



VNiVERSIDAD
D SALAMANCA

CAMPUS DE EXCELENCIA INTERNACIONAL

TRABAJO FIN DE GRADO – MÁSTER EN MEDICINA

*Actualización en el tratamiento del
edema macular diabético*

Daniel Aparicio Rodríguez

Tutora: Dra. Inés Franco Suárez-Bárcena

FACULTAD DE MEDICINA

AÑO 2018

*A mi madre, por sujetarme la vocación en los
días más grises. Por todo.*

*A mi abuelo, Juan, cuyo sueño – y el mío –
hubiese sido llegar a ver el día de hoy.*



Daniel Aparicio Rodríguez
Año 2018

Número de palabras excluyendo portada, índice, resumen, tablas y figuras, anexos y bibliografía (según Normas de Estilo del TFGM de la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca) sobre un límite de 4 500 palabras: **4 454 palabras.**

Número de tablas: 18 tablas.

Número de figuras: 17 ilustraciones.

Número de anexos: 2 anexos.

ÍNDICE

1. RESUMEN – ABSTRACT	Pág. 7
2. INTRODUCCIÓN	Pág. 9
2.1.- Epidemiología de la Diabetes Mellitus y el Edema Macular Diabético	Pág. 9
2.2.- Factores de riesgo y etiopatogenia del Edema Macular Diabético	Pág. 10
2.3.- Patogenia y fisiopatología del Edema Macular Diabético	Pág. 11
2.4.- Clasificación y hallazgos funduscópicos del Edema Macular Diabético	Pág. 13
3. JUSTIFICACIÓN	Pág. 17
4. OBJETIVOS	Pág. 18
5. MATERIAL Y MÉTODO	Pág. 19
6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	Pág. 23
6.1.- Perspectiva histórica del tratamiento del Edema Macular Diabético	Pág. 23
6.2.- El láser en el tratamiento del Edema Macular Diabético	Pág. 24
6.3.- Corticoides en el tratamiento del Edema Macular Diabético	Pág. 27
6.4.- Vitrectomía en el tratamiento del Edema Macular Diabético	Pág. 38
6.5.- Anti-VEGF en el tratamiento del Edema Macular Diabético	Pág. 40
6.6.- Planteamiento actual del manejo del Edema Macular Diabético	Pág. 49
6.7.- Nuevas perspectivas y manejo futuro del Edema Macular Diabético	Pág. 51
7. CONCLUSIONES	Pág. 54
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	Pág. 57
9. ANEXOS	Pág. 63

1. RESUMEN

RESUMEN

El edema macular diabético (EMD) es una complicación ocular de la diabetes que afecta hasta el 8 % de los diabéticos; el factor de riesgo más importante para que se produzca es la duración de la diabetes, pues la hiperglucemia mantenida es el factor patogénico principal. Ésta, junto a otros factores, precipita la activación de diversas rutas inflamatorias que condicionan una ruptura de la barrera hematorretiniana, generando el edema macular, en cuya génesis se encuentra altamente implicado el Factor de Crecimiento Endotelial Vascular, VEGF, por sus siglas en inglés.

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica en PubMed sobre los artículos publicados en los últimos 10 años que tengan que ver con el EMD y su tratamiento, utilizando dichas palabras clave en su versión inglesa; los resultados se han ordenado siguiendo una perspectiva histórica y por grupos de tratamiento, tratando de identificar los puntos fuertes y débiles de la literatura y pretendiendo con esta revisión una actualización del manejo, en síntesis, de esta entidad clínica.

El láser era el tratamiento considerado gold-estándar para esta patología, si bien el desarrollo y buenos resultados de los fármacos anti-VEGF frente a láser, han hecho que sean éstos el tratamiento de primera línea para el EMD en nuestros días, aun cuando el láser tiene todavía hoy alguna indicación particular.

Junto al láser y los anti-VEGF, otros fármacos usados para el tratamiento del EMD son los corticoides y, especialmente, los implantes corticoideos.

El tratamiento quirúrgico con vitrectomía tiene su utilidad en los casos de EMD en los que existe tracción vítreo-macular.

Por último, conviene señalar que se están desarrollando nuevos fármacos basados en el conocimiento patogénico de la entidad y analizando la relación de la terapia sistémica en el tratamiento del EMD, con algunos resultados prometedores que hacen pensar que el tratamiento futuro será causal y sistémico.

Palabras clave: edema macular diabético; tratamiento EMD; laser; anti-VEGF.

ABSTRACT

Diabetic macular edema (DME) is a diabetes' complication, which affect around 8 % of diabetic population; the major risk factor is the duration of diabetes, due to hyperglycemia is the main pathogenic factor.

Hyperglycemia with other factors activates cellular inflammatory pathways which produce the rupture of the blood-retinal barrier, being Vascular Endothelial Grow Factor, VEGF, the central mediator implicated.

It has been made a searching on PubMed about papers published in the last 10 years which have relation with DME or its treatment, using this kind of keywords; results have been presented with a historical view and for treatments groups in order to elaborate a synthesis of the DME treatment.

Laser was considered the gold-standard treatment for this entity, but developing and good results of anti-VEGFs change the gold-standard to these drugs nowadays, even though laser could be considering in some cases.

Other drugs, apart laser and anti-VEGFs, are used to the treatment of DME, like steroids and steroids release devices.

Surgical treatment, in form of vitrectomy, can be used to the macular vitreous traction cases.

Finally, new drugs are being developing, based on the pathogenic knowledge of the DME with promising result to think future treatment could involve systemic and etiological agents.

Keywords: Diabetic Macular Edema; DME treatment; laser; anti-VEGFs.

2. INTRODUCCIÓN

2.1.- Epidemiología de la Diabetes Mellitus y el Edema Macular Diabético

La Diabetes Mellitus (DM) supone la enfermedad endocrina más común de los países desarrollados, siendo una de las enfermedades crónicas de más alta prevalencia en los mismos (tabla 1)^{1,2}.

EDADES	PREVALENCIA ACTUAL	PREVALENCIA ESTIMADA 2045	DIFERENCIA	PREVALENCIA ESPAÑA
20-79 años	425 M	629 M	204 M	3,5 M
18-99 años	451 M	693 M	242 M	

Tabla 1.- Prevalencia y estimación de la prevalencia de la Diabetes Mellitus. Datos del último informe de la Federación Internacional de la Diabetes (IDF)².

De los datos anteriores se desprende la enorme prevalencia del problema y, por consiguiente, de sus complicaciones asociadas; tanto DM1 como DM2 pueden afectar la agudeza visual (AV) de los pacientes por aparición de retinopatía diabética (RD), siendo más frecuente y grave en la DM1^{3,4}.

La DM está considerada la causa más frecuente de ceguera en la población activa en los países desarrollados⁵; su complicación oftalmológica más común⁶, la RD, es la principal causa de disminución de AV en la población adulta activa, suponiendo el edema macular diabético (EMD) la causa de disminución de AV más frecuente.⁵ Solo en 2010, la RD supuso el 2,6 % de las causas de ceguera a nivel mundial, suponiendo la quinta causa de ceguera en el mundo^{6,7}.

Por su parte, la prevalencia del EMD no está claramente establecida^{9,10} y depende de las series; aun cuando los estudios epidemiológicos sobre el EMD son escasos y la mayoría incluidos sobre los de RD, la revisión de la literatura pone de manifiesto que la incidencia de EMD en diabéticos seguidos a 10 años está en torno al 13,6 % en los

diabéticos tipo 1; y en torno al 12,6 % en los tipo 2¹⁰, situando otros estudios una prevalencia general en torno al 8 %.

2.2.- Factores de riesgo y etiopatogenia del Edema Macular Diabético

El factor de riesgo más importante asociado con el desarrollo de RD y EMD es la duración de la DM y, por tanto, de la hiperglucemia; su relación con la aparición de estas patologías –y también con su gravedad – ha quedado claramente demostrada mediante varios estudios epidemiológicos, que muestran que un estricto control de la glucemia disminuye el riesgo de aparición y progresión de RD y EMD^{11,12}.

Además de la hiperglucemia y la duración de la diabetes, como factores de riesgo fundamentales, existen otros factores que también han demostrado su relación con la aparición y evolución de la RD y el EMD, como la hipertensión y la hiperlipidemia. La tabla 2 recoge los principales factores de riesgo y su mecanismo patogénico¹³.

FACTOR DE RIESGO	MECANISMO
<i>Hiperglucemia</i>	Glucosilación anómala de varias proteínas y productos celulares, así como desarrollo de radicales libres de oxígeno. Activación subsecuente de rutas inflamatorias, que intervienen en desarrollo y progresión de RD y EMD ¹⁴ .
<i>Duración de la hiperglucemia</i>	Estudio WESDR (<i>Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy</i>), demostró que, a 20 años, el 80 % de diabéticos desarrollaba RD ^{15,16} .
<i>Hipertensión</i>	Factor de daño de los vasos retinianos, pues la hiperperfusión de los mismos y la alta presión en éstos genera cambios retinianos en sujetos no diabéticos similares a los que ocurren en la RD; el hecho de que la hipertensión se asocie frecuentemente a diabetes convierte a ésta en un factor de riesgo adicional en muchas ocasiones para el desarrollo y progresión de RD/EMD ¹⁷
<i>Hiperlipidemia</i>	Genera daño en los vasos retinianos por alteraciones en el patrón de lípidos de la membrana, que hace que se altere su configuración normal; es considerada un factor de riesgo claro en la DM, habiendo demostrado

VEGF

su implicación en la génesis de RD en varios estudios de casos y controles, si bien no ha habido metanálisis que lo pongan de manifiesto¹⁸.

El factor más importante que está implicado en la patogenia del EMD es el Factor de crecimiento endotelial vascular o *Endotelial Vascular Growth Factor*, por sus siglas en inglés, (VEGF). De entre todas las isoformas, la isoforma VEGF-A es la más importante, y se encuentra incrementada en respuesta a la hipoxia y a la hiperglucemia que ocurre en los vasos retinianos del diabético, ya desde estadios muy iniciales. La unión de este factor a su receptor (principalmente VEGFR2) condiciona un incremento de permeabilidad de la barrera hematorretiniana y la generación de EMD, junto a otros factores^{19,20,21}.

Tabla 2.- Factores de riesgo principales en la génesis de la RD y el EMD¹⁴⁻¹⁸.

Al margen de los citados, que solo explican el 10 % de la variación del riesgo según el estudio WESDR¹⁹, existen otros factores genéticos en estudio, que relacionamos en el Anexo 1¹⁹⁻³².

2.3.- Patogenia y fisiopatología del Edema Macular Diabético

Los factores expuestos en la tabla 2 condicionan la génesis del EMD; la hiperglucemia mantenida produce, por los mecanismos relacionados en el anexo 2³³⁻⁴¹, la activación de diferentes vías: la vía de los polioles, la de la glucación avanzada con la formación de los productos homónimos (denominados AGE por sus siglas en inglés), la vía de la proteína kinasa C, etc. Además de la activación de estas vías, la hiperglucemia condiciona un importante estrés oxidativo celular, con liberación y sobreproducción de mediadores y citocinas proinflamatorias, como ICAM-1, IL-6 ó VEGF. Resultado de todo este proceso, se va a producir una ruptura de las proteínas de unión intercelular, pérdida de pericitos y muerte de células endoteliales, que llevan a una desestructuración de la barrera hematorretiniana (BHR) y a un aumento de su permeabilidad, originando

extravasación de fluido, electrolitos y, en ocasiones, macromoléculas mayores; lo que clínicamente se traduce por edema macular³³⁻⁴¹.

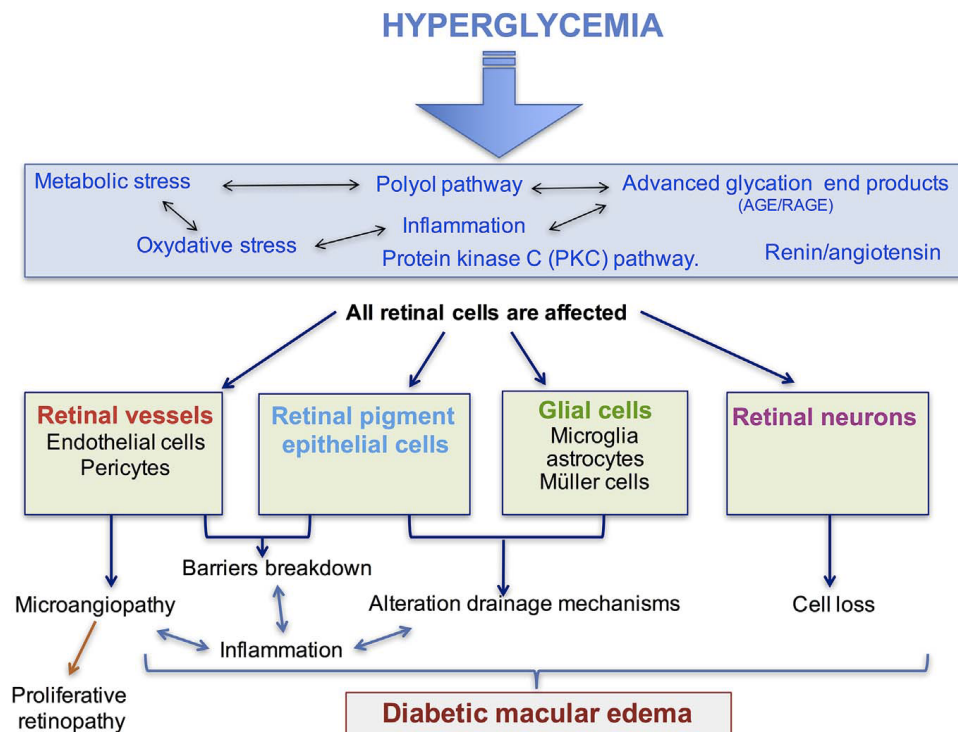


Ilustración 1.- Esquema general de las principales vías de generación de EMD. Tomado de la referencia 41 (open access).



2.4.- Clasificación y hallazgos fundoscópicos del Edema Macular Diabético

Tabla 3.- Clasificación fundoscópica del EMD según la Sociedad Española de Retina y Vítreo. Tomado de la referencia 42 y adaptado.

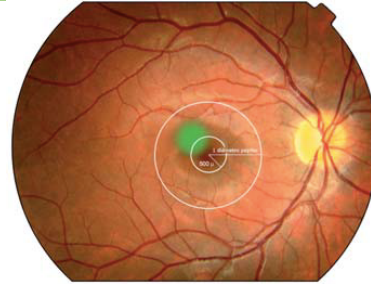
SIN EDEMA MACULAR

CON EDEMA MACULAR

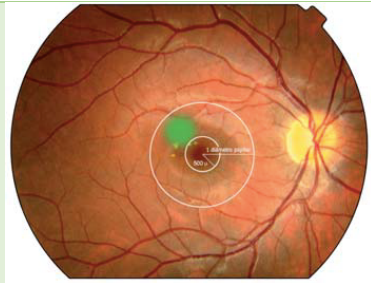
Engrosamiento retiniano dentro de 1 diámetro de disco (DD) del centro de la mácula, determinado en el examen estereoscópico con la lámpara de hendidura.

CON EDEMA MACULAR CLÍNICAMENTE SIGNIFICATIVO

Edema macular con engrosamiento retiniano dentro de 500 micrómetros del centro



Con exudados dentro de 500 micrómetros del centro + engrosamiento de la retina adyacente



Un área de engrosamiento retiniano del tamaño de, al menos, 1 área del disco óptico, parte de la cual está a menos de 1 diámetro del disco del centro.

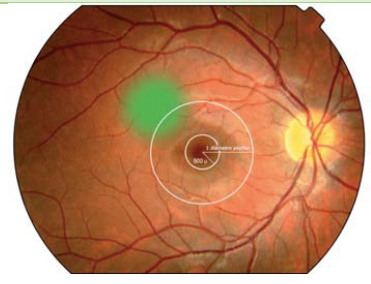


Tabla 4.- Clasificación angiográfica del EMD, según la Sociedad Española de Retina y Vítreo. Tomado y adaptado de la referencia 42.

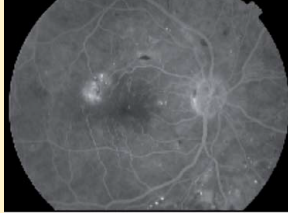
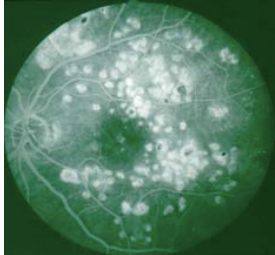
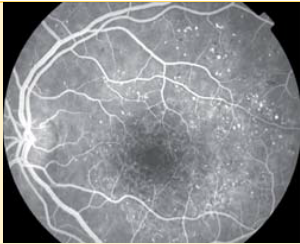
Edema macular focal	Área bien definida de difusión procedente de microaneurismas individuales o asociados. Imagen en anillo circinado.	
Edema macular multifocal	Áreas de difusión > 1 en número	
Edema macular difuso	Área de edema poco definida, con escasos microaneurismas y pocos exudados.	
Edema macular mixto	Coexistencia de edema macular focal y difuso.	

