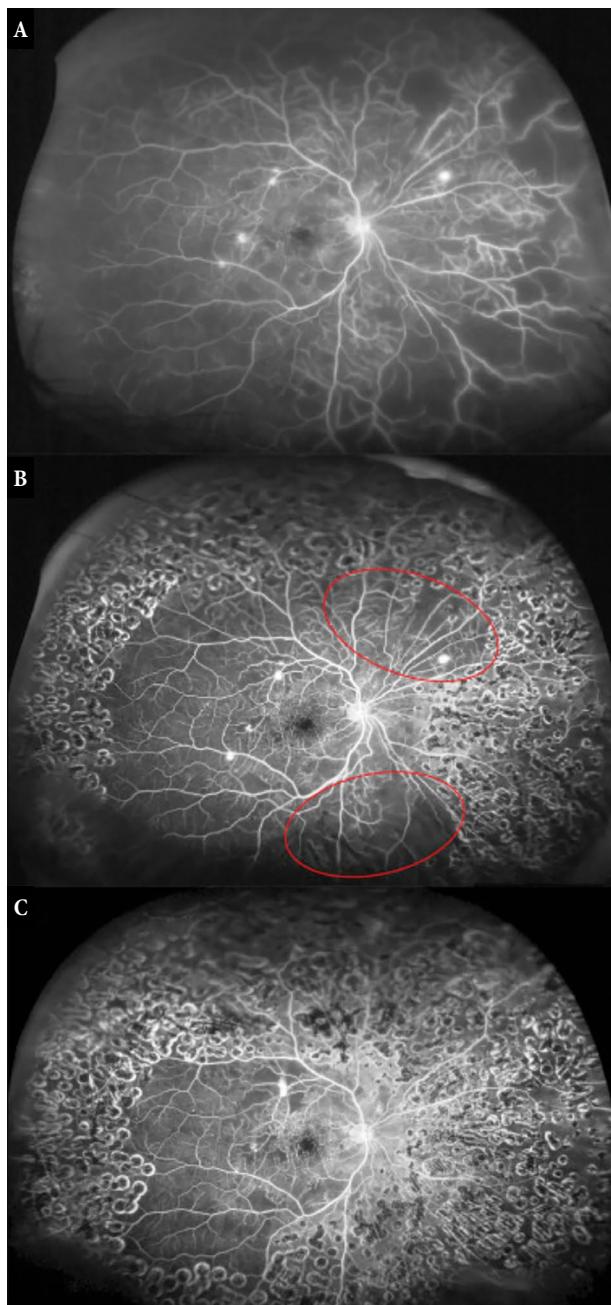
- Clasificar el edema macular diabético (EMD) como focal o difuso.
- Hallar y cuantificar áreas de cierre capilar periférico que pudiesen impactar en la respuesta farmacológica para el EMD.
- Hallar signos de isquemia macular.

La reciente aparición de la modalidad diagnóstica de campo amplio podría modificar tanto la comprensión, la clasificación y la forma de tratamiento de la retinopatía diabética.

Se sabe que uno de los eventos que conducen a EMD es la sobreexpresión de VEGF, que lleva a la alteración en la permeabilidad vascular. Dado que múltiples grupos independientes han encontrado cierta relación entre la presencia de lesiones periféricas y severidad de retinopatía diabética, se considera la evaluación de la retina periférica como así también el estado de la perfusión periférica, áreas clave de estudio, evaluables gracias a la angiografía de campo amplio.

Históricamente las cámaras de fotografía retinal clásicas proporcionaban entre 30° y 45° de campo de observación. Por encima de estos ángulos se considera campo amplio. Las cámaras modernas permiten fotografiar hasta casi 200° en un sólo disparo.

Las ventajas de estos sistemas derivan en la posibilidad de observación de la retina global-



Imágenes representativas de angiografía con fluoresceína (FA) de campo amplio con fotoocoagulación dirigida (TRP) aplicada a la retina periférica no perfundida. A) Imagen basal de FA de campo amplio que demuestra ausencia extensa de perfusión. B) Imagen de FA de campo amplio del mes 6 que muestra TRP y zonas sin perfusión residual, que luego se trataron con TRP adicional (círculos rojos). C) Imagen FA de campo amplio del mes 27 que muestra TRP intenso aplicado periféricamente sin afectar la mácula¹.

mente y no por partes; además permiten visualizar lesiones periféricas a través de una pupila pequeña y de medios opacos. Su curva de aprendizaje tanto para la toma de imágenes como para su interpretación es en general pequeña.

El *DAVE trial* es un estudio fase 1/2 prospectivo, randomizado, doble ciego, en el cual se evaluaron 40 ojos en 29 pacientes cuyo objetivo era demostrar la mejoría visual y anatómica en pacientes con edema macular diabético comparando fotocoagulación dirigida (TRP) guiada con angiografía de campo amplio, en asociación a inyecciones intravítreas con ranibizumab versus aplicación intravítrea de ranibizumab sin TRP.

Aunque la TRP no pareció disminuir la carga del tratamiento ni mejorar los resultados de la visión, es probable que la TRP haya disminuido el desarrollo y la morbilidad de las complicaciones neovasculares. Cinco ojos (25%) en el grupo de monoterapia demostraron nueva neovascularización asociada a retinopatía diabética proliferativa (PDR) y dos de estos ojos mostraron glaucoma neovascular que requirió intervención quirúrgica. En comparación, ninguno de los ojos del grupo de terapia combinada demostró el crecimiento de nueva neovascularización asociada a PDR. Dicho trial sostiene en tratar el EMD en ojos con falta de perfusión retinal periférica extensa con inyecciones de anti-VEGF y considerar TRP guiada con angiografía de campo amplio en ojos con neovascularización o en pacientes con cumplimiento deficiente demostrado.

Por todo lo anterior, el uso de angiografía de campo amplio es una tecnología que podrá tener un gran impacto como herramienta de diagnóstico y terapéutica ya que permite observar áreas de retina periférica no perfundidas y realizar posterior tratamiento dirigido.

Referencia

1. Brown DM, Ou WC, Wong TP *et al.* Targeted retinal photocoagulation for diabetic macular edema with peripheral retinal nonperfusion: three-year randomized DAVE Trial. *Ophthalmology* 2018; 125: 683-690.

Bibliografía

Fan W, Wang K, Falavarjani KG *et al.* Distribution of nonperfusion area on ultra-widefield fluorescein angiography in eyes with diabetic macular edema: DAVE study. *Am J Ophthalmol* 2017; 180: 110-116.

Fan W, Uji A, Wang K *et al.* Severity of diabetic macular edema correlates with retinal vascular bed area on ultra-wide field fluorescein angiography: DAVE study. *Retina* 2020; 40: 1029-1037.

Fan W, Uji A, Wykoff CC *et al.* Baseline retinal vascular bed area on ultra-wide field fluorescein angiography correlates with the anatomical outcome of diabetic macular oedema to ranibizumab therapy: two-year analysis of the DAVE study. *Eye (Lond)* 2022 Mar 24.

Rojas Juárez S, Sánchez Ramos JA. *Manual de retina médica y quirúrgica*. Hospitalet de Llobregat, Barcelona: Wolters Kluwer, 2018.

Importancia de la OCT y la OCT-A en el diagnóstico del edema macular diabético

Dra. Carolina Pozzoni

Introducción

La retinopatía diabética es una de las principales complicaciones de la diabetes mellitus y constituye una de las causas más importantes de ceguera a nivel mundial. Algunas de sus complicaciones, tales como el edema macular o la isquemia macular son las principales causantes de discapacidad visual¹.

Si bien la angiografía de fluoresceína es una herramienta diagnóstica esencial en el diagnóstico de la retinopatía diabética, su rol en cuanto al edema macular diabético no está del todo consensuado.

La introducción de la tomografía de coherencia óptica (OCT) en el año 1991 y su constante evolución técnica ha revolucionado el campo de las imágenes retinales².

Angio OCT

Actualmente la OCT no provee información directa en relación a los cambios dinámicos y funcionales de la vasculatura retino coroidea, incluyendo la velocidad de flujo sanguíneo, la distinción entre arterias aferentes y venas eferentes o la identificación de los cambios de permeabilidad vascular. Por eso mismo la retinofluoresceína y la indocianina verde siguen ocupando el papel de *gold standard* para visualizar los vasos sanguíneos y los cambios dinámicos vasculares.

Sin embargo, esas técnicas de imágenes tienen algunas desventajas: consumen tiempo, requieren del uso de contraste endovenoso que se asocia a la posibilidad de generar reacciones adversas que pueden incluso provocar la muerte, no proveen imágenes en profundidad y son difíciles de cuantificar.

Con el advenimiento de la tecnología angio OCT muchas de estas desventajas se han podido subsanar debido a que sin necesidad de contraste esta técnica permite visualizar las características vasculares, morfológicas y de distribución en las diferentes capas de la retina.

La angio OCT permite ver y diferenciar los diferentes plexos vasculares a distintas profundidades, permitiendo separar cada uno de ellos y analizarlos individualmente.

El método que se utiliza es la interferometría de baja coherencia. El fundamento es usar el movimiento de partículas dentro de los vasos sanguíneos tomando múltiples imágenes secuenciales de escaneos de OCT en la misma ubicación. De este modo, las estructuras inmóviles de la retina serán similares en todas las tomas (imagen correlacionada) mientras que los glóbulos rojos en movimiento dentro de los vasos sanguíneos darán señales diferentes en los sucesivos escaneos (señales decorrelacionadas); estas últimas darán lugar a la traducción en vasos sanguíneos en el angiograma.

Cada una de las diferentes máquinas de OCT presenta distintos algoritmos para analizar las imágenes y de esa manera calcular y mostrar el angiograma en el OCT, lo que se traduce en que la compatibilidad inter equipos no es posible. Cada máquina es comparable con ella misma, pero no así con los otros equipos de angio OCT disponibles actualmente en el mercado.

Es importante analizar las características de los diferentes equipos de angio OCT (tabla 1).

La evaluación morfológica y cualitativa de los cambios vasculares puede ayudarnos a comprender mejor los procesos fisiopatológicos, determinar la actividad y a su vez permitir un tratamiento y seguimiento adecuados.

Con la angio OCT es posible visualizar, cuantificar y distinguir cambios vasculares y estructurales en cada una de las capas internas y en la coroides².

Sus aplicaciones clínicas consisten en:

Tabla 1. Características técnicas de cinco sistemas diferentes de angio OCT.

SISTEMA	AngioVue®	AngioPlex®	Spectralis®OCTA	AngioScan®	SS OCT Angio®
Marca	OptoVue, Fremont Inc. CA, USA	Carl Zeiss Meditec Inc, Dublin, California, Estados Unidos	Heidelberg Engineering, Heidelberg, Alemania	Nidek Co,LTD, Aichi, Japón	Topcon Corp, Tokio, Japón
Algoritmo	SSADA	OMAG (OCT microangiography complex algorithm)	FS-ADA (Full spectrum amplitude decorrelation algorithm)	Complex difference	OCTARA (OCT radio análisis)
Equipo de OCT	RTVue XR AVANTI widfield, SD OCT	Cirrus 5000 HD-OCT SD OCT	Spectralis OCT2, SD-OCT	RS-3000 Advance, SD OCT	DRI Triton, SS-OCT
Fuente óptica (nm)	840	840	870	880	1050
Velocidad del scan (A-scan/s)	70000	68000	85000	53000	100000
Resolución axial (μm)	5	5	7	7	8
Resolución transversal (μm)	15	15	14	20	20
Área de escaneo (HxV mm²)	3x3,4,5x4,5, 6x6, 8x8	3x3, 6x6	30°x30°, 20°x20°, 15°x15°	3x3, 6x6, 9x9	3x3, 6x6, (Triton y Atlantis) 12x9 (Atlantic)
Tecnología eye-tracking	DualTrac®	FastTrac®	SmartTrack®	Eye Tracer®	TruTrack®
Versión de software	AngioVue	AngioPlex	HEYEX	Navis EX	FastMap

1. Detección temprana

Localización de microaneurismas (MA)

Cabe destacar que si se compara la retinofluorescinocefalografía (el *gold standard* en cuanto a la detección de microaneurismas) con la angio OCT, los MA se visualizan o delinean mejor, pero se detectan menos y esto puede explicarse por la diferencia de flujo dentro de los MA.

Se sabe que el flujo sanguíneo detectable por OCTA depende de la velocidad del flujo, de la turbulencia intramicroaneurismática y del tiempo entre escaneos, también conocido como el tiempo entre dos B-scans. Si el flujo sanguíneo es demasiado bajo, no producirá una señal de decorrelación. Al mismo tiempo, la capacidad de detectar el flujo sanguíneo está estrechamente relacionada con el tiempo entre escaneos³. Un tiempo entre escaneos más largo puede permitir la detección de un flujo muy lento, mientras que un tiempo entre escaneos más corto se asocia con una menor sensibilidad en la detección de un flujo lento.

En un estudio publicado en 2021, en donde se compararon 5 equipos diferentes de angio OCT, la RFG demostró en todos los casos la mayor precisión en la visualización de MA; además se observó un alto grado de variación entre los dispositivos OCTA. La posible explicación del menor número de MA vistos por OCTA puede estar relacionada con lo antedicho, el flujo sanguíneo podría ser lento o incluso turbulento en los MA con la consiguiente pérdida de señal de decorrelación. Esto significa que incluso usando el mismo dispositivo en el mismo sujeto, la detección de MA puede ser variable.

Este estudio parece ser uno de los pocos publicados en los que la FA superó a la OCTA en la detección temprana³.

Localización de cambios microvasculares

Un trabajo publicado en 2018 encontró que un menor valor en el índice de circularidad de la

ZAF (que indica una forma más irregular de la ZAF) se correlacionó en forma significativa con una AV menor^{6,4}. Por otra parte, se observó una correlación positiva entre la densidad vascular en el PCS y la capa de células ganglionares/CPI. Esto se correlaciona con lo que actualmente se comprueba cada vez más en los pacientes diabéticos: la neurodegeneración de la retina puede preceder a la microvasculopatía.

2. Distinguir la profundidad de las lesiones

Se debe a la posibilidad de proporcionar imágenes de la vasculatura con resolución en profundidad, separando los plexos capilares superficiales de los profundos y visualizar la coriocapilaris.

3. Diferenciar entre neovascularización retinal (NVR) y anomalías microvasculares intrarretinales (AMIR)

Esto justamente se debe a la posibilidad de distinguir entre las diferentes profundidades de las lesiones. No siempre es posible hacer esta distinción mediante el examen clínico o la RFG. La angio OCT permite diferenciar estas dos lesiones dada su capacidad para segmentar las capas vasculares de la retina⁵. La neovascularización retinal presenta vasos sanguíneos aberrantes recién formados en la superficie de la retina que pueden extenderse hacia la cavidad vítreo y provocar hemorragia vítreo y tracción retinal, mientras que IRMA denota asas vasculares anormales confinadas dentro de la retina.

4. Ayuda a distinguir entre la retinopatía no proliferativa severa y la proliferativa

Esto se desprende del punto anterior, ya que la identificación de la neovascularización retinal (NVR) y las anomalías microvasculares intrar-

tinales (AMIR) es fundamental en el tratamiento de la retinopatía diabética porque estas características, respectivamente, definen la retinopatía diabética proliferativa (RDP) y la retinopatía diabética no proliferativa severa (RPNP)⁵. El diagnóstico de estas características significa que se debe indicar (o bien puede ser necesario) realizar un tratamiento en lo inmediato.

La angio OCT, entonces, puede contribuir al seguimiento estrecho en estos casos. Esta distinción entre IRMA y NVR se debe a dos factores:

- *La posibilidad de contar con imágenes de campo amplio:* las primeras imágenes de OCTA solo proporcionaban pequeños campos de visión en el rango de 3 por 3 mm o de 6 por 6 mm, centrados en la foveola. Con los avances tecnológicos ahora es posible obtener imágenes de áreas más grandes, ya sea de 8 por 8 mm, 12 por 12 mm o 15 por 9 mm, según los diferentes equipos. Además, algunos dispositivos tienen un *software* incorporado que permite producir montajes de múltiples imágenes y crear una imagen OCTA de campo amplio que se extiende más allá de las arcadas vasculares.
- *Superposición de flujo:* esto permite superponer las imágenes del en face OCT, en donde las señales de decorrelación significan y diagraman el flujo sanguíneo sobre la OCT estructural.

5. Distingue la neovascularización del nervio óptico de los vasos colaterales

En la NV los vasos ingresan en el vítreo y forman una red de vasos débiles, mientras que en las colaterales se forman *loops* de pequeños vasos (más grandes que los de la red capilar peripapilar pero más pequeños que las venas retinianas) que se diferencian de los capilares de la red peripapilar que presentan un curso radial característico.

6. Permite medir y cuantificar la zona avascular foveal (ZAF)

La ZAF normal consiste en un área redonda u ovalada bien definida con ausencia de vasos. El borde de la ZAF normal no debe tener huecos, agujeros ni interrupciones de la red vascular tanto en el plexo superficial como en el profundo, siendo este último de mayor tamaño con respecto del superficial. En los ojos con retinopatía diabética existe por un lado un agrandamiento de la ZAF y por el otro, una distorsión de sus bordes que pueden presentar disrupturas, muescas o agujeros a nivel de los plexos capilares. La disruptión de la ZAF se correlaciona con la gravedad de la retinopatía diabética y la función visual⁴.

La OCTA se considera superior a la RFG para definir la microvasculatura macular central y parafoveal y para delinear ZAF debido a que —a diferencia de la RFG— aquí no hay presencia de filtraciones debido a fugas de contraste. Sin embargo, en la angio OCT tanto la presencia de hemorragias como de edema macular puede afectar la visualización y como consecuencia de esto, las mediciones de la ZAF. Tanto la RFG como la angio OCT son capaces de delimitar la ZAF, pero al comparar una con otra, el tamaño de la ZAF es mayor cuando se mide con la angio OCT. Otro punto importante es que las mediciones de ZAF no se pueden comparar utilizando diferentes dispositivos OCTA; sin embargo, el mismo dispositivo sí podría realizar mediciones confiables y repetidas de la ZAF⁶.

7. Permite ver cambios vasculares en la coriocapilaris

Debido a su longitud de onda, la angio OCT SS permite visualizar cambios a nivel tan profundo como la coriocapilaris. Estos cambios no son evidentes en el examen clínico o la RFG. En un estu-

dio reciente se observó que en pacientes con retinopatía diabética proliferativa y no proliferativa existe un deterioro del flujo coriocapilar, lo que sugiere que la OCTA puede ser una herramienta útil para comprender la patogénesis, evaluar la respuesta al tratamiento y la detección temprana de anomalías vasculares en pacientes con diabetes⁷.

8. Permite realizar mediciones cuantitativas

La medición cuantitativa permite no solo predecir la evolución o la respuesta a un tratamiento determinado, sino que también ayuda a identificar a los pacientes en riesgo y, por otro lado, al evaluar los cambios y procesos de remodelación vascular permite mejorar el conocimiento sobre la fisiopatología de la retinopatía diabética.

Existen numerosos métodos de medición, a saber:

- Densidad del área vascular, medida por binarización de los vasos (DV).
- Densidad de perfusión vascular, medida por esqueletización de los vasos (DPV).
- El espaciamiento de los vasos o área intercapilar.
- La longitud del vaso sanguíneo según la OCTA esqueletizada (densidad de longitud vascular = DLV o densidad del esqueleto = DE).
- Índice de diámetro vascular (IDV), calculado como DV dividido por DLV.
- Longitud total de vasos (fracción de longitud de vaso).
- Arquitectura vascular y ramificación (Tortuosidad y dimensión fractal [DF]).
- Índices de no perfusión (NPI).

De todos estos índices de medición, los dos que se encuentran actualmente en los equipos comercialmente disponibles son la densidad vascular y la densidad de perfusión. Cabe destacar que el índice de la densidad vascular es confiable y comparable si se realiza con el mismo equipo; sin embargo, existe una variabilidad significativa si

se compara entre diferentes equipos, por lo tanto las comparaciones deben realizarse utilizando el mismo tipo de dispositivo.

Con respecto a la densidad vascular, se relaciona inversamente con la severidad de la RD, tanto en el PVS como en el profundo.

9. Permite visualizar la isquemia macular

El uso de la angio OCT en el diagnóstico de la isquemia macular es comparable al de la retinofluoresceinografía en la detección de isquemia macular. Ésta se define como un agrandamiento de la ZAF y zonas de no perfusión capilar.

Con los equipos actuales de OCTA existen limitaciones tales como la imposibilidad de detectar velocidad de flujo, la presencia de artificios propios de la técnica, la limitación en cuanto al campo de visión y la falta aun de una gran base de datos normativa. Así mismo, tampoco es posible la comparación entre equipos.

Todas estas fallas de técnica están siendo estudiadas y perfeccionadas en forma continua y en un futuro seguramente la angio OCT será una herramienta fundamental para el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con edema macular diabético.

Tomografía de coherencia óptica (OCT)

Desde su primera introducción en 1991, la tomografía de coherencia óptica (OCT) ha revolucionado la forma en la que se diagnostican y monitorean muchas enfermedades de la retina, incluyendo el edema macular diabético (EMD). La OCT ha cambiado la práctica clínica durante los últimos años en cuanto al diagnóstico, clasificación, seguimiento y evaluación del tratamiento del EMD. Tiene la capacidad de proporcionar información sobre el grosor retinal y sobre las diferentes características morfológicas del edema.

Las ventajas de la OCT sobre otras modalidades de imagen son, entre otras, el de ser una técnica no invasiva, rápida y que permite una visualización anatómica de las capas de la retina, ofreciendo valiosos datos tanto cuantitativos (grosor macular, extensión del edema, volumen macular) como cualitativos (morfología macular, interfaz vítreo-macular).

La tomografía de coherencia óptica se basa en el principio de interferometría de baja coherencia. La luz emitida por el diodo superluminiscente se dirige al divisor de haz que lo divide en dos haces iguales. Uno de ellos se proyecta en el espejo de referencia y el otro en la retina. Las ondas de luz reflejadas desde la retina y el espejo de referencia se superponen pero el fenómeno de interferencia de onda puede ocurrir sólo cuando la trayectoria óptica entre el divisor de haz y el espejo es igual a la distancia entre el divisor y una de las superficies que reflejan la luz dentro de la retina. En ese caso, el detector registrará el cambio en la intensidad de la luz. Para detectar otras superficies reflectantes, la posición del espejo de referencia se mueve en relación con el divisor de haz. La técnica OCT descrita anteriormente se denomina OCT de dominio del tiempo (TDOCT) debido al hecho de que la información sobre la morfología de la retina a lo largo del haz de exploración se obtiene registrando la señal óptica cuando se mueve el espejo. Fue la primera técnica de OCT descrita en 1991. El principio es similar al de la ecografía pero en lugar de sonido se utiliza luz.

Una solución alternativa es la OCT de dominio espectral (SDOCT). Se diferencia de TDOCT en la forma como se construye la imagen de muestra. La OCT de dominio espectral y la tecnología más nueva conocida como SS OCT (fuente de barrido) son variaciones de la OCT en la que los patrones de interferencia se someten a un proceso conocido como transformación de Fourier, que permite la medición simultánea

de todos los ecos de luz. En la OCT de dominio espectral la señal interferométrica se detecta utilizando el espectrómetro equipado con una línea de elementos sensibles a la luz, mientras que la SS OCT utiliza láseres sintonizables de barrido y un detector de fotodiodo estándar. En estos casos el espejo de referencia permanece fijo, con lo cual se logra la mejor estabilidad mecánica del sistema. Adicionalmente, la señal interferométrica creada al mezclar la muestra y la luz de referencia se muestra en función de algoritmos matemáticos, lo que permite un escaneo de profundidad completo al mismo tiempo. Esto hace posible lograr un aumento de varios cientos de veces en la velocidad y la sensibilidad del escaneo en comparación con TDOCT. Como resultado, se evitan artefactos de movimiento significativos y se pueden tomar múltiples mediciones en poco tiempo. Las imágenes OCT también se pueden adquirir a la velocidad de video y las estructuras medidas se pueden observar en tiempo real. El primer dispositivo SDOCT disponible comercialmente (Copernicus, Optopol SA, Polonia) se lanzó en 2006.

Las tres generaciones de OCT (tanto la primera de ellas —*OCT time domain*—, la segunda —el *spectral domain*— y la tercera, el *swept source*) permiten evaluar cada vez con mayor detalle la arquitectura retinal.

Los de segunda y tercera generación se utilizan ampliamente para evaluar patología vítreo, retinal y coroidea; sin embargo, en comparación con la OCT de dominio espectral, los aparatos SS mejoran la visualización de las estructuras localizadas por debajo del epitelio pigmentario de la retina (EPR) debido a que los primeros presentan disminución de la sensibilidad y atenuación de la señal en estructuras más profundas, en particular la coroides. Para superar esta limitación, en los dispositivos SD se utilizan técnicas como la obtención de imágenes de profundidad mejorada (EDI OCT) de manera

de poder ver mejor la coroides y las estructuras debajo del EPR.

La OCT juega un rol primordial en cuanto no solamente al diagnóstico sino también a la clasificación, el pronóstico y el tratamiento. Las aplicaciones en cuanto al EMD son:

1. Clasificación

La OCT ha permitido no solamente clasificar el edema y relacionarlo con la histología, sino también poder correlacionarlo con los cambios funcionales como la agudeza visual y el pronóstico visual. Desde el inicio del uso de este método de imagen se han utilizado varias clasificaciones para evaluar la progresión de la enfermedad en pacientes con EMD, aunque aún no se ha logrado un consenso al respecto⁸.

Una de las primeras clasificaciones fue la de Otani y colaboradores en la que diferenciaban al edema macular en tres cambios estructurales básicos o patrones, a saber⁸:

Patrones del EMD según la OCT

- Engrosamiento retinal: hiporreflectividad difusa de las capas retinales con deformación o engrosamiento del mapa de espesor.
- Edema macular cistoideo: caracterizado por formaciones quísticas hiporreflectivas habitualmente situadas en la capa plexiforme externa pero que se pueden extender al resto de las capas retinales.
- Desprendimiento seroso del neuroepitelio: espacio hiporreflectivo entre la retina neurosensorial y el epitelio pigmentario retinal.

Estos autores además propusieron diferenciar entre el edema recién desarrollado (cambios a nivel de las capas externas de la retina mientras que las capas internas estaban relativamente bien conservadas) y el bien establecido (en donde los septos de cada espacio cistoide desaparecen formando grandes cavidades quísticas confluentes).

Luego surgieron otras clasificaciones. Por ejemplo, en el año 2004, Panozzo *et al.* propusieron otra clasificación basada en cinco parámetros⁹:

- Espesor de la retina.
- Extensión del engrosamiento retinal (de acuerdo con la grilla del ETDRS).
- Volumen macular.
- Morfología retinal (EMD difuso, cistoideo y desprendimiento del neuroepitelio).
- Relación vitreoretinal (presencia o ausencia de tracción vitreoretinal dividida en cuatro grados).
 - ◆ T0: ausencia de línea hiperreflectante.
 - ◆ T1: presencia de la línea continua hiperreflectante pegada a la retina pero sin distorsionarla.
 - ◆ T2: la línea continua hiperreflectante tiene múltiples puntos de unión a la retina y la distorsiona.
 - ◆ T3: tracción anteroposterior con la configuración típica en “alas de gaviota”.

Recientemente se propuso una clasificación —la de Serra Arf y colaboradores— en donde, por un lado, hacen una diferenciación crucial entre el EMC y la degeneración cistoide crónica (DCC), esta última asociada al edema macular crónico y una pobre agudeza visual, y, por el otro, proponen desafectar al desprendimiento del neuroepitelio como parte de la clasificación y considerarlo como un hallazgo de comorbilidad¹⁰.

Se propuso clasificar al EMD en:

- Tipo 1: edema macular difuso.
- Tipo 2: edema macular cistoide.
- Tipo 3: degeneración cistoide macular.
 - A) Desprendimiento seroso.
 - B) Anormalidades de la interfase vítreo-macular.
 - C) Exudados duros.

Concluyeron que para el tipo 1 la duración de los síntomas fue más breve, la AVMC mejor y el grosor del subcampo central fue menor que en el tipo 2. Además, las tasas integridad de la

membrana limitante externa y la zona elipsoidal fueron mayores en este tipo de edema. Con respecto del tipo 3, la AVMC fue peor, el grosor del subcampo central fue mayor y la tasa de daño retinal externo fue mayor en este grupo comparados con el tipo 1 y el tipo 2. En conclusión, el edema macular difuso es el tipo más temprano de DME. Sin embargo, el tipo 3, la DCM, es la forma crónica de DME, aparece cronológicamente mucho más tarde que el tipo 2 (EMC) y es consistente con malos resultados funcionales y morfológicos; por lo tanto debe diferenciarse del EMC. Con respecto del desprendimiento macular seroso, que se ve principalmente en ojos con etapas tempranas de EMD, según estos autores éste debe evaluarse como un hallazgo morfológico acompañante más que como un tipo de EMD. La presencia de anomalías de la interfase vitreomacular se correlaciona con la duración del DME. La coexistencia de desprendimiento seroso y exudados duros fue el hallazgo más común tanto en el edema tipo 1 y 2, mientras que la presencia de ERM fue la más común en el edema tipo 3.

Una de las nuevas propuestas se basa en la *face OCT*, en donde el edema no se clasifica solamente por el patrón de engrosamiento de la retina sino que se organiza combinando dos elementos importantes para su progresión, a saber, la localización del líquido (capa retinal en la que existe el líquido) y el área del líquido. Dividieron a la retina en dos segmentos. El primero incluye a la capa nuclear interna y la plexiforme externa (incorpora la capa de fibras de Henle) y el segundo, a la capa nuclear externa. La presencia de líquido en el segmento 2 se asoció significativamente con la agudeza visual, la continuidad de zona elipsoidal y el espesor del subcampo central¹¹. Debido a que se ha demostrado que el líquido en la capa externa de la retina responde menos a los fármacos anti-VEGF o esteroides, la presencia de líquido en el segmento 2

puede determinarse con precisión utilizando imágenes en *face*.

Por último cabe mencionar la distinción entre el EMD subclínico, persistente y recurrente, a saber:

- **Subclínico:** la evaluación clínica del edema macular con lupa de contacto y la evaluación mediante OCT del edema macular con frecuencia no concuerdan cuando el edema macular es leve. En estos casos, el EMD clínicamente no es reconocido, pero sin embargo el engrosamiento macular es detectable por OCT y se denomina EMD subclínico. La concordancia entre la OCT y el examen con lentes de contacto para la ausencia o presencia de edema foveal fue excelente cuando el grosor de la OCT era normal (200 µm) o bien de moderado a grave (300 µm), pero pobre cuando el grosor foveal se incrementó levemente en la tomografía (201-300 µm).
- **Persistente o establecido:** se define así al EMD que ha sido tratado sin lograr una resolución completa. Se ha observado DME persistente en una proporción de ojos tratados con cualquier modalidad, incluida la fotocoagulación focal con láser, la inyección intravítreo de fármacos anti-VEGF o corticosteroides y vitrectomía. Se han aplicado diferentes criterios para el número de tratamientos o la duración de la terapia requerida antes de aplicar el término. Algunos ojos tienen edema persistente a pesar de todos los tratamientos conocidos para EMD.
- **Recurrente:** existen muchos casos en los que el EMD se resuelve después del tratamiento pero posteriormente vuelve a aparecer. Aunque el EMD puede resolverse espontáneamente sin tratamiento y luego reaparecer, el término EMD recurrente se usa con referencia a los ojos tratados con recurrencias.

Una forma ordenada de poder evaluar el edema macular diabético mediante la OCT es observar cada uno de sus factores (fig. 1).

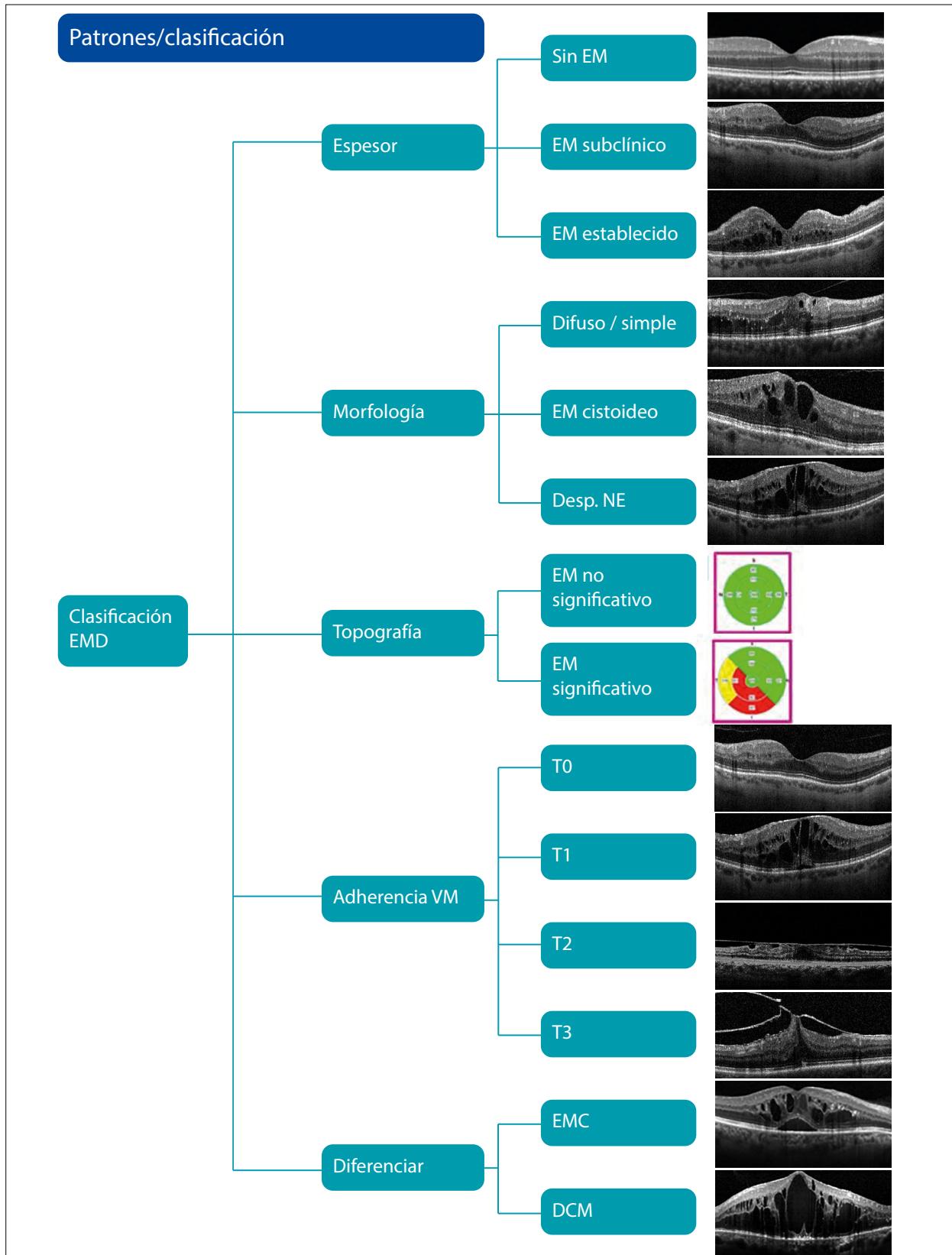


Figura 1.

2. Diagnóstico

Todas las generaciones de OCT son capaces de proporcionar valores de espesor retinal central (CRT), aunque la TD OCT es con la que se logra menor precisión debido a que es probable que ocurra descentramiento con respecto de la fóvea y también a causa de la menor cantidad de *scans* disponibles.

Sin embargo, desde que la OCT estuvo disponible en oftalmología, el grosor macular central se ha utilizado como una característica cuantitativa para evaluar la actividad de la enfermedad, la progresión y la respuesta al tratamiento (aunque existe una correlación entre la puntuación de letras de la mejor agudeza visual corregida [AVMC] y ERC en el EMD bajo terapia con agentes anti-VEGF, esta correlación es débil durante el primer año de terapia y se pierde en gran medida a largo plazo).

Los signos morfológicos del edema macular diabético mediante la OCT consisten en:

- **Prerretinal**
 - ◆ Membrana epirretinal
- **Intrarretinal**
 - ◆ Fluido intrarretinal cistoideo (espacios redondeados u ovalados hiporreflectivos dentro de la retina neurosensorial).
 - ◆ Desorganización de las capas internas de la retina (DRIL).
 - ◆ Cambios en integridad de los segmentos externos e internos de los fotorreceptores y de la membrana limitante externa.
 - ◆ Microaneurismas.
 - ◆ Hemorragias: lesiones hiperreflectivas intrarretinales con sombra óptica posterior.
 - ◆ Exudados duros/focos hiperreflectivos.
 - ◆ Lesiones hiperreflectivas a nivel de la plexiforme externa con sombra óptica posterior.
- **Subretinal**
 - ◆ Fluido subretinal (espacio hiporreflectivo entre la retina neurosensorial y el epitelio pigmentario retinal).

• Coroideo

- ◆ Variaciones en el espesor coroideo.

Antes del advenimiento de la OCT, el ETDRS fue el *gold standard* para la clasificación y la planificación de la terapia con láser en retinopatía diabética, incluido, por ejemplo, el láser focal. Actualmente la OCT es la modalidad que más se utiliza para la evaluación y el seguimiento de las respuestas individuales al tratamiento.

3. Pronóstico visual

Presencia de FSR

En el estudio RESTORE, los pacientes fueron tratados después de una fase de carga inicial de 3 inyecciones mensuales consecutivas sobre la base de PRN¹². En un análisis *post hoc* de este mismo estudio se observó que los pacientes que presentaron FSR al inicio tuvieron mejores ganancias de AVMC con respecto de los que no lo tenían (partiendo ambos de la misma AV inicial). Este papel protector del SRF fue reconfirmado luego mediante un análisis *post hoc* de los ensayos clínicos RIDE y RISE¹³.

Presencia de fluido cistoideo intrarretinal (FCI)

En el estudio RESTORE, alrededor del 80% de los pacientes tenían IRC basal. Los pacientes con menos IRC al inicio del estudio tuvieron una mejor puntuación inicial en letras de la AVMC y se mantuvo en una mejor puntuación durante toda la duración del estudio.

Presencia de adhesión vitreomacular

También mediante el estudio RESTORE se observó que mientras que duró el estudio los pacientes con adherencia vitreomacular mostraron puntuaciones de MAVC más altas al inicio del análisis y mantuvieron estas mejores puntuaciones con cualquier tratamiento; mientras que los pacientes con desprendimiento de vítreo pos-

terior comenzaron con puntuaciones de letras de BCVA más bajas y mejoraron menos que los pacientes con adhesión vitreomacular.

Desorganización de la capa interna de la retina (DRIL)

La desorganización de la capa interna de la retina (DRIL) ha demostrado tener valor pronóstico en la predicción de cambios en la AV tanto en el EMD actual o resuelto. El DRIL es un biomarcador independiente de la AV y puede predecir un empeoramiento de la agudeza visual si se observa dentro del área central de 1 mm de ancho de la fóvea. Por cada aumento de DRIL de aproximadamente 300 µm desde el inicio y antes de los cuatro meses de seguimiento, la AV se reduce en 1 línea a los 8 meses en comparación con la línea de base¹⁴.

Cambios a nivel coroideo

El grosor coroideo subfoveal basal puede ayudar a predecir qué pacientes con EMD responderán más favorablemente a corto plazo a la farmacoterapia anti-VEGF intravítreo. Un mayor grosor coroideo al inicio del tratamiento se asocia con mejores resultados anatómicos y funcionales y, por el contrario, un menor grosor coroideo inicial presenta un menor potencial de mejora con la terapia anti-VEGF.

Focos hiperreflectivos

Un mayor número de focos hiperreflectivos en la retina externa al comienzo del tratamiento predijo una mejora visual¹⁵.

Exudados duros

La presencia y el área que abarcan los exudados duros no aumenta a medida que se resuelve el DME y la AV basal no se correlaciona con la presencia de exudado duro en el contexto de la terapia con anti-VEGF. La presencia de ED no es un indicador pronóstico de malos resultados visuales.

4. Evolución

A medida que los ensayos clínicos logren identificar los diferentes patrones morfológicos del EMD y sus biomarcadores se podrá predecir con mayor eficiencia qué pacientes van a perder o ganar visión con el tratamiento. Es posible que en el futuro se establezcan criterios de retratamiento individualizados basados en biomarcadores OCT.

5. Monitoreo de tratamientos (cuantificación/reproductibilidad)

En los grandes ensayos clínicos hasta la fecha, el espesor retinal central fue el único criterio utilizado para la evaluación de la respuesta al tratamiento mediante la OCT. En los estudios RIDE/RISE el tratamiento se realizó mensualmente con inyecciones intravítreas de anti-VEGF, pero se hizo una terapia con láser adicional según necesidad (PRN) basada en los cambios del espesor retinal central mediante OCT¹³.

En el protocolo DRCR.net, el espesor retinal central fue un parámetro para las decisiones de retratamiento.

En los ensayos clínicos más importantes, las decisiones de retratamiento se basaron principalmente en la AVMC y el ERC por OCT jugó un papel secundario. Sin embargo, la tendencia actual es que los regímenes de tratamiento deben individualizarse porque los biomarcadores de OCT son clave para identificar el mejor esquema de tratamiento para cada paciente individual.

Recomendaciones

Al momento de diagnosticar el EMD, la OCT debe estar acompañada siempre de una RFG y de un examen de fondo de ojos biomicroscópico. Una vez diagnosticado y tratado se puede continuar el seguimiento sólo con OCT y AV.

Los biomarcadores serán el futuro en cuanto a manejar el tratamiento y predecir las respuestas así como también poder determinar el pronóstico visual; pero todavía es necesario un tiempo para que esto se afiance. Por el momento la evidencia indica que son buenos predictores iniciales de respuesta al tratamiento la presencia de fluido subretinal y/o de pequeños quistes intrarretinales y/o de adhesión vitreomacular al inicio del tratamiento.

Por el contrario, la desorganización de las capas retinales internas, la disruptión de los segmentos internos/externos de los fotorreceptores y/o la MLE, y un espesor coroideo reducido al comienzo de la terapia son predictores de mal resultado visual luego de ella.

El espesor retinal central es una medida cuantitativa que es válido utilizarla como seguimiento para monitorear el edema; sin embargo, actualmente los biomarcadores de OCT son la clave para identificar el mejor seguimiento utilizando el régimen de PRN. A futuro, la cuantificación por inteligencia artificial de los marcadores será crucial para realizar esquemas de tratamiento individualizados para cada paciente en particular.

Referencias

1. Leasher JL, Bourne RRA, Vision Loss Expert Group of the Global Burden of Disease Study *et al.* Global estimates on the number of people blind or visually impaired by diabetic retinopathy: a meta-analysis from 1990 to 2010. *Diabetes Care* 2016; 39: 1643-1649.
2. Khadamy J, Abri Aghdam K, Falavarjani KG. An update on optical coherence tomography angiography in diabetic retinopathy. *J Ophthalmic Vis Res* 2018; 13: 487-497.
3. Parrulli S, Corvi F, Cozzi M *et al.* Microaneurysms visualisation using five different optical coherence tomography angiography devices compared to fluorescein angiography. *Br J Ophthalmol* 2021; 105: 526-530.
4. Tang FY, Ng DS, Lam A *et al.* Determinants of quantitative optical coherence tomography angiography metrics in patients with diabetes. *Sci Rep* 2017; 7: 2575. [corrección publicada en: *Sci Rep* 2018; 8: 7314].
5. Arya M, Sorour O, Chaudhri J *et al.* Distinguishing intraretinal microvascular abnormalities from retinal neovascularization using optical coherence tomography angiography. *Retina* 2020; 40: 1686-1695.
6. Magrath GN, Say EAT, Sioufi K *et al.* Variability in foveal avascular zone and capillary density using optical coherence tomography angiography machines in healthy eyes. *Retina* 2017; 37: 2102-2111.
7. Choi W, Waheed NK, Moult EM *et al.* Ultra-high speed swept source optical coherence tomography angiography of retinal and choriocapillaris alterations in diabetic patients with and without retinopathy. *Retina* 2017; 37: 11-21.
8. Otani T, Kishi S, Maruyama Y. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1999; 127: 688-693.
9. Panozzo G, Parolini B, Gusson E *et al.* Diabetic macular edema: an OCT-based classification. *Semin Ophthalmol* 2004; 19: 13-20.
10. Arf S, Sayman Muslubas I, Hocaoglu M *et al.* Spectral domain optical coherence tomography classification of diabetic macular edema: a new proposal to clinical practice. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020; 258: 1165-1172.
11. Fujiwara A, Kanzaki Y, Kimura S *et al.* En face image-based classification of diabetic macular edema using swept source optical coherence tomography. *Sci Rep* 2021; 11: 7665.
12. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U *et al.*; RESTORE Study Group. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined

- with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011; 118: 615-625.
13. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM *et al*; RISE and RIDE Research Group. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012; 119: 789-801.
14. Sun JK, Lin MM, Lammer J *et al*. Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132: 1309-1316.
15. Huang CH, Yang CH, Hsieh YT *et al*. Hyperreflective foci in predicting the treatment outcomes of diabetic macular oedema after anti-vascular endothelial growth factor therapy. *Sci Rep* 2021; 11: 5103.

Biomarcadores en edema macular diabético y en retinopatía diabética

Dra. Camila Challiol

Definición de biomarcador

Un biomarcador es un marcador medible objetivo que indica un proceso normal o patológico. Permite detectar una enfermedad temprana, descubrir un mayor riesgo de progresión de una enfermedad y desarrollar nuevos tratamientos¹.

En la retinopatía diabética (RDB) y en el edema macular diabético (EMD) contamos con biomarcadores de:

- Laboratorio: citoquinas, marcadores inflamatorios.
- Laboratorio bioquímico de sangre, vítreo, acuoso o lágrima (VEGF: severidad del EMD, TNFa: progresión de DR, IL6: progresión del EMD). No son suficientes para determinar extensión de la inflamación en DR y EMD. No juegan un rol importante en el manejo del tratamiento.
- Imágenes.
- Genéticos.

Biomarcadores en EMD y RDB en OCT

Los biomarcadores que se pueden observar en la OCT son los siguientes:

- Puntos hiperreflectivos.
- Desorganización de las capas retinales internas (DRIL).

- Indemnidad de la retina externa.
 - Espesor macular central.
 - Espacios cistoideos.
 - Líquido subretinal (LSR).
 - Otros:
 - ◆ Espesor coroideo subfoveal
 - ◆ Índice de vascularidad coroidea (OCTA).
 - ◆ Segmentos externos de los fotorreceptores.
 - ◆ Hialoides posterior adherida.
- Veremos a continuación las características de cada uno.

Puntos hiperreflectivos

Los puntos hiperreflectivos son lesiones hiperreflectivas con atenuación óptica posterior. Se clasifican según su tamaño, su reflectividad, su forma de presentación (sombra óptica posterior), su localización.

Su utilidad aún no está totalmente demostrada (tabla 1)².

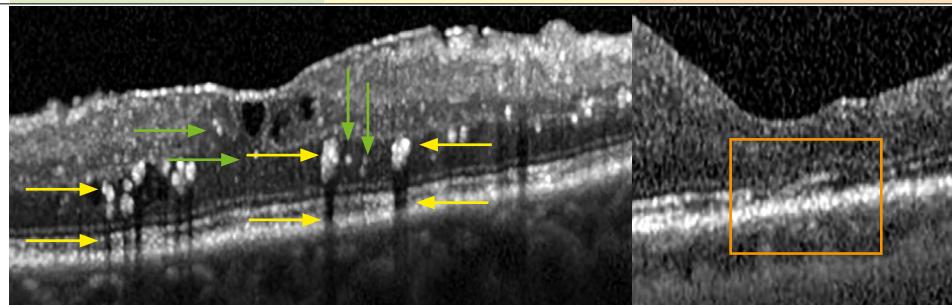
Desorganización de las capas retinales internas (DRIL)

Es la imposibilidad de distinguir entre las capas internas y externas de la retina.

Se asocia a no perfusión capilar, a daño de la zona avascular foveal (FAZ, por sus siglas en inglés) y a daño de zona elipsoidal (ZE) y membrana limitante externa (MLE).

Tabla 1. Tipos de puntos hiperreflectivos que se observan en la OCT en el edema macular diabético.

