

# Tratamiento del edema macular diabético en el contexto de la retinopatía diabética proliferativa no traccional

## *Diabetic macular edema treatment in non tractional proliferative diabetic retinopathy*

A. Sala Puigdollers, J. Monés

### Resumen

El tratamiento estándar para la retinopatía diabética proliferativa (RDP) es la panfotocoagulación (PFC), desde que el "Diabetic Retinopathy Study" demostró su beneficio hace casi 40 años. Sin embargo, la PFC puede causar pérdida permanente del campo visual periférico, disminución de la visión nocturna y empeorar el edema macular diabético.

Se ha publicado que las inyecciones intravítreas de anti-VEGF reducen el riesgo de empeoramiento de la retinopatía diabética y aumentan las posibilidades de mejora, convirtiéndose en un tratamiento potencialmente viable para la RDP. Recientemente, la DRCR.net ha publicado un ensayo clínico randomizado, en el que la agudeza visual a los 2 años en los pacientes tratados con ranibizumab no resultó ser inferior a la agudeza visual en los pacientes tratados con PFC, siendo necesario un seguimiento más largo.

### Resum

El tractament estàndard de la retinopatia diabètica proliferativa (RDP) és la panfotocoagulació (PFC), des de que el "Diabetic Retinopathy Study" va demostrar el seu benefici fa quasi 40 anys. Així mateix, la PFC pot causar pèrdua permanent del camp visual perifèric, disminució de la visió nocturna i empitjorar l'edema macular diabètic.

S'ha publicat que les injeccions intravítries d'anti-VEGF redueixen el risc d'empitjorament de la retinopatia diabètica i augmenten les possibilitats de millora, convertint-se en un tractament potencialment viable per a la RDP. Fa poc, la DRCR.net ha publicat un estudi clínic randomitzat, en el que l'agudessa visual als 2 anys en els pacients tractats amb ranibizumab no va resultar inferior a l'agudessa visual en els pacients tractats amb PFC, siguent necessari un seguiment més llarg.

### Abstract

Panretinal photocoagulation (PRP) has been the standard treatment for Proliferative Diabetic Retinopathy (PDR) since the Diabetic Retinopathy Study demonstrated its benefit nearly 40 years ago. However, PRP can cause permanent peripheral visual field loss, decreased night vision and may exacerbate diabetic macular edema.

The intravitreal anti-VEGF agents have been reported to reduce the risk of diabetic retinopathy worsening and increase the chance of improvement, making these agents a potentially viable PDR treatment. In a randomized clinical trial conducted recently by the DRCR.net, treatment with Ranibizumab resulted in visual acuity that was non-inferior to PRP at 2 years. However, longer-term follow-up is needed.

## 7.7. Tratamiento del edema macular diabético en el contexto de la retinopatía diabética proliferativa no traccional

### Diabetic macular edema treatment in non tractional proliferative diabetic retinopathy

**A. Sala Puigdollers<sup>1,2</sup>, J. Monés<sup>1,3,4</sup>**

<sup>1</sup>Institut de la Màcula, Barcelona. <sup>2</sup>Hospital Clínic de Barcelona, Barcelona. <sup>3</sup>Barcelona Macula Foundation, Barcelona. <sup>4</sup>Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina (CIBER-BBN).

#### Correspondencia:

Jordi Monés

E-mail: [jmones@institutmacularetina.com](mailto:jmones@institutmacularetina.com)

La retinopatía diabética proliferativa (RDP) es la principal causa de pérdida de visión en pacientes con diabetes mellitus, dando de 12.000 a 24.000 nuevos casos de ceguera cada año en los Estados Unidos. Sin tratamiento, casi el 50% de los pacientes con RDP de alto riesgo experimenta una pérdida de visión grave en 5 años<sup>1</sup>.

El tratamiento estándar para la RDP es la panfotocoagulación (PFC), desde que el *Diabetic Retinopathy Study* demostró su beneficio hace casi 40 años<sup>1</sup> (Figura 1).

La PFC se puede realizar en una sola sesión (1.200-1.600 impactos) o en varias sesiones en 1 mes o en mes y medio (sesiones de 300-500 impactos).