Tabla 5.- Clasificación del EMD en función de la OCT. Tomado y adaptado de la referencia 42 (Sociedad Española de Retina y Vítreo).

Atendiendo a la morfología

- E1** | Engrosamiento simple, que afecta a las capas más externas, sin espacios cistoides.
- E2** | Engrosamiento cistoide; engrosamiento de la retina que se asocia a quistes.
- E3** | Desprendimiento del neuroepitelio.

Atendiendo a la presencia de tracción vítreo-macular

- T0** | Ausencia de la 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».

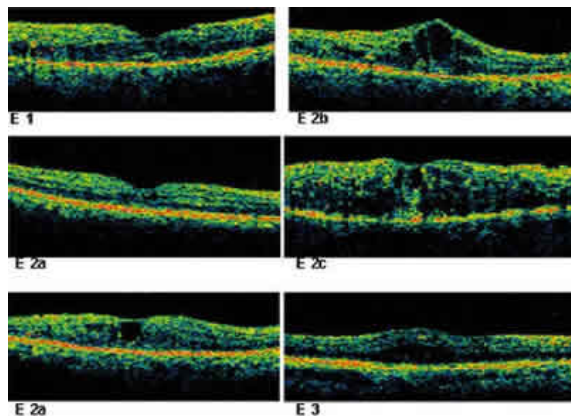


Ilustración 2.- Clasificación por OCT del EMD atendiendo a la morfología. Tomado de la referencia 42.

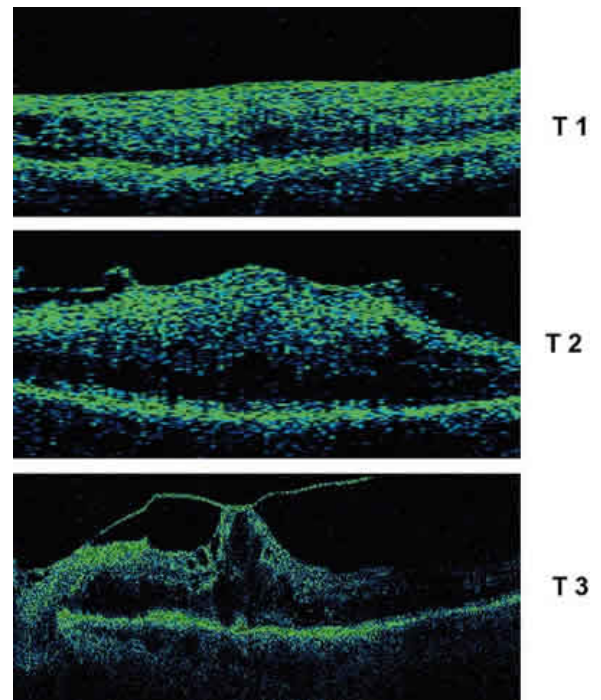


Ilustración 3.- Clasificación del EMD por OCT, atendiendo a la tracción vítreo-macular. Tomado de la referencia 42.

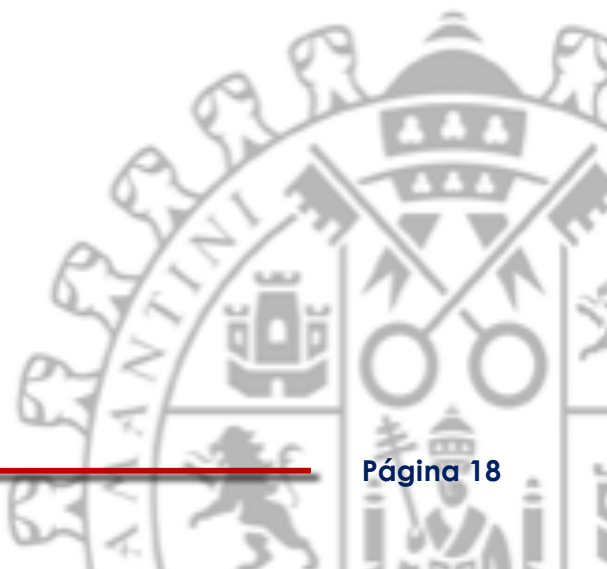
3. JUSTIFICACIÓN

La alta prevalencia del EMD entre la población con diabetes, cercana al 13,6 % en los diabéticos tipo 1 y en torno al 12,6% en los tipo 2¹⁰, situándola otros estudios en torno al 8%⁴³ justifica el interés en su estudio y su abordaje terapéutico. Si sumado a su alta incidencia tenemos en cuenta que es el motivo de ceguera e invalidez visual más frecuente en la población en edad laboral en los países desarrollados⁴³ y la causa más frecuente de disminución de AV en diabéticos⁵, entendemos su importante impacto tanto en la calidad de vida del paciente como en la economía por sus tasas de incapacidad y el gasto en recursos sanitarios⁴⁴.

En este escenario, conocer el tratamiento más adecuado para el EMD puede evitar la progresión de la entidad y, con ello, de la ceguera originada por la disminución de AV del paciente.

4. OBJETIVOS

- Conocer y desarrollar la patogenia y fisiopatología del edema macular diabético y su evolución, con la incorporación del nuevo conocimiento molecular y patogénico a las mismas.
- Trazar una perspectiva histórica del tratamiento del edema macular diabético, poniendo de manifiesto el manejo tanto pasado como presente de esta entidad.
- Profundizar en los nuevos tratamientos (manejo presente y futuro) basados en el conocimiento generado en los últimos años sobre la patogenia y fisiopatología del edema macular diabético y su aplicación en la clínica, elaborando una síntesis del manejo actual del edema macular del diabético.
- Identificar los puntos fuertes y más débiles de la literatura, exponiendo los puntos donde se están realizando o se van a realizar nuevos estudios para suplir la carencia de conocimiento actual sobre dicha rama de conocimiento.



5. MATERIAL Y MÉTODO

Para la selección de los artículos que se han utilizado en la presente revisión bibliográfica se ha empleado el motor de búsqueda PubMed, que corresponde con la base de datos MedLine. Se ha estructurado la búsqueda en dos grandes apartados: el primero, referido al conocimiento general sobre la RD y el EMD, para estructurar la introducción teórica del trabajo y la perspectiva histórica de los tratamientos; el segundo, referido a la actualización y tratamientos actuales del EMD. Los términos de búsqueda empleados, en conjunción con operadores booleanos, se exponen en las tablas 6 y 7, respectivamente. Los criterios de inclusión y exclusión del segundo grupo se muestran en la tabla 8.

<i>Pregunta/búsqueda</i>	<i>Término de búsqueda</i>	<i>de</i>	<i>Resultado obtenido</i>	<i>Acción tomada</i>
<i>Edema macular diabético (en humanos)</i>	"Diabetic macular edema"[All Fields] AND "humans"[MeSH Terms]	macular	2440 artículos	Continuar acotando la búsqueda.
<i>Edema macular diabético (en humanos y en últimos 10 años), que sean revisiones o sistemáticas, en inglés y español.</i>	"DIABETIC MACULAR EDEMA"[All Fields] AND ((Review[ptyp] OR systematic[sb]) AND "2008/04/01"[PDat] : "2018/04/22"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms] AND (English[lang] OR Spanish[lang]))		301 artículos	Leer el título de todos ellos, descartar los que no tienen que ver con el tema; seleccionar por el abstract los que van a ser incluidos en la revisión. N=25 artículos incluidos , alguno de los cuales se utilizó para la segunda parte de la revisión. Se utilizaron también referencias principales (algunas de más de 10 años por su importancia) y guías de práctica clínica, ampliando el número de artículos en 17. N=42 artículos finales.

Tabla 6.- Términos utilizados en el primer bloque de búsqueda de información.

Pregunta/búsqueda	Término de búsqueda	de	Resultado obtenido	Acción tomada
Tratamiento del edema macular diabético	"Diabetic edema"	macular AND	1649 artículos	Continuar con la selección.
Tratamiento del edema macular diabético en humanos y en los últimos 10 años	"Diabetic edema"[All Fields] AND "treatment"[All Fields] ("2008/04/01"[PDat] : "2018/03/01"[PDat] AND "humans"[MeSH Terms])	macular AND	946 artículos	Continuar con la selección.
Tratamiento del edema macular diabético en humanos y en los últimos 10 años. Revisiones, revisiones sistemáticas, ensayos clínicos y meta-análisis. Todo el texto disponible. Idiomas inglés y español.	("Diabetic edema") AND "treatment" AND ((Meta-Analysis[ptyp] OR Review[ptyp] OR systematic[sb] OR Clinical Trial[ptyp]) AND full text[sb] AND "last 10 years"[PDat] AND Humans[Mesh] AND (English[lang] OR Spanish[lang])))	macular AND	421 artículos	Lectura del título de todos los artículos; eliminar los artículos redundantes y los que no se puede acceder al texto según los criterios de exclusión. Descartar, asimismo, los que por resúmenes se considera que han quedado desfasados o los que no tenían que ver con el tratamiento. → 80 artículos a revisar. De estos 80 artículos, se eliminaron los redundantes o los que profundizaban demasiado en una materia, así como los ensayos clínicos que quedaban suficientemente explicados en metaanálisis. Se eliminaron, asimismo, a los que ya se había llegado en el primer bloque de búsqueda → 26 artículos nuevos a incluir.

	<p>Sobre éstos se añadieron 3 referencias principales a las que llegó de forma indirecta, que por su importancia se incluyeron en el análisis → 29 artículos nuevos.</p>
--	---

Tabla 7.- Términos utilizados en el segundo bloque de búsqueda de información.

Tabla 8.- Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

- Artículos de revisión
- Artículos de revisión sistemática
- Ensayos clínicos
- Meta-análisis
- Artículos con todo el texto disponible, accesibles gratuitamente, o bien con las credenciales de USAL o Sacyl
- Artículos publicados en los últimos 10 años
- Lenguaje en inglés o español
- Referentes a humanos
- Relativos a los términos de búsqueda

Criterios de exclusión

- No disponibilidad del artículo por ningún medio accesible con las credenciales de la Universidad de Salamanca o de la biblioteca del Sacyl (todos los artículos de pago de no suscripción a través de organismo educativo u hospitalario)
- Aquellos ensayos clínicos pendientes de resultados o revisiones pendientes de publicar en su versión impresa.

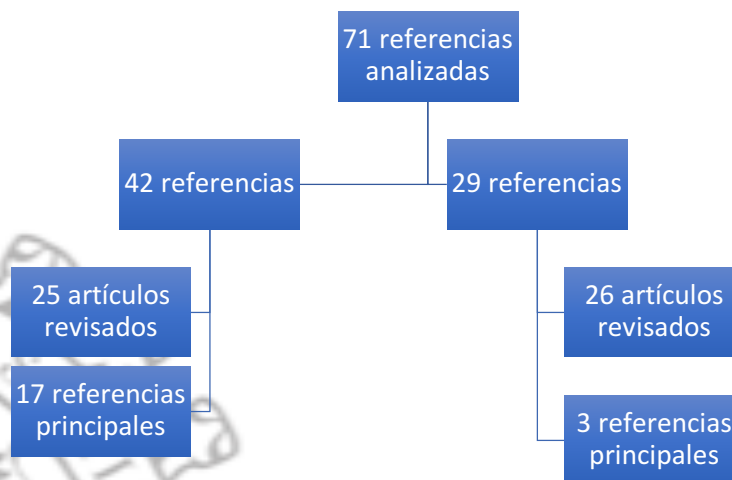


Ilustración 4.- Integración final de las referencias utilizadas.

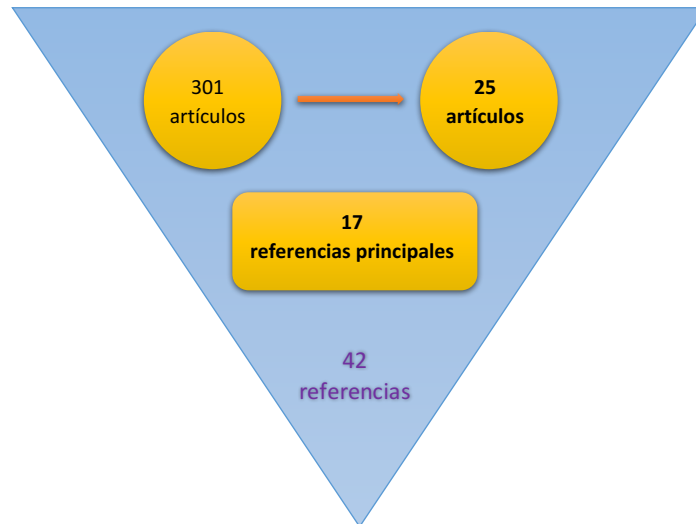


Ilustración 5.- Diagrama de flujo del primer bloque de búsqueda.

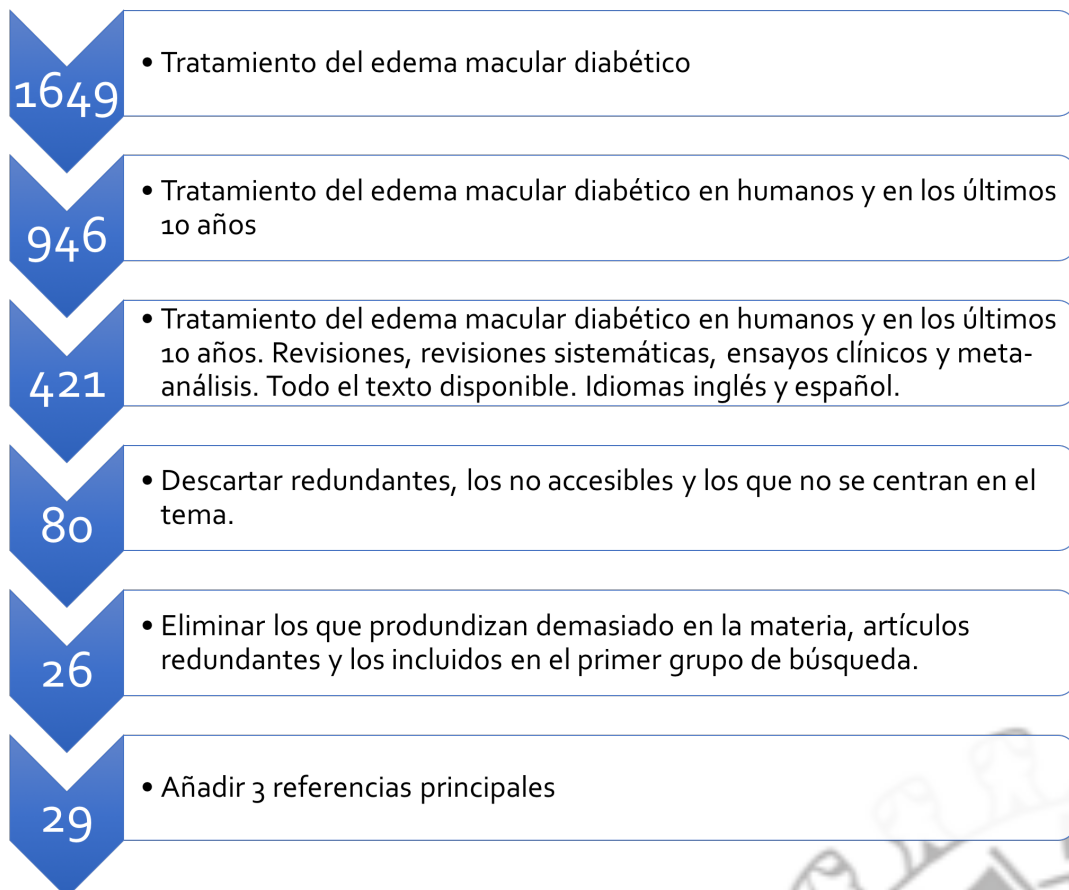


Ilustración 6.- Diagrama de flujo del segundo bloque de búsqueda.

6. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

6.1.- Perspectiva histórica del tratamiento del Edema Macular Diabético

Desde su introducción en los 80, la base del tratamiento del EMD era la fotocoagulación láser, estableciéndose su efectividad en dos grandes estudios: el *Diabetic Retinopathy Study (DRS)* y el *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)*; este último estudio llegó a demostrar que el láser reducía la pérdida de AV en el 50 % de los ojos tratados mediante fotocoagulación¹. Su efectividad convirtió a la fotocoagulación láser en el gold-estándar desde 1985⁴⁵.

La siguiente introducción fue la vitrectomía, que se establece en los 90⁴⁵, teniendo un importante papel en el manejo del EMD, sobre todo en el EMD que cursa con tracción vítreo-macular⁴⁶ (*ver más adelante*).

