



**Universidad de Valladolid**



HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BURGOS

---

**Evaluación de la respuesta a la terapia precoz con Ozurdex® en pacientes con edema macular diabético quístico, refractario, a láser o anti- VEGF, en una serie de casos en el área de Burgos: Importancia de los factores de riesgo.**

---

Trabajo de Investigación tutelado

Alumna: Ariadne Sánchez Ramón

Tutoras: Dra. Maribel López Gálvez y Dra. Esther Ortega Alonso

Valladolid a 31 de Agosto de 2015.

## AGRADECIMIENTOS

- ❖ A mis tutoras del TFM, la Dra. Maribel López Gálvez y la Dra. Esther Ortega Alonso, cuya dirección y apoyo ha sido indispensable para la realización de este proyecto.
- ❖ A mi jefe de servicio, el Dr. Javier Jiménez Benito, por su apoyo, ejemplo y comprensión.
- ❖ A los oftalmólogos de la sección de Retina del Hospital Universitario de Burgos por su dedicación, el material facilitado y las sugerencias recibidas:
  - Dr. Lorenzo Alonso Vargas
  - Dra. Nuria Gajate Paniagua
  - Dra. María Jesús López Peña
  - Dra. Esther Ortega Alonso
  - Dr. Eduardo Pérez - Salvador García
  - Dra. Lourdes Macías Molinero
  - Dra. Rosa Piñón Mosquera
- ❖ A mis tutoras del Hospital Universitario de Burgos por su incondicional soporte humano y profesional.
  - Dra. Carmen Gordon Bolaños
  - Dra. Esther Ortega Alonso
  - Dra. Rosa Piñón Mosquera
- ❖ A la Dra. Rosalba Ramoa, Raquel Ranedo y Dra. Milenka Challapa por su tiempo y ayuda.
- ❖ A mis compañeros residentes de oftalmología por su comprensión y tolerancia
  - Dra. Elena Bonafonte Marques
  - Dra. Lilia Fernández Cherkasova
  - Dra. Aida Hajjar Sessé
  - Dr. Rubén Hernández Rodríguez
  - Dra. Nuria Mendieta Rasos
  - Dra. Patricia Pontón Méndez
  - Dr. Renzo Portilla Blanco
  - Dra. Eva Salinas Caldas
  - Dra. Idaira Sánchez Santos
- ❖ A la Dra. Sara Toledo Lucho y la Dra. Belen Haro Álvarez por su apoyo a lo largo del master.
- ❖ A mi familia, en especial a mi marido, por su apoyo infinito, comprensión y solidaridad.

## ÍNDICE GENERAL

	AGRADECIMIENTOS	1
	ÍNDICE GENERAL	2
	ABREVIATURAS	3
	RESUMEN DEL TRABAJO	4
1	INTRODUCCIÓN	6
	1.1 Diabetes Mellitus	6
	1.2 Retinopatía diabética	7
	1.3 Edema Macular Diabético	9
	1.4 Factores de riesgo de EMD	10
	1.5 Clasificación del EMD	10
	1.6 Tratamiento del EMD	12
2	JUSTIFICACIÓN	15
3	HIPÓTESIS	17
4	OBJETIVOS	17
5	MATERIAL Y METODOLOGÍA	18
	5.1 Diseño	18
	5.2 Aspectos éticos	19
	5.3 Selección de la muestra	19
	5.4 Criterios de inclusión	19
	5.5 Criterios de exclusión	20
	5.6 Variables	19
	5.7 Análisis estadístico	21
6	RESULTADOS	22
	6.1 Análisis Descriptivo	22
	6.2 Respuesta al tratamiento con Ozurdex®	24
7	DISCUSIÓN	29
8	CONCLUSIONES	33
9	REFERENCIAS	34

## ABREVIATURAS

AAO	American Academy of Ophthalmology
ADA	American Diabetes Association
AV	Agudeza Visual
AAG	Antiangiogénicos
AFG	Angiofluoresceingrafía
CT	Colesterol Total
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DE	Desviación estándar
DM	Diabetes Mellitus
DMID	Diabetes Mellitus Insulin-Dependiente
DMAE	Degeneración Macular Asociada a la Edad
DRCR	Red Norteamericana de Investigación en Retinopatía Diabética
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study
EM	Edema Macular
EMD	Edema Macular Diabético
EMA	Agencia Europea del Medicamento
FDA	Food and Drug Administration
GMC	Grosor macular central
HbA1c	Hemoglobina glicosilada
HDL	High Density Lipoprotein
HTA	Hipertensión Arterial
IGF	Factor de Crecimiento Insulínico
IL-6	Interleucina 6
LDL	Lipoproteína de baja densidad
LOGMAR	Logarithm of the Minimum Angle of Resolution
MAVC	Mejor Agudeza Visual Corregida
NV	Neovascularización
OCT	Tomografía de Coherencia Óptica
OMS	Organización Mundial de la Salud
PRFC	Panretinofotocoagulación
SERV	Sociedad Española de Retina y Vítreo
RD	Retinopatía diabética
RDNP	Retinopatía diabética No Proliferante
RDP	Retinopatía diabética Proliferante
SERV	Sociedad Española de Retina y Vítreo
TA	Tensión Arterial
TG	Triglicéridos
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VEGF	Factor de Crecimiento de Endotelio Vascular
VPP	Vitrectomía Pars Plana
WESDR	Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy

## RESUMEN

**Introducción:** El edema macular diabético (EMD) está considerado como un problema de gran trascendencia socio-sanitaria. Se trata de la causa más frecuente de discapacidad funcional visual severa en los pacientes diabéticos y de una enfermedad de prevalencia elevada y creciente cuyo manejo produce una gran sobrecarga asistencial en los servicios de oftalmología.

Es además una complicación muchas veces inevitable, cuya incidencia y severidad están condicionadas por una serie de factores de riesgo de entre los que merece la pena destacar el grado de control metabólico, la hipertensión arterial y las dislipemias.

Su tratamiento se ha modificado de forma importante en esta última década y el láser, tradicionalmente considerado como el *Gold Standard* ha pasado a un segundo plano con la llegada de la farmacoterapia al implicarse en su patogenia al factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) y a determinadas citoquinas inflamatorias (ICAM-1, IL6, IGF, entre otras).

En la actualidad, en la mayoría de los protocolos propuestos por las distintas sociedades científicas (SERV, AAO, RCO), los fármacos antiangiogénicos (AntiVEGF) administrados por vía intravítrea, representan la primera línea de tratamiento para el EMD. Sin embargo, solo un 50% de los pacientes responden de forma adecuada y en muchos de ellos son imprescindibles las inyecciones repetidas para mantener el efecto terapéutico. Hecho que probablemente se deba a su etiopatogenia multifactorial por lo que en casos refractarios a la terapia antiVEGF, o en caso de contraindicación, los corticoides se han constituido en una buena herramienta terapéutica.

Existen, a día de hoy, dos formulaciones de corticoides aprobadas para su uso por vía intravítrea en el edema macular diabético. Ambas se basan en el empleo de sistemas de liberación prolongada. En un caso se trata de un polímero biodegradable de poliláctico glicólico que contiene fosfato de dexametasona en su interior y que lo libera de forma continuada en la cavidad vítrea durante 4 a 6 meses (Ozurdex®), y en el otro de una poliamida, biocompatible pero no biodegradable, que contiene acetónido de fluocinolona que se va liberando lentamente una vez insertado en la cavidad vítrea durante 36 meses (Iluvien®). Este último solo está aprobado por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para su uso en edemas maculares crónicos de larga evolución donde han fallado otras terapias debido a la frecuencia con la que desencadena efectos colaterales locales (HTO, glaucoma, cataratas).

Con este trabajo se pretende evaluar la eficacia y seguridad de Ozurdex® en el EMD quístico refractario así como los factores clínicos que la condicionan.

**Objetivo:** Evaluar la influencia de los factores de riesgo y de las características basales en la respuesta al tratamiento con Ozurdex® en el EMD quístico refractario, así como el tiempo de duración del efecto y la seguridad de este fármaco.

**Material y Métodos:** Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional de los pacientes con EMD quístico refractario, tratados con Ozurdex® en el Hospital Universitario de Burgos en el periodo comprendido entre enero 2012 y febrero 2015 y seguidos durante un tiempo mínimo de 6 meses.

