



Universidad de Valladolid



Trabajo de Fin de Grado

Grado en Medicina

Manejo del edema macular diabético refractario con Ozurdex[®]. Respuesta clínica.

Alumno: Javier Fernández Gutiérrez

Tutora: Dra. María Isabel López Gálvez

Valladolid a 31 de mayo de 2017

Índice

| | |
|---|-------|
| 1. Resumen..... | 3-4 |
| 1.1 Introducción | |
| 1.2 Objetivo | |
| 1.3 Materiales y métodos | |
| 1.4 Resultado | |
| 1.5 Conclusión | |
| 2. Introducción..... | 4-13 |
| 2.1 Importancia del problema | |
| 2.1.1 Diabetes mellitus | |
| 2.1.2 Retinopatía diabética | |
| 2.2 Fisiopatología y patogenia del edema macular diabético | |
| 2.3 Tratamiento del edema macular diabético | |
| 2.4 Características de Ozurdex® | |
| 3. Hipótesis..... | 13 |
| 4. Objetivos..... | 13-14 |
| 5. Materiales y métodos..... | 14-16 |
| 5.1 Diseño | |
| 5.2 Ámbito ético-legal | |
| 5.3 Selección de la muestra | |
| 5.4 Criterios de inclusión | |
| 5.5 Criterios de exclusión | |
| 5.6 Análisis estadístico | |
| 6. Resultados..... | 16-19 |
| 6.1 Análisis descriptivo | |
| 6.2 Respuesta al tratamiento | |
| 6.2.1 Evolución de la agudeza visual | |
| 6.2.2 Variación del espesor macular central | |
| 6.2.3 Progresión de quistes y fluidos retinianos | |
| 6.2.4 Presencia de membrana epirretiniana y puntos hiperrefractivos | |
| 7. Discusión..... | 20-21 |
| 8. Conclusión..... | 21-22 |
| 9. Referencias bibliográficas..... | 22-24 |

1. Resumen

1.1 Introducción

El edema macular diabético (EMD) constituye una entidad de gran repercusión socio-sanitaria. Tiene una prevalencia elevada y en aumento dentro de los pacientes con retinopatía diabética (RD), suponiendo una importante sobrecarga asistencial en los servicios de oftalmología. Es la causa más frecuente de pérdida visual severa en pacientes diabéticos entre 20 y 60 años de edad.

En su aparición se asocian una serie de factores de riesgo, como el tiempo de evolución de la diabetes mellitus (DM), la hipertensión arterial y no tan claramente el grado de control metabólico.

En el proceso etiopatogénico del EMD se han descrito múltiples alteraciones microvasculares retinianas, en las que el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) juega un papel fundamental asociado a la acción de otras citoquinas inflamatorias como IL-6, TNF- α e ICAM-1.

Respecto al tratamiento del EMD, la fotocoagulación láser ha sido de elección hasta verse relegada en la actualidad por los fármacos antiangiogénicos (anti-VEGF) de aplicación intravítrea. A pesar de ello no todos los pacientes presentan una buena respuesta y se requieren múltiples inyecciones para su control, por lo que en estos casos refractarios o en los que exista alguna contraindicación, los corticoides suponen una buena alternativa terapéutica.

Los corticoides se administran mediante un implante intravítreo de liberación prolongada. El fármaco de uso más extendido es Ozurdex®, un polímero biodegradable que contiene fosfato de dexametasona que se libera de forma continua durante 4 a 6 meses. Ozurdex® presenta menos efectos adversos (glaucoma, catarata e hipertensión ocular) y de menor gravedad que otros dispositivos de liberación de corticoides similares.

A pesar de ello las publicaciones actuales no son concluyentes respecto a la eficacia de este tratamiento en pacientes refractarios y la respuesta anatómica observada no se ve acompañada de una buena respuesta funcional.

1.2 Objetivo

Valorar en los pacientes con EMD refractario tratados con Ozurdex® la respuesta al tratamiento, las respuestas funcional y anatómica, así como la influencia del control metabólico sobre las mismas.

1.3 Material y métodos

Se realiza un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal de los pacientes con EMD refractario que han sido tratados con Ozurdex® en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid en el período de noviembre de 2011 a septiembre de 2015 y con un tiempo mínimo de seguimiento de 6 meses tras el tratamiento.

1.4 Resultados

Se han incluido 34 pacientes con una media de edad de 69 años. La media de HbA1c es de $7,57 \pm 1,03$. La media de AV inicial es de $0,845 \log\text{MAR} \pm 0,439$ y mejoró a $0,753 \log\text{MAR} \pm 0,576$ a los 6 meses de seguimiento. En relación al EMC, la media basal fue de $503,94 \pm 151,43 \mu\text{m}$ que se vio reducida a $396,93 \pm 160,59 \mu\text{m}$ a los 6 meses. En cuanto al control metabólico no se ha observado una correlación positiva con la respuesta al tratamiento.

1.5 Conclusión

Ozurdex® produce un beneficio clínico estadísticamente significativo en pacientes con EMD quístico no respondedores a terapias previas. A su vez, produce una respuesta anatómica significativa muy superior a la respuesta funcional. El nivel de HbA1c no se correlaciona con el éxito del tratamiento.

2. Introducción

2.1 Importancia del problema

2.1.1 Diabetes Mellitus

La diabetes mellitus (DM) se está convirtiendo en un importante problema para la salud pública global.

El número total de personas que padecen DM se ha visto incrementado de 108 millones en 1980 hasta 422 millones de personas en 2014⁽¹⁾. Se predice que en 2035 esta cifra aumentará hasta los 592 millones⁽²⁾.

La prevalencia global de la DM en adultos es del 8,5% en 2014. Existen diferencias en la prevalencia de la DM entre países (China 9.7%, Italia 5.5% mujeres - 6.1% hombres, Alemania cercano al 10%)⁽³⁻⁴⁾, aunque la mayoría de las personas afectas de DM vive en países subdesarrollados o en vía de desarrollo, y son éstos los que sufrirán un mayor aumento de casos.