En la década del 2000, se introduce la medicación intrabulbar como tratamiento del EMD, a base de corticoides, siendo el acetónido de triamcinolona el primero en usarse.⁴⁵

En 2006 da comienzo la era de los anti-VEGF, cuando se empieza a utilizar el primero de ellos de forma estándar, *bevacizumab* (AVASTIN ®), aunque fuera de indicación; en 2011, se aprueba para su uso en Europa *ranibizumab* (LUCENTIS ®). Finalmente, en 2014, se aprueba en Europa *aflibercept* (EYLEA ®) para su uso en EMD. No hemos de olvidar que fue *pegaptanib* el primero que se usó, aunque quedó desplazado prontamente por la disponibilidad de otros anti-VEGF⁵¹.

El desarrollo de los anti-VEGF ha supuesto un importante cambio en el manejo del EMD, considerándose actualmente el gold-standard en esta patología⁴⁵.

Si bien la terapia de elección son los anti-VEGF, los corticoides, la vitrectomía y el láser no han quedado desbancados, con algunas indicaciones particulares, como veremos más adelante⁴⁵.

6.2.- El láser en el tratamiento del Edema Macular Diabético

El tratamiento con láser ha sido considerado durante mucho tiempo el gold-standard; el régimen de tratamiento que se postuló inicialmente para el edema macular focal era una fotocoagulación local de las áreas de microaneurisma o de fuga, por donde comenzaba la formación del edema; el edema macular difuso se trataba con fotocoagulación en rejilla, realizando impactos no confluentes sobre la zona del edema, evitando el área de la fovea^{1,47}.

El tratamiento con láser no está exento de complicaciones, y entre las más destacadas están la aparición de escotomas paracentrales, fibrosis de la coroides y neovascularización; también se han descrito otras complicaciones como disminución de la visión nocturna, pérdida en la diferenciación de colores, así como formación de cicatrices retinianas por el láser y su extensión a retina sana^{1,47}.

El mecanismo concreto por el que éste produce beneficios no está completamente esclarecido, aunque la bibliografía es congruente en afirmar que disminuye la isquemia retiniana al mejorar la oxigenación tisular, disminuir la producción de factores proangiogénicos como VEGF, y liberar citocinas anti-inflamatorias desde el epitelio pigmentario, que contribuyen a reducir los factores patogénicos principales^{45,47}.

Tipo de EMD	Consenso de tratamiento
EMD focal a más de 500 micrómetros de la fovea (para evitar dañar AV central)	Fotocoagulación láser: 0,1 s por impacto Tamaño de punto de láser: 50 micrómetros
EMD difuso sin afectación foveal	Fotocoagulación láser en rejilla Tamaño de punto de láser: 50-200 micrómetros Duración del impacto: 0,1 s

Tabla 9.- Consenso de tratamiento con fotocoagulación láser para el EMD focal y difuso. Adaptado de las referencias 1,45.

Ante los riesgos del tratamiento con láser convencional, se desarrolló el láser de diodo micropulsado subumbral (SMD, por sus siglas en inglés *Subthreshold micropulse*

diode laser), que ha permitido reducir los efectos secundarios. Éste evita el daño a la capa neurosensorial de la retina, reduciendo la formación de escotoma paracentral y la formación y extensión de cicatrices retinianas. Se describió su uso por primera vez en los 90, y desde entonces se han publicado diversos estudios con buen nivel de evidencia que revelan que su uso en comparación con láser convencional disminuye los efectos secundarios, fundamentalmente porque permite dar pulsos de menor duración con la energía concentrada en las células del epitelio pigmentario.^{1,45,47,48}

Es destacable la comparación del láser SMD con el láser convencional en la mejoría de la AV de los pacientes, no habiendo el SMD conseguido demostrar una mejoría en los pacientes frente al láser convencional, aunque sí una disminución de los efectos secundarios⁵⁰.

La tabla 10 recoge diferentes estudios llevados a cabo comparando la eficacia del láser frente a otros tratamientos y su papel en la terapia combinada:

ESTUDIO	RESULTADOS	COMENTARIO
<i>BOLT</i> ⁴⁹	Comparación de: -Bevacizumab -Láser Resultados a 12 meses: superioridad de AV en grupo de bevacizumab, con mejoría de hasta 8 letras de AV.	Bevacizumab demuestra superioridad frente a láser solo al año, mejorando 8 letras de AV en el grupo tratado con bevacizumab.
<i>Protocolo B grupo DRCR net</i> ⁴⁷	Pacientes seguidos a 2 y 3 años, comparando láser con triamcinolona. Mejoría de AV más marcada en el grupo de triamcinolona.	Triamcinolona es más eficaz que láser en el tratamiento del EMD al superar el grupo con triamcinolona los resultados del grupo láser.
<i>Subgrupo de análisis Protocolo I grupo DRCR net</i> ⁴⁷	Combinación de láser (sobre todo diferido) + anti-VEGF mejora la AV y evita las recidivas.	Pequeño estudio en subgrupo de análisis, sin suficiente evidencia que lo apoye.

READ 2⁴⁹

Comparación a 24 meses de: -Ranibizumab -Ranibizumab+láser -Láser	La terapia combinada de ranibizumab y láser parece mostrarse más útil en el mantenimiento de la mejora de AV a largo plazo.
Grupo conjunto de ranibizumab+láser más efectivo en mantenimiento de la respuesta.	

Tabla 10.- Comparación de varios estudios mostrando la superioridad de otros tratamientos frente a láser y la vigencia del láser en la terapia combinada. Tomado de las referencias 47,49.

En conclusión, a la vista de los resultados, el láser es actualmente un tratamiento de segunda línea, al ser menos eficaz que otros tratamientos para el EMD, si bien en determinadas situaciones tiene indicación; sobre todo en pacientes con EMD focal en combinación con anti-VEGF a criterio del oftalmólogo, siempre como terapia complementaria, o bien en pacientes no candidatos a otros fármacos.

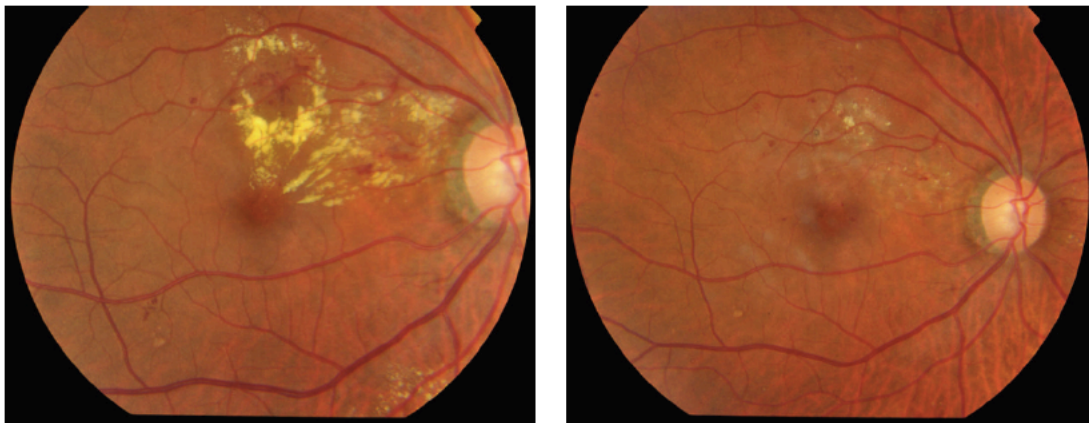


Ilustración 7.- Retinografía de paciente previo al tratamiento con láser y tras la fotocoagulación. Tomado de la referencia 63.



6.3.- Corticoides en el tratamiento del Edema Macular Diabético

La inflamación es un factor fundamental en la fisiopatogenia del EMD, de manera reactiva a las citocinas proinflamatorias y al estrés oxidativo que involucran la fisiopatología de esta entidad; dichas citocinas también portan VEGF que contribuye a la angiogénesis y al aumento de permeabilidad vascular, agravando el cuadro clínico. Los corticoides pueden disminuir la producción de citocinas proinflamatorias, así como la producción de VEGF, actuando por tanto en dos vías fisiopatológicas que acontecen en el EMD, a diferencia de los anti-VEGF que solo disminuyen el VEGF sin ejercer efecto sobre la inflamación, lo que puede justificar que no sean efectivos en todos los pacientes, como así ha quedado referenciado en la bibliografía en varios estudios, entre los que destaca el protocolo I, en el que hasta un 25 % de pacientes no responden al tratamiento con anti-VEGF.

También previenen la migración y adhesión leucocitaria, la formación de fibrina, inhiben la formación de ICAM-1 y la producción de diversas interleucinas como IL 6, 8 e IFN⁴⁷.

Son especialmente útiles en los pacientes refractarios al tratamiento con anti-VEGF, así como en el EMD crónico, en el que la inflamación juega un papel predominante^{1,47, 51}.

Actualmente existen diversos preparados corticoides con utilidad en el tratamiento del EMD: el acetónido de triamcinolona, la fluocinolona y la dexametasona; los dos últimos, también en dispositivos de liberación prolongada intravítrea⁵¹.

En la década del 2000 se comunica la primera inyección intrabulbar con acetónido de triamcinolona para el tratamiento del EMD, evidenciando los primeros estudios que puede llegar a ser potencialmente útil al mejorar la AV de los pacientes, si bien son necesarios muchos estudios comparativos posteriores para que el uso de los corticoides se generalice en esta patología, comenzándose a usar fuera de indicación en muchas afecciones oculares por sus buenos resultados^{45,52}. El estudio protocolo B es el primero

en mostrar la superioridad de triamcinolona frente a láser, aunque a largo plazo el láser se mostró superior^{47,52}.

<i>Estudio</i>	N=840 ojos.
<i>PROTOCOLO</i>	Multicéntrico, aleatorizado con enmascaramiento:
<i>B^{47,52}</i>	grupo
<i>DRCR net</i>	-4mg triamcinolona intravítrea. -1mg triamcinolona intravítrea. -Control con fotocoagulación láser.
	A los 4 meses: Mejoría de AV en pacientes tratados con 4 mg de triamcinolona sobre el resto.
	Al año: No diferencias significativas AV.
	A los 2 años: Superioridad del grupo control en términos de AV.

Tabla 11.- Ensayo clínico protocolo B grupo DRCR net. Referencias 47,52.

Los resultados devastadores de este estudio hacen suspender el estudio en fase 2 del implante de triamcinolona I-Vation® al ser superior la fotocoagulación láser^{47,52}.

Uno de los problemas principales del tratamiento con corticoides intrabulbares eran las numerosas inyecciones que había que administrar a los pacientes; la literatura describe muchos estudios intentando evitar este problema hasta el desarrollo de los implantes de triamcinolona (I-vation® suspendido en fase 2) y de fluocinolona, Retisert®, que sí demostró efectividad en la regresión del EMD en comparación con fotocoagulación a 1 año, si bien no demostró una mejoría significativa en la AV, desarrollando a 3 años el 95% de pacientes cataratas corticoinducidas, por lo que se retiró de su comercialización^{47,52}.

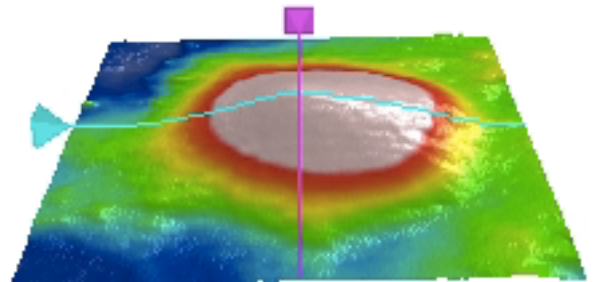
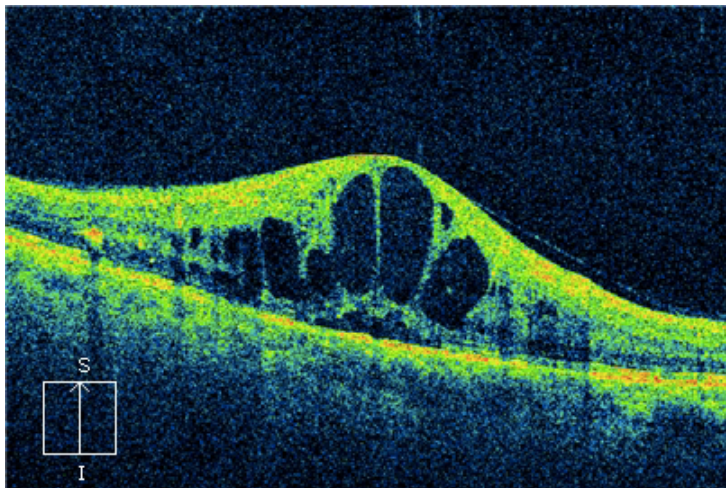
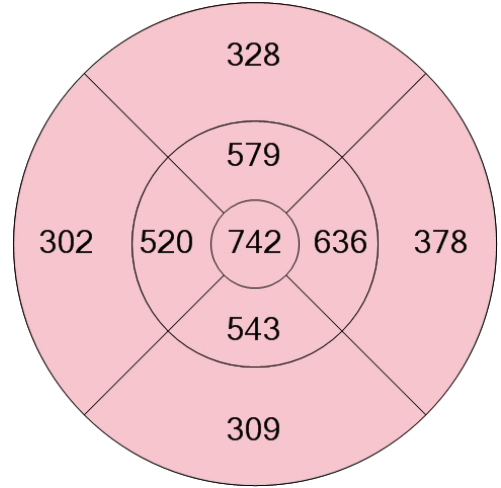
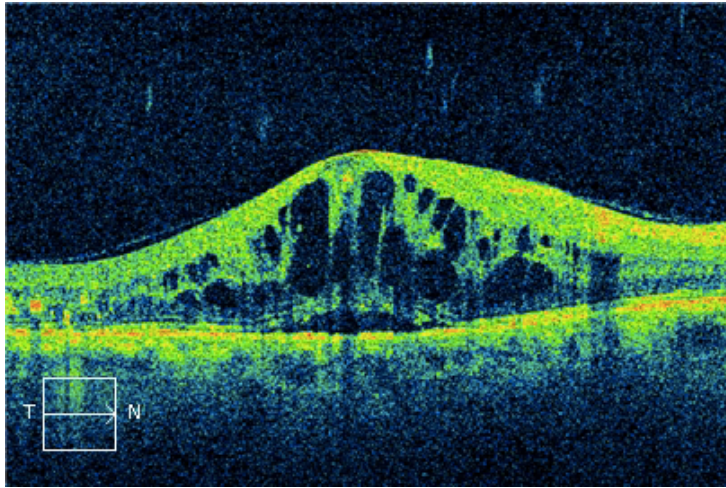


Ilustración 8.- Estado basal de un paciente antes del tratamiento con acetónido de triamcinolona. Cortesía Dra. Inés Franco.

AV inicial: 0,1dd

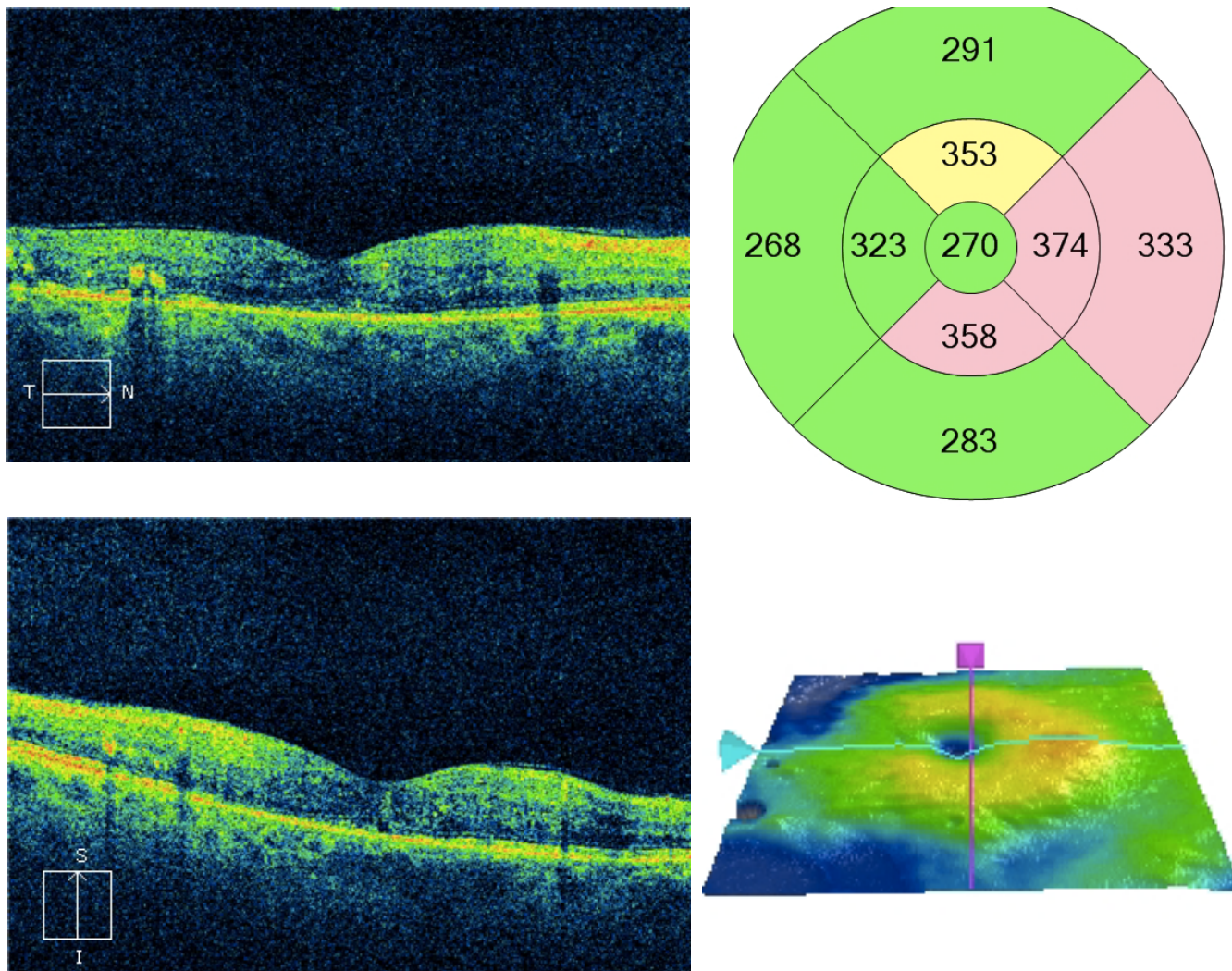


Ilustración 9.- Tratamiento del mismo paciente con triamcinolona un mes después de la inyección. Cortesía Dra. Inés Franco.