	Focos HR	Exudados	Focos HR coroideos
Tamaño	< 30 um	>30 um	-
Sombra óptica posterior	no	sí	No
Reflectividad	Similar a cfn	Similar a EP	
Localización	Retina interna	Plexiforme externa	coroides
Indica	Inflamación	Ruptura BHE	Asoc a RDP
Cuantificación	A >nro >recurrencia		Inflamación
Mejor respuesta a	I dexametasona-antiVEGF	Subfoveal: I dexametasona	
Utilidad	Monitoreo e intervenc.	Monitoreo Rta al tto	Peor pronóstico visual



OCT. Imagen central: las flechas verdes indican la presencia de focos hiperreflectivos, mientras que las amarillas, de exudados con atenuación óptica posterior. Imagen derecha: se resalta en el recuadro rosa la presencia de focos hiperreflectivos coroideos.

Indican incremento de la severidad de PDR.

Su extensión $\geq 50\%$ o $\geq 500 \mu\text{m}$ dentro de 1 mm central peor pronóstico visual.

Es biomarcador confiable de AV, perfusión capilar y otros cambios (fig. 1)³.

Indemnidad de la retina externa (membrana limitante externa/zona elipsoïdal)

Nos indica el estado de los fotorreceptores y del epitelio pigmentario.

Su disrupción denota una peor respuesta a anti-VEGF. Es predictor de agudeza visual en EMD.

En el edema crónico suele haber pérdida focal o difusa de membrana limitante externa (MLE)/zona elipsoïdal (ZE) (fig. 2).

Espesor macular central

El espesor macular central tiene valor diagnóstico; permite cuantificar y monitorear la respuesta al tratamiento.

No predice cambios en la AV ni es indicador confiable de agudeza visual.

Un incremento en el espesor retinal central implica daño de células bipolares. *No tiene valor pronóstico o predictivo de la evolución del EMD o de la RDB (fig. 3)*⁴.

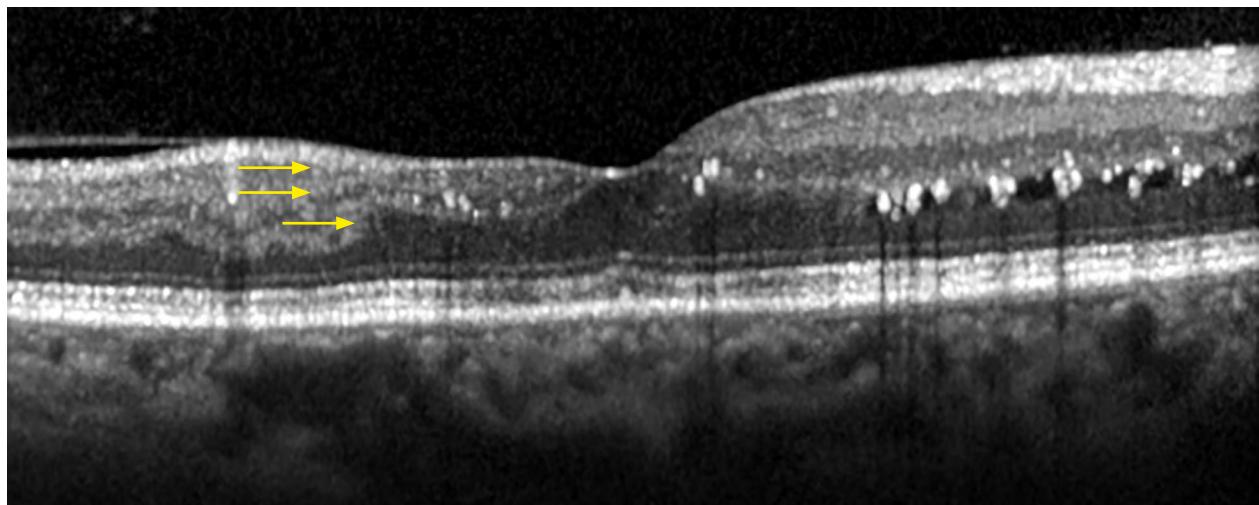


Figura 1. Flechas amarillas señalan presencia de desorganización de las capas retinales internas en el área parafoveal temporal.

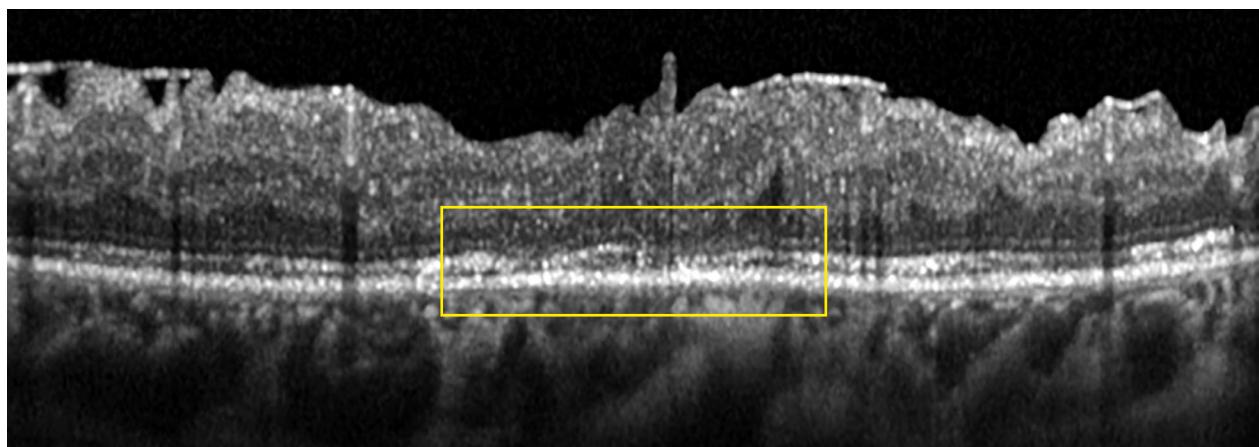


Figura 2. Disrupción de la MLE/ZE: OCT de dominio espectral aportará información de gran utilidad como en esta tomografía. Se aprecia pérdida del paralelismo de las capas retinales con disrupción de la capa de fotorreceptores, limitante externa y de la zona elíptoidal a nivel de la fóvea (recuadro amarillo).

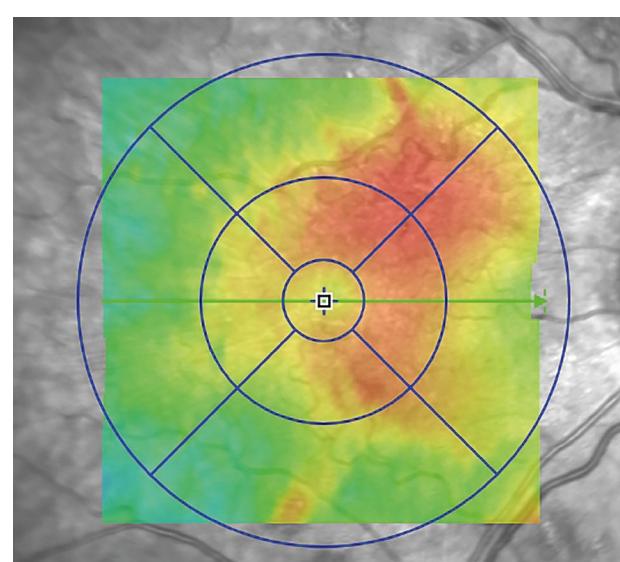


Figura 3. Mapa de espesor de un paciente con edema macular diabético. Mapa topográfico dividido en 9 áreas: se observa aumento del espesor a predominio nasal (colores cálidos).

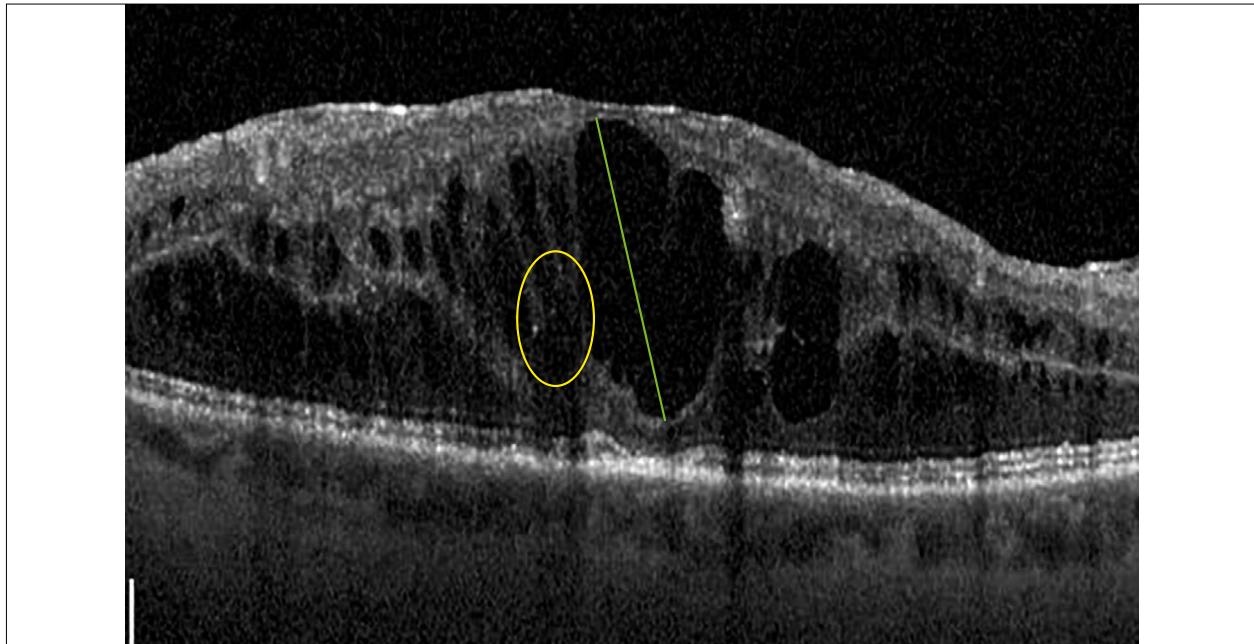


Figura 4. Quiste central que compromete la mácula de más de 200 µm de alto que compromete la capa de fotorreceptores. En el círculo amarillo se resaltan puntos hiperreflectivos.

Espacios cistoideos

El tamaño y la localización de los espacios cistoideos representan daño de los fotorreceptores. La presencia de quistes >200 µm en la nuclear externa se correlacionan con peor pronóstico visual (sugieren presencia de isquemia macular).

Suelen tener buena respuesta a anti-VEGF.

Tendrán peor pronóstico visual y respuesta al tratamiento si los quistes presentan:

- localización central +
- extensión lateral +
- daño de la MLE/ZE, LSR +
- daño del EP + (fig. 4)².

Líquido subretinal

La presencia de líquido subretinal tiene una prevalencia de entre 15% y 30% de los pacientes con EMD. Ocurre por aumento de la permeabilidad de la barrera hematorretinal interna. Se observó que ante la presencia de líquido subre-

tinal podría correlacionarse con mejor agudeza visual final. Su rol como factor pronóstico funcional y anatómico está todavía en estudio.

La presencia de señales hiperreflectivas entre los quistes se asocia a mayor severidad de daño de la barrera hematorretinal (fig. 5)².

Otros biomarcadores

Espesor coroideo subfoveal

Es predictor de respuesta a anti-VEGF.

A menor espesor coroideo de base, peor pronóstico visual. Mayor espesor coroideo: mejor respuesta a anti-VEGF en EMD.

En el OCT-A el índice de vascularidad coroidea se correlaciona con progresión de DR y EMD (fig. 6)^{2,5}.

Segmentos externos de fotorreceptores

Los segmentos externos de los fotorreceptores presentan menor largo y peor pronóstico en pacientes con DME. Podría ser un marcador pronóstico.

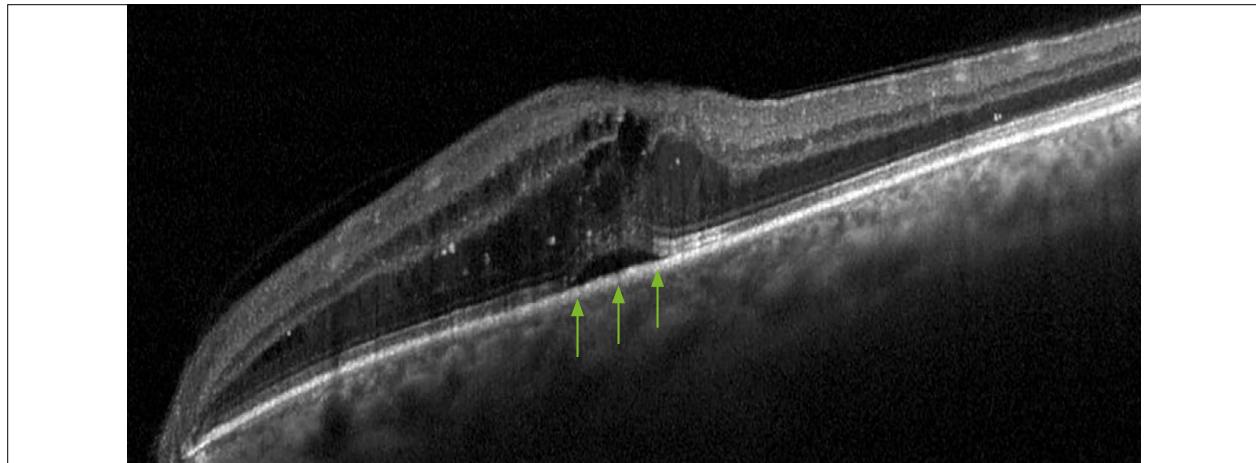


Figura 5. Se observa líquido subretinal (flechas verdes) acompañado además de quistes intrarretinales, edema difuso y focos hiperreflectivos.

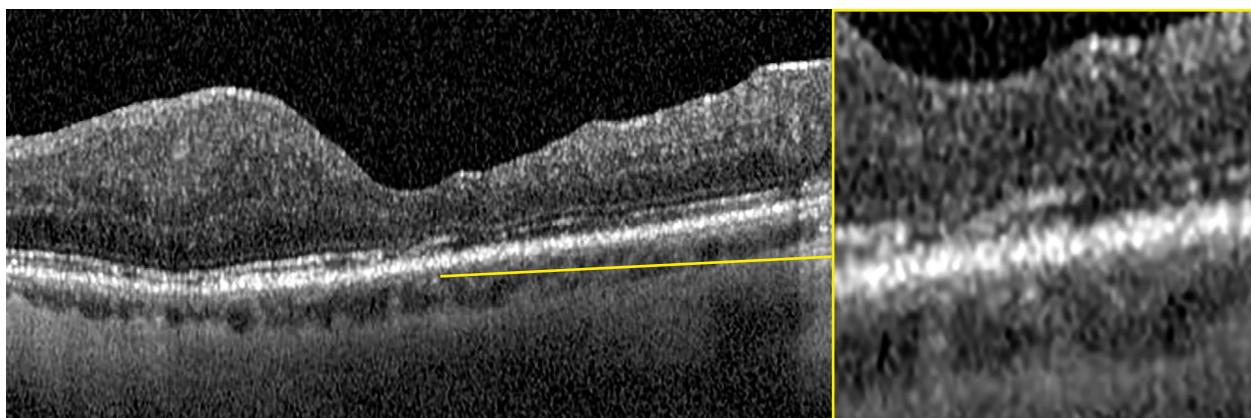


Figura 6. Espesor coroideo subfoveal reducido en un paciente con edema macular diabético.

Hialoides posterior adherida

Se asocia a edema macular recalcitrante, se benefician con su remoción por vitrectomía (fig. 7).

Biomarcadores y OCTA

La presencia de un aumento de la zona avascular foveal; la mayor cantidad de microaneurismas y una menor densidad vascular del plexo capilar profundo: se relacionan con una pobre respuesta a anti-VEGF.

Existe correlación entre el daño de la zona avascular foveal y severidad de la retinopatía diabética.

Los microaneurismas que presentan hiporeflectividad interna a nivel del plexo capilar profundo (PCP) se correlacionan con isquemia.

Densidad vascular: cuantifica flujo. A mayor densidad vascular del PCP mejor AV en respuesta a anti-VEGF (fig. 8).

Biomarcadores en EMD y RD: RFG y FAF

La retinofluoresceína es el estándar de oro para el estudio dinámico de la vasculatura retinal.

Permite la detección de:

- No perfusión capilar

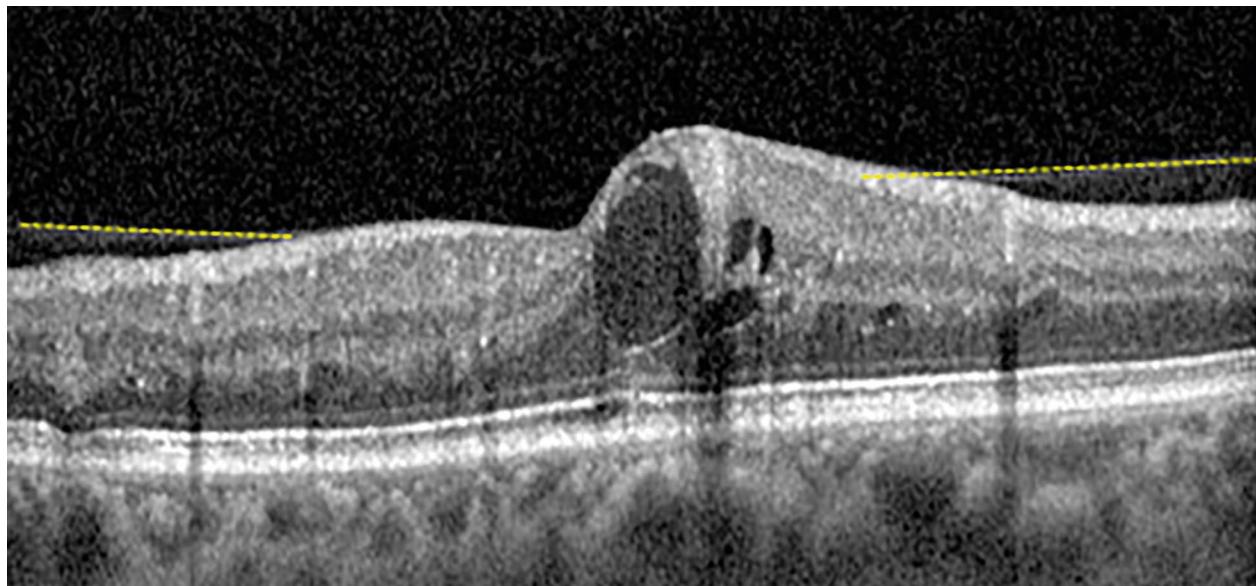


Figura 7. Una hialoides posterior con adherencia amplia se resalta con líneas de puntos.

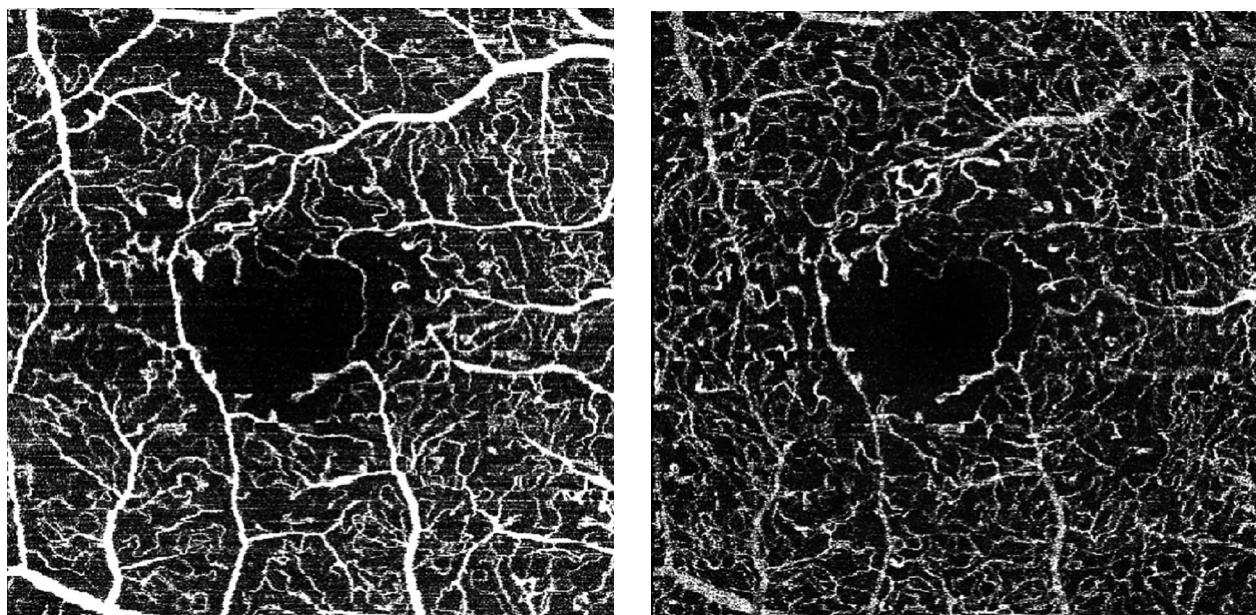


Figura 8. Angio OCT de la zona avascular foveal alterada asociada a áreas de isquemia y presencia de microaneurismas. A la derecha vemos el plexo capilar superficial y a la izquierda, el plexo capilar profundo de un paciente con retinopatía diabética.

- Telangiectasias
- Cierre capilar
- Incremento e irregularidad de la zona avascular foveal
- Diferenciar neovascularización vs IRMA
- Filtración focal y difusa en el EMD
- Gradación de isquemia (mejor OCTA)
La retinofluoresceína de campo amplio permite el cambio de conducta terapéutica en el 10% de los casos.

En pacientes con EMD e isquemia periférica detectada en la RFG tienen mejor respuesta a la panfotocoagulación retinal.

La disminución del edema se correlaciona con reducción de la isquemia.

La autofluorescencia (*fundus autofluorescence*, FAF, por su nombre y sigla en inglés) es un estudio que no se usa ampliamente en el EMD y la RDB, pero tiene valor pronóstico y monitoreo de progresión de enfermedad y de respuesta al tratamiento.

Conclusiones

Existen múltiples biomarcadores en OCT y OCTA que podrían predecir una buena respuesta al tratamiento en pacientes con EMD y RDB. Mucho de estos biomarcadores aún no cuentan con un alto nivel de evidencia científica y se encuentran en estudio.

Dentro de los biomarcadores que vemos en la OCT, los que tienen mayor nivel de evidencia científica son:

- La integridad de la MLE/EZ va a tener mejor pronóstico visual final.
- La presencia de DRIL es un biomarcador confiable de AV, perfusión capilar y otros cambios.

La OCT es una herramienta indispensable para determinar necesidad de tratamiento y valoración pronóstica.

El estudio por imagen multimodal permite identificar posibles buenos respondedores a las terapias para el EMD y RDB mediante los biomarcadores.

Referencias

1. Jenkins AJ, Joglekar MV, Hardikar AA *et al.* Biomarkers in diabetic retinopathy. *Rev Diabet Stud* 2015; 12: 159-195.
2. Markan A, Agarwal A, Arora A *et al.* Novel imaging biomarkers in diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Ther Adv Ophthalmol* 2020; 12: 2515841420950513.
3. Sun JK, Lin MM, Lammer J *et al.* Disorganization of the retinal inner layers as a predictor of visual acuity in eyes with center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132: 1309-1316.
4. Parravano M, Costanzo E, Querques G. Profile of non-responder and late responder patients treated for diabetic macular edema: systemic and ocular factors. *Acta Diabetol* 2019; 57: 911-921.
5. Suciu CI, Suciu VI, Nicoara SD. Optical coherence tomography (angiography) biomarkers in the assessment and monitoring of diabetic macular edema. *J Diabetes Res* 2020; 2020: 6655021.

Ultrasonografía en la retinopatía diabética proliferante

Dra. María Fernanda Sánchez

La retinopatía diabética es una de las complicaciones microangiopáticas más comunes de la diabetes mellitus y su forma proliferante es la etapa más avanzada e incapacitante¹.

La ultrasonografía ocular es un estudio complementario que no reemplaza a la oftalmoscopía binocular indirecta sino que complementa la evaluación ya sea que existan medios claros u opacos².

Las imágenes se obtienen a través de la emisión de ondas acústicas a altas frecuencias (habitualmente se usan sondas de 10 Mhz) transmitidas a través de los tejidos y con la recepción de tales ondas en diferentes tiempos y amplitudes se reconstruye una imagen bidimensional³.

Se realiza con el paciente en posición supina. Se toman cortes longitudinales (con la marca de la sonda perpendicular al limbo) en horas 12, 3, 6 y 9 y en los cuadrantes nasal superior e inferior, y en temporal superior e inferior para evaluar extensión radial y cortes transversales (con la marca de la sonda paralela al limbo) para evaluar extensión lateral. Finalmente se hacen cortes axiales y paraxiales para evaluar el polo posterior.

Los hallazgos ecográficos más frecuentes en la retinopatía diabética proliferativa son la hemorragia vítreo y la hemorragia subhialoidea⁴. En ambos casos destaca la presencia de ecos puntiformes: en la cavidad vítreo en el primer caso y por debajo de la membrana hialoidea, en el segundo.

La gran mayoría de las veces están asociados a adherencias de la membrana hialoidea, a alguna proliferante papilar o a las arcadas vasculares. Estas adherencias pueden generar tracción y occasionar desprendimientos de retina traccionales; en otros casos puede existir presencia de agujeros retinales con desprendimientos de retina regmatógenos. Es frecuente encontrar desprendimientos de retina mixtos.

Es posible hallar ecos puntiformes de baja reflectividad por debajo de los desprendimientos de retina compatibles con hemorragias subretinales.

En casos severos y sin controles se puede terminar en un desprendimiento de retina total en embudo, cerrado o no, de acuerdo con el tiempo de evolución, con presencia de flotadores subretinales y desprendimiento coroideo, hallazgo ecográfico este último menos frecuente.

El engrosamiento coroideo subfoveal se encuentra en forma bastante frecuente en pacientes con retinopatía diabética proliferativa⁵. Sin embargo, es difícil de cuantificar mediante el uso del ultrasonido y es necesario recurrir a otras tecnologías⁶.

En el caso de pacientes con aceite de silicona en la cavidad vítreo es más difícil realizar el examen ecográfico debido a la interfase que se genera por el aceite y a la baja velocidad del ultrasonido al atravesarlo⁷.

Para medir el largo axial mediante ultrasonido, en estos casos es necesario cambiar su velocidad

en el vítreo de 1.532 m/seg a 980 m/seg cuando el aceite de silicona es de 1000 centistokes (cs) y a 1030 m/seg cuando es de 5000 cs.

En pacientes con hemorragia vítreo posterior a vitrectomía es necesario aumentar la ganancia para poder ver los flotadores correspondientes a la hemorragia ya que se observan con muy baja reflectividad⁸⁻⁹.

Para el cálculo de lentes intraoculares se recomienda medir el largo axial con el modo A después de haber realizado la ecografía a fin de evitar errores en las mediciones por engrosamientos por edema o desprendimientos de retina localizados a nivel foveal.

Para concluir, cabe destacar que la ultrasonografía ocular es un estudio complementario, rápido y no invasivo que permite evaluar las complicaciones de la retinopatía diabética en presencia de medios opacos y la severidad y extensión de los mismos con medios transparentes también. Por lo tanto, aporta datos para toma de decisiones en cuanto a tratamiento y pronóstico.

Referencias

1. Salz DA, Witkin AJ. Imaging in diabetic retinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2015; 22: 145-150.
2. Propst SL, Kirschner JM, Strachan CC *et al.* Ocular point-of-care ultrasonography to diagnose posterior chamber abnormalities: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2020; 3: e1921460.
3. Mohamed IE, Mohamed MA, Yousef M *et al.* Use of ophthalmic B-scan ultrasonography in determining the causes of low vision in patients with diabetic retinopathy. *Eur J Radiol Open* 2018; 5: 79-86.
4. Rabinowitz R, Yagev R, Shoham A, Lifschitz T. Comparison between clinical and ultrasound findings in patients with vitreous hemorrhage. *Eye (London)* 2004; 18: 253-256.
5. Wang H, Tao Y. Choroidal structural changes correlate with severity of diabetic retinopathy in diabetes mellitus. *BMC Ophthalmol* 2019; 19: 186.
6. Endo H, Kase S, Takahashi M *et al.* Alteration of layer thickness in the choroid of diabetic patients. *Clin Exp Ophthalmol* 2018. doi: 10.1111/ceo.13199
7. Shen YD, Yang CM. Extended silicone oil tamponade in primary vitrectomy for complex retinal detachment in proliferative diabetic retinopathy: a long-term follow-up study. *Eur J Ophthalmol* 2007; 17: 954-960.
8. Antoszyk AN, Glassman AR, Beaulieu WT *et al.* Effect of intravitreous aflibercept vs vitrectomy with panretinal photocoagulation on visual acuity in patients with vitreous hemorrhage from proliferative diabetic retinopathy. *JAMA* 2020; 324: 2383-2395.
9. Yan H, Cui J, Lu Y *et al.* Reasons for and management of postvitrectomy vitreous hemorrhage in proliferative diabetic retinopathy. *Curr Eye Research* 2010; 35: 308-313.

Parte II

CONSIDERACIONES TERAPÉUTICAS

Indicaciones de la fotocoagulación con láser de la retina en el paciente diabético

Dr. Alejandro Lavaque

Introducción

La retinopatía diabética proliferativa (RDP) y el edema macular diabético (EMD) son complicaciones frecuentes asociadas a diabetes mellitus (DM). Ambas entidades pueden ocasionar daño visual irreversible en pacientes en edad productiva¹.

El advenimiento de la fotocoagulación con láser de la retina a principios de la década de 1970 proporcionó una modalidad eficiente para el tratamiento de las afecciones proliferativas de la retina².

El acrónimo inglés LASER, *light amplification by stimulated emission of radiation* (luz amplificada por emisión de radiación estimulada) se aplica al dispositivo que utiliza un efecto de la mecánica cuántica —la emisión inducida o estimulada— para generar un haz de luz coherente tanto espacial como temporalmente. La coherencia espacial se corresponde con la capacidad de un haz para permanecer con un pequeño tamaño al transmitirse por el vacío en largas distancias y la coherencia temporal se relaciona con la capacidad para concentrar la emisión en un rangopectral muy estrecho³.

Antes del advenimiento del láser los tratamientos propuestos para la RDP eran:

1. la extirpación quirúrgica de la glándula pituitaria;
2. la radiación con rayos X de la retina y

3. la inducción de glaucoma por el uso crónico de esteroides tópicos.

El EMD no tenía un tratamiento específico.

Dos hechos históricos que sentaron las bases para el tratamiento con láser de las complicaciones retinales relacionadas con la DM fueron la descripción de las lesiones básicas relacionadas a la RD, que dio lugar a la clasificación de O'Hare para la RD (O'Hare Inn Hotel, Des Plaines, Illinois, 29 de junio de 1968), y la posterior reunión en la Arlie House (Warrenton, Virginia, 29 de septiembre al 1º de octubre de 1968). En esas dos reuniones se sentaron las bases para la realización de los ensayos clínicos que demostraron la utilidad de la PFC en el tratamiento de las complicaciones retinales asociadas a DM (el estudio de retinopatía diabética [DRS] y el estudio del tratamiento temprano de la retinopatía diabética [ETDRS])⁴.

Más recientemente en el tiempo, la introducción de drogas con capacidad para inhibir el factor de crecimiento del endotelio vascular (FCEV) han proporcionado una herramienta muy valiosa para la terapéutica de las complicaciones mencionadas².

Es adecuado resaltar la importancia que lleva el correcto control metabólico, además de la presión arterial y la química sanguínea relacionada con los lípidos, en el paciente con DM

para lograr un adecuado control de la retinopatía y el edema macular⁵.

Bases de la fotocoagulación, consolas láser y sistemas de visualización

La fotocoagulación láser induce una desnaturización localizada de la proteína de la retina producida por el calor que ocasiona la absorción de la luz del láser por parte de los melanocitos del epitelio pigmentario retinal (EPR)⁶. Esto se puede realizar utilizando uno de los varios sistemas de suministro de láser disponibles, siendo los sistemas basados en lámpara de hendidura y oftalmoscopios indirectos los más frecuentes para las indicaciones ambulatorias. La aplicación suele ser progresiva y por cuadrantes respetando la región macular y el nervio óptico. Las quemaduras de intensidad moderada de 200 a 300 micras (quemaduras blanco grisáceas) se colocan dejando libre sin tratar el mismo diámetro de retina entre un disparo y el siguiente. Este procedimiento se continúa de forma periférica para lograr un total de 1.200 a 1.600 aplicaciones en promedio. Cabe destacar que a mayor severidad de la RD suelen ser necesarios mayor número de disparos⁷. La PFC se realizará en una o varias sesiones dependiendo del sistema de consola láser utilizado, su longitud de onda y la tolerancia por parte del paciente. Las consolas láser con sistema en grilla multipuntos permiten PFC completas de la retina en una sola sesión⁸, mientras que las longitudes de onda en el espectro infrarrojo suelen ser más dolorosas y por ende menos toleradas por parte del paciente⁴. El tiempo necesario para administrar el tratamiento PFC total depende de las características del sistema y de la habilidad del cirujano, al igual que el establecimiento de un patrón uniforme y el espaciado de los puntos láser.

Recientemente se ha introducido en el uso clínico un fotocoagulador retinal de liberación en patrón basado en lámpara de hendidura, semiautomático, totalmente integrado. Utiliza láser de estado sólido YAG de doble frecuencia y con una longitud de onda de 532 nm. La función de escaneo en esta modalidad se logra mediante un escáner controlado por microprocesador que produce una variedad de patrones visibles en la pantalla de una computadora. Se pueden producir hasta 56 puntos láser con sólo presionar el pedal. El cirujano puede seleccionar uno de los varios patrones, formas y tamaños predeterminados ajustables, incluidas líneas, cuadrados y arcos circulares y una “zona de exclusión foveal”. Las duraciones de pulso están en el rango de 10 a 20 milisegundos⁷. Se ha afirmado que estas características reducirían el tiempo requerido para la PFC. La duración reducida del pulso (10 o 20 milisegundos en el láser de barrido de patrones frente a una duración de 100 a 500 milisegundos en los sistemas convencionales) suele ocasionar menos dolor debido a una menor difusión térmica en la coroides, rica en nervios sensoriales. También se ha conjeturado que una duración más corta del pulso reduce la propagación de las quemaduras por láser, lo que da como resultado un menor daño retinal colateral y una mejor preservación del tejido y sensibilidad retinal periférica⁹.

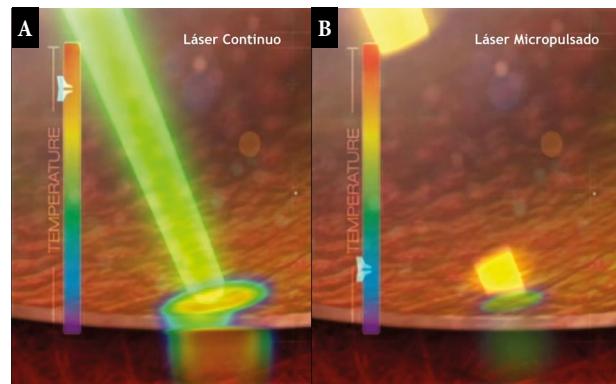
Independientemente de la consola utilizada, el haz de láser puede ser continuo o segmentado en micropulsos¹⁰. En el primer caso el haz de luz láser se libera de forma continua durante el tiempo programado previamente. Generalmente este lapso de tiempo se calcula para producir una lesión térmica visible en la retina. Se dice en este caso que el ciclo de uso es del 100%. En la segunda posibilidad, la luz se segmenta electrónicamente en pequeños paquetes de luz denominados micropulsos. Estos segmentos de láser pretenden estimular el EPR sin producir lesiones

visibles. El ciclo de uso en estos casos puede variar entre el 5% y 15% (fig. 1).

Es ampliamente aceptado que al realizar la PFC de la retina se eliminan las áreas de isquemia que producen FCEV y que estimulan la aparición de neovasos en la superficie de la retina y el EMD¹¹.

Las longitudes de onda entre los 530 y los 820 nm serán útiles para el tratamiento de la retina. La longitud de onda mayormente utilizada con el láser de argón es la verde (540 nm). A partir de la creación de consolas compactas con láser diodo, el diodo verde (532 nm) y el diodo amarillo (577 nm) son los que más se usan para el tratamiento, aunque el diodo infrarrojo (810 nm) es también efectivo¹².

Se han postulado ventajas de cada una de las longitudes de onda respecto de las otras. Predictibilidad y experiencia con el láser verde (532 y 540 nm), las propiedades regenerativas del



amarillo (577 nm) y la protección de la neuro-retina del infrarrojo (810 nm) (fig. 2).

Nota importante: los parámetros que se dan como referencia corresponden a consolas o equipos de láser que emiten longitudes de onda de

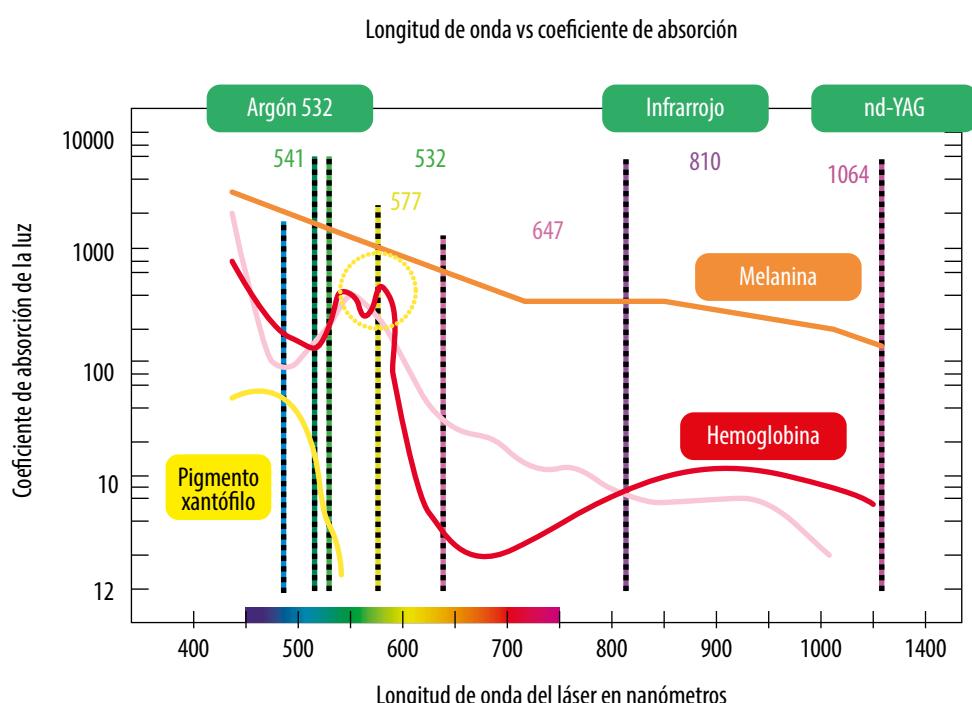


Figura 2. Diferentes longitudes de onda de láseres disponibles para tratamiento de fotocoagulación retinal.

Tabla 1.

Tipo de lente de contacto	Tamaño del spot en el aire (micras)	Magnificación del lente	Magnificación del spot	Tamaño del spot en el tejido	Área de tratamiento (estática/dinámica)
Retina/mácula					
Volk area centralis	125	1.0x	1	125	70°/84°
Mainster Hi-Mag	125	1.25x	0.8	100	75°/88°
Goldmann 3-mirror	125	0.93x	1.08	135	140°
Periferia					
3-Mirror lens o Karickhoff	200	0.93x	1.08	216	140°
Mainster Wide Field	100	0.68x	1.50	150	118°/127°
Rodenstock Pan Fundus	125	0.70x	1.44	180	110°/132°
Mainster Standard	200	0.96x	1.04	208	90°/121°
Mainster PRP 165	100	0.51x	1.96	196	165°/180°
Volk HR wide field	100	0.50x	2.00	200	160°/165°
Volk Quadspheric	125	0.51x	1.97	246	120°/144°

532 nm. Podría ser necesario modificar los parámetros sugeridos en este capítulo según especificaciones del fabricante para equipos que emitan longitud de onda diferente. Otros factores que pueden modificar los parámetros sugeridos en el capítulo son la pigmentación de la retina, el tipo de lente usado, el tamaño del spot elegido, el espesor y volumen macular, la transparencia de los medios, el estado de la fibra óptica de láser.

Tipos de lentes para fotocoagulación con láser

El médico cirujano que realiza la PFC debe conocer el sistema de visualización que utiliza para hacerla¹³. La tabla 1 resume los lentes más comunes y sus principales características.

Momentos para la realización de la fotocoagulación

Existe consenso sobre iniciar la PFC retinal cuando existe evidencia de la presencia de neovasos en la retina (nervio óptico y arcadas vasculares (fig. 3)¹.

Otra alternativa es comenzar el tratamiento a partir de la etapa de retinopatía no proliferativa severa. Especialmente en los casos donde se duda en poder realizar un seguimiento cercano del paciente. También existen situaciones en las que el profesional médico puede adelantar el tratamiento. Los siguientes son algunos ejemplos:

- *Cambios en la terapia hipoglucemiente*: cambios en la medicación con hipoglucemiantes orales o la necesidad de utilizar insulina pueden lle-

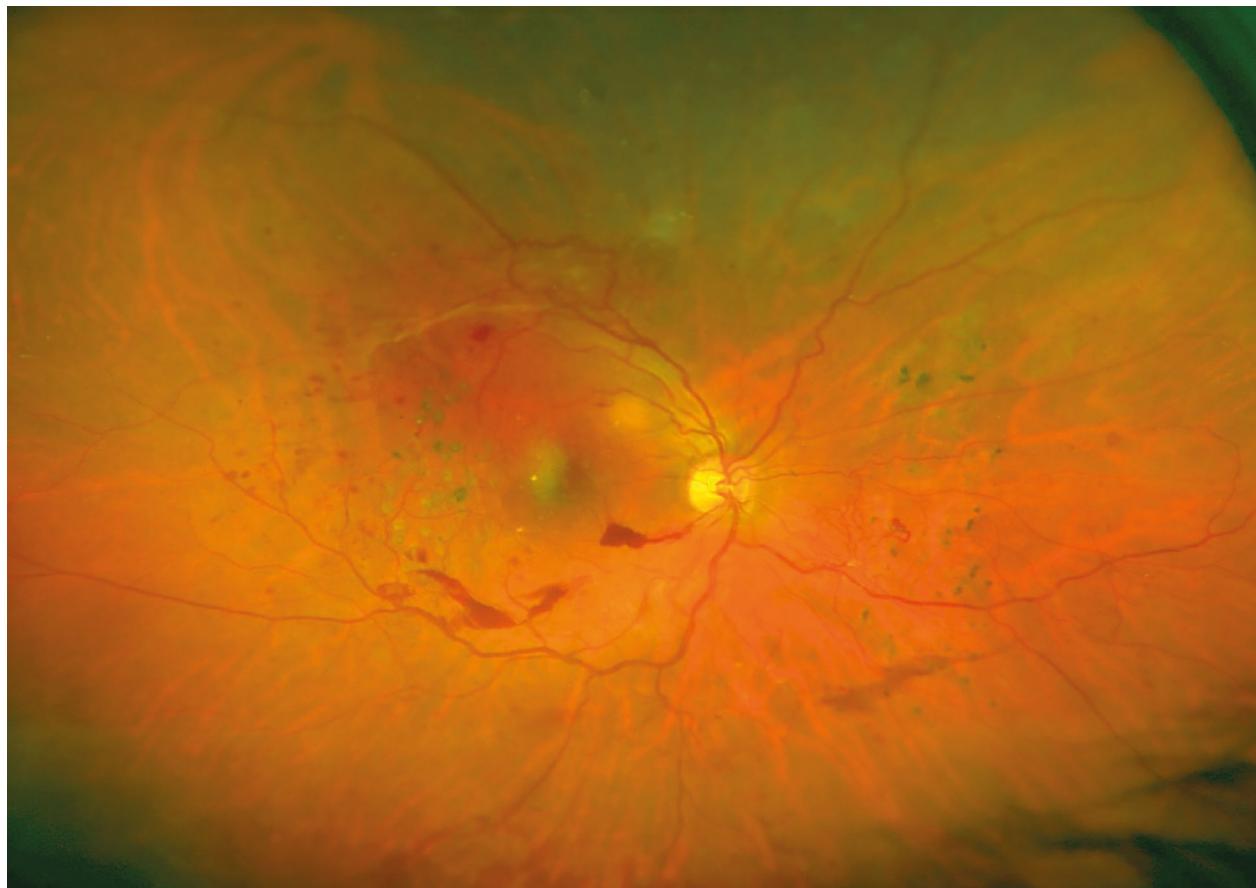


Figura 3. Retinopatía diabética proliferativa de alto riesgo. Presencia de neovasos sobre las arcadas vasculares temporales y áreas localizadas de hemorragias prerretinianas asociadas a la arcada vascular temporal inferior.

var en algún momento de la evolución a una aceleración de la RD.

- **Embarazo:** los cambios metabólicos ocasionados por la gestación pueden generar progresiones aceleradas de la RD. La PFC en etapas tempranas podría indicarse en casos seleccionados.
- **Fumadores:** los consumidores de tabaco son proclives a acelerar la progresión de su retinopatía por lo que deben ser vigilados de forma cercana y tratados precozmente de ser necesario.
- **Hipertensión arterial:** en la práctica clínica es común observar la coexistencia de DM e HTA. Los cambios en la barrera hematorretinal que ocurren habitualmente en la RD se ven exa-

gerados cuando hay hipertensión arterial. Se deben extremar las medidas para frenar la evolución de la retinopatía. La PFC podría estar indicada en etapas más tempranas.

- **Dislipidemias:** esta es una condición en la que las lipoproteínas de la sangre se encuentran aumentadas. Un aumento en la permeabilidad de los capilares retinales permiten el pasaje de lipoproteínas al interior de la retina. Esto favorece la aparición precoz de exudados duros en el polo posterior con el consiguiente daño de los fotorreceptores. Los pacientes hiperlipídémicos con tendencia a desarrollar edema macular deben tratarse en forma muy precoz a riesgo de presentar rápidamente una pérdida visual severa a corto plazo¹⁴.

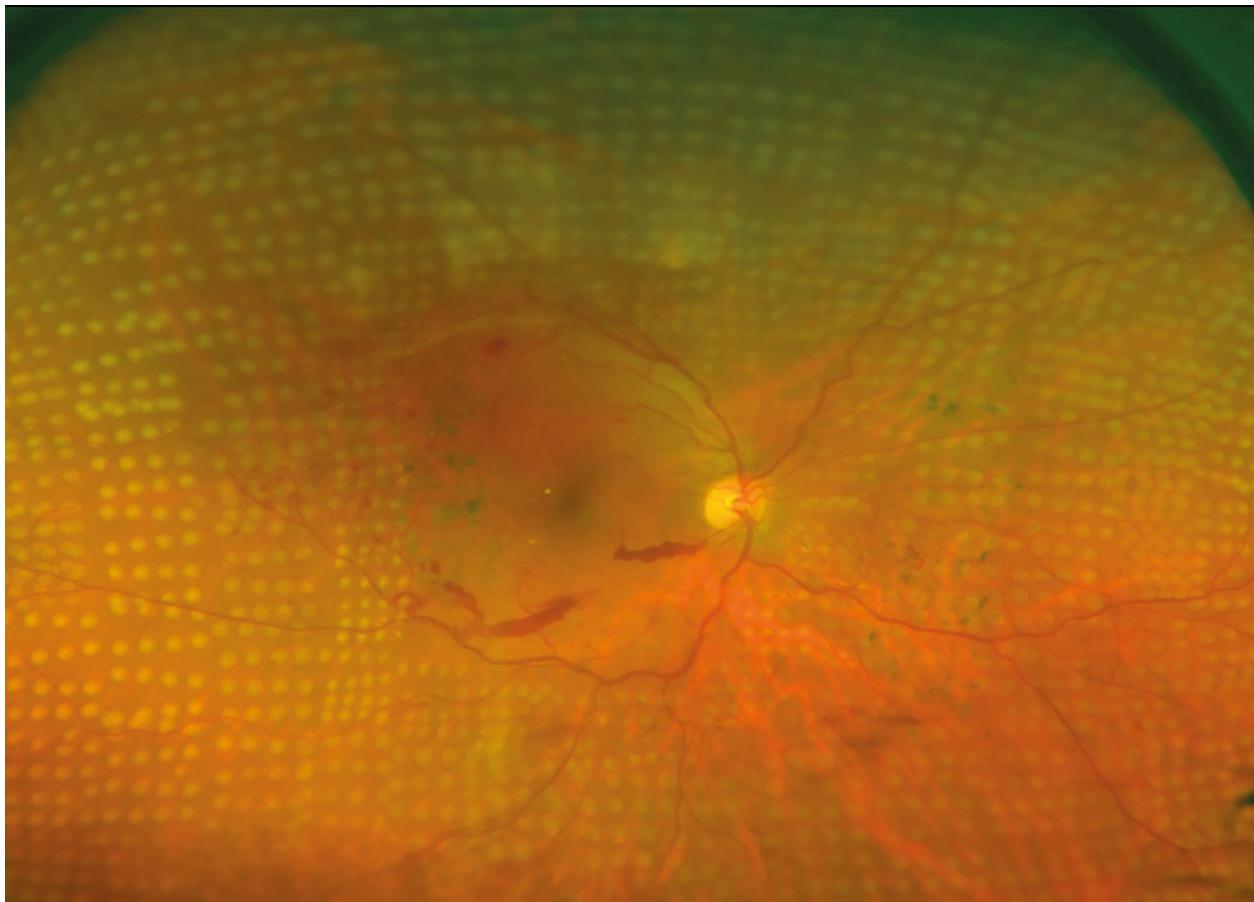


Figura 4. Panfotocoagulación con láser en patrón en media y extrema periferia. Intensidad moderada en la coloración de las lesiones.