2.1.2 Retinopatía diabética

La retinopatía diabética (RD) es una complicación microvascular frecuente de la diabetes mellitus, representando la principal causa de ceguera legal del adulto en edad laboral en el mundo desarrollado⁽⁵⁾. El 0.2-0.5% de los pacientes diabéticos están ciegos.

En Alemania la prevalencia de la RD es del 9-16% en pacientes con DM tipo 2 y del 24-27% en pacientes con DM tipo 1 respectivamente⁽⁴⁾.

La aparición de esta complicación está muchas veces condicionada por el tiempo de evolución.

Casi todos los pacientes con DM tipo 1 y la mayoría de los pacientes con DM tipo 2 presentan alguna forma de retinopatía diabética tras 20 años de desarrollo de la enfermedad y el 50% podría presentar afección visual asociada a la retinopatía⁽³⁾.

Se han encontrado una serie de factores de riesgo sistémicos que se asocian a una mayor prevalencia y progresión de la RD⁽⁶⁾. Entre ellos se encuentran:

1. **Control glucémico:** la hemoglobina glucosilada (HbA1c) se considera un factor de riesgo independiente. Un aumento del 1% en su valor se correlaciona con un incremento del 22% en la prevalencia de la RD. Esta asociación no se encuentra en pacientes jóvenes con DM tipo 1. El control glucémico estricto con niveles de HbA1c <6.0% ha demostrado disminuir la progresión de la RD pero asocia un aumento del

riesgo de hipoglucemia que requiere asistencia médica, así como de aumento del peso de >10 kg y de mortalidad por todas las causas.

El nivel de HbA1c recomendado para pacientes con RD es del 7%.

2. **Duración de la DM:** la duración prolongada de la DM es un factor no modificable que ha demostrado ser de riesgo para la RD. Los pacientes con RD tienen una media de duración de la DM que duplica a la de los que no la presentan.
Por cada año de historia de DM hay un aumento del riesgo del 8% de presentar RD.
3. **Uso de fármacos antidiabéticos:** los pacientes con RD tienen mayor predisposición a requerir medicación como hipoglucemiantes orales o insulina para controlar su DM. La DM conocida y tratada es un predictor de RD comparado con la DM desconocida y no tratada.
4. **Hipertensión arterial (HTA):** ha demostrado constantemente presentar una asociación positiva con el desarrollo de RD (OR 1.26 por cada 20 mmHg que aumenta la presión sanguínea). Se estima que los pacientes con HTA tienen más del doble de riesgo de desarrollar RD después de 10 años en comparación con aquellos que tienen una presión sanguínea normal.
5. **Obesidad:** el perímetro abdominal y el índice cintura/cadera presentan una asociación positiva con la RD. La OR es de 1.28 por cada 5cm de aumento del perímetro abdominal. A su vez existen resultados dispares en cuanto a la asociación con el índice de masa corporal (IMC).
6. **Sexo:** algunos estudios han demostrado que el sexo masculino tiene mayor asociación con RD, aunque otros muchos no encuentran asociación estadística significativa entre RD y sexo.
7. **Hiperlipidemia:** los niveles elevados de triglicéridos y colesterol no han demostrado relación estadísticamente significativa con la incidencia y severidad de RD. Por el contrario, el colesterol total elevado se asocia a una mayor prevalencia de RD con afección visual y EMD.
8. **Enfermedad renal crónica (ERC):** la ERC (definida como un filtrado glomerular <60 mL/min/1.73 m³) y la proteinuria se asocian con la prevalencia y la severidad de RD.

- 9. **Tabaquismo:** no se encuentra una asociación significativa con RD, aunque un estudio ha demostrado que el tabaquismo es un factor protector.
- 10. **Miopía:** la prevalencia de RD es baja en pacientes miopes, por lo que es considerada un factor protector (OR 0.70 miopes vs no miopes).

La RD es una complicación lenta que evoluciona a lo largo del tiempo en diferentes estadios de severidad. El edema macular diabético (EMD), que representa dentro de la complicación retiniana la afección del área macular, aparece en cualquiera de los estadios de severidad y es hoy en día la principal causa de pérdida visual severa en los pacientes diabéticos entre 20 y 60 años, afectando a un número estimado de 21 millones de personas en el mundo⁽⁵⁾.

| Retinopatía diabética no proliferativa (RDNP) | | | |
|---|--------------------------------|--|---|
| Leve | Moderada | Severa | Muy severa |
| Microaneurismas con hemorragias leves. | Intermedio entre leve y severa | Un criterio de los siguientes: - Microaneurismas y hemorragias en 4 cuadrantes - Arrosamiento venoso en al menos 2 cuadrantes - Anomalías microvasculares intrarretinianas moderadas o extensas en al menos 1 cuadrante | Al menos dos criterios de la RDNP severa. |

Tabla 1. Estadios de la retinopatía diabética no proliferativa (RDNP)⁽⁷⁾

| Retinopatía diabética proliferativa (RDP) | | |
|--|--|--|
| Sin criterios de alto riesgo | Con criterio de alto riesgo | Severa o avanzada |
| - Neovascularización extracapilar sin hemorragia vítrea o prerretiniana en cualquier extensión - Neovascularización papilar inferior a la cuarta parte del área papilar | - Neovascularización papilar de extensión igual o mayor a la cuarta parte del área papilar - Hemorragia prerretiniana o vítrea con neovascularización papilar de cualquier extensión o extrapapilar igual o superior a media área papilar | - Hemorragias de vítreo muy extensas - Desprendimiento de retina traccional macular - Glaucoma neovascular - Ptisis bulbi |

Tabla 2. Estadios de la retinopatía diabética proliferativa (RDP)⁽⁷⁾

2.2 Fisiopatología y etiopatogenia del EMD

El origen del EMD se considera multifactorial y dentro de los cambios microvasculares que ocurren tempranamente en la retina se incluyen⁽⁸⁾:

- El adelgazamiento de la membrana capilar
- La pérdida de pericitos
- El aumento de la permeabilidad vascular
- La dilatación capilar

La hiperglucemia es el principal iniciador de los cambios fisiopatológicos, existiendo una relación inversa entre el control glucémico estricto y el desarrollo de retinopatía⁽⁹⁾.

