

Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV) para el manejo del edema macular diabético

Management of diabetic macular edema: guidelines of the Spanish Society of Retina and Vitreo (SERV)

MI. López Gálvez

Con el permiso de:



Resumen

El manejo del edema macular diabético (EMD) es difícil debido a la gran variabilidad clínica, a la complejidad de su etiopatogenia y a la existencia de diferentes alternativas terapéuticas que gozan de un nivel I de evidencia científica, pero cuyo éxito depende de que el abordaje que se haga sea el correcto. La tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT), que actualmente es la técnica de elección, y la angiografía de fluoresceína hacen esto posible.

Los algoritmos desarrollados en las Guías de Práctica Clínica de la SERV, detallados en este capítulo, establecen una hoja de ruta en función del tipo de edema, traccional o no traccional, y dentro de los edemas no traccionales, se aborda el papel que juegan las distintas alternativas de tratamiento, teniendo en cuenta siempre la evidencia científica disponible.

Se define el papel del láser, tradicionalmente considerado como *Gold Standard*, y que en la actualidad se centra en los edemas maculares focales bien definidos sin afectación central o como terapia de combinación, así como también se detalla la utilidad de la farmacoterapia intravítreos en los edemas maculares con afectación central, tanto la terapia antiangiogénica (afiblertcept, bevacizumab y ranibizumab) con sus distintas pautas de tratamiento, como con corticosteroides (fosfato de dexametasona y acetónido de fluocinolona).

El papel de la cirugía vitreoretiniana, la importancia del control metabólico y de los distintos factores de riesgo al tratarse de una complicación de una enfermedad sistémica también se analizan y se hace especial hincapié en la importancia de la individualización.

Resum

El maneig de l'edema macular diabètic (EMD) és difícil a causa de la gran variabilitat clínica, la complexitat de la seva etiopatogènia i a l'existència de diferents alternatives terapèutiques que tenen un nivell I d'evidència científica. Però l'èxit del tractament depèn de que l'abordatge que es faci sigui el correcte. La tomografia de coherència òptica de domini espectral (SD-OCT), que actualment és la tècnica d'elecció, i la angiografia de fluoresceïna fan que això sigui possible.

Els algoritmes desenvolupats en les Guies de Pràctica Clínica de la SERV, detallats en aquest capítol, estableixen un full de ruta en funció del tipus d'edema traccional o no traccional, i dintre dels edemes no traccionals, s'aborda el paper que juguen les diferents alternatives de tractament, tenint en compte sempre l'evidència científica disponible.

Es defineix el paper del làser, tradicionalment considerat com *Gold Standard*, i que en l'actualitat se centra en els edemes maculars focals ben definits sense afectació central o com a teràpia de combinació, així com també es detalla la utilitat de la farmacoteràpia intravítria en els edemes maculars amb afectació central, tant la teràpia antiangiogènica (afiblertcept, bevacizumab i ranibizumab) amb les seves diferents pautes de tractament, com amb corticosteroïdis (fosfat de dexametasona i acetònidi de fluocinolona).

El paper de la cirurgia vitreoretiniana, la importància del control metabòlic i dels diferents factors de risc al tractar-se d'una complicació d'una malaltia sistèmica també s'analitzen i es fa especial èmfasi en la importància de la individualització.

Abstract

The management of diabetic macular edema (DME) is difficult because of the large clinical variability, the complexity of its pathogenesis and the existence of different therapeutic alternatives with a level I of scientific evidence but which success depends on that the approach we make is the correct one. The spectral domain optical coherence tomography (SD-OCT), which is currently the technique of choice, and the fluorescein angiography make this possible.

The algorithms developed in the clinical practice guidelines of the SERV detailed in this chapter, provide a roadmap depending on the type of edema, traccional or not traccional, and within no traccional edemas, the role of the different therapeutic alternatives taking into account the available scientific evidence.

The role of laser is defined, traditionally considered the gold standard but currently used for well-defined focal macular edema without central involvement or as a combination therapy, and the usefulness of intravitreal pharmacotherapy is also detailed for macular edema with central involvement, both antiangiogenic therapy (afiblertcept, bevacizumab and ranibizumab) with different treatment regimens and corticosteroids (phosphate dexamethasone and fluocinolone acetonide).

The role of vitreoretinal surgery, the importance of metabolic control and the various risk factors since it is a complication of a systemic disease are also analyzed and special emphasis on the importance of individualization is done.

9.1. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV) para el manejo del edema macular diabético

Management of diabetic macular edema: guidelines of the Spanish Society of Retina and Vitreo (SERV)

MI. López Gálvez

Servicio de Oftalmología. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Instituto de Oftalmobiología Aplicada. Universidad de Valladolid. Valladolid.

Correspondencia:

María Isabel López Gálvez
E-mail: maribel@ioba.med.uva.es

Con el permiso de:



Durante más de tres décadas, el manejo del edema macular diabético (EMD) se ha basado en las conclusiones y recomendaciones establecidas tras la realización del estudio para el tratamiento precoz de la retinopatía diabética (ETDRS). Sin embargo, la llegada de nuevas técnicas diagnósticas, los avances experimentados en el conocimiento de la patogenia de la enfermedad y la implicación en la misma de determinados factores de crecimiento, como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), y de ciertas citocinas proinflamatorias, ha permitido desarrollar fármacos que administrados por vía intravítreo ayudan a cambiar el curso de esta enfermedad.