AV: 0,6

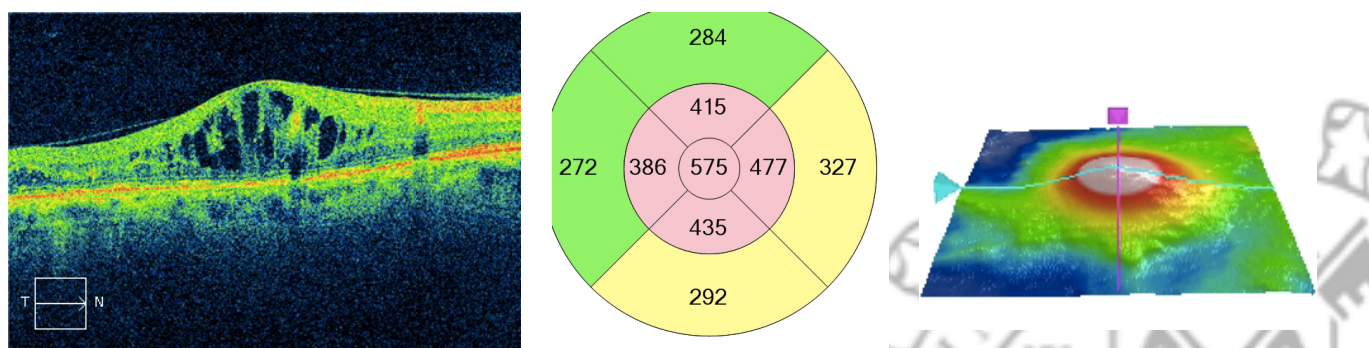


Ilustración 10.- Recaída del mismo paciente dos meses después del tratamiento. Cortesía Dra. Inés Franco.

La evidencia científica expuesta hizo descartar estas opciones de tratamiento y, buscando evitar los problemas y complicaciones de estos dispositivos, se desarrollaron posteriormente otras formulaciones: los implantes intravítreos de fluocinolona (Iluvien®) y de dexametasona (Ozurdex®).

6.3.1.- *Implante de dexametasona –Ozurdex®*

Ozurdex® es un implante biodegradable de dexametasona, capaz de liberar de manera controlada dexametasona en el humor vítreo durante un período de hasta 6 meses, habiendo demostrado mejorar la AV de los pacientes tras 6 meses de uso, así como el perfil de espesor y morfología retinianos, con buena tolerancia clínica^{1,40,52,53}.

El primer estudio que comprobó su eficacia fue el estudio PLACID⁴⁷, que mostró que al mes y a los nueve meses, el grupo tratado mejoró significativamente su AV frente al control, aunque los efectos desaparecieron al año. El estudio más importante fue el estudio MEAD⁵², que demostró la eficacia del implante a dosis-dependiente, en cuyos resultados se basó la FDA para aprobar Ozurdex® en septiembre de 2014 (haciéndolo la EMA en julio de 2014) para el tratamiento del EMD de los pacientes pseudofáquicos, en lista de espera para intervención quirúrgica de cataratas, o no respondedores a otras terapias, dado el elevado número de cataratas corticoinducidas que produce el tratamiento^{47,53,56}. Apoyando los resultados del estudio MEAD se encuentra el estudio CHAMPLAIN y otros con menor evidencia, con resultados congruentes en mostrar superioridad en la AV para los pacientes tratados con el implante. El protocolo U comparó Ozurdex®+ranibizumab frente a cada tratamiento en monoterapia, y no evidenció, sin embargo, mejoría significativa de la AV para los pacientes tratados con el implante, pero sí mejor perfil macular y menos inyecciones, con resultados similares en cuanto a AV^{40,51-53}.

También ha habido estudios intentando comparar la efectividad de Ozurdex® en pacientes no respondedores y refractarios, pero hacen falta más estudios para poder

afirmar que es un tratamiento superior en estos pacientes; en ojos vitrectomizados, sin embargo, sí se ha podido comprobar la superioridad del implante^{43,52}.

Los buenos resultados de Ozurdex® hicieron que el estudio BEVORDEX comparara al implante de dexametasona con bevacizumab para evaluar su eficacia, sin hallar diferencias significativas, con la ventaja para el implante de permitir un tratamiento con menos inyecciones, pero con más incidencia de cataratas iatrogénicas^{40,53}.

Ante los buenos resultados de eficacia y seguridad de Ozurdex®, un subanálisis del estudio MEAD, en un estudio multicéntrico, prospectivo a 3 años, randomizado y controlado con placebo, demostró que el tratamiento a dosis de 0,7mg mejora la AV de pacientes tratados previamente con otras terapias con el mismo perfil de seguridad que en su aplicación sin tratamientos previos, lo que abre la puerta a la utilización de Ozurdex® como tratamiento de rescate y del EMD crónico^{47,52,53,57}.

Cabe destacar que empieza a haber evidencia (estudio retrospectivo, multicéntrico, con 102 pacientes) de que la rápida de respuesta al implante se correlaciona con una mejor AV final⁵⁸.

En conclusión, Ozurdex® es un tratamiento tan eficaz en términos de mejoría de AV como los anti-VEGF, no mostrando superioridad en combinación con ellos, aunque permite reducir el número de inyecciones, si bien presenta más incidencia de efectos secundarios oculares. Es un tratamiento útil como primera línea en el grupo de pacientes indicados, así como en no candidatos a anti-VEGF, no respondedores o en el EMD crónico, por su perfil inflamatorio.

ESTUDIO	RESULTADOS	COMENTARIO
<i>PLACID</i> ⁴⁷	Ensayo clínico multicéntrico, randomizado, controlado con placebo. N=253 pacientes: -0,7mg dexametasona + láser -Láser + inyección placebo	Demostración de eficacia de Ozurdex® a corto plazo, si bien es necesario el retratamiento para mantener la mejoría de AV. Demostración de superioridad de Ozurdex® frente a láser solo.

	<p>A 1 mes y 9 meses: 31,7% de pacientes frente al 11% del control mejoró su AV.</p> <p>A 1 año: no diferencias significativas en la AV.</p>	
<p>MEAD^{47,51,53}</p>	<p>Ensayo clínico randomizado, multicéntrico, enmascarado, comparado con placebo, fase 3.</p> <p>N=1048 pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> -0,7 mg dexametasona -0,35 mg dexametasona -Inyección placebo <p>Seguimiento a 3 años:</p> <p>Mejoría de AV de:</p> <ul style="list-style-type: none"> 22,2% (grupo 0,7 mg) 18,4% (grupo 0,35 mg) 12% (grupo control) 	<p>Demostración de eficacia de Ozurdex® dosis-dependiente, en cuyos resultados se basó la aprobación de la dosis de Ozurdex® por la FDA para el tratamiento del EMD.</p> <p>Los efectos adversos (cataratas corticoinducidas) fueron también dosis-dependientes.</p>
<p>Protocolo U grupo DRCR net^{40,51-53}</p>	<p>Ensayo clínico randomizado.</p> <p>N=129 pacientes:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Ranibizumab+dexametasona -Ranibizumab -Dexametasona <p>Resultados:</p> <p>No diferencias significativas en mejoría de AV, pero sí mejor perfil macular en el grupo de tratamiento combinado.</p>	<p>Ozurdex® y ranibizumab similares resultados en cuanto a mejoría de AV. La terapia combinada no mejora de forma estadísticamente significativa la AV, pero sí el perfil macular.</p>

Tabla 12.- Diferentes estudios sobre Ozurdex®. Tomado de las referencias 47, 51-53.

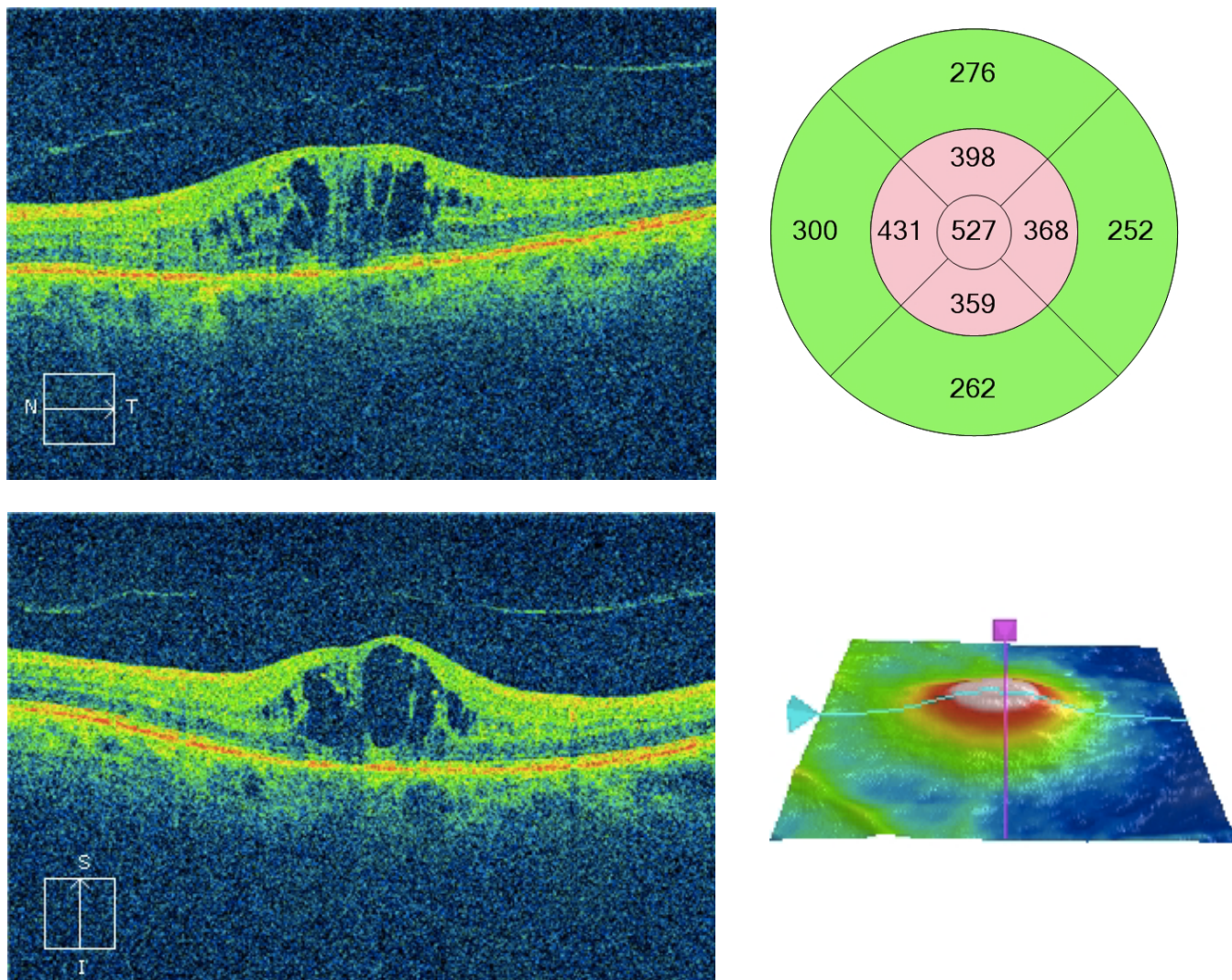
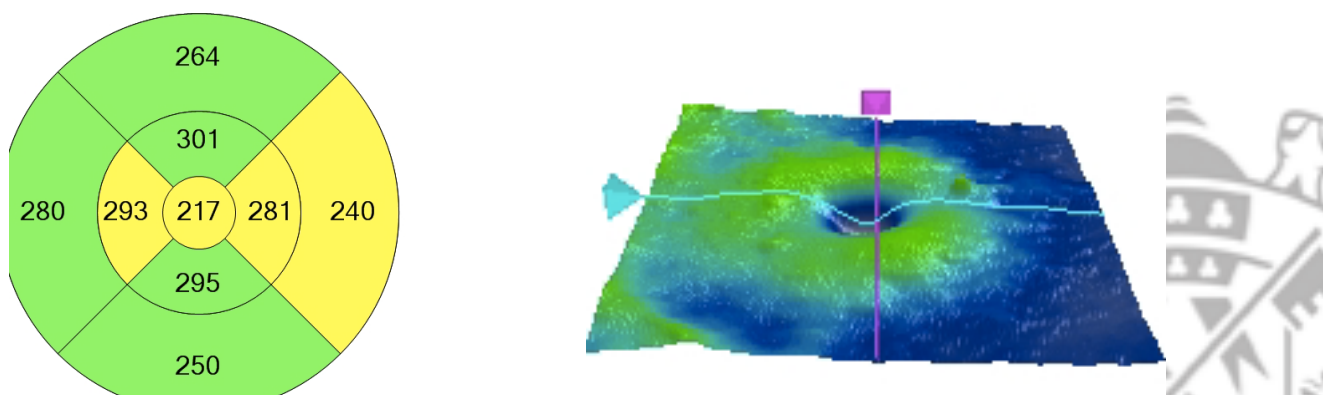


Ilustración 11.- Situación basal del paciente candidato a ser tratado con implante de dexametasona. Cortesía Dra. Franco.



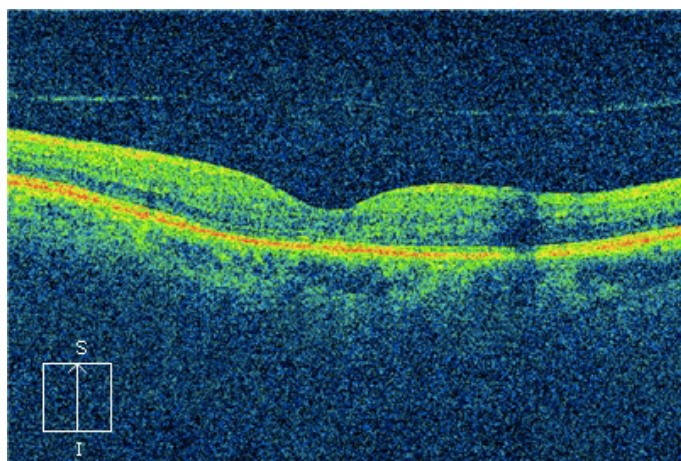
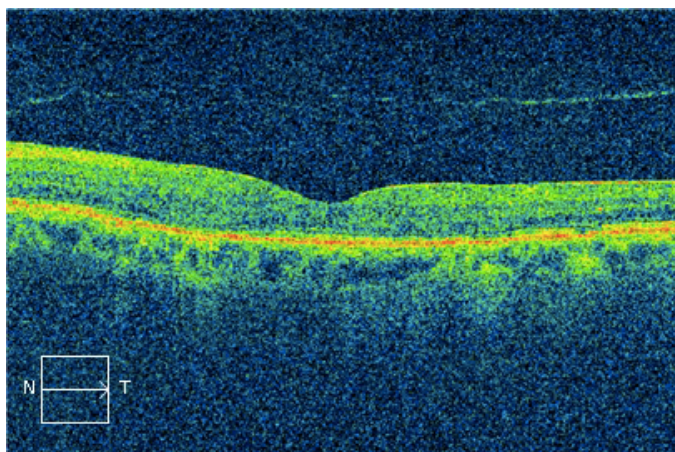


Ilustración 12.- Situación del mismo paciente un mes después del implante de dexametasona. Cortesía Dra. Inés Franco.