El inicio del proceso es aún desconocido pero se sabe que las altas concentraciones de glucosa inducen disfunción endotelial, produciendo la rotura de la barrera hemato-retiniana y a la fuga vascular⁽¹⁰⁾.

La ruptura de las uniones íntimas existentes entre las células del endotelio vascular es un proceso clave en el desarrollo del EMD. En la retina sana, el flujo de agua y solutos está controlado activamente para mantener un gradiente osmótico adecuado⁽¹¹⁾.

La inflamación vascular retiniana inducida por la diabetes tiene gran importancia en el proceso, llevando a la rotura de la BHR, la extravasación de proteínas plasmáticas y el edema tisular. La formación del edema a menudo se ve perpetuada por la coexistencia de otras patologías, tales como la dislipemia y la hipertensión.

El EMD presenta las características de una respuesta inflamatoria local, crónica y de bajo grado. El humor vítreo de los pacientes con EMD muestra evidencias de inflamación activa, ya que muestra niveles elevados de citoquinas proinflamatorias, tales como TNF- α , interleuquina 1 β e IL-6, HMGB-1, MCP-1, CCL5, IL-8; factores angiogénicos, tales como VEGF y moléculas de adhesión⁽¹²⁾. Por el contrario los niveles de proteínas antiinflamatorias, como el factor derivado del epitelio pigmentario, se encuentran reducidas. La microglia juega un papel importante en la respuesta inflamatoria retiniana mediante la

liberación de TNF- α , mientras que la inflamación local dirige el reclutamiento de leucocitos circulantes hacia el endotelio vascular de la retina, lo que supone otra fuente importante de mediadores pro-inflamatorios.

Existe evidencia de que la transcripción de genes pro-inflamatorios se encuentra aumentada en los ojos afectados de EMD⁽¹³⁾, sobre todo en los edemas crónicos y más evolucionados.

Los neutrófilos intravasculares y extravasados perpetúan la inflamación local provocando el daño microvascular y la liberación de mediadores y pueden causar oclusión capilar. La leucostasis se encuentra ligada temporal y espacialmente al daño vascular en modelos experimentales de ratones diabéticos. Los neutrófilos también son una fuente importante de producción de especies reactivas de oxígeno (ROS), las cuales son importantes en la regulación de la permeabilidad vascular⁽¹⁴⁾.

La rotura de la barrera hemato-retiniana y el aumento de la permeabilidad vascular tienen su origen en el desacople de las proteínas de unión íntima (occludinas y cadherinas) que se encuentran en las células del endotelio vascular y células pigmentarias de la retina. Los principales factores proinflamatorios implicados son VEGF, TNF- α , ICAM-1, MCP-1, IL-1 β y ROS⁽¹⁵⁾.

Esta rotura puede ser causada también por la oclusión vascular mediada por leucocitos y por la muerte de células endoteliales mediada por citoquinas.

Aunque existen múltiples terapias antiinflamatorias que disminuyen notablemente el desarrollo del EMD, la inhibición específica de mediadores no ha sido exitosa⁽¹⁴⁾. Esto es debido a la propia naturaleza de la inflamación y sugiere que una modulación de la respuesta inmune a un nivel más amplio puede ofrecer los mejores resultados en cuanto a restaurar y proteger la visión se refiere.

2.3 Tratamiento del EMD

Una vez que la retinopatía diabética ha progresado a edema macular, el tratamiento está indicado para reducir la magnitud de la pérdida visual y mejorar el pronóstico a largo plazo.

En la actualidad existen varios tipos de tratamiento del edema macular diabético, que varían en función del tipo de edema que presentan los pacientes y de las terapias previas recibidas.

En los últimos treinta años la fotocoagulación láser ha sido el tratamiento de elección para los pacientes con EMD sin afectación central, ya sea focal o en cuadrícula. Sin embargo, aunque ha mostrado efectividad en prevenir la pérdida visual, reduciendo significativamente la probabilidad de empeorar 15 o más de agudeza visual, esta modalidad terapéutica tiene un efecto limitado en relación a recuperar la visión ya perdida⁽¹⁶⁾.

En los casos con EMD con afectación central, se comenzó usando la terapia de fotocoagulación, pero esta ha sido sustituida por fármacos de aplicación intravítrea⁽¹⁷⁾.

Dentro de esta modalidad han surgido múltiples alternativas de tratamiento que ofrecen la posibilidad de mejorar la agudeza visual a largo plazo. Entre estas alternativas terapéuticas se encuentran los dispositivos intravítreos anti factor de crecimiento del endotelio vascular (anti-VEGF) y los corticosteroides.

Los fármacos que inhiben la acción del factor de crecimiento del endotelio vascular (fármacos anti-VEGF por sus siglas en inglés) se han establecido por consenso como la terapia de primera línea en aquellos casos de EMD con afectación foveal, ya sea en monoterapia o asociados a la fotocoagulación láser, debido a su eficacia demostrada, baja incidencia de complicaciones y facilidad relativa de administración.

En este grupo de fármacos se encuentran ranibizumab (Lucentis®)⁽¹⁸⁾, aflibercept (Eylea®)⁽¹⁹⁾, bevacizumab (Avastin®) y pegaptanib (Macugen®). Los dos primeros han demostrado mejorar significativamente la agudeza visual respecto a placebo y fotocoagulación, por lo que están aprobados por la FDA

para el tratamiento del EMD con afectación central y pérdida de agudeza visual. Bevacizumab y pegaptanib mejoran el EMD pero no tienen la aprobación de la FDA para esta indicación.

Los corticosteroides inyectables intravítreos constituyen una terapia efectiva para el tratamiento del EMD refractario o crónico y en pacientes pseudofáquicos con pobre respuesta a terapia con anti-VEGF, en pacientes en los que se quiera reducir el número de inyecciones requeridas y en pacientes embarazadas⁽²⁰⁾.

El mecanismo por el cual los corticoides mejoran el EMD no es bien conocido, pero se han descrito algunos aspectos sobre ello: estabilizan la barrera hemato-retiniana, constriñen los capilares y reducen la expresión del VEGF⁽²¹⁾. Dependiendo del tipo de corticoide se desarrolla una acción diferente en las células del epitelio pigmentario de la retina, ya sea actuando en el metabolismo de lípidos, la morfología celular, la adhesión celular, la metilación de histonas, cambios en el ciclo celular o cambios en el RNA.