No obstante, y dado que se trata de un proceso de etiopatogenia multifactorial y compleja, no existe un único tipo de edema sino varios y la clave del éxito del tratamiento depende de que el abordaje que se haga sea el correcto.

Desde la Sociedad Española de Retina y Vítreo (SERV), en el contexto de sus guías de práctica clínica, se han desarrollado, basándose en la evidencia científica¹, varios algoritmos cuya finalidad no es otra que la de establecer una serie de recomendaciones de manejo en función del tipo de edema, del grado

de afectación central y/o de la existencia de un componente traccional, sin olvidar que este proceso se desarrolla en el marco de una enfermedad sistémica, la diabetes, y que el grado de control metabólico y de los factores de riesgo es fundamental para cualquier tipo de EMD.

Que el control metabólico es importante es algo que ya ha sido ampliamente demostrado². Un control estricto de la glucemia durante toda la enfermedad, pero muy en particular durante los primeros años de la misma, es fundamental tanto en los diabéticos tipo I como en los diabéticos tipo 2, y así lo han demostrado los grandes estudios multicéntricos DCCT³, EDIC⁴, UKPDS⁵ y el recientemente publicado ACCORDION⁶, que demuestra que la memoria metabólica existe también para los pacientes con diabetes tipo 2. En este estudio, en el que se evaluaron a largo plazo los pacientes con diabetes tipo 2 incluidos en el estudio ACCORD Study Eye⁷, se ha visto que la retinopatía diabética progresó un 5,8% en el grupo de tratamiento intensivo, frente al 12,7% en el grupo de tratamiento convencional (*odds ratio* ajustada: 0,42; intervalo de confianza del 95%: 0,28-0,63; *p* <0,0001).

Esto explica por qué el objetivo de control ha sido durante muchos años mantener una hemoglobina glucosilada de 7 o por debajo del 7%. Sin embargo, puesto que no es el único factor y que la situación varía de unos pacientes a otros en función del riesgo y la comorbilidad, las recomendaciones actuales de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) se basan en la individualización y en el establecimiento de un objetivo de control en función de todos estos datos⁸, y así se ha reflejado también en la última revisión de la Guía de práctica clínica de la SERV⁹.

Un dato que requiere especial atención es la influencia que el grado de control metabólico puede tener no solo en la evolución de la enfermedad, sino también en la respuesta a las distintas terapias. Parece que condiciona la respuesta al láser, pero no a la terapia antiangiogénica ni a los corticosteroides^{10,11}.

Desde el punto de vista local, el abordaje de los pacientes con EMD comienza tras la correcta tipificación del mismo, tal como se refleja en la Guía de práctica clínica de la SERV⁹, y para ello es preciso tener en cuenta tanto el aspecto biomicroscópico y de fondo de ojo como el tomográfico, para poder descartar la existencia de un componente tracional (Figura 1) y por lo tanto poder llevar a cabo un correcto abordaje.

Para los autores de la Guía de la SERV, la valoración del edema debe llevarse a cabo, además, por un oftalmólogo experto.

Algoritmo de tratamiento del edema macular diabético no tracional

Una vez descartado el componente tracional, y con ello la necesidad de un abordaje quirúrgico, el algoritmo contempla una actitud diferente en función de que exista o no afectación central en la tomografía de coherencia óptica de dominio espectral (SD-OCT), actualmente considerada como la exploración complementaria esencial tanto para el diagnóstico como en el seguimiento de los pacientes con EMD.

La SD-OCT permite tipificar el edema y sus cambios, tanto desde el punto de vista cuantitativo como cualitativo. Desde el punto de vista cuantitativo, la OCT permite medir el espesor macular central, siendo este el principal parámetro anatómico de control de la eficacia de los tratamientos, aunque hoy en día se presta especial atención también a las variaciones del volumen macular total¹² y a los cambios cualitativos que se observan en él. Se han asociado

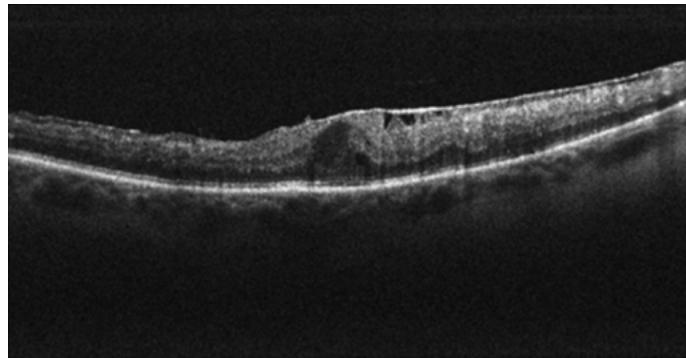


Figura 1. Estadio T2 de la clasificación de Panzica en un paciente con edema macular diabético¹².

la presencia de quistes en la nuclear externa y su tamaño con la función visual y los cambios en la microperimetria, y los focos hiperreflectivos en las capas externas de la retina se han asociado a un daño de los fotorreceptores, así como la interrupción de la línea IS/OS¹³. En la actualidad se está dando también un gran protagonismo a la desorganización de las capas internas (DRIL), que se considera como un marcador pronóstico de la agudeza visual en ojos con EMD¹⁴.