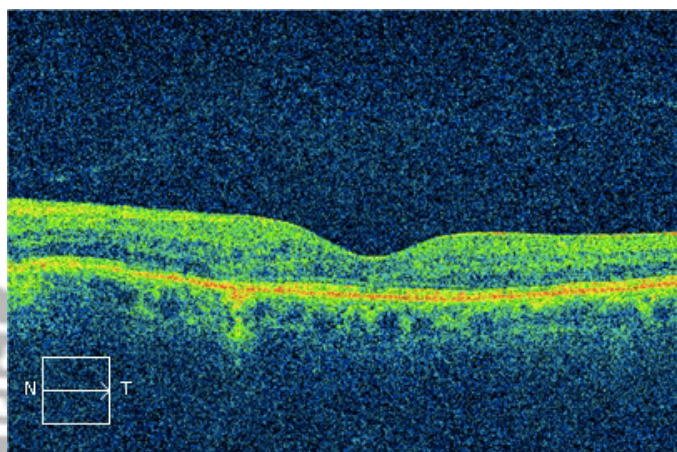
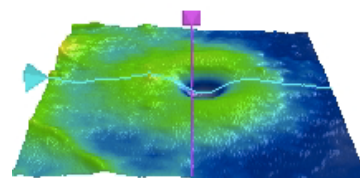


Ilustración 13.- Mantenimiento del efecto del implante tres meses después. Cortesía Dra. Franco.



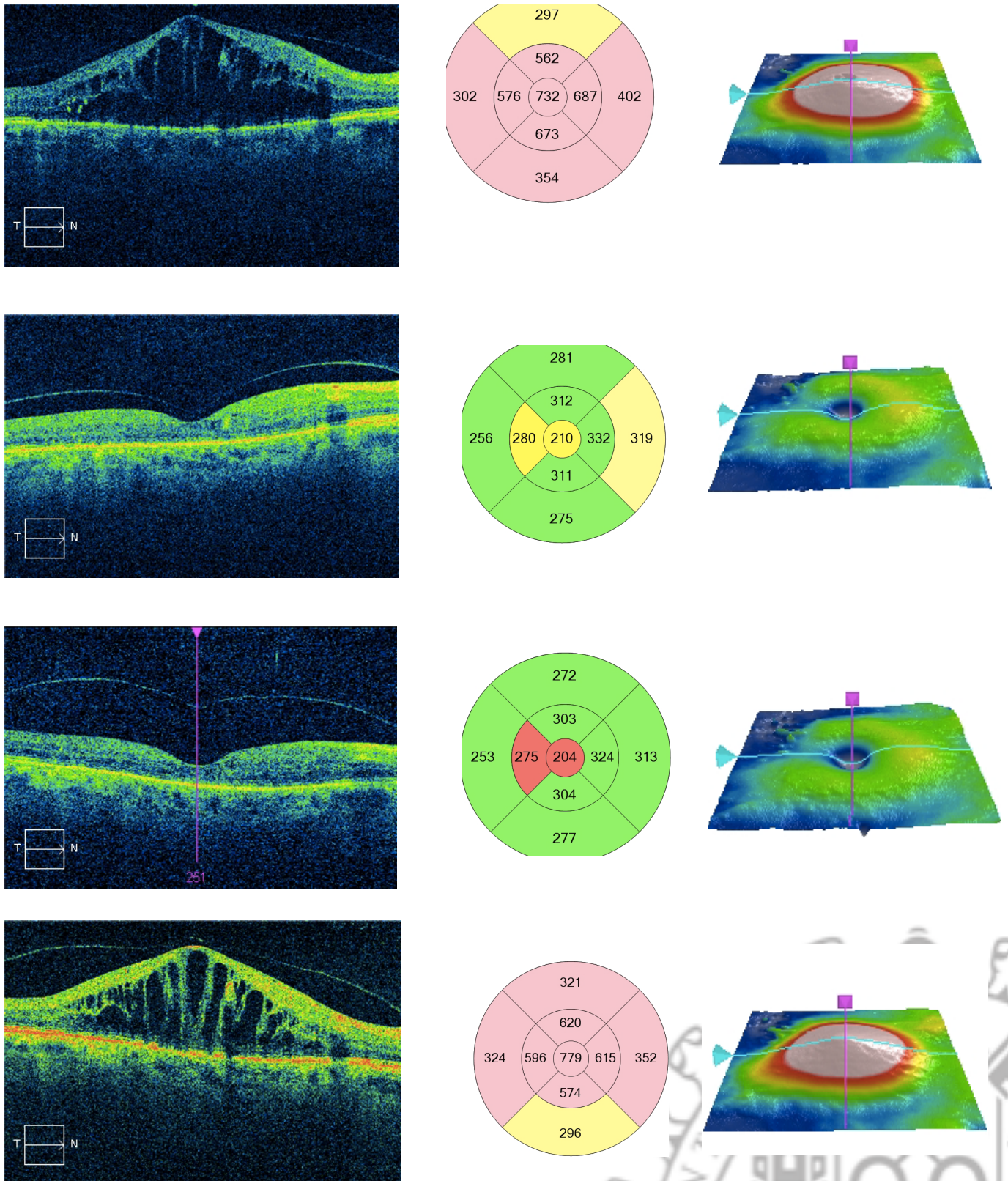


Ilustración 14.- Paciente candidato a tratamiento con implante de dexametasona; un mes post-tratamiento con el implante; dos meses post-tratamiento; reactivación al quinto mes post-tratamiento. Cortesía Dra. Franco.

6.3.2.- Implante de fluocinolona–Iluvien®

Iluvien® es un implante intravítreo no degradable que contiene 0,19mg de fluocinolona, con efectos de liberación prolongada durante, al menos, 3 meses^{53,54}.

Dado que se trata de una introducción más reciente que la de Ozurdex®, hay pocos estudios que comparen la eficacia y la efectividad de Iluvien® con Ozurdex®⁵³.

En el intento de comparar la eficacia y seguridad de Iluvien® con el estándar, el estudio FAME es el más destacado de todos ellos, siendo un ensayo clínico, randomizado, doble ciego, que comparó la eficacia y seguridad de Iluvien® a 3 años, en 209 ojos, con dosis de 0,2 y de 0,5microgramos/día frente a control en pacientes que previamente hubieran recibido al menos una sesión de fotocoagulación, mostrando una mejoría de AV en los pacientes del grupo del implante del 33%, frente al 21% del control, si bien en la mayoría de pacientes se comunicó la aparición de cataratas corticoinducidas y en algunos casos glaucoma. Un análisis posterior a este estudio reveló que la proporción de pacientes que mejoró su AV fue mayor en los pacientes con un EMD de larga evolución y con mala AV inicial^{47,53,55}.

Los efectos adversos más comúnmente comunicados fueron la elevación de la PIO y la formación de cataratas corticoinducidas, que requirieron en muchas ocasiones la intervención quirúrgica de cataratas y el control de la PIO mediante medicación^{47,51,53}.

Resultado de todo ello, la FDA aprueba Iluvien® para el tratamiento del EMD en septiembre 2014 (y la EMA en abril de 2014) para pacientes que hubieran recibido previamente corticoides y no hubieran mostrando elevación significativa de la PIO, dado sus efectos adversos, como segunda línea de tratamiento tras otros corticoides^{51,53}.

En conclusión, la literatura es congruente en situar al implante de fluocinolona como segunda línea de tratamiento en pacientes no respondedores a anti-VEGF y tras haber probado otros corticoides sin resultado.

Finalmente, cabe destacar que la literatura es congruente en situar a los implantes como primera línea de tratamiento, siempre Iluvien® tras no efectividad de Ozurdex® por lo ya comentado, en pacientes que no sean óptimos candidatos a anti-VEGF, como aquellos con alto riesgo coronario, dado que diversos estudios han puesto de manifiesto su mayor riesgo al tratarlos con anti-VEGF. De forma relativa, serían una indicación en pacientes que no pudieran hacer un adecuado seguimiento, dado el menor número de inyecciones^{47,51,53,56,57}.

6.4.- Vitrectomía en el tratamiento del Edema Macular Diabético

La hialoides del diabético tiene una mayor capacidad de adherencia a la retina y capacidad para generar una tracción vítreo-macular (TVM) de la misma; dicha tracción, en combinación con los factores fisiopatogénicos ya comentados, puede llegar a generar un EMD en los ojos con esta condición. La degeneración de la hialoides posterior permite el depósito de AGEs, de citocinas proinflamatorias y otros mediadores, contribuyendo a la isquemia retiniana y, consecuentemente, a la producción de VEGF y de EMD como entidad final⁵⁹.

La vitrectomía para el EMD con TVM está descrita por primera vez en los 90⁴⁵. Su uso está justificado porque permite eliminar quirúrgicamente la TVM origen del problema y reducir la formación del edema; además del efecto mecánico, permite eliminar las citocinas proinflamatorias, los factores proangiogénicos y el resto de mediadores depositados en el vítreo, aumentando la oxigenación retiniana y disminuyendo la producción de VEGF.

Su realización, junto a la administración de otros fármacos intraoperatorios, puede completar el tratamiento^{45,59,60,61}.

El primer estudio que comunicó la vitrectomía en pacientes con TVM se realizó en refractarios al láser, obteniendo con vitrectomía resolución del EMD en 8 de los ojos estudiados y una mejoría de AV en 9 de ellos⁶².

El estudio con mayor evidencia publicado, del grupo DRCRnet, fue con 87 pacientes, entre los que el 28-40% mejoraron su AV tras vitrectomía; en los pacientes incluidos sin TVM los resultados fueron muy variables y no pueden extraerse conclusiones claras^{42,59,61}.

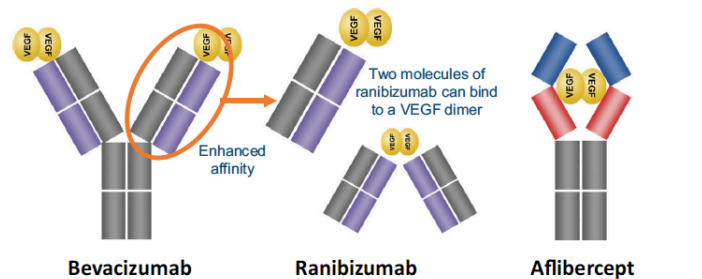
Con respecto a este grupo de pacientes, este estudio reveló que, a los seis meses de seguimiento, la morfología retiniana también mejoró en ellos, aunque no se mantuvieron los beneficios a los 12 meses. Hacen falta más estudios que apoyen estos resultados, pues algunos estudios permiten afirmar, sin suficiente evidencia, que la vitrectomía puede tener utilidad aun cuando no exista TVM, ya que permite eliminar los mediadores inflamatorios y los factores proangiogénicos claves en la patogenia de la entidad^{42,59,61}.

En todo caso, actualmente la literatura es congruente en afirmar que la recomendación de la vitrectomía queda relegada a ojos con TVM, por los resultados positivos de los estudios realizados en ojos con esta condición^{42,59,60,61}.

6.5.- Anti-VEGF en el tratamiento del Edema Macular Diabético

El tratamiento considerado gold-standard actualmente para el EMD son los anti-VEGF por haber demostrado en varios estudios superioridad frente a láser. Como se ha explicado, el VEGF es un factor patológico primordial, y

principal promotor de la génesis del EMD, encontrándose elevado en el humor vítreo de los ojos diabéticos sobre los ojos sanos, y siendo responsable del aumento de permeabilidad vascular que lleva, en consecuencia, al edema diabético. Sin embargo, el tratamiento con anti-VEGF para el EMD es un tratamiento relativamente reciente, aprobándose en la última década, habiendo otros tratamientos que los han precedido^{45,51}.



	Bevacizumab	Ranibizumab	Aflibercept
Structure	Humanized IgG monoclonal antibody	Fab fragment of humanized IgG monoclonal antibody	2nd Ig domain of VEGFR1 and 3rd Ig domain of VEGFR2 fused to the Fc portion of human IgG1
Size (kDa)	149	48	115
Target	VEGF-A	VEGF-A	VEGF-A, VEGF-B, PlGF, Galectin-1
K _D for VEGF-A ₁₆₅ (pM)	58	46	0.490
Intravitreal half-life (days)	6.7-10	7.1	9 (estimate)

Ilustración 15.- Distintos anti-VEGF utilizados en la práctica clínica. Tomado de la referencia 45.

6.5.1.- Pegaptanib

Fue el primer anti-VEGF utilizado para el tratamiento del EMD, aunque la FDA nunca llegó a aprobarlo para esta indicación. Su mecanismo de acción se basa en inhibir la isoforma VEGF-A, por ser la fundamental. Diversos estudios han demostrado su eficacia, evidenciando la mejoría de AV en los tratados frente a láser e inyección de placebo; los resultados de estos estudios permiten afirmar que pegaptanib fue superior a placebo y láser en la mejoría de AV y en el mantenimiento de la AV^{1,51,63,64}.

Pese a los buenos resultados, la FDA nunca aprobó pegaptanib para el tratamiento del EMD, por la rápida disponibilidad de otros preparados⁶⁴.

6.5.2.- Bevacizumab –Avastin®

Bevacizumab es un anticuerpo humanizado dirigido contra la isoforma VEGF-A; fue una molécula desarrollada para el tratamiento del cáncer de colon por sus propiedades antiangiogénicas, y pese a que nunca ha sido aprobada por la FDA para ninguna patología ocular, se emplea de rutina en el tratamiento de entidades como la RD y el EMD^{1,40,47,51,64}.

La literatura es congruente en afirmar que el estudio que con más evidencia soporta el uso de bevacizumab fuera de indicación para el tratamiento del EMD es el estudio BOLT; sin embargo, ensayos clínicos previos en fase 2, como el del grupo DRCRnet ya mostraba la mejora de AV de los pacientes tratados con bevacizumab^{40,49,51,64}.

Estudio
BOLT^{40,49,51,64}

Ensayo clínico a 2 años, randomizado comparando:

- Becavizumab intravítreo
- Láser control

Resultados a 12 meses:

Mejoría de 8 letras en AV de pacientes del grupo bevacizumab vs. mejoría de 0,5 letras en grupo láser.

Resultados a 24 meses:

Mejoría de 9 letras de AV en el grupo tratado; resultados variables en grupo láser.

Tabla 13.- Estudio BOLT. Datos en extracto de las referencias 40,49,51,64.

6.5.3.- Ranibizumab–Lucentis®

Ranibizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado específicamente desarrollado para uso intravítreo, dirigido contra la isoforma VEGF-A; su específico desarrollo para uso ocular intenta minimizar efectos sistémicos y aumentar efectos

propriadamente oculares, desplazando rápidamente a pegaptanib como tratamiento antiangiogénico del EMD^{1,40,45,47,51,65}.

Los ensayos clínicos destacados que han evaluado la eficacia, efectividad y seguridad de ranibizumab son RESOLVE, READ-2, RESTORE, DRRCRnet protocolo I y RISE/RIDE; la siguiente tabla expone los resultados y conclusiones más relevantes:^{1,40,45,47,65,66}.

Tabla 14.- Tabla resumen comparando diferentes estudios sobre eficacia y seguridad de ranibizumab. Véase 1,40,45,47,51,65,66.

ESTUDIO	DISEÑO	RESULTADOS	COMENTARIO
RESTORE	Ensayo clínico fase 3 a 12 meses de seguimiento comparando 0,5 mg de ranibizumab (n=116) con ranibizumab+láser (n=118) y láser solo como control (n=111).	AV a 12 meses: <ul style="list-style-type: none"> • RANIBIZUMAB 0,5 mg: mejoría de 6,8 letras. • RANIBIZUMAB 0,5mg + LÁSER: mejoría de 6,4 letras. • CONTROL LÁSER: 0,9 letras. 	La AV mejora significativamente en el grupo de ranibizumab o ranibizumab con láser, en comparación con el control láser, demostrando superioridad, siendo RESTORE el primer estudio en mostrar dicha superioridad.
EXTENSIÓN ESTUDIO RESTORE	Continuación del seguimiento a 36 meses	Mantenimiento en la mejora obtenida de AV al año de seguimiento.	El tratamiento con ranibizumab permite mantener la mejora de AV alcanzada.
READ – 2	Ensayo clínico randomizado comparando 126 pacientes aleatorizados entre ranibizumab, láser o	Mejora de AV en grupo de ranibizumab, manteniendo AV a los 3 años.	Resultados concordantes con estudio RESTORE. Coincidente en

	láser+ranibizumab, con resultados a 6 meses. Extensión de seguimiento a 3 años.		afirmar que el láser no aporta ningún beneficio como terapia combinada.
DRCRnet protocolo I	Estudio multicéntrico, randomizado a 12 meses, con varios brazos de comparación; subgrupo ranibizumab+láser frente a láser solo.	AV mejora en grupo ranibizumab+láser 9 letras, frente a 2 letras del grupo control con láser.	Resultados concordantes en la superioridad de ranibizumab frente a láser.
RISE/RIDE	Dos ensayos clínicos paralelos, idénticos metodológicamente, multicéntricos, en fase 3, con seguimiento a 2 años, doble ciego, comparando ranibizumab 0,3 mg; ranibizumab 0,5 mg; y control con láser.	<ul style="list-style-type: none"> Grupo de ranibizumab: mejoría de 10,9 a 12,5 letras de AV, SIN diferencias significativas entre los grupos de ranibizumab. 	Concordantes con otros estudios, mostrando superioridad de ranibizumab frente a láser, sin diferencias significativas entre dosis.

