



**Universidad**  
Zaragoza

## Trabajo Fin de Grado

# MODIFICACIONES DEL ESPESOR RETINIANO EN PACIENTES DIABÉTICOS TRATADOS CON CORTICOIDES INTRAVÍTREOS.

Autor/es

María Elena Herrera Aranda

Director/es

Dr. Óscar Ruíz Moreno

Dr. Luis Pablo Júlvez

Facultad de Ciencias- Óptica y Optometría

2017-2018

## ÍNDICE

<b>LISTADO DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>2</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>3</b>
1.1. CONCEPTO .....	3
1.2. EPIDEMIOLOGÍA .....	3
1.3. FISIOPATOLOGÍA .....	4
1.4. CLÍNICA .....	5
1.5. DIAGNÓSTICO Y TÉCNICAS DE IMAGEN.....	7
1.6. FORMAS DE TRATAMIENTO .....	10
<b>2. HIPÓTESIS.....</b>	<b>13</b>
<b>3. OBJETIVOS.....</b>	<b>13</b>
<b>4. MATERIAL Y MÉTODOS.....</b>	<b>14</b>
4.1. DISEÑO DE ESTUDIO: CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN.....	14
4.2. MÉTODOS: PROTOCOLO DE EXPLORACIÓN .....	14
4.3. RECOGIDA Y ANÁLISIS DE DATOS .....	15
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>17</b>
5.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA.....	17
5.2. ESTADÍSTICA ANALÍTICA .....	18
<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>20</b>
<b>7. CONCLUSIÓN .....</b>	<b>22</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>23</b>

## LISTADO DE ABREVIATURAS

**RD:** Retinopatía Diabética

**DM:** Diabetes Mellitus

**HbA1C:** Hemoglobina Glucosilada

**RAS:** Sistema retina-angiotensina-glucosilada

**RDNP:** Retinopatía diabética no proliferativa

**RDP:** Retinopatía diabética proliferativa

**VEGF:** Factor de crecimiento endotelial vascular

**AV:** Agudeza Visual

**EMD:** Edema macular diabético

**EMDCS:** Edema macular diabético clínicamente significativo

**ETDRS:** Estudio de Retinopatía Diabética de Tratamiento Temprano

**AGF:** Angiografía de fluoresceína

**OCT:** Tomografía de Coherencia Óptica

**SD-OCT:** Tomografía de Coherencia Óptica de dominio espectral

**DRIL:** Alteración capas internas de la retina

**EPR:** Epitelio Pigmentario de la Retina

**DNS:** Desprendimiento neurosensorial

**OCTA:** Angiografía OCT

**EMA:** Agencia Europea de Medicamentos

## 1. INTRODUCCIÓN

### 1.1. CONCEPTO

La Retinopatía diabética (RD) se define como una microangiopatía de origen diabético que engloba cambios en los vasos y en la neuroglia (1), mostrando en la retina alteraciones en la microcirculación retiniana causando dos fenómenos fisiopatológicos: cierre capilar, en consecuencia, la aparición de isquemia y derrame del contenido intravascular al estroma provocando edema. Esto conduce a una grave pérdida de visión que puede terminar en ceguera total del paciente (2).

Eduard Jaeger fue quien describió por primera vez los cambios retinianos producidos por la RD en 1856, pero la relación existente entre los hallazgos del examen retiniano y la Diabetes Mellitus (DM) fue controvertida hasta 1875, cuando Leber confirmó dichos hallazgos (3). La RD es la complicación microvascular más común de la DM y se considera que afecta al 3% y 4% de la población europea (4).

### 1.2. EPIDEMIOLOGÍA

La RD es una de las principales causas de pérdida de visión en todo el mundo. De una estimación de 285 millones de personas con DM de todo el planeta en 2010, aproximadamente un tercio tenía signos de RD (5). En los próximos 15 años, se espera que aumente significativamente la cantidad de pacientes con DM y se estima que para el año 2030, alrededor de 440 millones de personas entre los 20 y 79 años padezcan DM a nivel mundial (4).

La mayoría de estudios contemplan que los principales factores de riesgo de la RD son:

- **Etnia:** La prevalencia es mayor en personas de origen africano e hispano en las cuales hay una mayor incidencia de RD (6).
- **Edad y sexo:** La prevalencia de DM en ambos sexos es muy similar (6). Respecto a la edad, la presencia y gravedad de la RD aumentan con la edad, en la DM tipo 1 pero no en la DM tipo 2 (7).
- **Tiempo de evolución:** Se considera el factor más importante, ya que la probabilidad de complicaciones retinianas crece con el aumento de la duración de la DM. La RD se presenta en el 98% de los diabéticos de tipo 1 con 15 o más años de evolución y en el 2% de los que presentan la enfermedad desde hace menos de dos años. Mientras que el 60% de los que presentan DM tipo 2 puede sufrir RD después de 20 años de evolución de su enfermedad. A los 15 años o más de evolución de la enfermedad, se ha confirmado que es mayor el riesgo en adultos insulino dependientes que en no insulino dependientes (2, 4, 8).
- **El control de déficit glucémico (Hiperglucemia):** Otro de los factores clínicamente importantes para la progresión de pérdida de visión, ya que en varios estudios se demostró la gran relación entre el control de la glucemia con la evolución de la RD, como es el caso del estudio de “Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)” el cual mostró pruebas evidentes de que el control glucémico es mucho más efectivo para prevenir y retrasar la aparición de RD en pacientes con DM sin RD (5). Este estudio se realizó en base a la hemoglobina glucosilada (HbA1c), que representa la concentración promedio de glucosa en sangre durante una media de 120 días. Los niveles de HbA1c en personas no diabéticas varían entre el 4% y 6%, y gracias

a ensayos clínicos se ha demostrado que el riesgo de desarrollar complicaciones microvasculares relacionadas con la DM disminuye de una manera constante con la disminución de los niveles de HbA1c (5, 9).

- **Hipertensión arterial:** Se considera otro de los factores de riesgo más común en la aparición de RD. Las personas diabéticas son susceptibles a los efectos de la hipertensión debido al riesgo de desarrollar enfermedades cardiovasculares, pero existen múltiples hipótesis del por qué. Una de las posibles causas es la interacción entre el control hormonal de los niveles de azúcar en sangre y el sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAS) en múltiples niveles ya que las personas con diabetes tienen elevado RAS que conduce a la hipertensión y las personas con hipertensión tienen mayor riesgo de desarrollar diabetes. Por ello el empleo de fármacos bloqueadores de RAS reduce tanto el riesgo de desarrollar diabetes en pacientes hipertensos como el riesgo de hipertensión en diabéticos previamente normotensos (10).
- **Cambios hormonales:** Asociados a la pubertad y al embarazo que pueden acelerar la aparición de la RD (2). Durante los años de la pubertad, cuando el cuerpo está experimentando un rápido desarrollo y maduración provoca un mayor impacto en el riesgo de la RD. Ciertos estudios, confirman que su inicio durante la pubertad aumenta el riesgo de desarrollar RD en comparación con los pacientes pre-puberales con DM, entre todos los participantes masculinos. Una de las vías biológicas que puede originarlo es la vía de señalización del factor de crecimiento transformante beta (TGF- $\beta$ ), que es un mediador importante del daño microvascular renal.

En cuanto al embarazo, la RD y el EMD pueden progresar rápidamente, especialmente aquellas mujeres con DM tipo 1, aunque suele ser transitoria y se acompaña de un rápido retroceso de la RD en el período postparto. Siendo los cambios hormonales e inmunitarios los posibles mecanismos responsables de su progresión en el período del embarazo (5).

- **Factores oculares:** La hipertensión ocular, antecedentes como la oclusión venosa de la rama retiniana, la presencia de inflamación ocular y traumatismos oculares (2).

---

### 1.3. FISIOPATOLOGÍA

La vía metabólica final que causa RD es desconocida, por lo que hay varias teorías (7). Pero debido a que ha sido reconocida como una enfermedad microvascular, se considera que la hiperglucemia tiene un papel fundamental en la patogénesis del daño microvascular retiniano en pacientes con DM (11).