Técnicas de fotocoagulación

Las diferentes técnicas para la aplicación de láser en la retina de pacientes diabéticos se basan en el sitio donde se administra el tratamiento. Básicamente son dos las áreas a tratar: la región macular¹⁵, la media periferia y periferia extrema de la retina (estas dos últimas áreas suelen tratarse en conjunto). El tratamiento láser que se realiza en la región macular se denomina fotocoagulación focal. La forma en rejilla convencional ha quedado en desuso desde hace años. Cuando el láser se aplica en la media y extrema periferia se denomina PFC de la retina (fig. 4)¹¹.

Fotocoagulación con “láser focal” de la retina en la región macular

En líneas generales se utiliza una lente de contacto con la magnificación suficiente para lograr la visualización detallada de la región macular. El objetivo es fotocoagular suavemente los puntos rojos (microaneurismas o microhemorragias) en las áreas de engrosamiento localizado de la retina (fig. 5).

El efecto térmico sobre los microaneurismas produce su cierre. Esto estimula la reabsorción del fluido retinal. Inicialmente los protocolos del ETDRS proponen el cierre completo de los aneu-

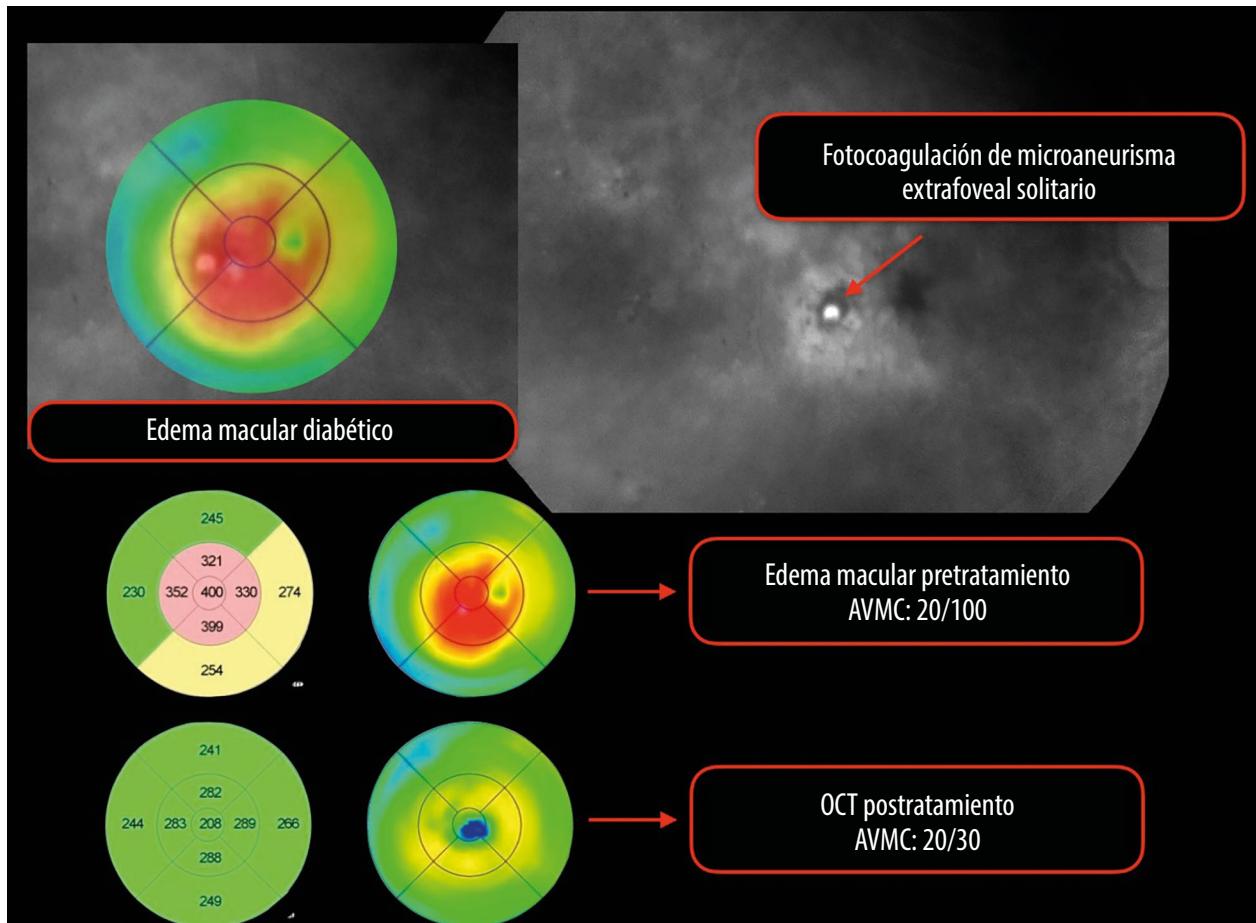


Figura 5. Fotocoagulación con láser focal de edema macular diabético producido por microaneurisma aislado en una zona extrafoveal.

rismas filtrantes, pero la bibliografía ha demostrado que con la fotocoagulación con intensidades bajas, tipo umbral —o inclusive subumbral— se logra estimular el crecimiento endotelial dentro del mismo aneurisma, produciendo su cierre sin dañar tejido retinal subyacente¹⁶.

Este tratamiento se realiza al identificar todos los puntos filtrantes y se tratan aquellos que se encuentren entre los 500 y 3.000 µm del centro de la fóvea en forma directa. Para ello se emplea fotocoagulación con spots de 50 a 100 µm, 0,1 seg o menos y la mínima intensidad como para producir un blanqueamiento en el área retinal adyacente al aneurisma en forma moderada¹⁷. Otro detalle a tener en cuenta es el tipo de lente

que se utilice para realizar la fotocoagulación. El diámetro del spot variará dependiendo de las características ópticas de la lente. Cuando se usan spots pequeños, como en el caso de la fotocoagulación macular, se debe ser cuidadoso con la intensidad y tiempos utilizados en la programación¹³.

En estos casos conviene realizar un disparo de prueba en una zona de la retina alejada de la fóvea y en la que exista menos edema. La intensidad del láser se irá ajustando hasta lograr una marca de la intensidad requerida.

En los casos en el que el espesor retinal supere las 400 µm de espesor es aconsejable realizar tratamientos coadyuvantes antes de la aplicación

del láser. Las drogas intravítreas que bloqueen el FCEV son especialmente útiles en estos casos.

La meta es que los pacientes queden con una retina de espesor normal y sin filtración lo más rápido y durante el mayor tiempo posible.

A partir de los ensayos clínicos realizados con antiangiogénicos (estudios RISE y RIDE) se modificó el paradigma de tratamiento médico del edema macular diabético; ya que las inyecciones pasaron a ser el *gold standard* para esta patología y el tratamiento con fotocoagulación macular quedó reservado para situaciones tales como edema focal extrafoveal o tratamiento complementario en casos en donde la accesibilidad a un régimen de anti-FCEV no pueda lograr un objetivo acorde con los resultados ideales esperables¹⁸.

Panfotocoagulación (PFC) de la retina

En la actualidad sigue vigente la indicación de panfotocoagulación retinal en casos de RDP o en las formas no proliferativas severas. Por el momento continúa en revisión la estrategia clásica del tratamiento láser de la retina isquémica. En los últimos años se ha propuesto la utilización de la terapia anti-FCEV como alternativa a la PFC. Esta última estrategia tiene como objetivo preservar la retina.

En un interesante estudio realizado por la doctora Emily Chew se analizó la agudeza visual de los pacientes que participaron en el ETDRS y que recibieron PFC como tratamiento. Los individuos que participaron en ese estudio fueron reclutados nuevamente 20 años después. El 80% de estos pacientes mantenía una agudeza visual mejor a 20/40 y el 42%, una igual o mejor a 20/20¹⁹.

Fotocoagulación complementaria y tratamientos coadyuvantes

La fotocoagulación complementaria está indicada cuando el tratamiento con drogas que inhibi-

ben el FCEV o esteroides es insuficiente para conseguir el efecto deseado²⁰. Un tratamiento deficiente con drogas antiangiogénicas puede ocurrir por dificultad en la accesibilidad a la droga o por un efecto de ella menor al esperado (pacientes refractarios)²¹.

Es importante descartar la presencia de isquemia macular como causa de disminución de la agudeza visual en el paciente con DM.

El objetivo del tratamiento con láser en estos casos es producir un cierre de los microaneurismas con impactos de 50 a 200 µm, de 0,1 seg y separados por el espacio ligeramente mayor a un impacto. Se suele respetar el haz papilomacular, la zona de 500 µm avascular del centro de la fóvea y 500 µm del margen de la papila. Primero deberá tratarse cada microaneurisma en forma individual con spots de 100 a 150 µm y con una lesión suave que apenas produzca un cambio en la transparencia de la retina²². El tratamiento láser suele estar combinado con drogas antiangiogénicas utilizando el mejor criterio médico y el conocimiento científico del momento.

Una modificación de esta técnica es la fotocoagulación subumbral con micropulsado¹⁰. A través de ella se busca generar el menor efecto térmico necesario para producir el cambio biológico que lleve a la resolución del edema. Funciona haciendo la entrega de energía con el concepto de *duty cycle* o ciclo de trabajo. La estrategia consiste en segmentar la columna de láser de tal manera que se alternan los períodos de estimulación con láser con otros de descanso. De esta manera se reduce el daño térmico a la retina. La modalidad de multispot o disparos múltiples ahorra tiempo haciendo más eficiente el tratamiento. Los láseres de multipunto usan un sistema de entrega de energía en grilla o patrón. Con una sola pulsación del pedal envía una ráfaga de disparos según el patrón configurado (fig. 6)¹⁷.

A partir de los estudios de DRCRnet —donde se comparó resultados para el tratamiento del

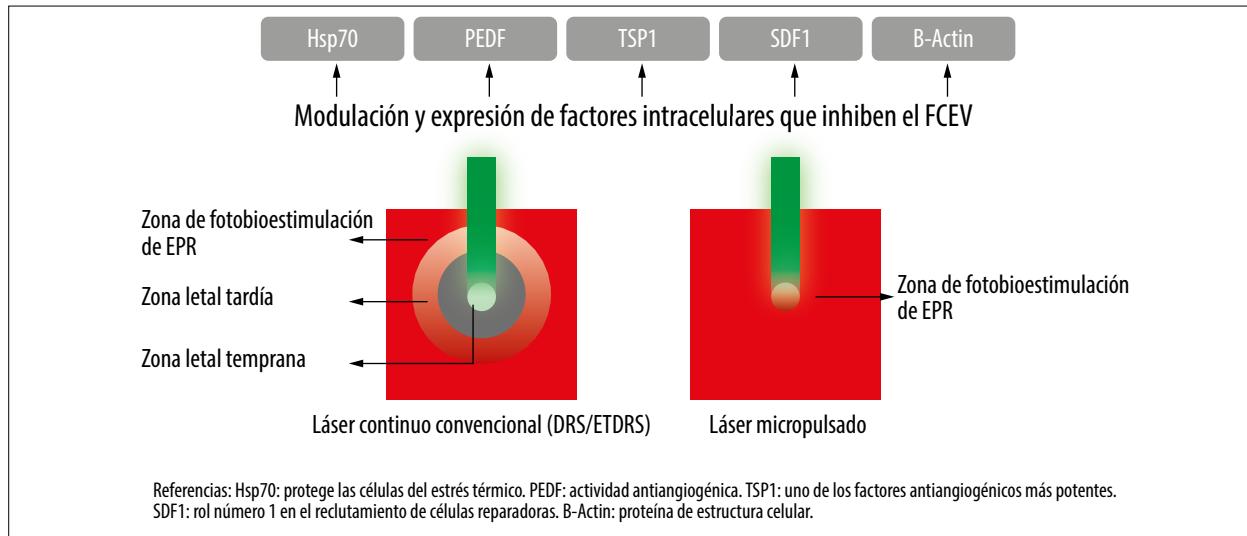


Figura 6. Comparación entre el efecto térmico de lesiones producidas por la aplicación de láser continuo en la retina (izquierda). Fotobioestimulación del EPR por láser de micropulsos (derecha).

edema macular, de la combinación de triamcinolona y láser, anti-FCEV y láser o del anti-FCEV en monoterapia— se concluyó que el tratamiento de primera línea para esta patología debía ser la utilización de drogas antiangiogénicas²³.

El implante de dexametasona forma parte de dispositivos de liberación prolongada que se inyectan a través de la pared del ojo en la cavidad vítreo. En general es la primera elección en edemas maculares diabéticos con componente quístico muy severo y crónicos. En estos casos se sospecha la presencia de cambios inflamatorios evidentes en la retina²⁴.

Indicaciones de tratamientos coadyuvantes

Previa o complementariamente a la fotocoagulación.

EMD refractarios a la fotocoagulación.

Combinación con otras terapias para potenciar sus efectos.

Previo a la vitrectomía para disminuir el edema posquirúrgico.

Nuevas alternativas y tratamientos futuros

Se están estudiando otras alternativas que están en diferentes estadios de ensayos clínicos para mejorar los resultados obtenidos con los tratamientos actuales del EMD y la RD²³. Entre ellas se encuentran diferentes antiangiogénicos como el brolucizumab, el conbercept o el abicipar pegol entre los originales. Es interesante el desarrollo de los denominados biosimilares como ziv-afiblerecept y bevacizumab. Otros son los modificadores de la estructura del vítreo, esferas de microgel para liberación prolongada de una o de “un cóctel” de fármacos preparados para cada paciente en particular, teniendo en cuenta los biomarcadores encontrados en sus estudios, más los datos tomados de su historia clínica y sus antecedentes patológicos. Otros fármacos interesantes en estudio son los que pueden actuar vía tópica mediante nanopartículas por la facilidad de administrar en gotas o a través de lentes de contacto que puedan actuar como reservorio de liberación prolongada. Dentro de la farmacoterapia retinal queda

un párrafo aparte para la aplicación de la terapia génica en relación con la apoptosis retinal que genera la alteración metabólica por exceso de oferta de metabolitos derivados de las vías alternativas de metabolización de los glúcidos y de la hipoxemia permanente².

Referencias

1. Ellis MP, Lent-Schochet D, Lo T, Yiu G. emerging concepts in the treatment of diabetic retinopathy. *Curr Diab Rep* 2019; 19: 137.
2. Rosberger DF. Diabetic retinopathy: current concepts and emerging therapy. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2013; 42: 721-745.
3. Jorge EC, Jorge EN, Botelho M et al. Monotherapy laser photocoagulation for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 10: CD010859.
4. Luo D, Zheng Z et al. Systematic review of various laser intervention strategies for proliferative diabetic retinopathy. *Expert Rev Med Devices* 2015 ; 12: 83-91.
5. Yoon YH, Boyer DS, Ozurdex MEAD Study Group et al. Natural history of diabetic macular edema and factors predicting outcomes in sham-treated patients (MEAD study). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2019; 257: 2639-2653.
6. Blindbaek SL, Peto T, Grauslund J. How do we evaluate the role of focal/grid photocoagulation in the treatment of diabetic macular edema? *Acta Ophthalmol* 2019; 97: 339-346.
7. Muqit MMK, Marcellino GR, Henson DB et al. Optos-guided pattern scan laser (Pascal)-targeted retinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 2013; 91: 251-258.
8. Nishida K, Miura K, Sakaguchi H et al. The impact of spot size, spacing, pattern, duration and intensity of burns on the photocoagulation index in a geometric simulation of pan-retinal laser photocoagulation. *Acta Ophthalmol* 2019; 97: e551-e558.
9. Nemcansky J, Stepanov A, Nemcanska S et al. Single session of pattern scanning laser versus multiple sessions of conventional laser for panretinal photocoagulation in diabetic retinopathy: efficacy, safety and painfulness. *PLoS One* 2019; 14: e0219282.
10. Akhlaghi M, Dehghani A, Pourmohammadi R et al. Effects of subthreshold diode micropulse laser photocoagulation on treating patients with refractory diabetic macular edema. *J Curr Ophthalmol* 2019; 31: 157-160.
11. Kohner EM, Stratton IM, UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group et al. Relationship between the severity of retinopathy and progression to photocoagulation in patients with Type 2 diabetes mellitus in the UKPDS (UKPDS 52). *Diabet Med* 2001; 18: 178-184.
12. Alasil T, Waheed NK. Pan retinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy: pattern scan laser versus argon laser. *Curr Opin Ophthalmol* 2014; 25: 164-170.
13. Mainster MA, Crossman JL, Erickson PJ, Heacock GL. Retinal laser lenses: magnification, spot size, and field of view. *Br J Ophthalmol* 1990; 74: 177-179.
14. Klein BEK, Myers CE, Howard KP, Klein R. Serum lipids and proliferative diabetic retinopathy and macular edema in persons with long-term type 1 diabetes mellitus: The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2015; 133: 503-510.
15. Mainster MA. Decreasing retinal photocoagulation damage: principles and techniques. *Semin Ophthalmol* 1999; 14: 200-209.
16. Mainster MA. Wavelength selection in macular photocoagulation: tissue optics, thermal effects, and laser systems. *Ophthalmology* 1986; 93: 952-958.

17. Scholz P, Altay L, Fauser S. A review of sub-threshold micropulse laser for treatment of macular disorders. *Adv Ther* 2017; 34: 1528-1555.
18. Nguyen QD, Brown RISE and RIDE Research Group *et al.* Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012; 119: 789-801.
19. Chew EY, Ferris FL 3rd, Csaky KG *et al.* The long-term effects of laser photocoagulation treatment in patients with diabetic retinopathy: the early treatment diabetic retinopathy follow-up study. *Ophthalmology* 2003; 110: 1683-1689.
20. Glassman AR, Wells JA 3rd, Josic K *et al.* Five-year outcomes after initial aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab treatment for diabetic macular edema (protocol T extension study). *Ophthalmology* 2020; 127: 1201-1210.
21. Olsen TW. Anti-VEGF pharmacotherapy as an alternative to panretinal laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *JAMA* 2015; 314: 2135-2136.
22. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR *et al.* afibbercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015; 372: 1193-1203.
23. Sachdev N, Gupta V, Abhiramamurthy V *et al.* Correlation between microaneurysm closure rate and reduction in macular thickness following laser photocoagulation of diabetic macular edema. *Eye (Lond)* 2008; 22: 975-977.
24. Sun JK, Jampol LM. The Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net) and its contributions to the treatment of diabetic retinopathy. *Ophthalmic Res* 2019; 62: 225-230.
25. Rosenblatt A, Udaondo P, ARTES Study Group *et al.* A collaborative retrospective study on the efficacy and safety of intravitreal dexamethasone implant (Ozurdex) in patients with diabetic macular edema: the European DME Registry Study. *Ophthalmology* 2020; 127: 377-393.

Drogas antiangiogénicas

Dr. Pablo Javier Franco

La angiogénesis es un proceso complejo que consiste en el desarrollo de nuevos vasos sanguíneos a partir del endotelio de una vasculatura preexistente y participa en funciones útiles y funciones nocivas en el organismo¹⁻². Existe, entonces, un delicado equilibrio entre factores antiangiogénicos y proangiogénicos que puede verse afectado en los procesos patológicos. Así, la angiogénesis está implicada en la fisiopatología de una variedad de trastornos: retinopatía diabética, degeneración macular relacionada con la edad de tipo neovascular (DMREn), artritis reumatoide, psoriasis y en todo proceso oncológico³⁻⁵.

El descubrimiento del factor de crecimiento vascular endotelial (*vascular endothelial growth factor* o VEGF por su denominación y sigla en inglés) abrió toda una nueva era en la medicina moderna⁶.

El VEGF se identifica como el principal factor proangiogénico. La síntesis de moléculas capaces de bloquearlo inauguró la era de los antiangiogénicos. Estos anti-VEGF fueron capaces de demostrar su efectividad clínica en patología como el cáncer metastásico, la DMREn y muchas otras patologías en donde la angiogénesis estuviera presente en su fisiopatología.

Sin embargo, las vías celulares que llevan a la angiogénesis no dependen exclusivamente del VEGF: diferentes líneas de investigación han demostrado muchas otras moléculas involucradas HGF (*hepatocyte growth factor*), FGF (*fibroblast growth factor*), PDGF (*platelet derived growth factor*) o la Ang (*angiopoietin*)⁷. Esto explicaría el fenómeno de escape que se puede observar en

oncología cuando el tratamiento anti-VEGF deja de ser efectivo. El tumor ha logrado utilizar otras vías para la angiogénesis y continúa así su crecimiento⁸. Este fenómeno no está tan estudiado en oftalmología pero seguramente puede ocurrir. Por otra parte, considerar a la angiogénesis como un proceso no totalmente dependiente del VEGF lleva a pensar que se debería bloquear además del VEGF otros factores involucrados para que se pueda ser más efectivo con el tratamiento.

En la siguiente sección se desarrollarán las actuales y futuras moléculas de las que se disponen para el tratamiento de diferentes patologías retinales.

Referencias

1. Risau W. Mechanism of angiogenesis. *Nature* 1997; 386: 671-674.
2. Ferrara N. The role of vascular endothelial growth factor in pathological angiogenesis. *Breast Cancer Res Treat* 1995; 36: 127-137.
3. Schlottmann PG, Alezzandrini AA, Zas M, Rodriguez FJ, Luna JD, Wu L. New treatment modalities for neovascular age-related macular degeneration. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2017; 6: 514-519.
4. Carvalho JF, Blank M, Shoenfeld Y. Vascular endothelial growth factor (VEGF) in autoimmune diseases. *J Clin Immunol* 2007; 27: 246-256.
5. Ye X, Gaucher JF, Vidal M, Broussy S. A structural overview of vascular endothelial growth factors pharmacological ligands: from

- macromolecules to designed peptidomimetics. *Molecules* 2021; 26: 6759.
6. Ferrara N, Houck KA, Jakeman LB *et al.* The vascular endothelial growth factor family of polypeptides. *J Cell Biochem* 1991; 47: 211-218.
7. Clarke JM, Hurwitz HI. Understanding and targeting resistance to anti-angiogenic therapies. *J Gastrointest Oncol* 2013; 4: 253-263.
8. Gacche RN. Compensatory angiogenesis and tumor refractoriness. *Oncogenesis* 2015; 4: e153.

Bevacizumab en edema macular diabético

Dra. Susana Cura

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal completo humanizado que se une e inhibe todas las isoformas del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF).

El primer estudio que se realizó sobre esta droga se denominó DRCR.net y demostró la efectividad de bevacizumab en el manejo del edema macular diabético (EMD), utilizado como tratamiento primario también en casos refractarios y la eficacia de la dosis 1,25 mg de la droga versus el láser focal.

El estudio BOLT con bevacizumab versus láser mostró al bevacizumab intravítreo efectivo en el edema macular diabético difuso primario pero no lo consideró primera línea de tratamiento.

El estudio comparativo de DRCR.net protocolo T mostró datos e información sobre la eficiencia y la seguridad de bevacizumab, aflibercept y ranibizumab.

Los tres regímenes de tratamiento produjeron un incremento de la agudeza visual (AV) a los 2 años, donde en el primer año —en ojos con AV inicial de 20/50 o peor— hubo superioridad de AV en aflibercept sobre ranibizumab y bevacizumab.

En el primero y segundo año los ojos con mejor AV inicial (20/32-20/40) en los tres grupos de anti-VEGF no tuvieron diferencias significativas en el aumento de AV, pero a los dos años con AV inicial 20/50 o peor, la ventaja del aflibercept sobre el ranibizumab disminuyó y no tienen significancia estadística entre ambos mientras que el aflibercept se mantuvo superior al bevacizumab.

Aflibercept al año mostró mayor reducción de ECF que ranibizumab.

Por otra parte, bevacizumab al año y a los dos años fue menos efectivo en la reducción de espesor central foveal (ECF) que los otros dos anti-VEGF.

Se registró un promedio de mitad de inyecciones con disminución de la frecuencia de visitas y de la necesidad de tratamiento con láser en los tres grupos en el segundo año.

Seguridad

- No existen diferencias en efectos adversos al año ni a los dos años en los tres anti-VEGF.
- La extensión a 5 años del protocolo T mostró ganancia de AV desde el inicio a los 5 años de 1,5 líneas y una disminución entre los 2 a 5 años de 1 línea de AV.
- No hubo diferencias sustanciales de reducción del ECF en el promedio medio de 154 micras a los 2 y 5 años de tratamiento.
- La terapia adyuvante de STTA y bevacizumab intravítreo demostró mejores resultados funcionales, morfológicos, menores cantidades de inyecciones con bevacizumab, menores costos y mayor eficiencia en el tratamiento de EMD.

Bibliografía

Arevalo JF, Lasave AF, Wu L *et al.* Intravitreal bevacizumab plus grid laser photocoagulation or intravitreal bevacizumab or grid laser photo-

coagulation for diffuse diabetic macular edema: results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Retina* 2013; 33: 403-413.

Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015; 372: 1193-1203.

Glassman AR, Wells JA 3rd, Josic K *et al.* Five-year outcomes after initial aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab treatment for diabetic macular edema (Protocol T Extension study). *Ophthalmology* 2020; 127: 1201-1210.

Heier JS, Bressler NM, Avery RL *et al.* Comparison of aflibercept, bevacizumab and ranibizumab for treatment of diabetic macular edema: extrapolation of data to clinical practice. *JAMA Ophthalmol* 2016; 134: 95-99.

Lynch SS, Cheng CM. Bevacizumab for neovascular ocular diseases. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 614-625.

Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD *et al.* A prospective randomized trial of intravitreal

bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12 month data: report 2. *Ophthalmology* 2010; 117: 1078-1086.

Shimura M, Yasuda K, Minezaki T, Noma H. Reduction in the frequency of intravitreal bevacizumab administrations achieved by posterior subtenon injection of triamcinolone acetonide in patients with diffuse diabetic macular edema. *Jpn J Ophthalmol* 2016; 60: 401-407.

Wells JA, Glassman AR, Ayala AR *et al.* Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-years results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2016; 123: 1351-1359.

Wu L, Martínez-Castellanos MA, Quiróz-Mercado H *et al.* Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin): results of the Pan American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246: 81-87.

Ranibizumab en edema macular diabético y retinopatía diabética

Dr. Patricio Schlottmann

El ranibizumab es un fragmento FAB de un anticuerpo monoclonal humanizado con afinidad por todas las isoformas de VEGF A (110, 121, 165), producido en células de *Escherichia coli* por técnicas de ADN recombinante¹.

La dosis aprobada en la Argentina (y el resto del mundo excepto Estados Unidos) para el tratamiento del edema macular diabético (EMD) y de la retinopatía diabética proliferativa es de 0,5 mg en un volumen de 0,05 ml, para una solución de 10 mg/ml de concentración¹.

La indicación principal en EMD es el tratamiento del EMD con compromiso central que afecta la visión. No existen restricciones respecto de la visión de los pacientes para ser tratados, aunque el criterio médico valorará esta situación en cada caso. Tampoco existen restricciones respecto de la hemoglobina glicosilada de los pacientes. En este caso, algunos pagadores restringen el uso sólo para pacientes con HbA1C menor a 8%. La evidencia muestra que los pacientes responden independientemente de los niveles de HbA1C².

La forma de uso es la aplicación de una dosis de carga hasta lograr la estabilidad visual con inyecciones no más frecuentes que cada 4 semanas. Generalmente son 3 a 6 inyecciones. Una vez estabilizada la visión se podrá continuar con un régimen de tratar y extender o según nece-

sidad, algo que dependerá del criterio clínico y del régimen que aprueben los pagadores.

En general los pacientes suelen requerir una cantidad elevada de inyecciones en el primer año (7 a 9), disminuyendo en número de inyecciones en el segundo año (2 a 4) y aun menor en el tercer año (1 a 2). Si los pacientes son bien tratados inicialmente pueden no necesitar tratamiento en el cuarto y quinto año³.

La evaluación periódica de los pacientes requiere de la valoración de actividad mediante la evaluación de agudeza visual y estado de la retina por medio de la tomografía óptica de coherencia.

Evidencia proveniente de ensayos clínicos aleatorizados

El estudio Europeo Restore, de fase III, comparó en 345 pacientes aleatorizados 1:1:1, a recibir ranibizumab monoterapia vs. ranibizumab + láser vs. láser únicamente, evaluando el resultado primario a 12 meses. El tratamiento con ranibizumab fue de tres dosis de carga y luego PRN con visitas mensuales. Las ganancias visuales para los pacientes tratados con ranibizumab fue de 7,9 y 7,1 para ranibizumab monoterapia y combinado con láser respectivamente. Muy superior a las ganancias visuales del grupo tratado solamente con láser que

ganó 2,3 letras. Este estudio tuvo extensión a 3 años, confirmando el mantenimiento de la visión ganada en el tiempo y la reducción del número de inyecciones. Ranibizumab monoterapia es mejor que láser solamente o combinado con ranibizumab³⁻⁴.

Los estudios RIDE y RISE compararon ranibizumab monoterapia en dosis de 0,3 mg y 0,5 mg contra inyección simulada, pudiendo realizar láser macular de rescate a cualquiera de las ramas. La aleatorización fue 1:1:1 para los 380 pacientes en cada ensayo. En este estudio también se confirmó la superioridad del uso de ranibizumab en cualquiera de sus dos dosis contra la no inyección y el rescate con láser. Este estudio también confirmó que comenzar tardeamente con ranibizumab —ya que los pacientes que recibían Sham pasaron a los 24 meses a tratamiento activo— puede llevar a una ganancia menor de visión. El comienzo tardío del tratamiento con ranibizumab genera pérdidas visuales irrecuperables⁵⁻⁶.

Un estudio de carácter académico, un poco menos riguroso que un ensayo de fase 3, realizado por un grupo de investigación llamado DRCR.net (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network) —conocido como protocolo T— comparó el ranibizumab en dosis de 0,3 mg vs afibercept 2 mg vs bevacizumab 1,25 mg. El estudio mostró una superioridad de afibercept sobre ranibizumab y de ranibizumab sobre bevacizumab al año de tratamiento. Las diferencias entre ranibizumab y afibercept desaparecen a los dos años de tratamiento, pero permanecen para estas dos drogas sobre bevacizumab. La dosis comparada de ranibizumab fue la de 0,3 mg, sólo aprobada para su uso en Estados Unidos. Esto genera la controversia de si los resultados habrían sido los mismos si se hubiera usado la dosis habitual de 0,5 mg. De todos modos, las diferencias a favor de afiber-

cept fueron para el primer año de tratamiento y no se mantuvieron en el tiempo ni siquiera para los pacientes con peor visión⁷⁻⁸.

El protocolo S, también del DRCR.net, confirmó la superioridad en el manejo de pacientes con retinopatía diabética de ranibizumab monoterapia vs panfotocoagulación. Los resultados mostraron mejor agudeza visual y menor número de complicaciones en los pacientes tratados con ranibizumab monoterapia⁹.

En resumen, el ranibizumab es una droga de alta eficacia y muy segura que logra mejorar la AV de pacientes con edema macular diabético. Los años de experiencia clínica y el volumen de evidencia disponible lo presentan como una herramienta fundamental para el manejo de pacientes con EMD o retinopatía diabética.

Referencias

1. National Library of Medicine (US). ChemIDplus. Substance name: ranibizumab. <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/347396-82-1>
2. Singh RP, Habbu K, Ehlers JP et al. The impact of systemic factors on clinical response to ranibizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2016; 123: 1581-1587.
3. 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: 615-625.
4. Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG et al. Three-year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology* 2014; 121: 1045-1053.
5. 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: 789-801.

6. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM *et al.* Long-term outcomes of ranibizumab therapy for diabetic macular edema: the 36-month results from two phase III trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2013; 120: 2013-2022.
7. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; Wells JA, Glassman AR *et al.* Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015; 372: 1193-1203.
8. Wells JA, Glassman AR, Ayala AR *et al.* Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2016; 123: 1351-1359.
9. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network; Gross JG, Glassman AR, Jampol LM *et al.* Panretinal photocoagulation vs intravitreous ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. *JAMA* 2015; 314: 2137-2146.

Aflibercept en edema macular diabético

Dr. Santiago Castro Feijóo

Aflibercept está aprobado en la Argentina para el tratamiento del edema macular diabético (EMD) desde 2015. También se aprobó y se utiliza en nuestro país para el tratamiento de DMAEn, CRVO, BRVO y NVC miópica.

Aflibercept es una proteína de fusión recombinante que comprende porciones de VEGFR-1 humano y dominios extracelulares de VEGFR-2 que se fusionan con la porción Fc de IgG1 humana. Fue diseñado específicamente con un innovador mecanismo de acción multidiana o multitarget que lo hace el único fármaco anti-VEGF que bloquea todos los ligandos del VEGFR-1, con unión de alta afinidad tanto al VEGF (factor de crecimiento del endotelio vascular) como al PlGF (factor de crecimiento placentario). Los datos de estudios independientes sugieren que aflibercept tiene una mayor afinidad de unión al VEGF-A que otros agentes anti-VEGF y sus receptores nativos¹.

Además, en estudios independientes se ha sugerido que posee una vida media intraocular mayor que otros fármacos anti-VEGF (aflibercept 2 mg $t_{1/2} = 11$ días, ranibizumab 0,5 mg $t_{1/2} = 7,19$ días, bevacizumab 1,5 mg $t_{1/2} = 9,82$ días, brolucizumab 6 mg $t_{1/2} = 4,3-5,1$ días)^{2-4,47}.

Este fármaco antiangiogénico es el único disponible a nivel mundial que se dirige a todos los ligandos VEGFR-1, incluidas las distintas vías de VEGF-A y PlGF. Incorpora dominios de dos VEGFR para la unión estrecha de VEGF y PlGF, evitando que interactúen con sus receptores naturales (VERGFR-1 y VEGFR-2) (fig. 1).

El mecanismo multitarget es de gran importancia, ya que el VEGF y el PlGF intraoculares están significativamente elevados en los pacientes con enfermedad ocular diabética tanto en EMD como en RD⁵⁻⁷. Ambos actúan juntos a través de los receptores del VEGF para desempeñar un papel fundamental en la permeabilidad vascular, la inflamación y la neovascularización. El VEGF-A actúa a través del VEGFR-1 y del VEGFR-2⁵⁻⁶. El PlGF es miembro de la familia de factores angiogénicos VEGF y se une al VEGFR-1 con una afinidad de unión similar a la del VEGF-A⁵⁻⁶. Los heterodímeros pueden inducir y activar el VEGFR-1/VEGFR-2 y unirse al VEGFR-1⁹⁻¹¹. La activación excesiva del VEGFR-1 y del VEGFR-2 puede provocar extravasación vascular y neovascularización patológica que da lugar a edema macular⁸⁻⁹. Los heterodímeros tienen la capacidad de potenciar la señalización del VEGFR-1 y permitir la activación del VEGFR-2 por parte del PlGF.

Los niveles elevados de VEGF y PlGF se encuentran entre los factores responsables de la degradación de la BHR. La hipoxia estimula la degradación de la BHR inducida por el VEGF/PlGF mediante la apertura de uniones estrechas entre las células del EPR; esto aumenta la permeabilidad vascular y provoca una acumulación de líquido en la retina¹²⁻¹³.

La unión del VEGF o del PlGF al VEGFR-1 en la microglía provoca una respuesta proinflamatoria y proangiogéntica¹⁴⁻¹⁷. Incluso con un bloqueo completo del VEGF por parte de algunos fárma-

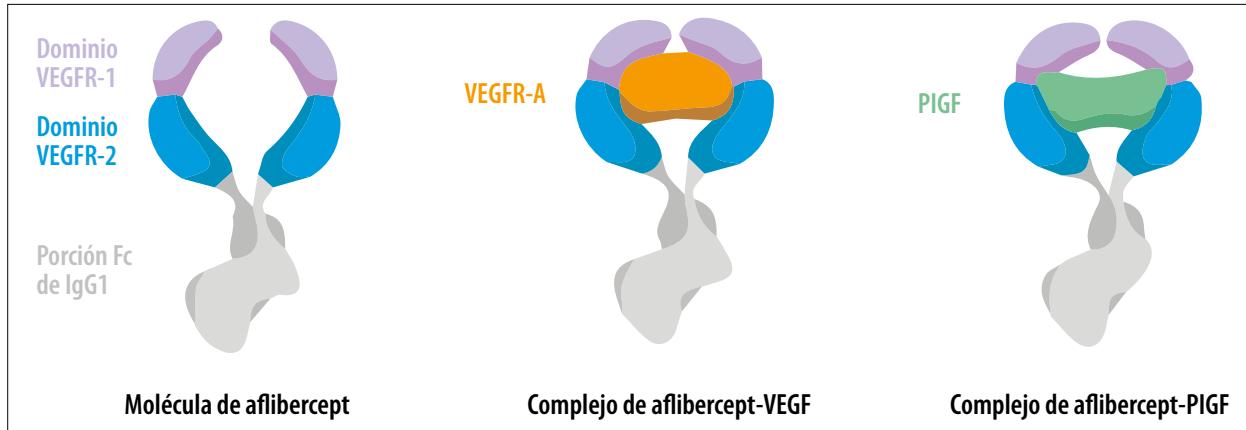


Figura 1.

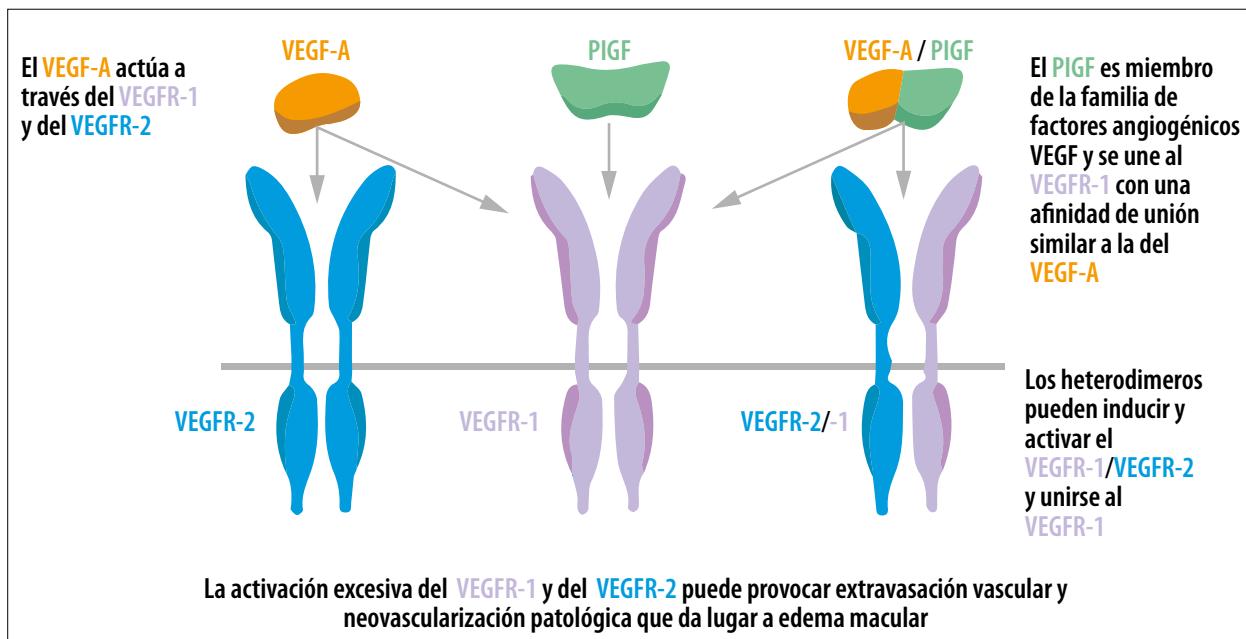


Figura 2.

cos anti-VEGF, el PIGF seguiría estando disponible para unirse al VEGFR-1, lo que permitiría un aumento adicional de la inflamación en el EMD.

Tanto el VEGF como el PIGF favorecen la activación y la regulación de la neovascularización en la enfermedad ocular diabética (fig. 2)¹⁸.

Aflibercept tiene una afinidad de unión al VEGF-A casi 100 veces superior a la de ranibizumab, resultando ser la mayor correlación de adherencia a VEGF y la vida media intraocular más larga.

Los datos de estudios independientes sugieren que el tiempo medio de supresión del VEGF de afibercept es aproximadamente el doble que el de ranibizumab. La duración media de la supresión de VEGF-A en humor acuoso fue de 71 ± 18 días para afibercept, lo que respalda su uso en regímenes con intervalos de tratamiento de más de 8 semanas¹⁹.

VIVID y VISTA son los estudios pivotales de afibercept para DME²⁰. Se diseñaron para comparar la eficacia y la seguridad del afibercept

con la fotocoagulación macular con láser para el tratamiento del EMD durante 3 años. Los ensayos fueron aleatorizados, multicéntricos y con doble enmascaramiento en pacientes con EMD clínicamente significativo con afectación central y MAVC de 73-24 letras según ETDRS (equivalente Snellen aproximado: de 20/40 a 20/320).

Las ganancias visuales clínicamente significativas (>10 letras) se alcanzaron con un tratamiento temprano e intensivo con afibercept en el primer año. Las ganancias de visión rápidas y crecientes, alcanzadas en el año 1 se mantuvieron durante 148 semanas con menor número de inyecciones en los años 2 y 3²³.

Un análisis *post hoc* de VIVID y VISTA evaluó la proporción de pacientes que desarrollaron RDP durante las primeras 100 semanas del estudio. Los pacientes que recibieron afibercept desarrollaron RDP con menor frecuencia hasta la semana 100 en comparación con los tratados con láser.

Un total de 385 pacientes del estudio VISTA se incluyó en un análisis *post hoc* para evaluar el estado de la perfusión retinal después del tratamiento con afibercept en comparación con el láser²¹. Afibercept mejoró significativamente la perfusión retinal en comparación con láser en pacientes con EMD. La mejora de la perfusión retinal se asoció con una mejora en el DRSS. El tratamiento con afibercept 2q8 conduce a mejoras significativas en la gravedad de la RD después de solo 1 año de terapia en alrededor del 30% de los pacientes.

VIVID EAST evaluó la eficacia de afibercept en 381 pacientes asiáticos y rusos con EMD²². En la semana 52 de este estudio: los pacientes que recibieron afibercept lograron ganancias de visión similares a las de los pacientes en los estudios mundiales VIVID y VISTA²²⁻²³. Proporciones similares de pacientes tratados con afibercept ganaron ≥ 15 letras desde el inicio hasta la semana 52. Más del 60% de los pacientes tratados con afibercept logró mejoras de ≥ 2 niveles en el DRSS.

En el estudio **ENDURANCE** se observó que con el control continuo los pacientes del estudio VISTA que continuaron el tratamiento con afibercept mantuvieron su ganancia visual a los 5 años²⁴. Además, lograron una reducción sustancial de la carga del tratamiento: A lo largo de 2 años, el 25% (n = 15) de los pacientes no requirió ningún retratamiento y el 48% (n = 29) de los pacientes recibió 5 o menos inyecciones.

AQUA es un estudio de fase IV multicéntrico, abierto y de un solo brazo en el que se evaluó el cambio de la calidad de vida relacionada con la visión en pacientes con EMD durante el tratamiento con afibercept (N=553)²⁵. El cambio medio (SD) de la MAVC respecto del inicio en la semana 52 (n=529*) fue de +10,0 (8,0) letras.

Afibercept se asoció con mejoras en la visión relacionadas con la calidad de vida durante las 52 semanas.

En el estudio **VIOLET** se evaluaron los beneficios a largo plazo de afibercept con diferentes pautas posológicas después del tratamiento temprano e intensivo en el año 1 en pacientes del estudio **AQUA**²⁶. Las ganancias logradas en la fase previa a VIOLET se mantuvieron a largo plazo con una carga de tratamiento reducida en el grupo de esquema posológico extendido. Los resultados del grupo de esquema posológico extendido 2q8 confirman que esta pauta posológica tiene una eficacia similar a los esquemas posológicos de tratamiento fijo y PRN, mientras que reduce notablemente el número de visitas al consultorio frente al esquema posológico de tratamiento PRN en VIOLET.

En ensayos clínicos prospectivos, la mayoría de los pacientes con EMD logró intervalos de tratamiento de ≥ 12 semanas en el año 2 con T&E proactivo con afibercept. Esto se puede ver en los estudios **VIBIM** e **Hirano et al.**:

El estudio **VIBIM** evaluó los resultados de un régimen proactivo de T&E de 2 años con afibercept para pacientes con EMD²⁷. El régimen

T&E con aflibercept iniciado en el año 1 puede proporcionar resultados visuales clínicamente significativos durante 2 años en pacientes con EMD. El 57% de los pacientes alcanzó intervalos de dosificación de $\geq q12$ al final del año 2.

Mientras que en el estudio Hirano *et al.* el 66,7% de los pacientes alcanzó intervalos de dosificación q16 al final del año 2²⁸.

En el **Protocolo T**, estudio llevado a cabo por DRCR.net, se comparó la eficacia de los fármacos anti-VEGF para la alteración visual debida a EMD²⁹. Se lograron ganancias rápidas de visión en todos los brazos del estudio, pero estos fueron significativamente mayores con aflibercept que con cualquiera de los comparadores en el criterio de valoración principal en la semana 52. Las conclusiones fueron que aflibercept provee ganancias visuales clínicamente significativas a largo plazo en pacientes con EMD y demostró mayor eficacia sobre ranibizumab y bevacizumab al primer año. La superioridad en el primer año fue dada por los pacientes cuya AV basal era de <69 letras ETDRS (<20/40).

En un análisis *post hoc* del Protocolo T, los ojos con EMD y PDR al inicio del estudio lograron mayores tasas de mejoría en la gravedad de la DR con aflibercept que cualquiera de los comparadores en el año 1³⁰.

Cochrane realizó un metaanálisis sistemático de ECA que proporciona una revisión de nivel 1 basada en la evidencia de fármacos anti-VEGF³¹. Las conclusiones, luego de revisar 24 estudios que incluían más de 6.000 pacientes, fueron que “al cabo de un año todos los criterios de valoración de la eficacia eran significativamente favorables a aflibercept frente a ranibizumab y a bevacizumab”, y que “los pacientes tenían un 30% más de probabilidades de ganar ≥ 3 líneas con aflibercept que con ranibizumab o bevacizumab en el año 1” (datos de certeza moderada).

Existen diferentes guías de recomendaciones para el tratamiento del EMD en todo el mundo,

entre ellas podemos mencionar las guías de EURETINA y las guías de SERV.

Las guías de EURETINA recomiendan aflibercept como el “fármaco de elección” en pacientes con una MAVC inicial de <69 letras³². “Aflibercept es el fármaco preferido para ojos con EMD con una MAVC inicial por debajo de 69 letras, ya que muestra superioridad con respecto de bevacizumab durante 2 años y con respecto de ranibizumab en el primer año de tratamiento”.

En la guía SERV, en la sección del manejo de las complicaciones oculares de la diabetes, haciendo foco en el edema macular con afectación central y el tratamiento con terapia antangiogénica refiere acerca de aflibercept (nivel de evidencia 1, grado de recomendación A) manifiesta: “En el protocolo T en los pacientes con malas agudezas visuales iniciales (<69 letras) los resultados a un año fueron claramente favorables a aflibercept frente a ranibizumab y bevacizumab”³³.

También podemos ver los resultados de la encuesta PAT del ASRS, que analizó las respuestas de 1.028 participantes en Estados Unidos e internacionalmente: Cuando no se tienen en cuenta los costes, aflibercept es el fármaco de elección para el tratamiento inicial del EMD³⁴.