En resumen, tras RESTORE, que evidenció por primera vez la superioridad de ranibizumab frente al láser, ha habido otros estudios congruentes de evidencia fuerte apoyándolo. La terapia combinada no ha conseguido demostrar superioridad frente a ranibizumab solo, sino más bien peores resultados en cuanto a AV, por causas poco claras^{65,66}.

En contra de los hallazgos generales, un estudio con menos evidencia, establece que el láser puede mejorar los resultados del tratamiento con ranibizumab por evitar la formación de edema al mantener las capas de la retina unidas, además de evitar el retratamiento; en todo caso, el estudio plantea el uso del láser diferido a 6 meses, dejando suficiente tiempo para que ranibizumab corrija la situación anatómica alterada de la retina, por lo que no es fácilmente comparable metodológicamente⁴⁵.

Los efectos adversos comunicados durante los estudios y en posteriores metaanálisis fueron un 1% de endoftalmitis y mayor incidencia de eventos cardiovasculares sistémicos en los tratados; en contra de la mayoría de la literatura, el protocolo I del grupo DRCRnet mostró menos eventos cardiovasculares en el grupo tratado que en control, aunque la selección de pacientes de los estudios fue distinta y, por tanto, no comparable. Otros estudios han demostrado que niveles bajos de VEGF y altos de ICAM-1 se asocian con una respuesta favorable a ranibizumab^{37,40,45,66,67}.

En conclusión, la superioridad de ranibizumab frente a láser y sus prometedores resultados con pocos efectos adversos, sobre todo tras RISE/RIDE, llevan a la FDA a aprobar ranibizumab como primer anti-VEGF para el tratamiento del EMD, en 2012, a dosis de 0,3mg. Por su parte, la EMA aprueba ranibizumab a dosis de 0,5mg en 2011^{1,47}.

6.5.4.- Aflibercept–Eylea®

Aflibercept es el último anti-VEGF aprobado para el tratamiento del EMD, si bien inicialmente fue desarrollado para terapia oncológica. Se trata de una proteína recombinante, que incluye la fracción común de la IgG humana, dirigida contra todas las isoformas de VEGF, contra el factor de crecimiento placentario y contra galactinina^{145,47,51,66}.

La siguiente tabla muestra los diferentes estudios en los que se ha ensayado la eficacia de aflibercept y su comparación con otras terapias:

Tabla 15.- Tabla mostrando diferentes estudios comparando eficacia y seguridad de aflibercept. Tomado de las referencias 1,40,45,47,51,52,66.

ESTUDIO	DISEÑO	RESULTADOS	COMENTARIO
VIVID(Europa) VISTA(EEUU)	Ensayos clínicos paralelos, fase 3, con 865 pacientes, en Europa y EEUU, evaluando eficacia y seguridad de 2mg de aflibercept intravítreo frente a láser a 100 semanas.	AV a 100 semanas: Mejoría significativa de AV en el grupo de pacientes tratados con aflibercept frente a láser, sin más efectos adversos.	Aflibercept intravítreo es superior a láser para el tratamiento del EMD, sin presentar más efectos adversos.
TADI	Estudio comparando eficacia de aflibercept como 2ª terapia.	Pendiente de resultados.	
ENDURANCE2	Seguimiento de pacientes tratados con aflibercept a 3 años.	Pendiente de resultados.	
PROTOCOLO T DRCRnet	Ensayo clínico en fase 3, comparando eficacia y seguridad de 2mg de aflibercept intravítreo; 1,25 mg de bevacizumab y 0,3 mg de ranibizumab, con seguimiento a 1 y 2 años.	A 12 meses: <ul style="list-style-type: none"> Mejoría de AV en 2,1 letras más en el grupo de aflibercept frente a ranibizumab. Bevacizumab inferior a estos, pero no diferencia significativa con ranibizumab. Los resultados fueron especialmente buenos para los tratados con aflibercept que tuvieron peor AV inicial.	Aflibercept es superior, en cuanto a mejora de AV, a ranibizumab y bevacizumab, especialmente en pacientes con peor AV inicial. Es importante comentar que la dosis introducida fue la de 0,3 mg (aprobada por FDA) y no la de 0,5 mg (utilizada en Europa, aprobada por EMA), lo que puede ser un factor

DA – VINCI

	<p>A 2 años:</p> <ul style="list-style-type: none"> Se igualan resultados de AV y desaparece la significación estadística de aflibercept superior a ranibizumab, aun cuando mejora más la AV en pacientes con peor AV inicial. 	<p>de confusión en el análisis.</p> <p>A los 2 años, aflibercept no se muestra superior a ranibizumab, pero sigue siendo mejor para pacientes con menor AV inicial.</p>
<p>Ensayo clínico evaluando eficacia y seguridad de aflibercept frente a láser, comparando los siguientes regímenes:</p> <ul style="list-style-type: none"> - 0,5 mg/4 semanas - 2mg/4 semanas - 2mg/8 semanas - 2mg/a demanda 	<p>La mejoría a las 24 semanas de tratamiento fue de 8,5 a 11,4 letras de AV para el grupo tratado frente al láser (2,5 letras mejoría de AV), sin diferencias significativas entre las dosis.</p>	<p>No hay diferencias significativas entre las dosis de aflibercept, si bien es superior a láser en cualquier dosis.</p>

Los excelentes resultados de aflibercept, sobre todo tras VIVID/VISTA, hacen que la EMA apruebe su uso en 2014, haciéndolo la FDA en 2015, a dosis de 2mg^{47,52}.

De acuerdo con los resultados del estudio protocolo T^{51,66}, aflibercept se ha recomendado para pacientes con peor AV inicial, ya que fue superior a bevacizumab y ranibizumab; es importante tener en cuenta que estos resultados se obtuvieron utilizando la dosis de 0,3mg americana y no los 0,5mg europeos, por lo que no hay datos de validez externa comunicados que avalen esta recomendación.

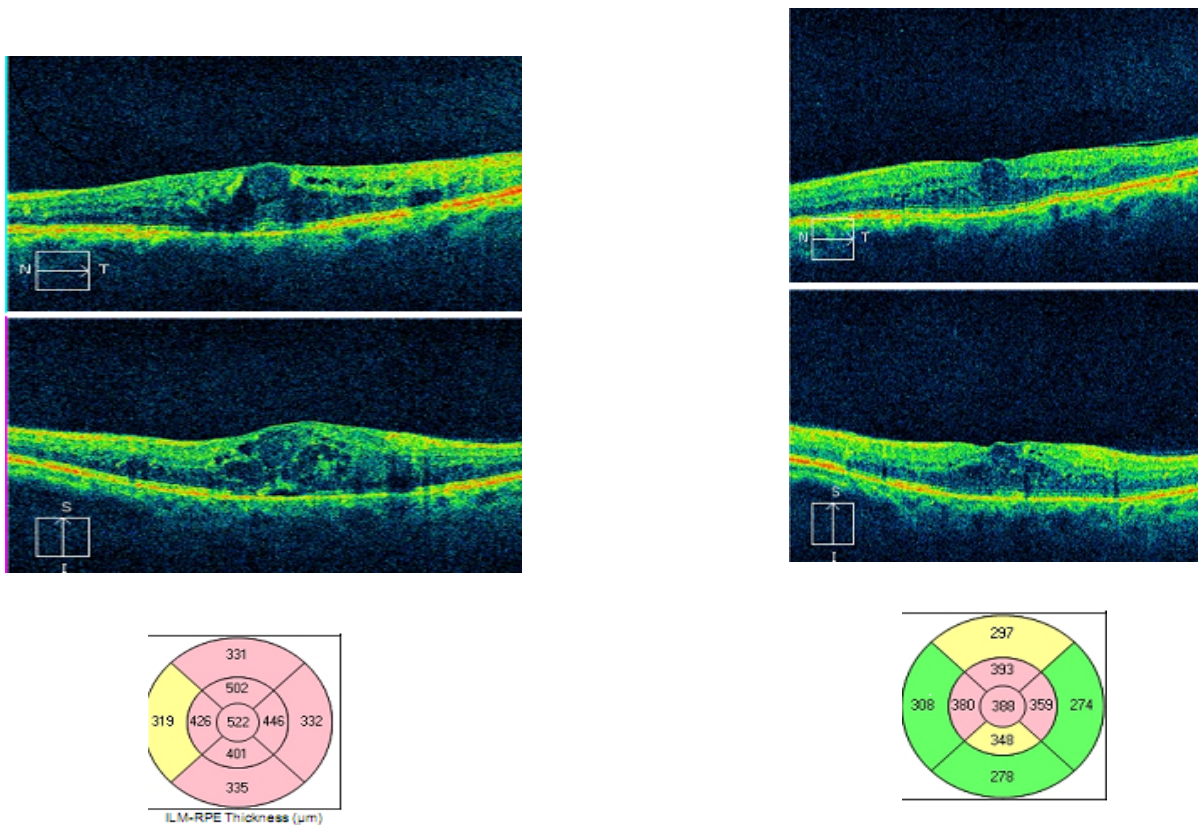


Ilustración 16.- Paciente candidato a ser tratado con ranibizumab; previo al tratamiento y al mes de la primera dosis. Cortesía Dra. Franco.

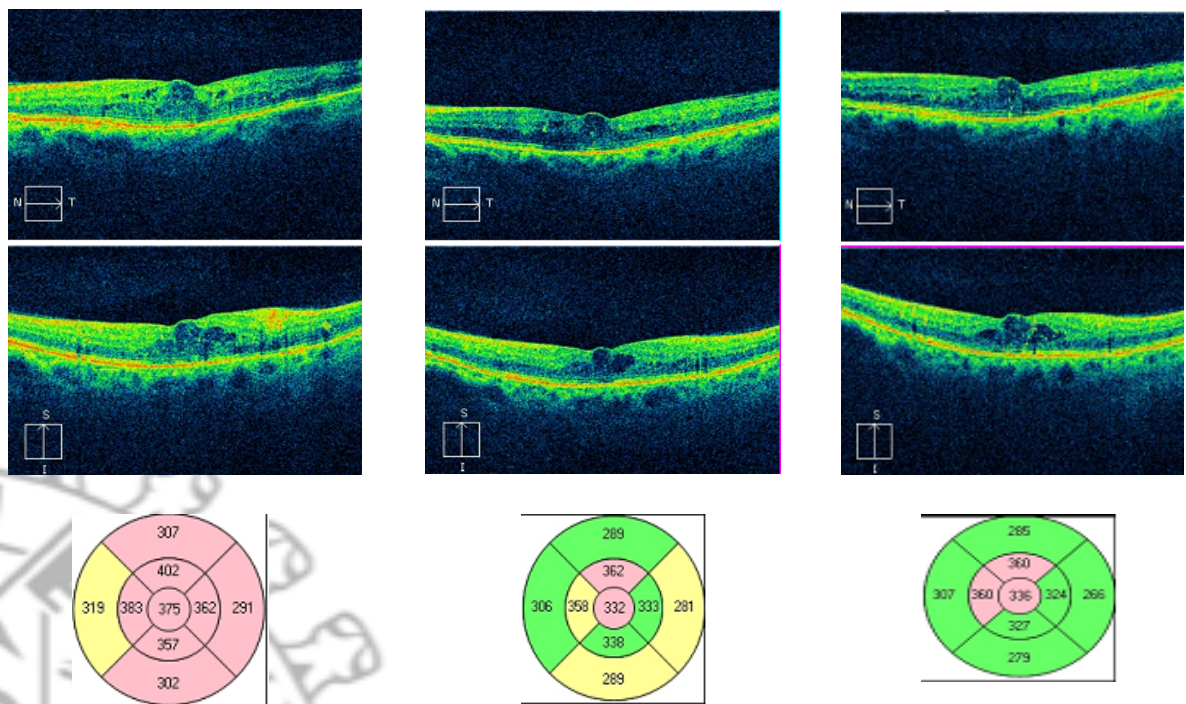
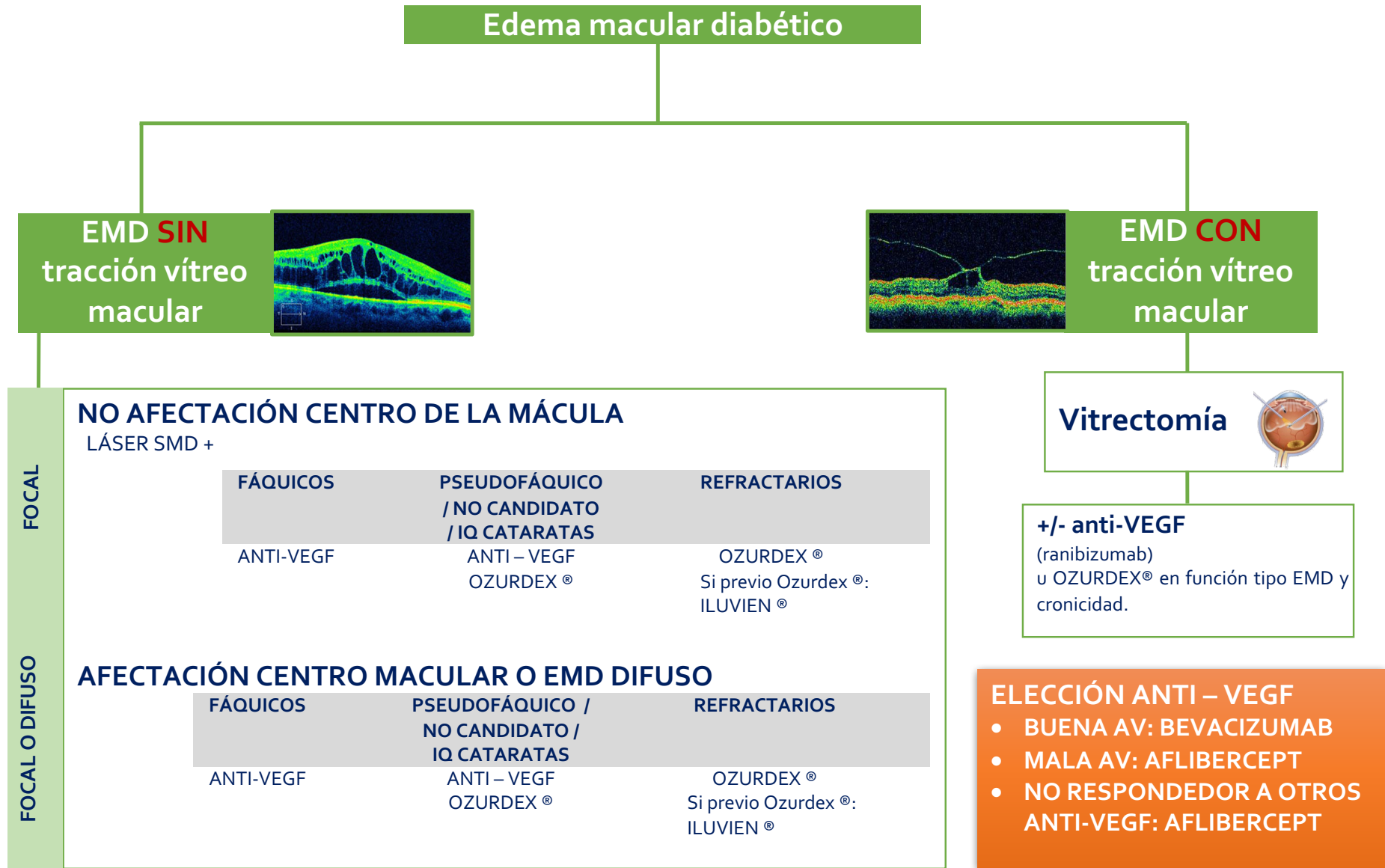


Ilustración 17.- Sucesivas dosis de ranibizumab al mismo paciente. Cortesía Dra. Franco.

6.6.- Planteamiento actual del manejo del Edema Macular Diabético



LEYENDA

La consideración de bevacizumab si buena AV se basa en los estudios citados en el punto correspondiente, si bien no existe una generalización de su uso, ya que está fuera de indicación.

