

3 | Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. Retinopatía Diabética y Edema Macular.

Segunda revisión

3 | Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. Retinopatía Diabética y Edema Macular.

Segunda revisión

Autores

Dra. Alicia Pareja Ríos

Hospital Universitario de Canarias.
La Laguna (Tenerife)

Dra. Maribel López Gálvez*

Hospital Clínico Universitario de Valladolid
Instituto de Oftalmobiología Aplicada (IOBA).
Universidad de Valladolid.

Patrocinado por:



Fecha de publicación: Marzo 2009
Fecha primera revisión: Marzo 2012
Fecha segunda revisión: Marzo 2015

Este documento debe ser citado como: Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. Retinopatía Diabética y Edema Macular. "Guías de Práctica Clínica de la SERV". Disponible en www.serv.es

Copyright © 2009, Sociedad Española de Retina y Vítreo.

D.L.: C-271-2015

ISBN: 978-84-606-6097-2

Maquetación e impresión: CF Comunicación

Colaboradores

Dr. Maximino J. Abraldes*

Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela
Instituto Oftalmológico Gómez-Ulla. Universidad de Santiago de Compostela.

Dr. Francisco Cabrera López

Complejo Hospitalario Universitario Insular Materno-Infantil. Las Palmas de Gran Canaria

Dr. Eduardo Esteban González

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Dr. Estanislao Gutiérrez Sánchez

Clínica Piñero. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

Dra. María Lafuente López-Herrera

Hospital Universitario Morales Meseguer. Murcia

Dr. Francisco Marín Olmos

Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia

Dra. María Dolores Marrero Saavedra

Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

Dr. Jeroni Nadal Reus

Centro de Oftalmología Barraquer. Barcelona

Dr. Miguel Ángel Reyes Rodríguez

Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. Las Palmas de Gran Canaria

Dr. Pere Romero Aroca

Hospital Universitario Sant Joan de Reus. Tarragona

Dr. Miguel Ángel Serrano García

Hospital Universitario de Canarias. Universidad de La Laguna (Tenerife).

Dr. D. Carlos Jesús Viera Rodríguez

Médico inspector de la administración de la Seguridad Social.

Médico evaluador jefe de la Unidad médica del I.N.S.S. de SC de Tenerife

Revisores externos

Nacional:

Luis Arias Barquet*

Barcelona (España)

Internacional:

Francisco J. Rodríguez Alvira, Md

Bogota (Colombia)

*** Miembros de la Red Temática de Investigación cooperativa en salud (RETICS). Ofta-Red (Patología Ocular). Subprograma de enfermedades de la retinianas. RD/0034/11*

Declaración de conflicto de interés de los participantes



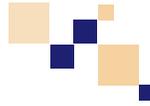
Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este documento ni influir en su juicio profesional al respecto.

Los autores

Índice

1. OBJETIVOS	5
2. INTRODUCCIÓN	7
3. CLASIFICACIÓN DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA (RD) Y DEL EDEMA MACULAR (EMD)	9
3.1 Clasificación Clínica Internacional de la GDRPG	9
3.2 Clasificación del Edema Macular (ETDRS-1985)	10
3.3 Clasificación Angiográfica del Edema Macular	11
3.4 Clasificación basada en la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT)	12
4. MANEJO DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA	15
4.1 Sin Retinopatía Aparente (M ^a Lafuente López Herrera)	17
4.2 RDNP Leve (M ^a Lafuente López Herrera)	17
4.3 RDNP Moderada (M ^a Lafuente López Herrera)	18
4.4 RDNP Severa (Pere Romero Aroca)	20
4.5 RDP y medios transparentes (Eduardo Esteban González)	23
4.6 RDP Con hemovítreo (Maximino Abralde)	25
4.7 RDP Con Hemorragia Premacular Retrohialoidea (Maximino Abralde)	27
4.8 RDP Con Hemovítreo Recurrente tras CRV (Elis Carreras Beltran y Jeroni Nadal Reus)	27
4.9 RDP Con Desprendimiento de Retina (Elis Carreras Beltran y Jeroni Nadal Reus)	30
4.10 RDP Con Rubeosis (Miguel A. Reyes Rodríguez)	30
4.11 Glaucoma Neovascular (M ^a Dolores Díaz Marrero)	31
4.12 Catarata (Estanislao Gutiérrez)	35
5. MANEJO DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO	42
5.1 Valoración previa a la actuación terapéutica	42
5.2 Opciones terapéuticas	44
5.2.1 Abordaje del EMD no traccional sin afectación central	44
5.2.2 Abordaje del EMD no traccional con afectación central	47
5.3 Tratamiento quirúrgico del EMD (Francisco Cabrera López y Francisco Marín Olmos)	53
6. RESUMEN DEL MANEJO DEL PACIENTE CON EMD	56
7. ANEXOS (Incapacidad y RD) Carlos Jesús Viera Rodríguez	58
8. BIBLIOGRAFÍA	64

1. Objetivos



El propósito de esta guía de manejo de las complicaciones oculares de la diabetes es presentar unas directrices generales que sirvan de orientación para el tratamiento de la retinopatía diabética y/o el edema macular en un momento en el que están apareciendo nuevas alternativas terapéuticas cuyo papel cada vez más definido aún no es definitivo.

Para establecer estas directrices se ha realizado una amplia revisión de la literatura y de los protocolos existentes por parte de una comisión nombrada a tal fin por la Sociedad Española de Retina y Vítreo, y se han analizado las distintas opciones terapéuticas disponibles en la actualidad y su indicación más aceptada según el grado de retinopatía diabética que presente el paciente. De esta manera se plantea qué hacer con una retinopatía diabética no proliferante (RDNP) leve, moderada (ambas de control por el oftalmólogo de zona), severa (susceptible de fotocoagulación en algunas ocasiones) o proliferante (control hospitalario). Asimismo se sugiere cómo actuar ante el edema macular diabético. Se discute también el papel de las distintas exploraciones complementarias.

Su adaptación a los distintos sistemas sanitarios puede suponer la variación de algunos de los aspectos de la misma. Por ejemplo, en las comunidades en las que los Centros de Atención Especializada (CAEs) estén dotados de aparatos de láser, el tratamiento de la retinopatía diabética y del edema macular podrá realizarse en ese ámbito. Derivándose a los hospitales únicamente los casos que sean quirúrgicos. En las comunidades en las que los CAEs carezcan de dicho aparataje todo el tratamiento deberá ser necesariamente hospitalario.

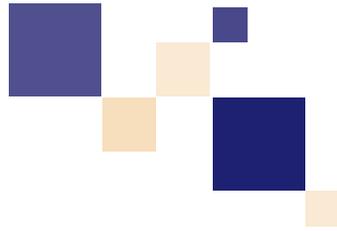
Las recomendaciones clínicas, diagnósticas y terapéuticas que se presentan en esta guía se basan en los niveles de evidencia de la US Agency for Health Research and Quality.



Lista de abreviaturas

μA	Microaneurisma	GNV	Glaucoma Neovascular
ADO	AntiDiabéticos Orales	H	Hemorragia
AFG	AngioFluoresceinGrafía	HbA1c	Hemoglobina glicosilada
AM	Agujero Macular	HTA	HiperTensión Arterial
AMIR	Anomalías Microvasculares IntraRetinianas	IVA	Inyección intraVítrea de Aflibercept
AntiVEGF	Antiangiogénicos	IVB	Inyección intraVítrea de Bevacizumab
ArrV	Arrosariamiento Venoso	IVR	Inyección intraVítrea de Ranibizumab
AVM	Adhesión VítreoMacular	MAVC	Mejor Agudeza Visual Corregida
C	Cuadrante	MLI	Membrana Limitante Interna
CAE	Centro de Atención Especializada	OCT	Tomografía de Coherencia Óptica
CNM	Cámara No Midriática	PFC	PanretinoFotoCoagulación
CRV	Cirugía Retino-Vítrea	PL	Percepción de Luz
DD	Diámetro de Disco	RD	Retinopatía Diabética
DM	Diabetes Mellitus	RDNP	RD No Proliferativa
DR	Desprendimiento de Retina	RDP	RD Proliferativa
DRCR-net	Diabetic Retinopathy Clinical Research Network.	RDT	Retinopatía Diabética Tratable
EA	Exudado Algodonoso	SAP	Sinequias Anteriores Periféricas
ED	Exudado Duro	TAIV	Triamcinolona Acetónido IntraVítrea
EM	Edema Macular	TVM	Tracción Vítreo Macular
EMD	Edema Macular Diabético	VEGF	Factor de crecimiento del endotelio vascular
EMA	Agencia Europea del Medicamento	ZAF	Zona Avascular de Fóvea
EMCS	Edema Macular Clínicamente Significativo		
EMP	Edema Macular Pseudofáquico		
EMQ	Edema Macular Quístico		
ETDRS	Early Treatment Diabetic Retinopathy Study		
FDA	Food and Drug Administration		
GDRPG	Global Diabetic Retinopathy Project Group		

2. Introducción



La Diabetes Mellitus (DM) se ha convertido en una de las epidemias más importantes del siglo XXI y, por lo tanto, una de las enfermedades de mayor trascendencia socio-sanitaria. De acuerdo con las estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS) el número de personas afectadas en el año 2030 superará los 500 millones.

Se cree que este incremento se debe al crecimiento de la población, el envejecimiento, la obesidad y estilo de vida sedentaria.¹ Aproximadamente el 25% de personas afectas de Diabetes Mellitus tienen algún grado de Retinopatía Diabética (RD) y entre el 2-10% de los diabéticos presentan edema macular clínicamente significativo (EMCS).² La incidencia de ambos problemas aumenta con la duración de la enfermedad de forma que a los 15 años de evolución el 15% de los diabéticos tendrán EMCS y a los 20 años más del 90% presentarán algún grado de RD.³

La DM está considerada como la causa más frecuente de ceguera en la población activa en los países industrializados, siendo el Edema Macular Diabético (EMD) la causa más frecuente de disminución de la agudeza visual en los diabéticos y la RD proliferante la responsable de los déficit visuales más severos.⁴

El láser ha sido y continúa siendo un tratamiento central para las complicaciones oculares de la diabetes. La Panretinofotocoagulación (PFC) consigue evitar la progresión hacia la ceguera en un porcentaje significativo de pacientes. Sin embargo, los resultados del láser son mucho más decepcionantes en el control del EMD donde sólo detiene la progresión en un 50% de los pacientes.

La búsqueda de nuevas alternativas se ha convertido en un objetivo prioritario y aunque los mecanismos patogénicos involucrados en el desarrollo de este proceso aún no son bien conocidos, la implicación del factor de crecimiento vascular endotelial en el mismo ha abierto una nueva vía de investigación. Son numerosas las publicaciones que hablan de la utilidad de corticoides y de antiangiogénicos (antiVEGF) intravítreos en el control del EMD y de hecho se dispone ya de la aprobación para su uso en el EMD tanto en Europa como en EEUU. Esto se consiguió gracias a los buenos resultados mostrados por los ensayos clínicos de fase 3 que se diseñaron para evaluar su seguridad y eficacia y para establecer la pauta terapéutica más adecuada. Los fármacos anti-VEGF se administran por vía intravítrea de forma repetida, lo que en una enfermedad crónica como la diabetes supone una dificultad importante, de ahí



3 | Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. RD y EM

que, de forma paralela, se esté evaluando la posibilidad de administrar estos fármacos mediante sistemas de liberación prolongada, fundamentalmente de tipo reservorio y aumentar así, el grado de cumplimiento, a la vez que se reduce el número de inyecciones y de visitas.

Ante esta situación de cambio e incertidumbre se hace necesario establecer unos criterios uniformes que sirvan de guía en el abordaje de estas complicaciones a la espera de que se pueda disponer de nuevas pautas que permitan mejorar el pronóstico funcional visual de estos pacientes.

Siguiendo la metodología propuesta por el Sistema Nacional de Salud para la elaboración de guías de práctica clínica (GPC) hemos considerado la perspecti-

va de las personas afectas de RD/EMD y de sus cuidadores. El objetivo de implicarlos fue garantizar que esta revisión trate aquellos aspectos que son importantes para ellos. Para lograr este propósito se realizó una encuesta en diversos puntos del territorio nacional y comprobamos que lo más importante para los diabéticos era “ser informados sobre la necesidad de hacerse revisiones periódicas aunque vean bien” (67% de los encuestados) seguida de “la necesidad de crear de unidades multidisciplinarias” (48.4%), “información sobre los riesgos y eficacia del tratamiento” (42%), etc. Así mismo se nos solicitó información acerca de las bajas laborales por lo que adjuntamos una versión para el oftalmólogo (Anexo 1) y otra para el paciente (Anexo 2) en la que un experto nos acerca a este tema tan desconocido para la mayoría de nosotros.



3. Clasificación de la Retinopatía Diabética (RD) y del Edema Macular Diabético (EMD)

De acuerdo con los resultados de los grandes estudios multicéntricos, la prevención de la ceguera por RD pasa por la realización de revisiones periódicas del fondo de ojo de los pacientes diabéticos de manera que puedan ser tratadas a tiempo las formas con gran riesgo de pérdida severa de visión o incluso de ceguera. Esto exige, además, el empleo de criterios homogéneos de clasificación y tratamiento de la retinopatía diabética. La clasificación propuesta por el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)⁵ perseguía este fin y de hecho está considerada como referente a seguir en los ensayos clínicos. Sin embargo, no se utiliza habitualmente en la práctica clínica debido a su complejidad, dado que existen demasiados niveles o estadios, y a que tienen que

guardar una correlación con las fotografías estereoscópicas de los 7 campos básicos.