El estudio APOLLON evalúa el uso de recursos, los patrones de monitorización y los resultados en pacientes con EMD tratados con aflibercept en la práctica clínica³⁵. Los hallazgos de este estudio indican que los resultados alcanzados en entornos del mundo real son congruentes con los informados en estudios aleatorizados de pacientes con EMD con una fase de inducción similar (5 dosis iniciales mensuales). Entre el 35% y el 22% de pacientes consiguieron ganancias de ≥ 10 y ≥ 15 letras en el mes 6, respectivamente. Alrededor del 40% y el 25% de pacientes consiguieron ganancias de ≥ 10 y ≥ 15 letras en el mes 12, respectivamente.

Aflibercept cuenta con vasta evidencia en estudios en la vida real (RWE). Entre ellos podemos mencionar los siguientes:

Moorfields: en pacientes del mundo real con EMD, aflibercept puede lograr ganancias de visión clínicamente significativas o mantener la visión independientemente de la visión inicial³⁶.

Lukic et al.: aflibercept se asoció a ganancias significativas de la AV y a la prevención de la pérdida de la visión en pacientes con EMD en la práctica clínica³⁷. El tratamiento con aflibercept alcanzó ganancias de visión sólidas que se mantuvieron hasta el mes 36 en pacientes con EMD en la práctica clínica.

FRB! Registry: análisis retrospectivo que evalúa la eficacia en el mundo real de aflibercept frente a ranibizumab en pacientes sin tratamiento previo con EMD incluidos en el FRB! Registry (N = 383)³⁸. Los pacientes con una AV inicial de ≤68 letras tuvieron ganancias de la AV significativamente mayores con aflibercept que con ranibizumab durante 12 meses.

Campos Polo et al 2018: el primer estudio publicado sobre EMD que demostró la eficacia en el mundo real de aflibercept administrado según la pauta posológica en pacientes con EMD³⁹. Se trata de un estudio prospectivo, abierto, de un solo centro, de 29 ojos de 15 pacientes en España con EMD clínicamente significativo recién diagnosticado. Media del cambio en la MAVC desde el inicio: +14.9 letras en mes 12.

DRAKO: aflibercept logró ganancias significativas en la visión en pacientes sin tratamiento previo con BCVA basal <70 letras en la práctica clínica⁴⁰. Es un estudio prospectivo de 2 años que evalúa la efectividad de aflibercept en pacientes con EMD en el Reino Unido.

Una base creciente de RWE con datos de alrededor de 20.000 pacientes en aproximadamente 20 países proporciona información valiosa sobre el uso de aflibercept en la práctica clínica (fig. 3).

El estudio **CLARITY** es el primer ECA que evalúa la no inferioridad del aflibercept con respecto a la panfotocoagulación retinal (PFC) en pacientes con retinopatía diabética proliferativa (RDP)⁴¹. Aflibercept demostró un efecto modificador de la enfermedad superior en comparación con la PFC en pacientes con RDP. En el primer año, aflibercept es un tratamiento efectivo para la RDP y podría ser adoptado como una alternativa de tratamiento de primera línea en esta patología.

En el estudio **PANORAMA** se comparó la eficacia y la seguridad de dos esquemas posológicos diferentes con aflibercept frente al tratamiento simulado para el tratamiento de pacientes con RDNP moderadamente grave a grave sin EMD al inicio⁴². Los hallazgos de este estudio indican que el aflibercept, con un esquema posológico 2q8 o 2q16, puede revertir la progresión de la enfermedad en la semana 24 en pacientes con RDNP moderadamente grave a grave.

Actualmente se están llevando a cabo estudios para evaluar una nueva formulación de aflibercept, con 8 mg en lugar de 2 mg.

El estudio que investiga esta formulación en DME es el estudio **PHOTON**, que es un análisis en curso, global, multicéntrico, aleatorizado, de fase III doble enmascarado en pacientes con EMD a las 96 semanas⁴⁸. Se evalúan tres ramas de tratamiento: aflibercept 2 mg q8, aflibercept 8 mg q12 y aflibercept 8 mg ≥q12. La medida de resultado primaria es el cambio medio en la AVMC desde el inicio hasta la semana 48. Este estudio permitirá evaluar la eficacia y seguridad de aflibercept 8 mg para el tratamiento de EMD.

Es importante destacar que este fármaco tiene un perfil de seguridad bien establecido en todos los estudios clínicos respaldados con datos de estudios de práctica clínica real. Se ha usado por más de 9 años en el mundo, tiene más de 5,2 millones de pacientes/año en tratamiento y se han vendido más de 37 millones de viales desde

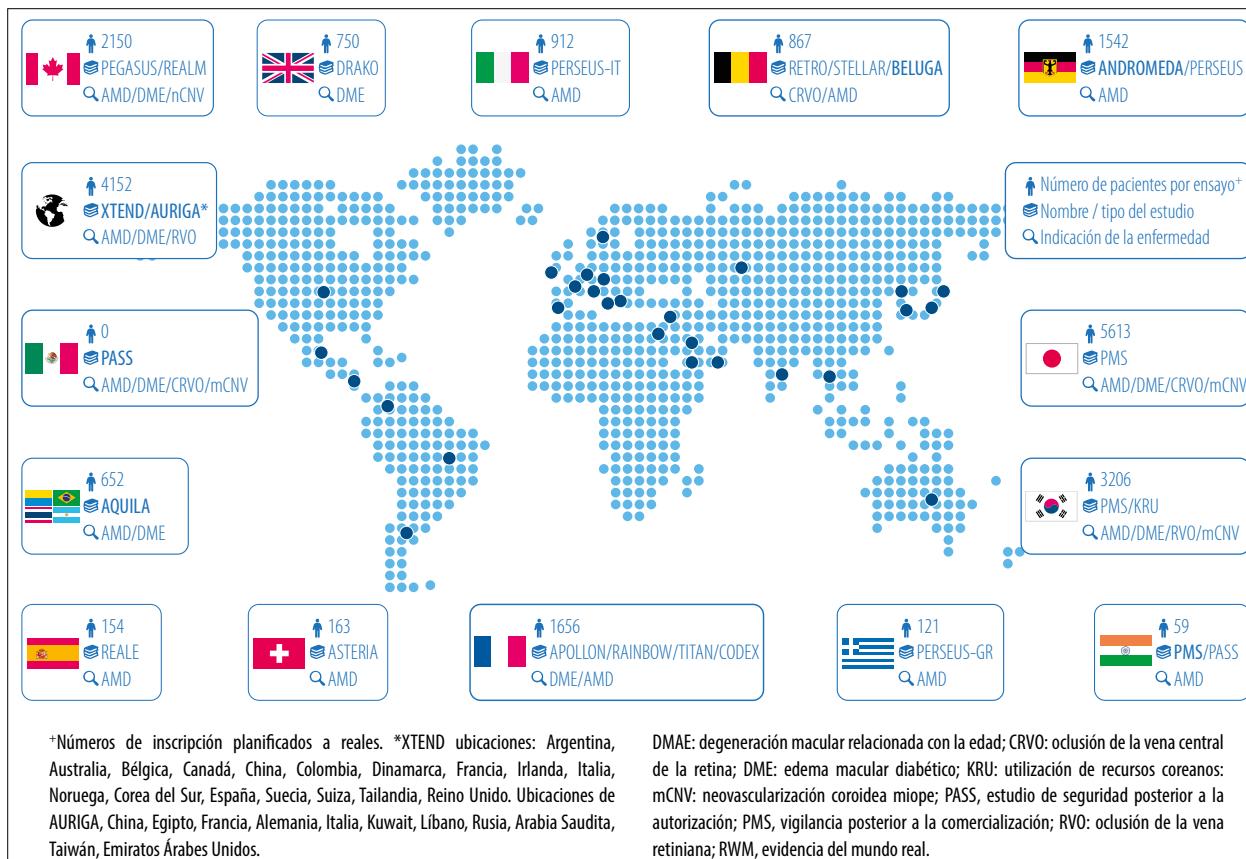


Figura 3.

su lanzamiento. Tiene un perfil de seguridad ocular y sistémico bien establecido en ensayos clínicos en múltiples indicaciones y la monitorización de farmacovigilancia en la práctica clínica habitual demuestra que se tolera bien en ella. La tasa de IOI con afibbercept en la práctica clínica habitual se ha mantenido en niveles bajos con un 0,012%. La tasa de endoftalmitis con afibbercept en la práctica clínica habitual se ha mantenido en niveles bajos con un 0,007%. La tasa de notificación poscomercialización de vasculitis ocular (retinal) tras la administración de afibbercept es del 0,00003%. Hasta la fecha no hay nuevas preocupaciones de seguridad con respecto del desarrollo de vasculitis retinal y/u oclusión vascular de la retina que pueda resultar en una pérdida de visión severa después de la inyección intravítreas de afibbercept⁴³⁻⁴⁵.

El prospecto actual indica que la dosis recomendada de EYLIA es 2 mg de afibbercept, equivalente a 50uL.

El tratamiento con EYLIA se inicia con una inyección mensual durante las primeras 5 dosis consecutivas, seguidas de una inyección cada 2 meses. No hay requerimiento alguno de monitoreo entre las inyecciones.

Tras los primeros 12 meses de tratamiento con EYLIA, en función de los resultados visuales y/o anatómicos el intervalo entre tratamientos puede ampliarse, como en una pauta posológica de “tratar y extender”, aumentando gradualmente los intervalos entre tratamientos para mantener unos resultados visuales y/o anatómicos estables, aunque no se dispone de datos suficientes para concretar la duración de estos intervalos. Si se observa un deterioro de los

resultados visuales y/o anatómicos, se debe reducir el intervalo entre dosis según corresponda⁴⁶.

Referencias

1. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q *et al.* Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis* 2012; 15: 171-185.
2. Do DV, Rhoades W, Nguyen QD. Pharmacokinetic study of intravitreal afibercept in humans with neovascular age-related macular degeneration. *Retina* 2020; 40: 643-647
3. Krohne TU, Zengping L, Holz FG, Meyer CH. Intraocular pharmacokinetics of ranibizumab following a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol* 2012; 154: 682-686.
4. Krohne TU, Eter N, Holz FG, Meyer CH. Intraocular pharmacokinetics of bevacizumab after a single intravitreal injection in humans. *Am J Ophthalmol* 2008; 146: 508-512.
5. Ando R, Noda K, Namba S *et al.* Aqueous humour levels of placental growth factor in diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 2014; 92: e245-e246.
6. Mitamura Y, Tashimo A, Nakamura Y *et al.* Vitreous levels of placenta growth factor and vascular endothelial growth factor in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 2002; 25: 2352.
7. Yamashita H, Eguchi S, Watanabe K *et al.* Expression of placenta growth factor (PIGF) in ischaemic retinal diseases. *Eye (Lond)* 1999; 13: 372-374.
8. Bayer AG. EYLEA: resumen de las características del producto; mayo 2020.
9. Cao Y. Positive and negative modulation of angiogenesis by VEGFR1 ligands. *Sci Signal* 2009; 2: re1.
10. Papadopoulos N, Martin J, Ruan Q *et al.* Binding and neutralization of vascular endothelial growth factor (VEGF) and related ligands by VEGF Trap, ranibizumab and bevacizumab. *Angiogenesis* 2012; 15: 171-185.
11. De Falco S. The discovery of placenta growth factor and its biological activity. *Exp Mol Med* 2012; 44: 1-9.
12. Miyamoto N, de Kozak Y, Jeanny JC *et al.* Placental growth factor-1 and epithelial haemato-retinal barrier breakdown: potential implication in the pathogenesis of diabetic retinopathy. *Diabetologia* 2007; 50: 461-470.
13. Kaur C, Foulds WS, Ling EA. Blood-retinal barrier in hypoxic ischaemic conditions: basic concepts, clinical features and management. *Prog Retin Eye Res* 2008; 27: 622-647.
14. Autiero M, Luttun A, Tjwa M, Carmeliet P. Placental growth factor and its receptor, vascular endothelial growth factor receptor-1: novel targets for stimulation of ischemic tissue revascularization and inhibition of angiogenic and inflammatory disorders. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1356-1370.
15. Fischer C, Mazzone M, Jonckx B, Carmeliet P. FLT1 and its ligands VEGFB and PIgf: drug targets for anti-angiogenic therapy? *Nat Rev Cancer* 2008; 8: 942-956.
16. Grigsby JG, Cardona SM, Pouw CE *et al.* The role of microglia in diabetic retinopathy. *J Ophthalmol* 2014; 2014: 705783.
17. Kaur C, Foulds WS, Ling EA. Blood-retinal barrier in hypoxic ischaemic conditions: basic concepts, clinical features and management. *Prog Retin Eye Res* 2008; 27: 622-647.
18. Nguyen QD, De Falco S, Behar-Cohen F *et al.* Placental growth factor and its potential role in diabetic retinopathy and other ocular neovascular diseases. *Acta Ophthalmol* 2018; 96: e1-e9.
19. Fauser S, Schwabecker V, Muether PS. Suppression of intraocular vascular endothelial growth factor during afibercept treatment of age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol* 2014; 158: 532-536.

20. Korobelnik J-F, Do DV, Schmidt-Erfurth U *et al.* Intravitreal afibbercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014; 121: 2247-2254.
21. Wykoff CC, Shah C, Dhoot D *et al.* Longitudinal retinal perfusion status in eyes with diabetic macular edema receiving intravitreal afibbercept or laser in VISTA study. *Ophthalmology* 2019; 126: 1171-1180.
22. Chen YX, Li XX, Yoon YH *et al.* Intravitreal Afibbercept versus Laser Photocoagulation in Asian Patients with Diabetic Macular Edema: The VIVID-East study. *Clin Ophthalmology* 2020; 14: 741-750.
23. Heier JS, Korobelnik JF, Brown DM *et al.* Intravitreal afibbercept for diabetic macular edema: 148-week results from the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmology* 2016; 123: 2376-2385.
24. Wykoff CC, Ou WC, Khurana RN *et al.* Long-term outcomes with as-needed afibbercept in diabetic macular oedema: 2-year outcomes of the ENDURANCE extension study. *Br J Ophthalmol* 2018; 102: 631-636.
25. Garweg JG, Stefanickova J, Hoyng C *et al.* Vision-related quality of life in patients with diabetic macular edema treated with intravitreal afibbercept: the AQUA study. *Ophthalmol Retina* 2019; 3: 567-575.
26. Garweg JG, Stefanickova J, Hoyng C *et al.* Vision-related quality of life in patients with diabetic macular edema treated with intravitreal afibbercept: the AQUA study. *Ophthalmol Retina* 2019; 3: 567-575.
27. Kim YC, Shin JP, Pak KY *et al.* Two-year outcomes of the treat-and-extend regimen using afibbercept for treating diabetic macular oedema. *Sci Rep* 2020; 10: 22030.
28. Hirano T, Toriyama Y, Takamura Y *et al.* Outcomes of a 2-year treat-and-extend regimen with afibbercept for diabetic macular edema. *Sci Rep* 2021; 11: 4488.
29. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Afibbercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015; 372: 1193-1203.
30. Bressler SB, Liu D, Glassman AR *et al.* Change in diabetic retinopathy through 2 years: secondary analysis of a randomized clinical trial comparing afibbercept, bevacizumab, and ranibizumab *JAMA Ophthalmol* 2017; 135: 558-568.
31. Virgili G, Parravano M, Evans JR *et al.* Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 6: CD007419.
32. Schmidt-Erfurth U, García-Arumí J, Baldejillo F *et al.* Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica* 2017; 237: 185-222.
33. Pareja Ríos A, López Gálvez M. *Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes: retinopatía y edema macular*. 3a rev. Santiago de Compostela: Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV), 2019. Disponible en: https://serv.es/wp-content/pdf/guias/Guia_SERV_03_terceraRevision.pdf
34. Stone TW *et al.* The 20th annual ASRS preferences and trends (PAT) survey 2018. Poster presented at the American Academy of Ophthalmology. 2018 Annual Meeting, Chicago, October 27-30.
35. Korobelnik J-F, Daien V, Faure C *et al.* Real-world outcomes following 12 months of intravitreal afibbercept monotherapy in patients with diabetic macular edema in France: results from the APOLLON study. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2020; 258: 521-528.
36. Lukic M, Williams G, Shalchi Z *et al.* Intravitreal afibbercept for diabetic macular oedema in real-world: 36-month visual acuity and anatomical outcomes. *Eur J Oftalmol* 2021; 31: 1201-1207.

37. Lukic M, Williams G, Shalchi Z *et al.* Intravitreal afibercept for diabetic macular oedema: Moorfields' real-world 12-month visual acuity and anatomical outcomes. *Eur J Ophthalmol* 2020; 30: 557-562.
38. Bhandari S, Nguyen V, Arnold J *et al.* Treatment outcomes of ranibizumab versus afibercept for neovascular age-related macular degeneration: data from the Fight Retinal Blindness! Registry. *Ophthalmology* 2020; 127: 369-376.
39. Campos Polo R, Rubio Sánchez C, García Guisado DM, Díaz Luque MJ. Afibercept for clinically significant diabetic macular edema: 12-month results in daily clinical practice. *Clin Ophthalmol* 2018; 12: 99-104.
40. Talks J *et al.* Presentación en el 20th European Society of Retina Specialists (EURETINA) congress, October 2-4, 2020.
41. Sivaprasad S, Prevost AT, Vasconcelos JC *et al.* Clinical efficacy of intravitreal afibercept versus panretinal photocoagulation for best corrected visual acuity in patients with proliferative diabetic retinopathy at 52 weeks (CLARITY): a multicentre, single-blinded, randomised, controlled, phase 2b, non-inferiority trial. *Lancet* 2017; 389: 2193-2203.
42. Wykoff CC, Ou WC, Khurana RN *et al.* Long-term outcomes with as-needed afibercept in diabetic macular oedema: 2-year outcomes of the ENDURANCE extension study. *Br J Ophthalmol* 2018; 102: 631-636.
43. Jain A, Chea S, Matsumiya W *et al.* Severe vision loss secondary to retinal arteriolar occlusions after multiple intravitreal brolucizumab administrations. *Am J Ophthalmol Case Rep* 2020; 18:100687.
44. Bayer AG. EYLEA: resumen de las características del producto; mayo 2020.
45. Kitchens JW, Do DV, Boyer DS *et al.* Comprehensive review of ocular and systemic safety events with intravitreal afibercept injection in randomized controlled trials. *Ophthalmology* 2016; 123: 1511-1520.
46. Prospecto Eylea Argentina, marzo 2019.
47. Noble J. Ophthalmology scientific update: report from the American Academy of Ophthalmology 2017 annual meeting, New Orleans, November 11-14, 2017.
48. U.S. National Institutes of Health. National Library of Medicine. Clinical Trials. *Study of a high-dose afibercept in participants with diabetic eye disease (PHOTON)*. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04429503>

Enfermedades vasculares en la retina: el rol de la vía angiopoyetina/TIE-2

Dra. Lara Lapyckyj

Las enfermedades vasculares de la retina y de la coroides —tales como la retinopatía diabética, el edema macular diabético, la degeneración macular asociada a la edad y la oclusión de la vena retinal— comparten una característica en común: la desestabilización de la red vascular madura.

Esta pérdida de estabilidad vascular se asocia con mayor permeabilidad, inflamación y/o crecimiento patológico de nuevos vasos, donde las vías del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y la de angiopoyetina/Tie-2 son los principales reguladores de este proceso¹.

El tratamiento de estas patologías se revolucionó hace 15 años con la introducción de fármacos que bloquean la vía del VEGF²⁻³. Los resultados para los pacientes mejoraron notablemente; sin embargo, algunos no responden completamente a la monoterapia con anti-VEGF, lo que destaca la naturaleza multifactorial de las enfermedades vasculares de la retina y la coroides. Para mantener las ganancias visuales requieren inyecciones frecuentes⁴⁻⁵.

La vía de angiopoyetina/Tie-2 posee un rol central en la regulación de la estabilidad vascular y la inflamación tanto en condiciones de homeostasis como patológicas⁶. Como tal, es un foco clave para el desarrollo de tratamientos de próxima generación para las patologías vasculares de la retina y la coroides⁷.

Foco en la vía de la angiopoyetina/Tie-2

La vía angiopoyetina/Tie-2 es un regulador clave del desarrollo vascular y en el ojo adulto también regula la inflamación, la permeabilidad vascular y la neovascularización patológica⁸⁻¹⁰. Los receptores de tirosina quinasas Tie-1 y Tie-2 se expresan casi exclusivamente en el endotelio vascular.

El equilibrio entre los niveles de Ang-1 y Ang-2 regula el estado de activación de Tie-2 y mantiene la estabilidad vascular¹¹⁻¹². Ang-1 es un fuerte agonista del receptor Tie-2 y Ang-2 es un agonista débil o antagonista de Tie-2 dependiente del contexto.

Ang-1 es un ligando paracrino expresado constitutivamente en muchos tejidos adultos, incluidas las células del músculo liso y los pericitos a lo largo de los vasos coroideos y por las células neuronales que rodean los vasos retinales¹³.

La unión de Ang-1 induce la fosforilación, es decir, la activación del receptor Tie-2 y da como resultado la señalización de supervivencia a través de la vía PI3K-AKT, la maduración y el mantenimiento de la vasculatura a través de la estabilización del citoesqueleto de actina cortical y caderninas endoteliales vasculares (*VE-cadherina*) en las uniones celulares estrechas. Esto estabiliza los vasos recién formados y maduros mejorando la función de barrera endotelial¹⁴.

La señalización de Ang-1 a través de Tie-2 actúa como un “freno molecular” y mantiene la estabilidad vascular (fig. 1).

Ang-2 se expresa en niveles bajos por las células endoteliales en la red vascular madura. En condiciones patológicas, como hipoxia o inflamación, los niveles de Ang-2 aumentan y Ang-2 actúa como antagonista competitivo del receptor Tie-2. Este incremento de Ang-2 sin cambios en los niveles de Ang-1 se conoce como *switch angiogénico*.

Al unirse a Tie-2 sin inducir su fosforilación, es decir, su activación, se interrumpe la señalización de Ang-1/Tie-2. Esto libera el “freno molecular”, lo que conduce a la desestabilización vascular a través de la pérdida de pericitos, el incremento en la producción de citocinas proangiogénicas e inflamatorias y la interrupción de las uniones estrechas de las células endoteliales (fig. 2).

Además, las vías de señalización de Ang/Tie-2 y VEGF interactúan entre sí. Ang-2 aumenta la sensibilidad retinal al VEGF y otras citocinas proinflamatorias como TNF- α , que pueden promover aún más la neovascularización y la filtración¹⁵⁻¹⁶. En condiciones patológicas, Ang-2 y VEGF impulsan sinérgicamente la desestabilización vascular al promover la inflamación, la permeabilidad vascular y la neovascularización¹⁷⁻¹⁹.

Papel de la vía angiopoyetina/Tie-2 en la fisiopatología de las enfermedades de la retina

Se han encontrado niveles elevados de Ang-2 en el vítreo de pacientes con nAMD, DR, PDR y RVO en comparación con los controles, mientras que los niveles de Ang-1 no fueron significativamente diferentes de los controles²⁰⁻²³. El gen ANGPT-2 se identificó recientemente como un gen de susceptibilidad potencial para nAMD y vasculopatía coroidea polipoide²⁴.

La evidencia generada por experimentos preclínicos sugiere un papel para la vía Ang/Tie-2 en el mantenimiento de la estabilidad vascular:

- Se demostró que Ang-2 facilita la fuga inducida por citocinas desde la vasculatura al intersticio en un modelo de ratón, ya que los ratones deficientes en Ang-2 mostraron una fuga vascular atenuada inducida por histamina²⁵.
- En modelos de roedores de diabetes, la sobreexpresión de Ang-1 alivió la patología de RD²⁶⁻²⁷, mientras que Ang-2 estuvo implicada en la pérdida de pericitos y la apoptosis de astrocitos retinales en condiciones de hiperglucemia²⁸⁻³³. Debido al efecto sinérgico de Ang-2 y VEGF en la promoción de la desestabilización vascular, la inhibición dual de Ang-2/VEGF puede usarse potencialmente como blanco terapéutico.
- La inhibición dual de Ang-2/VEGF-A en un modelo de sepsis de ratón redujo la producción de citocinas inflamatorias en comparación con el control tratado con IgG³⁴.
- Se demostró que la inhibición dual de Ang-2/VEGF atenúa sinérgicamente la respuesta inflamatoria al reducir la transmigración de leucocitos y la infiltración de macrófagos en un modelo de uveítis de ratón y en un modelo de ratón de NVC espontánea (sNVC)³⁵⁻³⁷.
- Además, la inhibición dual de Ang-2/VEGF también redujo el número de lesiones de NVC y el tamaño de la lesión (según la fuga vascular evaluada por angiografía con fluoresceína) en el modelo sNVC³⁸⁻⁴⁰.

Desarrollo clínico de posibles terapias dirigidas a la vía angiopoyetina/Tie-2

La vía Ang/Tie-2 se puede modular para aumentar la señalización a través de Tie-2 al hacer crecer los niveles de Ang-1, inhibir VE-PTP o neutralizar Ang-2. Se han desarrollado y evaluado

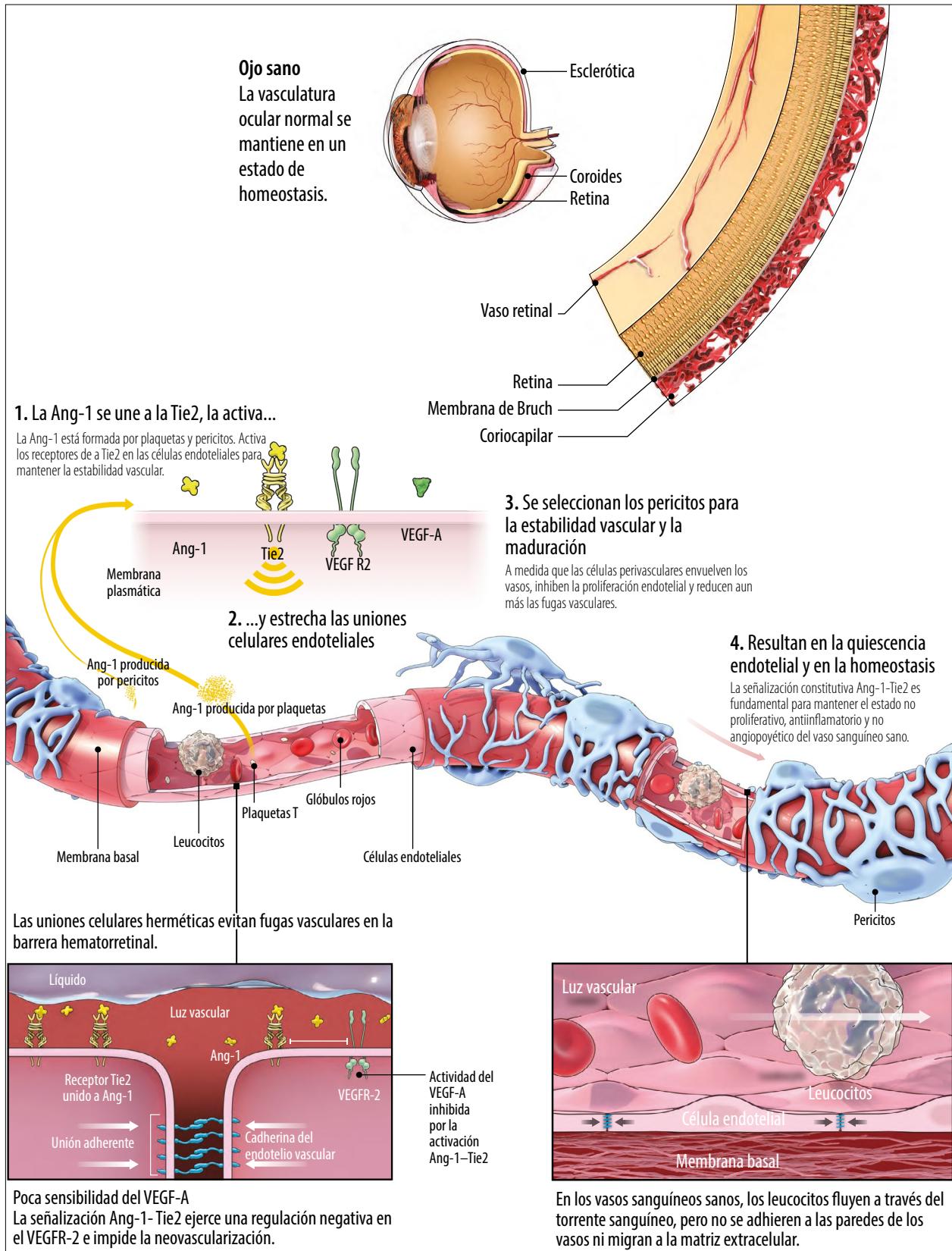


Figura 1. En condiciones fisiológicas, la Ang-1 promueve y mantiene la estabilidad vascular (<https://www.scienceofang2.org/>)

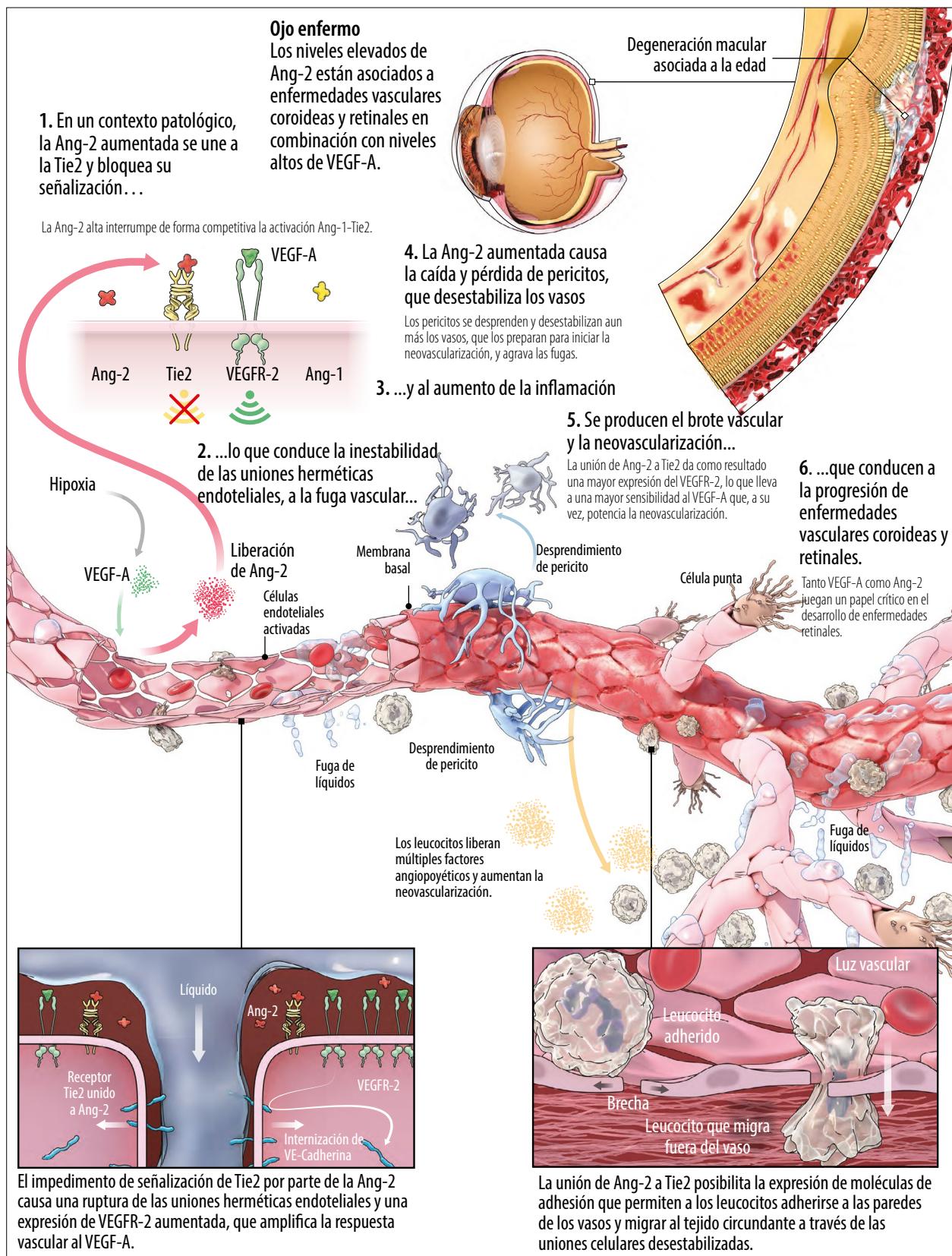


Figura 2. En condiciones patológicas, la Ang-2 promueve la inestabilidad vascular bloqueando la señalización de Ang-1/Tie2 (<https://www.scienceofang2.org/>).

moléculas que inhiben VE-PTP o neutralizan Ang-2 en ensayos clínicos de fase 2 y 3⁴¹.

Hasta ahora, tres moléculas que se dirigen a la vía Ang/Tie-2 han completado los ensayos de fase 2: AKB-9778 (Aerpio Pharmaceuticals, Inc.)⁴², terapia de combinación de nesvacumab y afibcept (Regeneron Pharmaceuticals, Inc.)⁴³ y faricimab (F. Hoffmann La Roche, Ltd)⁴⁴. También hay moléculas en etapas tempranas de desarrollo, como BI 836880, Boehringer Ingelheim, Ablynx; ARP-1536, Aerpio Pharmaceuticals, Inc.; y AMSB103, Aptitude Medical Systems, entre otras. Esto demuestra el interés continuo en evaluar el potencial de esta vía para el tratamiento de desórdenes exudativos de la retina⁴⁵.

Faricimab, el primer anticuerpo biespecífico diseñado para uso intraocular, alcanzó el punto primario en sus ensayos de fase 3⁴⁶. Los ensayos de fase 3 YOSEMITE y RHINE se diseñaron para comparar la eficacia, durabilidad y seguridad de faricimab con afibcept en pacientes con EMD. Ambos estudios alcanzaron su criterio de valoración principal y mostraron que faricimab dosificado Q8W o con un esquema protocolar de “treat and extend” (denominado *personalized treatment interval*, PTI) demostró ganancias de agudeza visual no inferiores en comparación con afibcept Q8W. Más de la mitad de todos los pacientes en la rama de faricimab PTI habían extendido el tiempo entre tratamientos a 16 semanas al año. Faricimab se toleró por lo general en ambos estudios y no se identificaron señales de seguridad nuevas o inesperadas.

Referencias

- Heier JS, Singh RP, Wykoff CC *et al*. The angiopoietin/Tie pathway in retinal vascular diseases: a review. *Retina* 2021; 41: 1-19.
- Skaat A, Chetrit A, Belkin M *et al*. Time trends in the incidence and causes of blindness in Israel. *Am J Ophthalmol* 2012; 153: 214-221.
- Sloan FA, Hanrahan BW. The effects of technological advances on outcomes for elderly persons with exudative age-related macular degeneration. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132: 456-463.
- Khanani AM, Skelly A, Bezlyak V *et al*. SIE-RRA-AMD: a retrospective, real-world evidence study of patients with neovascular age-related macular degeneration in the United States. *Ophthalmol Retina* 2020; 4: 122-133.
- Ciulla TA, Bracha P, Pollack J, Williams DF. Real-world outcomes of anti-vascular endothelial growth factor therapy in diabetic macular edema in the United States. *Ophthalmology Retina* 2018; 2: 1179-1187.
- Joussen AM, Ricci F, Paris LP *et al*. Angiopoietin/Tie2 signalling and its role in retinal and choroidal vascular diseases: a review of pre-clinical data. *Eye (Lond)* 2021; 35: 1305-1316.
- Khanani AM, Russell MW, Aziz AA *et al*. Angiopoietins as potential targets in management of retinal disease. *Clin Ophthalmol* 2021; 15: 3747-3755.
- Saharinen P, Eklund L, Alitalo K. Therapeutic targeting of the angiopoietin-TIE pathway. *Nat Rev Drug Discov* 2017; 16: 635-661.
- Campochiaro PA, Peters KG. Targeting Tie2 for treatment of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Curr Diab Rep* 2016; 16: 126.
- Huang H, Bhat A, Woodnutt G, Lappe R. Targeting the ANGPT-TIE2 pathway in malignancy. *Nat Rev Cancer* 2010; 10: 575-585.
- Fiedler U, Reiss Y, Scharpfenecker M *et al*. Angiopoietin-2 sensitizes endothelial cells to TNF-alpha and has a crucial role in the induction of inflammation. *Nat Med* 2006; 12: 235-239.
- Imhof BA, Aurrand-Lions M. Angiogenesis and inflammation face off. *Nat Med* 2006; 12: 171-172.
- Park DY, Lee J, Kim J *et al*. Plastic roles of pericytes in the blood-retinal barrier. *Nat Commun* 2017; 8: 15296.

14. Parikh SM. Angiopoietins and Tie2 in vascular inflammation. *Curr Opin Hematol* 2017; 24: 432-438.
15. Oshima Y, Deering T, Oshima S et al. Angiopoietin-2 enhances retinal vessel sensitivity to vascular endothelial growth factor. *J Cell Physiol* 2004; 199: 412-417.
16. Fiedler U, Reiss Y, Scharpfenecker M et al. Angiopoietin-2 sensitizes endothelial cells to TNF-alpha and has a crucial role in the induction of inflammation. *Nat Med* 2006; 12: 235-239.
17. Saharinen P, Eklund L, Alitalo K. Therapeutic targeting of the angiopoietin-TIE pathway. *Nat Rev Drug Discov* 2017; 16: 635-661.
18. Augustin HG, Koh GY, Thurston G, Alitalo K. Control of vascular morphogenesis and homeostasis through the angiopoietin-Tie system. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009; 10: 165-177.
19. Bolinger MT, Antonetti DA. Moving past anti-VEGF: novel therapies for treating diabetic retinopathy. *Int J Mol Sci* 2016; 17: 1498.
20. Loukovaara S, Robciuc A, Holopainen JM et al. Ang-2 upregulation correlates with increased levels of MMP-9, VEGF, EPO and TGFbeta1 in diabetic eyes undergoing vitrectomy. *Acta Ophthalmol* 2013; 91: 531-539.
21. Tuominen R, Loukovaara S. Increased intravitreal angiopoietin-2 levels in patients with retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol* 2014; 92: e164-e165.
22. Regula JT, Lundh von Leithner P, Foxton R et al. Targeting key angiogenic pathways with a bispecific CrossMAb optimized for neovascular eye diseases. *EMBO Mol Med* 2016; 8: 1265-1288.
23. Regula JT, Lundh von Leithner P, Foxton R et al. Targeting key angiogenic pathways with a bispecific CrossMAb optimized for neovascular eye diseases. *EMBO Mol Med* 2019; 11: e10666.
24. Ma L, Brelen ME, Tsujikawa M et al. Identification of ANGPT2 as a new gene for neovascular age-related macular degeneration and polypoidal choroidal vasculopathy in the Chinese and Japanese populations. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017; 58: 1076-1083.
25. Benest AV, Kruse K, Savant S et al. Angiopoietin-2 is critical for cytokine-induced vascular leakage. *PLoS One* 2013; 8: e70459.
26. Joussen AM, Poulaki V, Tsujikawa A et al. Suppression of diabetic retinopathy with angiopoietin-1. *Am J Pathol* 2002; 160: 1683-1693.
27. Cahoon JM, Rai RR, Carroll LS et al. Intravitreal AAV2.COMP-Ang1 prevents neurovascular degeneration in a murine model of diabetic retinopathy. *Diabetes* 2015; 64: 4247-4259.
28. Cai J, Kehoe O, Smith GM et al. The angiopoietin/Tie-2 system regulates pericyte survival and recruitment in diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 2163-2171.
29. Dewi NA, Aulanni'am A, Sujuti H et al. Mechanism of retinal pericyte migration through Angiopoietin/Tie-2 signaling pathway on diabetic rats. *Int J Ophthalmol* 2018; 11: 375-381.
30. Hammes HP, Lin J, Wagner P et al. Angiopoietin-2 causes pericyte dropout in the normal retina: evidence for involvement in diabetic retinopathy. *Diabetes* 2004; 53: 1104-1110.
31. Pfister F, Feng Y, vom Hagen F et al. Pericyte migration: a novel mechanism of pericyte loss in experimental diabetic retinopathy. *Diabetes* 2008; 57: 2495-2502.
32. Pfister F, Wang Y, Schreiter K et al. Retinal overexpression of angiopoietin-2 mimics diabetic retinopathy and enhances vascular damages in hyperglycemia. *Acta Diabetol* 2010; 47: 59-64.
33. Yun JH, Park SW, Kim JH et al. Angiopoietin 2 induces astrocyte apoptosis via alphavbeta5-integrin signaling in diabetic retinopathy. *Cell Death Dis* 2016; 7: e2101.
34. Hauschmidt J, Schrimpf C, Thamm K et al. Dual pharmacological inhibition of angiopoietin-2 and VEGF-A in murine experimental sepsis. *J Vasc Res* 2020; 57: 34-45.

35. Foxton RH, Uhles S, Gruner S *et al.* Efficacy of simultaneous VEGF-A/ANG-2 neutralization in suppressing spontaneous choroidal neovascularization. *EMBO Mol Med* 2019; 11: e10204.
36. Regula JT, Lundh von Leithner P, Foxton R *et al.* Targeting key angiogenic pathways with a bispecific CrossMAb optimized for neovascular eye diseases. *EMBO Mol Med* 2016; 8: 1265-1288.
37. Regula JT, Lundh von Leithner P, Foxton R *et al.* Targeting key angiogenic pathways with a bispecific CrossMAb optimized for neovascular eye diseases. *EMBO Mol Med* 2019; 11: e10666.
38. Foxton RH, Uhles S, Gruner S *et al.* Efficacy of simultaneous VEGF-A/ANG-2 neutralization in suppressing spontaneous choroidal neovascularization. *EMBO Mol Med* 2019; 11: e10204.
39. Regula JT, Lundh von Leithner P, Foxton R *et al.* Targeting key angiogenic pathways with a bispecific CrossMAb optimized for neovascular eye diseases. *EMBO Mol Med* 2016; 8: 1265-1288.
40. Regula JT, Lundh von Leithner P, Foxton R *et al.* Targeting key angiogenic pathways with a bispecific CrossMAb optimized for neovascular eye diseases. *EMBO Mol Med* 2019; 11: e10666.
41. Khanani AM, Russell MW, Aziz AA *et al.* Angiopoietins as potential targets in management of retinal disease. *Clin Ophthalmol* 2021; 15: 3747-3755.
42. Campochiaro PA, Sophie R, Tolentino M *et al.* Treatment of diabetic macular edema with an inhibitor of vascular endothelial-protein tyrosine phosphatase that activates Tie2. *Ophthalmology* 2015; 122: 545-554.
43. Heier JS. Combination therapy with intravitreal nesvacumab+afibbercept in diabetic macular edema: the phase 2 RUBY trial. Disponible en: <https://investor.regeneron.com/static-files/3a0add7d-c363-4ef2-baee-ddfdd1b1303>
44. Surowka M, Schaefer W, Klein C. Ten years in the making: application of CrossMab technology for the development of therapeutic bispecific antibodies and antibody fusion proteins. *MAbs* 2021; 13: 1967714.
45. Adamis AP, Brittain CJ, Dandekar A, Hopkins JJ. Building on the success of anti-vascular endothelial growth factor therapy: a vision for the next decade. *Eye (Lond)* 2020; 34: 1966-1972.
46. Wykoff CC, Abreu F, Adamis AP *et al.*; YOSEMITE and RHINE Investigators. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials. *Lancet* 2022; 399: 741-755.

Faricimab en el edema macular diabético

Dr. José D. Luna Pinto

El edema macular es una consecuencia patológica de enfermedades retinianas tanto inflamatorias como isquémicas y es una de las causas más frecuentes de disminución de visión en estos pacientes. Los mecanismos de producción de este edema son múltiples y no del todo esclarecidos. Lo que sí se sabe es que resulta más probable que un proceso agudo pueda revertirse con menor daño neurosensorial que un proceso crónico¹. Por ende, el enfoque eficaz en el diagnóstico precoz y su tratamiento rápido y con un efecto a largo plazo evitaría pérdidas visuales definitivas. Dentro de los distintos tipos de edemas maculares, el edema macular diabético (EMD) es la primera causa de pérdida visual en pacientes con diabetes.

En los últimos años se han multiplicado las terapéuticas para el tratamiento del EMD. Los antiangiogénicos aprobados para este tratamiento como el ranibizumab y afibercept, como también el utilizado *off label* (bevacizumab) tienen como objetivo bloquear las moléculas de VEGF para con ello disminuir la permeabilidad de la vasculatura interna de la retina². La otra estrategia sería reducir el efecto inflamatorio de la retina diabética rebajando los niveles de citoquinas activas y también indirectamente disminuyendo los niveles de VEGF con la consecuente merma de la permeabilidad vascular a nivel macular. Estos agentes antiinflamatorios son distintos tipos de corticoides como la triamcinolona o la dexametasona que, colocadas en forma intravítreas, tienen buenos resultados anatómicos como funcionales en el EMD³.

Sabemos que una proporción significativa de pacientes con EMD no experimentan mejoras clínicamente significativas en la visión en los estudios clínicos y menos en el mundo real con cualquiera de los tratamientos intravítreos y/o con sus distintos esquemas de aplicación, denominando a estas formas persistentes o resistentes de EMD⁴⁻⁶. Por otra parte, los estudios confirman la evaluación intuitiva de que los costos incurridos en el tratamiento farmacológico pueden ser sin precedentes, incluso cuando se considera solo un año de terapia inicial⁷. Entonces nos debemos plantear las preguntas: ¿cuántos de estos pacientes tenemos sin los resultados deseados en nuestra práctica diaria?, ¿cuántos son los costos de este grupo de pacientes para el sistema? y ¿qué se está haciendo al respecto para mejorar los parámetros mencionados en el tratamiento del EMD?