Los estudios parecen revelar que sería una buena alternativa en caso de pacientes con muy buena AV al ser coste-efectivo frente a ranibizumab.

Téngase en cuenta que la aplicación de aflibercept en pacientes con peor AV está basada en los resultados del estudio protocolo T, con la interpretación que a su respecto se hace en el comentario del mismo estudio.

6.7.- Nuevas perspectivas y manejo futuro del Edema Macular Diabético

Las nuevas perspectivas terapéuticas basadas en los estudios en investigación y el posible abordaje futuro del EMD se resume en la siguiente tabla^{1,40,45,47,51,52,63,68-70}.

Tabla 16.- Tabla resumen de los nuevos tratamientos en investigación y desarrollo para el EMD. Tomado, adaptado y resumido de las referencias 1,40,45,47,51,52,63,68-70.

TRATAMIENTO	MECANISMO	COMENTARIO Y E.ACTUAL
<i>Anti-VEGF DARPin</i> <i>ABICIPAR pegol</i>	Las proteínas DARPin (<i>designed ankyrin repeat proteins</i>) son proteínas ankirinas desarrolladas por ingeniería genética basadas en proteínas humanas; son capaces de antagonizar VEGF en inyección intravítrea. ABICIPAR pegol es una proteína DARPin antagonista de VEGF-A, capaz de suprimir los niveles de VEGF intravítreo tras 8-12 semanas de inyectada.	El estudio PALM en fase 2 comparó la eficacia de ABICIPAR y ranibizumab, concluyendo que la eficacia es similar, pero el grupo de ABICIPAR recibió menos inyecciones intravítreas.
<i>AKP-9778</i>	Ang2 se encuentra sobreexpresada en situación de hiperglucemia y actúa desestabilizando la barrera hematorretiniana. AKP-9778 es un inhibidor de la enzima VE-PTP, que interviene en la activación de los receptores Tie2, cuya activación se traduce en aumento de permeabilidad vascular y EMD.	Resultado de los estudios, AKP-9778 reduce el EMD en combinación con ranibizumab si se compara con monoterapia de ranibizumab.
<i>RO-6867461</i>	RO-6867461 es un anticuerpo monoclonal capaz de capturar todas las isoformas de VEGF y Ang2.	El estudio BOULEVARD, en fase 2, comparó RO-6867561 con ranibizumab, aunque aún está pendiente de resultados.

NESVACUMAB

Nesvacumab es un anticuerpo monoclonal anti-Ang2, capaz de evitar su acción.

El estudio RUBY comparó nesvacumab junto a aflibercept pero no demostró en la fase 2 una evidencia suficiente, lo que hizo que se suspendiera la fase 3 y fuera retirado.

KVD001

El sistema de las cininas-caliceínas interviene en la permeabilidad vascular. KVD001 es un inhibidor para uso intravítreo del sistema cininas-caliceínas, que ha mostrado buenos resultados en mejorar la AV de los pacientes y el perfil macular.

Primeros estudios evidencian mejora de AV y disminución del espesor macular, pasando a estar aprobado para su estudio en fase 2.

EBI-031

Anti-IL6

TRIAMCINOLONA-AFLIBERCEPT

Combinación de triamcinolona acetónido con anti-VEGF (aflibercept) para estudiar su potencial sinérgico.

El estudio TANZANITE es un estudio en fase 2, que ha concluido que el 78 % de los pacientes en combinación con ambos fármacos necesitó menos re-tratamiento en los siguientes 3 meses, en comparación con el control.

MICROESFERAS DE BETAMETASONA DE-102

La betametasona es un corticoide usado para muchas afecciones, que se está ensayando como medicación intravítrea.

Ensayo clínico en fase II con resultados pendientes de publicar.

DANAZOL	Esteroides oral capaz de potenciar las uniones intercelulares.	El ensayo OPTINA comparó danazol frente a placebo, con disminución de espesor macular en el grupo tratado frente al control.
ESQUALAMINA	Es un inhibidor anti-VEGF, anti-PDGF (factor derivado del crecimiento de las plaquetas) y anti factor de crecimiento fibroblástico.	El estudio IMPACT comparó escualamina en combinación con ranibizumab frente a monoterapia con ranibizumab, concluyendo que la terapia combinada mejoraba la AV a 9 meses, frente a la monoterapia.
VEGF TRAP	Es una proteína de fusión recombinante que une la fracción común de la IgG humana con el receptor 1 y 2 de VEGF, permitiendo captar todas las isoformas de VEGF.	El estudio CLEAR, randomizado, a doble ciego, controlado con placebo, en fase I, con 18 pacientes, mostró que la AV mejoró en los pacientes tratados sobre el grupo placebo.
BEVASIRANIB	Es un ácido ribonucleico de interferencia (siRNA) dirigido contra el mRNA de VEGF.	El estudio CARE, en fase II, comparó 3 dosis de bevasiranib en 127 ojos, evidenciando a las 12 semanas que el efecto de bevasiranib fue superior al control en mejorar la AV, aunque no llegó a la eficacia de los actuales anti-VEGF.
siRNA-027	Es otro siRNA dirigido contra el receptor 1 de VEGF.	Ha demostrado eficacia en experimentación animal, pasando a investigación clínica.

7. CONCLUSIONES

1. El láser ha sido considerado durante tiempo la terapia gold-estándar en el tratamiento del EMD por sus buenos resultados; el desarrollo de los anti-VEGF ha desplazado al láser como terapia estándar, convirtiéndose actualmente en la primera opción terapéutica.
2. No todas las técnicas empleadas en el pasado para el tratamiento del EMD han quedado desfasadas, siendo el láser una buena alternativa terapéutica en determinados pacientes, aunque no aporta beneficios en combinación con la terapia anti-VEGF, considera de primera línea.
3. No hay diferencias significativas entre uno y otro anti-VEGF, si bien la elección de uno u otro debe estar basada en la AV del paciente y en el criterio del oftalmólogo, a falta de más evidencia. Hacen falta más estudios comparando la eficacia de los distintos preparados y su relación coste-utilidad.
4. Los corticoides son una potente arma terapéutica para el tratamiento del EMD, sobre todo en pacientes refractarios a anti-VEGF y en el EMD de curso crónico.
5. La vitrectomía es una alternativa terapéutica en pacientes con EMD con un componente traccional, no habiendo suficiente evidencia para afirmar que también sea un procedimiento útil en el EMD sin dicha tracción.
6. Hacen falta estudios que relacionen con evidencia los factores patogénicos que alteran el curso clínico del EMD con la posible prevención y tratamiento de la patología, abriendo un campo al tratamiento sistémico; asimismo, hay pocos estudios analizando los límites a la terapia combinada y sus posibles causas, cuando teóricamente deberían ser terapias sinérgicas. El principal problema

de la bibliografía es que combina los estudios para RD y EMD, y no realiza, en general, un análisis separado por patologías.

7. Existe cada vez una evidencia mayor de que tanto el control de los factores de riesgo como la prevención de los factores genéticos y epigenéticos individuales de predisposición al EMD pueden jugar un papel importante en el tratamiento futuro de esta entidad, que podrá pasar por un abordaje causal y sistémico.

Salamanca, mayo de 2018.

*“No hay Medicina que cure
lo que no cura la felicidad”
G.G.Márquez*

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tomic M, Vrabec R, Poljicanin T, Ljubic S, Duvnjak L. Diabetic Macular Edema: Traditional and Novel Treatment. *Acta Clin Croat*. 2017 Mar;56(1):124-32.
2. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*. 8th edition, 2017.
3. Klein R, Klein BE, Moss SE. Visual impairment in diabetes. *Ophthalmology* 1984; 91 (1):1-9.
4. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33 (Suppl 1): S62-9.
5. Bloomgarden ZT. Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 2008; 31(5):1080-3.
6. Klein BE. Overview of epidemiologic studies of diabetic retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol* 2007; 14:179-83.
7. Leasher JL, Bourne RR, Flaxman SR, Jonas JB, Keeffe J, Naidoo K, 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 Sep;39(9):1643-9.
8. Bourne RR, Jonas JB, Flaxman SR, Keeffe J, Leasher J, Naidoo K, et al. Prevalence and causes of vision loss in high-income countries and in Eastern and Central Europe: 1990-2010. *Br J Ophthalmol*. 2014 May;98(5):629-38.
9. Frank, R. N., M.D. Diabetic retinopathy. *The New England Journal of Medicine* 2004, 350(1), 48-58.
10. Romero-Aroca P, Almena M, Baget M, Méndez I, Salvat M. Actualización en la epidemiología del Edema Macular diabético. *Annals d'Oftalmologia* 2005;13(2):92-102.
11. Aiello LP, DCCT/EDIC Research Group. Diabetic retinopathy and other ocular findings in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study. *Diabetes Care*. 2014;37:17-23.
12. Kohner EM. Microvascular disease: what does the UKPDS tell us about diabetic retinopathy? *Diabet Med*. 2008;25(Suppl 2):20-24.
13. Das A, McGuire PG, Rangasamy S. Diabetic macular edema: pathophysiology and novel therapeutic targets. *Ophthalmology* 2015; 122: 1375-1394.
14. Behl T, Kaur I, Kotwani A. Implication of oxidative stress in progression of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol* 2016; 61: 187-196.
15. Klein R, Klein BE, Moss SE et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. III. Prevalence and

- risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: 527–532.
16. 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.
 17. Guan K, Hudson C, Wong T et al. Retinal hemodynamics in early diabetic macular edema. *Diabetes* 2006; 55: 813–818.
 18. Das R, Kerr R, Chakravarthy U et al. Dyslipidemia and Diabetic Macular Edema: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Ophthalmology* 2015; 122: 1820–1827.
 19. Klein R. The epidemiology of diabetic retinopathy. In: Duh E, ed. *Diabetic Retinopathy*. Totowa, New Jersey: Humana Press 2008; 67–107.
 20. Hammes HP, Lin J, Bretzel RG et al. Upregulation of the vascular endothelial growth factor/vascular endothelial growth factor receptor system in experimental background diabetic retinopathy of the rat. *Diabetes* 1998; 47: 401–406.
 21. Funatsu H, Noma H, Mimura T et al. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2009; 116: 73–79.
 22. Stevens A, Soden J, Brenchley PE et al. Haplotype analysis of the polymorphic human vascular endothelial growth factor gene promoter. *Cancer Res* 2003; 63: 812–816.
 23. Awata T, Kurihara S, Takata N et al. Functional VEGF C-634G polymorphism is associated with development of diabetic macular edema and correlated with macular retinal thickness in type 2 diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 333: 679–685.
 24. El-Shazly SF, El-Bradey MH, Tameesh MK. Vascular endothelial growth factor gene polymorphism prevalence in patients with diabetic macular oedema and its correlation with antivasular endothelial growth factor treatment outcomes. *Clin Experiment Ophthalmol* 2014; 42: 369–378.
 25. Kaidonis G, Burdon KP, Gillies MC et al. Common sequence variation in the VEGFC gene is associated with diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2015; 122: 1828–1836.
 26. Inomata Y, Hirata A, Takahashi E et al. Elevated erythropoietin in vitreous with ischemic retinal diseases. *Neuroreport* 2004; 15: 877–879.
 27. Hosseini SM, Boright AP, Sun L et al. The association of previously reported polymorphisms for microvascular

- complications in a meta-analysis of diabetic retinopathy. *Hum Genet* 2015; 134: 247–257
28. Zhao S, Li T, Zheng B et al. Nitric oxide synthase 3 (NOS3) 4b/a, T-786C and G894T polymorphisms in association with diabetic retinopathy susceptibility: a meta-analysis. *Ophthalmic Genet* 2012; 33: 200–207.
29. Errera FI, Silva ME, Yeh E et al. Effect of polymorphisms of the MTHFR and APOE genes on susceptibility to diabetes and severity of diabetic retinopathy in Brazilian patients. *Braz J Med Biol Res* 2006; 39: 883–888
30. Mastropasqua R, Toto L, Cipollone F et al. Role of microRNAs in the modulation of diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res* 2014; 43: 92–107.
31. Kaidonis G, Gillies MC, Abhary S et al. A singlenucleotide polymorphism in the MicroRNA-146a gene is associated with diabetic nephropathy and sight-threatening diabetic retinopathy in Caucasian patients. *Acta Diabetol* 2016; 53: 643–650.
32. Liu E, Craig JE, Burdon K. Diabetic macular oedema: clinical risk factors and emerging genetic influences. *Clin Exp Optom*. 2017 Nov;100(6):569-76.
33. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature*. 2001;414:813–820.
34. Monnier V. Towards a Maillard Theory of ageing. The Maillard reaction in aging, diabetes and nutrition. New York: Alan R. Liss; 1989; 1-22.
35. Romero-Aroca P, Baget-Bernaldiz M, Pareja-Rios A, et al. Diabetic macular edema pathophysiology: vasogenic versus inflammatory. *J Diabetes Res*. 2016;2016-2156.
36. Spaide R. Retinal vascular cystoid macular edema: review and new theory. *Retina*. 2016;36:1823–1842.
37. Vermes I, Steinmetz ET, Zeyen LJ, et al. Rheological properties of white blood cells are changed in diabetic patients with microvascular complications. *Diabetologia*. 1987;30:434–436.
38. Acan D, Calan M, Er D, Arkan T, Kocak N, Bayraktar F, et al. The prevalence and systemic risk factors of diabetic macular edema: a cross-sectional study from Turkey. *BMC Ophthalmol*. 2018 Apr 12;18(1):91 018-753.
39. Simo R, Hernandez C, European Consortium for the Early Treatment of Diabetic Retinopathy. Neurodegeneration in the diabetic eye: new insights and therapeutic perspectives. *Trends Endocrinol Metab*. 2014;25:23–33.

40. Miller K, Fortun JA. Diabetic Macular Edema: Current Understanding, Pharmacologic Treatment Options, and Developing Therapies. *Asia Pac J Ophthalmol (Phila)*. 2018 Jan-Feb;7(1):28-35.
41. Daruich A, Matet A, Moulin A, Kowalczyk L, Nicolas M, Sellam A, et al. Mechanisms of macular edema: Beyond the surface. *Prog Retin Eye Res*. 2018 Mar;63:20-68.
42. Pareja A, López M. Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. *Retinopatía Diabética y Edema Macular. Segunda Revisión*. 2015.
43. Williams R, Airey M, Baxter H, Forrester J, Kennedy-Martin T, Girach A. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye (Lond)* 2004; 18:963-83.
44. Gonder JR, Walker VM, Bardeau M, Zaour N, Zachau BH, Hartje JR, et al. Costs and quality of life in diabetic macular edema: Canadian Burden of Diabetic Macular Edema Observational Study (C-REALTY). *J Ophthalmology* 2014; 2014:939315.
45. Terasaki H, Ogura Y, Kitano S, Sakamoto T, Murata T, Hirakata A, et al. Management of diabetic macular edema in Japan: a review and opinion. *Jpn J Ophthalmol*. 2018 Jan;62(1):1-23.
46. Todorich B, Mahmoud TH. Vitrectomy for Diabetic Macular Edema. *Curr Ophthalmol Rep* (2014) 2:167–174.
47. Schmidt-Erfurth U, Garcia-Arumi J, Bandello F, Berg K, Chakravarthy U, Gerendas BS, et al. Guidelines for the Management of Diabetic Macular Edema by the European Society of Retina Specialists (EURETINA). *Ophthalmologica*. 2017;237(4):185-222.
48. Demirel S, Argo C, Agarwal A, Parriott J, Sepah YJ, Do DV, et al. Updates on the Clinical Trials in Diabetic Macular Edema. *Middle East Afr J Ophthalmol*. 2016 Jan-Mar;23(1):3-12.
49. Romero-Aroca P, Reyes-Torres J, Baget-Bernaldiz M, Blasco-Sune C. Laser treatment for diabetic macular edema in the 21st century. *Curr Diabetes Rev*. 2014 Mar;10(2):100-12.
50. Wu Y, Ai P, Ai Z, Xu G. Subthreshold diode micropulse laser versus conventional laser photocoagulation monotherapy or combined with anti-VEGF therapy for diabetic macular edema: A Bayesian network meta-analysis. *Biomed Pharmacother*. 2018 Jan;97:293-9.
51. Jansen ME, Hariprasad SM, Singer MA. Treatments for Diabetic Macular Edema: Past, Present, and Future. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2016 Sep 1;47(9):794-800.