En un intento de conseguir un medio de comunicación para todos, un grupo de expertos (Global Diabetic Retinopathy Project Group -GDRPG-) propuso en el año 2002 una nueva clasificación para la RD de más fácil manejo, que es la Escala Internacional de Severidad de la Retinopatía, y es la que este grupo considera que debería de utilizarse en la práctica clínica. Esta nueva clasificación está basada en los resultados del ETDRS y por lo tanto se apoya en la evidencia científica, no pretendiendo desplazar a la clasificación original sino proporcionar una base de manejo sencilla y adecuada a la práctica clínica.

3.1 Clasificación Clínica Internacional de la RD (GDRPC)

Sin RD aparente	Sin alteraciones diabéticas en FO. Ausencia de microaneurismas (μ A).
RD no Proliferativa (RDNP) Leve	Solo μ A. (Figura 5)
RDNP Moderada	μ A asociado a menos de 20 hemorragias (H) intrarretinianas en cada uno de los 4 cuadrantes (C), exudados duros (ED), "exudados" algodanosos (EA), arrosariamiento venoso en 1 solo C. (Figura 6).
RDNP Severa	μ A junto a uno de los siguientes hallazgos <ul style="list-style-type: none"> - Hemorragias intrarretinianas severas (>20) en cada uno de los 4 C - Arrosariamiento venoso en ≥ 2 C - Anomalías microvasculares intrarretinianas (AMIR) en ≥ 1 C. (Figura 8) Y no signos de retinopatía diabética proliferante
RDP	Neovasos (NV) y/o Hemorragia prerretiniana o Hemovítreo. (Figura 9).

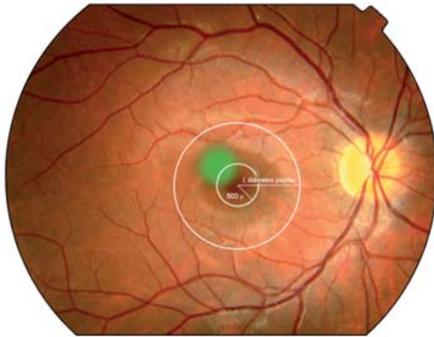
3 | Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. RD y EM

Sin embargo, para el abordaje del edema de mácula la clasificación propuesta por el Estudio para el Tratamiento Precoz de la Retinopatía Diabética (ETDRS) parece ser la más adecuada.

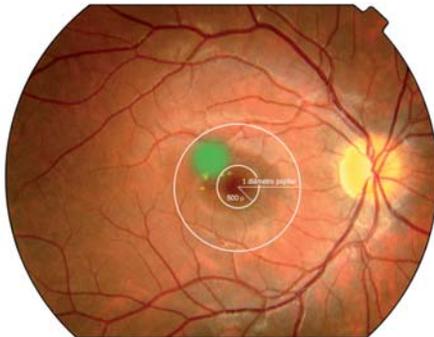
3.2 Clasificación del Edema Macular (ETDRS-1985)

- Sin edema macular
- Con edema macular (EM): engrosamiento retiniano dentro de 1 diámetro
- Con Edema Macular Clínicamente Significativo (EMCS):

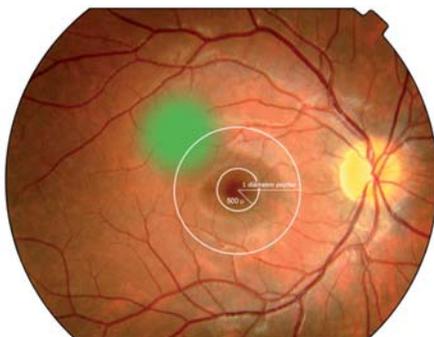
de disco (DD) del centro de la mácula, determinado en el examen estereoscópico con la lámpara de hendidura o con fotografías estereoscópicas a color (30°) (no es EM la difusión de fluoresceína en la AFG si no existe engrosamiento). En el ETDRS también se clasificó como EM cuando existían exudados duros dentro de 1 DD del centro.



Engrosamiento retiniano dentro de 500 μm del centro.



Exudados duros dentro de 500 μm del centro si se asocian a un engrosamiento de retina adyacente.



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

La mejor agudeza visual corregida (MAVC) no forma parte de la definición de edema macular y ésta puede ir de 1.2 a percepción de luz (PL), ambas incluidas, y presentar EMCS.

3.3 Clasificación Angiográfica del Edema Macular

La angiofluoresceingrafía (AFG) ha sido considerada una prueba indiscutible en

la planificación del tratamiento láser del EMD tras la publicación de los resultados del ETDRS en 1991.⁵ Permite en función de la localización y extensión del área de rezume clasificar al edema en 4 tipos.

- **EM focal:** Área bien definida de difusión procedente de microaneurismas individuales o asociados. Del mismo modo se ha definido como EM focal aquel con un área de difusión en la

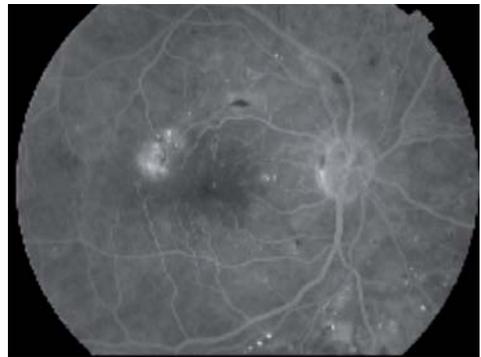


Figura 1. EMCS focal

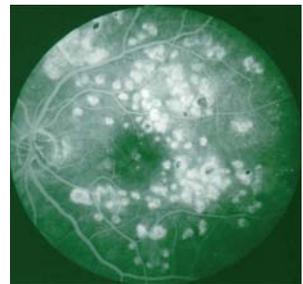


Figura 2. EMCS multifocal antes y después del tratamiento con láser

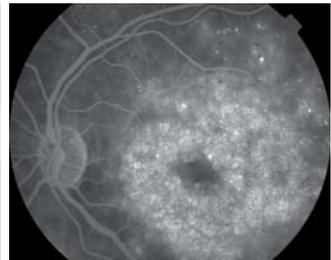
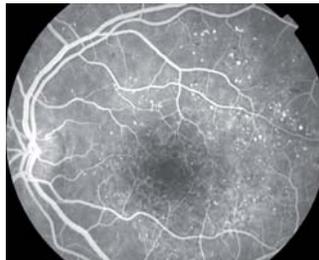


Figura 3. EMCS difuso



3 | Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. RD y EM

que $\geq 67\%$ está asociada a microaneurismas.^{7,8} Su imagen fundoscópica característica es de un anillo circinado que amenaza o compromete el centro de la mácula. (Figura 1)

- **EM multifocal:** Con varias áreas de difusión (que frecuentemente se confunde con el EM difuso). (Figura 2)
- **EM difuso:** Se ha definido como un área de hiperfluorescencia de difusión tardía ≥ 2 diámetros de papila con afectación foveal^{9, 10, 11, 12, 13, 14} o como aquella hiperfluorescencia de la cual $\geq 33\%$ está asociada a microaneurismas.³ Suele ser bilateral y asimétrico. Clínicamente se traduce por un área de edema poco definida, con escasos microaneurismas y pocos exudados duros. En ocasiones se aprecian brillos y opacidad de la hialoides posterior, con o sin membranas epirretinianas. Se asocia con frecuencia al edema macular quístico (EMQ). (Figura 3)
- **EM mixto:** Ambos tipos de edema, focal y difuso, pueden coexistir dando lugar al llamado edema macular de tipo mixto.

En la actualidad y ante la llegada de la tomografía de coherencia óptica (OCT) y las nuevas terapias de administración intravítrea, esta clasificación ha caído, parcialmente, en desuso y se ha cuestionado su utilidad. No obstante, es importante señalar que la angiofluoreceingrafía es la única que permite valorar el estado de red vascular perifoveal y las áreas de isquemia por lo que su realización, al menos al diagnóstico, sigue considerándose aconsejable (Grado de recomendación B).

3.4 Clasificación basada en la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT)

El uso de la OCT se ha extendido mucho por tres razones fundamentales:

- Es un método objetivo y fiable en la detección del EM. El umbral sensible se corresponde con valores de 250 micras para los OCT de dominio temporal y 300 micras para los OCT de dominio espectral. El umbral específico se corresponderá con 300 micras para el dominio temporal y 350 para el espectral.¹⁵

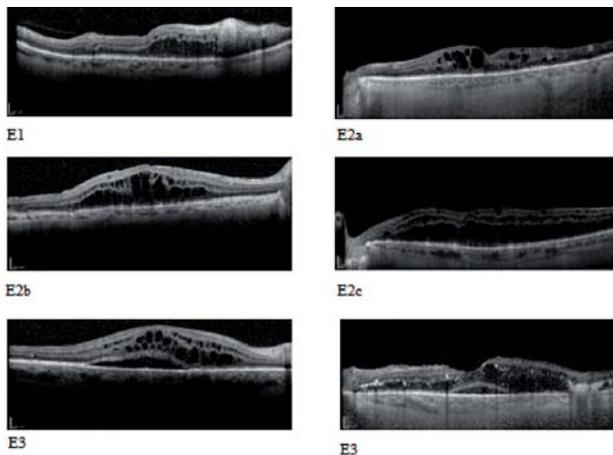


Figura 4 a. Clasificación del OCT según su morfología. (Las fotografías de OCT son cortesía del Dr Gallego Pinazo y de la Dra Rosa Dolz.. Hospital Univeristario la Fe. Valencia)



- Permite realizar un análisis topográfico y morfológico del EM, además de aportar datos cualitativos que pueden ofrecer una orientación sobre el pronóstico funcional. En este sentido, se puede afirmar que no existe una gran correlación entre el espesor macular central y la MAVC, y que es el estado de la retina externa (línea de los elipsoides de los segmentos externos y membrana limitante externa) el que condiciona el resultado final.¹⁶
- Permite el seguimiento cuantitativo de los efectos del tratamiento del EMCS.

Existen varias clasificaciones del EMD por OCT:

La clasificación del EM basada en el OCT de Panozzo¹⁷ es la más utilizada y se divide en:

1. Atendiendo a la morfología (Fig 4a)

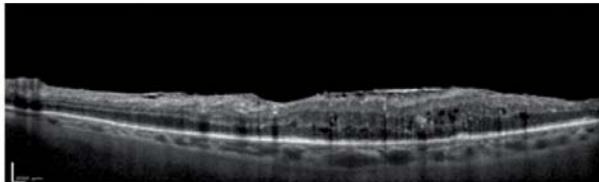
- **E1:** Engrosamiento simple (en esponja, que afecta a las capas más externas de la retina y en donde no se observan espacios cistoides).

- **E2:** Engrosamiento cistoide. Engrosamiento de la retina que se asocia con quistes aumentando de severidad de "a" (de 2 a 4 pequeños quistes) hasta "c" (coalescencia de varios quistes).
- **E3:** Desprendimiento del neuroepitelio. Puede presentarse aislado o asociado a engrosamiento retiniano simple o quístico.

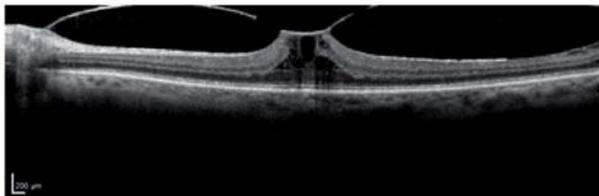
2. Atendiendo a la existencia de tracción epirretiniana (Figura 4b)

Existencia de una línea continua hiperreflectante sobre la superficie interna de la retina, con al menos un punto de adhesión a la retina en al menos 1 de los 6 cortes del mapa retiniano.

- **T0:** ausencia de la línea hiperreflectante.
- **T1:** presencia de la línea continua hiperreflectante pegada a la retina pero sin distorsionarla.
- **T2:** la línea continua hiperreflectante tiene múltiples puntos de unión a la retina y la distorsiona.
- **T3:** tracción anteroposterior con la configuración típica en "alas de gaviota".



T2



T3

Figura 4 b. Estadios T2 y T3 en la OCT según la existencia de tracción epirretiniana



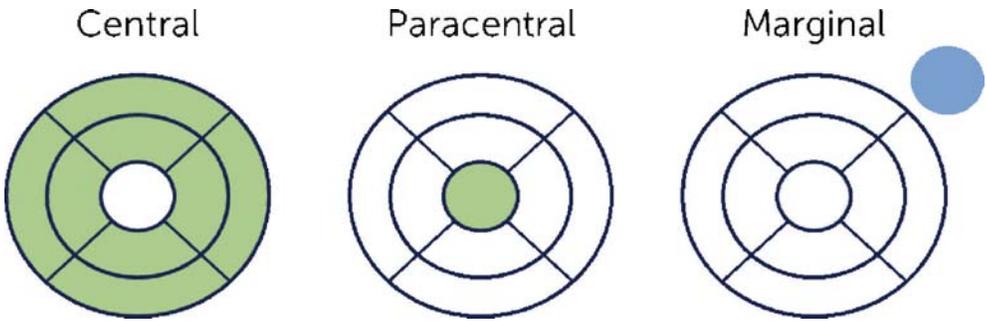
3 | Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. RD y EM

También es preciso tener en cuenta la nueva clasificación propuesta por el International Vitreomacular Traction Study Group (IVTS) que distingue tres entidades: adhesión vitreomacular (AVM), tracción vitreomacular (TVM) y agujero macular (AM), bien de forma aislada o concurrente con otras patologías, como el EMD. Esta clasificación también comporta implicaciones pronósticas y terapéuticas. Así, los pacientes con AVM pueden presentar una resolución espontánea, permanecer asintomáticos o evolucionar hacia la TVM, mientras que esta última también puede

presentar una resolución espontánea, una tracción persistente o evolucionar hacia un AM.