**Resultados:** Se incluyeron 21 pacientes con una media de edad de 69 años. La mayoría de los pacientes (95,2%) eran diabéticos tipo 2 y seguían tratamiento con insulina (81%). La media de tiempo de evolución de DM de esta serie fue de 16 años  $\pm$  12. La media de HbA1c fue de 7,22  $\pm$  1,06. La MAVC media inicial fue de 0,72 logMar  $\pm$ 0,33 y mejoró a 0,58 logMar  $\pm$ 0,31 a los 6 de seguimiento. En cuanto al GMC, la media basal fue de 506 $\mu$   $\pm$ 99 y en el seguimiento se observó una reducción a 384 $\mu$   $\pm$ 128 a los 6 meses. Tomando en cuenta el control global del paciente, se encontró una diferencia estadísticamente significativa a los 3 meses del tratamiento en la ganancia de AV en los pacientes bien controlados. La ganancia de AV y la reducción del GMC en los pacientes con un edema de menor cronicidad mostró ser superior que los pacientes más crónicos. Cuatro pacientes (19%) sufrieron una elevación de la PIO (27,5 mmHg  $\pm$ 4) posterior al tratamiento con Ozurdex®, la cual se controló satisfactoriamente con medicación tópica. No se registraron otros eventos adversos en la aplicación de Ozurdex®.

**Conclusión:** Ozurdex® es un tratamiento eficaz y seguro en el tratamiento del EMD quístico en pacientes no respondedores o poco respondedores a otras terapias. El control global del paciente diabético siguiendo los criterios de la ADA se relaciona con el éxito al tratamiento con Ozurdex®

## 1- INTRODUCCIÓN

---

### 1.1 Diabetes Mellitus

La Diabetes Mellitus (DM) es una enfermedad que comprende diversos desórdenes metabólicos que provocan hiperglucemia. La hiperglucemia mantenida de manera crónica ocasiona complicaciones macrovasculares como la enfermedad cerebrovascular, cardiovascular o vascular periférica y complicaciones microvasculares como retinopatía, nefropatía o neuropatía diabética.

Actualmente, la DM se cataloga acorde al proceso patogénico que causa la hiperglucemia. Bajo esta clasificación, se diferencia la DM tipo 1, caracterizada por la destrucción autoinmune de las células beta del páncreas, productoras de insulina; de la DM tipo 2, distinguida por la resistencia a la insulina en los tejidos, así como una secreción deficiente de insulina y una excesiva producción hepática de glucosa. Otros tipos específicos de DM incluyen DM causada por defectos genéticos (MODY), enfermedades pancreáticas como pancreatitis crónica, fibrosis quística, hemocromatosis; endocrinopatías como acromegalia, síndrome de Cushing, glucagonoma, feocromocitoma, y diabetes gestacional.

Según cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en el mundo existen más de 347 millones de personas con DM, sin embargo, esta cifra en realidad es mucho más alta, si se tiene en cuenta que la Federación Internacional de Diabetes calcula que existen 175 millones de personas con DM sin diagnosticar. Además, la prevalencia de esta enfermedad aumenta día a día; según proyecciones de la OMS, la DM será la séptima causa de mortalidad en 2030. Para este año, los países industrializados se enfrentarán a un incremento del 20% en la prevalencia de DM respecto al año 2010.<sup>1,2</sup>

Esta patología crónico-degenerativa, al ocasionar un daño progresivo a múltiples órganos, conlleva un coste económico muy alto. La DM generó un gasto sanitario de 548,000 millones de dólares en 2013 y es importante tener en cuenta también que la mayoría de las personas con DM tienen entre 40 y 59 años, lo que eleva los costes indirectos al afectar a la población en edad laboral.<sup>2</sup>

Gran parte de este gasto sanitario se debe al abordaje de las complicaciones crónicas tanto macro como microvasculares que son las que incapacitan y limitan la calidad de vida de los pacientes diabéticos .

Existe evidencia científica de primer nivel de que tanto la aparición de estas complicaciones como su progresión puede reducirse si se lleva a cabo un buen control metabólico y de los factores de riesgo, de ahí que la mayoría de las campañas de prevención se centren, a día de hoy, en transmitir la importancia de conseguir un buen control metabólico.

Las Sociedades científicas , por su lado también han fijado unos objetivos de control siendo los marcados por la Asociación Americana de Diabetes<sup>3</sup> (American Diabetes Association –ADA-) los que forman parte de casi todas las guías de práctica clínica.

Los objetivos de la ADA más significativos son los siguientes (Tabla 1):

<b>Objetivos ADA<sup>3</sup></b>	
<b>HbA1c</b>	< 7%
<b>TA</b>	< 140/90 mmHg
<b>LDL</b>	< 100 mg/dl
<b>HDL</b>	> 40 mg/dl en hombres, > 50 mg/dl en mujeres
<b>TG</b>	< 150 mg/dl

Tabla 1. Objetivos ADA 2015. TA: Tensión Arterial, LDL: Lipoproteínas de baja densidad, HDL: Lipoproteínas de alta densidad, TG: triglicéridos.

## **1.2 Retinopatía Diabética**

A pesar de los esfuerzos de las diversas sociedades científicas para mantener objetivos metabólicos que retrasen la aparición de complicaciones en esta enfermedad, en la actualidad, más del 50% de los pacientes con DM tipo 1 y en el 30% de los pacientes con DM tipo 2 desarrollan un daño retiniano avanzado que amenaza su visión, aunque los cambios tempranos en la retina no sean percibidos por los pacientes. La probabilidad de desarrollar complicaciones oculares en los pacientes diabéticos aumenta paralelamente a la duración de la enfermedad, al control metabólico y a la edad.

La retinopatía diabética (RD) es la complicación microvascular más común de la DM y afecta entre el 3 y 4% de la población en Europa. La DM es reconocida en la actualidad como epidemia global, y como tal, la incidencia de RD se espera que se incremente a niveles alarmantes. Además, esta enfermedad es la causa principal de ceguera en las personas en edad laboral activa en países industrializados<sup>3</sup>.

El estudio conocido como DCCT<sup>4</sup> “The diabetes control and complications trial” (Estudio sobre el control y las complicaciones de la diabetes) demostró la relación entre la hiperglucemia crónica y el desarrollo y progresión de la RD; sin embargo, el mecanismo subyacente por el que la hiperglucemia conduce al daño microvascular continúa siendo desconocido.

Se cree que esta hiperglucemia mantenida ocasiona cambios característicos en los capilares retinianos que incluyen la pérdida selectiva de los pericitos y engrosamiento de la membrana basal. Esto favorece la oclusión capilar y la isquemia retiniana, lo que origina la disfunción de la barrera endotelial ocasionando extravasación de líquido con el consiguiente edema retiniano. Esta isquemia retiniana favorece la producción de niveles elevados del factor de crecimiento endotelial (VEGF), responsable del desarrollo de neovascularización (NV) y del estadio proliferativo de la retinopatía diabética.

Determinadas alteraciones bioquímicas como el estrés oxidativo, la activación de la protein cinasa C y la formación de productos de glicación avanzada han sido detectados en la respuesta desencadenada por la retina ante la hiperglucemia.

Las principales causas de afectación visual severa en los pacientes diabéticos son la retinopatía diabética proliferativa (RDP) y el edema macular diabético (EMD). El riesgo relativo de desarrollar RD es mayor en la DM tipo 1 comparada con la tipo 2.

El Estudio de Retinopatía Diabética de Wisconsin<sup>5</sup> (Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy –WESDR-) es un estudio epidemiológico que se realizó en Wisconsin para determinar la prevalencia y severidad de la RD, así como factores asociados a esta patología. Este estudio de Klein y cols obtuvo diversos hallazgos interesantes; concluyeron que la prevalencia de la RD se asociaba de manera directamente proporcional con la duración de la diabetes. Después de 20 años de seguimiento observaron que el 1,6% de

los pacientes diagnosticados a una edad temprana (menor de 30 años) y el 3,6% de los pacientes diagnosticados a una edad tardía (mayor de 30 años) tenían ceguera legal a causa de la retinopatía diabética en el 89% y 33% de los casos respectivamente.

El estudio DCCT<sup>4</sup> que valoró a 726 pacientes con DM tipo 1 y 715 pacientes con DM tipo 2 realizando control intensivo de glucemia frente a tratamiento convencional; concluyó que el control intensivo disminuyó el riesgo de presentar retinopatía en un 76% y retrasó la progresión de la retinopatía en un 54%.

La RD se clasifica mediante la Escala Internacional de Severidad de Retinopatía Diabética en RD no proliferante y RD proliferante, estado en el cual existen neovasos o hemorragia vítrea o prerretiniana.

En la RDNP, el eje fundamental del tratamiento, es el control metabólico y de los factores de riesgo al no existir a día de hoy ningún tratamiento farmacológico aprobado para esta indicación.