La hiperglucemia produce un engrosamiento de la membrana basal capilar. La alteración de los componentes que forman la membrana basal y otros factores son vías de desarrollo de lesiones vasculares. El engrosamiento de la membrana basal producido por la hiperglucemia está relacionado con el exceso de permeabilidad vascular que da lugar a vasos con fugas, difíciles uniones estrechas y un aumento del transporte vesicular (12).

Los ensayos clínicos del Estudio de Control y Complicaciones de la Diabetes (DCCT) y del Estudio prospectivo de la diabetes en el Reino Unido (UKPDS, por sus siglas en inglés) confirmaron la relación existente entre la hiperglucemia crónica con el desarrollo y la progresión de la RD, aunque la vía de desarrollo del daño microvascular como resultado de la hiperglucemia no está aún demasiado claro (13).

Aparte de la hiperglucemia, se encuentran diferentes vías que están involucradas en la patogénesis de la RD, como son el desequilibrio electrolítico causado por los altos niveles de Aldosa Reductasa que conduce a la muerte celular, especialmente de los pericitos retinianos, que causan la formación de microaneurismas (7). Además de estas vías de desarrollo, también se han identificado nuevas vías, como la inflamación, la autofagia del factor de crecimiento nervioso y la epigenética (4).

#### 1.4. CLÍNICA

La RD se puede encontrar manifestada de diversas formas según su evolución. Debido a ello, podemos clasificar la RD de dos formas, Retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) siendo la etapa más temprana y la retinopatía diabética proliferativa (RDP) la etapa más tardía.

Dentro de la distinción de la RD como **RDNP** se podrá realizar otra clasificación de esta, pudiéndola dividir en cuatro niveles (14, 15) (Tabla 1).

Nivel de RDNP	Hallazgos en fondo de ojo
<b>No retinopatía aparente</b>	No hay cambios en el fondo de ojo.
<b>RDNP leve</b>	Presencia de microaneurismas.
<b>RDNP moderada</b>	Presencia de microaneurismas, hemorragias intrarretiniales o exudados blandos.
<b>RDNP severa</b>	Más de 20 hemorragias en cada cuadrante. Irregularidades venosas en dos cuadrantes o anomalías vasculares en uno. Neovasos o hemorragia vítrea o prerretiniana.

Tabla 1. Clasificación de las etapas de RDNP.<sup>14, 15</sup>

En el comienzo del desarrollo de la enfermedad, estas alteraciones se encuentran ligeramente desde la zona temporal a la zona central y son causadas por la alteración de la integridad vascular y la pérdida de pericitos. Conforme avanza la RDNP, se desarrollan anomalías microvasculares intra-retinianas, es decir, capilares dilatados que indican un posible riesgo de neovascularización y RDP (4) (Imagen 1).

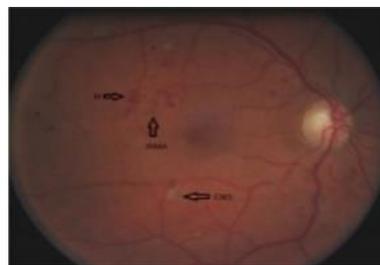


Imagen 1. RDNP. Fotografía de fondo de color que muestra hemorragias (H), manchas de algodón (CWS) y anomalías microvasculares intrarretinianas (IRMA).<sup>16</sup>

Clínicamente, la RDNP suele tratarse de una fase de la RD sintomatológicamente nula, es decir, no presenta síntomas aparentes pero que conforme progresa la enfermedad, da lugar a la etapa más avanzada, la RDP (16).

La **RDP** es causada por el aumento de los niveles del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) debido a la isquemia retiniana producida por la oclusión capilar de los vasos retinianos. La proliferación de nuevos vasos anómalos puede producirse en el disco óptico o en otras partes de la retina. Estos nuevos vasos son propensos a causar hemorragias vítreas y la fibrosis que la acompaña conduce a un desprendimiento de la retina por vía traccional debido a la tracción de los nuevos vasos hacia delante junto con la retina subyacente, dando lugar a dicho desprendimiento retiniano, produciendo así la separación de la retina neurosensitiva del epitelio pigmentario de la retina (2, 4, 16) (Imagen 2).

Debido a las zonas desprendidas de la retina, se produce una afectación importante de la visión causando defectos relativos del campo visual (escotoma) y pérdida de agudeza visual (AV) en casos donde se encuentra afectada el área macular (4).

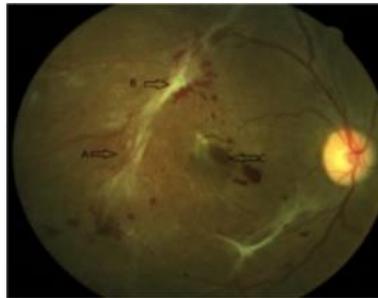


Imagen 2.RDP. Fotografía de fondo de color que muestra nuevos vasos (A), tejido fibrovascular (B) y un orificio central de la retina secundario a la tracción del tejido fibrovascular (C).<sup>16</sup>

Un nivel adicional importante en la RD es el **edema macular diabético (EMD)**. El EMD se define como un engrosamiento de la retina debido a la acumulación anormal de líquido intrarretiniano, principalmente en las capas plexiformes internas y externas. Esto es debido a la ruptura de la barrera hemato-retiniana causada por el aumento de la producción de mediadores inflamatorios y el aumento de los factores de permeabilidad vascular llevando a la pérdida de uniones endoteliales estrechas. EMD puede estar presente con cualquier nivel de retinopatía diabética (17, 18).

El EMD se puede clasificar como clínicamente significativo (EMDCS) (Imagen 3) o no EMDCS, sin engrosamiento retiniano ni exudados duros en el área macular. Según el protocolo del Estudio de Retinopatía Diabética de Tratamiento Temprano (ETDRS), el EMDCS incluye cualquiera de las siguientes lesiones:

- Engrosamiento retiniano en el centro macular.
- Engrosamiento retiniano y/o exudados duros próximos al centro de la mácula.
- Superficie de engrosamiento de la retina de al menos un área del tamaño del disco (7, 17).

El EMD se puede clasificar, según la escala de gravedad y en función de la localización del engrosamiento y los exudados como, leve, moderada o grave (7).

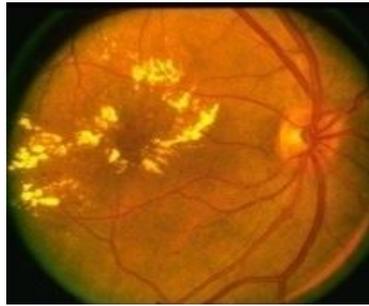


Imagen 3. EMD clínicamente significativo.<sup>17</sup>

En los pacientes que presentan EMD se observan diferentes síntomas visuales según el grado de afectación de la fóvea y la cronicidad del edema. Si no se encuentra el centro macular dañado, los pacientes suelen ser asintomáticos e incluso algunos pacientes que presentan la zona central de la macula afectada tienen una AV buena y sin quejas visuales. Pero con el tiempo, los pacientes experimentan una pérdida progresiva de la función visual, llevando a que el paciente también pueda quejarse de la pérdida de visión de color o mala visión nocturna. También se puede añadir la presencia de metamorfopsia, sobre todo en aquellos pacientes con afectación en el área macular (17).