Muy recientemente se ha publicado la clasificación LET.¹⁸

Esta clasificación divide al EMD en base a la localización topográfica en la OCT en central (A), paracentral (B) y marginal (C) y a ello le añade un número en base a los sectores ETDRS afectados (1: de 1-3 sectores, 2: de 4-6 sectores y 3: de 7-9 sectores) y si se observa tracción le añade T:



Si el edema es marginal no se le añade el número correspondiente a la extensión.

El objetivo de esta clasificación es facilitar el abordaje en la práctica clínica del edema macular.

4. Manejo de la Retinopatía Diabética



Un buen manejo de la RD implica, en primer lugar, la identificación de aquellos pacientes con riesgo de padecer pérdida visual por la diabetes antes de que ocurra un daño irreversible. Se sabe que el tratamiento con láser realizado de forma oportuna puede prevenir la pérdida visual derivada de la RD. Por ello, todos los pacientes diabéticos deberían ser explorados, bajo midriasis, por un oftalmólogo de forma periódica (Nivel de evidencia 1, Grado recomendación A). El problema es el bajo cumplimiento de esta recomendación (entre el 10-36% de los diabéticos conocidos nunca se ha visto el fondo de ojo bajo midriasis) además del gran número de población sin afectación ocular que debería ser cribada con la consiguiente sobrecarga asistencial innecesaria para los oftalmólogos (se calcula que alrededor del 70% de los diabéticos no tiene signos de RD). El uso de cámaras no midriáticas (CNM) y la telemedicina ha demostrado ser útil para este fin (sensibilidad >80% y especificidad >90%)¹⁹ ya que permite a los oftalmólogos concentrar los recursos disponibles en el manejo de pacientes con patología tratable en vez de invertirlo en realizar labores de cribado para detectar la enfermedad. Si se sigue este método con CNM, la pri-

mera retinografía debería hacerse a los 5 años del diagnóstico en los diabéticos tipo 1 y en el momento del mismo en los diabéticos tipo 2 (Grado recomendación A).

Posteriormente, el cribado se realizará cada 2-3 años en pacientes diabéticos con menos de 10 años de evolución, bien controlados y sin RD aparente. Será anual para pacientes sin signos de RD pero con más de 10 años de evolución de su DM, con factores de riesgo asociados (mal control metabólico) y para aquellos con RDNP leve (Grado recomendación B). Está en discusión si se debe mantener el cribado fotográfico con un intervalo menor (cada 3-6 meses) a los pacientes con RDNP moderada o bien deben ser derivados al oftalmólogo. Los pacientes con RDNP severa, RDP y EMD pasan todos a control por los oftalmólogos.

El objetivo, por lo tanto, de los programas de cribado es poner en manos de un oftalmólogo competente a los pacientes con RD que necesitan tratamiento (RDT), para que éste se realice de forma precoz reduciendo así la pérdida visual y la ceguera debida a la RD y al EMD.



3 | Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. RD y EM

De forma similar, en caso de que el cribado lo realice un oftalmólogo, el establecimiento de la primera exploración bajo midriasis será:

- **Diabetes tipo 1:** a los 3-5 años del diagnóstico de la DM. En caso de presentarse algún signo de retinopatía se aconseja mantener el control ocular en los centros hospitalarios, en base al alto grado de complicaciones y el carácter agresivo de las mismas (Grado de recomendación A).
- **Diabetes tipo 2:** la primera revisión se hará en el momento del diagnóstico²⁰ (Grado de recomendación A) aconsejándose controles anuales o bienales posteriores si no hay factores de riesgo asociados hasta la aparición de algún grado de retinopatía (Grado de recomendación B). Al detectarse ésta, los criterios aconsejados son expuestos según el grado de afectación, la existencia o no de EM, y/o la presencia de complicaciones secundarias a una RD avanzada. Se debe prestar especial atención a aquellos pacientes diabéticos tipo 2 de aparición temprana, y más concretamente entre los 30 y 40 años, debido a su mayor expectativa de vida y un control metabólico habitualmente inadecuado (hiperglucemia, hipertensión, dislipemia y obesidad)^{19, 20} así como aquellos en tratamiento con insulina ya que, en relación con las complicaciones, se pueden comportar como diabéticos tipo 1 (Grado de recomendación B).²¹

Seguimiento:

Para establecer la frecuencia de las revisiones posteriores se tendrá en

cuenta, por un lado, el grado de RD y, por otro, el estado de la mácula. En cuanto a la periodicidad de las revisiones primará el criterio de mayor riesgo visual. Por ejemplo si un paciente con RDNP moderada, cuyo control aconsejado es semestral, presenta también un EMCS asociado, la periodicidad de las visitas las dictará este último (cada 2 meses).

En todos los estadios de la RD es esencial el control endocrinológico fundamentalmente de: la glucemia (hemoglobina glicosilada -HbA1c-), la dislipemia, la anemia, la hipertensión arterial (HTA), el sobrepeso y el estado renal (microalbuminuria en orina). Asimismo se recomendará al paciente dejar de fumar (Nivel de evidencia 1, Grado recomendación A).

Por otro lado es importante reseñar cuando el oftalmólogo general debe remitir a su paciente a un retinólogo:

- De forma urgente (en las 4 primeras semanas) si hay pérdida inexplicable de AV o sospecha de EM o RDP (Grado de recomendación C).
- Todos los casos de RDNP severa ya que deben ser vigilados muy de cerca para detectar signos que puedan amenazar la visión (Grado de recomendación C).
- Los pacientes con RDNP moderada con afectación macular (EMCS).

Un buen manejo de la RD implica además un abordaje multidisciplinar de forma que exista un tratamiento coordinado al menos, entre el endocrinólogo/médico de familia y el oftalmólogo ya que hay información relevante en este campo que deben conocer ambos



especialistas. De esta forma, se sabe que el control intensivo de la glucemia disminuye la aparición de EMD²² así como la progresión de la RD²³ y este efecto persiste durante años (existencia de una «Memoria Metabólica»). Además, la terapia intensiva es más eficaz cuando se introduce durante los primeros 5 años de la diabetes como la prevención primaria que cuando introducido como una intervención secundaria después de las complicaciones habían comenzado a desarrollar.²⁴

No obstante, una mejoría rápida del control de glucemias puede provocar un empeoramiento paradójico de la RD y del EMD que a veces provocan una disminución permanente de la AV. Cuanto peor sea el control del paciente al instaurar la terapia intensiva, más avanzado sea el grado de la RD y más rápidamente se baje la HbA1c más probabilidades hay de que ocurra este empeoramiento.²⁵ Sin embargo el control intensivo de glucemia se asocia a mejores resultados a largo plazo que el control convencional por lo que, la ADA recomienda con un grado de evidencia A optimizar el control glucémico para reducir el riesgo o enlentecer la progresión de la RD.

Así mismo, la HTA se asocia a un aumento del riesgo de progresión de RD y aparición de EMD^{26,27} y bajar la tensión arterial beneficia múltiples aspectos de la RD (disminuye su progresión, la necesidad de tratamiento con láser, etc.).²⁸ Por ello, la ADA también recomienda con un grado de evidencia A optimizar el control de la presión arterial para reducir el riesgo o enlentecer la progresión de la RD.

4.1. Sin Retinopatía Aparente

- Examen oftálmico bajo midriasis o CNM cada dos años si existe buen control metabólico ($HbA_{1c} < 7\%$) y ausencia de factores de riesgo asociados (HTA, dislipemia, etc.). En estos casos la exploración oftálmica bienal²⁹ parece ser suficiente para detectar a tiempo tanto el EM como la RDP. Esto reduciría el número de primeras visitas al oftalmólogo en un 25% lo cual disminuiría considerablemente los costes sanitarios y evitaría al diabético algunas exploraciones innecesarias (Grado recomendación B).
- Exploración oftalmológica o CNM anual si se trata de DM de larga evolución, existen factores de riesgo asociados o el control metabólico es dudoso o deficiente.

4.2. RDNP leve

Control oftalmológico o CNM anual.

Adelantar el control en caso de: gran cantidad de μA o que éstos amenacen fovea, primera exploración de un paciente mal controlado, paso reciente de antidiabéticos orales a insulina, diabéticas embarazadas (se hará un control en cada trimestre y luego cada 6 meses durante el primer año tras el parto) (Grado de recomendación B).

En este estadio es fundamental informar y concienciar al paciente sobre la importancia del control metabólico (Nivel de evidencia 1, Grado de recomendación A). Según el DCCT (Diabetes Control and Complications Trial)^{30, 31, 32, 33} en los DM tipo 1 que mantienen un nivel medio de HbA_{1c} del 7,2% se reduce la incidencia de la RD en un 76% y la progresión de la RD en un 54%.



El UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study)³⁴ constató hallazgos similares en los DM tipo 2 (Nivel de evidencia 1, Grado recomendación A). Además demostró que el control estricto de la tensión arterial disminuye la progresión de la RD en un 34% y el deterioro de la agudeza visual en un 47%³⁵ (Nivel de evidencia 1). Figura 5

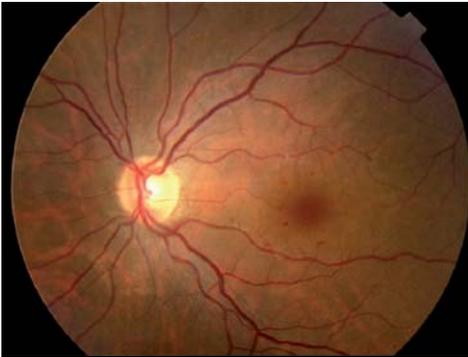


Figura 5. RDNP leve

4.3. RDNP moderada

Control oftalmológico semestral.

No precisa AFG (Nivel de evidencia 1). No precisa panfotocoagulación (PFC) dado que el riesgo de progresión a RDP al año oscila entre un 5,4% y un 26,3%. Hay que tener en cuenta que en este epígrafe se recoge una gran variabilidad de cuadros, desde aquellos que sólo presentan μA con un exudado duro hasta otros más abigarrados en que éstos se acompañan de "exudados" algodonosos, hemorragias intrarretinianas e incluso algún arrosariamiento venoso por lo queda a criterio del oftalmólogo el tiempo exacto de seguimiento. Figura 6.

Además de la susceptibilidad genética para la progresión de la RD de la que todavía no se tienen resultados concluyentes³⁶ y del beneficio que el control de

factores de riesgo como el mantenimiento de unos adecuados niveles de glucemia, cifras de TA y de lípidos en plasma²³⁻²⁸ tienen en evitar la progresión de la RD, hay otras sustancias que también pueden enlentecerla.

Así, algunos fármacos que bloquean el sistema renina-angiotensina como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y los antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II) han demostrado ser útiles para este fin. La administración de lisinopril (IECA) en DM tipo 1 sin RD o con RD leve-moderada reduce la progresión de RD disminuyendo el riesgo de aparición de RDP en un 50%³⁷ ($p=0.02$), sin embargo, estos hallazgos se debilitaron debido al mejor control metabólico en el grupo de pacientes tratados con lisinopril (Nivel de evidencia 1). Por su parte, el enalapril (IECA) y el losartán (ARA II) redujeron el riesgo de progresión de la RD en un 63% en DM tipo 1.³⁸ Otro ARA II, el candesartán redujo la incidencia de RD en DM tipo 1 en un 18% pero no enlenteció la progresión en DM tipo 1 y 2.^{39, 40, 41} De hecho, los objetivos principales del estudio DIRECT con candesartán, el reducir en 2 niveles la progresión de la RD o la incidencia de esta complicación no se alcanzaron al finalizar el estudio (Nivel de evidencia 1).



Figura 6. RDNP moderada



Por otro lado, la administración oral de glucosaminoglicanos podrían también disminuir la progresión de la RD leve y moderada al disminuir el número de exudados duros en los pacientes tratados con sulodexide (se trata de una mezcla de una heparina de bajo peso molecular y dermatán sulfato) durante un año.⁴²

En el estudio FIELD⁴³ se constató que el uso de 200 mg/día de fenofibrato reduce la frecuencia de láser por EM en un 31% y por RDP en un 30% en pacientes con RD preexistente (este efecto beneficioso no se observó en pacientes sin RD) (Nivel de evidencia 1). Estos hallazgos fueron corroborados en el estudio ACCORD⁴⁴ en el que el tratamiento con fenofibrato se asoció a una disminución del 40% en la progresión de la RD (definida como 3 o más escalones en la escala ETDRS o la aparición de una RDP que precisara PFC o vitrectomía) (Nivel de evidencia 1).