La SD-OCT es además una técnica rápida, no cruenta y fácil de realizar, que ha desplazado a la angiografía con fluoresceína sódica (AFG) a un segundo plano, aunque en la Guía de la SERV se sigue aconsejando su realización al menos al inicio, salvo en el caso de aquellas circinadas en las que por biomicroscopía se identifique bien el origen de la exudación. La AFG aporta mucha información y resulta de gran utilidad tanto en la planificación del tratamiento como para reconducirlo en los casos de edemas refractarios. Permite identificar correctamente las áreas de exudación (Figura 2), valorar el estado de la arcada vascular perifoveal, las áreas de isquemia y la presencia de neovasos, así como identificar las áreas de isquemia periféricas que pueden influir en la cronicidad del edema, aunque esto último esté siendo objeto de un amplio debate¹⁵.

Una vez tipificado correctamente el edema, el algoritmo de la SERV contempla el empleo de todas las opciones de tratamiento que gozan de evidencia científica de nivel I.

En el caso de los edemas maculares no tracionales, bien definidos y sin afectación central ni repercusión sobre la agudeza visual (Figura 3), el láser sigue siendo una opción de tratamiento. El láser ha sido durante más de tres décadas el tratamiento de elección¹⁵,

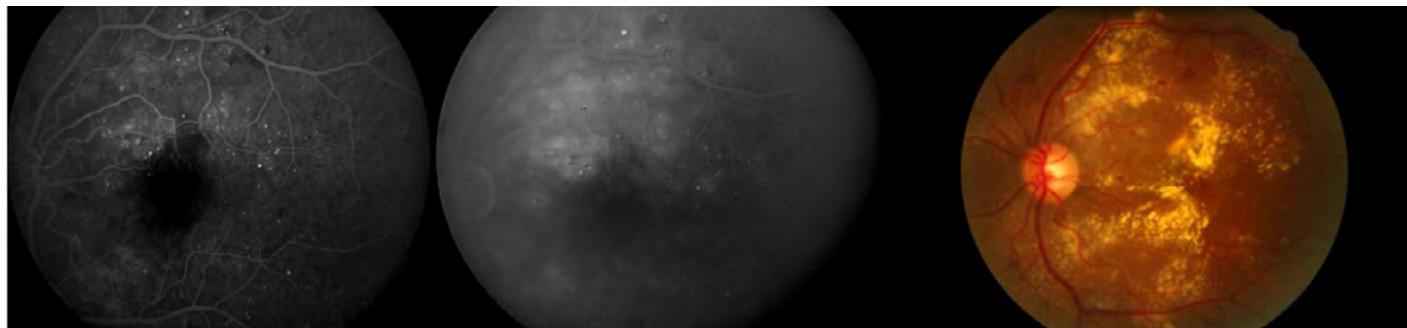


Figura 2. Angiografía fluoresceína de un paciente con diabetes mellitus tipo 2 en el contexto de un síndrome metabólico que muestra los microaneurismas y la extensión de las áreas de rezume.

y los resultados del estudio para el tratamiento precoz de la retinopatía diabética (ETDRS) han sido la base sobre la que se han sustentado las distintas guías de práctica clínica y/o protocolos de actuación. El ETDRS demostró que el tratamiento con láser de los edemas maculares clínicamente significativos reducía en un 50% el riesgo de pérdida moderada de visión, y que el resultado era tanto más favorable cuanto más precozmente se aplicaba el tratamiento. En los edemas maculares focales bien definidos se aconsejaba la fotocoagulación focal, y en los edemas maculares difusos se recomendaba la fotocoagulación en rejilla, técnica prácticamente abandonada en la actualidad por los malos resultados que ofrece a largo plazo.

La fotocoagulación focal continúa formando parte de la mayoría de los algoritmos de tratamiento para el abordaje de los edemas maculares focales sin afectación central (por fuera de las 500 micras centrales) y también como terapia de combinación en los edemas maculares tratados con farmacoterapia en los que no se obtiene la respuesta deseada⁹. En estos casos se aconseja el blanqueo de los microaneurismas utilizando un tamaño de impacto de 50 a 100 µm y una duración de 0,05 a 0,1 segundos. La Red Norteamericana de Investigación en Retinopatía Diabética (DRCR.net), a diferencia del ETDRS, recomienda que se usen intensidades más bajas para reducir los efectos secundarios de la fotocoagulación, sobre todo el crecimiento de la cicatriz generada y la destrucción del epitelio pigmentario¹⁶.

En este sentido, merece la pena destacar el papel que en un futuro pueden tener los nuevos láseres, como el láser micropulsado, un procedimiento no invasivo y no destructivo cuyo mecanismo de acción se basa en producir una respuesta de estrés e inducir la síntesis y la liberación de factores de crecimiento, como el PEDF, el TSP1, el SDF1 y la B-actina, que tienen un efecto beneficioso sobre el edema¹⁷.

Con respecto a la terapia de combinación existe una cierta polémica y la Guía de la SERV deja la posibilidad de su empleo en este tipo de edemas a criterio del oftalmólogo.