---

#### 1.5. DIAGNÓSTICO Y TÉCNICAS DE IMAGEN

Debido al alto crecimiento de la aparición de la RD, cada vez hay una mayor demanda de plataformas de diagnóstico de la enfermedad ya que son intervenciones clave para la salud mundial mediante las cuales se pueden reducir en gran medida la probabilidad de pérdida de visión (19). Y las diversas formas de diagnóstico se pueden realizar gracias a las siguientes técnicas de imagen:

- **Oftalmoscopia directa o indirecta:** Se considera un procedimiento principal en la detección de la presencia y del grado de RD, en la que se permite la detección de anomalías microvasculares intra-retinianas y de microaneurismas en el polo posterior, puesto que son los signos clínicos más tempranos (4, 20).
- **Fotografía de fondo de ojo:** Existen diversos tipos de fotografía de fondo como son: estándar, de campo amplio y estereoscopia.
  - **Fotografía de fondo estándar:** Captura 30º del polo posterior del ojo, que incluye la mácula y el nervio óptico. Varias características morfológicas son fáciles de encontrar, como son los exudados duros. Pero presenta varias desventajas, como el no poder confirmar un EMDCS, ya que es difícil observar detalles finos. Además si existe la presencia de opacidades presenta complicaciones para obtener una buena imagen (Imagen 4).



Imagen 4. Fotografía de fondo estándar de Ojo Izquierdo de un paciente con RDP.<sup>21</sup>

- **Fotografía de fondo de campo amplio:** Se considera de las técnicas más recientes dentro de la fotografía de fondo, en la cual que se puede capturar hasta un campo de 200°. La ventaja que presenta es que permite una detección más exacta de las patologías retinianas periféricas, aunque sea mínimamente invasiva. Pero presenta ciertas limitaciones, como son la distorsión de las imágenes debido a la naturaleza esférica del globo y la presencia de artefactos.
- **Fotografía de fondo estereoscópico:** Consiste en la creación de dos imágenes, una para cada ojo, fusionándose en el cerebro para formar una imagen estereoscópica. Permite el examen de la patología en tres dimensiones, aunque en la práctica clínica, sin embargo, la utilidad es discutible (21).
- **Angiografía de fluoresceína (AGF):** Para su realización, se inyecta por vía intravenosa fluoresceína sódica en una solución acuosa estéril. El 80% de la fluoresceína se encuentra unida a proteínas, mientras que el otro 20% no. Esta fluoresceína sódica tiene una base de minerales fluorescentes, de manera que cuando se excita con luz azul (480 nm) emite fluorescencia. La AGF emplea una cámara de fondo que tiene un filtro de excitación y otro de barrera. La luz del flash de la cámara pasa a través del filtro de excitación azul y es absorbida por moléculas de fluoresceína que no están unidas y que viajan a través de las arterias y venas del ojo. Esto da lugar a que las moléculas emitan luz con una longitud de onda más larga. Y el filtro de barrera que se encuentra en la cámara empleada bloquea las otras longitudes de onda, con la finalidad de que la imagen solo presenta la luz emitida por las moléculas con fluoresceína (Imagen 5).

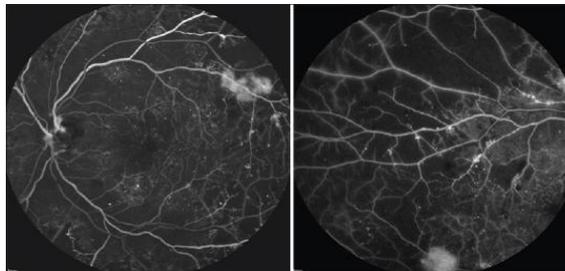


Imagen 5. AGF del mismo ojo presentando microaneurismas dispersos en toda la mácula así como también fugas de un área de neovascularización.<sup>21</sup>

La AGF puede mostrar microaneurismas, que se manifiestan como áreas puntiformes de hiperfluorescencia. Así como áreas irregulares de hipofluorescencia, tales como anomalías microvasculares intrarretinianas y neovascularización retiniana (14, 21).

- **Tomografía de Coherencia Óptica (OCT):** Es una de las herramientas principales para la medición y cuantificación de RD. Consiste en una técnica de no contacto y no invasiva que utiliza interferometría de luz para proporcionar una imagen transversal detallada en 2 y 3 dimensiones de los cambios en las estructuras retinianas (19).

La OCT permite mediciones cuantitativas del grosor de la retina, así como la evaluación de las anomalías en los ojos con RD y EMD. Estas anomalías asociadas con EMD incluyen los exudados duros, que se pueden observar como pequeñas lesiones hiperreflectantes localizadas en la capa plexiforme externa. También puede mostrar líquido intra y subretiniano, visto como “espacios” en o debajo de la retina, respectivamente. La OCT también puede demostrar áreas de edema y además se puede observar la pérdida o desorganización de

diferentes capas tanto de la parte externa como interna de la retina y es útil para demostrar anomalías de la interfaz vitreoretiniana.

Debido a ello se ha convertido en el estándar de referencia para el diagnóstico, el pronóstico y la evaluación de la respuesta al tratamiento así como el control de pacientes con EMD (7, 14, 19, 21, 22) (Imagen 6).

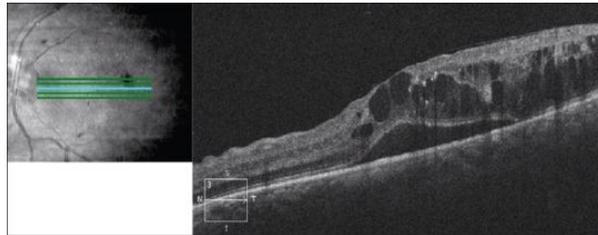


Imagen 6. OCT de mácula del Ojo izquierdo de un paciente con EMD. <sup>21</sup>

- **OCT de dominio espectral (SD-OCT):** Consiste en una técnica de examen no invasiva de nueva generación que se considera de dominio espectral o de “dominio de detección de Fourier”, empleando la detección de los ecos de luz simultáneamente al medir el espectro de interferencia, utilizando un interferómetro con un espectrómetro de alta velocidad (19). Proporciona una imagen anatómica de la retina en función de las propiedades reflectantes de las distintas capas celulares (23). SD-OCT permite realizar una evaluación cuantitativa del espesor macular y también nos permite evaluar parámetros asociados a la estructura retiniana como son la integridad de las capas retinianas y la unión de los fotorreceptores del segmento interno con segmento externo.

Se considera el “Gold estándar” para el diagnóstico de EMD por la capacidad de detectar cambios anómalos en la morfología de la retina que ocurren en presencia del EMD, incluidos la presencia de puntos hiperreflectivos (HRS), desprendimiento del neuroepitelio (DNS), la tracción vítreo-retiniana, quistes intrarretinianos, alteración de las capas internas de la retina (DRIL) y de las capas externas (24, 25, 26).

- Varios autores han dado diferentes definiciones sobre los **puntos hiperreflectivos**, pero todos tienen en común que se trata de pequeños elementos hiperreflectivos puntiformes, dispersos en todas las capas de la retina en ojos con diferentes tipos de EMD. Varios estudios, proponían la hipótesis de que representaban exudados duros o representaban signos clínicos de EMD, pero también se ha demostrado en un estudio que también se encuentran presentes en pacientes con RD en una etapa temprana sin presencia de EMD (27).
- La **alteración de las capas internas de la retina** o **DRIL**, que afecta a la zona foveal de la retina. La exploración con SD-OCT permite definir al DRIL como la extensión horizontal en la cual no se puede identificar los límites entre las células ganglionares y el conjunto de la capa plexiforme interna, la capa nuclear interna y la capa plexiforme externa (28).
- Al analizar con SD-OCT también se puede apreciar **la alteración de las capas externas de la retina**, así como del epitelio pigmentario de la retina (EPR) y la capa de fotorreceptores. Esta alteración se presenta como material hiperreflectivo que se emplea como predictor de las anomalías de los fotorreceptores en la fóvea, derivada

de una separación de la membrana limitante externa y se relaciona con un empeoramiento de la AV y de la sensibilidad de la retina (29).