El principal problema que presentan es su alto índice de hipertensión ocular y catarata, lo que hace que se establezcan como un tratamiento de segunda línea para la mayoría de los pacientes⁽²²⁾. A fin de reducir la frecuencia de administración de las soluciones de corticosteroides intravítreos y el riesgo asociado al procedimiento de inyección, se han desarrollado implantes intravítreos que contienen corticosteroides de liberación prolongada.

Existen tres corticoides fluorados sintéticos que se pueden emplear para el tratamiento del EMD:

1. Acetónido de triamcinolona (Triesence®)
2. Fosfato de dexametasona (Ozurdex®)
3. Acetónido de fluocinolona (Iluvien®)

Todos ellos tienen ausencia de actividad mineralocorticoide y difieren en la afinidad que presentan para la unión al receptor de glucocorticoides y su lipofilia, lo que explica sus diferencias en cuanto a potencia. Ninguno de los tres fármacos sufre metabolismo intraocular y el aclaramiento del vítreo sigue una

farmacocinética de primer orden con semividas de eliminación que varían de horas a días⁽²³⁾.

El acetónido de triamcinolona (Triesence®) no se encuentra aprobado por la FDA para el tratamiento del EMD (sí para algunas enfermedades inflamatorias del segmento posterior y vitrectomía), ya que se le atribuye una incidencia elevada de cataratas. A pesar de ello aún se emplea en algunos casos de pacientes pseudofáquicos, no respondedores a anti-VEGF y con mala agudeza visual⁽²⁴⁾.

El implante de 0.2 mg de acetónido de fluocinolona (Iluvien®) presenta también riesgo elevado de catarata y especialmente de elevación de la presión intraocular (PIO). Por ello se encuentra aprobado para el tratamiento del EMD en pacientes previamente tratados con corticosteroides que no han presentado elevación significativa de la PIO⁽²⁵⁾.

2.4 Características de Ozurdex®⁽²⁶⁻²⁷⁾

En nuestro trabajo nos centraremos en el implante vítreo de dexametasona 0.7 mg (Ozurdex®) que consiste en un sistema biodegradable de liberación prolongada de corticosteroide que ha sido aprobado para el tratamiento del edema macular secundario a oclusión venosa retiniana, uveítis posterior no infecciosa y más recientemente en EMD.

Las inyecciones de dexametasona fosfato son inefectivas probablemente por el rápido aclaramiento del principio activo, motivo por el cual se desarrolló el dispositivo de liberación retardada de 0.7 mg.

En un estudio clínico en fase III se comparó el implante de 0.7 mg frente a otro implante de 0.35 mg y frente a placebo durante 3 años, valorando retratamiento como mínimo tras un intervalo de 6 meses. Se observó una mejora de la agudeza visual de al menos 15 letras en el 22.2% de los pacientes tratados con el implante de 0.7 mg, en el 18.4% de los tratados con 0.35 mg y el 12% de los que recibieron placebo. En el subgrupo de los pacientes previamente tratados con otras terapias (fotocoagulación, fármacos anti-VEGF, Triesence®) la mejora de al menos 15 letras en la agudeza visual en los tratados con 0.7 mg se registró en el 21.5% de los pacientes frente al 11.1% del placebo.

La efectividad del implante según los resultados del estudio se estima en 3-6 meses en la mayoría de los pacientes y se ha visto que es igualmente efectivo en ojos a los que se ha realizado previamente vitrectomía. También se considera un fármaco seguro y efectivo en pacientes embarazadas.

Se registraron los efectos adversos asociados al uso de la dexametasona intravítrea, principalmente desarrollo de catarata y elevación de la PIO. En los tratados con el implante de 0.7 mg durante los 36 meses de estudio el 41.5% requirió el uso de hipotensores tópicos, aunque solo en el 0.3% fue necesario realizar cirugía incisional de glaucoma. Otra complicación registrada es la migración del implante a la cámara anterior en ojos pseudofáquicos o afáquicos, que requiere extracción mediante cirugía. Otros efectos descritos menos frecuentes incluyen endoftalmitis, necrosis retiniana aguda debida a virus varicela zoster y hemorragias retinianas o vítreas por impacto durante la implantación.

Dado el perfil de seguridad del implante de fosfato de dexametasona, muchos autores e incluso los protocolos de la mayoría de las sociedades científicas consideran que este fármaco puede ser una buena opción para los pacientes con edemas maculares diabéticos refractarios a otras terapias hoy en día consideradas de primera línea, por lo que explorar los resultados en este tipo de edemas en la práctica clínica habitual resulta de gran interés.

3. Hipótesis

Los pacientes con EMD refractarios al tratamiento convencional previo, bien sea fotocoagulación láser o fármacos anti-VEGF, rescatados con Ozurdex® desarrollan una mejor respuesta y esta es tanto mejor cuanto mejor es el control metabólico.

4. Objetivos

El objetivo principal de este trabajo es valorar en los pacientes con EMD refractario tratados con Ozurdex® la respuesta al tratamiento.

Como objetivos secundarios se plantean:

1. Estudio de la respuesta funcional (cambio en la agudeza visual)

2. Estudio de la respuesta anatómica (disminución del espesor macular central)
3. Estudio de las variaciones cualitativas que se producen en la tomografía de coherencia óptica (OCT)
4. Estudio de la influencia del control metabólico según los niveles de HbA1c en la respuesta al tratamiento.

5. Material y métodos

5.1 Diseño

Se trata de un estudio retrospectivo, observacional, descriptivo y transversal de los pacientes con EMD refractario que han sido tratados con Ozurdex® en el Hospital Clínico Universitario de Valladolid en el período de noviembre de 2011 a septiembre de 2015 y que disponen de un tiempo mínimo de seguimiento de 6 meses tras el tratamiento.

5.2 Ámbito ético-legal

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico Universitario de Valladolid y sigue las normas de la Declaración de Helsinki. Cumple la ley de protección de datos y respeta los derechos del paciente. Cada uno de los pacientes ha firmado el consentimiento informado por escrito para iniciar el tratamiento con Ozurdex® y ha sido informado de los beneficios y posibles riesgos que conlleva previo a su administración.