En los edemas maculares no traccionales con afectación central, la farmacoterapia se considera la mejor alternativa.

Tras la implicación del VEGF en la patogenia del EMD^{18,19}, los fármacos antiangiogénicos intravítreos están considerados en la mayoría de las guías, y también en la Guía de la SERV, como fármacos de primera elección y de primera línea en esta patología⁹.

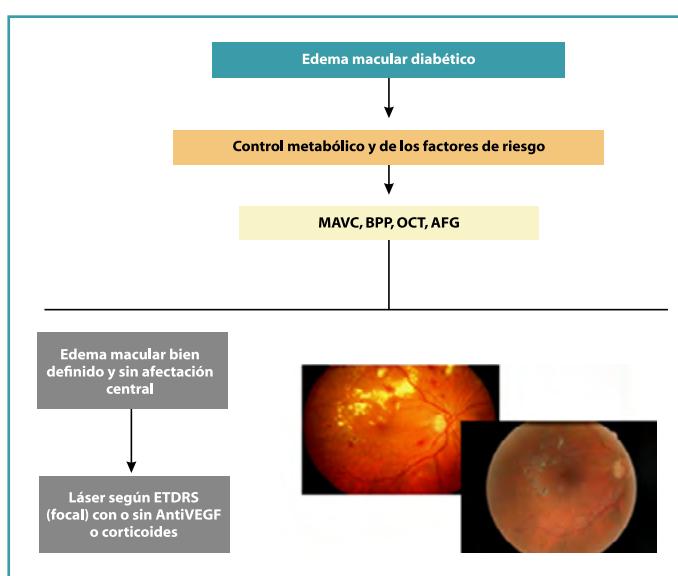


Figura 3. Algoritmo de tratamiento contemplado en la Guía de la SERV para el edema macular diabético bien definido y sin afectación central⁹.

Ensayo	Tipo de ensayo	Resultado MAVC (letras)	Resultado OCT (μm)	Pauta
RESOLVE				
(fase 2): 3 brazos 12 meses Massin P, et al. <i>Diabetes Care</i> . 2010;33(11):2399-405.	Comparativo, aleatorizado y multicéntrico Dos dosis de ranibizumab (0,3 y 0,5 mg) frente a placebo	10,3±9,1 letras con ranibizumab 1,4±14,2 letras con simulado ($p <0,0001$)	194,2±135,1 μm con ranibizumab 48,4±153,4 μm con simulado ($p <0,0001$)	Fase de carga de 3 inyecciones + PRN Rescate láser mes 3
RESTORE				
(fase 3): 3 brazos 12 meses + extensión Mitchell P, et al. <i>Ophthalmology</i> . 2011;118(4):615-25.	Comparativo, aleatorizado y multicéntrico Ranibizumab en monoterapia, terapia combinada o láser	+6,1 monoterapia +5,9 combinada +0,8 con laser $P <0,0001$	-118,7 μm monoterapia -128,3 combinada -61,3 láser	Fase de carga de 3 inyecciones + PRN Criterio de estabilidad
RISE/RIDE				
(fase 3) 24 meses + extensión Nguyen QD. <i>Ophthalmology</i> . 2012;119(4):789-801.	Comparativo, aleatorizado y multicéntrico Dos dosis de ranibizumab (0,3 y 0,5 mg) frente a placebo	12,5 letras con 0,3 mg 11,9 letras con 0,5 mg 2,6 letras con simulación $p <0,05$	-250/-253 μm (0,3, 0,5 mg RISE) -259/-270 μm (0,3, 0,5 mg RIDE) -133/-125 μm (simulado RISE/RIDE)	Mensual 24 meses Extensión PRN
RETAIN				
24 meses (fase 4) <i>Br J Ophthalmol</i> . 2016;100(6):787-95.	Comparativo, aleatorizado y multicéntrico Dos pautas de ranibizumab 0,5 mg T&E frente a PRN	T&E + láser: +6,7 letras T&E: +6,58 letras PRN: +6,97 letras	% in CSFT from baseline to month 24 -32,03±25,628 -24,98±26,414 -24,97±26,678	PRN mensual hasta estabilizar
Protocolo I				
Láser precoz o diferido DRCR.net Extensión a 5 años Elman MJ, et al. <i>Ophthalmology</i> . 2010;117(6):1064-77.	Comparativo, aleatorizado y multicéntrico Ranibizumab y láser precoz o diferido frente a láser y a láser y triamcinolona	+9/-11 letras con ranibizumab y láser precoz +9/-12 letras con ranibizumab y láser diferido	240 (197, 289) μm con ranibizumab y láser precoz 231 (206, 288) μm con ranibizumab y láser diferido	4 inyecciones de ranibizumab cada 4 semanas y después 2 adicionales si el edema persiste, después PRN Láser precoz entre 3 y 10 días, diferido 6 meses

MAVC: mejor agudeza visual corregida; OCT: tomografía de coherencia óptica; PRN: Pro-Re-Nata; T&E: Treat & Extend.

Tabla 1. Resultados anatómicos y funcionales, y pautas utilizadas, en los principales ensayos clínicos llevados a cabo con ranibizumab.