Para aproximarnos a una respuesta volvamos un poco a las nociones básicas del control de la permeabilidad vascular de la barrera hematovascular interna de la vasculatura retinal. Esta vez enfocando en otras moléculas que conjuntamente con el VEGF parecen jugar un rol importante en la estabilidad o no de la permeabilidad vascular retinal: las angiopoyetinas. La vía de señalización de la angiopoyetina (Ang) tirosina quinasa con dominios similares a inmunoglobulina (Tie) regula la homeostasis vascular y controla la permeabilidad de los vasos, la inflamación y las respuestas angiogénicas. Los factores de crecimiento angiopoyetina 1 y 2 (Ang-1) y (Ang-2) interactúan con el receptor de tirosina quinasa transmembrana (Tie2) que se expresa en el endotelio

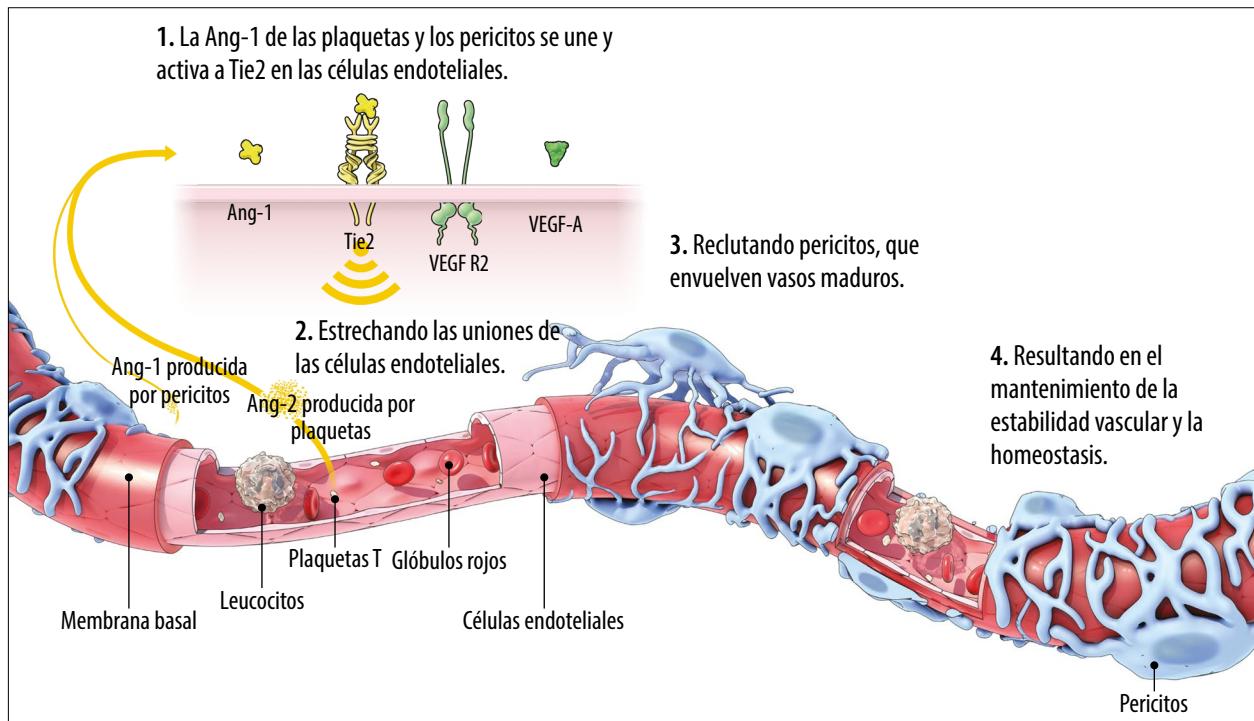
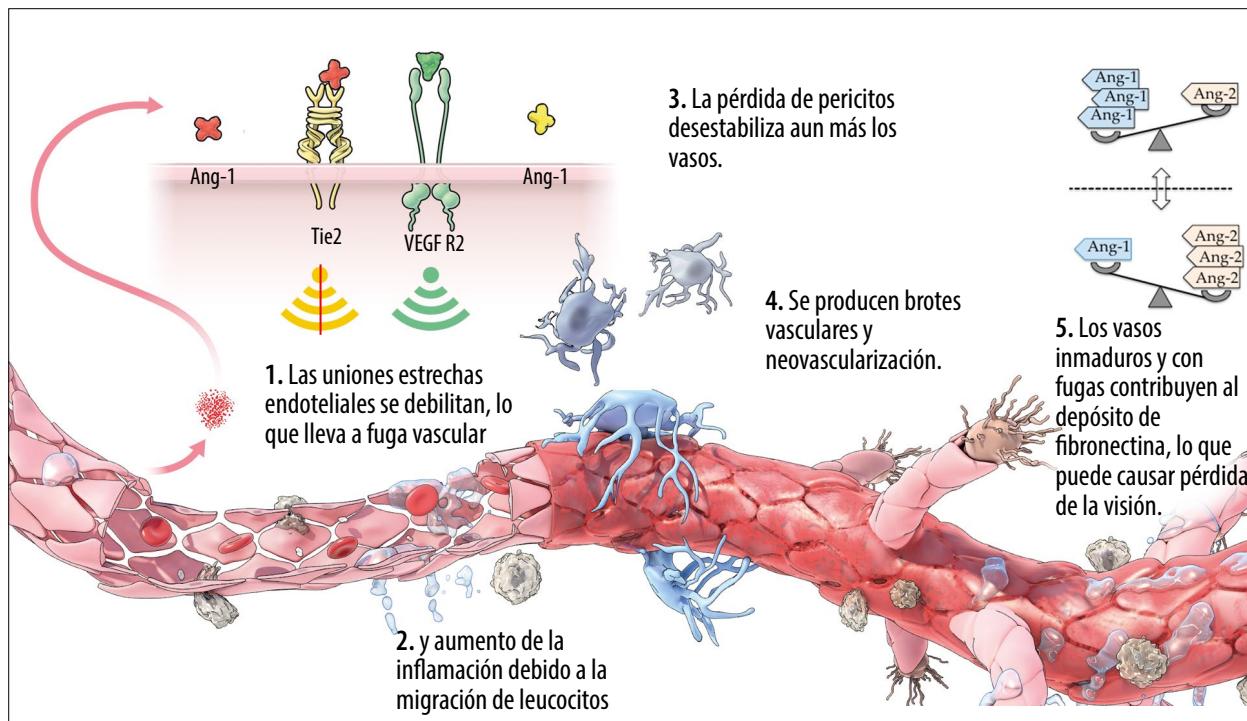


Figura 1. En condiciones fisiológicas, la vía de la angiopoietina mantiene la estabilidad vascular y la homeostasis (<https://www.scienceofang2.org/>).

vascular. La señalización con Ang-1 promueve la estabilidad vascular y la función de barrera de los vasos nuevos y establecidos, lo que facilita el reclutamiento de pericitos e inhibe la permeabilidad vascular inducida por citocinas inflamatorias (fig. 1). En condiciones como hipoxia, hiperglucemia o estrés oxidativo, los niveles de Ang-2 se regulan al alza. Ang-2 se une competitivamente a Tie2 e inhibe la señalización de Ang-1, lo que conduce a la desestabilización endotelial y vascular, la ruptura de la barrera hematoocular retinal y la inflamación. La presencia de VEGF promueve todavía más la permeabilidad de los vasos, lo que conduce a fugas y neovascularización. El bloqueo de Ang-2 puede estabilizar la vasculatura al prevenir la pérdida de pericitos e inhibir el brote de células de la punta endotelial mediada por el receptor de la integrina /Ang-2⁸⁻¹⁰. Cuando los niveles de Ang-2 aumentan —como en las enfermedades vasculares de la retina— Tie2 ya no se activa y las uniones de células endotelia-

les se debilitan, lo que lleva a una fuga vascular, aumento de la inflamación debido a la migración de leucocitos, neovascularización y deposición de fibronectina (fig. 2)^{8,11-12}.

Faricimab es un anticuerpo biespecífico desarrollado con la tecnología CrossMab de Roche, con un brazo que se une e inhibe Ang-2 y otro brazo que se une e inhibe VEGF-A, ambos anclados a un dominio Fc modificado e inactivo. CrossMAB es una tecnología patentada que asegura la heterodimerización de dos dominios de unión a antígenos diferentes en una sola molécula. Este proceso utiliza un formato de perillas y orificios junto con una estructura similar a un ladrillo LEGO para evitar el problema de asociación de la cadena, y garantiza un producto sin productos secundarios debido a la unión entre cadenas no deseadas, conocido como Bence Jones mAb. Faricimab puede unirse a Ang-2 y VEGF-A al mismo tiempo sin impedimento estérico y no requiere de la unión de ninguna de las moléculas para permitir la unión de la otra¹³⁻¹⁴.



Al bloquear Ang-2 se pueden prevenir sus efectos inflamatorios vía abajo, demostrado en un modelo preclínico en donde la inhibición combinada de Ang-2 y VEGF-A fue más eficaz que la inhibición de VEGF-A sola para reducir el recuento de células inflamatorias en la retina (fig. 3)¹³. Estos estudios preliminares llevaron al ensayo BOULEVARD de fase II donde el faricimab demostró ganancias de agudeza visual estadísticamente superiores frente a ranibizumab en la semana 24 en pacientes sin tratamiento previo. La reducción del grosor del subcampo central, la mejora de la puntuación de la *Diabetic Retinopathy Severity Scale* (DRSS) y los resultados de durabilidad extendida respaldan el resultado primario. Estos hallazgos sugirieron el beneficio de la inhibición simultánea de angiopoietina-2 y VEGF-A con faricimab para pacientes con EMD¹⁵.

Como consecuencia, entonces, se realizaron los estudios YOSEMITE y RHINE que fueron

dos ensayos idénticos globales, aleatorizados, con doble enmascaramiento, de comparación activa de fase III que evaluaron la seguridad y la eficacia de faricimab en comparación con afibercept en pacientes con EMD. El ensayo YOSEMITE estudió a 940 sujetos, mientras que el ensayo RHINE inscribió a 951. Tanto los pacientes sin tratamiento previo como los tratados previamente se aleatorizaron 1:1:1 en tres brazos de tratamiento: faricimab 6 mg a intervalos de dosificación personalizados hasta Q16W, faricimab 6 mg Q12W o afibercept Q8W (fig. 4). Los sujetos en el brazo de intervalo de dosificación personalizado podrían acortar su pausa de tratamiento en función de las evaluaciones de la actividad de la enfermedad. También se administraron inyecciones simuladas en las citas del estudio en las que no se programó ninguna inyección para mantener el enmascaramiento entre los brazos. El criterio principal de valoración de este estudio fue el cam-

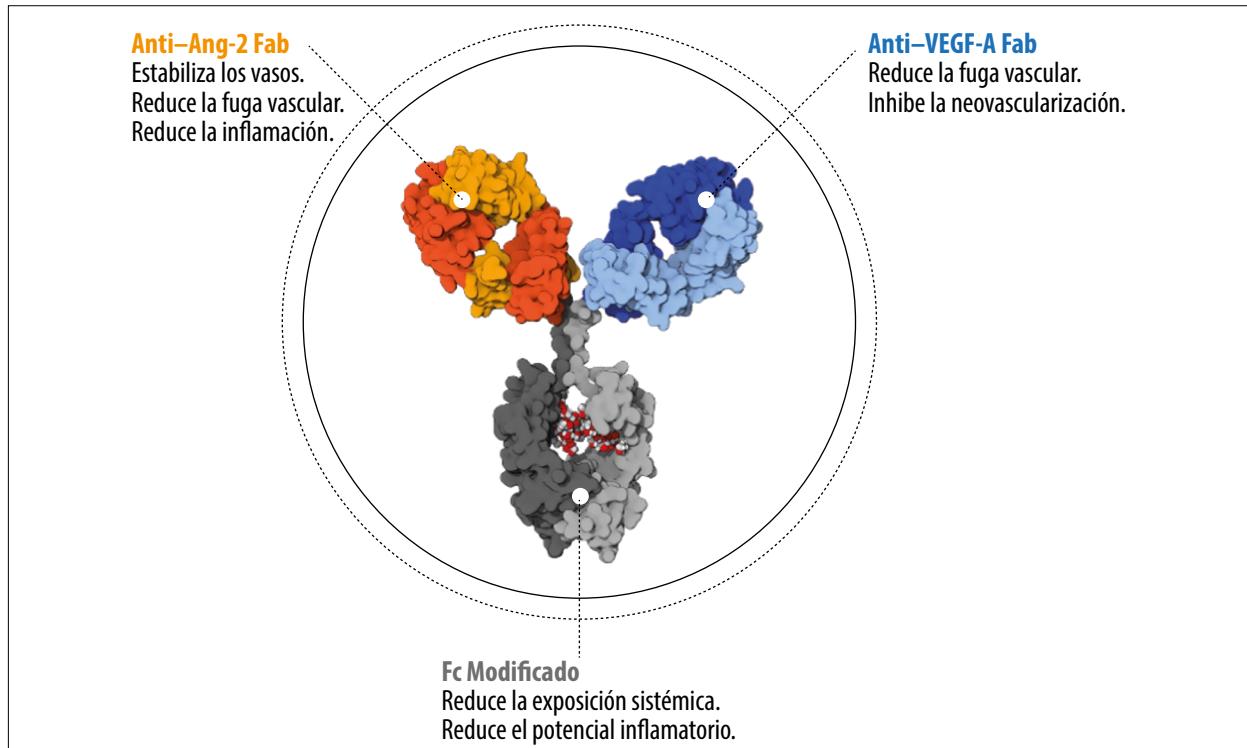


Figura 3. Faricimab es el primer anticuerpo biespecífico diseñado para uso intraocular.

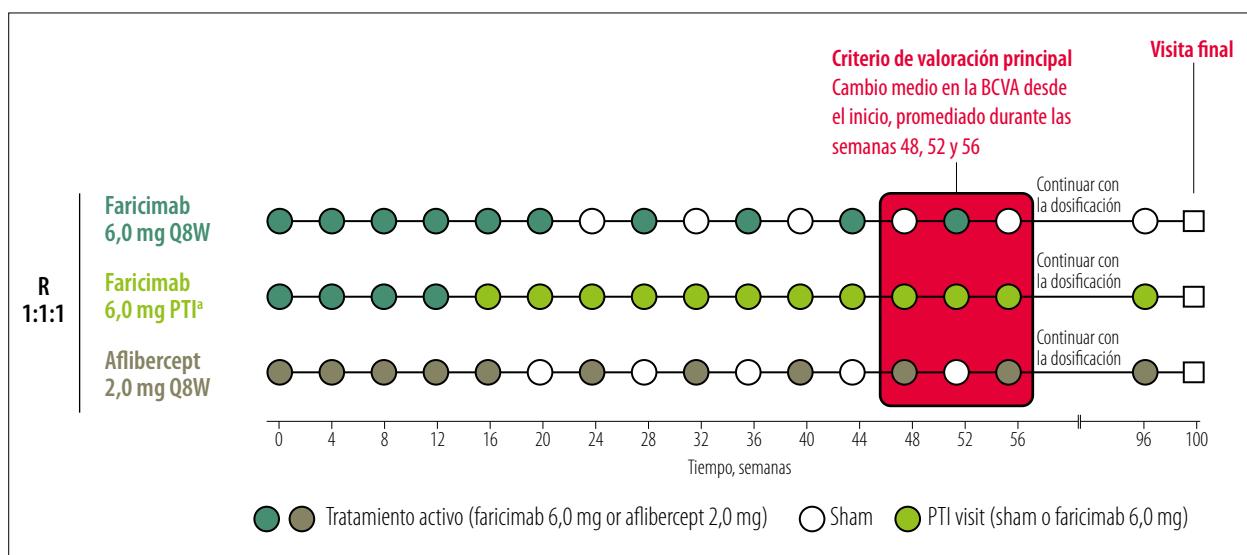


Figura 4. YOSEMITE y RHINE: diseño del estudio.

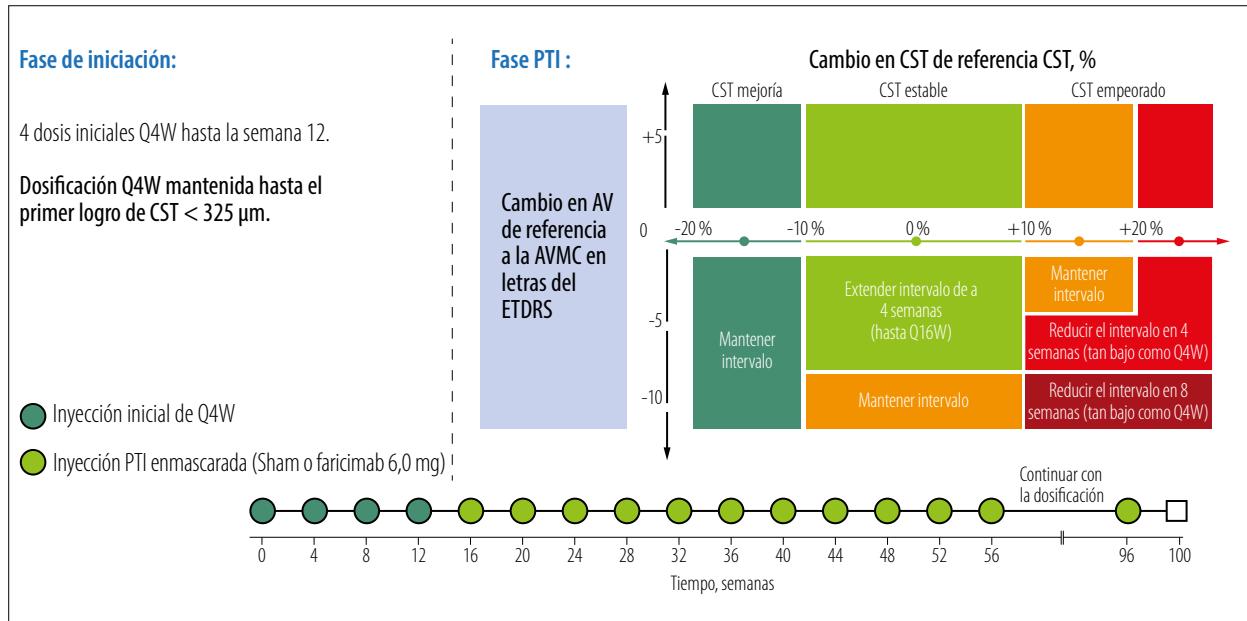


Figura 5. PTI: régimen automatizado, estandarizado y objetivo basado en el concepto de tratar y extender.

bio medio en la BCVA a las 52 semanas (fig. 5). En los resultados del ensayo YOSEMITE del año 1, las ganancias de visión promedio fueron de +11,6, +10,7 y +10,9 letras en el intervalo de dosificación personal de faricimab, el brazo de faricimab Q8W y el brazo de aflibercept, respectivamente. En los resultados del ensayo RHINE del año 1, las ganancias promedio de la visión fueron de +10,8, +11,8 y +10,3 letras en el intervalo de dosificación personal de faricimab, el brazo de faricimab Q8W y el brazo de aflibercept, respectivamente.

Los criterios de valoración secundarios también encontraron que de los pacientes en el grupo de intervalo de dosificación personalizado de faricimab en ambos ensayos, el 70% logró intervalos de dosificación de 3 meses o más, lo que sugiere que la frecuencia del tratamiento con faricimab se puede prolongar más que los regímenes de tratamiento estándar actuales. Además, los pacientes que recibieron faricimab a intervalos de hasta 4 meses también experimentaron mayores reducciones en la CST en comparación con afliber-

cept en intervalos de dosificación de dos meses. Los resultados de YOSEMITE y RHINE sugieren que faricimab podría reducir la frecuencia del tratamiento y mejorar los resultados visuales en comparación con la terapia estándar actual¹⁶⁻¹⁷. El valor de un agente más eficaz es especialmente importante para los pacientes con DME, que a menudo sufren lapsos de atención más prolongados que sus contrapartes con nAMD o RVO.

En conclusión, en los ensayos emparejados de fase 3 global de YOSEMITE y RHINE en los que participaron más de 1.800 pacientes con EMD, las ganancias de AVMC desde el inicio con faricimab 6 mg dosificado cada 8 semanas o hasta cada 16 semanas no fueron inferiores a aflibercept 2 mg dosificado cada 8 semanas. Faricimab condujo a un mejor control de la enfermedad con mejores resultados anatómicos demostrados por un cambio en la CST a favor de faricimab y más pacientes con faricimab que mostraron ausencia de DME y ausencia de IRF durante 1 año. De acuerdo con los resultados anatómicos sólidos,

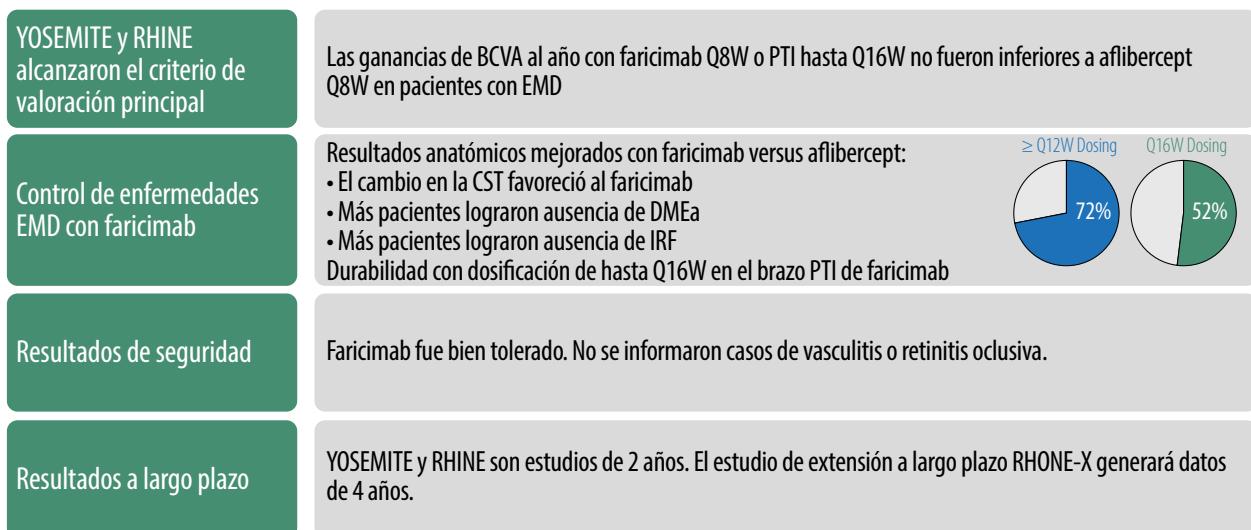


Figura 6. En un año, faricimab demostró ganancias de visión no inferiores, mejores resultados anatómicos y potencial para una dosificación prolongada.

el brazo de faricimab PTI demostró una durabilidad de 16 semanas en el 52% de los pacientes y de 12 y 16 semanas en el 72% de los pacientes al año. Faricimab se toleró bien. Las tasas de eventos de inflamación intraocular fueron bajas y en promedio se informaron en 1,3% y 0,6% para faricimab y afibercept, respectivamente. No se reportaron casos de vasculitis o retinitis oclusiva (fig. 6). En los resultados del segundo año de los estudios, faricimab siguió promoviendo la estabilidad vascular, lo que llevó a una terapia más duradera y una ganancia de la agudeza visual a más largo plazo. Los pacientes se mantuvieron en un régimen de cada 12 semanas de aplicación en un 78% mientras que un 62% de los pacientes se mantuvo en un régimen de inyecciones cada 16 semanas. Los resultados anatómicos fueron superiores con regímenes de inyecciones cada 16 semanas que el grupo de afibercept cada 8 semanas y una mayor cantidad de pacientes logró ausencia de EMD, ausencia de líquido intrarretinal y cambios positivos de CST. Por último, la seguridad fue ratificada con resultados similares a los del primer año con ausencia de casos severos de vasculitis retinales¹⁸.

Las nuevas moléculas como el faricimab mejorarán la efectividad, la durabilidad y la complacencia de los tratamientos en los pacientes con EMD, logrando así mejor accesibilidad y adhesión terapéutica y, por lo tanto, terapias más eficientes¹⁹.

Referencias

1. Das A, McGuire PG, Rangasamy S. Diabetic macular edema: pathophysiology and novel therapeutic targets. *Ophthalmology* 2015; 122: 1375-1394.
2. Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in signaling and disease: beyond discovery and development. *Cell* 2019; 176: 1248-1264.
3. Luna JD, Chan CC, Derevjanik NL *et al.* Blood-retinal barrier (BRB) breakdown in experimental autoimmune uveoretinitis: comparison with vascular endothelial growth factor, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-1beta-mediated breakdown. *J Neurosci Res* 1997; 49: 268-280.
4. Glassman AR, Wells JA 3rd, Josic K *et al.* Five-year outcomes after initial afibercept, beva-

- cizumab, or ranibizumab treatment for diabetic macular edema (Protocol T extension study). *Ophthalmology* 2020; 127: 1201-1210.
5. Comet A, Gascon P, Ramtohul P *et al.* INVICTUS: Intravitreal anti-VEGF and dexamethasone implant comparison for the treatment of diabetic macular edema: a 12 months follow-up study. *Eur J Ophthalmol* 2021; 31: 754-758.
6. Neves P, Ornelas M, Matias I *et al.* Dexamethasone intravitreal implant (Ozurdex) in diabetic macular edema: real-world data versus clinical trials outcomes. *Int J Ophthalmol* 2021; 14: 1571-1580.
7. Smiddy WE. Economic considerations of macular edema therapies. *Ophthalmology* 2011; 118: 1827-1833.
8. Saharinen P, Eklund L, Alitalo K. Therapeutic targeting of the angiopoietin-TIE pathway. *Nat Rev Drug Discov* 2017; 16: 635-661.
9. Akwii RG, Sajib MS, Zahra FT, Mikelis CM. Role of angiopoietin-2 in vascular physiology and pathophysiology. *Cells* 2019; 8: 471.
10. Hakanpaa L, Sipila T, Leppanen VM *et al.* Endothelial destabilization by angiopoietin-2 via integrin β 1 activation. *Nat Commun* 2015; 6: 5962.
11. Joussen AM, Ricci F, Paris LP *et al.* Angiopoietin/Tie2 signalling and its role in retinal and choroidal vascular diseases: a review of preclinical data. *Eye (Lond)* 2021; 35: 1305-1316.
12. Heier JS, Singh RP, Wykoff CC *et al.* The angiopoietin/TIE pathway in retinal vascular diseases: a review. *Retina* 2021; 41: 1-19.
13. Regula JT, Lundh von Leithner P, Foxton R *et al.* Targeting key angiogenic pathways with a bispecific CrossMAb optimized for neovascular eye diseases. *EMBO Mol Med* 2017; 9: 985.
14. Regula JT, Lundh von Leithner P, Foxton R *et al.* Targeting key angiogenic pathways with a bispecific CrossMAb optimized for neovascular eye diseases. *EMBO Mol Med* 2016; 8: 1265-1288.
15. Sahni J, Patel SS, Dugel PU *et al.* Simultaneous inhibition of angiopoietin-2 and vascular endothelial growth factor-a with faricimab in diabetic macular edema: BOULEVARD phase 2 randomized trial. *Ophthalmology* 2019; 126: 1155-1170.
16. Hoffmann-La Roche. A study to evaluate the efficacy and safety of faricimab (RO6867461) in participants with diabetic macular edema (YOSEMITE) [en línea]. Bethesda, USA: National Library of Medicine. Clinicaltrials.gov, September 28, 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03622580>
17. Hoffmann-La Roche. A study to evaluate the efficacy and safety of faricimab (RO6867461) in participants with diabetic macular edema (RHINE) [en línea]. Bethesda, USA: National Library of Medicine. Clinicaltrials.gov, October 19, 2021. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03622593>
18. Wells JA. Faricimab in diabetic macular edema: two-year results from the phase 3 YOSEMITE and RHINE trials. Presentación oral en Angiogenesis 2022, Miami, Bascom Palmer Eye Institute, 11-12 febrero de 2022.
19. Wykoff CC, Abreu F, Adamis AP *et al.*; YOSEMITE and RHINE Investigators. Efficacy, durability, and safety of intravitreal faricimab with extended dosing up to every 16 weeks in patients with diabetic macular oedema (YOSEMITE and RHINE): two randomised, double-masked, phase 3 trials. *Lancet* 2022; 399: 741-755.

Brolucizumab en edema macular diabético

Dr. Mario Saravia

Brolucizumab es una droga antiangiogénica. Su característica molecular distintiva es que se trata de un fragmento variable de cadena simple que es la menor expresión posible para un anticuerpo, lo que lo convierte en el anti-VEGF más pequeño, con 26 kDa. Esto le permitiría atravesar los tejidos con menor dificultad y una dosificación molar más alta. Tiene una afinidad específica más alta que otras drogas anti-VEGF por todas las isoformas de la familia VEGF-A.

Es una droga aprobada en Estados Unidos² y está disponible comercialmente para su uso en degeneración macular asociada a la edad exudativa. Demostró en los ensayos HAWK y HARRIER una capacidad mayor que el afibbercept para “secar” el líquido de la mácula.

Para evaluar su eficacia en pacientes diabéticos con edema macular se diseñaron los estudios KITE y KESTREL. Ambos análisis compararon pacientes tratados con brolucizumab 6 mg versus afibbercept 2 mg buscando demostrar una eficacia no inferior al afibbercept con respecto de la agudeza visual mejor corregida. Como objetivo secundario, uno de los brazos del estudio evaluó si era posible prolongar el intervalo interdosis usando brolucizumab. Los resultados preliminares al cabo de 52 semanas arrojan que la meta de no inferioridad en AVMC de brolucizumab versus afibbercept fue alcanzada. Brolucizumab es superior a afibbercept en la reducción del espesor macular central y el 50% de los pacientes que recibieron brolucizumab 6

mg cada 12 semanas cumplieron el criterio de no inferioridad comparado con afibbercept. Si bien en la comparación de datos de seguridad las tasas de inflamación fueron similares con ambas drogas, algunos de los pacientes tratados con brolucizumab evidenciaron signos de inflamación vascular con riesgo de oclusión (1%). Los aspectos de seguridad siguen en revisión y se recomienda no continuar si existieran signos de inflamación ocular. No obstante, la droga fue aprobada en Europa para el tratamiento de AMD con posterioridad y se siguen aprobando ensayos clínicos con ella.

KESTREL y KITE acaban de completar los dos años (104 semanas) al momento de la publicación de esta guía, por lo que aún no ha sido aprobada para la indicación edema macular diabético y los resultados que se brindan son información preliminar liberada.

En nuestro país varios centros de investigación participaron del estudio KESTREL; entre ellos, el Buenos Aires Macula Clinical Research, por lo que existe experiencia preliminar directa sobre el uso de brolucizumab.

Conclusiones

Se trata de una droga de eficacia comparable a afibbercept que está en etapa de aprobación en Estados Unidos de los estudios de fase III KESTREL y KITE para la indicación edema macular diabético y en consecuencia, no aprobada aun por ANMAT.

Puede ofrecer dentro del arsenal terapéutico para el edema macular diabético intervalos interdosis más prolongados y por lo tanto, menor carga para el paciente.

Es mayor la reducción del espesor macular comparada con afibercept.

En cuanto a seguridad, en casos de duda por condiciones predisponentes o signos de inflamación —hasta que surja información más detallada—, rotar a otra droga es una opción.

Bibliografía

Dugel PU, Jhaveri CD, Chakravarthy U *et al.* effect of retinal thickness variability on visual outcomes and fluid persistence in neovascular

age-related macular degeneration: a post hoc analysis of the HAWK and HARRIER studies. *Retina* 2022; 42: 511-518.

Dugel PU, Singh RP, Koh A *et al.* HAWK and HARRIER: ninety-six-week outcomes from the phase 3 trials of brolucizumab for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2021; 128: 89-99.

Nguyen QD, Das A, Do DV *et al.* Brolucizumab: evolution through preclinical and clinical studies and the implications for the management of neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2020; 127: 963-976.

Implante de dexametasona para el edema macular diabético

Dr. Andrés Bastien

El edema macular diabético es una complicación de la retinopatía diabética que pone en peligro la visión y una de las principales causas de pérdida de la vista en todo el mundo. Los tratamientos oculares incluyen fotocoagulación retinal con láser, agentes anti-VEGF, corticosteroides intravítreos y cirugía vitreorretinal cuando sea necesario.

El implante intravítreo de dexametasona (implante DEX, Ozurdex, Allergan Inc., Irvine, CA) es un dispositivo que mantiene la liberación sostenida del esteroide durante 6 meses. Los implantes de dexametasona fueron aprobados para el tratamiento del edema macular diabético en 2014 tanto por FDA como por EMA¹.

En el ensayo pivotal MEAD se observó un porcentaje de pacientes con una ganancia mayor a 15 letras (AVMC) en los grupos con implantes de dexametasona versus en los grupos simulados².

Los datos de la vida real respaldaron la seguridad y la eficacia de los implantes de dexametasona tanto en pacientes *naïve* como *no naïve*. Estos implantes tienen propiedades lipofílicas más bajas que otros corticosteroides, lo que hace que su afinidad de unión a la red trabecular sea menor. Por lo tanto, se cree se asocian con menores riesgos de glaucoma³⁻⁴.

La identificación temprana de los pacientes que no responden resulta crítica en el contexto del edema macular diabético, ya que el edema de larga duración puede provocar isquemia macular, fibrosis y atrofia⁵.

La evidencia actual sugiere que la mala respuesta anatómica (reducción menor al 20% en espesor macular) y funcional (menos de 5 letras de ganancia en agudeza visual mejor corregida) al anti-VEGF se asocia con resultados anatómicos y funcionales a largo plazo menos favorables⁶⁻⁷.

Recientemente, Busch y colaboradores compararon el cambio temprano a un implante de dexametasona versus la terapia continua con anti-VEGF en DME refractario⁸. Después de 12 meses de tratamiento, los resultados indicaron mejores resultados funcionales y anatómicos en el grupo de pacientes que cambió en forma temprana (tercer fracaso máximo) versus el grupo que utilizó anti-VEGF.

La posibilidad de desarrollo de cataratas después de la terapia con corticosteroides no está presente en pacientes con ojos pseudofáquicos. Por lo tanto, los implantes de dexametasona pueden ser preferibles a otras opciones para el manejo del edema macular diabético en pacientes pseudofáquicos. En ojos pseudofáquicos el bajo número de inyecciones se consideró una ventaja en el grupo de implantes⁹.

Con evidencia que respalda la eficacia de los corticosteroides en el edema macular diabético, la guía que publicó en 2017 la Sociedad Europea de Especialistas en Retina recomendó el uso de corticosteroides como opciones de segunda línea en pacientes que no responden después de 3 a 6 inyecciones de agentes anti-VEGF 10.

A su vez, un corticosteroide puede considerarse como la primera opción en pacientes con

enfermedades cardiovasculares, edemas severos, biomarcadores inflamatorios en la OCT (DRIL, focos hiperreflectivos) o en pacientes que no están dispuestos a concurrir mensualmente para la inyección de anti VEGF¹¹.

Un panel de expertos reunido en 2021, en consonancia con más de 30 autores, estipuló y definió a los no respondedores a anti-VEGF como aquellos pacientes que presentan edema masivo, reducción menor al 20% en edema valorado por OCT, y menos de 5 letras de mejora en la AV después de la carga inicial (según el subanálisis del protocolo I). También estuvieron de acuerdo en que 3 inyecciones eran suficientes para identificar a los no respondedores. Después de esto se puede considerar el cambio de terapia.

La inyección de esteroides puede ser beneficiosa en este tipo de pacientes que no responden después de 3 a 6 inyecciones de anti-VEGF, en pacientes con ojos pseudofáquicos, posvitrectomía, en pacientes que no desean recibir inyecciones mensuales, en pacientes embarazadas y en pacientes con eventos cardiovasculares o cerebrovasculares recientes (de 3 a 6 meses). Para los esteroides, los expertos acordaron que la respuesta debe evaluarse después de 2 o 3 meses¹².

Recientemente se publicó el panel español Delphi. El panel de expertos coincidió en que los implantes intravítreos de dexametasona son útiles en el tratamiento de pacientes con edema macular diabético de diferentes perfiles¹³. Ejemplos de estos pacientes incluyen pseudofáquicos, malos adherentes, vitrectomizados, candidatos a cirugía de cataratas, pacientes con alto componente inflamatorio o historia de eventos cardiovasculares. El uso de dexametasona intravítreo reduce el número de visitas y facilita el cumplimiento. La respuesta inadecuada a la terapia anti-VEGF se definió como una reducción <10% en la OCT o una mejora <5 letras en BCVA. Los expertos pensaron que el cambio de la terapia anti-VEGF a los implantes intravítreos de dexametasona

debería realizarse preferiblemente después de 3 inyecciones¹³.

Los expertos italianos también publicaron un consenso basado en panel Delphi. El panel de expertos estuvo de acuerdo en que los implantes intravítreos de dexametasona se consideran una alternativa válida de primera línea al tratamiento con un agente anti-VEGF y deberían ser la primera opción en pacientes pseudofáquicos y vitrectomizados. En aquellos con edema macular persistente después del tratamiento en fase de carga con agentes anti-VEGF, se llegó a un consenso de que los médicos deberían considerar cambiar el tratamiento a implantes intravítreos de dexametasona después de 3 a 5 inyecciones¹⁴.

Recientemente, los expertos franceses también publicaron su consenso en donde los esteroides representan una opción de tratamiento válida en el manejo del edema macular diabético sin tratamiento previo, y su eficacia también se ha confirmado en varios estudios. Los implantes intravítreos de dexametasona son de elección además ante la presencia de eventos cardiovasculares o cerebrovasculares en los últimos 3 a 6 meses. En los ojos fáquicos, el panel de expertos afirmó que los agentes anti-VEGF son la primera opción y los esteroides pueden ser una segunda alternativa para los pacientes que no responden a los agentes anti-VEGF. Se puede informarles sobre el riesgo de cirugía de cataratas después de inyecciones de esteroides y se debe controlar la PIO.

La evidencia sugiere un papel crítico de los mediadores/procesos inflamatorios en la patogénesis del edema macular diabético, especialmente entre los pacientes crónicos o aquellos que muestran una respuesta inadecuada a los agentes anti-VEGF¹⁵.

Los tratamientos anti-VEGF actuales requieren inyecciones y monitoreo frecuentes, lo que causa una carga significativa para los pacientes y los sistemas de salud, con un impacto financiero y una reducción en la calidad de vida del paciente¹⁶.

En un informe de 2017, Ramu *et al.* informaron una mejora estadísticamente significativa en la satisfacción del tratamiento en pacientes con edema macular diabético tratados con implantes intravítreos de dexametasona.

El tratamiento del edema macular diabético ha evolucionado en los últimos años debido a la mejora de las técnicas de imagen y a la introducción de nuevos medicamentos. Por lo tanto, nuestras pautas podrían actualizarse en el futuro de acuerdo con la evidencia en evolución¹⁷.

Referencias

1. Fassbender Adeniran JM, Jusufbegovic D, Schaal S. Common and rare ocular side-effects of the dexamethasone implant. *Ocul Immunol Inflamm* 2017; 25: 834-840.
2. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr *et al.* Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014; 121: 1904-1914.
3. Zaranz-Ventura J, Sala-Puigdollers A, Hospital Clínic-Hospital Vall de Hebron Intravitreal Dexamethasone Implant Study Group *et al.* Long-term probability of intraocular pressure elevation with the intravitreal dexamethasone implant in the real-world. *PLoS One* 2019; 14: e0209997.
4. Cebeci Z, Kir N. Role of implants in the treatment of diabetic macular edema: focus on the dexamethasone intravitreal implant. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2015; 8: 555-566.
5. Murakami T, Yoshimura N. Structural changes in individual retinal layers in diabetic macular edema. *J Diabetes Res* 2013; 2013: 920713.
6. Dugel PU, Campbell JH, Kiss S *et al.* Association between early anatomic response to anti-vascular endothelial growth factor therapy and long-term outcome in diabetic macular edema: an independent analysis of protocol i study data. *Retina* 2019; 39: 88-97.
7. Gonzalez VH, Campbell J, Holekamp NM *et al.* Early and long-term responses to anti-vascular endothelial growth factor therapy in diabetic macular edema: analysis of protocol i data. *Am J Ophthalmol* 2016; 172: 72-79.
8. Busch C, Zur D, International Retina Group *et al.* Shall we stay, or shall we switch? Continued anti-VEGF therapy versus early switch to dexamethasone implant in refractory diabetic macular edema. *Acta Diabetol* 2018; 55: 789-796.
9. Ozsaygili C, Duru N. Comparison of intravitreal dexamethasone implant and aflibercept in patients with treatment-naïve diabetic macular edema with serous retinal detachment. *Retina* 2020; 40:1044-1052.
10. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F *et al.* Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica* 2017; 237: 185-222.
11. AlQahtani AS, Hazzazi MA, Waheed SA *et al.* Saudi Arabia guidelines for diabetic macular edema: a consensus of the Saudi Retina Group. *Saudi Med J* 2021; 42: 131-145.
12. Malclès A, Dot C, Voirin N *et al.* Real-life study in diabetic macular edema treated with dexamethasone implant: The Reldex Study. *Retina* 2017; 37: 753-760.
13. García Layana A, Adán A, MOMENTUM-D Study Group *et al.* Use of intravitreal dexamethasone implants in the treatment of diabetic macular edema: expert recommendations using a Delphi approach. *Eur J Ophthalmol* 2020; 30: 1042-1052.
14. Giovannini A, Parravano M, Ricci F, Bandello F. Management of diabetic macular edema with intravitreal dexamethasone implants: expert recommendations using a Delphi-based approach. *Eur J Ophthalmol* 2019; 29: 82-91.

15. Bandello F, Cicinelli MV, Battaglia Parodi M. Anti-VEGF molecules for the management of diabetic macular edema. *Curr Pharm Des* 2015; 21: 4731-4737.
16. Boyle J, Vukicevic M, Koklanis K *et al.* Experiences of patients undergoing repeated intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections for neovascular age-related macular degeneration. *Psychol Health Med* 2018; 23: 127-140.
17. Ramu J, Chatziralli I, Yang Y *et al.* Health-related quality of life, visual function and treatment satisfaction following intravitreal dexamethasone implant for diabetic macular edema. *Patient Prefer Adherence* 2017; 11: 579-586.

Nuevas moléculas

Dr. Federico Furno Sola

A lo largo de la historia hemos visto cómo en general las nuevas moléculas se han desarrollado inicialmente para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad neovascular y posteriormente tal desarrollo se extendió para el edema macular diabético, y en algunos casos también alcanzó a la retinopatía diabética. Tal fue el caso del ranibizumab (Novartis), del afibercept (Bayer) e incluso el uso fuera de etiqueta del bevacizumab (Roche).

En estos días está sucediendo algo similar con el brolucizumab (Novartis) cuya utilización ya está aprobada para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad neovascular y se encuentran en desarrollo los estudios clínicos de edema macular diabético y retinopatía diabética. Por otro lado, tenemos moléculas como el implante intravítreo de dexametasona (Allergan) cuyo desarrollo originalmente fue para el tratamiento del edema macular diabético. Distinta es la situación del faricimab (Roche), actualmente en desarrollo, cuyos estudios clínicos para degeneración macular asociada a la edad neovascular y edema macular diabético se están llevando adelante prácticamente de manera simultánea.

También debemos destacar que moléculas como el conbercept (Chengdu Kanghong Biotechnology) o el abicipar pegol (Allergan), que parecían muy prometedoras para el tratamiento de las patologías mencionadas, lamentablemente no pudieron cumplir con los objetivos de seguridad y eficacia y sus respectivos estudios clínicos se interrumpieron.

Al día de hoy se encuentran en investigación numerosas vías de administración de nuevas moléculas para el tratamiento de las patologías maculares y retinales, ya sean tópicas, intravítreas, subtenonianas, parabulbares, etc., destacándose la intravítreo por sobre todas las demás por la facilidad de la llegada de las distintas moléculas al tejido retinal.

Diversas nuevas moléculas aparecen en el horizonte y probablemente en el futuro podamos contar con alguna de ellas para el tratamiento de nuestros pacientes.

Samsung Bioepis anunció ya en 2019 el desarrollo de biosimilares de ranibizumab y afibercept; moléculas que probablemente en un futuro cercano tengamos disponibles para su utilización en nuestras consultas.

Si bien sabemos que las moléculas actualmente aprobadas inhiben el VEGF-A o VEGF-A y B (factor de crecimiento vascular endotelial, por sus siglas en inglés), nuevos enfoques de tratamiento como el desarrollado por el laboratorio Opthea con su molécula OPT-302 apuntan a inhibir también al VEGF-C y D, molécula que se utilizaría en combinación con los ya aprobados Anti VEGF-A y de cuyos estudios clínicos están participando varios centros de nuestro país.

La terapia génica está empezando a escribir un nuevo capítulo en el tratamiento de las enfermedades maculares y retinales que cambiará el paradigma de nuestro enfoque para con ellas. Muchos laboratorios están invirtiendo en el desarrollo de este tipo de tecnología que ya se encuentra dispo-

nible para muy pocos pacientes con determinadas patologías, pero que a futuro abre un espectro terapéutico difícil de dimensionar.

Por último encontramos a los anticuerpos biopolímeros conjugados o moléculas ABC de Laboratorios Kodiak. Esta molécula tiene un tamaño mucho mayor a las hasta aquí revisadas pero que podría alcanzar una concentración intraocular mucho mayor a las demás. Ésta es una molécula constituida básicamente por dos elementos: un anticuerpo de inmunoglobulina G similar a la estructura de otras moléculas que utilizamos en la actualidad, y un novedoso biopolímero cuya combinación se está desarrollando en distintos escenarios como una molécula con uno, dos o tres blancos terapéuticos.

Hasta aquí los anticuerpos biopolímeros conjugados han demostrado fuerte evidencia de eficacia y seguridad en los estudios clínicos realizados tanto para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad neovascular, el edema macular diabético, la retinopatía diabética y las obstrucciones venosas.

Como vemos, al día de hoy el tratamiento de las enfermedades retinales y maculares mencionadas cuentan con un exitoso presente que ha cambiado el pronóstico visual de muchas personas y contamos además con varias moléculas que se encuentran en estadios muy avanzados de investigación. Probablemente en un futuro cercano las tengamos disponibles para utilizar en nuestros pacientes para mejorar más aun los resultados que nos ofrecen las moléculas ya disponibles.

A mediano y largo plazo ya se encuentran en desarrollo —en estadios precoces por el momento— moléculas que cambian el abordaje y la estrategia terapéutica de muchas enfermedades que pueden abrir un enorme abanico de opciones en el futuro.

Es importante destacar que aún faltan trabajos, estudios clínicos y publicaciones que nos proporcionen la suficiente evidencia científica para tener a disposición estas nuevas moléculas con estándares de seguridad y eficacia acordes a lo que demandan las entidades regulatorias mundiales.

Esquemas terapéuticos en el edema macular diabético

Dr. Joaquín Bafalluy

El edema macular diabético constituye una de las principales causas de ceguera en la población mundial. En los últimos años la comunidad científica ha logrado avances exponenciales tanto en el diagnóstico como en el tratamiento de esta entidad.

En este capítulo se postulan las distintas opciones terapéuticas discutidas en consenso llevado a cabo con expertos en base a las principales revisiones sistemáticas, los meta-análisis y los consensos realizados en distintos lugares del mundo en los últimos 5 años¹⁻⁴.

Previo a la revisión de cada una de las situaciones en las que se nos puede presentar un paciente con edema macular diabético y con el objetivo de encontrar la conducta adecuada en cada caso, es importante resaltar las necesidades a cubrir para lograr el mejor resultado con el esquema elegido:

- Tiempo de diagnóstico
- Estado general del paciente:
 - ◆ Hemoglobina glicosilada
 - ◆ Tensión arterial
 - ◆ Lípidos en sangre
 - ◆ Masa corporal
- Capacidad de adhesión al tratamiento:
 - ◆ Geográfica
 - ◆ Sociocultural
 - ◆ Económica

Concientización

La explicación clara y concisa al paciente y a sus familiares de:

- Diagnóstico
- Alternativas terapéuticas
- Pronóstico

Tratamiento

Inicio del tratamiento o seguimiento luego de una pausa de al menos 2 años: 6 aplicaciones intravítreas mensuales.

- Luego el tratamiento será suspendido:
- Si no se constata mejoría en AV o en el espesor macular central a la OCT.
 - Si se logra AV 20/20 y/o resolución del edema macular a la OCT.

Si las visitas consecutivas no requieren tratamiento, el intervalo de seguimiento se puede extender hasta 4 meses.

Detección temprana

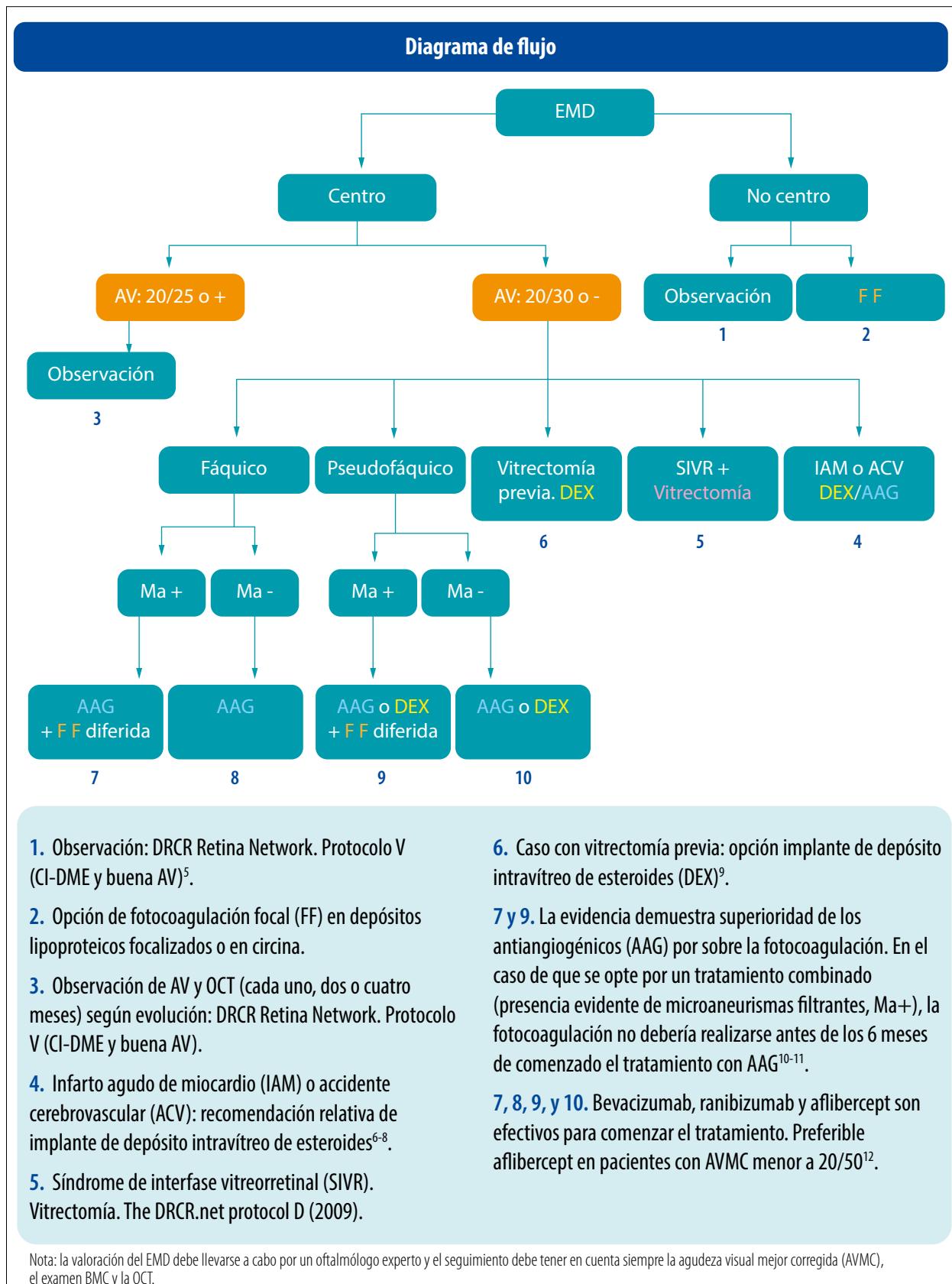
Debe incluir:

- Estadio de la retinopatía diabética
- Tipo de edema macular
- Localización del edema macular
- Presencia de isquemia macular
- Presencia de biomarcadores

Abordaje multidisciplinario

Que debe incluir:

- Tipo de diabetes



Si existe empeoramiento de AV o del espesor central macular a la OCT en las visitas consecutivas debería implementarse esquema de tratamiento pro renata (PRN) o *treat and extend* (T&E)¹³.