### **1.3 Edema Macular Diabético**

El edema macular (EM) se define como: un engrosamiento retiniano por acúmulo de líquido en el área delimitada por un diámetro de disco desde el centro de la mácula. Histológicamente, este edema se encuentra entre la capa nuclear interna y plexiforme externa de la retina. El edema macular diabético (EMD) es la primer causa de discapacidad visual severa en los pacientes con DM entre los 20 y 60 años de edad y puede presentarse en cualquier fase de la RD. Su origen es multifactorial y se produce como consecuencia de la alteración de la barrera hematorretiniana, el aumento de la permeabilidad vascular, la síntesis de factores vasogénicos, la tracción vítreo-macular y la hipoxia retiniana<sup>6</sup>.

La prevalencia del EMD aumenta con el tiempo de evolución de la DM, el control metabólico y con el grado de RD. El EMD tiene una prevalencia mundial de 6,81% y afecta principalmente a pacientes con DM tipo 2. Según el estudio epidemiológico WESDR<sup>5</sup>, la incidencia de EMD después de 10 años de evolución de la DM, es del 10% en los pacientes con DM tipo 1 y del 25% de los diabéticos tipo 2 insulín-dependientes. Además, según este estudio, el 26% de los pacientes con RD presentan EMD. De éstos, los pacientes con RD no proliferativa moderada o severa lo padece aparece en un 38% de los casos, y en el 75%

de los pacientes con RD proliferativa.

#### 1.4 Factores de riesgo de EMD

Los factores de riesgo para el desarrollo de EMD incluyen:<sup>6</sup>

- Tiempo de evolución de DM
- Niveles altos de hemoglobina glicosilada
- Hipertensión Arterial
- Enfermedad cardiovascular
- Dislipemia
- Insuficiencia renal
- Anemia grave
- Embarazo
- Hábito tabáquico

De todos ellos los más relevantes de cara a la prevención son el control metabólico, la HTA y las dislipemias. Se conoce la relación directa de la HTA con el EMD gracias al estudio sobre hipertensión y diabetes, parte del estudio prospectivo de diabetes de Reino Unido<sup>7</sup> (UKPDS) que demostró que un buen control de tensión arterial, ya sea mediante uso de inhibidores de enzima convertidora de angiotensina o betabloqueantes, reducía el riesgo de cambios microvasculares un 37%.

#### 1.5 Clasificación del EMD

Existen varias clasificaciones del EMD siendo las más utilizadas en la actualidad:

##### *Clasificación basada en la OCT*

La Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) parece ser la prueba complementaria más sensible y fiable para medir y hacer un seguimiento del grosor del edema retiniano. La OCT permite realizar un diagnóstico anatómico de cortes transversales retinianos con una resolución axial de al menos 10 micras.<sup>6</sup>

La tabla 2 muestra la clasificación tomográfica del EMD propuesta por Panozzo<sup>6</sup>.

Clasificación del EMD mediante OCT			
Engrosamiento retiniano		Tracción vitreomacular	
		<b>T0</b>	Ausencia de hiperreflectividad epirretiniana
<b>E1</b>	Engrosamiento retiniano simple (espongiforme), sin cambios cistoides	<b>T1</b>	Línea hiperreflectiva continua plana sin distorsión evidente de la retina
<b>E2</b>	Engrosamiento macular con componente quístico asociado <ul style="list-style-type: none"> <li>- E2a Engrosamiento moderado asociado a 2-4 quistes centrales</li> <li>- E2b Configuración quística petaloide o bien un único quiste central de gran tamaño</li> <li>- E2c Múltiples quistes que coalescen entre sí (degeneración quística de la retina)</li> </ul>	<b>T2</b>	Línea hiperreflectiva continua plana con distorsión evidente de la retina
<b>E3</b>	Desprendimiento neurosensorial seroso asociado al edema macular.	<b>T3</b>	Tracción anteroposterior con la configuración típica en «alas de gaviota».

Tabla 2. Clasificación del EMD propuesta por Panozzo mediante OCT.

La OCT, además de ser utilizada para la valoración del grosor macular central (GMC), permite observar detalladamente la retina neurosensorial y los cambios estructurales que en ella se producen como si de un corte histológico se tratase.

### Clasificación ETDRS

El ETDRS (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study) propuso clasificar el EMD según su aspecto biomicroscópico y el riesgo de ocasionar pérdida de visión. Para este fin, definió el concepto de edema macular clínicamente significativo (EMCS) para diferenciar el engrosamiento retiniano que afecta la visión por lo que requiere tratamiento inmediato. Su evaluación requiere de la realización de fotografías estereoscópicas de los 3 campos centrales de la retina y es poco utilizada en la práctica clínica.

Esta clasificación se expone en la Tabla 3.<sup>8</sup>

Clasificación del EMD según ETDRS	
<b>Ausencia de edema macular</b>	
<b>Presencia de edema macular clínicamente significativo</b>	<p>Engrosamiento retiniano dentro de un radio de 500 micras desde el centro de la fovea</p> <p>Exudados duros dentro de un radio de 500 micras desde el centro de la fovea si se asocia a un engrosamiento de retina adyacente</p> <p>Área de engrosamiento retiniano mayor a 1 área de disco, parte de la cual está dentro de un radio de 1 diámetro papilar desde el centro de la fovea.</p>
<b>Presencia de edema macular no clínicamente significativo</b>	Engrosamiento macular dentro de un radio de 1 diámetro papilar desde el centro de la fovea con características diferentes a los supuestos descritos anteriormente.

Tabla 3. Clasificación del EMD según ETDRS

### *Escala Internacional de Severidad del Edema Macular Diabético*

La clasificación ETDRS es la más empleada en investigación clínica, sin embargo existe otra clasificación más simple propuesta para su uso en clínica. Esta es la Escala Internacional de Severidad del Edema Macular Diabético, la cual categoriza esta enfermedad en leve, moderada o severa, tomando en cuenta la proximidad de los exudados y/o engrosamiento retiniano al centro de la mácula. Esta clasificación se expone en la tabla 4<sup>6</sup>.

Escala Internacional de Severidad del Edema Macular Diabético	
Nivel de severidad	Hallazgos oftalmoscópicos
<b>Edema macular ausente</b>	
<b>Edema macular presente</b>	Leve: Distante a la fovea
Engrosamiento y/o exudados en polo posterior:	Moderado: Próximos al centro de la mácula, sin comprometer la fovea
	Severo: Englobando el centro de la mácula.

Tabla 4. Escala Internacional de Severidad del Edema Macular Diabético

## 1.6 Tratamiento del EMD

El tratamiento con fotocoagulación láser ha sido el *gold estándar* para el EMD desde 1985, año en el que el estudio ETDRS<sup>8</sup> demostró que el láser focal reducía el riesgo de pérdida

de visión moderada (definida como un aumento al doble del ángulo visual) en el 50% de los pacientes con EMCS si bien apenas conseguía mejorías significativas de la misma.

En el año 2005, el advenimiento de la terapia antiangiogénica intravítrea revoluciona el pronóstico y evolución de la patología retiniana y también del EMD. Los primeros AAG intravítreos que se desarrollaron fueron el Pegaptanib (Macugen®, OSI/Eyetech), medicamento aprobado por la FDA para el tratamiento de la DMAE y el Bevacizumab (Avastin®, Genentech) es un anticuerpo humanizado recombinante específico para todas las isoformas VEGF-A que aún no ha sido aprobado para su uso en oftalmología.

Posteriormente, surgieron nuevos agentes AAG como el Ranibizumab (Lucentis®, Novartis Pharmaceuticals) que se une a todas las isoformas de VEGF y Aflibercept (Eylea®, Bayer), proteína recombinante que se une también a todas las isoformas VEGF y al PEDGF.

Ranibizumab y Aflibercept, son fármacos que cuentan con un importante nivel de evidencia científica para su uso en el EMD. Su eficacia en el edema macular diabético ha sido demostrada en múltiples ensayos clínicos (RESOLVE, RESTORE, RISE, RIDE, PROTOOLO I, VISTA, VIVID Y PROTOOLO T) y en la actualidad disponen de la aprobación de la indicación tanto por parte de la FDA como de la EMA.

A pesar de la comprobada eficacia de los fármacos anti-VEGF, no todos los pacientes responden igual. Por otro lado su uso está contraindicado en pacientes con historia reciente de accidente cerebrovascular, infarto de miocardio o hipertensión arterial severa no controlada, lo que explica la necesidad de disponer de otras alternativas terapéuticas.

La inflamación desempeña un papel fundamental en la patogenia del EMD. De hecho se ha comprobado el aumento a nivel intraocular en estos pacientes de determinadas citoquinas inflamatorias (IL 6 e ICAM, entre otras). Reducir este aumento y controlar el edema que se genera en consecuencia es el objetivo del tratamiento con corticoides intravítreos.