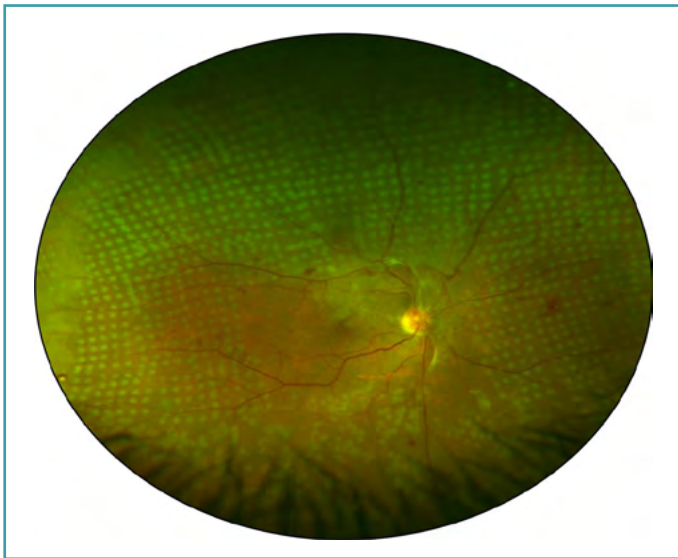
En una encuesta del año 2014, el 98% de los especialistas en retina confirmó realizar tratamiento con PFC al inicio de la RDP en ausencia de edema macular diabético (EMD)<sup>2</sup>. Sin embargo, la PFC causa una pérdida permanente del campo visual periférico y una disminución de la visión nocturna. Aunque esto se ha reducido con los nuevos tratamientos de láser y realizando impactos menos

confluentes (Figura 2), incluso con un buen tratamiento con láser de PFC realizado a tiempo alrededor del 5% de los ojos con RDP desarrollan una pérdida importante de la visión<sup>1,2</sup>. Todo esto, y sumando que el tratamiento con PFC también puede exacerbar el EMD, hace que sean deseables alternativas terapéuticas<sup>3-5</sup>.

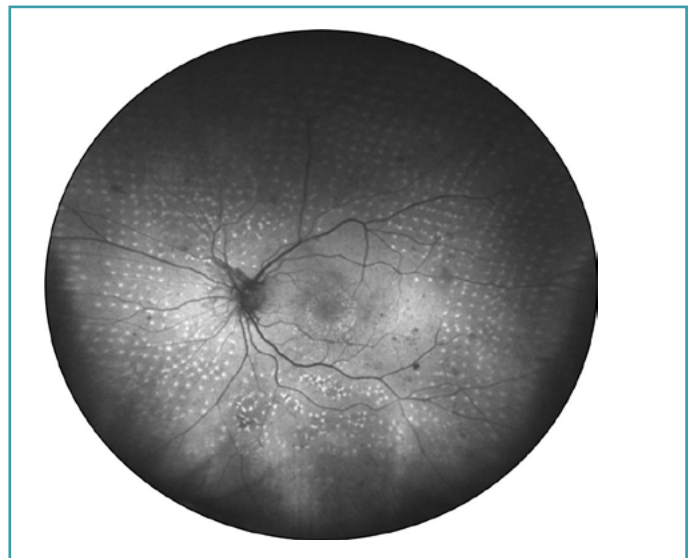
El EMD se presenta solamente en el 3% de los ojos con retinopatía no proliferativa leve, aumentando al 38% en aquellos ojos con retinopatía no proliferativa de moderada a grave y al 75% en los que tienen retinopatía proliferativa<sup>6</sup>.

El estudio ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) demostró un beneficio significativo de la fotocoagulación con láser en el tratamiento del edema macular clínicamente significativo, reduciendo la incidencia de la pérdida de visión en aproximadamente un 50% a los 3 años de seguimiento<sup>3</sup>.

Sin embargo, con la llegada de las nuevas terapias farmacológicas han aumentado las opciones terapéuticas, siendo los estándares de eficacia mucho mas altos que cuando el láser era la única



**Figura 1.** Imagen de campo amplio (Optos®) en color de un paciente con RDP tratado con PFC. Este tipo de PFC tan extensa habría que reservarla para casos muy concretos, empezando con una PFC mas periférica, preservando un margen de retina fuera de las arcadas y nasal al nervio óptico.



**Figura 2.** Imagen de campo amplio (Optos®) con autofluorescencia de un paciente con RDP tratado con PFC. En este caso, la lesión térmica sigue siendo clara, tanto en la retinografía como en la autofluorescencia, aunque con impactos menos confluentes, permitiendo preservar mejor la función visual.

opción. Por ello, hoy en día, el tratamiento con láser para el EMD no traccional queda limitado a los edemas focales bien definidos y a más de 500  $\mu\text{m}$  de distancia de la fovea, y en la mayoría de los casos la farmacoterapia intravítrea constituye el tratamiento de primera elección<sup>7</sup>.