El fenofibrato ha demostrado, pues, su utilidad en retrasar la progresión de la RDNP leve y moderada hacia formas más severas lo que le ha permitido que, en noviembre de 2013, la Australian Therapeutic Goods Administration (TGA) acepte su uso para esta indicación en DM tipo 2 (Nivel de evidencia 1, Grado recomendación A). Sin embargo, su efecto en mejorar el EMD parece ser mucho más modesto no apreciándose mejoras significativas con respecto al placebo.⁴⁵

En cuanto a las precauciones con el uso de fenofibrato incluyen la posibilidad de miopatía en combinación con una estatina (aunque esto no se observó en los ensayos FIELD o ACCORD), aumento en las transaminasas séricas, incrementos reversibles de la creatinina sérica y

un mayor riesgo de cálculos biliares. Esto puede ser especialmente relevante en el paciente de edad avanzada con múltiples comorbilidades. También se indica precaución cuando se utiliza fenofibrato en pacientes que reciben anticoagulantes cumarínicos orales.

Por otro lado, el uso cada vez más extendido de los fármacos antiVEGF en el tratamiento del EMD con una inhibición crónica y mantenida del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) enlentece la progresión de la RD a estadios más avanzados (Nivel de evidencia 1).⁴⁶ Así, en el análisis de los pacientes que participaron en el RISE y el RIDE se observó que la probabilidad acumulada de progresión clínica de la RD, a los 2 años fue 33,8% de los ojos tratados con placebo frente al 11,2% a 11,5% de los ojos tratados con ranibizumab. Si bien los estudios al respecto todavía no son concluyentes y el uso de ranibizumab intravítreo específicamente para reducir la progresión de la RD o causar regresión de la misma requiere más estudios.

Teniendo en cuenta que el estrés oxidativo y la inflamación representan los factores clave en la aparición y progresión de la RD, se espera que antioxidantes y anti-inflamatorios produzcan ventajas terapéuticas significativas. De esta forma se están realizando estudios en ratas diabéticas con extracto fortificada de bayas rojas, eriodictyol,⁴⁷ ginkgo biloba, y corteza de sauce blanco entre otros.⁴⁸

La medicina regenerativa con células madre parece que tendrá también, un papel importante en el manejo de los pacientes con RD, en un futuro más o menos próximo. Ensayos clínicos en fase I/II, sugieren que la terapia



intravítrea con células madre (células madre mesenquimales, células progenitoras endoteliales y células estromales derivadas de los adipocitos) en estadios precoces de la RD podría ser una opción para prevenir el daño vascular y la neurodegeneración retiniana, basándose en su capacidad para reparar la vasculatura y producir factores neurotróficos ayudando a la regeneración de la retina dañada en estos estadios.⁴⁹

4.4. RDNP Severa

La RD no proliferativa severa, es una forma de retinopatía que debe ser analizada con cautela, dada la probabilidad de progresión a RDP que se sitúa en torno al 50% en un año.⁵⁰

Los signos que se pueden observar en el fondo de ojo, y que van a permitir diagnosticar esta forma de retinopatía, son los siguientes (regla de 4:2:1):

1. Presencia de hemorragias intrarretinianas severas (más de 20) en cada uno de los cuatro cuadrantes.
2. La presencia de arrosariamiento venoso en dos o más cuadrantes.
3. La presencia de anomalías microvasculares intrarretinianas o AMIR en uno o más cuadrantes.

Las hemorragias intrarretinianas profundas aparecen como hemorragias de forma redondeada, de tamaño más o menos grande, y están situadas en las capas externas de la retina (capa plexiforme externa), en áreas de infarto retiniano. Su presencia cerca de la periferia de la retina, indica el posible desarrollo de rubeosis en el iris y el subsiguiente glaucoma neovascular.

Las anomalías venosas, que se producen en la retinopatía severa, pueden ser de tres tipos: arrosariamiento venoso, reduplicación venosa o bucles venosos. El arrosariamiento sucede en áreas de oclusión capilar extensa, representan focos de proliferación endotelial que no han llegado a desarrollar neovasos. La reduplicación venosa es un hallazgo raro que se asocia al arrosariamiento venoso. Finalmente los bucles venosos se deben a oclusión venosa seguida de formación de circulación alternativa.

Las AMIR se deben a oclusiones extensas de la red capilar que inducen dilatación de los capilares adyacentes. Estas áreas aparecen en forma de anomalías espiculares microvasculares en áreas de oclusión capilar en la AFG. Alternativamente, las AMIR pueden ser una variante de formaciones colaterales asociadas en áreas de oclusión arteriolar con formación de exudados algodinosos. Deben diferenciarse de la formación de telangiectasias que se observan en pacientes jóvenes y que se sitúan en la capa de fibras nerviosas, siendo estas una forma de manifestación de la hipermia vascular existente en el paciente diabético joven.⁵¹

La RDNP severa, se ha vinculado a diferentes enfermedades y factores de riesgo; así en el estudio ACCORD,⁵² se asoció con un mayor número de eventos cardiovasculares. El mismo estudio revela también una asociación positiva con el desarrollo de nefropatía.⁵³ Finalmente se ha encontrado una relación entre la RDNP severa y el desarrollo de demencia en pacientes con DM tipo 2,⁵⁴ si bien los mismos autores indican que puede ser solamente una asociación casual entre ambas complicaciones de la



DM. Por otro lado, la edad de aparición de la DM influye en el desarrollo de formas severas de RD. Se ha demostrado que el grupo de edad de aparición de DM situado entre 5 y 15 años de edad, es el que presenta un mayor riesgo de desarrollo de RDP, con un Hazard Ratio (riesgo de 1.90 (1.45-2.48), frente a los otros grupos de edad.⁵⁵ Es pues, importante conocer la edad de diagnóstico de la DM, y sobre todo en los pacientes con DM tipo 1 extremar el control del fondo de ojo.

El diagnóstico de RDNP severa puede realizarse mediante retinografía, pero para poder evidenciar la presencia de isquemia, sobre todo de isquemia periférica, hay que recurrir a realizar una AFG, que permitirá detectar la extensión de la isquemia y si existen neovasos que no se observen en la retinografía (Grado de recomendación B).

El seguimiento de los pacientes con RDNP severa debe realizarse mediante control hospitalario, por oftalmólogo experto cada 3 - 4 meses, pudiendo ser incluso más próximo en algunos casos de mal control metabólico (Nivel de evidencia 2, Grado recomendación B). Los signos intrarretinianos que predicen la progresión de una RDNP a una RDP son, por orden de importancia, el arrosamiento venoso, la severidad creciente de las hemorragias y los microaneurismas y los AMIR.⁵⁶

El tratamiento de la RDNP severa, debe incluir el control de la glucemia, la HTA y los niveles de lípidos. Respecto al tratamiento mediante fotocoagulación láser, la técnica a realizar sería la pan-retinofotocoagulación (PFC), que se indicará en aquellos pacientes con mayor riesgo de progresar:

- DM 2 con mal control metabólico, pacientes que no cumplen las revisiones de forma habitual (Nivel de evidencia 1).
- Presencia de RDP en el otro ojo.
- Evidencia de progresión de la retinopatía severa.
- Pacientes con cataratas con significación visual evidente que pueda limitar en un futuro próximo la PFC, y previo a la cirugía de la misma.
- Embarazo o intención de lograrlo.
- Presencia de áreas de isquemia angiográfica generalizadas.

También hay estudios que sugieren que el tratamiento de los pacientes con DM tipo 1 en estos estadios puede reducir el riesgo de pérdida visual severa y la necesidad de vitrectomía.⁵⁷ Para poder realizar la PFC, se aconseja realizar la fotocoagulación de un cuadrante por sesión, siguiendo el orden que se describe a continuación: primero empezar por el cuadrante inferior, seguido del cuadrante nasal, luego el cuadrante superior y finalizando con el cuadrante temporal (Nivel de evidencia 1, Grado de recomendación A) (Figura 7).

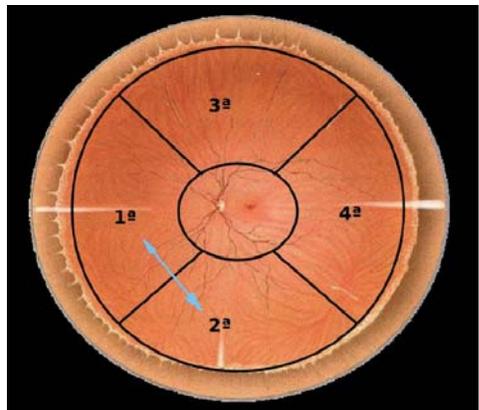


Figura 7. Secuencia de fotocoagulación por cuadrantes



3 | Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. RD y EM

En cuanto a la frecuencia, se dará una sesión cada 2-3 semanas ya que la mácula no se recupera en 1 sola semana,⁵⁸ como puso en evidencia un estudio sobre pacientes con RDNP severa sin EM previo definido por OCT. En este ensayo se aplicó una PFC en 4 sesiones con dos semanas de separación entre ellas (1.200-1.600 impactos) y no encontraron disminuciones en la AV con un seguimiento a 12 meses (Nivel de evidencia 2). Lo que si apreciaron fue un leve engrosamiento macular en el OCT que frecuentemente era persistente.⁵⁹ Por otro lado aunque un 80% de los pacientes con RDNP severa y buena AV mantienen su agudeza tras la PFC, se ha visto que en el grupo de pacientes con grosores parafoveales >300 µm se producen disminuciones de AV tras la PFC que pueden ser irreversibles.⁶⁰

Existen algunos trabajos que proponen el uso de antiVEGF como coadyuvantes de la PFC, en un intento por minimizar el EM post-láser.⁶¹ (Nivel de evidencia 2, Grado recomendación B). Es importante enfatizar que en los casos con RDNP severa en los que se haya decidido realizar una PFC y que además presenten EMCS se tratará primero éste y posteriormente se hará la PFC.

Antes de comenzar la fotocoagulación debe tenerse en cuenta los diferentes

grados de magnificación de las distintas lentes disponibles (Tabla 2)

El tratamiento mediante PFC de 532 nm tipo argón sigue siendo el patrón de oro del tratamiento láser actualmente (Nivel de evidencia 1, Grado de recomendación A). Su aplicación va a incluir realizar entre 1.500 y 2.500 impactos, esto puede ser doloroso en muchos casos, por lo que se podría realizar el tratamiento bajo anestesia local, pero al ser de tipo infiltrativo, tendría que realizarse en un medio adecuado para poder tratar posibles complicaciones, lo que puede requerir incluso la presencia de anestesista.⁶² Para evitar el dolor, actualmente se dispone de equipos de fotocoagulación láser que lo minimizan como es el caso del láser de tipo Pascal® (PAtterned SCAn Laser): de 532 nm, usa duraciones de pulso más cortas (10-30 ms) y de mayor poder que provocan menos dolor que el láser convencional. Así mismo la cicatriz de los impactos se extiende menos hacia la retina colindante de lo que lo hace el láser convencional. Se hace bajo anestesia tópica, pudiendo realizarse una PFC bilateral en una única sesión⁶³ y con resultados similares a la PFC convencional en lo que a regresión de neovasos, parámetros de sensibilidad campimétrica y MAVC se refiere,⁶⁴ pero no están aún estandarizados los protocolos a seguir mediante este tipo de láser.

Tabla 2. Grados de magnificación de las distintas lentes

Factores de magnificación de las lentes de contacto que no inducen un incremento significativo del tamaño de la quemadura del láser	Mainster focal gird (1.05), Volk area centralis (1.0) y la lente Goldmann de 3 espejos (1.08).
Factores de magnificación de las lentes de contacto que si inducen un incremento significativo del tamaño de la quemadura del láser	Cuadrasférica (1.92), Supercuadrant 160 (2) y Ultrafield (1.89). Inducen una doble magnificación del tamaño del spot, por lo que el tamaño de la quemadura del láser debe reducirse a la mitad.



Finalmente hay que hacer referencia a otro tipo de láser utilizado en casos de EMD, pero que puede ser útil para realizar una PFC, es el de diodo micropulsado subumbral de 810 nm que permite realizar la PFC en una sola sesión bajo anestesia tópica sin provocar cicatrices retinianas. Entre sus ventajas se encuentra que se puede realizar tratamiento láser caso de existir opacidad de medios (cataratas, o hemorragias vítreas poco densas). Sin embargo los parámetros necesarios para la PFC aún no están claramente establecidos; además, presenta el problema de que el clínico no sabe dónde se ha aplicado el láser ya que es oftalmoscópicamente invisible, pudiendo reconocerse sólo en la AFG.⁶⁵



Figura 8. RDNP severa

4.5. RDP y medios transparentes

PFC en un mes o mes y medio: sesiones de 300-500 impactos (si existe tracción hacer sesiones de 200-300 impactos) iniciando por el cuadrante inferior (Nivel de evidencia 1, Grado recomendación A). En caso de ser necesario, podría realizarse la PFC en una sola sesión (1.200-1.600 impactos). Así, parece no existir diferencias en la agu-

deza visual ni en el OCT a los 8 meses de efectuar la PFC en 1 sola sesión frente a realizarla en 4 sesiones (separadas entre ellas 4 semanas).⁶⁶ Por otro lado, en pacientes con RDP y EMCS, asociar farmacoterapia al láser macular y la PFC parece no ser más efectivo que el láser en solitario⁶⁷ y si hay más efectos secundarios. Lo que sí parece ser útil es el Bevacizumab intravítreo asociado a la PFC tanto en ojos sin EMCS previo en los que mantiene la AV (que empeora en el grupo de láser en solitario) como en aquellos con EMCS en los que mejora el OCT sin variar la AV. Además mejora la evolución del cuadro no detectándose empeoramiento de los neovasos ni aparición de hemovítreos que si se presentan en el grupo de PFC en solitario.⁶⁸

Revisiones cada 3-6 meses. Cuando se propone realizar una PFC es aconsejable explicar al paciente los siguientes puntos:

- a). La evidencia científica demuestra que la PFC puede detener la progresión de la RDP,⁶⁹ pero no en todos los casos (Nivel de evidencia 1).
- b). El riesgo de hemorragia persiste después de la PFC, porque la regresión de la neovascularización es lenta (Nivel de evidencia 1).
- c). La PFC puede producir disminución moderada de visión, del campo visual o de la adaptación a la oscuridad, pero el beneficio supera con creces los efectos colaterales (Nivel de evidencia 1).