52. Javey G, Schwartz SG, Flynn HW. Emerging Pharmacotherapies for Diabetic Macular Edema. *Experimental Diabetes Research*. 2012;2012:548732.
53. Daruich A, Matet A, Behar-Cohen F. Sustained-release steroids for the treatment of diabetic macular edema. *Curr Diab Rep*. 2015 Nov;15(11):99-015-066.
54. Sanford M. Fluocinolone acetonide intravitreal implant (Iluvien(R)): in diabetic macular oedema. *Drugs*. 2013 Feb;73(2):187-93.
55. Cunha-Vaz J, Ashton P, Iezzi R, Campochiaro P, Dugel PU, Holz FG, et al. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous implants: long-term benefit in patients with chronic diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014 Oct;121(10):1892-903.
56. Mastropasqua R, Toto L, Borrelli E, Di Antonio L, De Nicola C, Mastrocola A, et al. Morphology and Function over a One-Year Follow Up Period after Intravitreal Dexamethasone Implant (Ozurdex) in Patients with Diabetic Macular Edema. *PLoS One*. 2015 Dec 31;10(12).
57. Augustin AJ, Kuppermann BD, Lanzetta P, Loewenstein A, Li XY, Cui H, et al. Dexamethasone intravitreal implant in previously treated patients with diabetic macular edema: subgroup analysis of the MEAD study. *BMC Ophthalmol*. 2015 Oct 30;15:150,015-0148-2.
58. Al-Kharsan H, Hariprasad SM, Chhablani J, Dex Implant Study Group. Early Response to Intravitreal Dexamethasone Implant Therapy in Diabetic Macular Edema May Predict Visual Outcome. *Am J Ophthalmol*. 2017 Dec;184:121-8.
59. Simunovic MP, Hunyor AP, Ho IV. Vitrectomy for diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Can J Ophthalmol*. 2014 Apr;49(2):188-95.
60. Vitrectomy for diabetic macular edema: where we are? *J Curr Ophthalmol*. 2016 Dec; 28(4): 161–162.
61. Todorich, B. Vitrectomy for Diabetic Macular Edema. *T.H. Curr Ophthalmol Rep* (2014) 2: 167.
62. Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology*. 1992;99(5):753–9.
63. Mathew C, Yunirakasiwi A, Sanjay S. Updates in the Management of Diabetic Macular Edema. *Journal of Diabetes Research*. 2015;2015:794036.
64. Lally DR, Shah CP, Heier JS. Vascular endothelial growth factor and diabetic macular edema. *Surv Ophthalmol*. 2016 Nov - Dec;61(6):759-68.

65. Strain WD, Cos X, Prunte C. Considerations for management of patients with diabetic macular edema: Optimizing treatment outcomes and minimizing safety concerns through interdisciplinary collaboration. *Diabetes Res Clin Pract.* 2017;126-9.
66. Mathew C, Yunirakasiwi A, Sanjay S. Updates in the Management of Diabetic Macular Edema. *Journal of Diabetes Research.* 2015;2015:794036.
67. Hillier RJ, Ojaimi E, Wong DT, Mak MYK, Berger AR, Kohly RP, et al. Aqueous Humor Cytokine Levels and Anatomic Response to Intravitreal Ranibizumab in Diabetic Macular Edema. *JAMA Ophthalmol.* 2018 Mar 8.
68. Urias EA, Urias GA, Monickaraj F, McGuire P, Das A. Novel therapeutic targets in diabetic macular edema: Beyond VEGF. *Vision Res.* 2017 Oct;139:221-7.
69. Emerson MV, Lauer AK. Emerging therapies for the treatment of neovascular age-related macular degeneration and diabetic macular edema. *BioDrugs.* 2007;21(4):245-57.
70. Agarwal A, Afridi R, Hassan M, Sadiq MA, Sepah YJ, Do DV, et al. Novel Therapies in Development for Diabetic Macular Edema. *Curr Diab Rep.* 2015 Oct;15(10):75,015-652.
71. Campochiaro PA, Peters KG. Targeting Tie2 for Treatment of Diabetic Retinopathy and Diabetic Macular Edema. *Curr Diab Rep.* 2016 Dec;16(12):126,016-816.

9. ANEXOS

9.1.- ANEXO 1. Otros factores de riesgo del EMD.

Además de los factores clásicos, existen factores genéticos que pueden condicionar la aparición y desarrollo de RD/EMD, que permiten explicar los casos en los que los factores de riesgo clásicos no pueden demostrar la etiopatogenia; según el estudio WESDR, se estima que los factores clásicos contribuyen solo al 10 % de la variación del riesgo en los sujetos que los padecen, por lo que deben existir factores adicionales que expliquen la mayor susceptibilidad o menor de determinados pacientes ante dichos factores de riesgo y ante el desarrollo y progresión o no de RD/EMD¹⁹.

Los factores más estudiados han sido los *VEGF factors* (*Vascular Endothelial Growth Factors*), sobre todo el VEGF-A; estos factores se encuentran incrementados en respuesta a la hipoxia y a la hiperglucemia que acontecen en los vasos retinianos del diabético²⁰; el VEGF-A, concretamente, se encuentra incrementado desde estadios muy iniciales de la RD, cuya función es unirse al receptor tirosina – kinasa VEGFR2, siendo una de las principales dianas terapéuticas de la RD/EMD al intervenir directamente en la permeabilidad de la membrana hematorretiniana²¹.

El gen del factor VEGF-A se encuentra situado en el brazo corto del cromosoma 6 (locus 6p21.3) y es altamente polimórfico como se pone de manifiesto en varios meta-análisis²². Existen numerosos estudios que han intentado demostrar la correlación entre un determinado polimorfismo y la asociación con RD/EMD, si bien los resultados entre los estudios son contradictorios entre los grupos y en muchos casos no comparables entre ellos; cabe destacar que dos estudios independientes han conseguido demostrar ($p < 0.002$ y $p < 0.047$) que la transversión 634 G>C se asocia con riesgo incrementado de desarrollo de EMD en pacientes con RD, siendo además un factor de respuesta al tratamiento con anti-VEGF^{23,24,32}.

En línea con lo anterior, existen estudios que han investigado los polimorfismos del VEGF-C, que se une al receptor tirosina-kinasa VEGFR3 y también al VEGFR2 de

manera independiente del VEGF-A; es destacable el estudio de Kaidonis y colaboradores, que demostró con más de 2500 pacientes que el polimorfismo del VEGF-C rs17697515 (variante T) protege frente al desarrollo de EMD ($p < 0.004$)^{25,32}.

La eritropoyetina (EPO) también ha sido estudiada al encontrarse elevada en el humor vítreo de pacientes con RD^{26,32}; el polimorfismo alelo T rs1617640, localizado en el promotor del gen de la EPO se ha asociado con el desarrollo de RD en ambos tipos de diabetes, aunque mediante metanálisis posteriores solo ha sido comprobado para la DM2^{27,32}.

Otros estudios han intentado implicar el papel de la óxido nítrico sintasa endotelial (eNOS, por sus siglas en inglés)²⁸, así como el papel de la apolipoproteína E, si bien los resultados no han sido del todo clarificadores, probablemente porque los estudios fueron diseñados con un número insuficiente de pacientes²⁹.

Merece la pena destacar el papel de algunos ácidos microrribonucleicos (miRNA por sus siglas en inglés) implicados en la génesis de la diabetes y la angiogénesis, si bien la mayoría de modelos experimentales se han estudiado en ratas, añadiendo complejidad a su validez en humanos; en todo caso, en los modelos experimentales se ha podido constatar que algunos miRNA (como miRNA17-5p, 18a, 20a, 21, 31 y 155), encargados de la regulación de la expresión de VEGF, se encuentran sobreexpresados³⁰. Por el contrario, otros miRNA que se encargan de ejercer un feedback negativo sobre el nFκB (factor de transcripción aumentado en condiciones de hipoxia, como en la RD) se encuentran descendidos^{30,32}. A raíz de ello se han desarrollado algunos pequeños estudios para intentar caracterizar la implicación de estos miRNA en la génesis de la RD y el EMD, encontrando algunos de ellos polimorfismos que constatan la asociación de determinados miRNA con la génesis del EMD^{31,32}.

9.1.- ANEXO 2. Patogenia y fisiopatología del EMD. Vías implicadas.

La hiperglucemia mantenida es el principal factor patogénico de la RD y del EMD; la hiperglucemia crónica produce microangiopatía en los vasos retinianos, mediada por la activación de rutas metabólicas diversas, incluyendo las rutas de la proteína kinasa C, la ruta de los polioles, la de la hexosamina, la acumulación de los denominados “productos de la glucación avanzada”, así como el aumento de radicales libres^{33,40}. En condiciones de normoglucemia, la glucosa penetra al interior de las células de la retina mediante el transportador GLUT-1 para ser metabolizada; en condiciones de hiperglucemia, el transportador GLUT-1 funciona al máximo de su saturación, y toda la glucosa no necesaria es metabolizada mediante la vía de la glucólisis, aumentando los productos intermedios como el gliceraldehído-3-fosfato, cuyos productos finales activan la vía de la proteína kinasa C, que interviene en la permeabilidad vascular⁴¹.

La glucación no enzimática de las proteínas ocurre cuando los niveles de glucosa son suprafisiológicos en forma de unión irreversible de la glucosa a los grupos épsilon-amino de las proteínas; tras la unión, se producen una serie de productos que alteran la actividad de las proteínas y que se conocen como “productos finales de la glucación avanzada o AGE”^{34,40}.

La activación de las rutas anteriormente reseñadas induce trastornos intracelulares, proteólisis enzimática y disfunciones mitocondriales. Asimismo, la acumulación de los productos finales de la glucación avanzada y la acumulación de radicales libres resulta en cambios para la matriz extracelular, consistentes predominantemente en rigidez de la misma y disminución de la complianza, además de muerte de los pericitos debido a los radicales libres³⁵.

La activación de las vías y de la cascada inflamatoria citada produce también pérdida de las células endoteliales, así como de las proteínas de unión intercelular⁴¹.

La barrera hematorretiniana mantiene la homeostasis al regular el paso de líquido y proteínas desde el espacio vascular a la retina; dicha barrera está configurada por una barrera interna, que comprende los vasos retinianos; y una barrera externa, que comprende la interfase coriorretiniana, representada por el epitelio pigmentario. Tanto una como otra

se mantienen indemnes gracias a las proteínas de unión intercelular y las uniones estrechas de las células que las forman. Los trastornos citados anteriormente (ruptura de las proteínas de unión intercelular, pérdida de pericitos, muerte de células endoteliales) generan una desestructuración de esta barrera y un aumento de su permeabilidad, originando extravasación de fluido, electrolitos y, en ocasiones, macromoléculas mayores; lo que clínicamente se traduce por edema macular^{36,40}.

Otro efecto bioquímico inicial que se produce en la retina sometida a hiperglucemia mantenida y a sus productos avanzados de la glucación es la hipoxia producida por la obstrucción de los capilares; en respuesta a ella, se producen marcadores de inflamación en el endotelio vascular, como la molécula ICAM-1 (*intercellular adhesion molecule 1*); entre otras moléculas, ICAM -1 produce una adhesión leucocitaria que contribuye a la obstrucción capilar. La hipoxia retiniana induce la sobreexpresión de VEGF, factor fundamental en la patogenia de la RD y del EMD, llegando a elevarse más de 10 veces en humor vítreo en el ojo diabético que en el sano³⁷.

La importancia que tiene como factor fundamental en la patogenia (y también en el tratamiento) del EMD es debido a que su sobreexpresión aumenta la permeabilidad vascular y la rotura de la barrera hematorretiniana. Además, tiene un efecto adicional y fundamental en la patogénesis de la RD, que es la angiogénesis, en un intento de normalizar la oxigenación tisular retiniana³⁸.

Además de los cambios citados, en la génesis del EMD también encontramos una neurodegeneración por muerte de células neuronales y proliferación de células gliales por efecto directo de los radicales libres, los productos finales de la glucación avanzada y mediadores inflamatorios; todo ello produce una acumulación de glutamato que induce la rotura de la barrera hematorretiniana por inducir la sobreexpresión de VEGF y la disminución de factores neuroprotectores^{39,40}.

<i>Mecanismo implicado</i>	<i>Explicación</i>
Rotura de la barrera hematorretiniana	<p>La rotura de la barrera hematorretiniana es el mecanismo fundamental que explica la fisiopatología posterior del EMD; su rotura está condicionada tanto por la alteración de las uniones intercelulares, los cambios en la fosforilación de sus componentes (mediados en su mayoría por activación de la vía de proteína kinasa C) y por la pérdida apoptótica de muchos de sus formantes (células endoteliales, pericitos y células de la glía).</p> <p>La alteración de las uniones intercelulares se produce fundamentalmente por la disregulación de proteínas claudina, ocludina, JAM-A y ZO-1 inducida por las altas concentraciones de glucosa.</p> <p>La pérdida de las células endoteliales se produce por mecanismo apoptótico en respuesta a la cascada inflamatoria y la hipoxia, medida por mensajeros como el TNFalfa.</p> <p>La pérdida de los pericitos se produce en respuesta a múltiples factores: interacciones con los productos finales de la glucación avanzada, hipoxia o incremento de radicales libres de oxígeno.</p>
Aumento de la permeabilidad vascular y disfunción del epitelio pigmentario	<p>Consecuencia directa de la rotura de la membrana hematorretiniana por pérdida de su estructura, así como por pérdida de pericitos y células endoteliales.</p> <p>La actuación de VEGF es fundamental en el aumento de permeabilidad vascular.</p> <p>En condiciones normales, el epitelio pigmentario mantiene el paso de líquido desde los capilares para mantener la homeostasis; la rotura de las uniones intercelulares del epitelio pigmentario hace que dicho mantenimiento no suceda, contribuyendo al edema.</p> <p>El estrés oxidativo contribuye a la desestructuración del epitelio pigmentario, además de otros mensajeros como el TNFalfa o la IL1.</p> <p>El VEGF contribuye a la muerte celular (y desestructuración del epitelio pigmentario) en respuesta a la propia ruptura de dicho epitelio.</p>
Disminución del drenaje de líquido extravasado	<p>Consecuencia directa de la desestructuración del epitelio pigmentario y la barrera hematorretiniana en general, el drenaje de líquido extravasado hacia la circulación sistémica se encuentra disminuido; existe, así, una alteración de los transportadores como consecuencia directa de la rotura de la barrera, por alteraciones celulares secundarias y por respuesta a la cascada inflamatoria generada.</p>

Tabla 17.- Resumen de los mecanismos fisiopatológicos principales. Adaptado de la referencia 41; elaboración propia.

Vía implicada

Vía VEGF / PGF	<p>La vía de VEGF y PGF (factor de crecimiento plaquetario) es muy relevante en la patofisiología del EMD; tanto uno como otro causan incremento de la permeabilidad vascular. VEGF se une tanto al VEGFR₁ como al VEGFR₂; PGF se une solo a VEGFR₁.</p> <p>En condiciones normales, VEGFR, vía VEGFR₂, fosforila e inactiva a la ocludina por activación, fundamentalmente, de la proteína kinasa C beta; cuando se produce mucho VEGF en respuesta a los factores comentados anteriormente, se produce muchas disregulación de ocludinas, favoreciendo la desestructuración de la membrana y el incremento de permeabilidad.</p>
Vía de las cininas – calicreínas	<p>La activación de este sistema causa vasodilatación por efecto de las cininas sobre receptores acoplados a proteínas G; en el EMD existe una sobreexpresión de receptores que hace que el sistema se encuentre exaltado, produciendo una vasodilatación vascular anómala e incremento de la permeabilidad.</p>
Vía de la Angiopoyetina 2	<p>Esta vía está implicada fundamentalmente en la proliferación vascular, pero también interviene en la permeabilidad vascular; el aumento de Ang2 que sucede en el edema macular diabético causa apoptosis de los pericitos y astrocitos, contribuyendo al EMD.</p>
Vía de los polioles – hexokinasa	<p>El exceso de glucosa hace que la enzima hexokinasa funcione al máximo de su capacidad y se sature, desviando el exceso de glucosa a la vía de los polioles, produciendo sorbitol y fructosa; el sorbitol no entra a la célula, creando un estrés osmótico en el medio ambiente celular, contribuyendo a la acumulación de productos finales de la glucación avanzada.</p>
Vía de los AGE	<p>La vía de los productos finales de la glucación avanzada ha sido ampliamente citada a lo largo de la explicación anterior; la formación de estos productos por exceso de glucosa y otras moléculas (como sorbitol) incrementa la fibrosis y desencadena una cascada inflamatoria por activación del receptores de AGEs. Además, contribuyen a la desestructuración de la membrana, al incremento de la permeabilidad y a la respuesta inflamatoria celular (con apoptosis) por activación de la vía del NFκB.</p>
Vía proteína kinasa C	<p>La proteína kinasa C se activa fundamentalmente en respuesta al diacilglicerol, calcio y fosfatidilserina en condiciones normales; cuando la glucosa excede los límites normales, se acumula mucho diacilglicerol que activa a la PKC, fosforilando a componentes de la membrana e interviniendo en su desestructuración y aumento de permeabilidad.</p>

Tabla 18.- Esquema de las principales vías implicadas en la génesis del EMD, tomado de la referencia 41; elaboración propia.