En la actualidad se utilizan dos que disponen de la aprobación de la indicación, ranibizumab y afibbercept, y uno fuera de indicación, bevacizumab.

Ranibizumab (Genetech, San Francisco, CA, y Novartis, Basilea, Suiza) es un fragmento de un anticuerpo monoclonal que inhibe todas las isoformas del VEGF-A, aprobado para su uso en el EMD tanto por la *Food and Drug Administration* (FDA) como por la Agencia Europea del Medicamento (EMA). El uso de este fármaco está avalado por la evidencia científica generada por numerosos

ensayos clínicos: RESOLVE, READ-2, RESTORE, RISE&RIDE, RETAIN y los ensayos de la DRCR.net, cuyos datos principales se muestran en la Tabla 1. Estos ensayos han permitido diseñar las pautas y los protocolos actualmente utilizados en la práctica clínica y han puesto de manifiesto la utilidad de la monoterapia (RESTORE, RISE, RIDE, Protocolo I), la necesidad de un abordaje precoz tanto de los edemas *naïve* como de los refractarios, ya que este mejora el resultado con ranibizumab (RESTORE, RISE Y RIDE), y la conveniencia de ser agresivos al principio hasta conseguir remontar la agudeza visual. También han servido para poner de relieve la

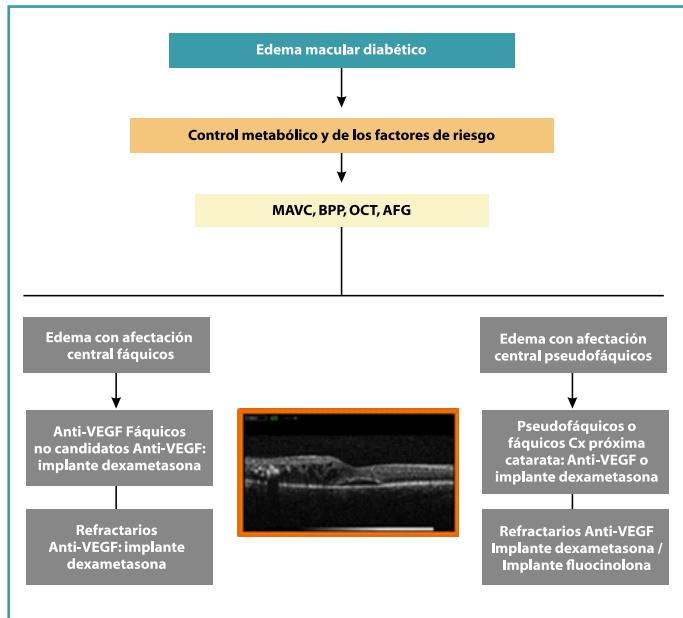


Figura 4. Algoritmo de tratamiento contemplado en la Guía de la SERV para el edema macular diabético con afectación central⁹.

utilidad del criterio de estabilización (tres visitas consecutivas sin variaciones en la agudeza visual >5 letras ETDRS) en los regímenes PRN (RESTORE), la posibilidad de utilizar distintas pautas y de individualizar (mensual, PRN o *Treat & Extend*), así como la capacidad de modificar el curso de la enfermedad, ya que el número de inyecciones se reduce con el tiempo (7 en el primer año, 2-3 segundo, 0-1 en el tercero), y de mejorar la calidad de vida (RESTORE, RISE, RIDE).

Con respecto a la seguridad, las complicaciones oculares descritas parecen estar relacionadas fundamentalmente con el procedimiento de inyección y no con el fármaco: endoftalmitis (<0,8%), lesiones del cristalino (0-0,7%) y desprendimientos de retina (0,03-0,17%). En cuanto a las complicaciones sistémicas, el perfil de seguridad en los ensayos no muestra cambios con respecto al perfil ya definido de este fármaco para los pacientes con degeneración macular asociada a la edad (DMAE)⁹.

El segundo fármaco antiangiogénico aprobado es afibbercept (Eylea®, Bayer, Regeneron Pharmaceuticals, Tarrytown, NY). Se trata de una proteína de fusión recombinante que inhibe tanto a todas las isoformas del VEGF-A como al VEGF-B y al PIGF. Su eficacia y seguridad en el EMD ha sido puesta de manifiesto por los estudios pivotales VISTA y VIVID, en los que se han comparado

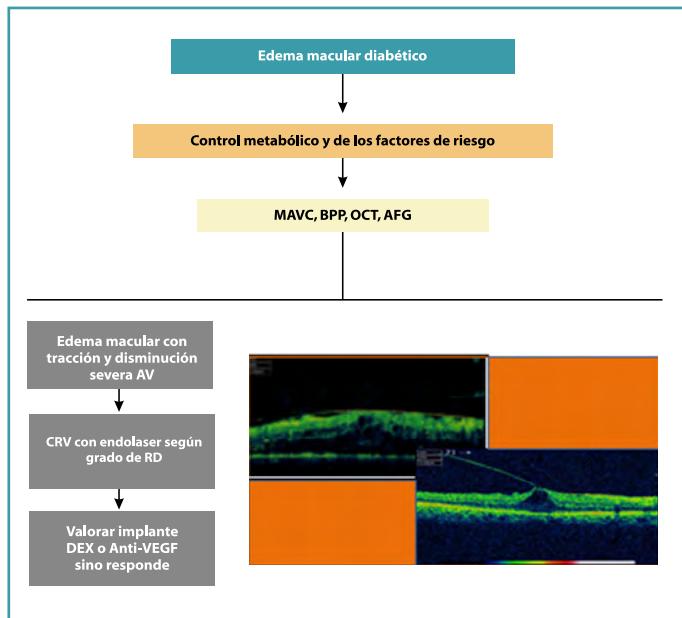


Figura 5. Algoritmo de tratamiento contemplado en la Guía de la SERV para el edema macular diabético traccional⁹.

dos pautas proactivas frente al láser, y también por el estudio de la DRCR.net, el Protocolo T, a 12-24 meses (Tabla 2).