- El **DNS**, se define como espacio no reflectivo que se encuentra situado entre la retina neurosensorial y el EPR. Gracias al SD-OCT se puede diferenciar el grosor macular en ojos con y sin DNS, permitiendo observar que el grosor macular central es menor en aquellos sin DNS. Su origen es del todo incierto, puesto que se han desarrollado ciertas hipótesis, pero la mayoría ponen en común que existe una relación entre el tamaño de los DNS y el tamaño entre el espacio intra y subretiniano. También se ha observado que la presencia de DNS está asociada a la presencia de los puntos hiperreflectivos en el espacio subretiniano (26, 29).
- Otra anomalía característica del EMD que permite evaluar el SD-OCT son los **quistes intrarretinianos**, los cuales se definen como espacios ovalados mínimamente reflectantes que representan el fluido seroso, hiporreflectivo dentro de la retina en la imagen obtenida a partir de SD-OCT (26,29).
- **Angiografía OCT (OCTA):** Consiste en una nueva técnica de imagen no invasiva que emplea imágenes de contraste para analizar el flujo sanguíneo cuantitativamente de alta resolución que genera imágenes similares a las de AGF sin la necesidad de inyección de tinte. Permitiendo así la detección de anomalías microvasculares sutiles. De manera, que puede considerarse un método muy útil para detectar cambios tempranos en la RD (19, 20).

---

#### 1.6. FORMAS DE TRATAMIENTO

Los objetivos de tratamiento para la prevención o detención de la progresión de la enfermedad son difíciles de alcanzar en muchos pacientes, por ello, como consecuencia la RD se desarrolla de diferente forma durante la evolución de la enfermedad (30).

Debido a ello, en función del periodo de evolución de la RD que nos encontramos, tendremos diferentes opciones de tratamiento. Siendo cada una de estas opciones, adecuada para cada determinada situación en ese momento en el que se encuentra presente la enfermedad. En cuanto a las opciones de tratamiento de la RD se encuentran:

- **Control glucémico y de la hipertensión:** Se considera que un buen control glucémico y de la presión arterial reduce significativamente el riesgo de que la RD se desarrolle y posteriormente progrese teniendo un papel fundamental en la prevención y tratamiento de la RD (16, 31).
- **Fotocoagulación láser:** Anteriormente fue considerado como el estándar de oro para el tratamiento de EMD y RDP antes de la llegada de las terapias anti-VEGF. Se puede subdividir en dos tipos de fotocoagulación (11).
  - **Fotocoagulación macular:** Se emplea en cualquier etapa de EMD. Existen dos técnicas de fotocoagulación macular: Focal y otra de “rejilla”. En pacientes que presentan EMDCS focal sin afectación de la fovea, se emplea la fotocoagulación focal con láser para microaneurismas individuales. Mientras que la fotocoagulación con láser en forma de rejilla se emplea para EMD difuso con afectación de la fovea en áreas de fuga difusa. Este tipo de fotocoagulación tiene un pronóstico funcional limitado y

actualmente en desuso, por ello ha sido reemplazada por la terapia intravítrea anti-VEGF (4, 7).

- **Fotocoagulación panretinal (PRP):** Se considera la fotocoagulación generalizada para la RDP. Consiste en la ablación de la retina periférica con 1 a 5 mil quemaduras para reducir la cantidad de retina isquémica y el VEGF que se genera. El estudio de RD (DRS) demostró que el PRP previno la pérdida visual severa en más del 50% a los 2 y 4 años de seguimiento (7, 16).
- **Cirugía Vitreoretiniana:** Este procedimiento quirúrgico se realiza en casos de RDP moderada, con signos como membranas traccionales, hemorragia vítrea y desprendimiento de retina traccional (4). También se puede realizar para tratar EMD, especialmente cuando hay una membrana epirretinal o una tracción vitreoretiniana que conduce al engrosamiento de la retina. Aunque este engrosamiento mejora después de la vitrectomía, los resultados visuales no son tan fiables (22).
- **Inyecciones intravítreas Anti-VEGF:** Este tipo de tratamiento se encuentra como el tratamiento de **primera línea** para EMD que involucra a la mácula central (20). El VEGF se asocia con una ruptura de la barrera hemato-retiniana que causa fugas y EMD (4). Por ello, este tipo de terapia es altamente efectiva en la reducción de la neovascularización retiniana en ojos con RDP y EMD disminuyendo significativamente el área de fuga y mejorando la AV (32). Pero este tipo de terapia presenta una serie de limitaciones y efectos adversos ya que el corto tiempo de vida media que presentan estos agentes (los principales actualmente son Aflibercept, Ranibizumab y Bevacizumab) es necesario inyecciones mensuales para garantizar la eficacia y además de un efecto adverso de las inyecciones intravítreas, la endoftalmitis, la cual su incidencia puede aumentar con la frecuencia de las inyecciones (11).
- **Corticoesteroides intravítreos:** Las inyecciones intravítreas de esteroides se encargan de reducir el EMD y la estabilización de la visión. Los esteroides tienen efectos antiinflamatorios y los dispositivos de liberación sostenida presentan una mayor duración (4). Pero este tipo de inyección presenta ciertos efectos secundarios como son la elevación de la presión intraocular y la formación de cataratas.

Actualmente, la aplicación de estos esteroides para tratar EMD se recomienda para aquellos pacientes que no responden o que tienen afecciones contraindicadas para la terapia con anti-VEGF. Estos implantes pueden ser apropiados como tratamiento inicial en pacientes vitrectomizados con EMD central o como alternativas de tratamiento para pacientes pseudofáquicos con EMDCS.

La terapia con esteroides se administra como inyección peribulbar, intravítrea o implante intravítreo. Actualmente se puede encontrar tres esteroides intravítreos diferentes (33):

- **Acetonido de triamcinolona:** Se trata de un esteroide sintético con un perfil de acción prolongado. El efecto terapéutico de la administración intravítrea persiste hasta 3 meses empleando 4 mg de dicho esteroide. Su aplicación para tratar EMD se recomendó sola o en combinación con la terapia de fotocoagulación con láser en pacientes con EMD persistente (32). Pero actualmente no es adecuada para uso intraocular en el trato de EMD ya que no está aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA).

- **Dexametasona:** (Ozurdex) contiene 0,7 mg de Dexametasona sin conservantes, que se puede almacenar a temperatura ambiente y es un implante con una matriz de polímero biodegradable de liberación controlada que permanece efectivo hasta 6 meses en el vítreo, aunque se ha comprobado que su máxima eficacia clínica está activa hasta los 4 meses en la mayoría de los casos (32, 33).

En junio de 2014 fue aprobado para el tratamiento de EMD por la EMA y la Administración Americana de Alimentos y Medicamentos (FDA) (34).

Diversos estudios confirmaron la mejoría de la AV, así como la mejoría anatómica y funcional de los pacientes con EMD, pero aun así hay pequeñas controversias entre los estudios puesto que algunos aseguran la presencia ciertos efectos secundarios como la formación de cataratas e hipertensión ocular, mientras que otros estudios, aseguran no presenciar efectos secundarios significativos tanto en pacientes fágquicos, como pseudofágquicos (33, 34).

Aun así, la relación riesgo y beneficio del corticoesteroide Dexametasona es favorable en pacientes pseudofágquicos o para aquellos pacientes que no responden a terapias sin esteroides o estas terapias no son adecuadas para ese tipo de pacientes (33) (Imagen 8).

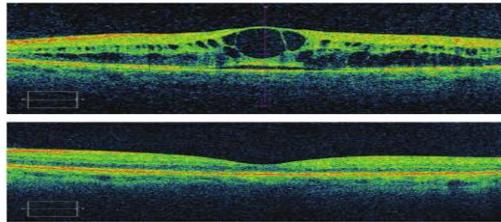


Imagen 8. Imágenes de OCT, antes y después de un mes de inyección intravítrea de Ozurdex de 0,7 mg, respectivamente.<sup>35</sup>

- **Acetonido de fluocinolona:** Esta disponible comercialmente en dos formas de administración, Retisert e Iluvien. *Retisert* es un implante no biodegradable que contiene 0.59 mg de Acetonido de fluocinolona que una vez implantado libera medicamento hasta por 30 meses. Las importantes desventajas de este esteroide es la alta probabilidad de la aparición de los efectos secundarios nombrados anteriormente como muestran varios estudios.