La eficacia y seguridad de la triamcinolona intravítrea en el EMD ha sido ampliamente estudiado por el grupo de la DRCR.net. Es un fármaco que no dispone de la aprobación de la indicación, es de corta duración y su administración se acompaña de importantes

efectos secundarios ( HTO, glaucoma, cataratas) por lo que su uso en el EMD es cada vez mas limitado.

### *Ozurdex® en el tratamiento del EMD*

Ozurdex®, es un polímero de 6,5 mm de largo y 0,5 mm de diámetro que por medio de un aplicador desechable se inserta vía pars plana a la cavidad vítrea, donde libera progresivamente, al degradarse el fosfato de dexametasona que contiene en su interior. Su eficacia y seguridad en el EMD ha sido valorada en diversos ensayos.

El estudio MEAD es el estudio de fase III diseñado para estudiar la seguridad y eficacia de este dispositivo en el EMD. En este estudio se comparó la respuesta de dos dosis de Ozurdex® 0.7 y 0.35 mg frente a placebo en pacientes con EMD. Este ensayo demostró que la eficacia del tratamiento es mayor con la dosis de 0.7 mg y que no existen diferencias importantes con respecto a la seguridad con respecto a la dosis de 0,35 mg<sup>9</sup>

Ozurdex® ha sido aprobado por la EMA para su uso en el EMD en pacientes pseudofáquicos o en lista de espera para cirugía de catarata, así como para pacientes que presenten contraindicaciones para otros tratamientos o refractarios al uso de éstos.<sup>10,11</sup>

El beneficio de la dexametasona intravítrea en el EMD ha sido demostrado también frente al láser, con el estudio PLACID y se han puesto en marcha estudios para valorar su eficacia frente a fármacos antiangiogénicos. En un estudio con Bevacizumab, de 12 meses de seguimiento ambos tratamientos mostraban resultados similares en cuanto AV, sin embargo, la diferencia clave se observó en una reducción significativa del grosor macular central en los pacientes tratados con Ozurdex®.<sup>12</sup>

También se ha valorado su eficacia en ojos vitrectomizados y en situaciones especiales de edemas refractarios. El estudio CHAMPLAIN, comprobó que los dispositivos de Ozurdex® 7µg son efectivos en ojos vitrectomizados, tienen un perfil de seguridad similar que en los ojos no vitrectomizados y mantienen su nivel terapéutico durante seis meses.

Con respecto a los edemas refractarios, son escasos los trabajos publicados pero las series

publicadas muestran cierto beneficio anatómico y funcional<sup>13</sup>.

En cuanto a la seguridad, Ozurdex® es el corticoide de mejor perfil. El estudio MEAD<sup>9</sup> a 36 meses y tras 4,4 implantes de media reveló un aumento en la incidencia de presión intraocular elevada en el 30% de los pacientes tratados con Ozurdex®, sin embargo, sólo el 0,3% precisó tratamiento quirúrgico. La progresión de catarata se observó en el 67,9% del grupo que recibió dexametasona comparado con placebo; 59% de estos requirieron intervención quirúrgica de los 18 a 30 meses. Otras complicaciones incluyeron la producción de hemorragia vítrea en el 6,9% de los casos. Menos del 2% de los pacientes experimentó complicaciones mayores como desprendimiento de retina, endoftalmitis o hipotensión ocular.

Por su perfil de seguridad y eficacia, Ozurdex® es el corticoide intravítreo más utilizado para tratar el EMD refractario, patología multifactorial y recalcitrante cuya supresión es un arduo reto para el oftalmólogo. Por ello, se plantea realizar este estudio, con la esperanza de conocer los factores que pudieran condicionar la respuesta tanto anatómica como funcional en este grupo de pacientes.

## **2- JUSTIFICACIÓN**

---

Desde el descubrimiento de la insulina en el año 1921, la esperanza de vida de los pacientes diabéticos se ha incrementado exponencialmente, y con ello, las complicaciones que se desarrollan a largo plazo como la retinopatía diabética y el edema macular. Actualmente, más del 50% de los pacientes con DM tipo 1 y aproximadamente el 30% de los pacientes con DM tipo 2 desarrollan complicaciones oculares con pérdida de visión.

Desde la perspectiva económica, el coste socio-sanitario de un paciente con EMD, duplica el gasto producido por el paciente diabético sin EM. Esto se debe a los cuidados extrahospitalarios requeridos por su baja visión, a las visitas médicas más frecuentes y a la necesidad de medicación específica. Además, estadísticamente se considera que los

pacientes con DM se incrementarán en Europa de 55.2 millones en 2010 a 66.2 millones en 2030; y los casos de EMD aumentarán proporcionalmente a esta cifra<sup>1,2</sup>.

La retinopatía diabética y el EMD son complicaciones microvasculares ocasionadas por la hiperglucemia mantenida a largo plazo. Su incidencia y severidad aumentan con un mal control metabólico y continúan estando considerados a día de hoy como las causas más frecuente de ceguera y discapacidad visual en pacientes en edad laboral activa.

Actualmente, para el tratamiento del EMD se dispone de varios fármacos, debido a su compleja resolución. La fotocoagulación con láser se consideró durante muchos años, como la terapia primaria para prevenir la ceguera en los pacientes con EMD. Sin embargo, en la actualidad, los objetivos del tratamiento son más exigentes y están encaminados a mejorar la función y calidad visual, así como a prevenir futuras pérdidas de visión. Los fármacos intravítreos anti-VEGF son para muchos la primera línea de tratamiento.

No todos los pacientes responden favorablemente a estos fármacos; y además, debido a sus contraindicaciones, existen pacientes que no pueden beneficiarse de ellos. Para este grupo de pacientes, los corticoides son una buena alternativa terapéutica

Uno de ellos, es la Dexametasona de liberación prolongada en forma de implante intravítreo (Ozurdex®). La eficacia y seguridad de este fármaco en el EMD ha sido constatada mediante el estudio MEAD<sup>9</sup>, el cual ha sido el pilar fundamental para la aprobación de este fármaco para tratar esta patología. Por su específico perfil de seguridad, la EMA lo ha aprobado para uso en pacientes pseudofáquicos, refractarios al tratamiento con antiangiogénicos o que no sean candidatos a estos fármacos.

No obstante, la eficacia de este fármaco en los EMD refractarios es muy variable, obteniéndose en muchas ocasiones una buena respuesta anatómica pero no funcional. Por este motivo y en un intento de evaluar qué factores clínicos pueden influir, se ha planteado este trabajo de investigación en una serie retrospectiva de casos de pacientes con EMD refractario tratados con Ozurdex® en el área sanitaria del Hospital de Burgos.

### 3- HIPÓTESIS

---

El retraso en el inicio del tratamiento con Ozurdex® y las características clínicas basales condicionan la respuesta funcional a Ozurdex® en el EMD quístico refractario.

### 4- OBJETIVOS

---

Para alcanzar esta hipótesis, se han propuesto los siguientes objetivos:

- 1- Realizar una revisión retrospectiva de las características de los pacientes con EMD quístico refractario tratados con Ozurdex® en el Hospital Universitario de Burgos en el periodo comprendido entre enero 2012 y febrero 2015 .
- 2- Identificar y analizar los factores de riesgo sistémicos en el momento del inicio del tratamiento con Ozurdex®.
- 3- Determinar el tiempo medio de evolución del EMD y el tiempo de inicio del tratamiento con Ozurdex®.
- 4- Evaluar los resultados anatómicos y funcionales de Ozurdex® en pacientes con edema macular quístico refractario.
- 5- Evaluar la influencia de la cronicidad, del control metabólico y de los factores de riesgo en la respuesta al tratamiento con Ozurdex®.

### 5- MATERIAL Y METODOS

---

#### 5.1 Diseño del estudio

Estudio retrospectivo, descriptivo y observacional de los pacientes con EMD quístico refractario a tratamiento con fármacos anti VEGF y Láser, que han sido tratados con

Ozurdex® en el Complejo Asistencial de Burgos en el periodo comprendido de enero 2012 a febrero 2015 y que disponen de un tiempo mínimo de seguimiento de 6 meses.

## 5.2 Aspectos éticos

Este estudio ha seguido la normativa de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el comité de ética del Hospital Universitario de Burgos. Se ha realizado conforme a la legislación vigente, respetando los derechos de los pacientes y la ley de protección de datos<sup>14</sup>. Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para tratarse con Ozurdex® y fueron informados previamente sobre los riesgos y beneficios de este tratamiento de forma previa a su administración y otorgaron su consentimiento.