Las dos pautas de tratamiento utilizadas en los estudios VISTA y VIVID con afibbercept resultan de utilidad y mejoran la agudeza visual y la calidad de vida de los pacientes con EMD, siendo la pauta recomendada por ficha técnica la administración de cinco inyecciones mensuales de 2 mg seguidas de la administración bimestral. No existen por el momento ensayos clínicos aleatorizados y controlados que demuestren la equivalencia de la pauta *Treat & Extend* en el EMD. Con respecto a la seguridad, al igual que con ranibizumab, el perfil de seguridad es bueno y semejante al observado en la DMAE.

Un dato llamativo en los resultados del Protocolo T a un año fue el mejor resultado funcional obtenido con afibbercept en los pacientes con agudezas visuales bajas, ≤20/50, frente a ranibizumab y bevacizumab cuando se administraban con la misma pauta de tratamiento. A los 2 años, aunque se mantiene el buen resultado, estas diferencias ya no son significativas frente a ranibizumab, pero persisten para bevacizumab, que resulta significativamente inferior.

En cuanto al número de inyecciones no hubo diferencias en el cómputo total a los 2 años (15-16-15) y sí se observó la necesi-

Ensayo	Tipo de ensayo	Resultado MAVC (letras)	Resultado OCT (μm)	Pauta
VISTA/VIVID				
(fase 3): 3 brazos 12 meses Brown DM. <i>Ophthalmology</i> . 2015;122(10):2044-52.	Comparativo, aleatorizado y multicéntrico Dos pautas de afibbercept 2 mg frente a láser	12,5 letras con mensual 10,07 letras con 5 mensual + bimestral 0,2 letras con láser	185,9 μm con afibbercept mensual 183 μm con 5 + bimestral 73,3 μm con 5 + láser	Mensual de 2mg Fase de carga de 5 inyecciones mensuales de 2 mg + bimestral Láser ETDRS3
Protocolo T				
(12 meses): 3 brazos DRCR.net Wells JA. <i>N Engl J Med</i> . 2015;372(13):1193-203.	Comparativo, aleatorizado y multicéntrico Ranibizumab, afibbercept, bevacizumab	+13,3 con afibbercept +11,2 con ranibizumab +9,7 con bevacizumab Diferencias significativas a favor de afibbercept con visiones <20/50	-169 μm con afibbercept -147 μm con ranibizumab -101 μm con bevacizumab	Inyecciones repetidas cada 4 semanas si mejora o empeora
Protocolo T				
(24 meses) DRCR.net Wells JA. <i>Ophthalmology</i> . 2016 Feb 27.	Comparativo, aleatorizado y multicéntrico Ranibizumab, afibbercept, bevacizumab	+12,8 con afibbercept +12,3 con ranibizumab +10 con bevacizumab Solo diferencias significativas afibbercept con bevacizumab	75% con <250 μm con afibbercept 66% con ranibizumab y 46% con bevacizumab	Inyecciones repetidas cada 4 semanas si mejora o empeora *Mejoría/empeoramiento definido como ≥5 letras (~1 Snellen) desde la última inyección ≥10% cambio de espesor en la OCT desde la última inyección

MAVC: mejor agudeza visual corregida; OCT: tomografía de coherencia óptica.

Tabla 2. Resultados anatómicos y funcionales, y pautas utilizadas, en los principales ensayos clínicos llevados a cabo con afibbercept.

dad de un menor número de inyecciones para los tres fármacos durante el segundo año, lo que apoya la teoría de que la terapia antiangiogénica modifica el curso de la enfermedad. Al igual que con ranibizumab, también se ha observado que afibbercept mejora el estadio de gravedad de la retinopatía diabética.

Con respecto a bevacizumab (Avastin®, Genentech Inc., San Francisco, CA), al tratarse de un fármaco con uso fuera de indicación no se dispone de ensayos clínicos pivotales. La evidencia de nivel I es la que procede del Protocolo T y del estudio BOLT, un estudio unicéntrico, comparativo frente a láser, que demostró su utilidad en pacientes con EMD persistente, con un buen perfil de seguridad²⁰. La pauta de administración utilizada consiste en la inyección de bevacizumab a dosis de 1,25 mg cada 6 semanas con una fase de carga de tres inyecciones y después a demanda (PRN).