*Iluvien* es un implante no biodegradable que contiene 250 mg de Acetonido de fluocinolona y una vez inyectado libera 0.50 o 0.20  $\mu$ g al día de agente activo. Pero con este tipo de corticoide, la mejoría de visión no ha sido tan favorable como con otros corticoesteroides además de la aparición con el paso del tiempo de cataratas (33).

## 2. HIPÓTESIS

Los pacientes con edema macular diabético tratados con implantes intravítreos de Dexametasona muestran una reducción de los marcadores de inflamación en la mácula detectables mediante tomografía de coherencia óptica.

## 3. OBJETIVOS

- Determinar cuantitativamente la modificación del espesor central y volumen macular de la retina en pacientes con edema macular diabético tras tratamiento con Ozurdex, mediante tomografía de coherencia óptica.
- Realizar una evaluación del cambio de la calidad de la visión en los pacientes con edema macular diabético tras el tratamiento con Ozurdex mediante la medición de la agudeza visual.
- Evaluar la reducción de los puntos hiperreflectivos presentes en retina característicos en pacientes con edema macular diabético tras el tratamiento con Ozurdex mediante tomografía de coherencia óptica.
- Evaluar la reducción de quistes intrarretinianos presentes en pacientes con edema macular diabético tras el tratamiento con Ozurdex mediante tomografía de coherencia óptica.
- Evaluar el cambio en la alteración de las capas externas de la retina en pacientes con edema macular diabético tras tratamiento con Ozurdex mediante tomografía de coherencia óptica.
- Evaluar la reducción de la presencia de desprendimiento neurosensorial en pacientes con edema macular diabético tras tratamiento con Ozurdex mediante tomografía de coherencia óptica.

## 4. MATERIAL Y MÉTODOS

### 4.1. DISEÑO DE ESTUDIO: CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Se realizó una revisión retrospectiva de los resultados de inyecciones de Ozurdex, realizadas en una sala blanca y bajo condiciones de anestesia local, a pacientes diagnosticados de EMD por RD que cumplieran los criterios de inclusión.

- Criterios de inclusión:
  - Inyecciones intravítreas de Ozurdex en pacientes diagnosticados de EMD por RD.
  - Inyecciones de Ozurdex realizadas en pacientes de EMD con periodo de seguimiento mínimo de seis meses.
- Criterios de exclusión:
  - Presencia de opacidades en medios oculares que imposibiliten la evaluación.
  - Pacientes tratados con inyecciones intravítreas de Ozurdex por otros motivos.
  - Pacientes que no han tenido un seguimiento del tratamiento superior a seis meses.

### 4.2. MÉTODOS: PROTOCOLO DE EXPLORACIÓN

Se trata de un estudio que se realizó en la Unidad de Función Visual del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza en el cual se realizaron un total de 66 implantes intravítreos del corticoide Dexametasona (Ozurdex) en 50 ojos de 39 pacientes que presentaban EMD por RD. A todos los pacientes se realizó una medida de la AV y la exploración mediante OCT antes de las inyecciones de Ozurdex y después de finalizar el tratamiento.

La **AV** se considera la medida más común de la función visual, puesto que se define como la capacidad de resolución espacial del sistema visual (36). La medida de la AV en este estudio se realizó mediante la proyección sobre una pantalla del optotipo de Snellen a 6 metros del paciente, de forma monocular y en condiciones fotópicas. A la hora de la obtención de datos, estos valores se registraron con la mejor corrección óptica del paciente y se expresaron en notación decimal considerándose el valor de 1.00 la mejor AV.

En cuanto a las medidas del espesor retiniano, se empleó el **Spectralis OCT** (Heidelberg Engineering). Se trata de un tomógrafo que se considera de dominio espectral o “dominio de detección de Fourier”. Es un instrumento que se encuentra formado por el conjunto de un oftalmoscopio laser confocal y un SD-OCT que presenta un sistema de fijación ocular láser. Tiene como características la alta repetitividad y reproducibilidad en las mediciones, puesto que la velocidad de escaneo es de 40000 A-scan por segundo con una resolución axial de 7  $\mu\text{m}$  y 4  $\mu\text{m}$  tras el tratamiento digital de las imágenes permitiendo escaneos más precisos (25, 27).

También presenta un sistema activo llamado “*eye tracking*” y AutoRescan empleado para el escaneo de forma precisa de las mismas áreas para el seguimiento de las patologías en dichas áreas (25) (Imagen 10).



Imagen 9. OCT Heidelberg Engineering<sup>37</sup>

Para el estudio se empleó el protocolo de *Fast Macula Thickness map*. Este protocolo se basa en el análisis del grosor de la retina en el área macular y consiste en un escaneo de 25 cortes horizontales que cubre  $20^{\circ} \times 20^{\circ}$  de la zona macular, centrados en la fóvea, siendo imprescindible para la aportación de información de espesor retiniano y se representa como un mapa de colores dividido en nueve secciones dado por el ETDRS. Dentro de estos sectores, puesto que se encuentra centrado en fóvea, el área central (C1 en la imagen 10) representa el corte medio del espesor foveal (25, 38) (Imagen 10).

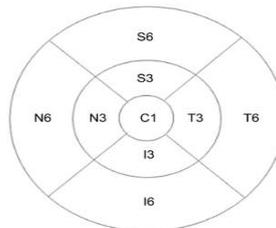


Imagen 10. Los diferentes sectores del mapa macular del ETDRS.<sup>39</sup>

Se tomó como valores de interés en este estudio los del espesor central y volumen macular obtenidos a través de SD-OCT.

También se evaluó a través del corte central que incluía el punto central de la fóvea la presencia de marcadores anatómicos en pacientes con EMD por RD como: puntos hiperreflectivos; alteración de capas externas de la retina; quistes intrarretinianos y DNS antes de iniciar el tratamiento y posteriormente al finalizar el tratamiento.

---

#### 4.3. RECOGIDA Y ANÁLISIS DE DATOS

Se recogieron en una base de datos las variables del ojo afectado, es decir, ojo al que se ha realizado el tratamiento; la AV antes de las inyecciones intravítreas; valor obtenido en OCT de espesor central y volumen macular antes de comenzar el tratamiento y la presencia obtenida también mediante OCT de puntos hiperreflectivos, DNS, alteración de las capas externas de la retina y quistes intrarretinianos antes de comenzar el tratamiento. Y por consiguiente, se tomaron también como variables la AV posterior a las inyecciones; valor obtenido en OCT de espesor central y volumen macular después del tratamiento y la presencia obtenida mediante OCT de puntos hiperreflectivos, DNS, alteración de las capas externas de la retina y quistes intrarretinianos después del tratamiento.

Las variables empleadas para el estudio fueron recogidas en una tabla de Microsoft Excel (Microsoft Office 2016, Microsoft Corporation, Seattle, EEUU).

Se trata de un estudio retrospectivo y longitudinal, puesto que se realiza una toma de medidas y valores determinados al comienzo del tratamiento y una posterior evaluación de estos valores al final del tratamiento. También se considera un estudio intervencionista ya que se realizó en función de las necesidades de cada paciente una intervención (aplicación de inyecciones intravítreas) durante el proceso del estudio.

Como variables cuantitativas se definió a los valores de AV registrados en notación decimal, los valores del espesor central y volumen macular anotados en micras y milímetros cuadrados, respectivamente, antes y después del tratamiento.

Y como variables cualitativas se definió la presencia de puntos hiperreflectivos, DNS, alteración de las capas externas de la retina y quistes intrarretinianos antes de comenzar el tratamiento. Después de haber finalizado el tratamiento, se definió también como variable cualitativa a los cambios producidos en los marcadores anatómicos de EMD, habiendo tres opciones de resultados: que no hubiera cambios, su presencia se mantenía igual que al inicio del tratamiento, que mejoraran esos cambios; se reducía la presencia de los marcadores anatómicos de EMD; y por último, que empeoraran, es decir, que aumentaba la presencia de los marcadores anatómicos de EMD.