## 5.3 Selección de la muestra

La selección de los casos se realizó por el mismo investigador, mediante el registro de quirófano de oftalmología de los pacientes tratados con Ozurdex® en el Servicio de Oftalmología del HUB para la indicación de EMD y que cumplieran con los criterios de inclusión y no tuvieran ninguno de los criterios de exclusión.

**Población de estudio:** Pacientes con EMD quístico refractario de no más de 18 meses de evolución, que no han respondido favorablemente a Láser o a la fase de carga anti-VEGF.

## 5.4 Criterios de inclusión

- 1- Paciente mayor de 18 años
- 2- Diagnosticado de DM tipo 1 y tipo 2 con EMD quístico refractario a Láser o inyecciones intravítreas de anti-VEGF
- 3- Tratado mediante Ozurdex® en el Complejo Asistencial de Burgos en el periodo comprendido entre enero 2012 y febrero 2015
- 4- Pacientes con un seguimiento superior a seis meses en su historia clínica, y con disponibilidad de OCTs realizadas con el mismo tipo de tomógrafo durante todo el estudio.
- 5- Disponer de consentimiento informado por escrito

## 5.5 Criterios de exclusión

- 1- Pacientes tratados con Ozurdex® por una indicación diferente al EMD quístico refractario.
- 2- Pacientes con un edema tratado con láser o antiVEGF en los últimos 3 meses.
- 3- Pacientes con un edema refractario al laser o a la terapia antiVEGF de más de 18 meses de evolución
- 4- Pacientes en tratamiento con corticoides sistémicos u otros fármacos que puedan interferir con la evolución del estudio.
- 5- Pacientes que no hayan acudido de forma regular a las revisiones posteriores al implante de Ozurdex®
- 6- Pacientes con condiciones oftalmológicas concomitantes que condicionen una mejoría anatómica o funcional.

## 5.6 Variables:

Este estudio consistió en el análisis de variables demográficas y clínicas obtenidas de los expedientes de los pacientes, así como el análisis de parámetros tomográficos en función de las observaciones realizadas por el mismo investigador, utilizando los tomógrafos de coherencia óptica Cirrus HD® OCT Spectral (Carl Zeiss, Germany) y Topcon 3D OCT-2000 (Topcon Eye Care Company).

Se utilizó el mismo tomógrafo para analizar los datos del mismo paciente

### *Variable principal:*

- Mejor Agudeza Visual Corregida (MAVC):
  - Anterior al tratamiento con Ozurdex®: Se definió como aquella más próxima a la indicación de tratar con Ozurdex®, al mes, a los 3 y a los 6 meses posteriores al tratamiento con Ozurdex®

La MAVC estaba registrada en la escala decimal en las historias clínicas. Sin embargo, se convirtió a unidades LogMar (logaritmo del mínimo ángulo de resolución) siguiendo las

fórmulas de conversión publicadas en la literatura<sup>15</sup>.

*Variables demográficas:*

- Género
- Edad al inicio del tratamiento

*Variables clínicas:*

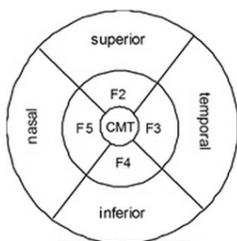
- Tipo de DM
- Años de evolución de la DM
- Tipo de tratamiento: insulín - dependiente o no dependiente de insulina.
- HbA1c: se tomará en cuenta la cifra más próxima al tratamiento con Ozurdex®.
- Colesterol Total, LDL, HDL y TG: se tomará en cuenta la cifra más próxima al tratamiento con Ozurdex®.
- Tensión Arterial: se tomará en cuenta el promedio de las cifras de TA durante 30 días previas al tratamiento con Ozurdex®

*Variables clínicas oftalmológicas:*

- Tratamientos previos:
  - Panretinofotocoagulación (PRFC)
  - Láser focal o en rejilla
  - Anti-VEGF
  - Otros corticoides intravítreos o subtenonianos
- Grado de RD según la clasificación ETDRS
- Meses de evolución desde el diagnóstico de EMD hasta el tratamiento
- *Variables tomográficas:* Valor previo y posterior al tratamiento (1, 3 y 6 meses) de:
  - Espesor macular central
  - Integridad de la línea de elipsoides y de la MLE
  - Alteraciones de la interfase vítreo-retiniana

Las variables cuantitativas de la OCT, se obtuvieron en base al esquema ETDRS el cual se centra en la fóvea y muestra el grosor promedio en nueve sectores. El círculo central tiene

un radio de 500 micras y es lo que corresponde al grosor macular central (GMC) (Figura1).



1. Esquema ETDRS. GMC muestra el espesor macular de las 500 micras centrales.

Para determinar la respuesta al tratamiento con Ozurdex®, se definieron las siguientes variables:

- Respuesta anatómica: Reducción de al menos 100  $\mu\text{m}$  del GMC inicial
- Respuesta funcional: Mejoría de al menos 5 letras en escala ETDRS o 1 línea de AV en escala decimal.

### 5.7 Análisis estadístico

Para la codificación y análisis de los datos de este estudio, se utilizó el programa estadístico SPSS versión 22.0 (SPSS Inc, Chicago Illinois, EEUU).

Para resumir la estadística descriptiva se calculó la media y la desviación estándar (DE).

Se valoró la distribución normal de las variables mediante el test de Shapiro-Wilk.

Para estudiar la relación entre variables cualitativas se utilizó la prueba exacta de Fisher al no cumplir la conveniencia del test chi cuadrado. Para estudiar las variables cuantitativas, se empleó el test de Spearman. Para medir la relación entre variables cuantitativas y cualitativas se usó el test de Kruskal Wallis y la U de Mann Whitney para muestras independientes.

Un valor de  $p$  menor de 0.05 se tomó como estadísticamente significativo.

## 6- RESULTADOS

### 6.1 Análisis descriptivo

En este estudio se incluyeron 21 pacientes tratados con Ozurdex® entre el año 2012 y febrero 2015, por EMD quístico refractario. Ocho de ellos eran mujeres (38%) y 13 hombres, con una media de edad de 69 años (50-94). La mayoría de los pacientes (95,2%) eran diabéticos tipo 2 y seguían tratamiento con insulina (81%). La media de tiempo de evolución de DM de esta serie fue de 16 años (2-45).

La media de HbA1c fue de 7,22 (6-10). En cuanto al control lipídico, 13 pacientes (61,9%) recibían tratamiento hipolipemiante y en general, catorce pacientes (66%), cumplían con un perfil de lípidos dentro de los parámetros objetivo señalados por la ADA.

Diecinueve pacientes (90,5%) recibían tratamiento hipotensor; sin embargo, solo 15 pacientes (71%) tenían cifras de TA menores a 140/90 mmHg en el momento de la intervención con Ozurdex®.

Tomando en cuenta el perfil de lípidos, la TA y la cifra de HbA1c, sólo nueve pacientes (42,8%) cumplían con todos los objetivos propuestos por la ADA sobre el control metabólico. La tabla 6 muestra las variables demográficas y clínicas estudiadas.

Variables clínicas y demográficas			
<b>Edad (años)</b>	69 (50-94)	<b>Dislipemia (n)</b>	13
<b>Género (M/F)</b>	8/13	<b>Perfil de lípidos</b>	
<b>Duración de DM (años)</b>	16 (2-45)	<b>CT (mg/dl)</b>	165 (104-256)
<b>DMID (n)</b>	17	<b>LDL (mg/dl)</b>	97 (59-167)
<b>HbA1c (%)</b>	7,2 (6-10)	<b>HDL (mg/dl)</b>	55 (33-102)
<b>HTA (n)</b>	19	<b>TG (mg/dl)</b>	125 (50-271)
<b>TAS (mmHg)</b>	135 (97-177)	<b>TAD (mmHg)</b>	75 (48/97)

Tabla 5. Variables clínicas y demográficas de la muestra en el momento de su inclusión en el estudio. Media (min-max). HbA1c: Hemoglobina glicosilada, HTA: Hipertensión Arterial, TAS: Tensión Arterial Sistólica, TAD: Tensión Arterial Diastólica, CT: Colesterol Total, LDL: Lipoproteínas de baja densidad, HDL: Lipoproteínas de alta densidad, TG: Triglicéridos.

Veinte pacientes (95,2%) eran pseudofáquicos en el momento del tratamiento y un paciente tenía catarata evolucionada.