Es conveniente insistir al paciente acerca de estos puntos haciendo hincapié en que, de producirse una hemorragia vítrea ésta es consecuencia de su enfermedad y no del tratamiento con láser.



Si no responde (avanza la proliferación, se producen sangrados...) se debe revisar el nivel de PFC valorando que tanto la confluencia como la extensión hacia periferia extrema sean los adecuados (Nivel de evidencia 1). Una vez comprobado que la PFC es correcta existen dos opciones (Nivel de evidencia 2):

1. AntiVEGF*: Ranibizumab y Bevacizumab se usan fuera de indicación para este fin. De acuerdo con Schmi-dinger y colaboradores el bevacizumab intravítreo provoca una reducción significativa de los neovasos retinianos en pacientes ya panfotocoagulados por un periodo medio de casi 3 meses.⁷⁰ Además puede ser útil inyectados en el preoperatorio de una CRV (Grado de recomendación B).

2. Cirugía retinovítrea (CRV) (Grado recomendación B).

Aunque la TAIV parece reducir el riesgo de progresión de la RD, su uso para tal fin no se justifica en este momento debido al mayor riesgo de glaucoma y cataratas al que se asocia.^{71, 72, 73}

Casos Especiales

- **Con adherencias vitreoretinianas** extensas no activas, sin tracción ni amenaza del área macular y buena agudeza visual = revisiones periódicas.
- **Con adherencias vitreoretinianas** extensas que amenacen mácula = CRV con PFC. Se puede usar antiVEGF alrededor de tres días previos a la cirugía + CRV.
- **RDP** con tracciones activas pero sin hemovítreo severo = antiVEGF pocos días (2-3) previos a la cirugía minimizar sangrado quirúrgico (Nivel de evidencia 1).
- **Papilopatía** diabética traccional = CRV
- **Maculopatía** traccional = CRV
- **RDP + rubeosis** con transparencia de medios = PFC inmediata.
- **RDP + rubeosis** + glaucoma neovascular = PFC inmediata ± antiVEGF + válvula.

Tras la inyección intravítrea de bevacizumab (IVB) se ha descrito⁷⁴ una rápida contracción de la membrana neovascular.



Figura 9. RDP.



Figura 10. RDP después de realizar la PFC.

* El empleo de antiVEGF en la RD está en fase de ensayo clínico. Su uso debe contar con el consentimiento informado por escrito del paciente, advirtiéndole de la falta de experiencia a largo plazo y de las posibles complicaciones, y siguiendo la normativa vigente para el uso de medicamentos en condiciones diferentes a las aprobadas: RD .1015/2009.



lar que tracciona de la raíz del iris produciéndose un cierre angular sinequial permanente. Esta situación indeseable puede prevenirse evitando el uso de antiVEGF intravítreo en ojos que presenten amplias zonas de sinequias anteriores periféricas. La exploración gonioscópica se hace imprescindible puesto que la afectación del ángulo puede preceder a la del iris y pasar ésta desapercibida con sólo la exploración biomicroscópica. La ablación de la retina isquémica mediante PFC con láser o criablación - cuando el láser no sea posible- permite lograr el mismo efecto que los antiVEGF de forma más duradera.

• Retinopatía florida

La retinopatía diabética florida o de evolución acelerada supone el 2% de las retinopatías proliferantes.^{75, 76, 77} Se caracteriza por una rápida progresión de isquemias severas hacia complicaciones neovasculares extensas que puede llevar en poco tiempo a desprendimiento traccional de retina y ceguera. Aparece en pacientes jóvenes, insulino-dependientes y con mal control metabólico (HbA1c >10%). Más frecuente en mujeres (2:1), bilateral, con una agudeza visual inicial bastante conservada que contrasta con la severidad de los signos clínicos y angiográficos del fondo del ojo. Poco después aparece un EM habitualmente de tipo difuso debido a la difusión masiva en polo posterior. En algunos casos, la isquemia retiniana puede ser tan agresiva que interesa al polo posterior dentro de las arcadas provocando una maculopatía isquémica con grave afectación de la función visual.

El EM no es el principal objetivo del tratamiento, y no debe hacer perder el tiempo para la PFC, asociado siempre a una mejora en el control metabólico del

paciente. En caso de RD florida y EMD, la PFC rápida y extensa puede no sólo no empeorar el edema sino permitir la regresión del mismo en muchos casos.⁷⁸ Esto contrasta con lo observado en pacientes afectados de RDP y EMD que requieren PFC, en los que el EMD puede empeorar con la PFC.^{79, 80, 81, 82} por lo que se recomienda tratar con láser el EMD previamente a la PFC.^{83, 84}

La retinopatía diabética florida constituye pues una verdadera emergencia clínica por lo que se debe realizar una PFC extensa y confluyente de forma rápida. En caso de hemorragia vítrea se realizará vitrectomía de forma precoz.⁸⁵

Hay que señalar que en algunos pacientes la proliferación no regresa o lo hace parcialmente a pesar de un correcto tratamiento con PFC. En estos casos se puede plantear el uso de inyecciones repetidas de antiVEGF o vitrectomía adicional.

4.6. RDP con Hemovítreo

El hemovítreo (HV) es una complicación frecuente de la RDP. Provoca no solo una disminución notable de la agudeza visual sino también, impide la PFC que es el tratamiento de elección de la RDP y dificulta la monitorización del curso de la enfermedad.

En caso de que exista opacidad de medios, la ecografía ocular es una técnica muy útil para la detección, evaluación y seguimiento el estado de fondo de ojo habiendo demostrado sobradamente su fiabilidad (con una sensibilidad y especificidad mayor del 90%).^{86, 87} Debe realizarse en todos los casos en los que no se pueda explorar el fondo de ojo mediante oftalmoscopia.⁸⁸ (Nivel de evidencia 1, Grado de recomendación A)



3 | Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. RD y EM

Limitar la actividad de los pacientes diabéticos con RDP no es eficaz en la prevención del hemovítreo. De existir el sangrado, tampoco prescribir reposo resulta eficaz. Por ello, ante estos dos supuestos, el paciente puede realizar la actividad que le permita su limitada visión.

En un paciente con RDP y HV pueden darse las situaciones que se describen a continuación y cada una de ellas conlleva una actitud terapéutica distinta:

- *Si el paciente no ha sido panfotocoagulado* se deberá hacer una cirugía retino vítea (CRV) con carácter preferente realizando en la misma una endopanretinofotocoagulación (Nivel de evidencia 1, Grado de recomendación A). En estos casos, el uso de fármacos antiVEGF puede llevar a una reabsorción rápida del hemovítreo pudiendo realizarse posteriormente una PFC sin necesidad de cirugía CRV.^{89, 90 91} Un estudio reciente de la DRCR-net (Diabetic Retinopathy Clinical Research Network) constató un pequeño beneficio del ranibizumab sobre el suero salino en disminuir la necesidad de CRV en pacientes con RDP y HV (Nivel de evidencia 2).⁹² Aunque tras 1 año de seguimiento ambos grupos presentan aproximadamente las mismas tasas de vitrectomía, si se aprecia que la probabilidad de completar la PFC sin necesidad de CRV fue significativamente mayor en el grupo del ranibizumab (55% frente al 42%).⁹³

El uso de antiVEGF puede ser especialmente relevante en los diabéticos de alto riesgo para la intervención quirúrgica.⁹⁴ No obstante, antes de utilizar fármacos antiVEGF se debe descartar, mediante estudio ecográfico, la existen-

cia de proliferaciones ya que, en esos casos, la inyección intravítrea de un fármaco antiVEGF puede ocasionar un desprendimiento de retina traccional (Recomendación grado B).

Es importante recordar que el empleo de antiVEGF con este fin, se hace fuera de indicación

- *Si el paciente está correctamente panfotocoagulado y no hay desprendimiento de retina*, se puede adoptar una actitud expectante con controles evolutivos periódicos (mediante AV y ecografía) (Grado de recomendación A). En estos casos, si no hay mejoría, se realizará cirugía diferida en un plazo de 2 ó 3 meses. Es útil valorar el estado del ojo contralateral y en función de las limitaciones del paciente decidir el momento de la cirugía.

En un intento por evitar la CRV así como los costes y los posibles efectos adversos derivados de la misma, numerosos autores han usado fármacos antiVEGF en estos pacientes. El bevacizumab fue efectivo en HV densos en pacientes con PFC previa consiguiendo la resolución del HV y evitando así, la CRV en muchos de los casos.^{82, 86}

En caso de que finalmente la CRV fuese necesaria, se puede considerar el uso de terapia antiVEGF previa a la cirugía, siendo aconsejable que ésta se realice entre el 1er y 3er día previos a la intervención. Así, el BCZ en ojos con RDP antes de la CRV, reduce el tiempo quirúrgico, las hemorragias postoperatorias en cavidad vítrea y mejoran la AV (Nivel de evidencia 1, Grado de recomendación A),⁹⁵ además facilita la disección disminuyendo el sangrado intraoperatorio.⁹⁶ Se ha descrito también, que el uso



de fármacos antiVEGF previos a la cirugía acorta intervalo entre el final de la CRV y el tiempo en que se recobra la visualización de los vasos retinianos.⁹⁷

Si el paciente ya está vitrectomizado, hasta ahora se había asumido que el aclaramiento de los antiVEGF era mayor por lo que la efectividad del fármaco disminuía.^{98, 99, 100} Sin embargo, en un trabajo experimental se ha visto que en ojos vitrectomizados sin lensectomía, la vida media de los antiVEGF parece ser similar aunque discretamente inferior a los ojos no vitrectomizados por lo que teóricamente podrían emplearse utilizando las mismas dosis (Nivel evidencia 3).^{101, 102}

Inyectar bevacizumab al final de la CRV en un paciente diabético con HV no disminuye la incidencia de resangrados en el postoperatorio por lo que no estaría indicado.^{103, 104}

Algunos trabajos ponen de manifiesto la utilidad de los fármacos antiVEGF en el manejo de HV recurrentes tras CRV por RDP.^{105, 106}

- Si además de HV, el paciente presenta un desprendimiento de retina regmatógeno o mixto (traccional y regmatógeno) es preciso realizar una CRV lo antes posible.

4.7. RDP con Hemorragia Premacular Retrohialoidea

Convencionalmente se ha usado la CRV para el tratamiento de la hemorragia premacular.^{107, 108, 109} También se ha usado el láser Nd YAG para romper la hialoides posterior y permitir el drenaje de la sangre hacia el vítreo, pero se han comunicado, en general, experiencias aisladas.^{110, 111, 112, 113, 114}

Más recientemente se ha usado el activador tisular del plasminógeno (tPA) solo o en combinación con gas para que desplace la sangre facilitando su reabsorción.^{115, 116} Sin embargo su uso en la RDP puede inducir potencialmente hemovítreos recurrentes.¹⁰⁸

La inyección de bevacizumab y gas (C₃F₈) puede ser un tratamiento efectivo en hemorragias premaculares agudas en pacientes diabéticos con proliferación fibrovascular activa, consiguiendo un aclaramiento de la misma en 1 mes de media, pero la experiencia es muy limitada (6 ojos).¹¹⁷

En pacientes con hemorragias subhialoideas con afectación visual la CRV precoz ofrece mejores resultados anatómicos y funcionales que la CRV diferida.^{118, 119, 120}

Ante lo expuesto, si la hemorragia premacular no se reabsorbe de forma espontánea se podría considerar la CRV precoz, preferiblemente antes de un mes.