PRN (tratamiento reactivo)

- Inyecciones intravítreas consecutivas mensuales hasta alcanzar la máxima AV posible para cada paciente.
- Se establece como “mejoría” la existencia de un aumento de 5 letras y una reducción del espesor retinal del 10% con respecto de la última visita.
- Se considera “estabilidad” a la no existencia de cambios en la AV en las tres últimas visitas.
- Cuando se alcanza esa estabilidad visual se recomienda suspender el tratamiento.
- Posteriormente, control cada 2-3 meses y cuando se constate disminución de AV debido a la progresión del edema (aumento del engrosamiento) se retratará, ahora ya con inyecciones a demanda hasta alcanzar de nuevo la estabilidad visual, momento en el cual se dejará otra vez de tratar.

T&E (tratamiento proactivo)

- No es inferior a esquema PRN por dos años.
- Debido a la bilateralidad y asimetría frecuente de la entidad, la implementación de este esquema es un desafío en muchos casos¹⁴.

En casos de presencia de catarata quirúrgica, no glaucoma, o estado de pseudofaquia, los implantes de liberación sostenida de esteroides intravítreos son una opción válida a los antiangiogénicos. Los controles periódicos de la PIO son mandatorios¹⁵.

Considerar la finalización del tratamiento ante¹¹:

- disminución de AV por debajo de 20/400 en período de tratamiento activo.
- presencia de atrofia severa.
- isquemia central.
- fibrosis central.

Referencias

1. Kodjikian L, Bellocq D, Bandello F et al. First-line treatment algorithm and guidelines in center-involving diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2019; 29: 573-584.
2. Yoshida S, Murakami T, Nozaki M et al. Review of clinical studies and recommendation for a therapeutic flow chart for diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2021 259: 815-836.
3. Chen JT, Chen LJ, Chen SN et al. Management of diabetic macular edema: experts' consensus in Taiwan. *Jpn J Ophthalmol* 2020; 64: 235-242.
4. Chhablani J, Wong K, Tan GS et al. Diabetic macular edema management in Asian population: expert panel consensus guidelines. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)* 2020; 9: 426-434.
5. Glassman AR, Baker CW, Beaulieu WT et al.; DRCR Retina Network. Assessment of the DRCR Retina Network approach to management with initial observation for eyes with center-involved diabetic macular edema and good visual acuity: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2020; 138: 341-349.
6. Avery RL, Gordon GM. Systemic safety of prolonged monthly anti-vascular endothelial growth factor therapy for diabetic macular edema. a systematic review and meta-analysis *JAMA Ophthalmol* 2016; 134: 21-29.

7. Virgili G, Parravano M, Evans JR *et al.* Anti-vascular endothelial growth factor for diabetic macular oedema: a network meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 10: CD007419.
8. Ntjam NN, Thulliez M, Paintaud G *et al.* Cardiovascular adverse events with intravitreal anti-vascular endothelial growth factor drugs: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Ophthalmol* 2021; 139: 1-11.
9. Mantopoulos D, Zhang R, Roth DB. Optimizing DME treatment with decreased injection frequency using long-term steroid implants. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2020; 51: S22-S29.
10. Cui L, Jiao B, Han Q. Effect of intravitreal anti vascular growth factor agents with or without macular photocoagulation on diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Ther* 2019; 10: 1283-1296.
11. Statement of the German Ophthalmological Society, the German Retina Society, and the Professional Association of Ophthalmologists in Germany on treatment of diabetic macular edema: dates August 2019. *Ophthalmologe* 2021; 118 (Sup 1): 40-67.
12. Glassman AR, Wells JA 3rd, Josic K. Five-year outcomes after initial aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema (protocol T extension study). *Ophthalmology* 2020; 127: 1201-1210.
13. Veritti D, Sarao V, Soppelsa V, Lanzetta P. Managing diabetic macular edema in clinical practice: systematic review and meta-analysis of current strategies and treatment options. *Clin Ophthalmol* 2021; 15: 375-385.
14. Pruente C; RETAIN Study Group. Efficacy and safety of ranibizumab in two treat-and-extend versus pro-re-nata regimes in patients with visual impairment due to diabetic macular edema: 24-month results of RETAIN study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55: 1700.
15. He Y, Ren XJ, Hu BJ *et al.* A meta-analysis of the effect of a dexamethasone intravitreal implant versus intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for diabetic macular edema. *BMC Ophthalmol* 2018; 18: 121.

Edema macular diabético refractario o persistente

Dr. Andrés F. Lasave

Introducción

Se considera edema macular diabético (EMD) refractario, no respondedor o persistente, cuando después de una terapia de entre 3 a 6 aplicaciones intravítreas mensuales de antiangiogénicos (anti-VEGF) el engrosamiento macular central medido por tomografía de coherencia óptica (OCT) no logra una disminución mayor al 10%, en comparación con los datos basales o bien cuando la ganancia visual es sub-óptima, es decir, menor a 1 línea de visión en cartel de Snellen o menor a 5 letras ETDRS, comparado con los registros visuales pretratamiento.

Actualmente, las opciones de tratamiento para estos pacientes se pueden dividir en dos grandes grupos. Por un lado, y como primera línea de tratamiento, la terapia farmacológica. En ella se incluyen las drogas antiangiogénicas y el implante de liberación prolongada de dexametasona (Ozurdex).

En la práctica clínica real la estrategia de tratamiento para el EMD persistente no sigue un patrón estandarizado. Esto se debe a que no se ha demostrado aún la superioridad de una estrategia sobre otra; por lo tanto, el médico oftalmólogo tratante será quien determinará la forma de continuar la terapia según las condiciones clínicas y características personales de cada paciente. El tratamiento del EMD persistente debe ser personalizado y estar adaptado para cada caso en particular.

En segundo lugar, para los casos donde la terapia farmacológica no es suficiente, disponemos como terapia de rescate el uso del láser micropulsado o subliminal y la vitrectomía por pars plana, en especial para tratar casos de EMD traccional.

Estrategia de tratamiento en EMD persistente

Terapia farmacológica

- Cambiar a otro anti-VEGF
- Continuar con el mismo anti-VEGF
- Cambiar o adicionar implante liberación prolongada de corticoides (Ozurdex).

De rescate

- Láser subliminal
- Vitrectomía pars plana

El objetivo de este consenso fue analizar cada una de las opciones terapéuticas disponibles para este tipo de pacientes y en base a la evidencia científica actual poder ofrecerle al médico oftalmólogo tratante el nivel de evidencia y recomendaciones sugeridas para cada estrategia terapéutica.

Análisis de la evidencia

La siguiente es la información que disponemos desde la evidencia para el tratamiento de un paciente con EMD refractario o persistente:

Continuar con el mismo anti-VEGF

A partir de los datos resultantes del protocolo i del DRCR.net, observamos que un 40% de los ojos tratados para EMD con ranibizumab presentó persistencia del EMD al OCT en la semana 24 después de entre 4 a 6 aplicaciones mensuales.

Del análisis de estos mismos resultados se sugiere el término predictibilidad en relación a la respuesta inicial del tratamiento con ranibizumab para el EMD. Esto significa que la respuesta visual temprana a los antiangiogénicos tendría una fuerte asociación con la respuesta visual a largo plazo. Es decir que aquellos ojos con EMD que luego de 3 aplicaciones mensuales no ganaban más de 5 letras de visión, alcanzarían una menor ganancia visual a los 2 años que aquellos ojos que después de 3 meses de tratamiento habían logrado ganar 10 o más letras de visión.

Sin embargo, durante el seguimiento a 3 años se observó que un 50% de los pacientes que tuvieron poca respuesta inicial pero se siguieron tratando con aplicaciones mensuales de anti-VEGF lograron mejorías de entre 3 a 5 letras ETDRS, y un 30% de los pacientes alcanzó una ganancia visual de 10 letras o más después de 3 años de seguimiento.

Se observó además que de aquel 40% de pacientes que no había respondido a las 24 semanas, solamente un 16% se mantuvo sin responder al cabo de los tres años y que además ese 16% de pacientes logró mantener visiones muy similares a aquellos que ya no tenían edema macular.

En otro *post hoc* basado también en datos del protocolo T del DRCR.net se demostró que la probabilidad de tener un evento como EMD persistente con el uso continuo del mismo antiangiogénico va disminuyendo con el tiempo.

Otro dato interesante es que el tratamiento del EMD con aflibercept podría reducir el riesgo de desarrollar EMD persistente y que, por el contrario, habría una mayor probabilidad de tener EMD

persistente si el paciente con EMD fuera tratado desde un inicio con bevacizumab en lugar de aflibercept o ranibizumab. Además, este mismo estudio no sólo sugiere seguir con el mismo medicamento (principalmente cuando se lo está tratando con aflibercept o ranibizumab) sino que también no sugiere cambiar de anti-VEGF apenas después de la tercera dosis porque se observó que, entre la tercera y la sexta semana de terapia mensual, estas mismas drogas presentan un alto índice de resolución del edema durante ese período.

Cambiar por otra molécula antiangiogénica

Esta hipótesis deriva de los mismos hallazgos del protocolo i y de las distintas interpretaciones que puedan darse a los resultados del estudio, ya que éste indica que si después de las 3 primeras aplicaciones de anti VEGF la ganancia visual es pobre, continuar con el mismo anti-VEGF probablemente signifique que la ganancia visual seguirá siendo pobre incluso después de seguimiento a largo plazo.

Por lo tanto, se pensó en un comienzo que este tipo de pacientes podrían haberse beneficiado con un posible cambio de droga durante el seguimiento, por lo cual se ha sugerido que este grupo de pacientes podría beneficiarse con alguna combinación precoz de otras terapias.

Datos extraídos del protocolo T demuestran que ante un EMD persistente, esperar 6 aplicaciones para cambiar el bevacizumab no tendría beneficios más que en un 7% de los pacientes y que si continuamos con bevacizumab ese porcentaje no va a disminuir a los 2 años.

Por otro lado, estos datos también demuestran una gran diferencia de efectividad entre bevacizumab y aflibercept, por lo cual si se decidiera hacer *switching* de anti-VEGF después de apenas 3 aplicaciones mensuales podría ser más efectivo desde bevacizumab hacia aflibercept o

ranibizumab. Debido a estas hipótesis han sido publicados varios estudios sobre *switching* entre los anti-VEGF y casi todos demuestran resultados similares de ganancias de entre 3 y 5 líneas de visión a favor del cambio de molécula antiangiogénica. Sin embargo, una limitación común en todas las series reportadas es que no se han incluido grupos controles randomizados que pudieran seguir siendo tratados con el mismo agente antiangiogénico. Por lo cual hace imposible comparar el efecto del cambio con el efecto de continuar con el tratamiento original. Esta limitación quedó demostrada en un estudio donde se usaron datos del estudio CATT (para el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad) y del protocolo i para EMD, donde buscaron pacientes refractarios que podrían haber sido candidatos para *switching* con otra molécula de anti-VEGF. Encontraron que después de 2 años de continuar la terapia con la misma medicación esos mismos pacientes de inicio refractario presentaron ganancias visuales promedio de entre 3 y 5 letras ETDRS al final del seguimiento; lo cual es igual o en algunos reportes incluso mayor a las ganancias visuales reportadas al hacer *switching* con otra molécula. Así se demostró la importancia y necesidad de contar con un grupo control para evaluar la efectividad real del *switching* o, por el contrario, darle crédito a la permanencia de la misma droga a lo largo de la terapia. De esta manera podemos concluir que la evidencia actual que sugiere como efectivo el cambio de una droga antiangiogénica por otra antiangiogénica para tratar el EMD refractario o persistente es aún poco concluyente.

Cambiar por Ozurdex o adicionarlo a la terapia anti-VEGF

Otra alternativa de uso frecuente en la práctica diaria para este tipo de pacientes es la posibilidad de adicionar o cambiar por otro tipo de medica-

mento, como ser el implante de liberación prolongada de dexametasona (Ozurdex). Teniendo en cuenta que probablemente entre un 40% y 50% de los pacientes tratados con terapia única de anti-VEGF no responderá como queremos y estimando que existe un importante componente inflamatorio en la fisiopatología del EMD —que aun podría persistir en esta etapa de la enfermedad—, surgió hace unos años la alternativa de adicionar Ozurdex a la terapia antiangiogénica o cambiar al uso de Ozurdex como monoterapia. Hasta la fecha, uno de los estudios más relevantes que disponemos de este tipo de evidencia es el protocolo U del DRCR.net. En este estudio se enrolaron pacientes que habían tenido EMD persistente después de 3 dosis mensuales de anti-VEGF. Una vez enrolados en el estudio todos los pacientes continuaron bajo la misma terapia anti-VEGF sumando otras 3 dosis mensuales de ranibizumab intravítreo. A partir de allí se realizó la etapa de randomización donde los 129 pacientes incluidos se dividieron en dos grupos: uno de terapia combinada (ranibizumab más Ozurdex) y otro grupo control que siguió la terapia mensual con ranibizumab solamente.

Al finalizar el seguimiento a 6 meses, si bien no hubo diferencias significativas en el cambio de agudeza visual entre ambos grupos, se observó una mejoría visual importante en favor del grupo tratado con Ozurdex más ranibizumab en el subgrupo de pacientes pseudofáquicos. Esto podría significar que la progresión de catarata podría ser un condicionante a la hora de evaluar algún grado de ganancia visual. Sin embargo, a pesar de este hallazgo, el estudio no tuvo el tamaño suficiente como para analizar si la respuesta al tratamiento podría diferir según el estado del cristalino.

En el mismo sentido, en el grupo combinado de Ozurdex más ranibizumab, se observó una diferencia estadísticamente significativa en la reducción del espesor central de la retina medido por

OCT comparado con el grupo de ranibizumab como monoterapia.

Por otro lado, se evaluaron además los resultados de un metaanálisis el cual se incluyeron datos de 3.859 pacientes de 15 estudios (3 ensayos clínicos controlados aleatorizados, 6 estudios retrospectivos y 6 estudios prospectivos observacionales) que evaluaron el efecto de la agudeza visual de pacientes con EMD refractario o persistente después de al menos 6 aplicaciones mensuales de antiangiogénicos, y que fueron luego sometidos a tratamiento con implante de dexametasona intravítreo. Los resultados en estos pacientes revelan ganancias visuales de hasta 4 líneas de visión. Por lo tanto, en aquellos pacientes donde la administración mensual de anti-VEGF no está logrando resultados beneficiosos se puede considerar la posibilidad de adicionar al tratamiento o cambiar al uso de corticoides intravítreos como el implante de liberación prolongada de dexametasona.

Conclusión

Como resultado de este consenso se ha definido como EMD refractario o persistente al EMD en que se observa una persistencia del engrosamiento macular central medida con OCT macular y comparada con las mediciones previas al tratamiento, y/o que hayan tenido una respuesta visual sub-óptima (< de 5 letras ETDRS o 1 línea de visión medida con cartel de Snellen) luego de entre 3 a 6 aplicaciones mensuales de anti-VEGF.

Los opciones de tratamiento del EMD refractario o persistente son:

- Mantener el mismo anti-VEGF hasta resolver el edema o lograr visión estable (mejores resultados con afibercept o ranibizumab). Recomendación B.
- Cambiar a otro anti-VEGF (podría considerarse con bevacizumab inicial). Recomendación C.
- Cambiar o adicionar implante de dexametasona (Ozurdex), biomarcadores inflamatorios

al OCT (recomendación C), pseudofáquicos (recomendación C), EMD persistente en vitrectomizados (recomendación C), sin acceso a terapia mensual de anti-VEGF (recomendación B).

Bibliografía

Bahrami B, Hong T, Schlub TE, Chang AA. Afibercept for persistent diabetic macular edema: forty-eight-week outcomes. *Retina* 2019; 39: 61-68.

Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr *et al.*; Ozurdex MEAD Study Group. Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2014; 121: 1904-1914.

Bressler NM, Beaulieu WT, Glassman AR *et al.* DRCR Network. Persistent macular thickening following intravitreous afibercept, bevacizumab, or ranibizumab for central-involved diabetic macular edema with vision impairment: a secondary analysis of a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2018; 136: 257-269.

Bressler SB, Ayala AR, Bressler NM *et al.* Persistent macular thickening after ranibizumab treatment for diabetic macular edema with vision impairment. *JAMA Ophthalmol* 2016; 134: 278-285.

Ferris FL 3rd, Maguire MG, Glassman AR *et al.* Evaluating effects of switching anti-vascular endothelial growth factor drugs for age-related macular degeneration and diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol* 2017; 135: 145-149.

Gonzalez VH, Campbell J, Holekamp NM *et al.* Early and long-term responses to anti-vascular endothelial growth factor therapy in diabetic macular edema: analysis of Protocol I data. *Am J Ophthalmol* 2016; 172: 72-79.

He Y, Ren XJ, Hu BJ, Lam WC, Li XR. A meta-analysis of the effect of a dexamethasone intra-

vitreal implant versus intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for diabetic macular edema. *BMC Ophthalmol* 2018; 18: 121.

Khan Z, Kuriakose RK, Khan M *et al.* Efficacy of the intravitreal sustained-release dexamethasone implant for diabetic macular edema refractory to anti-vascular endothelial growth factor therapy: meta-analysis and clinical implications. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2017; 48: 160-166.

Maturi RK, Glassman AR, Liu D *et al.*; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Effect of adding dexamethasone to continued

ranibizumab treatment in patients with persistent diabetic macular edema: a DRCR Network Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Ophthalmol* 2018; 136: 29-38.

Xiao K, Li FZ, Liang SZ *et al.* Efficacy of conversion to aflibercept for diabetic macular edema previously refractory to bevacizumab or ranibizumab: a meta-analysis of high-quality nonrandomized studies. *Ann Pharmacother* 2020; 54: 750-756.

Conflictos de intereses: Novartis, Bayer, AbbVie-Allergan.

Endoftalmitis luego de inyecciones intravítreas

Dr. Fernando Pellegrino

Antiangiogénicos

La patología retinal requiere retratamientos frecuentes por lo que aumenta el riesgo de complicaciones asociadas al procedimiento. Las agentes anti-VEGF generalmente se inician en forma mensual y algunos pacientes reciben 8 a 10 inyecciones al menos en el primer año. Uno de los metaanálisis más grandes reporta una frecuencia de 0,056% (197 casos luego de 350.535 inyecciones) y, dado que se requieren inyecciones repetidas, el riesgo acumulado después de 2 años puede ser superior al 1%¹.

Uno de los tópicos más polémicos en relación con la profilaxis de endoftalmitis asociado a inyecciones intravítreas “frecuentes” tuvo que ver con la utilización repetida muchas veces al año de antibióticos tópicos. Inicialmente su uso era una práctica aceptada, sin embargo algunos estudios comenzaron a sugerir su falta de eficacia en la prevención de la endoftalmitis y más aun se argumentó que su uso repetido podría potencialmente conducir a la selección de cepas resistentes, aumentando el riesgo de endoftalmitis²⁻³.

Un estudio retrospectivo realizado en Portugal comparó la tasa de endoftalmitis cuando se prescribió antibiótico tópico (levofloxacino) versus ninguna profilaxis antibiótica y no pudieron hallar diferencias entre ambos grupos. Es más, algunos estudios han demostrado que la profilaxis antibiótica tópica provoca un aumento de organismos resistentes a los antibióticos con la

necesidad de tratamientos más agresivos y de peor pronóstico⁴.

Incidencia

La endoftalmitis es una de las complicaciones más graves después de las inyecciones anti-VEGF. Es un evento raro, con tasas reportadas en la literatura que van desde el 0,01% al 0,22%⁵.

El riesgo de desarrollar endoftalmitis después de aflibercept, bevacizumab o ranibizumab en pacientes con degeneración macular húmeda asociada con la edad fue reportado por Szilárd Kiss en 2018, quien encontró un total de casi 500 endoftalmitis sobre más de 800.000 inyecciones con la siguiente distribución: aflibercept (136/135.973), bevacizumab (268/ 481.572) y ranibizumab (94/201.013)⁶.

Bastante parecido resulta el dato publicado por Nadim Rayess en 2015 en relación con edema macular diabético, quien reporta 1 endoftalmitis cada 2.000 procedimientos intravítreos⁷. Además de las inyecciones anti-VEGF también se utilizan implantes intravítreos de liberación prolongada de corticoides (Ozurdex® e Iluvien®) aprobados por la FDA para el edema macular diabético.

Baudin y colaboradores, sobre 1.900.000 inyecciones intravítreas de corticoesteroides y de agentes anti-VEGF, reportaron una incidencia bruta de 0,02%. La incidencia tras las inyecciones de anti-VEGF fue de 0,02% y secundaria a corticoides del 0,06%⁸.

La dexametasona intravítreo presenta una tasa más alta de endoftalmitis “no acumulada” en comparación con la administración de fármacos anti-VEGF. Sobre 387.714 inyecciones anti-VEGF VanderBeek identificó 73 endoftalmitis, es decir 1 endoftalmitis cada 5.283 inyecciones, mientras que en esteroides sobre 18.666 inyecciones se produjeron 24 endoftalmitis; es decir, 1 cada 778 inyecciones.

Le correspondió una tasa del 0,13% de endoftalmitis a los esteroides y del 0,019% para los anti-VEGF⁹.

Se explicaría el aumento de la incidencia en parte por el mayor calibre de la aguja utilizada por triamcinolona (27-25G) y dexametasona (22G) en comparación con el calibre 30-32G de los agentes anti-VEGF, y por otra parte el efecto inmunsupresor de los esteroides también puede favorecer la infección secundaria a estos procedimientos⁹⁻¹⁰.

A la hora de comparar el modo de preparación de los fármacos anti-VEGF, un estudio retrospectivo evaluó casi 2 millones de inyecciones de anti-VEGF y el análisis de este estudio demostró la probabilidad de desarrollar endoftalmitis para cada una de las inyecciones¹⁰.

El bevacizumab ofreció menor riesgo de asociarse a endoftalmitis tras ser cargado en farmacia vs consultorio donde se realizaron punciones múltiples de un solo vial y posterior almacenamiento del fármaco sin un control exhaustivo¹⁰⁻¹¹.

Los fármacos intravítreos y las endoftalmitis

Una experiencia interesante fue publicada por Robert K. Shockley *et al.* en 1985 donde pudieron comprobar que eran necesarias muchísimas menos unidades formadoras de colonias para provocar una endoftalmitis si se sembraban en la cavidad vítreo vs en la cámara anterior. El

tamaño mínimo de un inóculo intravítreo de *P. aeruginosa* fue de 2,6 UFC, mientras que en cámara anterior fueron necesarias 10,7 UFC para provocar una infección fulminante¹².

Maylath y Leopold estudiaron en 1955 el tamaño de los inóculos necesarios para causar una endoftalmitis en conejos fáquicos. Notaron que se necesitaron 5.000 unidades formadoras de colonias (UFC) de *S. aureus* cuando se inyectó en la cámara anterior, mientras que sólo 700 UFC alcanzaron cuando se inyectaron en la cavidad vítrea¹².

La revisión sistemática en búsqueda de evidencias que relacionan las inyecciones de fármacos intravítreos y su relación con las tasas de endoftalmitis impresiona “relativamente baja” en términos generales¹⁴. Resultaría complicado establecer a ciencia cierta si este dato es realmente fidedigno. Como sucede en las endoftalmitis de todo tipo, las diferencias en las series son grandes y nos manejamos con promedios de metaanálisis como medida más cercana a la verdad. Al autor le resulta llamativo que muchas series concluyen que la prevalencia de endoftalmitis secundaria a estos procedimientos es baja. Resulta inevitable la pregunta: ¿qué se entiende por una baja incidencia?

Intentando responder esta pregunta encontraremos muchos datos llamativos; por ejemplo si promediámos las series más grandes (antangiogénicos), la posibilidad de endoftalmitis es aproximadamente de 1 caso cada 2.000 inyecciones^{5,13-15}. Teniendo en cuenta que en general cada paciente requiere más de una inyección, cuando se considera la tasa de endoftalmitis por paciente con tratamiento completo estos valores aumentan significativamente. A modo de ejemplo la media histórica en los trabajos de los grupos PACORES, MARINA, ANCHOR, PROTOCOLO T, KISS, arrojan valores promedio de 1 caso de endoftalmitis cada 100/350 pacientes tratados (cuadro 1)^{5-6, 13-16}.

Ranibizumab: 477 pacientes, 10.443 inyecciones, 5 endoftalmitis. Cada 2.088 inyecciones se produjo 1 endoftalmitis, es decir cada 95 pacientes, un caso. MARINA TRIAL¹³.

Ranibizumab: 277 pacientes, 3.102 inyecciones, 2 endoftalmitis. Cada 1.551 inyecciones se produjo 1 endoftalmitis. Cada 138 pacientes tratados se produjo 1 endoftalmitis.

ANCHOR TRIAL¹⁴.

Bevacizumab: 1.173 pacientes, 4.303 inyecciones, 7 endoftalmitis. Cada 614 inyecciones se produjo 1 endoftalmitis. Cada 167 pacientes tratados se produjo 1 endoftalmitis.

PACORES¹⁵.

Bevacizumab (268/481.572) es decir 1 endoftalmitis cada 1762 inyecciones; **ranibizumab** (94/201.013), es decir 1 endoftalmitis cada 2138 inyecciones; y **aflibercept** (136/135.973), es decir 1 endoftalmitis cada 999 inyecciones. Este análisis incluyó 818.558 inyecciones de 156.594 pacientes y se produjeron 498 endoftalmitis, es decir, 1 cada 314 pacientes⁶.

Creemos entonces que considerar “bajo” el riesgo de endoftalmitis asociado a anti-VEGF es un tema por lo menos matemáticamente discutible. En el metaanálisis que publicó Fileta en 2014 sobre 350.535 inyecciones se reportaron 197 casos de endoftalmitis, es decir una frecuencia del 0,05% (1 caso cada 1.779 inyecciones); en sí misma es en bruto una frecuencia comparable o aun más significativa que la endoftalmitis poscirugía de catarata¹.

Incidencia 10 años después

Entre los estudios pivotales que permitieron la aprobación del ranibizumab, el MARINA, dirigido por Philip J. Rosenfeld, informó una incidencia de endoftalmitis infecciosa del 1,0% durante el período de 2 años que duró el estudio (5 endoftalmitis sobre 716 pacientes, corres-

pondiendo 238 al grupo sham). A 10 años de la publicación de Rosenfeld en 2006, Daien, Nguyen y Mark Gillies, entre otros, publicaron el *Fight Retinal Blindness Study Group*. En este estudio, que consideró 88.150 pacientes, la incidencia de endoftalmitis infecciosa fue de 0,02%, es decir tan sólo 18 pacientes se infectaron o —dicho de otra manera— 1 endoftalmitis cada 4.897 inyecciones¹⁷.

Las pautas norteamericanas establecen que la aplicación de povidona yodada puede prevenir la endoftalmitis pero que la eficacia de los antibióticos no se ha probado. En este sentido un metaanálisis reciente ha demostrado que los antibióticos no sólo no reducen la incidencia de endoftalmitis sino que su exposición frecuente aumenta la resistencia de la flora ocular y pueden resultar en un mayor riesgo de endoftalmitis. De hecho, en algunos casos, las tasas de endoftalmitis son más altas en ojos que han recibido antibióticos repetidos y de corta duración^{2, 18-19}.

Consultorio vs quirófano

En algunos países las inyecciones intravítreas se realizan principalmente en el “consultorio”—por ejemplo en Estados Unidos y Canadá—, mientras que en otros se utilizan quirófanos —Europa, India, Brasil— o un espacio estéril especialmente adaptado (México) con altos estándares higiénicos. Relevando centros de retina en Estados Unidos y contemplando más de 500.000 inyecciones intravítreas (bevacizumab, ranibizumab, aflibercept), los procedimientos que se realizaron en consultorio muestran similares tasas de endoftalmitis que los hechos en quirófano. Podemos decir que en inyecciones intravítreas la posibilidad de que se produzcan endoftalmitis no depende del lugar de realización^{5, 20}.

La Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV) en el año 2012 publicó que “no hay una recomendación específica sobre el lugar reque-

rido para realizar el procedimiento (consultorio, sala de curaciones o quirófano), siempre que se realice una técnica estéril”.

Sigford en 2015 realizó una revisión sistemática de 534 estudios que consideraban casi medio millón de inyecciones de antiangiogénicos (445.503) donde sólo el 14,6% se realizó en quirófano, el resto en consultorio y salas específicas adaptadas para inyectar, y no pudieron encontrar diferencias estadísticamente significativas.

Para un total de 172.991 intravítreas realizadas en Estados Unidos se obtuvo una tasa de 0,046% frente a las 119.477 realizadas en Europa y que presentaban una tasa de endoftalmitis de 0,028%.

Las diferencias no fueron estadísticamente significativas en el riesgo global de endoftalmitis²¹⁻²².

Blefaritis

Si bien podríamos pensar que una multitud de trabajos ratificarían esta asociación, no es así. En una serie prospectiva de pacientes que desarrollaron endoftalmitis postinyecciones intravítreas de antiangiogénicos se encontró que la presencia de blefaritis era un factor de riesgo significativo.

Los ojos comprometidos probablemente tenían una carga bacteriana más alta de lo normal y es difícil obtener una asepsia óptima en estas circunstancias. En pacientes que tienen blefaritis crónica aun bajo tratamiento se sugiere enjuagar la conjuntiva y los fórnices con povidona yodada y así reducir su carga bacteriana. Al momento de intervenir estos pacientes, los riesgos potenciales del tratamiento deben sopesarse frente a las posibles consecuencias de aplazarlo²³⁻²⁵.

Antibióticos perioperatorios

Los antibióticos tópicos perioperatorios deberían reducir la carga bacteriana de las pestañas, párpados y conjuntiva y dar como resultado tasas

de endoftalmitis significativamente más bajas después de la inyección.

En un reciente metaanálisis que comprendió 174.159 intravítreas Benoit d’Azy concluyó que la antibioprofilaxis no reduce las tasas de endoftalmitis. De hecho, grandes estudios han demostrado que los antibióticos tópicos pueden incluso aumentar la tasas. Se planteó la hipótesis de que este hallazgo paradójico obedece a que la exposición repetida a antibióticos promueve el desarrollo de cepas resistentes.

Importantes estudios demostraron que los antibióticos tópicos pueden incluso aumentar la tasa de endoftalmitis. Los antibióticos profilácticos ya no se utilizaban en la gran mayoría de los tratamientos intravítreos en Estados Unidos, según el 89% de 226 oftalmólogos encuestados²⁶. Después de revisar la literatura se considera que la administración de antibióticos tópicos antes y/o después de las inyecciones intravítreas es inefectiva en prevenir complicaciones como la endoftalmitis y posiblemente contraproducente, ya que incrementa la resistencia bacteriana después de inyecciones intravítreas repetidas²⁷⁻²⁸.

Guantes

El cuidado indica que la higiene de las manos y los guantes quirúrgicos son necesarios para las intervenciones quirúrgicas en general. Al no haber datos prospectivos aleatorizados no hay evidencia significativa de que su uso reduzca las tasas de endoftalmitis. De los datos disponibles se llega a la conclusión de que los guantes son apropiados para las intravítreas²⁹.

Mascarillas

El uso de mascarillas es de especial interés ya que un análisis que comprende datos de 105.536 intravítreas reportadas entre 2005 y 2009 informó que los aislamientos de estreptococos fueron

aproximadamente 3 veces más frecuentes que los reportados en cirugía de catarata.

La dispersión bacteriana asociada al hablar se encontró como un factor significativo en la colonización por estreptococos. Sobre un estudio realizado en cirujanos, el uso de una mascarilla y el silencio disminuyeron significativamente la dispersión de bacterias²⁹. Posiblemente no hablar, estornudar o toser, así como el uso de tapabocas quirúrgicos sean fundamentales. En conclusión, las prácticas clínicas actuales incluyen el silencio y el uso de mascarillas quirúrgicas para inyecciones intravítreas^{25, 29}.

Antisepsia tópica

La iodo-povidona o povidona iodada (PI) se desarrolló a principios de 1950 y se compone de dos átomos de iodo y la polivinilpirrolidona, el *carrier*. La PI ha demostrado actividad frente a bacterias, hongos, virus y protozoos por lo que entre otras aplicaciones se usa como desinfectante antiséptico en el preoperatorio sobre la piel y mucosas.

La acción bactericida de la povidona yodada es el resultado del iodo libre en solución acuosa liberado por el *carrier* la polivinilpirrolidona.

Las soluciones más diluidas de povidona yodada liberan más fácilmente el iodo libre activo ya que la actividad antimicrobiana de esta solución se incrementa al diluirse.

Por ejemplo, una actividad bactericida será más efectiva y rápida (15 segundos) en concentraciones del 0,1% o 1% que en concentraciones del 2,5% o 10%. Pero cuanto más diluida esté más rápido se agota su acción. De manera que se requiere de un uso repetido cuando utilizan bajas concentraciones; además las soluciones más diluidas tienden a perder su actividad y deben prepararse nuevamente en horas. Por eso, no pueden almacenarse en esas concentraciones³⁰.

La profilaxis antiséptica quirúrgica más difundida en oftalmología se basa en concentra-

ciones de povidona yodada tópica al 5%. Jeroen van Rooij reportó una eficacia similar utilizando al 1% para la antisepsia conjuntival. Se genera un mayor efecto antimicrobiano y además disminuye la toxicidad epitelial corneal³¹.

Shimada reporta en más de 3.000 casos la utilización de yodo-povidona tópica al 0,25% instilada sobre la córnea cada 20 segundos durante toda la cirugía de catarata, obteniendo una reducción en porcentaje de contaminación bacteriana de la cámara anterior. Esta forma particular de administración no tuvo efecto tóxico alguno³².

Al aislar los microorganismos de pacientes con endoftalmitis se evidenció que las pautas más efectivas eran la PI al 5% durante 15 minutos y al 10% durante 5 minutos.

Tras reaccionar con la materia orgánica el iodo libre se inactiva. Las concentraciones entre 2,5% y 10% permiten que exista una reserva de iodo libre potencialmente disponible con una sola instilación. A concentraciones más bajas —0,1%-1%— el efecto bactericida se agota rápidamente y por ello se precisa de mayor número de instilaciones³³⁻³⁴.

Por lo tanto, aunque la PI a concentraciones del 2,5%-10% precisa de mayor tiempo para alcanzar la máxima capacidad bactericida, su actividad residual es también mayor. Estas concentraciones elevadas de PI se recomiendan en situaciones donde una sola instilación es suficiente como para la desinfección palpebral o periocular, así como en el preoperatorio de cirugía de cataratas³³.

Existe la hipótesis de que la irrigación prolongada y los volúmenes mayores de PI pueden llegar a desinfectar efectivamente las criptas conjuntivales, especialmente aquellas localizadas en el fórnix conjuntival, situación que no ocurre con la instilación de una sola gota de PI. Esto podría ayudar a reducir la presencia de biofilms bacterianos que acaparan bacterias³⁴.

Modjatehedi y colaboradores comunicaron una incidencia del 9,4% (5 pacientes de 53) de

endoftalmitis en pacientes que no se sometieron al lavado con PI previa a intravítreas³⁵.

La povidona yodada periocular y tópica sigue siendo el antiséptico más eficaz utilizado para reducir el riesgo de endoftalmitis durante procedimientos intraoculares que incluyen inyecciones intravítreas. La solución de PI al 5%-10% sigue siendo el estándar de oro para la profilaxis debido a su disponibilidad inmediata, su costo accesible y su amplio espectro de acción.

Uno de los protocolos reportados recientemente en el Reino Unido consistió en: “*dos gotas de PI al 5% instiladas durante 3 minutos antes de la inyección, seguida de la limpieza de la piel periorbital con PI al 10%, finalmente una última aplicación PI 5%, 1 o 2 minutos antes de la inyección*”³⁶.

Consenso de expertos sobre inyecciones intravítreas²⁵

- Lugar: quirófano, sala adecuada o consultorio.
- Antisepsia: povidona yodada al 5% (según protocolo).
- Antibióticos perioperatorios: No.
- Blefaróstato estéril: Si.
- Lugar de inyección: cambiar los lugares de inyección si los pacientes reciben dosis repetidas.
- Guantes: Si.
- Campo quirúrgico: puede no ser esencial.
- Barbijos: se recomiendan mascarillas faciales.

Referencias

1. Fileta JB, Scott IU, Flynn HW Jr. Meta-analysis of infectious endophthalmitis after intravitreal injection of anti-vascular endothelial growth factor agents. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2014; 45: 143-149.
2. Storey P, Dollin M, Pitcher J et al. The role of topical antibiotic prophylaxis to prevent endophthalmitis after intravitreal injection. *Ophthalmology* 2014; 121: 283-289.
3. Cheung CSY, Wong AW, Lui A et al. Incidence of endophthalmitis and use of antibiotic prophylaxis after intravitreal injections. *Ophthalmology* 2012; 119: 1609-1614.
4. Torres-Costa S, Ramos D, Brandão E et al. Incidence of endophthalmitis after intravitreal injection with and without topical antibiotic prophylaxis. *Eur J Ophthalmol* 2021; 31: 600-606.
5. Rayess N, Obeid A, Storey P et al. Long-term visual outcomes and clinical features after anti-vascular endothelial growth factor injection-related endophthalmitis. *Retina* 2019; 39: 2070-2076.
6. Kiss S, Dugel PU, Khanani AM et al. Endophthalmitis rates among patients receiving intravitreal anti-VEGF injections: a USA claims analysis. *Clin Ophthalmol* 2018; 12: 1625-1635.
7. Rayess N, Rahimy E, Shah CP et al. Incidence and clinical features of post-injection endophthalmitis according to diagnosis. *Br J Ophthalmol* 2016; 100: 1058-1061.
8. Baudin F, Benzenine E, Mariet AS et al. Association of acute endophthalmitis with intravitreal injections of corticosteroids or anti-vascular growth factor agents in a nationwide study in France. *JAMA Ophthalmol* 2018; 136: 1352-1358.
9. VanderBeek BL, Bonaffini SG, Ma L. The association between intravitreal steroids and post-injection endophthalmitis rates. *Ophthalmology* 2015; 122: 2311-2315.
10. Mishra C, Lalitha P, Rameshkumar G et al. Incidence of endophthalmitis after intravitreal injections: risk factors, microbiology profile, and clinical outcomes. *Ocul Immunol Inflamm* 2018; 26: 559-568.
11. Bavinger JC, Yu Y, VanderBeek BL. Comparative risk of endophthalmitis after intravitreal injection with bevacizumab, aflibercept, and ranibizumab. *Retina* 2019; 39: 2004-2011.

12. Shockley RK, Jay WM, Fishman PH *et al.* Effect of inoculum size on the induction of endophthalmitis in aphakic rabbit eyes. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1985; 63: 35-38.
13. Rosenfeld PJ, Brown DM, Heier JS *et al.* Ranibizumab for neovascular age-related macular degeneration. *N Eng J Med* 2006; 355: 1419-1431.
14. Brown DM, Kaiser PK, Michels M *et al.* Ranibizumab versus verteporfin for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med* 2006; 355: 1432-1444.
15. Wu L, Martínez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H *et al.* Twelve-months safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin®): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 246: 81-87.
16. 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; 123:1351-1359.
17. Daien V, Nguyen V, Essex RW *et al.*; Fight Retinal Blindness! Study Group. Incidence and outcomes of infectious and noninfectious endophthalmitis after intravitreal injections for age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2018; 125: 66-74.
18. Morioka M, Takamura Y, Nagai K *et al.* Incidence of endophthalmitis after intravitreal injection of an anti-VEGF agent with or without topical antibiotics. *Sci Rep* 2020; 10: 22122.
19. Bhavsar AR, Stockdale CR, Ferris FL 3rd *et al.* Update on risk of endophthalmitis after intravitreal drug injections and potential impact of elimination of topical antibiotics. *Arch Ophthalmol* 2012; 130: 809-810.
20. Henaine-Berra A, Flores-Peredo V, Lopez-carasa-Hernández G *et al.* Survey of intravitreal injection techniques among retina specialists in Mexico. *Clin Ophthalmol* 2020; 14: 4089-4098.
21. Sigford DK, Reddy S, Mollineaux C, Schaal S. Global reported endophthalmitis risk following intravitreal injections of anti-VEGF: a literature review and analysis. *Clin Ophthalmol* 2015; 9: 773-781.
22. Maceira-Rozas MC, Cantero Muñoz P. Inyecciones intravítreas: efectividad y seguridad en función del lugar del procedimiento [en línea]. Santiago de Compostela: Scientific and Technical Advice Unit (Avalia-t), 2017. <https://www.crd.york.ac.uk/CRDWeb>ShowRecord.asp?ID=32016000700&ID=32016000700>
23. Lyall DAM, Tey A, Foot B *et al.* Post-intravitreal anti-VEGF endophthalmitis in United Kingdom: incidence, features, risk factors, and outcomes. *Eye (Lond)* 2012; 26: 1517-1526.
24. Chen Y, Wei W, Vavvas DG *et al.* Incidence of endophthalmitis after intravitreal anti-vascular endothelial growth factor injections in an operating room in China. *J Ophthalmol* 2020; 2020: 5163484.
25. Grzybowski A, Told R, Sacu S *et al.* 2018 update on intravitreal injections: Euretina Expert consensus recommendations. *Ophthalmologica* 2018; 239: 181-193.
26. Rezaei KA, Stone TW (eds). *2014 Global trends in retina survey*. Chicago: American Society of Retina Specialists, 2014. https://www.asrs.org/content/documents/2014_global_trends_comprehensivepostmtg.pdf
27. Benoist d'Azy C, Pereira B, Naughton G *et al.* Antibioprophylaxis in prevention of endophthalmitis in intravitreal injection: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11: 30156431.
28. Saavedra C, Rodríguez FJ, Cock RA. El uso de antibióticos tópicos en inyecciones intravítreas y la medicina de óptima calidad en oftalmología: ¿una oportunidad? *Rev Soc Colomb Oftalmol* 2018; 50: 100-106.
29. Berkelman RL, Holland BW, Andreson RL. Increased bactericidal activity of dilute preparations of povidone-iodine solutions. *J Clin Microbiol* 1982; 15: 635-639.

30. D'Alessandro LP, Cossio AD. Nuevos conceptos y usos de la povidona yodada. *Refractiva* 2011; 13 (32): 20-21.
31. Rooij JV, Boks AL, Sprenger A *et al.* The concentration of povidone-iodine for preoperative disinfection: relation to endophthalmitis incidence. *Am J Ophthalmol* 2011; 152: 321-322.
32. Shimada H, Ami S, Nakashizuka H *et al.* Replay by: Scott WJ. Povidone-iodine antisepsis for cataract surgery and ophthalmic procedures. *Am J Ophthalmol* 2011; 151: 914-915.
33. Grzybowski A, Kanclerz P, Myers WG. The use of povidone-iodine in ophthalmology. *Curr Opin Ophthalmol* 2018; 29: 19-32.
34. Edington M, Ramaesh K, Lockington D. Virucidal benefits of povidone-iodine use on the ocular surface: a review. *BMJ Open Ophthalmol* 2020; 5: e000509.
35. Modjtahedi BS, van Zyl T, Pandya HK *et al.* Endophthalmitis after intravitreal injections in patients with self-reported iodine allergy. *Am J Ophthalmol* 2016; 170: 68-74.
36. Mulcahy LT, Schimansky S, Fletcher E, Mohamed Q. Post-injection endophthalmitis rates with reduced povidone-iodine prophylaxis in patients with self-reported sensitivity. *Eye (Lond)* 2020; 35: 1651-1658.

Control y seguimiento de la retinopatía diabética en sus diferentes formas clínicas

Dr. Guillermo Iribarren

Introducción

Dentro de los programas de prevención es importante identificar a los pacientes con riesgo de padecer pérdida visual por la diabetes.

El tratamiento con láser puede prevenir la pérdida de la visión producida por la retinopatía diabética (RD). Debido a esto se recomienda que todos los pacientes diabéticos deberían ser examinados por un oftalmólogo para realizar un fondo de ojo bajo dilatación pupilar en forma periódica (nivel de evidencia 1, grado recomendación A).

Según los resultados de las Campañas de Prevención de Ceguera por Diabetes del Consejo Argentino de Oftalmología del año 2018, el 47% de los pacientes diabéticos encuestados había realizado un control oftalmológico en el último año y un 12% nunca lo hicieron¹.

El uso de retinógrafos no midriáticos y la telemedicina ha demostrado ser útil para la detección de la enfermedad con una sensibilidad >80% y especificidad >90%, lo que permite que los oftalmólogos concentren los recursos disponibles en el manejo de pacientes con patología tratable.

Según la recomendación del Consenso SAO 2014, el primer examen debería hacerse a los 5 años del diagnóstico en los diabéticos tipo 1 postpubertad y en los diabéticos tipo 1 con diagnóstico prepubertad comenzar en la pubertad.

Los pacientes diabéticos tipo 2 deben realizar el primer examen en el momento del diagnóstico (grado recomendación A)²⁻³. Al detectarse ésta, los criterios aconsejados se exponen según el grado de afectación, la existencia o no de edema macular (EM) y/o la presencia de complicaciones secundarias a una RD avanzada.

Según la Asociación Americana de Diabetes hay que examinar de cerca a los pacientes diabéticos tipo 2 de aparición temprana. Debido a su mayor expectativa de vida y un control metabólico habitualmente inadecuado (hiper/hipoglucemia, hipertensión, dislipemia y obesidad) se pueden comportar como diabéticos tipo 1 en cuanto a la aparición de complicaciones (grado de recomendación B) (cuadro 1)².

Seguimiento

Para determinar la frecuencia de los controles se tendrá en cuenta el grado de retinopatía diabética y el estado de la mácula. En todos los casos es fundamental el control metabólico. Esto incluye la glucemia (hemoglobina glicosilada -HbA1c-), la dislipemia, la anemia, la hipertensión arterial, el sobrepeso y la función renal (microalbuminuria en orina). Asimismo se recomendará al paciente dejar de fumar (nivel de evidencia 1, grado recomendación A).

Cuadro 1.

TIPO DE DIABETES	EXAMEN INICIAL	SEGUIMIENTO
Tipo 1	5 años después del diagnóstico	Anual
Tipo 2	Al momento del diagnóstico	Anual
Embarazo (tipo 1-2)	Precoz luego de la concepción o en el primer trimestre	Sin RD o con RDNP leve o moderada: cada 3 meses o más. RDNP severa o peor: cada 1 a 3 meses

Se considera que el control intensivo de la glucemia disminuye la aparición de EM así como la progresión de la RD. Además, la terapia intensiva es más eficaz cuando se introduce durante los primeros 5 años de la diabetes².

El control intensivo de la glucemia puede provocar un empeoramiento paradójico de la retinopatía y del edema macular que a veces provocan una disminución permanente de la agudeza visual¹⁴.

Sin embargo, el control intensivo de glucemia se asocia a mejores resultados a largo plazo que el control convencional, por lo que la Asociación Americana de Diabetes recomienda optimizar el control glucémico con un grado de evidencia A para reducir el riesgo o enlentecer la progresión de la RD².