Para la estadística descriptiva, se emplearon los valores máximos y mínimos, el rango, la media y la desviación estándar de los valores estudiados. Mientras que para la comparación de las variables obtenidas al principio y al final del estudio se empleó un test de t-Student para variables pareadas. Se consideró que había diferencias estadísticamente significativas si el valor de  $p \leq 0.050$ . El análisis estadístico fue calculado mediante el programa estadístico SPSS versión 20.0 (SPSS Inc., Chicago, EEUU).

## 5. RESULTADOS

### 5.1. ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Se estudiaron un total de 66 inyecciones de Dexametasona (Ozurdex) realizadas en 50 ojos pertenecientes a 39 pacientes con EMD originado por la presencia de RD.

Estas inyecciones se llevaron a cabo 35 veces en ojos derechos (OD) (53.70%) y 31 veces en ojos izquierdos (OI) (46.30%) (Figura 1). Como estas 66 inyecciones se realizaron en función de las necesidades de tratamiento para cada paciente, se observa la presencia de varias inyecciones por ojo, de manera que 46 ojos recibieron 1 inyección (69.70 %), 13 recibieron 2 inyecciones (19.70 %), 5 recibieron 3 inyecciones (7.60%) y solo 2 recibieron 4 inyecciones (3.00%) del total (Figura 2).



Figura 1. Representación grafica del número de cada ojo a los que se realizó el tratamiento. Figura 2. Representación gráfica del número de inyecciones por ojo.

El estudio empezó evaluando en esta población los valores de AV previa, seguido del espesor central y del volumen macular al comienzo del tratamiento mediante inyecciones intravítreas recogidos en la tabla 2, donde se muestran los valores de la media y desviaciones estándar de las mismas antes de comenzar el tratamiento (Tabla 2).

	Media	Desv. Estándar	Mínima	Máxima
AV previa (notación decimal)	0.395	0.236	0.00	0.95
Espesor central previo ( $\mu\text{m}$ )	416.197	121.389	228.00	757.00
Volumen macular previo ( $\text{mm}^2$ )	9.718	1.295	6.96	14.96

Tabla 2. Estadística descriptiva: medias y desviaciones estándar de la AV, espesor central y volumen foveal obtenidas antes de comenzar el tratamiento con Ozurdex.

A continuación, se evaluó en esta población la presencia o no, antes de comenzar el tratamiento, de puntos hiperreflectivos, DNS, quistes intrarretinianos y alteración de las capas externas de la retina. De los puntos hiperreflectivos, se obtuvo como resultado que 64 veces había presencia de puntos hiperreflectivos (95.50%) y solo en 2 de las veces antes de realizar las inyecciones no había presencia de puntos (4.50%) (Figura 3). De la presencia de DNS, 20 veces si se encontraban presentes antes de comenzar el tratamiento (29.90%) y 46 veces no se encontraron presentes antes de las inyecciones (70.10 %) (Figura 4). Las alteraciones de las capas externas de la retina 18 veces si se encontraron presentes antes del tratamiento (26.90%) y 48 de las veces no se encontró presencia de ellas (73.10%) (Figura 5). Y por último, de los quistes intrarretinianos se obtuvo los mismos valores que para los puntos hiperreflectivos, había presencia en 64 veces (95.50%) y solo en 2 de las veces no había presencia (4.50%) (Figura 6).

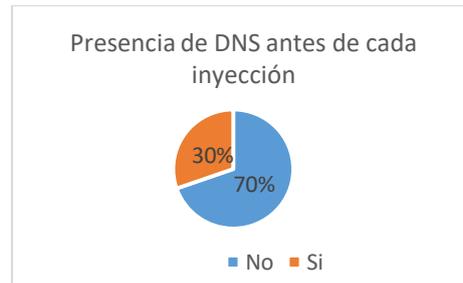


Figura 3. Representación gráfica de la presencia de puntos hiperreflectivos antes de cada inyección. Figura 4. Representación gráfica de la presencia de DNS antes de cada inyección.

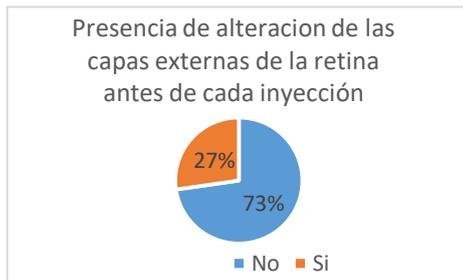


Figura 5. Representación gráfica de la alteración de las capas externas de la retina antes de cada inyección. Figura 6. Representación gráfica de la presencia de quistes antes de cada inyección.

## 5.2. ESTADÍSTICA ANALÍTICA

Se realizó una comparación entre cada inyección de los cambios producidos como resultado de la diferencia entre antes de comenzar el tratamiento y una vez después finalizado.

En cuanto a la medida de la AV y de los cambios anatómicos del espesor central y volumen macular se realizó una comparación de sus respectivas medias y desviaciones estándar de cada uno de los valores antes de iniciar el tratamiento y después de finalizarlo junto con una comparación de los resultados de los cambios producidos en la AV y en dichos cambios anatómicos (Tabla 3).

	Antes de Iniciar tratamiento	Después de tratamiento	Cambio	P
AV (Notación decimal)	0.395 ± 0.236	0.418 ± 0.248	0.023	0.296
Espesor central (µm)	416.197 ± 121.398	329.984 ± 107.328	-86.212	<0.001
Volumen macular (mm <sup>2</sup> )	9.718 ± 1.295	8.915 ± 1.084	-1.160	<0.001

Tabla 3. Estadística analítica y comparativa: Valor numérico de los cambios anatómicos retinianos y de la AV así como los valores numéricos de media y desviación estándar de cada uno de los parámetros evaluados.

A continuación se muestra de manera gráfica los valores obtenidos de la AV, de los espesores centrales y volúmenes maculares antes del tratamiento y después del tratamiento de una manera comparativa (Figura 11).

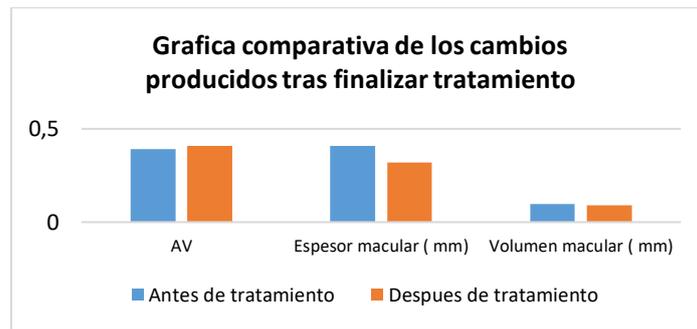


Figura 11. Representación gráfica comparativa de los cambios producidos tras finalizar tratamiento en AV y espesor y volumen macular.

En cuanto a la comparación de la media de la AV inicial frente a la final, se observó que no hubo cambios significativos ( $p > 0.050$ ). En cuanto a los cambios anatómicos maculares, respecto a la comparación de la media del espesor macular inicial frente al final, se observó una mejoría estadísticamente significativa ( $p < 0.001$ ) y ocurre lo mismo para el volumen macular, es decir, se comprobó un notable mejoría ( $p < 0.001$ ).

En lo referente a los cambios anatómicos de los marcadores de EMD tras las 66 inyecciones en total, la existencia de puntos hiperreflectivos, 18 veces no cambio (27.30%), 33 veces mejoraron (50.00%) y 15 veces empeoraron (22.70%) (Figura 8). Respecto a la presencia de DNS, 44 veces no hubo cambios (66.70%) 14 veces mejoraron (21.20%) y 8 veces empeoraron (12.10%) (Figura 9). En cuanto a la existencia de quistes intrarretinianos, 10 veces no hubo cambio (15.20%), 41 si mejoraron (62.10%) y 15 veces empeoraron (22.70%) (Figura 10). Y por último, la alteración de capas externas retiniana donde, 54 veces no hubo cambio (81.80%), 11 veces mejoraron (16.70%) y solo 1 vez empeoró (1.50%) (Figura 11).