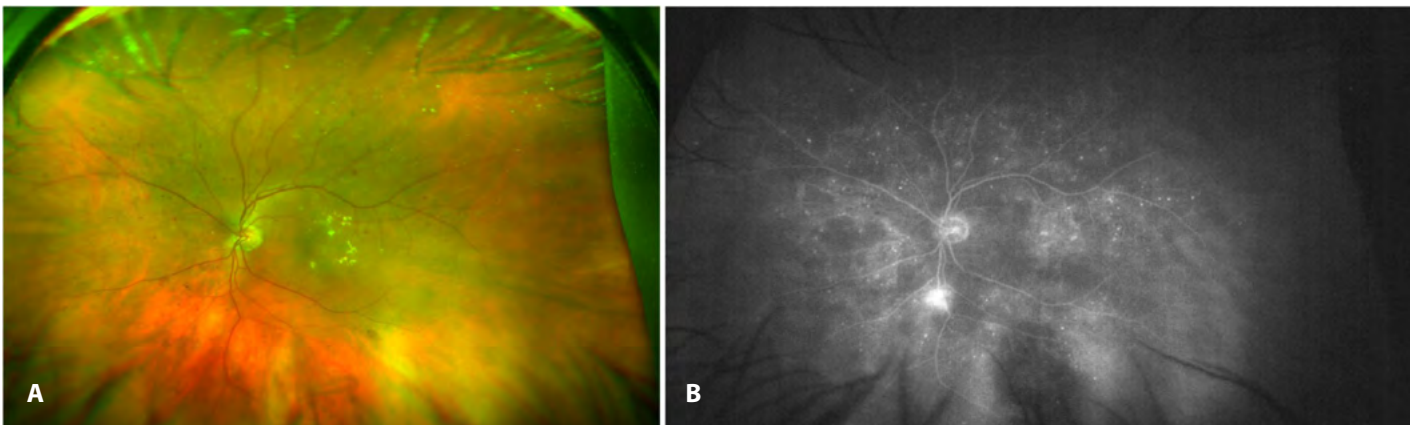
Otra cuestión sería plantear el tratamiento con láser micropulsado sin daños colaterales en la retina y en el epitelio pigmentario, que ha mostrado eficacia en series de pacientes, pero que no ha sido contrastado en ensayos clínicos aleatorizados.

En el momento actual, los fármacos aprobados para el tratamiento del EMD son ranibizumab (Lucentis®, Novartis, Basel, Switzerland, and Genentech Inc., South San Francisco, CA), aflibercept (Eylea®, Bayer, Regeneron, NY, USA), el implante de liberación prolongada de dexametasona (Ozurdex®, Allergan, Inc, Irvine, CA, USA) y el implante intravítreo de fluocinolona (Iluvien®, Alimera Sciences, Alpharetta, GA, USA), siendo este último restringido en los pacientes con EMD crónico refractario a otros tratamientos.

Se ha publicado que las inyecciones intravítreas de fármacos dirigidos contra el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), utilizadas como tratamiento del EMD, reducen el riesgo de empeoramiento de la retinopatía diabética y aumentan las posibilidades de mejora<sup>8-10</sup>, convirtiéndose en un tratamiento

potencialmente viable para la RDP. En parte, el tratamiento con PFC es eficaz porque reduce el VEGF<sup>11</sup>. El tratamiento con fármacos anti-VEGF también podría ayudar a la reperusión capilar de las áreas isquémicas. En este sentido, en un ensayo clínico multicéntrico y aleatorizado con 759 pacientes, más de un tercio de los pacientes tratados con ranibizumab experimentaron una regresión de la gravedad de la retinopatía a los 2 años, en comparación con un 5,4% de los pacientes en el grupo control sin tratamiento intravítreo<sup>10</sup>.

Recientemente, la red norteamericana de investigación en retinopatía diabética (DRCR.net) ha publicado un ensayo clínico aleatorizado para evaluar la no inferioridad de las inyecciones intravítreas de ranibizumab en comparación con la realización de PFC, en términos de agudeza visual en pacientes con RDP<sup>12</sup>. En este estudio se concluyó que, en todos los ojos con RDP, la agudeza visual a los 2 años en los tratados con ranibizumab no resultó ser inferior a la de los tratados con PFC. Aunque es necesario un seguimiento más largo, el estudio indica que el tratamiento con inyecciones intravítreas de ranibizumab podría ser una alternativa terapéutica razonable, al menos hasta los 2 años, para los pacientes con RDP<sup>12</sup>. El porcentaje de ojos sin neovasos (NV) activos o con regresión de la neovascularización a los 2 años fue del 35% en los 142 ojos del grupo tratado con ranibizumab y del 30% en los



**Figura 3.** Imagen de campo amplio (Optos®) en color y angiografía fluoresceínica de un paciente con EMD e inicio de RDP. Neovasos aislados en la arcada temporal inferior.