La hipertensión arterial (HA) se asocia a un aumento del riesgo de progresión de RD y aparición de EM y bajar la tensión arterial beneficia múltiples aspectos de la RD (disminuye su progresión, la necesidad de tratamiento con láser, etc.). Por ello, la Asociación Americana de Diabetes también recomienda con un grado de evidencia A optimizar el control de la presión arterial para reducir el riesgo o enlentecer la progresión de la RD².

Formas de presentación de la retinopatía diabética

Aclaración: en todos los casos que se realice tratamiento con drogas antiangiogénicas

el tiempo de control se ajustará a la modalidad elegida y queda a criterio del profesional interviniente.

Sin retinopatía aparente

- Examen oftalmológico anual o cada 2 años. No requiere tratamiento con láser o antiangiogénicos.

Retinopatía diabética no proliferativa leve

- Sin edema macular: el control es anual y no requiere tratamiento láser o antiangiogénicos.
- Con edema macular que no compromete la fóvea: control cada 6 meses, puede requerir láser focal y rara vez tratamiento antiangiogénico.
- Con edema macular que compromete la fóvea: controles cada 6 meses o menos, no requiere PFC, puede requerir láser focal y usualmente se trata con antiangiogénicos.
- En las pacientes diabéticas embarazadas se hará un control en cada trimestre y luego cada 6 meses durante el primer año tras el parto (grado de recomendación B). En este estadio es fundamental informar y concientizar al paciente sobre la importancia del control metabólico (nivel de evidencia 1, grado de recomendación A)².
- No es necesario realizar controles en las pacientes con diabetes gestacional.

Retinopatía diabética no proliferativa moderada

Sin edema macular: cada 6 meses. No precisa angiografía (nivel de evidencia 1). No precisa panfotocoagulación (PFC) dado que el riesgo de progresión a RDP al año oscila entre un 5,4% y un 26,3% y no precisa antiangiogénicos.

Con edema macular que no compromete la fóvea: cada 6 meses o menos a criterio del médico tratante. Requiere de angiografía, puede necesitar láser focal y tratamiento con antiangiogénicos. No es necesaria la panfotocoagulación.

Con edema macular que compromete la fóvea: cada 6 meses o menos a criterio del médico tratante. Requiere de angiografía. No necesita panfotocoagulación, a veces láser focal y si tratamiento con antiangiogénicos.

Retinopatía diabética no proliferativa severa

Sin edema macular: la RD no proliferativa severa debe ser diagnosticada precozmente dada la probabilidad de progresión a RDP que se sitúa en torno del 50% en un año⁵.

El diagnóstico de RDNP se realiza por el examen de fondo de ojo y puede hacerse una angiografía que permitirá detectar la extensión de la isquemia y neovasos que no se observen en la retinografía o en el fondo de ojo (grado de recomendación B).

El seguimiento de los pacientes con RDNP severa debe ser hecha por oftalmólogo entrenado cada 2-4 meses, pudiendo ser incluso más próximo en algunos casos de mal control metabólico (nivel de evidencia 2, grado recomendación B).

A veces puede requerir de panfotocoagulación y/o tratamiento antiangiogénico.

Con edema macular que no compromete la fóvea: puede requerir de tratamiento con PFC, láser focal o antiangiogénicos.

Con edema macular que compromete la fóvea: puede requerir de tratamiento con PFC, láser focal y usualmente se tratará con antiangiogénicos. Se debe tener especial cuidado con los pacientes:

A: con mal control metabólico y con mal acceso a la atención.

B: presencia de retinopatía diabética proliferativa en el otro ojo.

C: paciente con cataratas que no deja ver bien el fondo de ojo para realizar fotocoagulación.

D: Embarazo.

Retinopatía diabética proliferativa

Bajo riesgo

Sin edema macular: requiere de angiografía, a veces puede necesitar PFC, no requiere de láser focal y puede necesitar a veces tratamiento con antiangiogénicos.

Con edema macular que no compromete la fóvea: requiere de angiografía, a veces puede necesitar PFC, láser focal y tratamiento con antiangiogénicos.

Con edema macular que involucra la fóvea: requiere de angiografía, a veces puede necesitar PFC, láser focal y se trata con antiangiogénicos.

Alto riesgo

Sin edema macular: requiere de angiografía, se recomienda PFC, no necesita láser focal y puede ser necesario tratamiento con antiangiogénicos.

Con edema macular que no compromete la fóvea: requiere de angiografía, se recomienda PFC, puede necesitar láser focal y tratamiento con antiangiogénicos.

Con edema macular que involucra la fóvea: requiere de angiografía, se recomienda PFC, puede ser necesario láser focal y se trata con antiangiogénicos. Se debe citar al paciente cada

Cuadro 2. Esquema de tratamiento según el grado de retinopatía diabética.

Grado de retinopatía	Edema macular	Seguimiento (meses)	Tratamiento de la RD.		Tratamiento del EM Anti-VEGF	Estudios complementarios sugeridos (uno o más según la evolución clínica)
			PFC	Anti-VEGF		
Sin retinopatía	no	12	No	No	No	
No proliferativa leve	No s/f c/f	12 3-6 1	No No No	No Si Si	No ° °	RG color/angio-OCT RG color/OCT/RFG/angio-OCT
No proliferativa moderada	No s/f c/f	6-12 3-6 1	No No No	No Si Si	No ° °	RG color/angio-OCT RG color/OCT/angio-OCT RG color/OCT/RFG/angio-OCT
No proliferativa severa	No s/f c/f	3-4 2-4 1	a/v a/v a/v	a/v a/v Si	No ° °	RG color/OCT/RFG/angio-OCT RG color/OCT/RFG/angio-OCT RG color/OCT/RFG/angio-OCT
Proliferativa mediano riesgo	No s/f c/f	3-4 2-4 1	Si Si Si	Si Si Si	No ° °	RG color/OCT/RFG/angio-OCT RG color/OCT/RFG/angio-OCT RG color/OCT/RFG/angio-OCT
Proliferativa alto riesgo	No s/f c/f	2-4 2-4 1	Si Si Si	Si Si Si	No ° °	RG color/OCT/RFG/angio-OCT RG color/OCT/RFG/angio-OCT RG color/OCT/RFG/angio-OCT

Referencias: s/f) edema macular que no toma la fóvea. c/f) edema macular que compromete la fóvea. °) ver esquema Dr. Joaquín Baffaluy. a/v) a veces

3 meses o más seguido de acuerdo con el criterio del médico tratante⁶.

Si la respuesta al tratamiento no es adecuada, se debe revisar el nivel de PFC valorando que tanto la confluencia como la extensión hacia periferia extrema sean los adecuados (nivel de evidencia 1).

Aclaración: Para ver con más detalle el tratamiento del edema macular ver el diagrama de flujo del Dr. Joaquin Bafalluy (cuadro 2).

Indicaciones de estudios complementarios

RG color

Documentar severidad de la diabetes.

Documentar NV (periféricos o en el disco).

Documentar respuesta al tratamiento.

OCT

Cuantificar grosor retinal.

Monitorear edema macular.

Identificar tracción vitreomacular.

Detectar maculopatías asociadas.

Determinar pronóstico visual (DRIL/integridad de la retina externa/etc.).

*Actualmente las decisiones clínicas/terapéuticas están basadas en muchas ocasiones en este estudio complementario.

RFG

Como guía para realizar láser focal en el edema macular diabético.

Detectar otras causas de edema macular.

Detectar áreas de no perfusión capilar (macular y periférico).

Identificar neovascularización que se sospeche pero que no sea clínicamente detectable.

Angio-OCT

Detección precoz de cambios microvasculares. Diferenciar entre neovascularización retinal y AMIR.

Medir y cuantificar la ZAF.

Realizar mediciones cualitativas como densidad vascular y densidad de perfusión⁷⁻⁸.

Situaciones especiales

Retinopatía diabética proliferativa con hemovítreo

El hemovítreo (HV) es una complicación frecuente de la RDP. Produce disminución de la agudeza visual y hace más difícil la realización de una correcta fotocoagulación.

En caso de que exista opacidad de medios, la ecografía ocular es una técnica muy útil para la detección, evaluación y seguimiento del estado de fondo de ojo habiendo demostrado sobradamente su fiabilidad (con una sensibilidad y especificidad mayor del 90%). Debe realizarse en todos los casos en los que no se pueda explorar el fondo de ojo mediante oftalmoscopía.

Paciente con RDP no fotocoagulado

Vitrectomía precoz y endofotocoagulación (nivel de evidencia 1, grado de recomendación A). El uso de antiangiogénicos puede ayudar a una reabsorción de la hemorragia y permitir la fotocoagulación sin necesidad de vitrectomía. No obstante, antes de utilizar fármacos anti-VEGF se debe descartar mediante estudio ecográfico la existencia de proliferaciones ya que, en esos casos, la inyección intravítreo de un fármaco anti-VEGF

puede ocasionar un desprendimiento de retina traccional (recomendación grado B).

Paciente con retinopatía diabética proliferativa con fotocoagulación adecuada

En este caso, si no hay desprendimiento de retina por ecografía se puede adoptar una actitud expectante con controles evolutivos periódicos (mediante AV y ecografía) (grado de recomendación A). Si no se produce reabsorción de la hemorragia en un plazo de 1 a 2 meses se puede hacer cirugía vitreoretinal. La función visual del ojo contralateral muchas veces es un factor a tener en cuenta para decidir adelantar o demorar la cirugía del ojo afectado. En estos casos también se puede considerar el uso de antiangiogénicos para favorecer la absorción de la hemorragia.

En caso de que finalmente la vitrectomía fuese necesaria, se puede considerar el uso de terapia anti-VEGF previa a la cirugía, siendo aconsejable que ésta se realice en la semana previa a la intervención. Así, el bevacizumab en ojos con RDP antes de la cirugía acorta el tiempo quirúrgico, las hemorragias postoperatorias y mejoran la AV (nivel de evidencia 1, grado de recomendación A), además facilita la disección disminuyendo el sangrado intraoperatorio.

Algunos trabajos ponen de manifiesto la utilidad de los fármacos anti-VEGF en el manejo de HV recurrentes tras vitrectomía en la retinopatía diabética proliferativa⁹⁻¹³.

Retinopatía diabética proliferativa con hemorragia vítreo y desprendimiento de retina

Cirugía vitreoretinal lo antes posible. Uso de antiangiogénico preoperatorio de acuerdo con el criterio del cirujano (cuadro 3).

Cuadro 3.

Retinopatía proliferativa con hemovítreo	Sin láser	Vitrectomía Láser Anti-VEGF
Retinopatía proliferativa con hemovítreo	Con láser adecuado	Observación Anti-VEGF Vitrectomía
Retinopatía proliferativa con hemovítreo	Con desprendimiento de retina	Vitrectomía Láser Anti-VEGF

Conclusiones

- Control diabéticos: tipo 1, a partir de los 5 años de diagnosticada la enfermedad; tipo 2, en el momento del diagnóstico.
- Pacientes sin RD o con formas RDNP leve a moderada: control con el oftalmólogo general (control anual) o telemedicina.
- Pacientes con edema macular o RDNP severa o proliferativa: derivar al oftalmólogo entrenado (control semestral o menos a criterio del médico tratante de acuerdo con el estadio de la enfermedad).
- Identificación y tratamiento precoz del edema macular con antiangiogénicos y/o láser.
- Identificación y tratamiento precoz de retinopatía diabética proliferativa con panfotocoagulación y/o antiangiogénicos.
- Identificación precoz de los casos que se benefician de la cirugía vitreoretinal.
- Evaluar el estado del ojo contralateral.

Referencias

1. Consejo Argentino de Oftalmología (CAO). *Campaña nacional de prevención de la ceguera por diabetes 2018 [en línea]*. Buenos Aires: CAO, 2018. <https://oftalmologos.org.ar/diabetes2018>
2. Pareja Ríos A, López Gálvez M (coords). *Manejo de las complicaciones oculares de la dia-*

betes: retinopatía diabética y edema macular. 3^a revisión. Santiago de Compostela: Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV), 2019. (Guías de práctica clínica de la SERV). https://serv.es/wp-content/pdf/guias/Guia_SERV_03_tercera-Revision.pdf

3. Consenso sobre retinopatía diabética y edema macular diabético de la Sociedad Argentina de Oftalmología. *Arch Argent Oftalmol* 2014; 1: 5-41.

4. DCCT Research Group. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 874-886.

5. Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE et al. Risk factors for high-risk proliferative diabetic retinopathy and severe visual loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report #18. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39: 233-252.

6. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS report number 8. *Ophthalmology* 1981; 88: 583-600.

7. Wong TY, Sun J, Kawasaki R et al. Guidelines on Diabetic Eye Care: the International Council of Ophthalmology recommendations for screening, follow-up, referral, and treatment based on resource settings. *Ophthalmology* 2018; 125: 1608-1622.

8. Al-Rajhi A, Ambrus A, Daly M, Lum FC. *Diabetic retinopathy preferred practice pattern*. San Francisco: American Academy of Ophthalmology, 2019.

9. Ruiz-Moreno JM, Montero JA, Lugo F et al. Intravitreal bevacizumab in recurrent diabetic vitreous hemorrhage after vitrectomy. *Acta Ophthalmol* 2008; 86: 231-232.

10. Arevalo JF, Lasave AF, Kozak I et al; Pan-American Collaborative Retina Study (PACORES) Group. Preoperative bevacizumab for tractional

- retinal detachment in proliferative diabetic retinopathy: a prospective randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol* 2019; 207: 279-287.
11. Wirkkala J, Bloigu R, Hautala NM. Intra-vitreal bevacizumab improves the clearance of vitreous haemorrhage and visual outcomes in patients with proliferative diabetic retinopathy. *BMJ Open Ophthalmol* 2019; 4: e000390.
12. Gross JG, Glassman AR, Liu D *et al*; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Five-year outcomes of panretinal photocoagulation vs intravitreous ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. *JAMA Ophthalmol* 2018; 136: 1138-1148.
13. Smith JM, Steel DH. Anti-vascular endothelial growth factor for prevention of postoperative vitreous cavity haemorrhage after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; 2015: CD008214.

Indicaciones de la vitrectomía en la retinopatía diabética

Dr. Eduardo D. Zabalo

El *Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study* (DRVS) realizado en los años ochenta nos decía que la vitrectomía temprana en las hemorragias vítreas (que en ese momento se consideraba antes de los 5 meses) logró 10/20 en el 25% de los casos y luego del año el 15% mejoró a 10/20.

En estos días, con las nuevas técnicas quirúrgicas de vitrectomía microinsisional (*micro-insisional vitrectomy surgery, MIVS*) y los pequeños calibres, la morbilidad de la vitrectomía es muy baja y se indica incluso tempranamente y hasta en el EMD.

La vitrectomía nos daría soluciones a las complicaciones tardías de la enfermedad que podrían ocurrir aun en pacientes tratados oportunamente y correctamente en estos casos con menos frecuencia.

La isquemia retinal produciría proliferación de tejido fibrovascular que generaría tracciones y sangrado intraocular amenazando la visión. La vitrectomía con pequeños calibres nos permite aclarar el vítreo, liberar las tracciones, reparar un desprendimiento de retina ya sea tracional o regmatógeno, liberar la mácula de tracciones o de sangre tóxica para la mácula y realizar una completa panfotocoagulación¹⁻³.

Se indica una vitrectomía en las siguientes alteraciones: hemorragia vítreo, desprendimiento de retina tracional, desprendimiento de retina combinado tracional y regmatógeno, hemorragia premacular y en el edema macular diabético refractario⁴.

La hemorragia vítreo disminuye la agudeza visual y la posibilidad de controlar la retina, y dificulta la realización de la fotocoagulación. La hemorragia vítreo se va aclarando espontáneamente a través de la zónula, pero a veces muy lentamente. Con la vitrectomía el 87% de los pacientes logra mejorar al menos 3 líneas del ETDRS al año. En el diabético tipo 1 debería indicarse al mes si no hay aclaramiento espontáneo; en el tipo 2 se podría esperar algo más. El seguimiento se realiza a través de la ecografía; si se detectase desprendimiento de retina debería indicarse la vitrectomía inmediatamente. Es importante la percepción del paciente sobre el ritmo de aclaramiento⁴⁻⁸.

Factores como el glaucoma neovascular o la rubeosis del iris, el desprendimiento de retina asociado y saber que no está fotocoagulado podrían apresurar una cirugía y, por el contrario, si sabemos que el paciente está bien fotocoagulado, refiere que día a día se va aclarando y tiene el ojo contralateral con buena agudeza visual, son factores que podrían ir retardando la cirugía.

La vitrectomía mejora la oxigenación retinal, aumenta el intercambio de las citoquinas, disminuye la barrera mecánica al egreso de fluido y metabolitos y mejora la penetración intrarretinal de medicamentos⁹⁻¹³.

En el desprendimiento de retina tracional los resultados visuales son mejores cuanto más reciente es la pérdida visual. El uso de anti-VEGF previo demuestra ser beneficioso para disminuir el sangrado intraoperatorio y en el postoperatorio

precoz, y reducir el tiempo quirúrgico, pero no disminuye el sangrado tardío¹⁴⁻¹⁷.

Cuando al desprendimiento de retina tracional se suma, un agujero o desgarro es una indicación para realizar la vitrectomía con cierta inmediatez, generalmente en el estadio activo de la proliferación fibrovascular o en las fases tardías a predominio fibrótico. En general alto éxito en la reaplicación, pero generalmente con mala función visual; la agudeza visual inicial, el tiempo de evolución, el compromiso macular y la rubeosis son factores pronósticos¹⁸.

Cuando hay una hemorragia premacular, si es subhialoidea la vitrectomía temprana, antes del mes ofrece mejores resultados que la diferida; si la sangre es subretinal se debería actuar rápidamente¹⁹⁻²¹.

En el edema macular diabético debemos separar los casos con tracción y los casos sin tracción —estos últimos son los que tienen edema macular recalcitrante—, cuando hay tracción estaría indicada la vitrectomía en los casos con engrosamiento del área macular y disminución moderada a severa de la agudeza visual, ya que la DRCR.net nos dice que sólo el 38% de los casos mejora la AV y que el 22% empeora; el estado de la retina externa es lo que condiciona el resultado final. La isquemia retinal ensombrece el pronóstico y debería ser detectada con la retinofluorescografía²²⁻²⁴.

Se ha observado mayor incidencia de edema macular diabético en ojos con hialoides no desprendida: la separación espontánea de la hialoides podría resolver el cuadro²⁵⁻²⁶.

En los casos sin tracción la mejoría podría ocurrir debido a la reducción de la carga de VEGF intravítreo, al aumento de la oxigenación en la cavidad vítreo y la retina; esto produciría una vasoconstricción y menor producción de VEGF. No siempre se correlaciona la mejoría del espesor retinal con mejoría de agudeza visual^{23, 27}.

En la producción del edema macular diabético participan citoquinas, VEGF, especies reactivas de oxígeno, productos finales de la glicación avanzada (AGEs) y otras moléculas inflamatorias; el vítreo es un gran reservorio fisiológico de todas estas moléculas. En los pies de las células de Müller y en la membrana limitante externa se encuentran los receptores de AGEs; por consiguiente, al extraer la membrana limitante interna no sólo se eliminaría la tracción sino el reservorio de todas estas moléculas inflamatorias. Se sabe que mejoran más pacientes con buen control metabólico e integridad de la retina externa y que mejoran menos aquellos con isquemia y grandes quistes intrarretinales²⁷.

Al extraer la membrana limitante interna se disminuye la recurrencia de las membranas epirretinales, se elimina el reservorio de citoquinas proinflamatorias, también permitiría el *clearance* del edema al remover una barrera a la permeabilidad, se garantiza la remoción completa de la hialoides posterior y fibrillas colágenas adheridas a la mácula, y estimula la gliosis de las células de Müller con efectos preventivos y reparadores del edema²⁸⁻²⁹.

Otras indicaciones menos frecuentes son: la proliferación hialoidea anterior, que es una neovascularización periférica con invasión de la base del vítreo, cuerpo ciliar, zónula, cristalino y hialoides anterior; el glaucoma de células fantasma y la neovascularización del segmento anterior con medios opacos que impidan la fotocoagulación.

Por lo tanto, se sugiere: indicar al mes de una hemorragia vítreo en pacientes que no se aclara y no conocemos si está bien fotocoagulado; se podría esperar si sabemos que está bien fotocoagulado si no hay rubeosis y si no hay desprendimiento de retina en el seguimiento ecográfico. Indicar rápidamente la vitrectomía si hay desprendimiento de retina tracional que compromete la mácula o si se transforma en un desprendimiento de retina regmatógeno o combinado

aunque no comprometa la mácula. En las hemorragias premaculares o submaculares no se debe esperar mucho por la toxicidad de la sangre. Si en el edema macular hay tracción se debe operar si hay considerable compromiso visual; si no la hay, la vitrectomía con pelaje de la membrana limitante interna podría mejorar la agudeza visual cuando la retina externa está conservada y hay poca isquemia macular.

Referencias

1. Gotzardis EV, Lit ES, D'Amico DJ. Progress in vitreoretinal surgery for proliferative diabetic retinopathy. *Semin Ophthalmol* 2001; 16: 31-40.
2. Gupta V, Gupta A, Dogra MR, Singh R. *Diabetic retinopathy: atlas and text*. New Delhi: Jaypee, 2007, p. 75-88.
3. Early vitrectomy for severe vitreous hemorrhage in diabetic retinopathy: four-year results of a randomized trial. Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 5. *Arch Ophthalmol* 1990; 108: 958-964.
4. Gupta V, Arevalo JF. Surgical management of diabetic retinopathy. *Middle East Afr J Ophthalmol* 2013; 20: 283-292.
5. Rabinowitz R, Yagev R, Shoham A, Lifshitz T. Comparison between clinical and ultrasound findings in patients with vitreous hemorrhage. *Eye (Lond)* 2004; 18: 253-256.
6. Parchand S, Singh R, Bhalekar S. Reliability of ocular ultrasonography findings for pre-surgical evaluation in various vitreo-retinal disorders. *Semin Ophthalmol* 2014; 29: 236-241.
7. Zvornicanin J, Jusufovic V, Cabric E et al. Significance of ultrasonography in evaluation of vitreo-retinal pathologies. *Med Arch* 2012; 66: 318-320.
8. Gupta B, Sivaprasad S, Wong R et al. Visual and anatomical outcomes following vitrectomy for complications of diabetic retinopathy: the Drive UK study. *Eye (Lond)* 2012; 26: 510-516.
9. Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina* 2006; 26: 275-278.
10. Arevalo JF, Wu L, Sanchez JG et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for proliferative diabetic retinopathy: 6-months follow up. *Eye (Lond)* 2009; 23: 117-123.
11. Huang YH, Yeh PT, Chen MS et al. Intravitreal bevacizumab and panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy associated with vitreous hemorrhage. *Retina* 2009; 29: 1134-1140.
12. Bhavsar AR, Torres K, Diabetic Retinopathy Clinical Research Network et al. Evaluation of results 1 year following short-term use of ranibizumab for vitreous hemorrhage due to proliferative diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132: 889-890.
13. Alagöz C, Yıldırım Y, Kocamaz M et al. The efficacy of intravitreal bevacizumab in vitreous hemorrhage of diabetic subjects. *Turk J Ophthalmol* 2016; 46: 221-225.
14. Canan H, Sizmaz S, Altan-Yaycioğlu R. Surgical results of combined pars plana vitrectomy and phacoemulsification for vitreous hemorrhage in PDR. *Clin Ophthalmol* 2013; 7: 1597-1601.
15. Modarres M, Nazari H, Falavarjani KG et al. Intravitreal injection of bevacizumab before vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Eur J Ophthalmol* 2009; 19: 848-852.
16. Lucena DR, Ribeiro JAS, Costa RA et al. Intraoperative bleeding during vitrectomy for diabetic tractional retinal detachment with versus without preoperative intravitreal bevacizumab (IBeTra study). *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 688-691.
17. Yeung L, Liu L, Wu WC et al. Reducing the incidence of early postoperative vitreous haemorrhage by preoperative intravitreal bevacizumab in vitrectomy for diabetic tractional retinal detachment. *Acta Ophthalmol* 2010; 88: 635-640.

18. Yang CM, Su PY, Yeh PT, Chen MS. Combined rhegmatogenous and traction retinal detachment in proliferative diabetic retinopathy: clinical manifestations and surgical outcome. *Can J Ophthalmol* 2008; 43: 192-198.
19. O'Hanley GP, Canny CL. Diabetic dense premacular hemorrhage: a possible indication for prompt vitrectomy. *Ophthalmology* 1985; 92: 507-511.
20. Ramsay RC, Knobloch WH, Cantrill HL. Timing of vitrectomy for active proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1986; 93: 283-289.
21. Zenoni S, Comi N, Fontana P. Individualised treatment of proliferative diabetic retinopathy: optimal surgical timing improves long-term outcomes. *EPMA J* 2010; 1: 78-81.
22. Haller JA, Qin H, Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Writing Committee *et al.* Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction. *Ophthalmology* 2010; 117: 1087-1093.
23. Flaxel CJ, Edwards AR, Aiello LP *et al.* Factors associated with visual acuity outcomes after vitrectomy for diabetic macular edema diabetic retinopathy clinical research network. *Retina* 2010; 30: 1488-1495.
24. Iglicki M, Lavaque A, Ozimek M *et al.* Biomarkers and predictors for functional and anatomic outcomes for small gauge pars plana vitrectomy and peeling of the internal limiting membrane in naïve diabetic macular edema: The VITAL Study. *PLoS One* 2018; 13: e0200365
25. Nasrallah FP, Jalkh AE, Van Coppenolle F *et al.* The role of the vitreous in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 1988; 95: 1335-1339.
26. Hikichi T, Fujio N, Akiba 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.
27. Crim N, Velez-Montoya R, Morales-Canton V. Surgical versus medical treatment for diabetic macular edema: a review. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol* 2017; 6: 136-142.
28. Saravia M. Persistent diffuse diabetic macular edema: the role of the internal limiting membrane as a selective membrane: the oncotic theory. *Med Hypotheses* 2011; 76: 858-860.
29. Matsunaga N, Ozeki H, Hirabayashi Y *et al.* Histopathologic evaluation of the internal limiting membrane surgically excised from eyes with diabetic maculopathy. *Retina* 2005; 25: 311-316.

Técnicas quirúrgicas en el desprendimiento de retina traccional (DRT)

Dres. Ezequiel Rosendi, Mariana Ingolotti y Agustina Palacio

La reparación quirúrgica del desprendimiento de retina traccional (DRT) es uno de los más grandes desafíos a los que los cirujanos de segmento posterior se enfrentan habitualmente, sobre todo en pacientes jóvenes mal controlados y con grandes placas de adherencia vitreoretinal. Estos casos necesitan paciencia y precisión.

El desafío es lograr una remoción segura de los tejidos fibrovasculares fuertemente adheridos a la superficie de una retina isquémica y delgada, sin provocar agujeros iatrogénicos.

Los objetivos primarios de la realización de vitrectomía en el paciente con diabetes es corregir la opacidad de medios, estabilizar el proceso proliferativo y remover las tracciones en su totalidad. El desprendimiento de retina traccional con compromiso macular es la principal indicación de vitrectomía que, a pesar de los avances en técnicas y tecnología, continúa siendo una tarea desafiante.

El advenimiento de los sistemas con microinci-
sión, cánulas valvuladas y uso de antiangiogéni-
cos preoperatorios ha permitido el desarrollo de
nuevas técnicas quirúrgicas¹⁻². En general, estas
buscan remover membranas fibrosas desde dife-
rentes abordajes y liberar tracciones antero-poste-
riores y tangenciales para permitir la reaplicación
espontánea de la retina.

Habitualmente se comienza con una vitrecto-
mía central y luego una hialoidectomía posterior
de 360 grados. Un punto muy importante aquí es
lograr un buen plano para poder comenzar a sepa-
rar la hialoides posterior de la retina. La técnica
más común es la de segmentación y/o delamina-
ción de los puntos de adherencia fibrovascular. El
problema se presenta cuando la delaminación se
debe hacer en una placa fibrovascular que no per-
mite introducir instrumentos ya que su adherencia
no es puntiforme, sino que la proliferación fibro-
vascular tiene un frente amplio de adherencia entre
la retina y la hialoides posterior. Y más complejo
aun es cuando estas placas están localizadas en
media periferia con una visualización dificultosa.

Una vez lograda la liberación de la retina se
realiza o se completa la endofotocoagulación y
se elige el tamponaje (aire, gas o aceite) que con-
sideremos más adecuado.

Uso de anti-VEGF prequirúrgico

El uso de anti-VEGF previo a la cirugía (ideal-
mente 2 a 5 días antes) permite disminuir los san-
grados intraoperatorios y mejora los resultados.
Esto se traduce en un menor tiempo quirúrgico y
una mejoría en la visualización intraoperatoria¹⁻³.

Este espacio de tiempo permite la regresión
y/o estabilización de los tejidos fibrovasculares y

evita una contracción fibrovascular significativa (*crunch*)⁴.

Beneficio de los calibres pequeños

El uso de microincisiones de 25G y 27G para estos casos se ha tornado altamente popular en los últimos años ya que ofrece beneficios como: reducir el tiempo quirúrgico, el desconfort postoperatorio y el trauma quirúrgico. A su vez, la aceleración de los cortes (10,000 cortes/min) junto con el rediseño del puerto de corte permite lograr una segmentación más controlada y con menor riesgo de daño iatrogénico⁵. La reducción del diámetro logra abordar planos con acceso limitado con el uso de un solo instrumento en forma segura, eficiente y rápida. Por el otro lado, el desarrollo de vitrectomía hipersónica, donde el vítreo próximo al tip se licúa por sus oscilaciones de 1,7 millones de ciclos por minuto, promete reducir el daño traccional aun más, aunque es demasiado pronto para realizar esa aseveración⁶.

Técnica *lift & shave*

La modernización de las sondas de vitrectomía logró transformarlas en una herramienta multifunción ya que puede usarse como un “pick” para levantar tejido con aspiración, como una endotijera para segmentar y delaminar, como viscoelástico para disecar y como una pinza para pelar tejido. Gracias a la versatilidad ofrecida se reduce la necesidad de técnicas bimanuales e instrumentos accesorios dando paso a opciones unimanuales como el *lift and shave* (creada por la Dra. Berrocal), *back-shave* y *blunt dissection*⁷. La primera mencionada se realiza idealmente con 27G aunque el uso de 25G también es conveniente. Para mejorar el control del sangrado intraoperatorio se recomienda colocar antiangiogénicos 2 a 5 días por adelantado sólo ante la presencia de tejido fibrovascular muy vasculari-

zado, utilizar cánulas valvuladas y aumentar la presión intraocular a 40-50 mmHg ante sangrado activo durante la disección. Los valores de corte y vacío sugeridos son 7.500 ciclos por minuto y 650 mmHg respectivamente; aunque actualmente las opciones escalan hasta 20.000 ciclos por minuto⁷. Concretamente la técnica implica encontrar un plano de clivaje entre la retina y el tejido fibrovascular para permitir que la sonda atraiga tejido mediante aspiración, elevarlo hasta sentir resistencia y cortar. Esta maniobra se repite en forma secuencial y alternada para terminar obteniendo su rasurado completo. En los casos donde las membranas son muy adherentes la disección romana (*blunt dissection*) es el camino a seguir, donde la punta de la sonda se utiliza para separar el tejido anormal de la retina. Al combinarla con cortes realizados con la cuchilla hacia anterior (*back-shave*) se pueden disecar membranas con alta adherencia y pobre visibilidad de forma más segura.

El advenimiento de las sondas con puntas biseladas vino acompañado de la descripción de la técnica *shovel-cut* en donde el nuevo diseño permitió mejor acceso para la disección de placas diabéticas más desafiantes⁸. Esencialmente, la punta se utiliza a modo de pala (*shovel*) para crear un plano de trabajo de manera similar a la disección romana (*blunt dissection*) anteriormente mencionada, pero con la diferencia de tener menor distancia de trabajo gracias al diseño del bisel⁸.

Video: <https://youtu.be/RS7rsDNPr1U>

Técnica bimanual

La técnica bimanual, en donde la iluminación proviene de un puerto independiente (*chandelier*) que permite así que ambas manos manipulen el tejido, ha sufrido modificaciones a lo largo de los años que la convierten en una opción atractiva y delicada a la hora de abordar casos complejos. Se indica especialmente para casos

de desprendimiento traccional en combinación con proliferación vitreoretinal junto con membranas adherentes prerretinales y subretinales y fundamentalmente en los desprendimientos mixtos (traccional y regmatógeno)⁹. En este caso se pueden combinar los beneficios mencionados de las sondas de pequeño calibre con la precisión puntual de las novedosas endopinzas y endotijeras del mercado. Además, la disponibilidad de dos puertos permite combinar nuestro instrumento de disección con aspiración activa o incluso endocauterización puntual para el control inmediato del sangrado intraoperatorio que se genera al remover las membranas fibrovasculares. Estas combinaciones reducen el número de ingresos a la cavidad consiguiendo así un uso eficiente del tiempo quirúrgico y, como consecuencia, mejores resultados; teniendo en cuenta que el tiempo quirúrgico prolongado se reportó como directamente proporcional al riesgo de desarrollar regmas iatrogénicos¹⁰.

Video: <https://youtu.be/QcoYkkeR9IM>

Video: <https://youtu.be/1sDFXi7hCZI>

Viscodisección

La viscodisección puede ser útil en casos en que resulta muy difícil encontrar un plano y los accesos bloqueados por fuertes adherencias. Una de las técnicas descritas para crear el plano de disección entre el tejido retinal y la membrana epirretinal (MER) es con viscoelástico. El uso de Healon® (10 mg/ml de hialuronato de sodio) para ayudar a la disección de MER fibrogliales y fibrovasculares durante la vitrectomía lo introdujeron Stenkula y Tornquist en la década de 1980¹¹, quienes luego modificaron la técnica utilizando Healon GV® (14 mg/ml) por su viscosidad 10 veces mayor que la de Healon® para MER diabéticas adherentes¹².

McLeod y James publicaron el primer éxito anatómico y funcional con viscodelaminación en ojos con DRT asociado con retinopatía diabética proliferativa (RDP)¹³. Aprovechando la adherencia

del vítreo posterior se crea un pequeño agujero en la hialoides posterior y lentamente se procede a inyectar viscoelástico para crear una separación entre la hialoides posterior y la retina. Una vez logrado esto —y teniendo un plano seguro para poder introducir el vitréctomo—, se puede segmentar el tejido y así remover las membranas. No obstante, los autores desaconsejan la técnica por el gran porcentaje de sangrado o desgarro en la cirugía de membranas altamente vascularizadas y adherentes y se inclinan a favor de métodos puramente mecánicos para la delaminación. Por lo contrario, Grigorian y colaboradores presentaron una serie de casos de ojos con DRT concluyendo que la viscodisección proporciona resultados comparables a la disección convencional con *pick* y tijera¹⁴.

Con el advenimiento de la cirugía microincisional, Fortun y Hubbard describieron un nuevo instrumento de viscodelaminación y los resultados iniciales de su uso en la vitrectomía transconjuntival de calibre 25G para el tratamiento del DRT en la RDP¹⁵. La cánula de viscodelaminación tiene un diseño curvo y capacidad para extenderse o retraerse, y además se encuentra conectada al pedal para la administración del viscoelástico lo que logra una inyección controlada y gradual del viscoelástico por parte del cirujano. En esta serie de 30 casos, 15 tuvieron pequeños desgarros iatrogénicos tratados en el intraoperatorio y en el seguimiento reportaron todas las retinas aplicadas. Concluyen que se pueden lograr resultados anatómicos y funcionales exitosos con la viscodisección en la vitrectomía de pequeño calibre.

Técnica en bloque

La técnica de delaminación en bloque implica la extracción de las membranas fibrovasculares y la hialoides posterior de la retina como una sola unidad. Esta técnica facilita el proceso de disección al mantener la tracción anteroposterior del complejo vítreo posterior y membranas fibrovasculares

revelando los planos de tejido que luego podrían cortarse con tijeras¹⁶⁻¹⁷.

La mayor desventaja de esta técnica es el riesgo de desgarros iatrogénicos debido a la adherencia firme de las membranas traccionales a la retina isquémica y frágil. Por esta razón se describieron modificaciones al procedimiento original en bloque para la reparación del desprendimiento de retina tracional.

Han *et al.* extrajeron la mayor parte del vítreo posterior dejando sólo lo necesario para permitir la tracción vitreorretinal. Utilizando técnicas de disección bimanual permitieron entonces la escisión de las membranas fibrovasculares “en bloque” con la hialoides retenida¹⁸. Kakehashi describió otra alternativa para la técnica convencional en bloque¹⁹. Luego de la vitrectomía central generar la separación del anillo glial del disco óptico con un gancho o una pinza. La membrana hialoidea posterior, incluidos los tejidos proliferativos, se levanta y se despega desde la retina posterior a la periférica sin crear una ventana en la membrana hialoidea posterior. Otra variante es inducir el desprendimiento del vítreo posterior con perfluorocarbono. Se realiza un agujero en la media periferia de la hialoides posterior para inyectar el PFC y separar mecánicamente a ésta y a las membranas como una sola unidad de la retina subyacente²⁰.

En resumen, luego de una vitrectomía central se realiza una apertura de la hialoides posterior dejando intacto parte del vítreo anterior a las adherencias para que actúe como contra-tracción. La disección comienza en el polo posterior y se avanza circumferencialmente. Una vez que todas las adherencias se logran controlar, se remueve la hialoides posterior libre con el vitréctomo.

Video: https://youtu.be/_eJU-UrEDME

Roturas iatrogénicas

Especial atención a esta complicación intraoperatoria ya que muchas veces es lo que determina

el éxito o no de la cirugía. Es sumamente importante tratar de evitar estas roturas ya que transforman un desprendimiento de retina tracional en uno mixto con la potencial aparición de proliferación vitreoretinal tan temida, sobretodo en ojos con tendencia al sangrado. Tenemos la combinación perfecta para la pérdida del globo ocular: PVR + sangre.

La incidencia de roturas iatrogénicas fue disminuyendo con la aparición de los nuevos avances tecnológicos (sistemas de visualización de campo amplio, calibres más pequeños, etc.) pero sigue siendo una complicación bastante común.

Yakota y colaboradores refieren que la incidencia de roturas iatrogénicas disminuyó de 35% al 21% cuando se comparan las antiguas cirugías de 20G vs. 23G²¹.

Una vez que se detecta la rotura iatrogénica es imprescindible la resección de todos los tejidos y un pelaje muy prolíjo de las proliferaciones fibrovasculares cercanas al regma para evitar la aparición de un desprendimiento de retina regmatógeno en el posquirúrgico de estos pacientes (esto se observa en un 8% de los casos), requiriendo una nueva intervención y muchas veces con pronósticos desfavorables¹⁰.

Conclusiones

En estos casos sumamente difíciles que debemos enfrentar día a día es imprescindible estar entrenados en el uso de todas estas técnicas y combinarlas de acuerdo con los inconvenientes que vayan apareciendo en el intraoperatorio, remarcando la importancia de provocar el menor daño posible.

Referencias

1. Zhao XY, Xia S, Chen YX *et al.* Antivascular endothelial growth factor agents pretreatment before vitrectomy for complicated proliferative

- diabetic retinopathy: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Ophthalmol* 2018; 102: 1077-1085.
2. Rizzo S, Genovesi-Ebert F, Di Bartolo E et al. Injection of intravitreal bevacizumab (Avastin) as a preoperative adjunct before vitrectomy surgery in the treatment of severe proliferative diabetic retinopathy (PDR). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246: 837-842.
3. Modarres M, Nazari H, Falavarjani KG et al. Intravitreal injection of bevacizumab before vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Eur J Ophthalmol* 2009; 19: 848-852.
4. Arevalo JF, Maia M, Flynn HW Jr et al. Tractional retinal detachment following intravitreal bevacizumab (Avastin) in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 213-216.
5. Dugel PU, Abulon DJK, Dimalanta R. Comparison of attraction capabilities associated with high-speed, dual-pneumatic vitrectomy probes. *Retina* 2015; 35: 915-920.
6. Stewart MW, Browning DJ, Landers MB. Current management of diabetic tractional retinal detachments. *Indian J Ophthalmol* 2018; 66: 1751-1762.
7. Berrocal MH. All-probe vitrectomy dissection techniques for diabetic tractional retinal detachments: lift and shave. *Retina* 2018; 38 Suppl 1: S2-S4.
8. González-Saldivar G, Chow DR. The Shovel and cut technique: Beveled vitrectomy probes to address diabetic tractional retinal detachments. *Retina* 2020.
9. Oshima Y. Pearls for bimanual maneuvers in TRD or RRD: two-handed techniques are facilitated by the use of small-gauge instrumentation. *Retina Today* 2017 Sept: 36-38.
10. Abdelhadi AM, Helaly HA, Abuelkeir A. Evaluation of retinal detachment after diabetic vitrectomy: causes and ways of management. *Clin Ophthalmol* 2020; 14: 53-60.
11. Stenkula S, Ivert L, Gislason I et al. The use of sodium-hyaluronate (Healon) in the treatment of retinal detachment. *Ophthalmic Surg* 1981; 12: 435-437.
12. Crafoord S, Stenkula S. Healon GV in posterior segment surgery. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1993; 71: 560-561.
13. McLeod D, James CR. Viscodelamination at the vitreoretinal juncture in severe diabetic eye disease. *Br J Ophthalmol* 1988; 72: 413-419.
14. Grigorian RA, Castellarin A, Bhagat N et al. Use of viscodissection and silicone oil in vitrectomy for severe diabetic retinopathy. *Semin Ophthalmol* 2003; 18: 121-126.
15. Fortun JA, Hubbard GB 3rd. New viscodissection instrument for use with microincisional vitrectomy in the treatment of diabetic tractional retinal detachments. *Arch Ophthalmol* 2011; 129: 352-355.
16. Abrams GW, Williams GA. "En bloc" excision of diabetic membranes. *Am J Ophthalmol* 1987; 103: 302-308.
17. Williams DF, Williams GA, Hartz A et al. Results of vitrectomy for diabetic tractional retinal detachments using the en bloc excision technique. *Ophthalmology* 1989; 96: 752-758.
18. Han DP, Murphy ML, Mieler WF. A modified en bloc excision technique during vitrectomy for diabetic tractional retinal detachment: results and complications. *Ophthalmology* 1994; 101: 803-808.
19. Kakehashi A. Total en bloc excision: a modified vitrectomy technique for proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 763-765.
20. Arevalo JF. En bloc perfluorodissection for tractional retinal detachment in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2008; 115: e21-e25.
21. Yokota R, Inoue M, Itoh Y et al. Comparison of microincision vitrectomy and conventional 20-gauge vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy. *Jpn J Ophthalmol* 2015; 59: 288-294.

Cirugía 3D en la retinopatía diabética y en el edema macular diabético

Dr. Nicolás Emiliozzi

Los sistemas de visualización digitales 3D para procedimientos vitreorretinales surgiieron en el año 2010¹. Están compuestos por una cámara digital de alto rango dinámico (HDR, por sus siglas en inglés) que captura imágenes de video en tiempo real, un procesador y una pantalla 3D de alta resolución (4-8K) ubicada a 1,2 m del cirujano al costado del paciente (fig. 1).

Por la posición erguida de la cabeza también se la denomina cirugía *heads-up* o cirugía vitreorretinal digitalmente asistida (DAVS, también por sus siglas en inglés)².

La principal diferencia con el microscopio convencional analógico es la posibilidad de modificar completamente las imágenes capturadas y tener disponible una pantalla para proyectar otros datos en forma simultánea, como por ejemplo los parámetros seteados del vitréctomo, el láser o inclusive realizar estudios complementarios en simultáneo como la tomografía de coherencia óptica intraoperatoria³. Esto resulta de mucha utilidad ya que cuando nos enfrentamos a casos complejos de retinopatía diabética proliferativa el control de la presión intraocular, los distintos modos de corte para la segmentación de membranas, el poder del láser, son parámetros dinámicos que vamos modificando y controlando de acuerdo a cómo se va comportando cada caso en particular (fig. 2).

La ventaja que tiene una cámara de HDR es que se logra maximizar la apreciación de los colores y los detalles de cada una de las imágenes cap-

turadas⁴. Por otra parte, la profundidad de foco —que se entiende como el espacio o distancia por delante y detrás del punto enfocado que aparece con nitidez— permite tener una mejor visualización de múltiples planos en simultáneo, algo que es de gran ayuda en casos de desprendimiento de retina traccional. Cuando se trabaja con alta magnificación, por ejemplo en el abordaje macular, la mayor profundidad de foco permite que ante cualquier movimiento o maniobra mantengamos una imagen nítida con más tolerancia quizás que el microscopio convencional (fig. 3)⁵.

Uno de los conceptos más importantes a tener en cuenta cuando trabajamos con imágenes digitales es la capacidad de procesarlas para lograr mejorar la visualización de las estructuras, no solamente cambiando el brillo, el contraste, la saturación, sino también los colores⁶⁻⁷. Una aplicación muy interesante de ello son los filtros digitales, que representarían una versión digital de la cromovitrectomía, realzando el contraste de distintas estructuras como por ejemplo la membrana limitante interna (con el filtro *red-free*) o el vítreo (con filtro azul) (fig. 4).

A su vez, se ha reportado que es posible disminuir la concentración de las tinciones, como el azul brillante, hasta en un 50% sin afectar la performance. También se ha estudiado y reportado el uso de mínima intensidad de iluminación de hasta 15% solamente, lo cual representaría una gran ventaja, sobre todo en los casos de retinopatía diabética compleja que pueden llegar a ser de extensa duración y, por consiguiente, de mayor

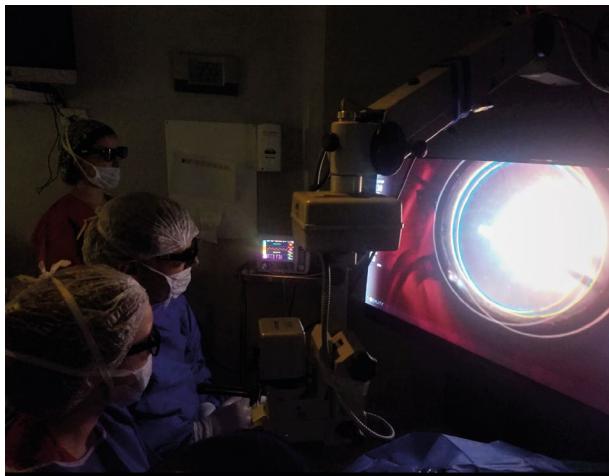


Figura 1. Disposición del quirófano y personal donde todos tienen la misma visualización que el cirujano, ideal para enseñanza.

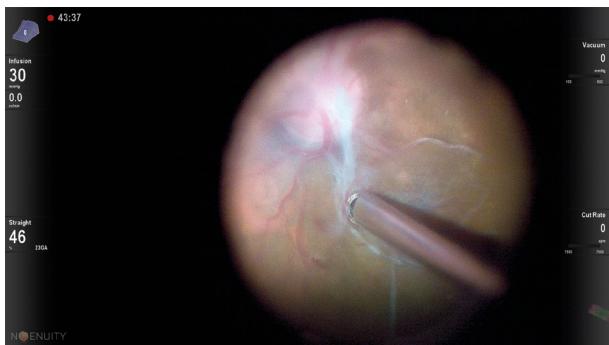


Figura 3. Profundidad de foco que se mantiene con gran magnificación, muy útil en casos de desprendimiento de retina traccional diabético.

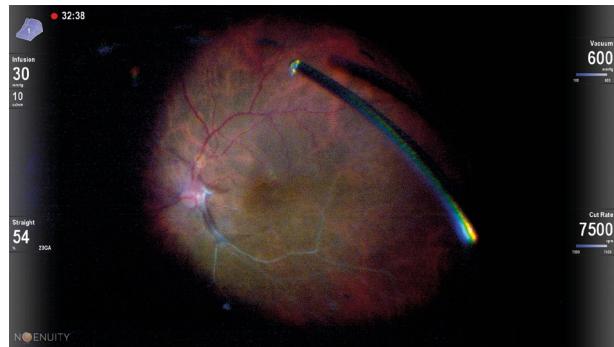


Figura 2. Display de algunos de los parámetros que se pueden controlar y ajustar de manera dinámica, ubicados en los extremos para no interferir con la visión central del cirujano.