4.8. RDP con Hemovítreo Recurrente tras CRV

Entre un 10%-75%^{121, 122, 123, 124, 125} de los ojos sometidos a CRV por RDP sufren hemovítreo postquirúrgico. La neovascularización del iris, el haber sido amputado de las extremidades inferiores, la HTA y el consumo de alcohol aumentan el riesgo de hemorragia postoperatoria; mientras que la toma de hipotensores arteriales desde tres meses antes de la CRV disminuyen su incidencia.^{126, 127} Entre las causas de resangrados tras CRV están: lisis de células hemáticas que quedaron atrapadas en la base del vítreo, inadecuada hemostasia intraoperatoria, crecimiento de tejido fibrovascular



3 | Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. RD y EM

en las esclerotomías, membrana neovascular epirretiniana o epipapilar residual (por falta de disección completa y/o no cauterización) o recurrente (por PFC insuficiente o por oclusiones venosas posteriores), por presiones intraoculares bajas en el postoperatorio, roturas retinianas y traumatismos, entre otras. Entre las medidas que se han sugerido tomar para prevenir la hemorragia vítrea postoperatoria están:

- Crioterapia en la retina periférica y en las esclerotomías^{128, 129, 130} aunque otros estudios no encuentra beneficiosa esta medida pudiendo ser incluso contraproducente.¹³¹
- Usar C3F8 al 10% al final de la CRV,¹³² aunque esto no pareció útil en un estudio similar usando SF₆¹³³ y además puede contribuir a la progresión de la catarata.
- Realizar una capsulotomía posterior en pacientes pseudofáquicos.¹³⁴ Esta maniobra estaría contraindicada en casos de RDP de alto riesgo puesto que ello podría estimular la rubeosis de iris y secundariamente un glaucoma neovascular (GNV).
- Hacer una vitrectomía completa de todo el vítreo cortical ayudados por TAIV para mejorar la visualización del mismo.¹³⁵
- El Bevacizumab previo a la CRV, el cual no solo disminuye el tiempo quirúrgico y la incidencia de hemovítreo precoz tras la CRV¹³⁶ mejorando la agudeza visual final¹³⁷ (todo esto con un Nivel de evidencia 1) sino que, a veces, logra obviar la CRV por desaparición del hemovítreo.¹³⁸

Aunque un estudio retrospectivo sugirió que el Bevacizumab al final de la CRV podría ser efectivo para reducir la incidencia de hemovítreo recurrente en el postoperatorio inmediato.¹³⁹ Otro estudio retrospectivo y dos prospectivos mostraron que inyectar bevacizumab al final de la CRV en un paciente diabético con HV no disminuye la incidencia de resangrados en el postoperatorio por lo que no estaría indicada esta medida.^{140, 141, 142}

Sangrado Inmediato (en el primer mes):

Ocurre a partir de restos de tejido fibrovascular disecado durante la CRV o dispersión de sangre residual,¹⁴³ aunque pudiera deberse también a la existencia de DR o desgarros periféricos, a veces, en relación con las esclerotomías. Ambas posibilidades deben descartarse.

La gran mayoría de los sangrados inmediatos son leves y se resuelven espontáneamente en días o semanas. Esperar 1-2 meses con control de AV y ecográfico. Si no desaparece existen dos opciones:

- Recambio fluido-aire¹⁴⁴ o fluido-fluido¹⁴⁵ y en caso de no mejoría realizar CRV.
- CRV directamente.

La cirugía busca restablecer la visión y eliminar los productos que puedan estimular la proliferación.

De existir un hemovítreo recurrente es aconsejable el control ecográfico cada 2-4 semanas. Tenemos dos opciones:

- Nueva CRV en 2-4 meses. (antiVEGF pre o intra-operatorio)
- AntiVEGF cada 4-6 semanas.



Si mejora, se plantearía completar PFC en periferia extrema en caso de que ésta no estuviese bien tratada.

Sangrado Tardío (después del primer mes):

Aparece en un número significativo de casos (del 13% al 50%), y puede tener distintas causas. Exponemos las dos más frecuentes.

- Sangrado del tejido proliferativo periférico presente en las esclerotomías: el origen de estos neovasos no es la retina anterior (como en la proliferación fibrovascular anterior) sino el cuerpo ciliar. Este tejido fibrovascular se puede extender hacia vítreo anterior dada su proximidad. Se trata de la formación de neovasos como respuesta a la isquemia retiniana periférica, el enclavamiento del vítreo en las esclerotomías sirve de puente para que vasos epiesclerales penetren a través de las mismas hacia la cavidad vítrea y den origen a este tejido de proliferación fibrovascular con gran tendencia hemorrágica. El diagnóstico puede hacerse por depresión escleral o técnicas endoscópicas en el momento de la cirugía o por biomicroscopía ultrasónica de alta resolución. En la gran mayoría de casos hay un vaso centinela epiescleral entrando en la esclerotomía (este puede hacerse más evidente si se utiliza fenilefrina previa al examen de la epiesclera). El tratamiento consistirá en una nueva CRV, fotocoagular la extrema periferia retiniana hasta pars plana para disminuir la isquemia y secundariamente la síntesis de VEGF, realizando al mismo tiempo una diatermia del tejido de proliferación en las esclerotomías afectas. De esta manera se

consigue un resultado permanente sin recidivas hemorrágicas en la gran mayoría de casos tratados.¹⁴⁶

Recientemente se ha propuesto el uso de antiVEGF en hemorragias vítreas recurrentes tardías aunque su resultado a corto plazo puede ser eficaz, la recidiva es la norma puesto que no trata la causa etiológica que es la isquemia periférica.¹⁴⁷

- Proliferación fibrovascular anterior.¹⁴⁸ En estos casos, el hemovítreo ocurre entre el 1er y 7º mes después de la cirugía retinovítrea. Se trata de una proliferación neovascular muy poco frecuente, que aparece como complicación de una CRV. Se origina en la retina periférica y se extiende a través de la hialoides anterior hacia la cara posterior de la cápsula cristalina. El examen con depresión escleral y la biomicroscopía indirecta revelan la neovascularización, a veces aparece también rubeosis en iris. En la ecografía puede detectarse bandas de tejido engrosado desde la retina periférica al cuerpo ciliar y superficie posterior del iris, desprendimiento traccional de la retina anterior y del cuerpo ciliar (que se asocia con frecuencia a hipotonía). Como su tratamiento es desalentador, lo más importante es la prevención, sobre todo, en pacientes con factores de riesgo de padecerla como: jóvenes con DM tipo 1, isquemia retiniana severa, DR traccional y/o mixto, sobre todo si se les ha colocado cerclaje extraescleral y se ha realizado múltiples cirugías, RDP no tratada o que no responde a la PFC, RDP con proliferación posterior fibrovascular extensa, rubeosis iridis postoperatorias, hemovítreos recurrentes... En éstos hay que hacer PFC completas.



3 | Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. RD y EM

Si aun así evolucionan, y aparece la proliferación fibrovascular anterior hay que detectarla lo más precozmente posible, antes de que ocurra un desprendimiento traccional de retina y/o de cuerpo ciliar, lo que provocaría una intensa hipotonía complicando el pronóstico de estos pacientes de forma notable. Se debe hacer una CRV que incluya una disección cuidadosa de las proliferaciones fibrosas y del vítreo anterior y realizar una fotocoagulación anterior extensa. El taponamiento con aceite de silicona al final de la cirugía es obligado en estos casos.

4.9. RDP con Desprendimiento de Retina

A) DR traccional que amenace o afecte la mácula = CRV con o sin el empleo de TAIV para facilitar la visualización. El bevacizumab intravítreo prequirúrgico puede ser útil tanto para reducir el sangrado intraoperatorio^{149, 150, 151, 152} y el tiempo quirúrgico¹⁵³ como para reducir la incidencia de hemovítreo en el postoperatorio precoz.^{154, 155} Aquellos en los que sólo se usó esta medida (sin gas de larga duración) consiguieron mejores AV al mes de la cirugía que en los que se usó bevacizumab + gas.¹⁵⁶

Cuando se decida usar el bevacizumab previo a la CRV de estos pacientes hay que inyectarlo no antes de unos tres días previos a la cirugía dado que la contracción de la membrana fibrovascular puede hacer progresar el desprendimiento de retina traccional (DRT)^{157, 158, 159} aunque el tiempo exacto aún no se ha determinado.¹⁶⁰ También se ha descrito la contracción del tejido fibrovascular en cámara anterior y como consecuencia de ello un cierre angular completo que puede requerir procedimientos ciclodestructivos o bien colocación de válvulas de drenaje.¹⁶¹

Otra complicación que se ha asociado al uso del bevacizumab preoperatorio es el aumento del índice de sangrados subretinianos.¹⁶²

Es posible utilizar la vitrectomía transconjuntival sin sutura (23-25G) consiguiéndose acortar el tiempo quirúrgico sin aumentar el índice de complicaciones cuando se compara con la cirugía convencional.^{163, 164}

B) DR regmatógeno/mixto: CRV < 48 hr + gas de larga duración o aceite de silicona. El perfluorocarbono líquido puede ser útil durante la delaminación en este tipo de pacientes.¹⁶⁵ Algunos autores sugieren, que incluso pacientes tan complejos como estos pueden abordarse con CRV de pequeña incisión.¹⁶⁶ El DR combinado (traccional-regmatógeno) en RDP puede ocurrir durante el estadio activo de la proliferación fibrovascular o en fases tardías de predominio fibrótico. Aunque con las técnicas quirúrgicas actuales suele conseguirse la reaplicación de la retina en un porcentaje alto de casos, la funcionalidad no suele ser buena. El factor que más predice la AV final es la AV preoperatoria.¹⁶⁷

4.10. RDP con Rubeosis

Con transparencia de medios:

- Si no ha sido tratado nunca, hay que realizar una PFC lo más rápida y completa posible (Nivel de evidencia 1).
- Si se constata una rubeosis reciente en un paciente ya panfotocoagulado, hay que realizar una PFC más extensa y confluyente. Si esto no fuera suficiente para controlar el cuadro puede ser útil la crioterapia periférica y el lá-



ser de diodo transescleral para tratar de forma correcta la retina periférica. Existen indicios de que los antiVEGF pueden ser beneficiosos como tratamiento coadyuvante a la PFC,¹⁶⁸ sin embargo, los estudios que lo apoyan se han realizado con un número muy reducido de pacientes^{169, 170, 171, 172} (1,7,8,9 pacientes respectivamente). La regresión casi inmediata de la rubeosis con los antiVEGF proporciona un periodo ventana mayor para que la PFC haga su efecto y regresen los neovasos.¹⁷³ Cuando los neovasos regresan en los primeros 3 meses de la PFC, el resultado visual tiende a ser excelente. El efecto del antiangiogénico puede ser transitorio y requerir dosis adicionales.¹⁷⁴

- Si se sospecha que es una rubeosis regresiva solo requiere vigilancia. Se ha observado la regresión de la rubeosis en el ojo contralateral tras una inyección intravítrea de bevacizumab.¹⁷⁵

Con opacidad de medios:

- En caso de una rubeosis asociada a una catarata que impide la fotocoagulación se debe intervenir ésta lo antes posible e iniciar la PFC en el postoperatorio inmediato. Se ha publicado el uso de ranibizumab en pacientes con catarata densa y RDP con rubeosis, mediante 3 dosis con intervalo mensual, la primera 1 semana antes de la cirugía de catarata, consiguiendo además la regresión total de la neovascularización iridiada y control de la RDP.¹⁷⁶ (Grado de recomendación C).
- Si existe hemorragia vítrea que impida la PFC hay que resolverla quirúrgicamente con urgencia ampliando la

PFC hasta extrema periferia, pudiendo ser necesaria la crioterapia o el láser de diodo transescleral. También puede usarse antiVEGF antes de la cirugía siempre que se considere que no se va a agravar un DR traccional o provocar un cierre angular agudo.^{177, 178} El uso de antiVEGF en ojos panfotocoagulados antes de la vitrectomía reduce el tiempo quirúrgico, las hemorragias en cavidad vítrea postoperatorias y mejora la agudeza visual final (Nivel de evidencia 1). Los antiVEGF en ojos panfotocoagulados previos a la cirugía disminuyen el número y severidad de sangrado intraoperatorio y facilita las técnicas de disección disminuyendo los agujeros retinianos intraoperatorios (Nivel de evidencia 2).

En caso de plantearse el uso de antiVEGF es importante explorar adecuadamente el ángulo iridocorneal para descartar la presencia de neovasos angulares, lo cual aumenta el riesgo de glaucoma agudo por cierre angular tras la inyección de antiVEGF.¹⁷⁹ Si aun así se decide usarlo hay que vigilar de cerca para actuar en caso necesario.

4.11. Glaucoma Neovascular (GN)

El GN es un tipo de glaucoma secundario resultante de la obstrucción de la red trabecular por elementos fibrovasculares y/o sinequias asociadas.

Suele cursar con dolor ocular intenso, disminución severa de la agudeza visual, presiones intraoculares muy altas, hiperemia conjuntival, edema corneal, tyndall, hifema, rubeosis de iris, corectopia, ectropión uveal y goniosinequias importantes.



3 | Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. RD y EM

La producción de factores vasoproliferativos desde la retina isquémica, difunden hasta la cámara anterior y producen allí neovascularización del iris (NVI) y neovascularización del ángulo (NVA). Los pacientes con NVI y NVA pueden tener PIO normal en las primeras etapas. Si no se trata, el tejido fibrovascular cruza el ángulo y la PIO se vuelve marcadamente elevada, aunque el ángulo puede estar todavía gonioscópicamente abierto. Finalmente, en ausencia de tratamiento definitivo, estas membranas fibrovasculares se contraen produciendo un cierre angular por sinequias y ectropion uveal.

La prevención del GNV es siempre preferible al tratamiento de la enfermedad establecida. Los pacientes diabéticos con alto riesgo de desarrollo de GNV, deben ser examinados cuidadosamente, antes de la dilatación pupilar, para descartar la existencia de NVI y/o NVA, aunque la PIO sea normal.

Si existe un retraso en el diagnóstico o un manejo inadecuado, puede llevar a la pérdida completa de visión o incluso la pérdida del globo ocular. El diagnóstico precoz de la enfermedad, seguida de un tratamiento inmediato y agresivo, es imprescindible. Este tratamiento debe tener un doble enfoque, por un lado hay que tratar la PIO elevada y con la misma urgencia, tratar la causa subyacente de la enfermedad, que es la isquemia retiniana.

Hay muy pocas recomendaciones basadas en la evidencia para el manejo del glaucoma neovascular:

Grado de Recomendación A

- Para el diagnóstico:
En todos los enfermos con riesgo: hacer examen ocular completo que

incluya exploración sin midriasis del borde pupilar con gran aumento y gonioscopia.