5.3 Selección de la muestra

Los casos han sido seleccionados mediante el registro de historias clínicas de pacientes con EMD tratados con Ozurdex® dentro del servicio de Oftalmología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid, con indicación en EMD refractario y que cumplen los criterios de inclusión sin tener criterios de exclusión.

5.4 Criterios de inclusión

- Paciente mayor de 18 años.
- Paciente perteneciente al área este de Valladolid.
- Paciente diabético tipo 1 y tipo 2 con EMD previamente sin respuesta al tratamiento convencional (anti-VEGF o láser).
- Paciente susceptible de tratamiento con corticoides intravítreos.
- Presentar parámetros analíticos controlados de HbA1c.
- Paciente con seguimiento superior a 6 meses y con OCTs realizadas durante el seguimiento.
- Firma del consentimiento informado por escrito.

5.5 Criterios de exclusión

- Pacientes tratados con Ozurdex® por indicación diferente a edema macular diabético refractario
- Pacientes con patología macular coexistente que impida la recuperación de la agudeza visual
- Empleo de fármacos tóxicos que alteren la morfología macular
- No disponer de datos analíticos para el control del paciente
- No asistencia a consulta/revisión tras el implante de Ozurdex®

5.6 Variables

Para poder llevar a cabo el estudio, una vez seleccionados los pacientes, se ha desarrollado una base de datos en la que se han recogido las variables de estudio.

Las variables medidas han sido las siguientes:

- Datos demográficos (sexo, edad).
- Mejor agudeza visual (Escala decimal y logMAR)
- Respuesta anatómica, midiendo el espesor macular central mediante OCT
- Tipo de edema, determinado mediante biomicroscopia de polo posterior (BPP) y tomografía de coherencia óptica (OCT)
- Valores de hemoglobina glicosilada (HbA1c)

- Tipo de diabetes
- Número de dosis administrado en cada paciente.

5.7 Análisis estadístico

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

La estadística descriptiva ha sido resumida mediante el cálculo de la media y la desviación estándar.

Para medir la relación entre variables cuantitativas y cualitativas se empleó el test de Kruskal Wallis y la U de Mann Whitney para muestras independientes.

6. Resultados

6.1 Análisis descriptivo

En este estudio se han incluido 34 pacientes tratados con Ozurdex® por EMD refractario entre noviembre de 2011 y septiembre de 2015. Veinte de ellos son hombres (58,8%) y catorce mujeres (41,2%), presentando una media de edad de $69,68 \pm 9,54$ años.

La totalidad de los pacientes presenta diabetes mellitus tipo 2. La media de HbA1c es de $7,57 \pm 1,03$. 2 de los pacientes no tenían datos controlados de HbA1c, por lo que no se pudieron incluir en los cálculos de HbA1c.

La media del número de dosis de Ozurdex® recibidas es de $2,29 \pm 1,27$.

6.2 Respuesta al tratamiento

6.2.1 Evolución de la agudeza visual

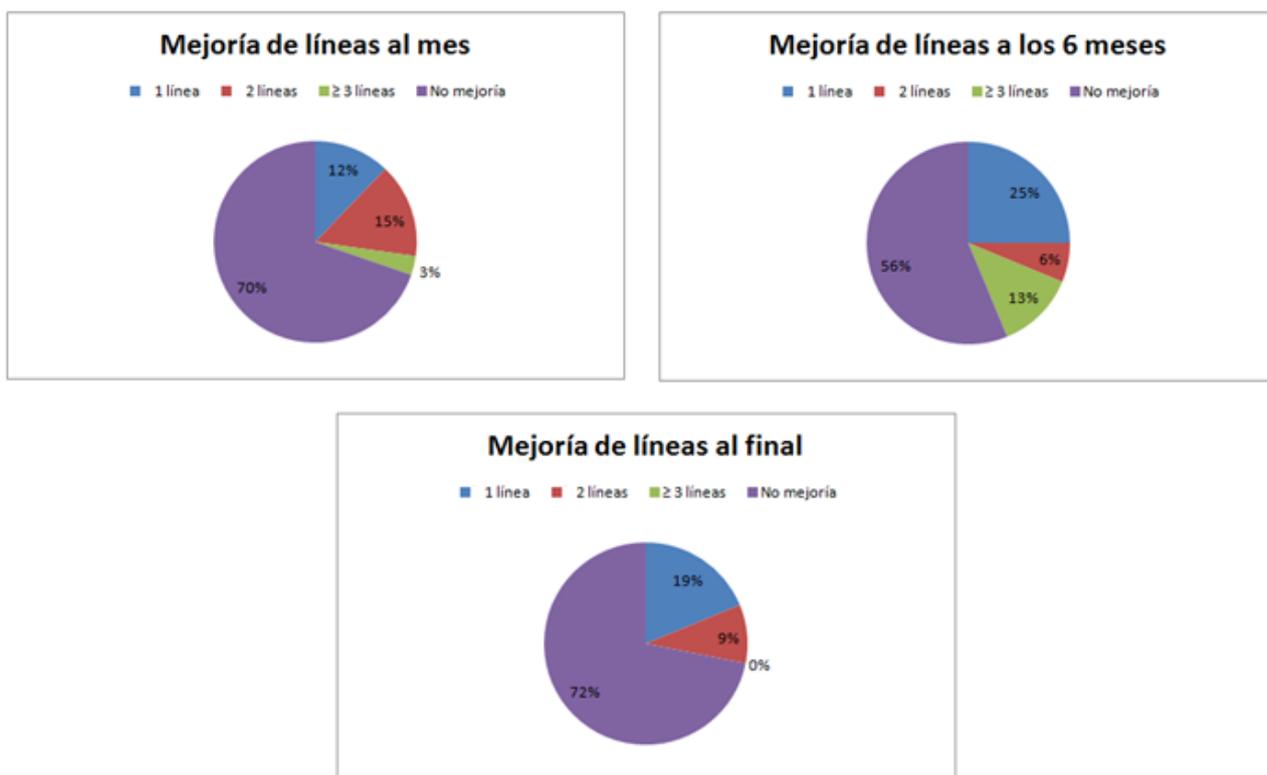
La medición de la agudeza visual se ha realizado empleando la escala de logaritmo del mínimo ángulo de resolución (logMAR).