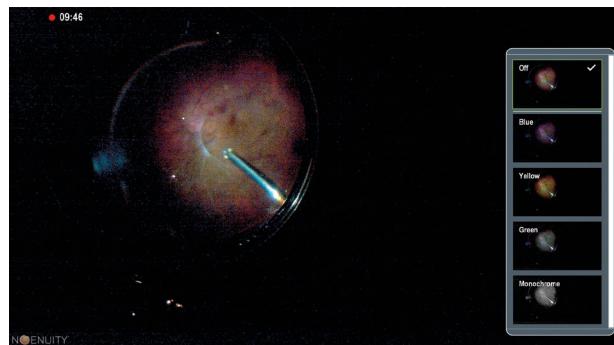


Figura 4. Display de los distintos filtros pre-seteados que permiten potenciar la visualización de distintas estructuras o pasos dentro de la cirugía a manera de cromovitrectomía digital. Ejemplo: filtro amarillo para disminuir el glare en el intercambio fluido/aire.

riesgo de fototoxicidad⁸. Una de las series más largas comunicadas que comparan ambos microscopios en cirugía macular (agujeros maculares) randomizó 50 ojos, 50 agujeros y no se encontraron diferencias entre grupos en cuanto a los resultados visuales, el tiempo quirúrgico total, el tiempo de pelado de la membrana limitante interna, el número de iniciaciones del flap o la tasa de cierre⁹.

La integración de estudios complementarios ya ha sido desarrollada, como es el caso de la OCT¹⁰ o de la angiografía fluoresceína intraoperatoria¹¹. Si bien estas tecnologías se encuentran en mejora continua, resulta prometedor en un futuro poder contar con herramientas diagnósticas en

tiempo real que nos brinden información lo suficientemente relevante y útil como para guiar las decisiones intraoperatorias, por ejemplo identificar con precisión la localización y la extensión de las áreas de no perfusión retinal.

La introducción de la inteligencia artificial permitirá automatizar o recomendar ciertas conductas, como por ejemplo el pelaje o no de la limitante interna en casos de edema macular diabético, determinar el tamaño necesario del área a tratar en base al análisis de múltiples datos obtenidos e integrados en una misma pantalla disponible para todo el equipo quirúrgico involucrado.

Dentro de las desventajas de los sistemas de visualización 3D encontramos: su alto costo, ya

que necesitan acoplarse al microscopio convencional; el espacio que demanda la distribución y tamaño de la pantalla¹², y también la curva de aprendizaje de cada cirujano¹³.

Las posibilidades de desarrollo tecnológico continuo son infinitas, sin embargo hacen falta trabajos con mayor nivel de evidencia para determinar la mejoría significativa por sobre el microscopio convencional.

Referencias

1. Riemann CD. *Machine vision and vitrectomy: three dimensional high definition (3DHD) video for surgical visualization in the retina OR*. Poster presentation at the American Academy of Ophthalmology meeting in Chicago, October 2010.
2. Eckardt C, Paulo EB. Heads-up surgery for vitreoretinal procedures: an experimental and clinical study. *Retina* 2016; 36: 137-147.
3. Zhang T, Tang W, Gezhi X. Comparative analysis of three-dimensional heads-up vitrectomy and traditional microscopic vitrectomy for vitreoretinal diseases. *Curr Eye Res* 2019; 44: 1080-1086.
4. Akiyama K, Watanabe K, Fukui M et al. Quantitative evaluation of digital-image enhancement during heads-up surgery. *Sci Rep* 2019; 9: 15931.
5. Freeman WR, Chen KC, Ho J et al. Resolution, depth of field, and physician satisfaction during digitally assisted vitreoretinal surgery. *Retina* 2019; 39: 1768-1771.
6. Matsumoto CS, Shibuya M, Makita J et al. Heads-up 3D surgery under low light intensity conditions: new high-sensitivity HD camera for ophthalmology microscopes. *J Ophthalmol* 2019; 2019:5013463.
7. González-Saldivar G, Chow DR. Optimizing visual performance with digitally assisted vitreoretinal surgery. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2020; 51: S15-S21.
8. Adam MK, Thornton S, Regillo CD et al. Minimal endoillumination levels and display luminous emittance during three-dimensional heads-up vitreoretinal surgery. *Retina* 2017; 37: 1746-1749.
9. Kumar A, Hasan N, Kakkar P et al. Comparison of clinical outcomes between “heads-up” 3D viewing system and conventional microscope in macular hole surgeries: a pilot study. *Indian J Ophthalmol* 2018; 66: 1816-1819.
10. Brooks CC, Kitchens J, Stone TW, Riemann CD. Consolidation of imaging modalities utilizing digitally assisted visualization systems: the development of a surgical information handling cockpit. *Clin Ophthalmol* 2020; 14: 557-569.
11. Imai H, Tetsumoto A, Inoue S et al. Intraoperative three-dimensional fluorescein angiography-guided pars plana vitrectomy for the treatment of proliferative diabetic retinopathy: the maximized utility of the digital assisted vitrectomy. *Retina* 2020 Apr 17. Artículo previo a ser publicado.
12. Rizzo S, Abbruzzese G, Savastano A et al. 3D surgical viewing system in ophthalmology: perceptions of the surgical team. *Retina* 2018; 38: 857-861.
13. Menezes Palácios R, Maia A et al. Learning curve of three-dimensional heads-up vitreoretinal surgery for treating macular holes: a prospective study. *Int Ophthalmol* 2019; 39: 2353-2359.

Cirugía de catarata y edema macular diabético

Dr. Julio Fernández Mendi

Cerca de 300 millones de personas están afectadas en el mundo por diabetes mellitus y desarrollan catarata 2 a 5 veces más que los no diabéticos¹. La cirugía de catarata en el paciente diabético implica un riesgo mayor de complicaciones intra y postoperatorias comparada con las de los no diabéticos (grado B, evidencia 2++)²⁻³.

Cálculo de la lente intraocular

Se han reportado cambios con la hiperglucemia en la refracción, en las hipermetropías de 0,50 a 3,75 D durante el lapso de 1 a 2 semanas luego del comienzo del tratamiento⁴, cambios en el espesor corneal⁵ y apllanamiento de la córnea con el control de la glucemia⁶ y engrosamiento del cristalino con disminución de la profundidad de la cámara anterior (ACD)⁷, pero no hay una evidencia concluyente que estos cambios modifiquen el resultado final del cálculo de la lente intraocular (grado D). Sí existe evidencia que la biometría óptica (IOLMaster) es más exacta que con ultrasonido (grado B, 2++)⁸ y que un engrosamiento en la interfase vitreomacular puede generar error en el largo axial⁹.

Cambios en la córnea y superficie en diabético

El 54% de los pacientes diabéticos sufre de ojo seco (grado B, 2++)¹¹ asociado a una neuropatía e hipoestesia corneal. Se ha encontrado que los pacientes con retinopatía diabética tienen una

densidad más baja y una mayor tortuosidad de los nervios corneales sub-basales en comparación con los sujetos normales¹⁰. La citología de impresión de la conjuntiva en ojos diabéticos muestra una metaplasia escamosa mayor y una menor densidad de células caliciformes; además una disfunción de la glándula lagrimal en hiper-glucemias prolongadas¹², alteraciones en la MB del epitelio y en la interacción epitelio estroma¹³ que aumenta el riesgo de defectos epiteliales, erosiones recurrentes, hipoestesia, mayor tendencia a retardo en la reparación de los defectos epiteliales y ulceración¹⁴, y 64% en diabetes mellitus tipo 2 más que en tipo 1¹⁵. La cirugía de catarata puede exacerbar un ojo seco preexistente e inducir sequedad en ojos sanos; el 64,3% tiene signos leves de sequedad luego de la cirugía de catarata (grado B, 2++)¹⁶⁻¹⁷. En el 17,1% de diabéticos vs 8,1% de no-diabéticos, los síntomas son transitorios y se resuelven en los 3 meses aunque significativamente más lento en los diabéticos¹⁸.

El recuento endotelial muestra una reducción en los diabéticos, comparando con no diabéticos de la misma edad, inversamente correlaciona con la duración de la diabetes (grado B, 2++)¹⁹⁻²⁰ y la hemoglobina A1c²², menor en diabetes tipo 1 que tipo 2²³. Numerosos estudios encuentran una mayor pérdida de células endoteliales y de la hexagonalidad en diabéticos comparado con no diabéticos luego de la cirugía de catarata²⁴⁻²⁷, aunque el edema de córnea persistente no es común, pero se reporta más frecuentemente en diabéticos que en no diabéticos²⁸. Si bien no existen estudios

en diabéticos que comparan diferentes tipos de máquinas de facoemulsificación, hay evidencias que las que utilizan faco torsional experimentan significativamente menor cambio en el espesor y endotelio corneal, menos *chatter*, mejor *followability* y utilizan menos fluido en la cámara anterior que los transversales y longitudinales (grado C, 2+)²¹.

Riesgos de infección

Conjuntivitis

Se comprobó una colonización conjuntival con *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus*, *Streptococcus* y *Klebsiella* mayor que en no diabéticos²⁹, correlacionados con la severidad de la retinopatía diabética³⁰ con *odd ratio* (OR) de desarrollar una conjuntivitis infecciosa en diabéticos es 1,24 con CI de 95% (1,13-1,38)³¹, asociado con la hiperglucemia, que estimula la colonización bacteriana y disruptión de la flora por la terapia antibiótica³¹; por lo que es muy importante una prolífica antisepsia. La DM es un factor predisponente de blefaritis por la coexistencia de secreciones en márgenes palpebrales, infestación microbiana y alteración del film lagrimal (grado C, 2+)³².

Endoftalmitis

El OR para desarrollar endoftalmitis en diabéticos en un estudio de 480.000 cirugías es 2,92 (95% CI: 1,72-4,96) (grado B, 2++)³³. La cicatrización de la herida deficiente sería un factor predisponente. El *Endophthalmitis Vitrectomy Study* (EVS) muestra peor agudeza visual final en diabéticos, alcanzando 20/40 sólo en el 39% vs 55% en no diabéticos (grado A, 1++)³⁵.

Pobre dilatación pupilar

Se observa en diabéticos una deficiente dilatación pupilar con midriáticos habituales³⁶. Se sabe

que esta situación se debe a una neuropatía autónoma del dilatador del iris³⁷. Con la adición de simpaticomiméticos, fenilefrina 10%, epinefrina IC 1:2500 puede agrandar la pupila³⁸⁻³⁹. En diabéticos previamente tratados con fotocoagulación las pupilas dilatan menos y requiere fenilefrina 10% o adrenalina 1:2500 o lidocaína 1% intracameral⁴¹ combinada con simpaticomiméticos y/o tropicamida tópicas. En algunos casos se requiere de dilatación manual que puede provocar hipema, por lo que deberían evitarse las maniobras de *stretching* cuando hay neovascularización. Pueden necesitarse dispositivos como *iris hooks* o expansores pupilares: Malyugin ring, I-Ring, Oasis, Canavrava, etc. Si hay neovasos en iris y neovascularización del ángulo iridocorneal debe tratarse previamente pues la cirugía de catarata puede empeorar el cuadro. La terapia anti-VEGF es clave⁴², aplicada antes, durante y después de la cirugía de catarata (grado B, 2++)⁴³.

Complicaciones intraoperatorias de la cirugía de catarata en pacientes diabéticos

En un estudio retrospectivo de 2020 se encontró que el riesgo de ruptura de la cápsula posterior en los pacientes que habían recibido inyecciones de anti-VEGF era mayor y aumentaba según el número de inyecciones recibidas en el 9,26% de los pacientes inyectados vs 1,88% de los no inyectados ($p<0.0001$) (grado B, 2++)⁷⁸.

Edema macular cistoide pseudofáquico (EMCP)

Chu y colaboradores revelaron que la diabetes es un factor de riesgo del EMCP (grado A, 1++)⁴⁴. El riesgo relativo fue asociado con el estadio de la retinopatía diabética; 1,8 (95% CI 1,36-2,36) en los que no presentan signos de retinopatía, 6,23 (95% CI: 5,12-7,58) en los que presentan retino-

patía no proliferante, y 10,34 (95% CI: 5,13-20,85) en los que padecen retinopatía proliferante⁴⁵. Yang y colaboradores evaluaron la severidad, el tipo de diabetes, la dureza del cristalino y los niveles de HbA1c como factores de riesgo de EMCP luego de la cirugía de catarata⁴⁶. Estos hallazgos indican que los pacientes diabéticos deben tratarse profilácticamente dependiendo de su estado. En los pacientes que requieren panfotocoagulación y cirugía de catarata el resultado fue mejor haciendo primero la faco⁴⁷. Los pacientes diabéticos que recibieron nepafenac tópico (0,1%) y acetato de prednisolona (1,0%) desarrollaron menos EMC comparado con los que recibieron solamente el acetato del prednisolona⁴⁹. El Royal College of Ophthalmologists recomienda el uso de AINE, además de un esteroide en los diabéticos⁵⁰. El estudio multicéntrico europeo *Prevention of Macular Edema* (PREMED) reveló que una inyección subconjuntival de 40 mg de triamcinolona acetonida (TA) al final de la cirugía disminuye el espesor macular si se aplica con el régimen estándar de bromfenac 0,09% dos veces por día (2 días preop. y 2 semanas postop.) y dexametasona fosfato 0,1% (4 veces por 2 días preop y 1 semana postop y 1 gota menos por día por cada semana) (grado A, 1++)⁴⁸. La desventaja de esta aplicación es la elevación transitoria de la presión ocular a 25 o más en un 7,1% de los pacientes tratados. Otro grupo recibió bevacizumab intravítreo que no redujo significativamente el espesor macular. En otro estudio de 2020 en pacientes diabéticos sin edema macular previo a la cirugía de catarata, los que recibieron bromfenac al 0,1% redujeron el espesor macular y el volumen macular significativamente en comparación con el no tratado (grado B, 2++)⁷⁷. Un mal control de la glucemia determinado por la hemoglobina glicosilada (HbA1c) y la dependencia a la insulina se asocian al aumento del espesor macular con el riesgo de EMCP⁵². Los pacientes con correcciones rápidas en los meses previos a

la cirugía se correlacionan con mayor progresión de la retinopatía diabética⁵³. Del 86% al 93,8% de los cirujanos considera como amenaza para la cirugía una glucemia de 305 mg/Dl. Un 86% a un 96,8% cancela la cirugía con 410 mg/dL⁵⁴. La opacificación capsular, la inflamación y las complicaciones intraoperatorias son mayores en diabéticos y la retinopatía diabética puede exacerbarse durante el período postoperatorio, peor en aquellos con elevada HbA1c (grado B, 2++)⁴⁵.

Cirugía de catarata en pacientes diabéticos con edema macular (EMD)

El estudio PREMED determinó que 1,25 mg de bevacizumab intravítreo durante la cirugía de cataratas no tiene efecto sobre el espesor macular final en un grupo de pacientes diabéticos⁴⁸. Otros estudios como el de Takamura y colaboradores, han encontrado que una inyección intravítreo de 1,25 mg de bevacizumab no sólo previno un aumento del espesor macular después de la cirugía de cataratas, sino que redujo el espesor macular (grado B, 2++)⁵⁵. En ojos con EMD el bevacizumab sí previno el edema macular en comparación con el grupo placebo⁵⁶. Los corticosteroides intravítreos se consideran más apropiados para los pacientes pseudofáquicos o para aquellos previos a la cirugía de cataratas en un futuro próximo, ya que su aplicación se asocia con el riesgo de progresión de la catarata⁶¹. Lim y colaboradores compararon el resultado visual y el espesor macular central entre el bevacizumab intravítreo 1,25 mg y la triamcinolona intravítreo (IVT) de 4 mg administrada en el momento de la cirugía de cataratas y el EMD⁵⁸. Ambos grupos ganaron visión y tenían una reducción en el espesor retinal; sin embargo, solamente el tratamiento de IVT dio lugar a una reducción continua del espesor macular por seis meses después de la cirugía (grado B, 2++). Se informaron resulta-

dos similares después de la implantación de un implante intravítreo de dexametasona de liberación sostenida de 700 µg (Ozurdex, Allergan Inc, Irvine, CA, Estados Unidos) (grado B, 2++)⁵⁹.

Cirugía de cataratas en la PDR y el papel de los agentes anti-VEGF

Varios estudios informaron la progresión de la RD después de la cirugía de cataratas. Jaffe *et al.* observaron progresión en el 70% de los individuos después de la extracción de catarata extracapsular⁶³. Squirrel *et al.*, una tasa del 20% después de la cirugía de cataratas de facoemulsificación⁶⁴. La progresión está influenciada por la etapa preoperatoria de la RD, la duración de la DM y el control glucémico⁶⁵. Chema *et al.* informaron que una inyección intravítreas de 1,25 mg de bevacizumab al final de la cirugía previno el desarrollo de RD después de la cirugía. La RD se observó en el 11% de los ojos tratados en el postoperatorio en comparación con el 45% en el grupo control (grado B, 2++)⁶⁶.

Opacificación postoperatoria de la cápsula posterior (PCO) y biocompatibilidad de la lente intraocular

Los pacientes diabéticos presentan mayor índice de opacificación de la cápsula posterior después de la cirugía de la catarata (grado B, 2++)⁶⁷. El riesgo de PCO se asoció con la duración de la diabetes (grado B, 2++)⁶⁸. Las LIO hidrofílicas podrían ser más propensas a la calcificación⁶⁹. El nivel de fósforo en el suero y el humor acuoso de los pacientes diabéticos, particularmente con PDR, es más alto que en los individuos normales y puede llevar a la opacificación de lentes intraoculares de acrílico hidrofílico⁷⁴. Las LIO hidrofóbicas se recomiendan en pacientes diabéticos (grado A, 1+)⁷⁰, se asocian a una frecuen-

cia menor de opacidad, tienen una propensión más baja para la adherencia del aceite de silicona y deben ser la opción en pacientes diabéticos.

Resultado visual de la cirugía de cataratas en pacientes diabéticos

En un estudio, Eriksson *et al.* refieren que los pacientes con retinopatía leve a moderada y sin edema macular previo tuvieron el mismo resultado visual de la cirugía de cataratas a los 6 meses que los no diabéticos (grado B, 2++)⁷¹, aunque presentan mayor incidencia de cambios maculares con agudeza visual significativamente peor 6 semanas después de la cirugía. La BCVA aumentó en todos los pacientes diabéticos independiente del grado de retinopatía diabética (grado B, 2++)⁷². Stunf Pukl *et al.* publicaron que diabéticos sin RD como no diabéticos manifestaron una mejoría similar en BCVA⁷³. Liu *et al.* presentaron que los pacientes con retinopatía diabética tienen menos probabilidades de alcanzar una BCVA de 20/20 después de la cirugía de cataratas en comparación con aquellos sin diabetes (grado B, 2++)⁷⁴.

Conclusiones

La cirugía de cataratas en un paciente diabético se asocia con varias dificultades: menor densidad celular endotelial y su endotelio más susceptible al trauma asociado a la cirugía, una pupila pequeña que hace la cirugía más difícil, y finalmente un riesgo mayor de desarrollar el edema macular cistoide postoperatorio, la opacificación de la cápsula posterior o la endoftalmitis. Ante una cirugía de catarata en un paciente diabético se deben tener en cuenta tres situaciones:

- **Ausencia de EMD:** deben recibir AINE (bromfenac) tópico pre y postoperatorio.
- **EMD en el preoperatorio:** que deben tratarse con anti-VEGF o corticoides IV previamente.

- **Antecedentes de haber tenido EMD:** quienes deben recibir anti-VEGF previamente. En pacientes con retinopatía no proliferativa grave, retinopatía diabética proliferativa, edema macular diabético o neovascularización del iris, inyecciones intravítreas previas de anti-VEGF, pueden inhibir la exacerbación relacionada con la cirugía de cataratas.

Referencias

1. International Diabetes Federation.
2. Haddad NMN, Sun JK, Abujaber S *et al.* Cataract surgery and its complications in diabetic patients. *Semin Ophthalmol* 2014; 29: 329-337.
3. Heesterman BL, Hogewind BF. Phacoemulsification and intraoperative complications in 452 patients with diabetic retinopathy. *Semin Ophthalmol* 2017; 32: 395-396.
4. Okamoto F, Sone H, Nonoyama T, Hommura S. Refractive changes in diabetic patients during intensive glycaemic control. *Br J Ophthalmol* 2000, 84: 1097-1102.
5. Larsson LI, Bourne WM, Pach JM, Brubaker RF. Structure and function of the corneal endothelium in diabetes mellitus type I and type II. *Arch Ophthalmol* 1996; 114: 9-14.
6. Sonmez B, Bozkurt B, Atmaca A *et al.* Effect of glycemic control on refractive changes in diabetic patients with hyperglycemia. *Cornea* 2005; 24: 531-537.
7. Adnan X, Suheimat M, Efron N *et al.* Biometry of eyes in type 1 diabetes. *Biomed Opt Express* 2015; 6: 702-715.
8. Attas-Fox L, Zadok D, Gerber Y *et al.* Axial length measurement in eyes with diabetic macular edema: a-scan ultrasound versus IOLMaster. *Ophthalmology* 2007; 114: 1499-1504.
9. Agarwal D, Gelman R, Prospero Ponce C *et al.* The vitreomacular interface in diabetic retinopathy. *J Ophthalmol* 2015; 2015: 392983.
10. De Cillà S, Ranno S, Carini E *et al.* Corneal subbasal nerves changes in patients with diabetic retinopathy: an in vivo confocal study. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2009; 50: 5155-5158.
11. Manaviat MR, Rashidi M, Afkhami-Ardekani M, Shoja MR. Prevalence of dry eye syndrome and diabetic retinopathy in type 2 diabetic patients. *BMC Ophthalmol* 2008; 8: 10.
12. Alves M de C, Carvalheira JB, Módulo CM, Rocha EM. Tear Film and ocular surface changes in diabetes mellitus. *Arq Bras Oftalmol* 2008; 71: 96-103.
13. Saghizadeh M, Kramerov AA, Yu FSX *et al.* Normalization of wound healing and diabetic markers in organ cultured human diabetic corneas by adenoviral delivery of c-Met gene. *Investig Ophthalmol Vis Sci* 2010; 51: 1970-1980.
14. Simpson RG, Moshirfar M, Edmonds JN *et al.* Laser in-situ keratomileusis in patients with diabetes mellitus: a review of the literature. *Clin Ophthalmol* 2012; 6: 1665-1674.
15. Schultz RO, Van Horn DL, Peters MA *et al.* Diabetic keratopathy. *Trans Am Ophthalmol Soc* 1981; 79: 180-199.
16. Cetinkaya S, Mestan E, Acir NO *et al.* The course of dry eye after phacoemulsification surgery. *BMC Ophthalmol* 2015; 15: 68.
17. Ishrat S, Nema N, Chandravanshi SCL. Incidence and pattern of dry eye after cataract surgery. *Saudi J Ophthalmol* 2019; 33: 34-40.
18. Jiang D, Xiao X, Fu T *et al.* Transient tear film dysfunction after cataract surgery in diabetic patients. *PLoS ONE* 2016; 11: e0146752.
19. Sudhir RR, Raman R, Sharma T. Changes in the corneal endothelial cell density and morphology in patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based study, Sankara Nethralaya Diabetic Retinopathy and Molecular Genetics Study (SNDREAMS, report 23). *Cornea* 2012; 31: 1119-1122.
20. Urban B, Raczyńska D, Bakunowicz-Łazarczyk A *et al.* Evaluation of corneal endothelium

- in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Mediat Inflamm* 2013; 2013: 913754.
21. Panos GC, Braga-Mele RM. Intraoperative performance and postoperative outcome comparison of longitudinal, torsional, and transversal phacoemulsification machines. *J Cataract Refract Surg* 2012; 38: 234-241.
 22. Storr-Paulsen A, Singh A, Jeppesen H *et al.* Corneal endothelial morphology and central thickness in patients with type ii diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol* 2014; 92: 158-160.
 23. Schultz RO, Matsuda M, Yee RW *et al.* Corneal endothelial changes in type I and type II diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol* 1984; 98: 401-410.
 24. Morikubo S, Takamura Y, Kubo E *et al.* Corneal changes after small-incision cataract surgery in patients with diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 2004; 122: 966-969.
 25. Hugod M, Storr-Paulsen A, Norregaard JC *et al.* Corneal endothelial cell changes associated with cataract surgery in patients with type 2 diabetes mellitus. *Cornea* 2011; 30: 749-753.
 26. Yang R, Sha X, Zeng M *et al.* The influence of phacoemulsification on corneal endothelial cells at varying blood glucose levels. *Eye Sci* 2011; 26: 91-95.
 27. Lee JS, Lee JE, Choi HY *et al.* Corneal endothelial cell change after phacoemulsification relative to the severity of diabetic retinopathy. *J Cataract Refract Surg* 2005; 31: 742-749.
 28. Tsiaousis KT, Panagiotou DZ, Kostopoulou E *et al.* Corneal oedema after phacoemulsification in the early postoperative period: a qualitative comparative case-control study between diabetics and non-diabetics. *Ann Med Surg (Lond)* 2016; 5: 67-71.
 29. Fernández-Rubio ME, Rebolledo-Lara L, Martínez-García M *et al.* The conjunctival bacterial pattern of diabetics undergoing cataract surgery. *Eye* 2010; 24: 825-834.
 30. Karimsab D, Razak SK. Study of aerobic bacterial conjunctival flora in patients with diabetes mellitus. *Nepal J Ophthalmol* 2013; 5: 28-32.
 31. Kruse A, Thomsen RW, Hundborg HH *et al.* Diabetes and risk of acute infectious conjunctivitis: a population-based case-control study. *Diabet Med* 2006; 23: 393-397.
 32. Ghasemi H, Gharebaghi R, Heidary F. Diabetes as a possible predisposer for blepharitis. *Can J Ophthalmol* 2008; 43: 485.
 33. Jabbarvand M, Hashemian H, Khodaparast M *et al.* Endophthalmitis occurring after cataract surgery: outcomes of more than 480,000 cataract surgeries, epidemiologic features, and risk factors. *Ophthalmology* 2016; 123: 295-301.
 34. Casqueiro J, Casqueiro J, Alves C. Infections in patients with diabetes mellitus: a review of pathogenesis. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16 Supl. 1: S27-S36.
 35. Doft BH, Wisniewski SR, Kelsey SF; Endophthalmitis Vitrectomy Study Group. Diabetes and postcataract extraction endophthalmitis. *Curr Opin Ophthalmol* 2002; 13: 147-151.
 36. Inan UU, Ozturk F, Ermis SS. Pharmacologic pupil dilation in diabetic patients. *Retina* 2003; 23: 254-256.
 37. Hreidarsson AB. Pupil motility in long-term diabetes. *Diabetologia* 1979; 17: 145-150.
 38. Suwan-Apichon O, Ratanapakorn T, Panjaphongse R *et al.* 2.5% and 10% phenylephrine for mydriasis in diabetic patients with darkly pigmented irides. *J Med Assoc Thai* 2010; 93: 467-473.
 39. Maskit S, Belani S. Combined preoperative topical atropine sulfate 1% and intracamerular nonpreserved epinephrine hydrochloride 1:4000 [corrected] for management of intraoperative floppy-iris syndrome. *J Cataract Refract Surg* 2007; 33: 580-582.

40. Huber MJ, Smith SA, Smith SE. Mydriatic drugs for diabetic patients. *Br J Ophthalmol* 1985; 69: 425-427.
41. Joshi RS. Phacoemulsification without preoperative mydriasis in patients with age-related cataract associated with type 2 diabetes. *Clin Ophthalmol* 2016; 10: 2427-2432.
42. Sun Y, Liang Y, Zhou P *et al*. Anti-VEGF treatment is the key strategy for neovascular glaucoma management in the short term. *BMC Ophthalmol* 2016; 16: 150.
43. Tu Y, Fay C, Guo S *et al*. Ranibizumab in patients with dense cataract and proliferative diabetic retinopathy with rubeosis. *Oman J Ophthalmol* 2012; 5: 161-165.
44. Chu CJ, Johnston RL, Buscombe C; United Kingdom Pseudophakic Macular Edema Study Group. Risk factors and incidence of macular edema after cataract surgery: a database study of 81,984 eyes. *Ophthalmology* 2016; 123: 316-323.
45. Modjtahedi BS, Paschal JF, Batech M *et al*. Perioperative topical nonsteroidal anti-inflammatory drugs for macular edema prophylaxis following cataract surgery. *Am J Ophthalmol* 2017; 176: 174-182.
46. Yang J, Cai L, Sun Z *et al*. Risk factors for and diagnosis of pseudophakic cystoid macular edema after cataract surgery in diabetic patients. *J Cataract Refract Surg* 2017; 43: 207-214.
47. Suto C, Hori S, Kato S. Management of type 2 diabetics requiring panretinal photocoagulation and cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34: 1001-1006.
48. Wielders LHP, Schouten JSAG, Winkens B *et al*. Randomized controlled european multi-center trial on the prevention of cystoid macular edema after cataract surgery in diabetics: ESCRIS PREMED study report 2. *J Cataract Refract Surg* 2018; 44: 836-847.
49. Singh R, Alpern L, Jaffe GJ *et al*. Evaluation of nepafenac in prevention of macular edema following cataract surgery in patients with diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol* 2012; 6: 1259-1269.
50. The Royal College of Ophthalmologists. Cataract commissioning guidance. <https://www.rcophth.ac.uk/news-views/cataract-commissioning-guidance-2015/>
51. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group; Aiello LP, Sun W, Das A *et al*. Intensive diabetes therapy and ocular surgery in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2015; 372: 1722-1733.
52. Ylinen P, Laine I, Lindholm JM, Tuominen R. Poor glycemic control as a risk factor for pseudophakic cystoid macular edema in patients with diabetes. *J Cataract Refract Surg* 2017; 43: 1376-1382.
53. Suto C, Hori S, Kato S *et al*. Effect of perioperative glycemic control in progression of diabetic retinopathy and maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2006; 124: 38-45.
54. Woo JH, Ng WD, Salah MM *et al*. Perioperative glycaemic control in diabetic patients undergoing cataract surgery under local anaesthesia: a survey of practices of Singapore ophthalmologists and anaesthesiologists. *Singapore Med J* 2016; 57: 64-68.
55. Takamura Y, Kubo E, Akagi Y. Analysis of the effect of intravitreal bevacizumab injection on diabetic macular edema after cataract surgery. *Ophthalmology* 2009; 116: 1151-1157.
56. Lanzagorta-Aresti A, Palacios-Pozo E, Menezo Rozalen JL, Navea-Tejerina A. Prevention of vision loss after cataract surgery in diabetic macular edema with intravitreal bevacizumab: a pilot study. *Retina* 2009; 29: 530-535.
57. Schwartz SG, Scott IU, Stewart MW, Flynn HW Jr. Update on corticosteroids for diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol* 2016; 10: 1723-1730.

58. Lim LL, Morrison JL, Constantinou M *et al.* Diabetic Macular Edema at the Time of Cataract Surgery trial: a prospective, randomized clinical trial of intravitreous bevacizumab versus triamcinolone in patients with diabetic macular oedema at the time of cataract surgery: preliminary 6 month results. *Clin Exp Ophthalmol* 2016; 44: , 233-242.
59. Calvo P, Ferreras A, Al Adel F *et al.* Effect of an intravitreal dexamethasone implant on diabetic macular edema after cataract surgery. *Retina* 2018; 38: 490-496.
60. Denniston AK, Lee AY, Lee CS *et al.* United Kingdom Diabetic Retinopathy Electronic Medical Record (UK DR EMR) users group: eepoart 4, real-world data on the impact of deprivation on the presentation of diabetic eye disease at hospital services. *Br J Ophthalmol* 2019; 103: 837-843.
61. Schwartz SG, Scott IU, Stewart MW, Flynn HW Jr. Update on corticosteroids for diabetic macular edema. *Clin Ophthalmol* 2016; 10: 1723-1730.
62. Denniston AK, Lee AY, Lee CS *et al.* United Kingdom Diabetic Retinopathy Electronic Medical Record (UK DR EMR) users group: eepoart 4, real-world data on the impact of deprivation on the presentation of diabetic eye disease at hospital services. *Br J Ophthalmol* 2019; 103: 837-843.
63. Jaffe GJ, Burton TC, Kuhn E *et al.* Progression of nonproliferative diabetic retinopathy and visual outcome after extracapsular cataract extraction and intraocular lens implantation. *Am J Ophthalmol* 1992; 114: 448-456.
64. Squirrell D, Bhola R, Bush J *et al.* A prospective, case controlled study of the natural history of diabetic retinopathy and maculopathy after uncomplicated phacoemulsification cataract surgery in patients with type 2 diabetes. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 565-571.
65. Pollack A, Dotan S, Oliver M. Progression of diabetic retinopathy after cataract extraction. *Br J Ophthalmol* 1991; 75: 547-551.
66. Cheema RA, Al-Mubarak MM, Amin YM, Cheema MA. Role of combined cataract surgery and intravitreal bevacizumab injection in preventing progression of diabetic retinopathy: prospective randomized study. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35: 18-25.
67. Hayashi K, Hayashi H, Nakao F, Hayashi F. Posterior capsule opacification after cataract surgery in patients with diabetes mellitus. *Am J Ophthalmol* 2002; 134: 10-16.
68. Praveen MR, Vasavada AR, Shah GD *et al.* A prospective evaluation of posterior capsule opacification in eyes with diabetes mellitus: a case-control study. *Eye (Lond)* 2014; 28: 720-727.
69. Lee DH, Seo Y, Joo CK. Progressive opacification of hydrophilic acrylic intraocular lenses in diabetic patients. *J Cataract Refract Surg* 2002; 28: 1271-1275.
70. Kelkar A, Kelkar J, Mehta H, Amoaku W. Cataract surgery in diabetes mellitus: a systematic review. *Indian J Ophthalmol* 2018; 66: 1401-1410.
71. Eriksson U, Alm A, Bjärnhall G *et al.* Macular edema and visual outcome following cataract surgery in patients with diabetic retinopathy and controls. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011; 249: 349-359.
72. Ostri C, Lund-Andersen H, Sander B, La Cour M. Phacoemulsification cataract surgery in a large cohort of diabetes patients: visual acuity outcomes and prognostic factors. *J Cataract Refract Surg* 2011; 37: 2006-2012.
73. Stunf Pukl S, Vidovic Valentincic N, Urbanovic M *et al.* Visual acuity, retinal sensitivity, and macular thickness changes in diabetic patients without diabetic retinopathy after cataract surgery. *J Diabetes Res* 2017; 2017: 3459156.
74. Liu L, Herrinton LJ, Alexeef S *et al.* Visual outcomes after cataract surgery in patients with type 2 diabetes. *J Cataract Refract Surg* 2019; 45: 404-413.

75. Peterson SR, Silva PA, Murtha TJ, Sun JK. Cataract surgery in patients with diabetes: management strategies. *Sem Ophthalmol* 2018; 33: 75-82.
76. Li L, Wan XH, Zhao G. Meta-analysis of the risk of cataract in type 2 diabetes. *BMC Ophthalmology* 2014; 14: 94.
77. Song SH, Baek SK, Lee MW, Lee YH. Effect of 0.1% bromfenac for preventing macular edema after cataract surgery in patients with diabetes. *Korean J Ophthalmol* 2020; 34: 46-55.
78. Nagar AM, Luis J, Kainth N et al. The risk of posterior capsule rupture during phacoemulsification cataract surgery in eyes with previous intravitreal anti vascular endothelial growth factor injections. *J Cataract Refract Surg* 2020.
79. Grzybowski A, Kanclerz P, Huerva V et al. Diabetes and phacoemulsification cataract surgery: difficulties, risks and potential complications. *J Clin Med* 2019; 8: 716.

Parte III

CONSIDERACIONES MÉDICO LEGALES

Recomendaciones médico legales en la retinopatía diabética y el edema macular diabético

Dr. Ramón Galmarini

La incidencia de reclamos médico legales por patología de retina dentro de la oftalmología es superior al 25%, correspondiendo un 40% a la diabetes. Es decir que ésta es responsable del 10% de los siniestros médico legales en oftalmología.

Las principales causas de demandas legales en pacientes diabéticos son por pérdida de la agudeza visual después de desprendimientos de retina, vitrectomías, panfotocoagulación con láser argón (disminución de campo visual), inyecciones intravítreas (endoftalmitis), complicaciones de la retinofluoresceinografía (muerte o secuelas neurológicas), glaucoma neovascular, entre las más frecuentes.

Las demandas a médicos son hoy una realidad a la que estamos expuestos todos. Son “la peor complicación” que podemos sufrir y la que peor estamos preparados para afrontar.

Como prevención debemos esmerarnos en realizar la mejor medicina que esté a nuestro alcance, manteniendo una buena relación médico paciente, dedicándole el tiempo necesario a cada uno de ellos y siendo tolerantes en caso de que el paciente haya sufrido alguna complicación. Recordemos las características generales de los

pacientes diabéticos y prestemos atención a las propias de cada individuo. Es muy importante brindar la información del estado ocular y de las prácticas que efectuaremos informando que es una enfermedad crónica y como tal es muy importante el cuidado de la enfermedad de base.

Siempre antes de cada práctica quirúrgica o diagnóstica y/o terapéutica con riesgo debe documentarse la agudeza visual sin y con corrección y realizar el respectivo *consentimiento informado*, que debe completarse en todos los espacios para llenar y firmado por el médico responsable y por el propio paciente.

El consentimiento informado es necesario para disminuir el riesgo médico legal, obligatorio por ley y muy útil para mejorar la relación médico paciente. Se debe realizar SIEMPRE, siendo un acto médico que no puede ser efectuado por administrativos o enfermeras o instrumentadoras.

A continuación se transcriben los consentimientos informados para vitrectomía, panfotocoagulación con láser e inyecciones intravítreas que cuentan con el respaldo de la SAO y la SAMOL y que pueden ser descargados de la página de la SAO.



Sociedad Argentina de Médicos Oftalmólogos Legistas

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA VITRECTOMÍA LEY 17132/ LEY 26.529 Y MODIFICATORIA. CÓDIGO DE ÉTICA DE LA AMA.

FECHA:

APELLIDO Y NOMBRE:

DNI:

ESTADO DE SALUD/ DIAGNOSTICO:

OBSERVACIONES/ ANTECEDENTES:

PROCEDIMIENTO

Consiste en una cirugía que extrae el humor vítreo alterado y puede reemplazarse o no, por diferentes compuestos, como gas, suero o aceite de silicona.

El procedimiento se puede realizar bajo anestesia local o general o sedación, siendo ambulatorio en la mayoría de los casos, pudiendo requerir internación o recuperación.

OBJETIVOS/ BENEFICIOS ESPERADOS

El objetivo es extraer o remover y/o reemplazar el vítreo enfermo, con el fin de tratar la patología de base: desprendimiento de retina, desgarro de retina, membrana vítreo retinal, retinopatía proliferativa, hemorragia vítreo, enfermedades vasculares, maculopatías proliferativas, agujero macular, infecciones intraoculares, complicaciones de cirugías del segmento anterior,

El beneficio que se busca es intentar restablecer la funcionalidad de la retina o evitar la progresión de la enfermedad de base, con el fin de conservar o evitar la pérdida de la agudeza visual, pudiendo requerir intervenciones futuras.

RIESGOS/ COMPLICACIONES Y EFECTOS ADVERSOS PREVISIBLES:

Dolor, alteración de la visión, hemorragia, ptosis palpebral, aumento de presión intraocular, infección, catarata, desprendimiento de retina, descompensación corneal, neuropatía, glaucoma maligno, pthesis, ceguera.

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS:

No existen tratamientos alternativos a la cirugía de vitrectomía.

CONSECUENCIAS DE SU NO REALIZACION:

Continuar o empeorar su patología de base.

Autorizo al equipo médico tratante para efectuar cualquier otro procedimiento terapéutico que a juicio de los nombrados, se estime conveniente; habiéndoseme explicado y tomado conocimiento pormenorizado de cada uno de los eventuales riesgos que pudiesen sobrevenir con motivo del tratamiento y/o intervención mencionados y notificándome expresamente de que tal como se me ha informado, no es posible garantizar el resultado o cura derivados del tratamiento o intervención a la que seré sometido, asumiendo para el caso que se produjeran, las consecuencias emergentes de las eventualidades aludidas. Autorizo a los referidos profesionales a disponer y proveer todo servicio adicional que crean necesario, incluyendo la administración de anestesia y la ejecución de otros procedimientos diagnósticos/ terapéuticos. También autorizo a iconografiar y/o filmar el procedimiento para ser presentado con fines académicos con la debida protección de identidad. Finalmente autorizo a realizar las curaciones y controles necesarios en el período postoperatorio. Habiendo podido aclarar las dudas sobre lo informado, certifico haber entendido los riesgos, las posibilidades de fracaso y las alternativas terapéuticas planteadas.

FIRMA DEL PACIENTE o REPRESENTANTE LEGAL

Aclaración

FIRMA DEL MEDICO

Aclaración



Sociedad Argentina de Médicos Oftalmólogos Legistas

CONSENTIMIENTO INFORMADO LASER ARGÓN EN RETINOPATIA DIABETICA LEY 17132/ LEY 26.529 Y MODIFICATORIA. CÓDIGO DE ÉTICA DE LA AMA.

FECHA:.....

APELLIDO Y NOMBRE:

DNI:

ESTADO DE SALUD/ DIAGNOSTICO:

OBSERVACIONES/ ANTECEDENTES:

PROCEDIMIENTO

La Diabetes Mellitus es una enfermedad sistémica que produce en la retina alteraciones de la microvasculatura retinal denominada Retinopatía Diabética, con serias e irreversibles alteraciones orgánicas y visuales.

La Retinopatía Diabética puede ser Proliferativa o No Proliferativa.

La técnica de Fotocoagulación con Láser de Argón se utiliza para intentar frenar la Retinopatía Diabética, a través de disparos de láser que impactan en la retina generando calor local, buscando crear zonas isquémicas en la retina y cerrando la presencia patológica de los neovasos retinianos.

El procedimiento se realiza con anestesia local y es ambulatorio.

Autorizo al Dr..... y/o equipo quirúrgico que él designe, a efectuar los siguientes procedimientos médicos - quirúrgicos en mi persona.....

OBJETIVOS/ BENEFICIOS ESPERADOS

Generar zonas isquémicas de retina para evitar la formación de nuevos neovasos y secar los ya existentes y cerrar los microaneurismas retinales, preservando la zona de retina central conocida como mácula, cuya afección genera una grave disminución de la visión.

RIESGOS/ COMPLICACIONES Y EFECTOS ADVERSOS PREVISIBLES:

Dolor; Irritación; Ojo rojo; Desgarro de retina; Hemorragia; Catarata; Disminución de la visión; Inflamación retinal; Desprendimiento de retina; Pérdida del campo visual; Uveítis; Neovascularización coroidea; Edema macular; Lesiones en la córnea; Aumento de la presión intraocular; Lesiones en el iris; Disminución del campo visual; Ceguera.

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS:

Fotocoagulación con Láser Diodo. Inyecciones intravitreos de Antiangiogénicos. Vitrectomía.

CONSECUENCIAS DE SU NO REALIZACION:

Continuar o empeorar su patología de base.

Autorizo al equipo médico tratante para efectuar cualquier otro procedimiento terapéutico que a juicio de los nombrados, se estime conveniente; habiéndoseme explicado y tomado conocimiento pormenorizado de cada uno de los eventuales riesgos que pudiesen sobrevenir con motivo del tratamiento y/o intervención mencionados y notificándome expresamente de que tal como se me ha informado, no es posible garantizar el resultado o cura derivados del tratamiento o intervención a la que seré sometido, asumiendo para el caso que se produjeran, las consecuencias emergentes de las eventualidades aludidas. Autorizo a los referidos profesionales a disponer y proveer todo servicio adicional que crean necesario, incluyendo la administración de anestesia y la ejecución de otros procedimientos diagnósticos/ terapéuticos. También autorizo a iconografiar y/o filmar el procedimiento para ser presentado con fines académicos con la debida protección de identidad. Finalmente autorizo a realizar las curaciones y controles necesarios en el período postoperatorio. Habiendo podido aclarar las dudas sobre lo informado, certifico haber entendido los riesgos, las posibilidades de fracaso y las alternativas terapéuticas planteadas.

FIRMA DEL PACIENTE o REPRESENTANTE LEGAL

Aclaración

FIRMA DEL MEDICO

Aclaración



Sociedad Argentina de Médicos Oftalmólogos Legistas

CONSENTIMIENTO INFORMADO INYECCIÓN INTRAVITREA ANTIANGIOGENICOS LEY 17132/ LEY 26.529 Y MODIFICATORIA. CÓDIGO DE ÉTICA DE LA AMA.

FECHA:.....

APELLIDO Y NOMBRE:

DNI:

ESTADO DE SALUD/ DIAGNOSTICO:

OBSERVACIONES/ ANTECEDENTES:

PROCEDIMIENTO

La aplicación de una inyección en la cavidad vítreo consiste en introducir en el interior del ojo diferentes drogas con fines terapéuticos, en este caso, la droga a utilizar se denomina antiangiogénico por su mecanismo de acción, entre los cuales podemos mencionar los siguientes: Ranibizumab (Lucentis), Aflibercept (Eylea) y el Bevacizumab (Lumiere) o (Avastin) este último considerado una droga "off label".

La práctica se realiza bajo anestesia tópica previa y luego se procede a colocar la droga antiangiogénica elegida en el interior del globo ocular, pudiendo requerir varias aplicaciones posteriores, acorde a la patología a tratar, la evolución de la enfermedad y el criterio médico.

Autorizo al Dr..... y/o equipo quirúrgico que él designe, a efectuar los siguientes procedimientos médicos - quirúrgicos en mi persona.....

OBJETIVOS/ BENEFICIOS ESPERADOS

Los antiangiogénicos son utilizados para el tratar las siguientes patologías: Membranas Neovasculares Coroideas (MNC) relacionadas con la edad o con miopía elevada, retinopatía diabética proliferativa, retinopatía del prematuro, glaucoma neovascular, pterigion o edema macular crónico, entre otras.

Los beneficios buscados son intentar mejorar la patología de base y/o frenar su progresión, disminuir el edema macular y estabilizar la pérdida de la agudeza visual.

RIESGOS/ COMPLICACIONES Y EFECTOS ADVERSOS PREVISIBLES:

Los riesgos pueden ser: dolor periocular, fluctuación de la visión, edema de partes blandas, hemorragia, visualización de flotantes vítreos, reacciones vasovagales con mareos, hipotensión arterial, taquicardia, alergia a la mediación, desprendimiento de la retina, catarata, presión elevada o reducida del ojo, hemorragia vítreo o retrobulbar, endoftalmitis, pérdida de la visión.

TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS:

Fotoocoagulación con láser (en algunos casos).

CONSECUENCIAS DE SU NO REALIZACION:

Continuar la evolución o incluso empeorar su patología de base.

Autorizo al equipo médico tratante para efectuar cualquier otro procedimiento terapéutico que a juicio de los nombrados, se estime conveniente; habiéndoseme explicado y tomado conocimiento pormenorizado de cada uno de los eventuales riesgos que pudiesen sobrevenir con motivo del tratamiento y/o intervención mencionados y notificándome expresamente de que tal como se me ha informado, no es posible garantizar el resultado o cura derivados del tratamiento o intervención a la que seré sometido, asumiendo para el caso que se produjeran, las consecuencias emergentes de las eventualidades aludidas. Autorizo a los referidos profesionales a disponer y proveer todo servicio adicional que crean necesario, incluyendo la administración de anestesia y la ejecución de otros procedimientos diagnósticos/ terapéuticos. También autorizo a iconografiar y/o filmar el procedimiento para ser presentado con fines académicos con la debida protección de identidad. Finalmente autorizo a realizar las curaciones y controles necesarios en el período postoperatorio. Habiendo podido aclarar las dudas sobre lo informado, certifico haber entendido los riesgos, las posibilidades de fracaso y las alternativas terapéuticas planteadas.

FIRMA DEL PACIENTE o REPRESENTANTE LEGAL

Aclaración

FIRMA DEL MEDICO

Aclaración

La Sociedad Argentina de Oftalmología
agradece el patrocinio que proporcionaron a
esta Guía los siguientes laboratorios:

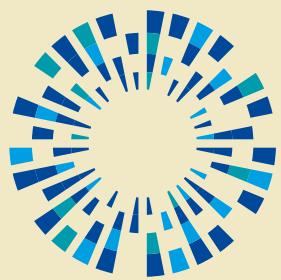
Alcon

Allergan

Bayer

Novartis

Roche



Sociedad
Argentina *de*
Oftalmología

ISBN 978-987-46851-4-8

9 789874 685148

A standard linear barcode is positioned vertically. Above the barcode, the ISBN number is printed in a small, black, sans-serif font. Below the barcode, the same ISBN number is printed again, separated by vertical lines between each digit.