- Para el tratamiento:
 - a) Eliminar el estímulo isquémico de la enfermedad de base con PFC completa.
 - b) Tratamiento médico de la PIO elevada y la inflamación.

Grado de Recomendación B

- Si la PIO no se controla con tratamiento médico es necesaria la cirugía del glaucoma.
- Las opciones quirúrgicas son: trabeculectomía con antimetabolitos, implante valvular y ciclofotocoagulación con láser de diodo, aunque no se conoce cuál es la técnica ideal.

El tratamiento del GN tiene tres frentes terapéuticos:^{180, 181, 182}

1- Tratamiento Médico:

- *Hipotensores oculares tópicos*: beta-bloqueantes, alfa-adrenérgicos, inhibidores de la anhidrasa carbónica. La pilocarpina está contraindicada y los análogos de las prostaglandinas son discutibles (está bloqueado el acceso a la vía uveoescleral por el tejido fibrovascular en el ángulo y, por otro lado, pueden aumentar la inflamación).
- *Hipotensores oculares sistémicos*: diuréticos osmóticos e inhibidores de la anhidrasa carbónica intravenosa y oral.
- Controlar el componente inflamatorio, que siempre está presente y es



muy intenso, con midriáticos (Atropina o Ciclopléjico) y corticoides tópicos (Dexametasona o metilprednisolona/ 3 horas). El efecto de esta medida, no sólo controla la inflamación, sino que disminuye el dolor y la PIO. Si es preciso, corticoides subconjuntivales o subtenonianos.

2-Tratamiento Anti-vasoproliferativo:

- Panretinofotocoagulación:* sigue siendo el "gold-standar" en el tratamiento del GNV (Grado de recomendación A) y hay que realizarla siempre, independientemente de que se tomen o no otras medidas terapéuticas. La PFC se hará con carácter urgente y siempre completa hasta extrema periferia: con 1.200-1.600 impactos se produce la regresión de la rubeosis en el 70.4% de los casos. La PFC destruye la retina isquémica responsable de la síntesis de factores vasoproliferativos, y además aumenta la disponibilidad de oxígeno en la retina no tratada. Sin embargo, la regresión de los neovasos después de la PFC es lenta (4-6 semanas), por lo que de forma complementaria, podría plantearse el uso de antiVEGF¹⁸³ que provoca una regresión de la rubeosis casi inmediata, en 24-48 horas. Estos ojos deben ser controlados de forma cercana y en cualquier caso se debe exigir al paciente un control estricto de las glucemias. Esto es así dado que la cifra de HbA1c es el factor más importante en la recurrencia de una RDP una vez realizada la PFC. Si es necesario se hará retratamiento.
- Fármacos antiangiogénicos:* provocan una regresión de la rubeosis casi inmediata, en 24-48 horas, y en algu-

nos casos (dependiendo de la existencia de sinequias angulares) una reducción de la PIO; este efecto es transitorio, generalmente dura de 4 a 6 semanas, por lo que los antiVEGF solos parecen no ser suficientes para el tratamiento del GNV secundario a una enfermedad progresiva como es la RDP.^{87, 184, 185} Sí se ha demostrado que la combinación de los fármacos antiVEGF con los tratamientos convencionales, resulta más efectivo que los tratamientos convencionales solos.^{87,177,186} Actualmente no existe ningún antiVEGF que tenga aprobada su indicación para el GNV, pero la experiencia clínica y las múltiples publicaciones parecen apoyar su uso.^{187, 188, 189, 190, 191} De los tres anti-VEGF que actualmente disponemos, el bevacizumab es el que tiene su uso más extendido en el GNV; se ha inyectado en cámara anterior y más frecuentemente por vía intravítrea, y siempre como apoyo de otras medidas terapéuticas.^{191, 192, 193}

Si Bevacizumab se administra cuando el ángulo de la cámara anterior aún está abierto en el momento del diagnóstico de GNV y antes de la formación de sinequias anteriores periféricas, es posible que la PIO pueda ser controlada sin la necesidad de procedimientos quirúrgicos adicionales.

3-Tratamiento quirúrgico

Siempre que sea posible se debe intentar posponer la cirugía hasta que la rubeosis haya desaparecido y la PFC se haya completado.

- Implante valvular.¹⁹⁵
- Trabeculectomía con antimetabolitos.
- Ciclofotocoagulación con láser de diodo.¹⁹⁶



3 | Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. RD y EM

La variedad de situaciones clínicas posibles, y la ausencia de consenso de cuál de estas técnicas es la más indicada, hará que sea el juicio clínico del médico, después de informar al paciente, el que decida cuál será la mejor opción para cada caso concreto.

La cirugía filtrante, con o sin válvula de drenaje, parece ser la mejor opción si la retina está panfotocoagulada, la rubeosis ha regresado y existe un bloqueo angular por las sinequias periféricas. El uso de antiVEGF combinado con la cirugía filtrante, puede ayudar a disminuir los sangrados en vítreo y la cicatrización de la ampolla de filtración, sobre todo en los casos de rubeosis aún activa. Se ha usado el bevacizumab como tratamiento coadyuvante a la cirugía filtrante con buenos resultados,^{197, 198, 199} siendo la dosis más utilizada la de 1.25 mg, ya que con dosis mayores no se consigue mayor efectividad.²⁰⁰ Si en el momento de la cirugía, han pasado más de cuatro semanas desde que se inyectó el antiVEGF, se debe considerar reinyectar una nueva dosis antes de la misma. La cirugía filtrante con implante valvular se está decantando como la mejor opción para muchos autores, ya que parece tener una mayor tasa de éxito que la trabeculectomía con o sin antimetabolitos. El tubo de drenaje, se puede colocar en la cámara anterior, cámara posterior o en cavidad vítrea. Esta última opción, está siendo muy aceptada sobre todo, en situaciones en que también existe la indicación de cirugía vítrea, y en algunos casos en que se desaconseja su implantación en cámara anterior (cierres angular severo, rubeosis activa, enfer-

medades de la córnea, y otras anomalías de la cámara anterior).^{201, 202, 203} Estas situaciones se dan con frecuencia en el GNV secundario a la RDP.

La colocación del tubo del dispositivo de drenaje para glaucoma (DDG) a través de pars plana en cámara vítrea evita las complicaciones de colocarlo en cámara anterior, fundamentalmente el roce con el endotelio corneal o el hifema, pero para ello es necesaria una vitrectomía posterior amplia y afeitado de la base del vítreo con indentación. Las posibles complicaciones asociadas a este enfoque combinado incluyen el desprendimiento de retina, la obstrucción del tubo por vítreo y la colocación del tubo en el espacio supracoroideo o subretiniano, además, es más difícil diagnosticar la obstrucción del tubo ya que no se puede visualizar directamente. Por lo tanto, la decisión en cuanto a qué localización es mejor cuando se combina con la vitrectomía debe de nuevo basarse en la situación clínica individual de cada paciente.^{193, 195}

En cuanto a los procesos ciclodestructivos, el de elección es el realizado con láser de diodo. El efecto es, a veces, transitorio pero suele ser suficiente para completar la PFC.

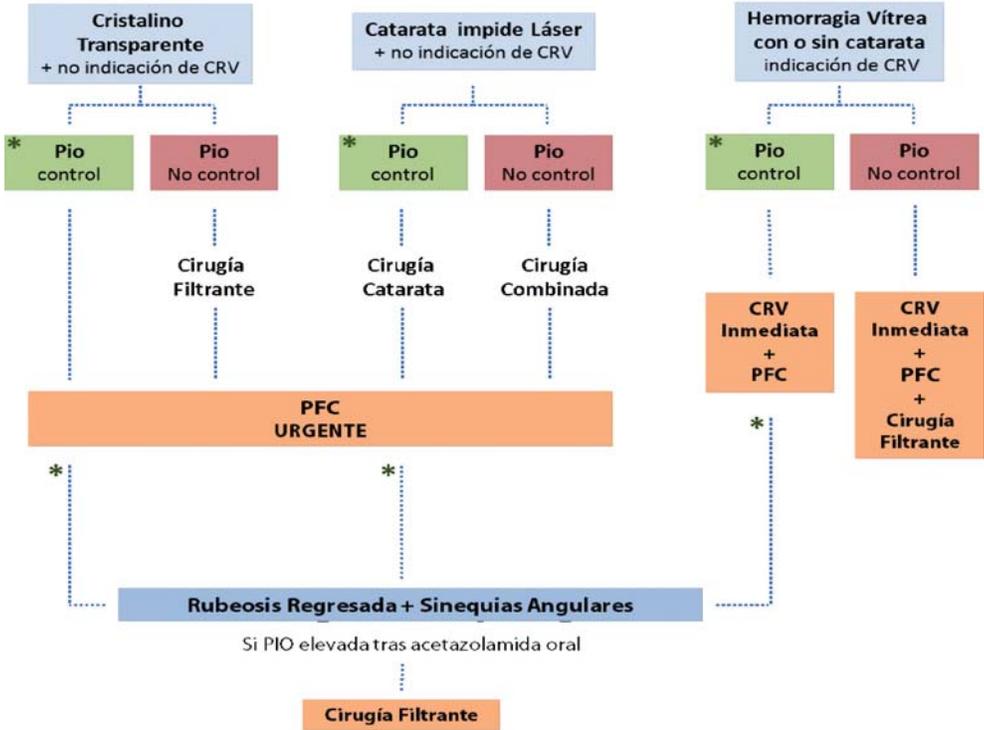
El procedimiento es bastante seguro en casos de glaucomas refractarios, pero es en el glaucoma neovascular donde parece tener una mayor incidencia de hipotonías postratamiento (15%). Actualmente sigue siendo una opción terapéutica válida en el manejo del GNV aunque se suele reservar para aquellos ojos con poca o nula capacidad visual.^{204, 205}



GLAUCOMA NEOVALCULAR

Tratamiento / Supuestos Clínicos

Tratamiento Médico / Antiangiogénicos



4.12. Catarata

Las cataratas son más frecuentes y aparecen más precozmente en pacientes diabéticos y, de hecho, están consideradas como la principal causa de pérdida de visión entre los diabéticos adultos.^{206, 207}

Así, los diabéticos de menos de 65 años tienen entre 3 y 4 veces mayor riesgo de desarrollar catarata que la población no diabética (en los grupos más jóvenes el riesgo aumenta hasta 25 veces). A partir de los 65 años el riesgo se iguala.²⁰⁸

Siempre que la catarata permita visualizar el fondo de ojo y tratar con láser una

retinopatía que así lo requiera, la postura será expectante. Cuando se superen estos límites, la facoemulsificación está indicada.

Una revisión de la literatura muestra trabajos que determinan que la cirugía de catarata en pacientes diabéticos empeora el EM y acelera la progresión de la RD,^{209, 210, 211, 212, 213} mientras que otros concluyen que la cirugía de catarata no complicada, en pacientes diabéticos no acelera la progresión de la RD o el EM.^{214 215}

La progresión de la RD o del EM tras la cirugía de la catarata está asociada con el grado de severidad de la RD, niveles



3 | Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. RD y EM

de HbA1c, duración de la diabetes, tratamiento con insulina, HTA y enfermedad renal antes o en el momento de la cirugía de la catarata.^{216, 217} Así mismo, se ha relacionado los niveles séricos bajos de enzimas antioxidantes (catalasa, superóxido dismutasa) y un aumento de especies reactivas de oxígeno con la aparición de EM tras la cirugía de la catarata en pacientes diabéticos. Por ello, la determinación de la actividad oxidativa y la evaluación del estado de enzimas antioxidantes en estos pacientes podrían servir como un buen marcador de desarrollo de EM postquirúrgico y su evolución a largo plazo.²¹⁸

La agresión quirúrgica va a provocar la liberación de mediadores inflamatorios (ej. Prostaglandinas)^{219, 220} y potentes factores que favorecen la permeabilidad vascular (ej. VEGF)²²³ que hacen que las barreras hematorretinianas se vean aún más afectadas, favoreciendo así la aparición del EM o su empeoramiento.

La estimación de la tasa de desarrollo de EM en la población diabética (con o sin RD) varía entre el 31% y 81% según se modifiquen los tiempos tras la extracción de la catarata.^{222, 223, 224} En cualquier caso, el EM es la causa más frecuente de pérdida de visión tras cirugía de catarata en pacientes diabéticos,^{225, 226} por lo que, tras la cirugía, el paciente debe ser vigilado (6 meses) por si el trauma quirúrgico indujera la aparición de un EM o la progresión de su RD.

Hay que tener en cuenta que en los diabéticos sin EM que se sometan a una cirugía de catarata, puede aparecer un aumento del grosor macular central en los primeros 3 meses tras la cirugía, aunque posteriormente algunos se resolverán de forma espontánea.²²⁷

La OCT se muestra como una prueba muy sensible para el seguimiento postoperatorio en estos casos.²²⁸

Pero además de la aparición o el empeoramiento de un EM diabético preexistente (EMD), en un paciente diabético sometido a una cirugía de catarata puede aparecer el EM pseudofáquico (EMP). Éste es más frecuente en la población diabética y se presenta entre un 4,5%-11% tras la cirugía (frente a un 1% de los no diabéticos).²²⁹

Para diferenciar entre un EMD y un EMP es preciso basarse en los hallazgos que pueden aportar la AFG y la OCT. El EMP suele presentarse entre 4-6 semanas tras la cirugía (el EMD, en pocos días); la AFG muestra, habitualmente, una hiperfluorescencia peripapilar (el EMD no); y el OCT suele presentar un patrón quístico (el EMD puede ser esponjiforme, difuso con microquistes y/o con desprendimiento del neuroepitelio).