La media de AV al inicio del estudio es de $0,845 \log\text{MAR} \pm 0,439$, evolucionando a $0,747 \log\text{MAR} \pm 0,503$ y $0,753 \log\text{MAR} \pm 0,576$ al mes y 6 meses respectivamente. Al finalizar el tratamiento la media de AV es de $0,802 \log\text{MAR} \pm 0,448$. Durante el seguimiento las pérdidas registradas respecto al

control de la AV son de 1, 2 y 2 pacientes al mes, seis meses y final del estudio respectivamente.

Otro de los parámetros que se ha medido en relación a la AV es el porcentaje de pacientes que mejoran al menos 1, 2 o 3 líneas en la tabla optométrica al mes, seis meses y al finalizar el tratamiento.

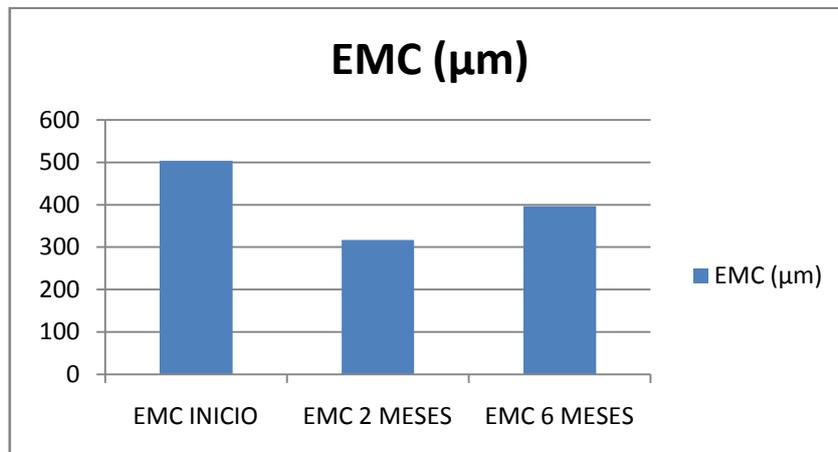
El análisis de los datos muestra que el porcentaje de pacientes que mejora al menos 1 línea al mes de tratamiento es del 30%, porcentaje que se amplía hasta el 44% a los seis meses, momento de mayor mejoría global (el 13% ha mejorado 3 líneas o más). Esta mejoría observada se ve reducida al finalizar el estudio, aunque los datos finales son positivos respecto a la situación basal de inicio (un 28% de los pacientes ha mejorado 1 o 2 líneas a lo largo de todo el seguimiento).



6.2.2 Variación del EMC

La media del EMC al inicio del estudio es de $503,94 \pm 151,43 \mu\text{m}$, a los 2 meses pasó a ser de $317,13 \pm 87,65 \mu\text{m}$ y a los 6 meses de $396,93 \pm 160,59 \mu\text{m}$.

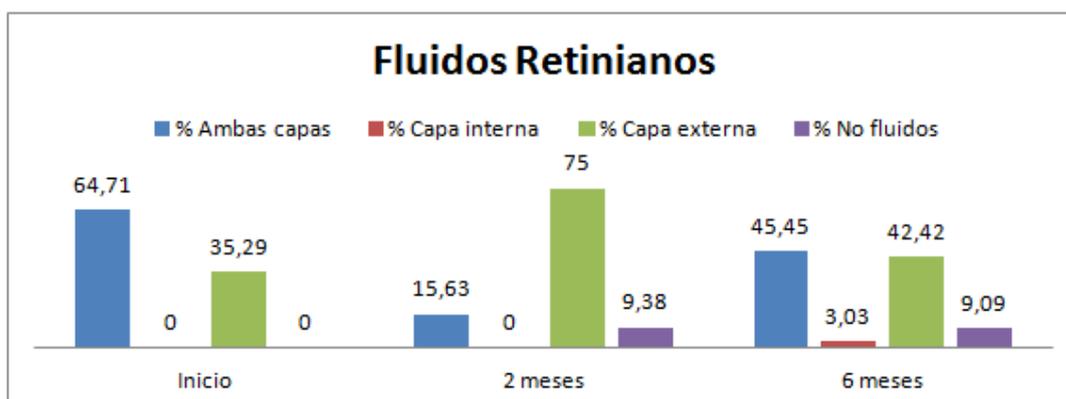
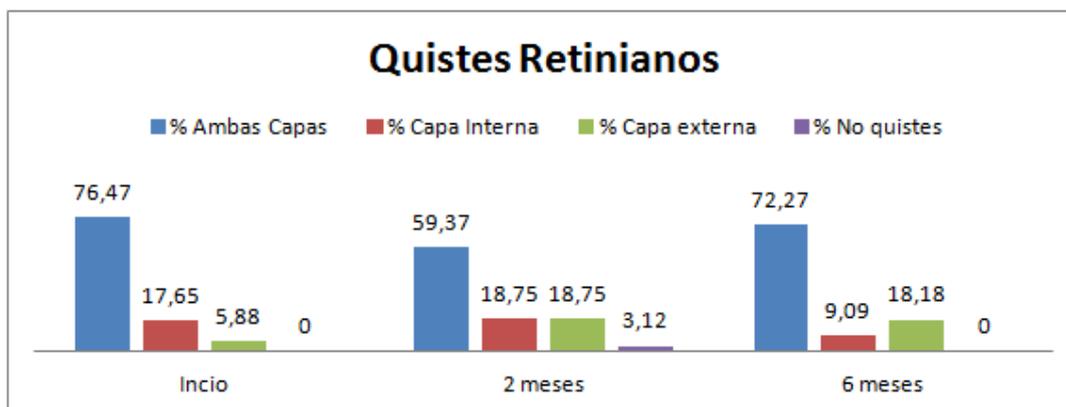
Esta variación supone una reducción del espesor macular del 37% y 21% a los 2 meses y 6 meses respecto al inicial.



No se observaron diferencias estadísticamente significativas ($p > 0,05$) entre los valores de la AV basal y la evolución de la agudeza visual o el espesor macular central.