148 ojos del grupo en tratamiento con PFC, siendo esta diferencia no estadísticamente significativa (diferencia del 3%; intervalo de confianza del 95%: -7% a 12%;  $p = 0,58$ )<sup>12</sup>.

Por otro lado, a los 2 años, el 48% de los ojos tratados con ranibizumab mejoraron dos o más grados en la escala de gravedad de la retinopatía diabética, un resultado no valorable en el grupo tratado con PFC<sup>12</sup>.

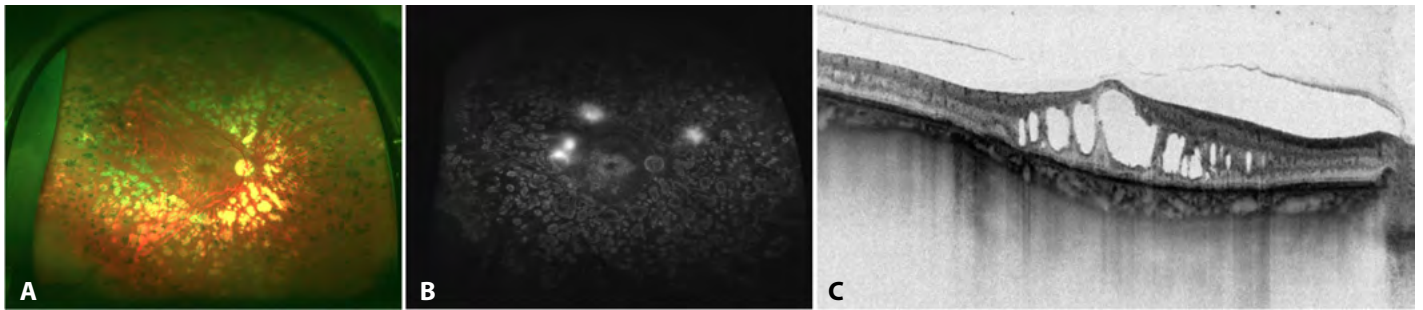
Ahora está por definir cómo podemos aplicar estos resultados a nuestra práctica clínica. El tratamiento con PFC se puede completar con pocas visitas, a veces con una sola, y no requiere procedimientos adicionales. No tiene el coste de las inyecciones intravítreas y no conlleva los riesgos asociados a las inyecciones, como por ejemplo la endoftalmitis. En cambio, implica otros riesgos, como la destrucción retiniana periférica y el consiguiente perjuicio funcional grave irreversible. Además, el beneficio de iniciar el tratamiento con inyecciones intravítreas en los pacientes con RDP está totalmente condicionado por la presencia o no de EMD. Cuando hay EMD, en el cual el tratamiento previsto sería la realización de inyecciones intravítreas con anti-VEGF, la realización de una PFC puede ser innecesaria, o como mínimo puede posponerse, porque las inyecciones tratarán tanto la RDP como el EMD, asumiendo el acceso al tratamiento y el buen cumplimiento del paciente durante el seguimiento.

Independientemente de la presencia de EMD, los resultados del estudio sugieren que el tratamiento con ranibizumab es más eficaz que la PFC en términos de agudeza visual media a los 2 años, con menos pérdida de campo visual y un menor número de ojos que desarrolla EMD o sometidos a vitrectomía<sup>12</sup>. Esta nueva

aproximación abre una nueva estrategia de tratamiento, que sin duda habrá que considerar y estar abiertos a nuevos paradigmas y protocolos, ya que es muy posible que los anti-VEGF mejoren la isquemia y podamos preservar la función visual, evitando el tratamiento destructivo e irreversible con PFC. Hoy en día hay margen de maniobra antes de proceder de entrada a una PFC agresiva, confluyente y extensa, y seguramente esta solo estará indicada en pacientes que se prevea que no podrán cumplir los controles y la adherencia al tratamiento, o en RDP muy graves. En el resto de las circunstancias, PFC menos agresivas y menos extensas, combinadas con terapia antiangiogénica, serán posiblemente práctica habitual en el manejo de la RDP, en especial si esta puede ser controlada con un número razonable de inyecciones. En cualquier caso, se abren nuevos escenarios y estrategias donde elegir para la RDP sin EMD, sobre todo en casos con RDP de bajo riesgo (Figura 3).