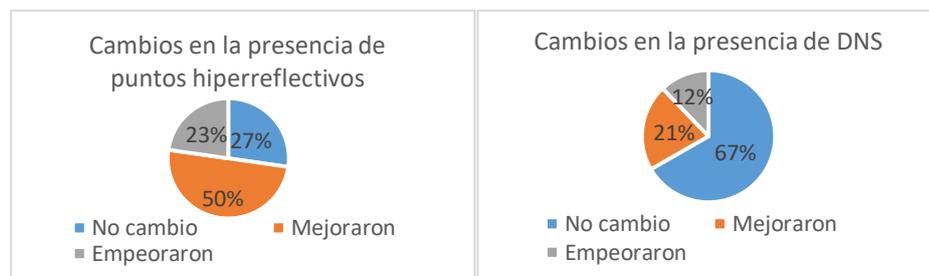


Figura 8. Porcentaje de cambios en la presencia de puntos hiperreflectivos. Figura 9. Porcentaje de cambios de la presencia de DNS.

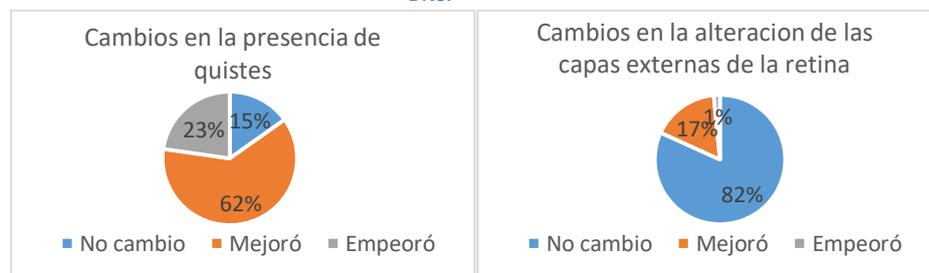


Figura 10. Porcentaje de cambios en la presencia de quistes. Figura 11. Porcentaje de cambios en la alteración de las capas externas de la retina.

## 6. DISCUSIÓN

Este estudio se basó en analizar la evaluación de la reducción de los marcadores inflamatorios característicos del EMD tratados con implantes intravítreos de Dexametasona, puesto que se considera actualmente una de las técnicas de tratamiento más apropiada (34).

En cuanto al análisis del número de inyecciones por paciente, la mayoría de ellos recibió solo una inyección (69.70%) durante el proceso del tratamiento. Este valor se asemeja a los valores obtenidos en varios estudios como en el estudio de Callanan *et al*, dando lugar a considerar, puesto que se trata de una inyección y un periodo de tiempo de solo cuatro meses, que la mayoría de los pacientes de nuestro estudio se encuentren en una fase de RDNP o fase inicial de EMD, pero en este estudio no se evaluó esta característica (34).

Actualmente, para el tratamiento del EMD, no están establecidas unas pautas a seguir en cuanto al intervalo óptimo entre las inyecciones y el efecto de la dosis en el EMD dado que a pesar de que permanece efectivo hasta los 6 meses en el paciente, se comprobó por medio de varios autores que su máxima eficacia clínica se encuentra hasta los 4 meses en la mayoría de casos (34).

Los pacientes con EMD presentan diferentes valores de AV en función del grado de afectación de la fovea y progresión de la evolución del edema. Como en el caso de este estudio, ya que al comenzar se encontraron valores entre 0.00 hasta 0.95 en escala decimal de AV (17). Esto es debido a que se parte de una población donde algunos de los pacientes ya habían sido anteriormente tratados con otro tipo de terapia para el EMD, el tratamiento Anti-VEGF en concreto, y habían tenido una mala respuesta ante dicho tratamiento. Por eso se encuentra una variación de valores de AV, ya que hay algunos pacientes en situaciones extremas de pérdida de visión y debido a ello, se emplean en dichos pacientes las inyecciones intravítreas de Ozurdex como segunda línea de tratamiento para EMD (33).

Un estudio prospectivo que analizó pacientes de varias razas con edades comprendidas entre 20 y 84 años, comprobó que el espesor central definido por ETDRS en el SD-OCT era de un valor de  $270.20 \pm 22.50 \mu\text{m}$ . Considerando así, que si la población presenta un valor superior a este, la posible existencia de un engrosamiento macular, es decir, EMD. En este estudio se puede confirmar esa consideración puesto que se encuentran valores desde 228 a 757 antes de comenzar el tratamiento (25).

La ayuda del OCT para el análisis de la presencia de EMD en pacientes con RD, permite evaluar y diagnosticar de forma precisa y reproducible los cambios estructurales presentes en la retina producidos por EMD, como son la presencia de puntos hiperreflectivos, DNS, quistes intrarretinianos y por último, alteración de las capas externas de la retina. El EMD, se puede clasificar en función de la aparición de estos signos, pero ciertos estudios han confirmado algunos de ellos en diferentes fases del EMD e incluso en la RD sin la presencia de EMD. Se puede clasificar el EMD en vasogénico, si hay predominio de la actividad del aumento del VEGF, en EMD inflamatorio donde se aprecian signos de inflamación por la interleucina (IL6), o en mixtos cuando aparecen ambos signos (27, 33).

La presencia de puntos hiperreflectivos supuso un 95.50%, ya que se considera uno de los primeros signos del EMD. Los DNS, solo se encontraron presentes en un 29.90%, lo que induce que esa población se encontrase en el estadio más avanzado del EMD. La presencia de quistes intrarretinianos

también supuso un 95.50% igual que los puntos hiperreflectivos ya que también se consideran signos del EMD inicial. Y por último, solo un 26.90% de la población presentaba alteración de las capas externas de la retina, que se considera un predictor de la aparición de lesiones de los fotorreceptores, lo que conlleva a un pronóstico visual bajo (29).

Al finalizar el tratamiento, se apreció que la AV no había sufrido cambios significativos con una media de incremento de 0.023 en notación decimal, lo cual es bastante contradictorio en comparación con otros estudios que aseguran un aumento considerable, incluso con un promedio de +7 letras acompañada, en estos estudios, a mejoras significativas del espesor central y volumen macular, mientras que encontramos otro caso que respalda nuestros resultados puesto que tampoco demuestra que la AV mejore significativamente (11, 20, 34). Posiblemente esto fue debido a que el estudio se realizó en un número reducido de ojos y además en algunos casos se utilizó como tratamiento de rescate cuando no habían funcionado suficientemente los tratamientos de Anti-VEGF.

En cuanto a los cambios en el espesor central y volumen macular tras finalizar el tratamiento, se demostró una mejoría significativa de sus valores tanto del espesor central como del volumen macular. Estos valores obtenidos nos permite reforzar nuestra afirmación de que el tratamiento mediante Ozurdex hace reducir la presencia de EMD y sus características anomalías anatómicas, puesto que son respaldadas por otros estudios incluso por el *“Diabetic Retinopathy Clinical Research network (DRCR.net)”* que demuestran de la mejoría anatómica en estos casos (34, 38).

La línea de nuestro trabajo consiste en evaluar el cambio en los marcadores anatómicos de EMD tras finalizar el tratamiento con inyecciones intravítreas. Se observó que la presencia de puntos hiperreflectivos se redujo en un 50%, mientras que la existencia de DNS solo se redujo un 21.20%, de los quistes intrarretinianos si disminuyó un valor significativo con un 62.10% y la alteración de las capas externas de la retina solo disminuyó en un 16.70%. Estos resultados pueden ser debido a que el estudio se realizó en un limitado periodo de tiempo y que la mayoría de los pacientes recibieron solo una inyección, lo cual si se hubiera seguido estudiando la terapia durante un periodo de tiempo más largo y con las inyecciones necesarias acordes con ese periodo de duración del tratamiento, se habría obtenido una mayor cantidad de cambios anatómicos.