6.2.3 Progresión de quistes y fluidos retinianos

Los datos obtenidos respecto a la presencia de quistes y fluidos a lo largo del estudio se reflejan en las siguientes gráficas.



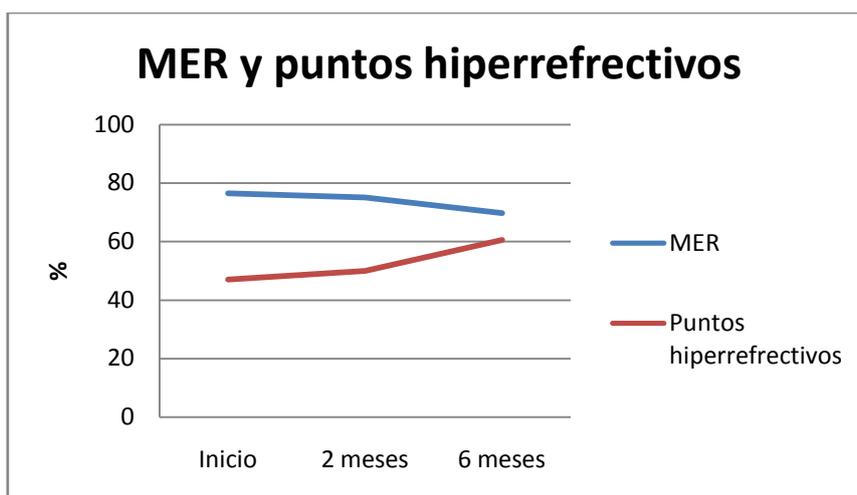
Se puede apreciar una reducción significativa de la presencia de quistes y fluidos retinianos tras dos meses de tratamiento. Este hecho se debe a que los edemas que presentan alteración en ambas capas inicialmente tienen buena respuesta y las alteraciones en la capa interna tienden a desaparecer, aumentando el porcentaje de las mismas exclusivamente en la capa externa.

A los seis meses de evolución se objetiva que estas alteraciones tienden a reproducirse de nuevo, pese a ello las características anatómicas de los edemas son mejores que al inicio del tratamiento. En un 9% de los pacientes que presentaba fluidos retinianos al inicio del estudio se observó que a los dos meses no presentaba ningún tipo de fluido, hecho que se mantuvo hasta los seis meses.

6.2.4 Presencia de membrana epirretiniana (MER) y puntos hiperrefractivos

Un 76% de los pacientes presenta MER al inicio del estudio, reduciéndose al 75% de los pacientes a los 2 meses y al 70% a los 6 meses.

Al inicio del estudio un 47% de los pacientes presenta puntos hiperrefractivos en la OCT frente a un 53% que no. A los 2 meses estos porcentajes se igualan al 50% y a los 6 meses, aumenta la presencia de puntos hiperrefractivos a un 60% de los pacientes.



En el análisis de las OCT se objetiva que 2 pacientes no presentan seguimiento a los 2 meses y 1 paciente a los 6 meses, por lo que los resultados de las variables dependientes de la OCT no incluyen a dichos pacientes.

7. Discusión

La actuación a seguir para el manejo del EMD refractario a fármacos anti-VEGF, fotocoagulación láser, triamcinolona y fluocinolona se encuentra en una situación actual de incertidumbre y las opciones terapéuticas a emplear para su tratamiento son limitadas.

Múltiples estudios han demostrado la eficacia de estos tratamientos para el manejo del EMD, aunque también reflejan que no todos los pacientes tienen buena respuesta y que por norma general se requieren varios ciclos de tratamiento para prevenir la pérdida visual, poder incrementar las opciones de mejoría visual y poder controlar el EMD.

Ya se conoce que en la patogenia del EMD intervienen múltiples mediadores inflamatorios. Por este hecho se considera a los corticosteroides como un grupo de fármacos adecuado para su tratamiento. En este contexto el mejor perfil de tolerancia ocular de la dexametasona frente a otros esteroides (triamcinolona y fluocinolona), muy relevante especialmente en términos de elevación de la PIO, hace que se haya estandarizado su empleo en el EMD refractario o con contraindicación al uso de anti-VEGF.

En cuanto a los resultados funcionales se ha observado que un único implante de Ozurdex® tiene efectos positivos sobre la AV y el EMC en edemas refractarios. Este hecho se presenta desde el primer mes post-inyección, manteniéndose en menor medida hasta los 6 meses. El resto de estudios actuales sobre el tratamiento del EMD con Ozurdex® muestran una respuesta similar a la de este estudio. En ellos se describe una máxima eficacia entre el primer y tercer mes, la cual disminuye progresivamente hasta el sexto mes.

No se ha encontrado relación con los niveles de hemoglobina glicosilada al igual que en el subanálisis del estudio MEAD y otros estudios de práctica clínica.

Con respecto a las características estudiadas en la OCT, se observa que en líneas generales éstas mejoran muy notablemente al segundo mes post-inyección y en menor medida hasta el sexto mes. A pesar de ello en algunos

parámetros, como la MER y especialmente los puntos hiperrefractivos, no se ha demostrado esta mejoría.

Este trabajo tiene numerosas limitaciones que han dificultado el estudio de múltiples aspectos que hubieran sido interesantes a la hora de valorar todos los factores que intervienen en el uso de Ozurdex® para el EMD refractario.

Las principales limitaciones son el diseño retrospectivo del estudio y el reducido tamaño muestral, ya que con una muestra de estudio mayor se podrían haber revelado otras asociaciones relativas al tratamiento con Ozurdex®. La obtención de datos se ha visto limitada a aquellos presentes en las historias clínicas, por lo que existen determinados parámetros que no han podido analizarse y que podrían haber sido de interés, como el tiempo de evolución de la diabetes mellitus, las cifras de tensión arterial y presión intraocular (PIO), el perfil lipídico y la función renal de los pacientes.

Otras limitaciones a destacar son la pérdida de precisión estadística al emplear diferentes escalas de agudeza visual, el tiempo reducido de seguimiento y la selección exclusiva de edemas maculares quísticos.