Pese a todas las ventajas que presenta el uso de la terapia antiangiogénica en el EMD, es importante señalar que no todos los

pacientes responden de la misma forma al tratamiento y que existe un porcentaje de ellos que no responde a este tipo de terapia, hecho que puede deberse a múltiples factores, entre los que merece la pena destacar la participación en su desarrollo de los mediadores proinflamatorios.

Por este motivo, la administración intravítreo de corticoides representa una alternativa eficaz en el tratamiento de esta enfermedad. Actualmente existen dos fármacos que disponen de la indicación. En ambos casos se trata de sistemas de liberación controlada, uno biodegradable que contiene fosfato de dexametasona (Ozurdex®) y otro no biodegradable que contiene acetónido de fluocinolona (Iluvien®). También se ha utilizado, fuera de indicación, el acetónido de triamcinolona por vía intravítreo.

Su seguridad y eficacia han sido demostradas en diversos ensayos clínicos. La Tabla 3 muestra los principales resultados de los estudios pivotales que han permitido disponer de la

Ensayo	Tipo de ensayo	Resultado MAVC (letras)	Resultado OCT (μm)	Pauta
MEAD				
(fase 3): 3 brazos 36 meses Boyer DS. <i>Ophthalmology</i> . 2014;121(10):1904-14.	Comparativo, aleatorizado y multicéntrico *Dos dosis de fosfato de dexametasona (0,7 y 0,3) frente a simulación	22% >15 letras con 700 μg 18,4% >15 letras con 350 μg 12% >15 letras con simulación	-111,6 μm con 700 μg -107 μm con 700 μg -41,9 μm con simulación	1 inyección cada 6 meses
FAME				
Edemas refractarios (36 meses): 3 brazos Campochiaro PA. <i>Ophthalmology</i> . 2012;119(10):2125-32.	Comparativo, aleatorizado y multicéntrico Dos dosis de acetato de fluocinolona	28,7% >15 letras con dosis alta (0,25 μg/d) 27,8% >15 letras con dosis bajas (0,2 μg/d) 18,9% >15 letras con simulación	-185 μm con afibercept -181 μm con ranibizumab -142 μm con bevacizumab	1 inyección del dispositivo de acetónido de fluocinolona al inicio

MAVC: mejor agudeza visual corregida; OCT: tomografía de coherencia óptica.

Tabla 3. Resultados anatómicos y funcionales, y pautas utilizadas, en los principales ensayos clínicos llevados a cabo con el implante intravítreo de dexametasona.

aprobación de la indicación para los dos sistemas de liberación prolongada.

El empleo de fosfato de dexametasona ha ido aumentando en estos últimos años tanto en pacientes con edemas maculares naïve como en edemas refractarios, siendo esta última situación la más frecuente por el temor que su uso conlleva de aparición de efectos secundarios locales, principalmente el desarrollo de cataratas y el aumento de la presión intraocular.

En el estudio MEAD, la tasa de aparición de cataratas a los 36 meses fue del 67,9%, el 64,1% y el 20,4% en los grupos de 0,7 mg, 0,35 mg y simulación, respectivamente. Los aumentos de la presión intraocular registrados fueron leves-moderados y fácilmente controlables con tratamiento tópico, salvo en dos pacientes (0,6%) del grupo de 0,7 mg y en uno (0,3%) en el grupo de 0,35 mg que requirieron una trabeculectomía. Estos efectos secundarios son aún mucho más frecuentes cuando se usa el dispositivo no biodegradable de acetónido de fluocinolona.

Todo esto explica por qué en la Guía de la SERV⁹ se considera como fármaco de primera línea al fosfato de dexametasona junto con los anti-VEGF (a criterio del oftalmólogo) en los pacientes pseudofáquicos y como tratamiento de elección en los fáquicos refractarios a la terapia antiangiogénica. Iluvien® se reserva para casos especiales de edemas refractarios, por su perfil de seguridad.

Los estudios de práctica clínica avalan la eficacia del implante de fosfato de dexametasona, aunque la periodicidad con la que debe ser inyectado es superior a la de los ensayos clínicos, siendo el periodo estimado de reinyección para muchos pacientes de 4,5 meses²¹.

Algoritmo de tratamiento del edema macular diabético traccional

De acuerdo con la Guía de práctica clínica de la SERV, y teniendo en cuenta la evidencia científica disponible, ante la presencia de una tracción vitreomacular o una adhesión vitreomacular con engrosamiento del campo macular central en la OCT, y con pérdida moderada o grave de la agudeza visual, el abordaje correcto es el quirúrgico cirugía vitreo-retiniana (CRV).

Además, es importante tener en cuenta, al indicar la cirugía, que en el pronóstico influyen el tiempo de evolución, la gravedad de la retinopatía diabética, el láser previo o la existencia de una isquemia macular⁹.

Con respecto a la técnica quirúrgica, existe una cierta polémica en estos pacientes en relación a la extracción de la membrana limitante interna, ya que aunque para algunos autores con ello se disminuye el número de recurrencias, no se consigue una mejor recuperación funcional, por lo que se aconseja seleccionar bien los casos²²⁻²⁴.

No existe consenso a día de hoy para la CRV en los pacientes sin un claro componente traccional^{19,25,26}, aunque algunas publicaciones sí la respalden²⁷.