## 7. CONCLUSIÓN

- El empleo de tratamiento de Ozurdex para pacientes con edema macular diabético, ha determinado cambios anatómicos significativos del espesor central y volumen macular, reduciéndose su valor respecto al inicial.
- La calidad de visión de los pacientes que presentan edema macular diabético tratados con Ozurdex no ha obtenido una mejoría estadísticamente significativa.
- Se observó una reducción del 50% de la presencia de puntos hiperreflectivos en la retina de pacientes con edema macular diabético tras el tratamiento con Ozurdex.
- La presencia de quistes intrarretinianos en pacientes con edema macular diabético tras el tratamiento con Ozurdex se redujo significativamente en un 62.10% de los ojos.
- Las capas externas de la retina tras el tratamiento con Ozurdex en pacientes con edema macular diabético no mostraron una reducción significativa, manteniéndose sin cambios en un 81.80% de los ojos.
- No se observaron cambios significativos en relación a la presencia de desprendimiento neurosensorial en pacientes con edema macular diabético tras tratamiento con Ozurdex, manteniéndose constante su valor en un 66.70% y mejorando en un 21.20% de los ojos.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Esteban Perez S. *"Microencapsulación de sustancias activas para el tratamiento de patologías de la vía ocular"*. Universidad Complutense de Madrid 2015.
- (2) Aliseda D, Berástegui L. *"Retinopatía diabética"*. Anales Sis San Navarra. 2008; 31(3): 23-34.
- (3) Shah AR, Gardner TW. *"Diabetic retinopathy: research to clinical practice."* Clin Diabetes Endocrinol 2017; 3:9.
- (4) Martin MN, Ulbig WM. *"Diabetic retinopathy - ocular complications of diabetes mellitus"* World J Diabetes 2015; 6(3):489-499.
- (5) Lee R, Wong TY, Sabanayagam C. *"Epidemiology of diabetic retinopathy, diabetic macular edema and related vision loss."* Eye Vis (Lond) 2015; 2:17.
- (6) Vallejo Mesa E, Rodriguez Alvira FJ. *"Epidemiología de la retinopatía diabética y s relación con la diabetes."* Revista Colombiana de Endocrinología, Diabetes y Metabolismo 2016; 3(1): 12-15.
- (7) Singh R, et al. *"Diabetic retinopathy: an update."* Indian J Ophthalmol 2008; 56(3):179-188.
- (8) Hernandez Perez A et al. *"Factores de riesgo en el desarrollo de la retinopatía diabética."* Rev Cubana Oftalmol 2011; 24(1):86-89.
- (9) Frank RN. *"Diabetic retinopathy and systemic factors."* Middle East Afr J Ophthalmol 2015; 22(2):151-156.
- (10) Atchison E, Barkmeier A. *"The Role of Systemic Risk Factors in Diabetic Retinopathy."* Curr Ophthalmol Rep 2016; 4(2):84-89.
- (11) Wang W, Lo ACY. *"Diabetic Retinopathy: Pathophysiology and Treatments."* Int J Mol Sci 2018; 19(6):1816.
- (12) Lima VC et al. *"Risk factors for diabetic retinopathy: a case-control study"* Int J Retina Vitreous 2016; 2:21.
- (13) Tarr JM et al. *"Pathophysiology of diabetic retinopathy"* ISRN ophthalmology 2013; 2013:343560.
- (14) Lihteh W et al. *"Classification of diabetic retinopathy and diabetic macular edema"* World journal of diabetes 2013; 4(6): 290-294.
- (15) García Rodríguez S et al. *"Complicaciones de la Diabetes. Retinopatía diabética."* Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud 2009; 2007: 6-73.
- (16) Ellis D, Burgess PI, Kayange P. *"Management of diabetic retinopathy."* Malawi Med J 2013; 25(4):116-120.
- (17) Musat O et al. *"Diabetic Macular Edema"* Rom J Ophthalmol 2015; 59(3); 133-136.
- (18) Santos Gonçalves R et al. *"Recurrent Diabetic Macular Edema: What to Do"* Case Rep Ophthalmol 2017; 8(3):465-474.
- (19) Goh JKH et al. *"Retinal Imaging Techniques for Diabetic Retinopathy Screening"* J Diabetes Sci Technol 2016; 10(2):282-294.
- (20) Corcóstegui B et al. *"Update on Diagnosis and Treatment of Diabetic Retinopathy: A Consensus Guideline of the Working Group of Ocular Health (Spanish Society of Diabetes and Spanish Vitreous and Retina Society)"* J Ophthalmol 2017; 2017: 823418.
- (21) Salz DA, Witkin AJ. *"Imaging in diabetic retinopathy"* Middle East Afr J Ophthalmol 2015; 22(2): 145-150.

- (22) Duh EJ, Sun JK, Stitt AW. "Diabetic retinopathy: current understanding, mechanisms, and treatment strategies". JCI Insight 2017; 2(14):e93751.
- (23) Framme C et al. "Behavior of SD-OCT-detected hyperreflective foci in the retina of anti VEGF-treated patients with diabetic macular edema." Invest Ophthalmol Vis Sci 2012; 53(9): 5814-8.
- (24) Sun J K et al. "Neural Retinal Disorganization as a Robust Marker of Visual Acuity in Current and Resolved Diabetic Macular Edema" Diabetes 2015; 64(7): 2560-2570.
- (25) Muñoz Negrete FJ et al. "Tomografía de Coherencia Óptica" Sociedad Española de Oftalmología. 2011; 1(3); 85-245.
- (26) Schmidt-Erfuth U et al. "Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialist (EURETINA)." Ophthalmologica 2017; 237: 185-222.
- (27) Vujosevic S et al. "Hyperreflective Intraretinal Spots in Diabetics without and with Nonproliferative Diabetic Retinopathy: An In Vivo Study Using Spectral Domain OCT." J Diabetes Res 2013; 2013:491835.
- (28) Sun JK 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(11):1209-16.
- (29) Gomez- Resa M, Corcostegui B. "Tomografía de coherencia óptica en el edema macular diabético." Annals d'Oftalmología 2014; 22(5):15-23.
- (30) Simó R, Hernández C. "Advances in the medical treatment of diabetic retinopathy." Diabetes Care. 2009; 32(8):1556-1562.
- (31) Viswanath K et al. "Diabetic Retinopathy: Clinical Findings and Management." Community Eye Health 2013; 16(46): 21-24.
- (32) Zhao Y, Singh RP. "The role of anti-vascular endothelial growth factor (anti-VEGF) in the management of proliferative diabetic retinopathy." Drugs Context 2018; 7:212532.
- (33) Nurözler Tabakçı B, Ünlü N. "Corticosteroid Treatment in Diabetic Macular Edema." Turk J Ophthalmol 2017; 47(3):156-160.
- (34) Pareja-Ríos, A et al. "Intravitreal dexamethasone implants for diabetic macular edema" Int J Ophthalmol. 2018; 11(1):77-82.
- (35) Zalewski D et al. "Five-Month Observation of Persistent Diabetic Macular Edema after Intravitreal Injection of Ozurdex Implant." Mediators Inflamm 2014; 2014:364143.
- (36) Kaiser PK. "Prospective Evaluation of Visual Acuity Assessment: A Comparison of Snellen Versus ETDRS Charts in Clinical Practice (An AOS Thesis)." Trans Am Ophthalmol Soc 2009; 107: 311-324.
- (37) HEIDELBERG ENGINEERING: Productos: ESPECTRALIS [Internet]. Heidelberg Engineering GmbH: Max-Jarecki-Straße 2018. Disponible en: <https://business-lounge.heidelbergengineering.com/es/en/products/spectralis/spectralis/>
- (38) Comyn O et al. "Repeatability of Spectralis OCT Measurements of Macular Thickness and Volume in Diabetic Macular Edema." Investigative Ophthalmology & Visual Science 2012; 53(12):7754-7759.
- (39) Huang J et al. "Macular thickness measurements in normal eyes with time-domain and Fourier-domain optical coherence tomography" Retina (Philadelphia, Pa.) 2009; 29(7): 980-987.