En cuanto al estadio de RD, 11 pacientes (52,3%) tenían RDNP y 10 pacientes (47,6%) RDP (Gráfica 1). Previo al tratamiento con Ozurdex®, 16 pacientes (76,2%) habían sido panfotocoagulados; 4 casos habían recibido tratamiento sólo con anti-VEGF y 4 pacientes con anti-VEGF y láser. La mayoría de los pacientes (38%) habían sido tratados con anti-VEGF, láser y corticoides (Tabla 6)

Tratamientos previos al uso de Ozurdex®		
Tratamiento previo	Frecuencia	Porcentaje
PRFC	16	76,2%
AntiVEGF	4	19%
AntiVEGF + Laser	4	19%
AntiVEGF + Laser + Corticoides	8	38%
Láser + corticoides	5	24%
<b>Total</b>	<b>21</b>	<b>100%</b>

Tabla 6. Frecuencia de los tratamientos empleados previo al uso de Ozurdex. PRFC: Panretinofotocoagulación. AntiVEGF: Anti Factor de crecimiento de endotelio vascular.

### Estadio Retinopatía Diabética



Gráfico 1. Estadio de Retinopatía Diabética según la Escala Internacional de Severidad del Edema Macular Diabético. RDNP: Retinopatía Diabética No Proliferante. RDP: Retinopatía Diabética Proliferante.

La media de tiempo de evolución desde el inicio del EM hasta el tratamiento con Ozurdex® fue de 10,2 meses  $\pm 6,2$ .

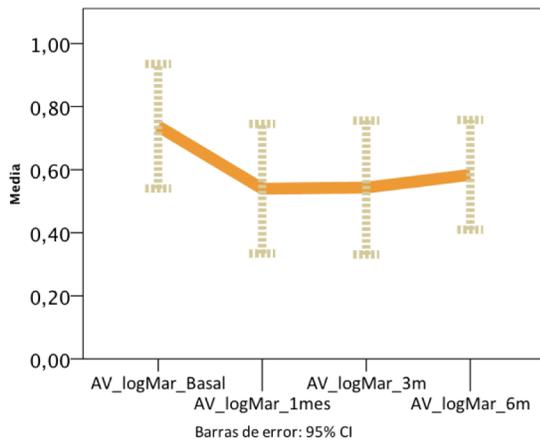
## 6.2 RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON OZURDEX®

La media de MAVC inicial fue de 0,72 logMar  $\pm 0,33$  y en el seguimiento mejoró a 0,56 logMar  $\pm 0,37$ , 0,59 logMar  $\pm 0,41$  y 0,58 logMar  $\pm 0,31$  al mes, 3 y 6 meses respectivamente. (Tabla 7)

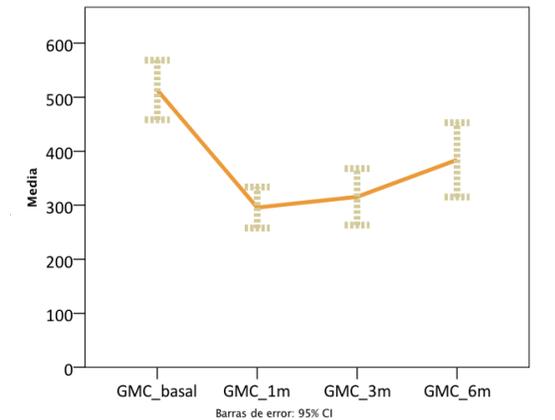
Evolución de MAVC y GMC				
	Basal	1 mes	3 meses	6 meses
<b>MAVC logMar</b>	0,72 ±0,33	0,56 ±0,37	0,59 ±0,41	0,58 ±0,31
<b>GMC μm</b>	506 ±99	312 ±75	339 ±123	384 ±128

Tabla 7. Evolución de MAVC y GMC

En cuanto al GMC, la media basal fue de  $506\mu \pm 99$  y en el seguimiento se observó una reducción del GMC, con valores medios de GMC de  $312\mu \pm 75$ ,  $339\mu \pm 123$  y  $384\mu \pm 128$  al mes, 3 meses y 6 meses respectivamente. Las siguientes gráficas muestra la evolución de la AV y el GMC en los 6 meses de seguimiento.



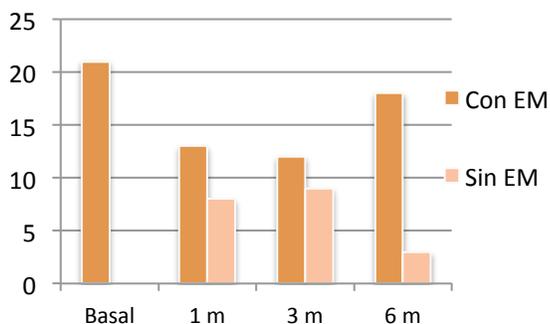
Gráfica 2. Evolución de AV logMar en el seguimiento.



Gráfica 3. Evolución del GMC en el seguimiento.

### Variables tomográficas

Todos los pacientes presentaban un patrón de edema macular quístico antes del tratamiento con Ozurdex®. En el seguimiento, se observó que en 9 pacientes el EMQ desapareció a los 3 meses; sin embargo, en 6 de ellos reapareció a los 6 meses del tratamiento.



Gráfica 4. Evolución del EM Q en el seguimiento.

Patrón de EMD				
	Basal	1 mes	3 meses	6 meses
<b>Quístico</b>	21 (100%)	8 (38,1%)	9 (42,8%)	12 (57,1%)
<b>Difuso</b>	0	1 (4,8%)	2 (9,5%)	1 (4,8%)
<b>Mixto</b>	0	4 (19%)	1 (4,8%)	5 (23,8%)
<b>Sin EM</b>	0	8 (38,1%)	9 (42,8%)	3 (14,2%)

Tabla 8. Evolución del patrón de EMD

La tabla 9 muestra las características tomográficas de esta serie con respecto a la línea IS/OS y la integridad de la MLE.

En cuanto a la IVM, 4 pacientes tenían una línea hiperreflectiva sin distorsión evidente de la retina, la cual se mantuvo sin causar distorsión o tracción durante el seguimiento. (Tabla 10)

Características Tomográficas			
		Basal	Final
<b>Integridad IS/OS</b>	Si	9 (42,8%)	10 (47,6%)
	No	12 (57,1%)	11 (52,3%)
<b>Integridad MLE</b>	Si	8 (38,1%)	8 (38,1%)
	No	13 (61,9%)	13 (61,9%)
<b>Presencia de DNE</b>	Si	2 (9,5%)	1 (4,8%)
	No	19 (90,4%)	20 (95,2%)
<b>Alteración de interfase VM</b>	Si	4 (19%)	4 (19%)
	No	17 (80,9%)	17 (80,9%)

Tabla 9. Características de la OCT antes y a los 6 meses del tratamiento con Ozurdex. IS/OS: Segmentos internos y externos, MLE: Membrana Limitante Externa, DNE: Desprendimiento Neurosensorial, VM: Vitreomacular.

Clasificación EMD por OCT		
	Basal	Final
<b>E1</b>	0	3 (14,2%)
<b>E2a</b>	4 (19%)	6 (28,6%)
<b>E2b</b>	8 (38,1%)	8 (38,1%)
<b>E2c</b>	7 (33,3%)	3 (14,2%)
<b>E3</b>	2 (9,5%)	1 (4,8%)
<b>T0</b>	0	0
<b>T1</b>	4 (19%)	4 (19%)
<b>T2</b>	0	0
<b>T3</b>	0	0

Tabla 10. Evolución del EMD según la clasificación de OCT.

### *Relación del tiempo de evolución con la duración de la diabetes*

La tabla 11 muestra la evolución de la AV en función del tiempo de evolución del edema. Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a la ganancia de AV en el primer mes posterior al tratamiento con Ozurdex® en los pacientes con evolución de EM menor a 6 meses en comparación con los pacientes con EM de mayor cronicidad ( $p=0,018$ ).

	1 mes	3 meses	6 meses
<b>Ganancia de AV</b>			
<b>Reducción GMC</b>			
<b>Evolución del EMD ± 6 m</b>	<b>0,018</b>	0,082	0,18
	0,80	0,46	0,17
<b>Evolución de DM ± 10 a</b>	0,31	0,71	<b>0,032</b>
	0,31	0,97	0,17

Tabla 11. Valores  $p$  de la relación entre la evolución de la DM y del EMD con la respuesta anatómica y funcional

La ganancia de AV mostró ser estadísticamente significativa a los 6 meses del tratamiento en pacientes con una evolución de más de 10 años de DM ( $p=0,032$ ).