Por otra parte, es frecuente encontrarnos pacientes que, a pesar de una PFC completa, persisten NV activos. Si, como en el caso de la Figura 4, el paciente también presenta un EMD asociado, la decisión de tratar con antiangiogénicos es muy clara, tanto para estabilizar la RDP como para el tratamiento del EMD. En aquellos casos en que a pesar de la PFC progrese la RDP (avanza la proliferación, se producen sangrados...) y no exista EMD, debe revisarse el nivel de la PFC valorando ampliarla hacia la extrema periferia y revisando la confluencia de los impactos, o bien, actualmente, plantearse tratamiento con anti-VEGF.

En resumen, la PFC sigue siendo el tratamiento estándar para la RDP, y en los casos que se asocia EMD hay que tratarlo primero,



**Figura 4.** Imagen de campo amplio (Optos®) de un paciente con RDP, tratado hace años con PFC, en el que la angiografía evidencia la persistencia de NV activos. La OCT confirma la presencia de edema macular quístico. A pesar de tener NV activos, el paciente presenta una PFC extensa que permite un cierto seguimiento.

fundamentalmente con inyecciones intravítreas (anti-VEGF o implante de dexametasona), y en pacientes seleccionados con láser térmico o láser micropulsado. Pero no podemos obviar los recientes resultados publicados de la DRCR.net, que nos dicen que el tratamiento con inyecciones intravítreas de ranibizumab puede ser una alternativa terapéutica para los pacientes con RDP, utilizándolas por ahora fuera de indicación para este fin.

Cada vez más hace falta estar abiertos a ir cambiando nuestros paradigmas y protocolos de tratamiento, a pesar del peso de la costumbre y de los dogmas consolidados por el uso de ciertos protocolos durante mucho tiempo. No podemos olvidar que la pérdida extensa de visión periférica al realizar tratamiento con PFC hasta ahora estaba justificada para evitar, como contrapartida, las complicaciones de la RDP con consecuencias funcionales mucho más graves. Sin embargo, este planteamiento drástico puede revisarse, o al menos cuestionarse, en el momento en que disponemos de un tratamiento que permite evitar tanto las complicaciones de la RDP como las consecuencias funcionales de la PFC. El tiempo, y sobre todo los nuevos ensayos clínicos, irán definiendo y consolidando el potencial uso de los antiangiogénicos en el manejo de la RDP sin EMD asociado.

## Bibliografía

1. Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS report number 8. *Ophthalmology*. 1981;88(7):583-600.
2. Rezaei KA, Stone TW, editores. *Global trends in retina survey*. Chicago, IL: American Society of Retina Specialists; 2014.
3. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema: EARLY Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(12):1796-806.
4. Brucker AJ, Qin H, Antoszyk AN, *et al*; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Observational study of the development of diabetic macular edema following panretinal (scatter) photocoagulation given in 1 or 4 sittings. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(2):132-40.
5. Googe J, Brucker AJ, Bressler NM, *et al*; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial evaluating short term effects of intravitreal ranibizumab or triamcinolone acetonide on macular edema after focal/grid laser for diabetic macular edema in eyes also receiving panretinal photocoagulation. *Retina*. 2011;31(6):1009-27.
6. Klein R. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy IV. Diabetic macular oedema. *Ophthalmology*. 1984;91:1464-74.
7. Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. Retiopatía Diabética y Edema Macular. "Guías de Práctica Clínica de la SERV". Disponible en: [www.serv.es](http://www.serv.es)
8. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, *et al*; Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized trial evaluating ranibizumab plus prompt or deferred laser or triamcinolone plus prompt laser for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2010;117(6):1064-77.e35.
9. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, *et al*. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2014;121(11):2247-54.
10. Ip MS, Domalpally A, Hopkins JJ, Wong P, Ehrlich JS. Long-term effects of ranibizumab on diabetic retinopathy severity and progression. *Arch Ophthalmol*. 2012;130(9):1145-52.
11. Silva PS, Cavallerano JD, Sun JK, *et al*. Proliferative diabetic retinopathy. En: Ryan SJ, editor. *Retina*. 5th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2013.
12. Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314(20):2137-46.