Conclusión

En resumen y como conclusión, simplemente señalar que no cabe duda de que, si bien los avances tecnológicos y la farmacoterapia intravítreos han mejorado mucho el pronóstico funcional de los pacientes con EMD, el manejo de esta enfermedad es complejo y debe individualizarse en función tanto de los datos referentes al control sistémico de la enfermedad como de los relativos al tipo de edema, al tiempo de evolución, a los tratamientos previos y a la presencia de comorbilidad, pues el éxito que del tratamiento pueda derivarse depende en gran parte de ello.

Bibliografía

1. Pareja-Ríos A, Serrano-García MA, Marrero-Saavedra MD, et al. Guidelines of clinical practice of the SERV (Spanish Retina and Vitreous Society): management of ocular complications of diabetes. Diabetic retinopathy and macular oedema. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2009;84:429-50.
2. Fullerton B, Jeitler K, Seitz M, et al. Intensive glucose control versus conventional glucose control for type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;14:CD009122.
3. DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes treatment on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus: the Diabetes Control and Complications Trial. *N Engl J Med.* 1993;329:977-86.
4. Gubitosi-Klug RA, Sun W, Cleary PA, et al. Effects of prior intensive insulin therapy and risk factors on visual quality-of-life in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) cohort. *JAMA Ophthalmology.* 2016;134:137-45.
5. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia.* 2001;44:156-63.
6. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Eye Study Group and the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Follow-On (ACCORDION) Study Group. Persistent effects of intensive glycemic control on retinopathy in type 2 diabetes in the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) follow-on study. *Diabetes Care.* 2016 Jun 11. pii: dc160024.
7. Chew EY, Davis MD, Danis RP, et al. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the ACCORD eye study. *Ophthalmology.* 2014;121:2443-51.
8. Wiley F. New ADA Guidelines: how much do you know? Test your knowledge of the latest advice on diabetes care. *Diabetes Self Manag.* 2016;33:36-42.
9. Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. Retinopatía diabética y edema macular. Guías de Práctica Clínica de la SERV. (Consultado el 2/6/2016.) Disponible en: www.serv.es
10. Sander B, Larsen M, Andersen EW, et al. Impact of changes in metabolic control on progression to photocoagulation for clinically significant macular oedema: a 20 year study of type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2013;56:2359-66.
11. Singh RP, Habbu K, Ehlers JP, et al. The impact of systemic factors on clinical response to ranibizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2016 May 24. pii: S0161-6420(16)30084-7.
12. Escobar-Barranco JJ, Pina-Marín B, Fernández-Bonet M. Dexamethasone implants in patients with naïve or refractory diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmologica.* 2015;233:176-85.
13. Murakami T, Yosimura M. Structural changes in individual retinal layers in diabetic macular edema. *J Diabetes Res.* 2013;920713.
14. Radwan SH, Soliman AZ, Tokarev. Association of disorganization of retinal inner layers with vision after resolution of center-involved diabetic macular edema. *JAMA Ophthalmol.* 2015;133:820-5.
15. Romero-Aroca P. Is laser photocoagulation treatment currently useful in diabetic macular edema? *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol.* 2015;4:5-8.
16. Beck RW, Edwards AR, Aiello LP, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR Network). Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol.* 2009;127:245-51.
17. Sivaprasad S, Dorin G. Subthreshold diode laser micropulse photocoagulation for the treatment of diabetic macular edema. *Expert Rev Med Devices.* 2012;9:189-97.
18. Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM, et al. Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2006;142:961-9.
19. Das A, McGuire PG, Rangasamy S. Diabetic macular edema: pathophysiology and novel therapeutic targets. *Ophthalmology.* 2015;122:1375-94.
20. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, et al. A prospective randomized trial of intravitreal bevacizumab or laser therapy in the management of diabetic macular edema (BOLT study) 12-month data: report 2. *Ophthalmology.* 2010;117:1078-86.
21. Querques G, Darvizeh F, Querques L, et al. Assessment of the real-life usage of intravitreal dexamethasone implant in the treatment of chronic diabetic macular edema in France. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2016 Jun 10. [Epub ahead of print].
22. Hoerauf H, Bruggemann A, Muecke M, et al. Pars plana vitrectomy for diabetic macular edema. Internal limiting membrane delamination vs posterior hyaloid removal. A prospective randomized trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2011;249:997-1008.
23. Bahadir M, Ertan A, Mertoglu O. Visual acuity comparison of vitrectomy with and without internal limiting membrane removal in the treatment of diabetic macular edema. *Int Ophthalmol.* 2005;26:3-8.

24. Nakajima T, Roggia MF, Noda Y, et al. Effect of internal limiting membrane peeling during vitrectomy for diabetic macular edema: systematic review and meta-analysis. *Retina*. 2015;35:1719-25.
25. Talcott KE, Modjtahedi BS, Elliott D. Surgical management of diabetic macular edema. *Int Ophthalmol Clin*. 2015;55:123-36.
26. Simunovic MP, Hunyor AP, Ho IV. Vitrectomy for diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Can J Ophthalmol*. 2014;49:188-95.
27. Adelman R, Parnes A, Michalewska Z, et al. Strategy for the management of diabetic macular edema: the European Vitreo-Retinal Society Macular Edema Study. *Biomed Res Int*. 2015;2015:352487.