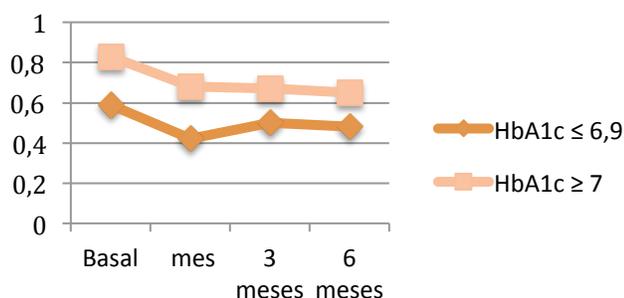
### *Relación del control metabólico con el tratamiento*

Se analizó la relación del perfil de lípidos, la HbA1c y las cifras de TA con la respuesta anatómica y funcional. La relación de  $p$  valores con estas variables se expone en la tabla 12.

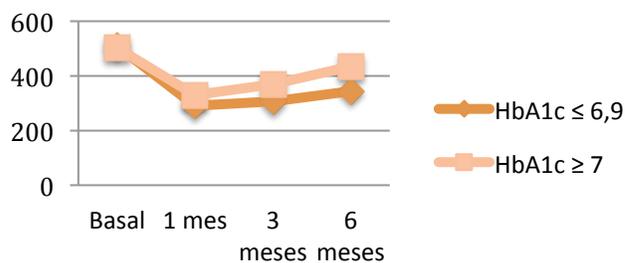
<b>Relación del control metabólico con la ganancia de AV y la reducción del GMC en el seguimiento</b>								
		CT	LDL	HDL	TG	HbA1c	TAS	TAD
<b>1 mes</b>	Ganancia AV	0,35	0,83	0,29	0,41	0,55	0,77	0,82
	Reducción GMC	0,13	0,30	0,56	0,91	0,42	0,97	1
<b>3 meses</b>	Ganancia AV	0,31	0,84	0,94	0,88	0,45	0,93	0,61
	Reducción GMC	0,07	0,91	0,30	0,50	0,86	0,37	0,75
<b>6 meses</b>	Ganancia AV	0,37	0,76	0,78	0,85	0,63	0,33	0,36
	Reducción GMC	0,71	0,42	0,63	0,79	0,49	0,87	0,63

Tabla 12. Valores  $p$  de la relación del control metabólico y los factores de riesgo con la respuesta anatómica y funcional en 1, 3 y 6 meses de seguimiento. CT: Colesterol Total, LDL: Lipoproteínas de baja densidad, HDL: Lipoproteínas de alta densidad, TG: Triglicéridos, HbA1c: Hemoglobina glicosilada, TAS: Tensión Arterial Sistólica, TAD: Tensión Arterial Diastólica.

Las gráficas 5 y 6 muestran la evolución dependiendo del grado de control metabólico.



Gráfica 5. Evolución de AV según control de HbA1c



Gráfica 6. Evolución del GMC según control de HbA1c

Tomando en cuenta el control global del paciente, es decir, los objetivos marcados por la ADA, se encontró una diferencia estadísticamente significativa a los 3 meses del tratamiento en la ganancia de AV en los pacientes bien controlados. Aunque parece ser que existe una mayor reducción el GMC en los pacientes con buen control general, la diferencia observada no fue estadísticamente significativa.

La ganancia de AV y la reducción del GMC según los objetivos marcados por la ADA se observan en la siguiente tabla.

Evolución de AV según control global				
		1 mes	3 meses	6 meses
<b>Ganancia AV</b>	Buen control	0,22	0,22	0,16
	Mal control	0,07	0,04	0,05
	<i>p</i>	0,095	<b>0,049</b>	0,23
<b>Reducción GMC</b>	Buen control	194 μ	198 μ	156 μ
	Mal control	193 μ	124 μ	95 μ
	<i>p</i>	1	0,20	0,30

Tabla 13. Respuesta anatómica (μm reducidas) y funcional (ganancia AV LogMar) y valores *p* de la relación del control metabólico siguiendo los objetivos de la ADA y la evolución a 6 meses.

### Relación de los parámetros tomográficos con el tratamiento

Se observó una diferencia estadísticamente significativa en la reducción del GMC en los pacientes sin alteración de la interfase vitreomacular al inicio ( $p=0,005$ ) y final ( $p=0,04$ ) del seguimiento. En el resto de parámetros sobre la arquitectura de las capas de la retina, no

se observaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 14). Se encontró una diferencia estadísticamente significativa en cuanto la AV inicial y final y la integridad de las líneas IS/OS y MLE. (Tabla 15).

Relación de parámetros OCT y la respuesta anatómica y funcional		
Características OCT		
	Ganancia AV	Reducción GMC
<b>IS/OS</b>	Basal	0,45
	Final	0,28
<b>MLE</b>	Basal	0,12
	Final	0,45
<b>DNE</b>	Basal	0,79
	Final	0,33
<b>Alteración VM</b>	Basal	0,30
	Final	0,93
<b>Estadio OCT</b>	Basal	0,37
	Final	0,40

Tabla 14. Valores p entre la ganancia de AV y el porcentaje de reducción del GMC según los parámetros de OCT.

Relación entre parámetros OCT y AV		
	Basal	Final
<b>Integridad IS/OS</b>	<b>0,003</b>	<b>0,002</b>
<b>Integridad MLE</b>	<b>0,016</b>	<b>0,005</b>
<b>Presencia DNE</b>	1	0,93
<b>Alteración VM</b>	0,66	0,73
<b>Estadio EM</b>	0,14	0,068

Tabla 15. Relación entre parámetros OCT y AV basal y final

### *Relación de los tratamientos anteriores con la respuesta a Ozurdex®*

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas al comparar los tratamientos utilizados previamente con la respuesta anatómica y funcional al Ozurdex®. Los *p* valores se enlistan en la tabla 16.

Relación entre los tratamientos previos y la respuesta anatómica y funcional		
	Ganancia AV	Reducción GMC
<b>PRFC</b>	0,75	0,59
<b>Láser focal</b>	0,056	0,60
<b>AntiVEGF</b>	0,45	0,51
<b>Corticoides</b>	0,66	0,06

Tabla 16. Valores p de la relación entre la respuesta al Ozurdex y los tratamientos empleados previamente

### 6.3 Seguridad

Cuatro pacientes (19%) sufrieron una elevación de la PIO (27,5 mmHg  $\pm$ 4) posterior al tratamiento con Ozurdex<sup>®</sup>, la cual se controló satisfactoriamente con medicación tópica. No se registraron otros eventos adversos en la aplicación de Ozurdex<sup>®</sup>.

## 7. DISCUSIÓN

---

El manejo del EMD refractario a láser, fármacos anti-VEGF y triamcinolona intravítrea es una situación desafiante y las opciones terapéuticas son limitadas. Estudios recientes han demostrado la utilidad de estos tratamientos en el EMD, sin embargo, estos estudios también señalan que no todos los pacientes responden exitosamente y que generalmente es necesario aplicarlos de manera repetida para controlar el EMD, prevenir la pérdida de visión e incrementar las posibilidades de mejoría visual.

El EMD es una patología compleja donde participan diversos mediadores inflamatorios, por lo que los corticoides como la triamcinolona o la fluocinolona son una buena herramienta terapéutica para tratar esta entidad; sin embargo el perfil de tolerancia ocular de la dexametasona, sobre todo en términos de elevación de la PIO, ha permitido que se considere su uso en el EMD, en casos refractarios o en caso de contraindicación a la terapia antiVEGF.

En este estudio se ha observado que después del implante con Ozurdex<sup>®</sup> no se presentaron eventos adversos a excepción de la elevación de la PIO en el 19% de los casos, la cual se normalizó con tratamiento tópico a los 6 meses. Este hecho fue similar a lo reportado en la literatura, donde se muestra un aumento de la PIO en alrededor del 16% de los pacientes tratados con Ozurdex<sup>®16</sup>. Otra característica del uso de corticoides intravítreos es la formación de catarata, sin embargo, en esta serie, debido al corto periodo de seguimiento y a que 20 pacientes eran pseudofáquicos no fue posible valorar este efecto

Desde el punto de vista de los resultados funcionales se ha visto que una única inyección de Ozurdex® produce una mejoría en la MAVC y en el GMC en ojos con EMD quístico refractario. Esta mejoría se evidenció desde el primer mes posterior al tratamiento y se mantuvo de manera estadísticamente significativa, aunque en menor proporción, a los 6 meses de seguimiento. Estos datos son congruentes con aquellos encontrados en publicaciones recientes sobre la eficacia del Ozurdex® en EMD<sup>16</sup> y en otras patologías<sup>17</sup>, donde se observa la mejoría clínica al tercer día del implante, alcanza su máxima eficacia entre el primer y tercer mes y su efecto disminuye entre el cuarto y sexto mes postimplante.