Se requiere el desarrollo de estudios prospectivos, con gran tamaño muestral y un periodo de seguimiento largo para poder valorar con mayor potencia estadística los factores implicados en el tratamiento con Ozurdex® de pacientes con EMD refractario.

8. Conclusión

1. El tratamiento con Ozurdex® intravítreo 0,7 mg produce un beneficio clínico estadísticamente significativo en pacientes con EMD quístico no respondedores a terapias previas.
2. Ozurdex® produce mejorías de agudeza visual que no se mantienen en el tiempo. Sólo un porcentaje moderado de pacientes mejora más de 1 línea de visión.
3. Ozurdex® produce una respuesta anatómica significativa en pacientes con edemas refractarios muy superior a la respuesta funcional.

4. La presencia de una membrana epirretiniana es el hallazgo cualitativo más frecuentemente encontrado en los pacientes con edemas refractarios
5. El nivel de HbA1c no se correlaciona con el éxito del tratamiento con Ozurdex® al menos en el contexto de este estudio.

9. Referencias bibliográficas

1. WHO. (2016). Diabetes: Datos y cifras. Noviembre de 2016, de OMS
Sitio web: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/>
2. Liu Y, Song Y, Tao L, Qiu W, Lv H, Jiang X, Zhang M, Li X. Prevalence of diabetic retinopathy among 13473 patients with diabetes mellitus in China: a cross-sectional epidemiological survey in six provinces. *BMJ Open*. 2017 Jan.
3. Vujosevic S, Midena E. Diabetic Retinopathy in Italy: Epidemiology Data and Telemedicine Screening Programs. *J Diabetes Res*. 2016;2016:3627465. Pub 2016 Nov 21.
4. Schorr SG, Hammes HP, Müller UA, Abholz HH, Landgraf R, Bertram B. The Prevention and Treatment of Retinal Complications in Diabetes. *Dtsch Arztebl Int*. 2016 Dec 2;113(48);816-823.
5. Dugel PU, Bandello F, Loewenstein A. Dexamethasone intravitreal implant in the treatment of diabetic macular edema. *Clinical Ophthalmology* 2015;9 1321-1335.
6. Wat N, Wong RL, Wong IY. Associations between diabetic retinopathy and systemic risk factors. *Clin Hong Kong Med J*. 2016 Dec; 22(6): 589-599. Epub 2016 Oct.
7. Armadá F, Romero R, Ortega I. Retinopatía diabética. Sitio web: <http://www.oftalmo.com/studium/studium2006/stud06-1/06a-03.htm>
Consultado el 30-05-2017.
8. Bhangat N, Grigorian RA, Tutela A, Zarbin MA. Diabetic macular edema: pathogenesis and treatment. *Surv Ophthalmol*. 2009;54(1)1-32.
9. 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.

10. Scholl S, Augustin A, Loewenstein A, Rizzo S, Kupperman B. General pathophysiology of macular edema. *Eur J Ophthalmol.* 2011;21(suppl 6): S10-S19.
11. Stewart MW. Corticosteroid use for diabetic macular edema: old fad or new trend? *Curr Diab Rep.* 2012;12(4):364-375.
12. Lee WJ, Kang MH, Seong M, Cho HY. Comparison of aqueous concentrations of angiogenic and inflammatory cytokines in diabetic macular edema and macular edema due to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol.* 2012;96(11):1426-1430.
13. Tang J, Kern TS. Inflammation in diabetic retinopathy. *Prog Retin Eye Res.* 2011;30(5):343-358.
14. Zhang W, Liu H, Rojas M, Caldwell RW, Caldwell RB. Antiinflammatory therapy for diabetic retinopathy. *Immunotherapy.* 2011;3(5):609-628.
15. Dissler HL, Dissler H, Lang GK, Lang GE. VEGF but not PIGF disturbs the barrier of retinal endothelial cells. *Exp Eye Res.* 2013;115:162-171.
16. VanderBeek BL, Shah N, Parikh PC, Ma L. Trends in the care of diabetic macular edema: analysis of a national cohort. *Plos One.* 2016 Feb 24; 11(2).
17. Jusufbegovic D, Mugavin MO, Schaal S. evolution of controlling diabetic retinopathy: changing trends in the management of diabetic macular edema at a single institution over the past decade. *Retina.* 2015;35(5):929-934.
18. Nguyen QD, Shah SM, Heier JS, et al. Primary end point (six months) results of the Ranibizumab for Edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology.* 2009;116(11):2175-2181.
19. Korobelnik JF, Do DV, Schmidt-Erfurth U, et al. Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2014;121(11):2247-2254.
20. Schwartz SG, Scott IU, Stewart MW, Flynn HW Jr. Update on corticosteroids for diabetic macular edema. *Clinical Ophthalmology.* 2016;10 1723-1730.
21. Zhang X, Wang N, Schachat AP, Bao S, Gillies MC. Glucocorticoids: structure, signaling and molecular mechanisms in the treatment of diabetic retinopathy and diabetic macular edema. *Curr Mol Med.* 2014;14(3):276-384.

22. Chu YK, Chung EJ, Kwon OW, et al. Objective evaluation of cataract progression associated with a high dose intravitreal triamcinolone injection. *Eye*. 2008;22(7): 895-899.
23. Edelman JL. Differentiating intraocular glucocorticoids. *Ophthalmologica*. 2010;224(Suppl 1):225-230.
24. Jeon S, Lee WK. Effect of intravitreal triamcinolone in diabetic macular edema unresponsive to intravitreal bevacizumab. *Retina*. 2014;38(8):1606-1611.
25. Schwartz SG, Flynn HW Jr. Fluocinolone acetonide implantable device for diabetic retinopathy. *Curr Pharm Biotechnol*. 2011;12(3):347-351.
26. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr, et al. Three-year, randomized, shamcontrolled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2012;121(10): 1904-1914.
27. Pacella F, Romano MR, Turchetti P, Tarquini G, Carnovale A, Mollicone A, Mastromatteo A, Pacella E. An eighteen-month follow-up study on the effects of intravitreal dexamethasone implant in diabetic macular edema refractory to anti-VEGF therapy. *Int J Ophthalmol*. 2016 Oct 18;9(10): 1427-1432.