El tiempo de evolución del edema es también un factor importante. La ganancia de AV en el primer mes posterior al tratamiento con Ozurdex® en los pacientes con evolución de EM menor a 6 meses en comparación con los pacientes con EM de mayor cronicidad ( $p=0,018$ ). Además, se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la ganancia de AV en pacientes con una evolución de DM menor a 10 años en comparación con los pacientes de más años de enfermedad ( $p=0,018$ ). Esto sugiere que el tiempo de evolución del EM y de la DM juegan un papel importante en el pronóstico funcional de estos pacientes. En Chen y cols en 2010<sup>18</sup>, ya publicaron que la incidencia y severidad del EMD se relacionaba con los años de evolución de la DM.

El papel del control glucémico y tensional en el EMD es bien conocido gracias al estudio UKPDS y DCCT. Sin embargo, son pocos los estudios que han evaluado el papel de los parámetros metabólicos en la respuesta al tratamiento con Ozurdex®. Este estudio sugiere que los pacientes con un control óptimo de HbA1c tienen una tendencia a lograr una mejor AV final después de un implante de Ozurdex®, aunque la diferencia no fue estadísticamente significativa.

Se conoce que la hipertensión arterial desarrolla un papel importante en el EMD al activar el sistema renina-angiotensina y producir citoquinas inflamatorias, que aunado a la hiperglucemia mantenida genera estrés oxidativo e inflamación. Sin embargo, en esta serie no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en las cifras tensionales

y la respuesta anatómica y funcional. Probablemente esto sea debido al reducido tamaño de la muestra de este estudio.

En cuanto al perfil de lípidos, no se han encontrado en la serie estudiada una relación estadísticamente significativa en la ganancia de AV ni en la reducción del GMC. En este punto existe gran discrepancia en la literatura. Chen y cols en un estudio reciente demostraron que la obesidad y la hiperlipidemia no tienen relación con la RD mientras que otros investigadores como Lyons y cols<sup>19</sup> han encontrado una correlación significativa entre los niveles séricos de colesterol y el EMD.

En líneas generales y, tomando en cuenta el control global del paciente, es decir, los objetivos marcados por la ADA, se encontró una diferencia estadísticamente significativa a los 3 meses del tratamiento en la ganancia de AV en los pacientes bien controlados ( $p=0,049$ ). Y aunque no fue estadísticamente significativa, se observó una mayor reducción del GMC en pacientes con mejor control global a los 6 meses de seguimiento.

Con respecto a las características tomográficas basales se observó que los pacientes con alteración de la línea IS/OS y de la MLE tenían malas agudezas visuales. Sin embargo no se pudo comprobar estadísticamente que la ganancia de AV fuera inferior en estos pacientes. En cuanto al tratamiento utilizado previamente, tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativa en la respuesta anatómica y funcional. Si bien es importante señalar que en este estudio el rescate con Ozurdex® se realizó precozmente, tras el fracaso de un tratamiento láser o una fase de carga de anti-VEGF

Este estudio presenta diversas limitaciones. Principalmente el diseño retrospectivo y el tamaño muestral. Una población de estudio más grande podría potencialmente haber descubierto otras asociaciones al tratamiento con Ozurdex®. Al ser un estudio retrospectivo, la adquisición de datos en este estudio estaba limitada a la información encontrada en los expedientes clínicos, por lo que no se pudieron incluir otros parámetros que podrían haber sido interesantes de estudiar como la macroalbuminuria, cuya relación con el EMD ha sido recientemente estudiada por Hammes y cols<sup>20</sup>.

Así mismo, al obtener la información de la historia clínica de manera retrospectiva, la AV se encontraba reflejada en escala decimal, y para fines estadísticos tuvo que ser transformada a logMar, lo que le resta valor a esta escala más precisa.

Además no se trata de edemas refractarios al tratamiento máximo sino que se trata de edemas no muy evolucionados de una media de 10 meses de evolución y con un rescate precoz lo que de alguna manera puede condicionar los resultados obtenidos o la evaluación de la repercusión de otros tratamientos ya que no son comparables a otros trabajos que evalúan el efecto.

Otra de las limitaciones del estudio es el corto periodo de seguimiento y que se ha delimitado a los edemas maculares quísticos. Se desconoce si los resultados se mantendrían a mas largo plazo

Son necesarios estudios prospectivos con un mayor número de pacientes y con un seguimiento más extenso para valorar con mayor fuerza estadística los factores relacionados al tratamiento con Ozurdex® en pacientes con EMD refractario.

## 8. CONCLUSIONES

---

- 1- Los hallazgos de este estudio demuestran que el Ozurdex® intravítreo de 0,7 mg eficaz y seguro y puede producir un beneficio clínico estadísticamente significativo en el tratamiento del EMD quístico en pacientes no respondedores a otras terapias.
- 2- El tiempo de evolución de la DM y del EMD quístico condicionan la respuesta anatómica y funcional al Ozurdex®, siendo más favorable en los edemas menos evolucionados
- 3- El control global del paciente diabético siguiendo los criterios de la ADA se relaciona con el éxito al tratamiento con Ozurdex®
- 4- La integridad de las líneas IS/OS y MLE condicionan la función visual en los pacientes con EMQ.

## REFERENCIAS

---

- 1- WHO. (2015). Diabetes: Datos y cifras. Mayo de 2015, de OMS Sitio web: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/>
- 2- IDF. (2015). About Diabetes. Mayo 2015, de Federación Internacional de Diabetes Sitio web: <http://www.idf.org/about-diabetes>
- 3- Cefalu W. Standards of Medical Care in Diabetes 2015 . Journal of Clinical and Applied Research and Education. 2015; 38: 49-66.
- 4- DCCT/EDIC Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Engl J Med. 1993; 30:977-86.
- 5- Klein R et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy.III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis 30 or more years Archives of Ophthalmology, 1984; 102:527-32.
- 6- Elizalde J, López Gálvez MI. (2007). Retinopatía Diabética y otras complicaciones oculares de la Diabetes Mellitus. Barcelona: Lilly.
- 7- UKPDS Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998;352:837-53.
- 8- Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Arch Ophthalmol. 1985;103:1796-806.
- 9- Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, et al. Three-Year, Randomized, Sham-Controlled Trial of Dexamethasone Intravitreal Implant in Patients with Diabetic Macular Edema. Ophthalmology. 2014; 121:1904-14.
- 10- EMA. (2014). Ozurdex; dexamethasone. Mayo 2015, de European Medicines Agency Sitio web: <http://www.ema.europa.eu/ema>
- 11- FDA. (2014). Ozurdex (dexamethasone intravitreal) implant. Mayo 2015, de Food and Drug Administration Sitio web: <http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation>
- 12- Maturi R, Bleau L, Saunders J, et al. A 12-month, single-masked, randomized controlled study of eyes with persistent diabetic macular edema after multiple anti-vegf injections to assess the efficacy of the dexamethasone-delayed delivery system as an adjunct to bevacizumab compared with continued bevacizumab monotherapy. Retina. 2015 Aug;35:1604-14
- 13- Zucchiatti I, Lattanzio R, Querques G, et al. Intravitreal Dexamethasone Implant in Patients with Persistent Diabetic Macular Edema. Ophthalmologica. 2012;228:117-22.
- 14- Agencia Española de Protección de Datos. (2011). Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal. Mayo 2015, de BOE núm. 298 Sitio web: <http://www.agpd.es/portalwebAGPD/canaldocumentacion/legislacion/estatal/common/pdfs>
- 15- Khoshnood B, Mesbah M, Jeanbat V. Transforming scales of measurement of visual acuity at the group level. Ophthalmic Physiol Opt. 2010;30:816-23
- 16- Haller J, Kuppermann B, Mark, S, et al. Randomized controlled trial of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with diabetic macular edema. Arch Ophthalmol, 128 (2010), pp. 289–296
- 17- Kuppermann BD, Blumenkranz MS, Haller JA, et al. Dexamethasone DDS Phase II Study Group: Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. Arch Ophthalmol 2007;125: 309–317.

- 18- Chen E, Looman M, Laouri M, et al. Burden of illness of diabetic macular edema: Literature review. *Curr Med Res Opin* 2010(6):1587-97
- 19- Lyons TJ, Li W, Wells-Knecht MC, Jokl R. Toxicity of mildly modified low-density lipoproteins to cultured retinal capillary endothelial cells and pericytes. *Diabetes* 1994; 43: 1090-5.
- 20- Hammes HP, Welp R, Kempe HP. et al. Risk Factors for Retinopathy and DME in Type 2 Diabetes- Results from the German/Austrian DPV Database. *PLoS One*. 2015 (7):e0132492