El manejo del paciente diabético en la cirugía de la catarata implica, antes que nada, colocarlo en una situación metabólica óptima previa a la misma. El grado de control metabólico peroperatorio tiene un papel muy importante en el desarrollo de las complicaciones postquirúrgicas, fundamentalmente en la progresión de la RD y del EMD. Sin embargo, es preciso tener en cuenta que en pacientes con RD se debe intentar regularizar los niveles de glucemia de forma progresiva. Una normalización rápida de la glucemia en el preoperatorio conlleva un mayor riesgo de progresión de la RD y del EMD tras la cirugía. Por ello la cirugía de la catarata en los diabéticos debe realizarse siempre que sea posible cuando los niveles de glucemia estén controlados.²³⁰



Con respecto al planteamiento de la cirugía existen distintos supuestos clínicos:

1.- Paciente con RDNP y sin EM previo a la cirugía.

Muchos investigadores han tratado de combinar la facoemulsificación con distintos fármacos que inhiben la cascada inflamatoria o bloquean sus mediadores para evitar la aparición del EM.

- Antinflamatorios no esteroideos (AINE)

Los AINE se han usado a menudo en combinación con corticosteroides tópicos, que inhiben la liberación de las prostaglandinas por un mecanismo diferente a los AINE, en el manejo de la inflamación post cirugía de cataratas. Tanto el nepafenaco como el bromfenaco, diclofenaco y ketorolaco están aprobados por la FDA (Food and Drugs Administration) con ese propósito. Sin embargo, solo el nepafenaco²³¹ y el bromfenaco²³² han demostrado su utilidad en disminuir el engrosamiento macular tras la cirugía de cataratas en pacientes con RDNP. Actualmente el Nepafenaco es el único aprobado por la EMA (European Medicines Agency) para la prevención del EM en pacientes diabéticos.²³³

- Fármacos antiangiogénicos:

Los niveles de VEGF alcanzan un pico un día después de la cirugía de cataratas en pacientes diabéticos y se normalizan 1 mes después de la misma. Estos hallazgos sugieren que los fármacos antiVEGF pueden prevenir el EM en pacientes con RD que se someten a cirugía de catarata.²³⁴

El Ranibizumab ha probado su eficacia previniendo la aparición del EM tras la cirugía de catarata en pacientes con RDNP sin EM mejorando los resultados visuales finales.^{235, 236}

Por su lado, el bevacizumab se ha mostrado eficaz a corto plazo con diferencias significativas al mes de la cirugía en el espesor macular por OCT pero a los 6 meses esta diferencia desaparece tanto en el espesor como en la AV final.²³⁷

- Antinflamatorios esteroideos:

La Dexametasona intravítrea al final de una cirugía no complicada de catarata en pacientes con RD y sin EMD, es objeto de un estudio piloto que intenta demostrar su eficacia en la prevención de la aparición de EM postquirúrgico en pacientes con RDNP y aunque los datos preliminares apuntan en este sentido están aún en fase de reclutamiento.²³⁸

2.- Paciente con RDNP y con EM previo a la cirugía.

En pacientes diabéticos con RD y EM siempre que sea posible se tratará tanto la RD (si así lo precisara) como el EMD previo a la cirugía de catarata. Si ésta fuera tan densa que no permite el tratamiento del EMD y/o de la RD habría que valorar la existencia de tracción en la OCT en cuyo caso se consideraría la cirugía combinada (facoemulsificación de catarata con implante de lente intraocular seguida de CRV) a la que podría asociarse el uso perquirúrgico de fármacos antiVEGF o corticoides.

Si no se objetivara la existencia de tracción vitreomacular la cirugía de catarata



3 | Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. RD y EM

se combinará con fármacos antiVEGF o corticoides.²²⁸ Los únicos antiangiogénicos que tienen actualmente la indicación para el tratamiento del EMD son el ranibizumab y el aflibercept. Los corticoides que tienen ahora la indicación para el tratamiento del EMD son el implante de dexametasona intravítreo y el de fluocinolona (este último sólo en EMD recalcitrantes).

- Fármacos antiangiogénicos:

El ranibizumab ha demostrado ser útil evitando el empeoramiento del EM tras la cirugía de catarata en pacientes con RDNP y EM, mejorando los resultados visuales finales.²³⁹

El ranibizumab ha mostrado su eficacia, además, como complemento quirúrgico durante la cirugía de cataratas en pacientes con RDP con rubeosis (tres dosis: una previa a la cirugía, otra al mes y a los dos meses de la primera).²⁴⁰

Varios estudios valoran el uso de bevacizumab al final de la cirugía de cataratas, son series pequeñas (68, 42, 31 y 26 pacientes respectivamente) y encuentran que el bevacizumab tiene efectos beneficiosos a corto plazo en la AV y en el grosor macular central en los pacientes con EM previo a la cirugía.^{241, 242, 243, 244}

Que tengamos constancia, no existen aún trabajos que enjuicien el papel del aflibercept como tratamiento asociado a la cirugía de cataratas en este tipo de pacientes.

- Antinflamatorios esteroideos:

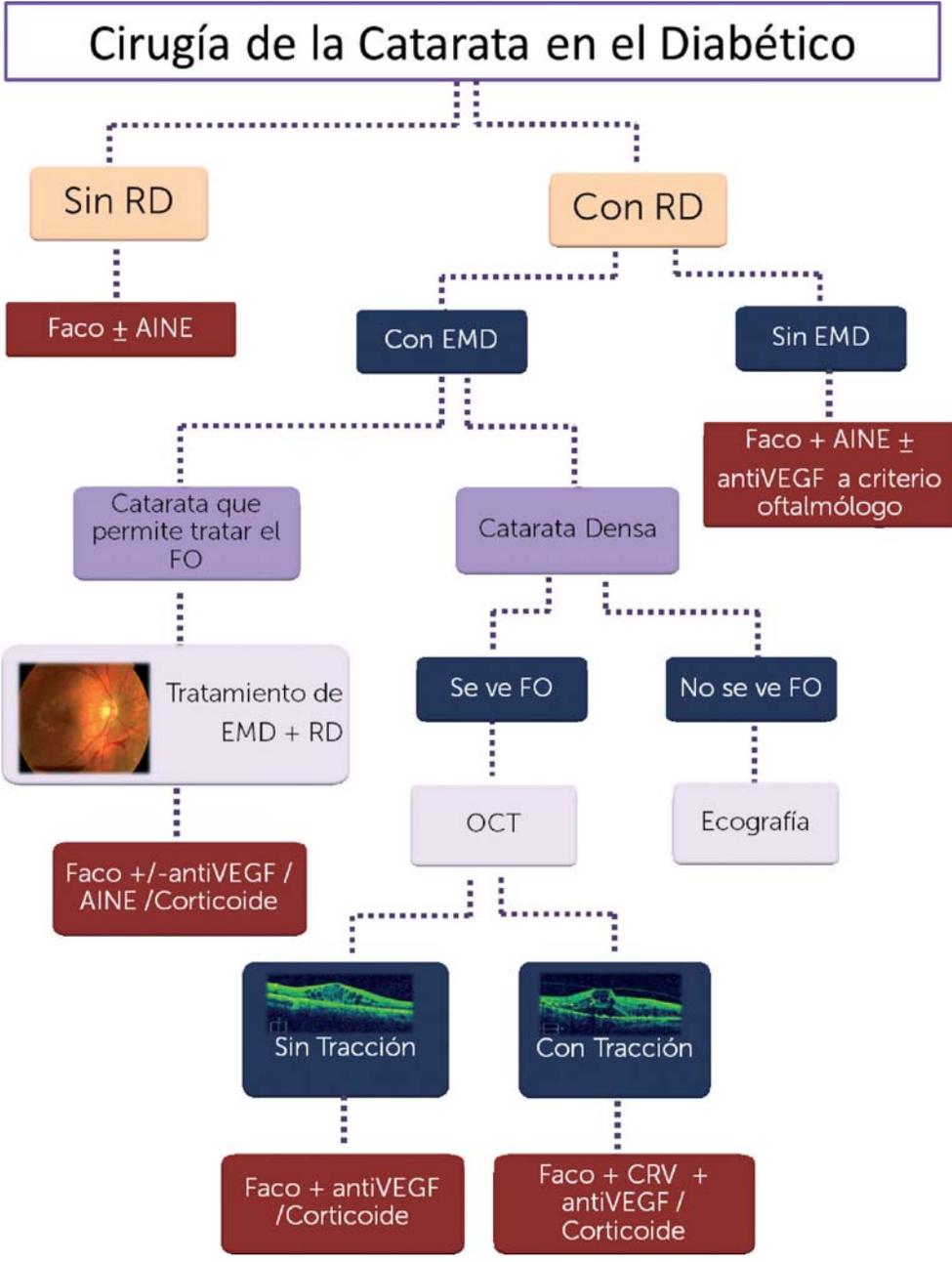
La triamcinolona intravítrea (TAIV), por su parte, parece que aporta beneficios, aunque a corto plazo, según distintas series publicadas.^{245, 246, 247}

La combinación de bevacizumab y TAIV tras facoemulsificación parece que proporciona un beneficio en cuanto a disminución de espesor macular central, asociado a una ganancia en AV en pacientes diabéticos con EMCS y catarata.²⁴⁸

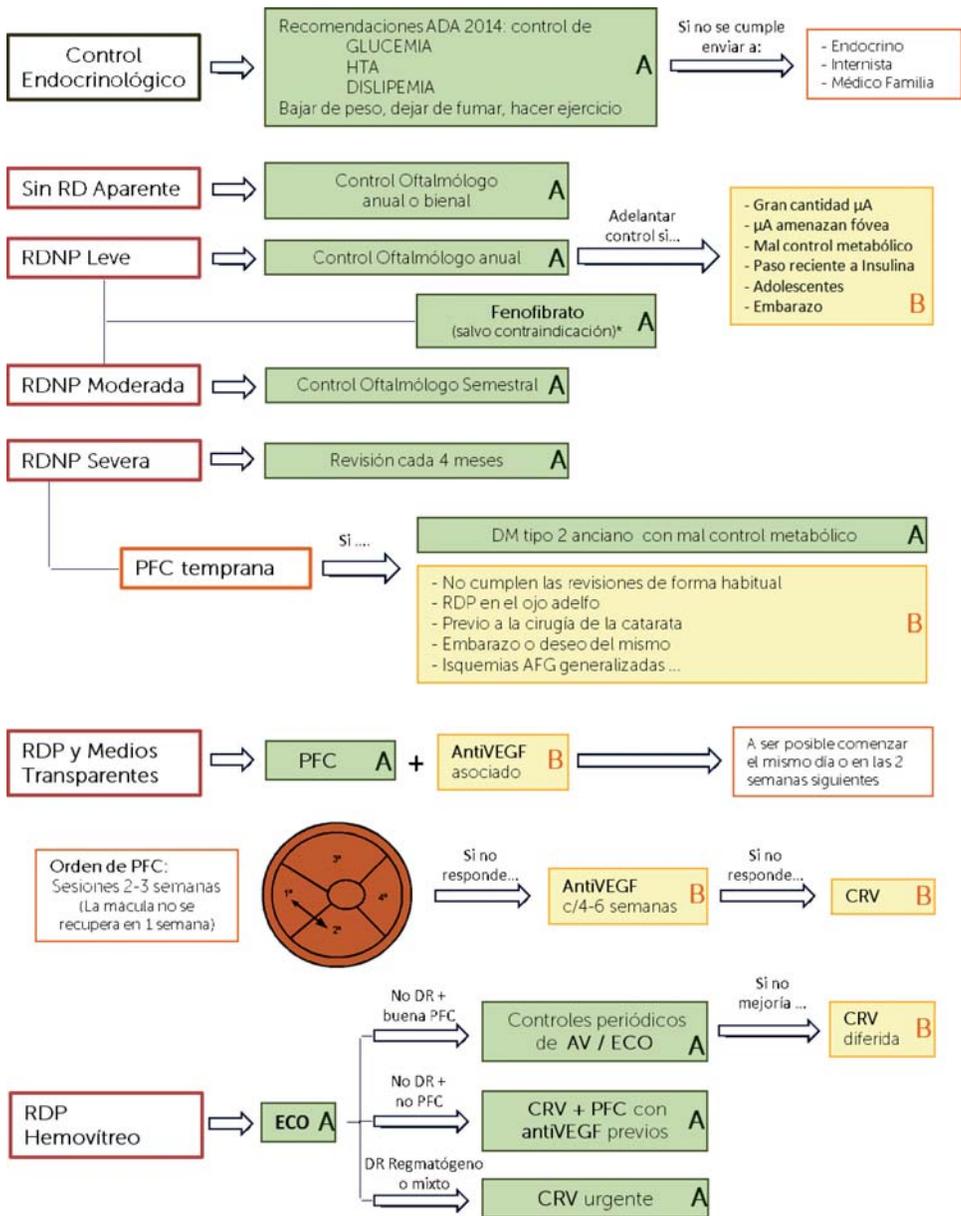
En pacientes diabéticos con cataratas que van a ser sometidos a CRV, se ha podido comprobar que la tasa de opacidad capsular posterior es más baja en los que se hace el procedimiento combinado (CRV+FEC+LIO) que en aquellos en los que se hace de forma secuencial (primero la CRV y después la FEC).²⁴⁹

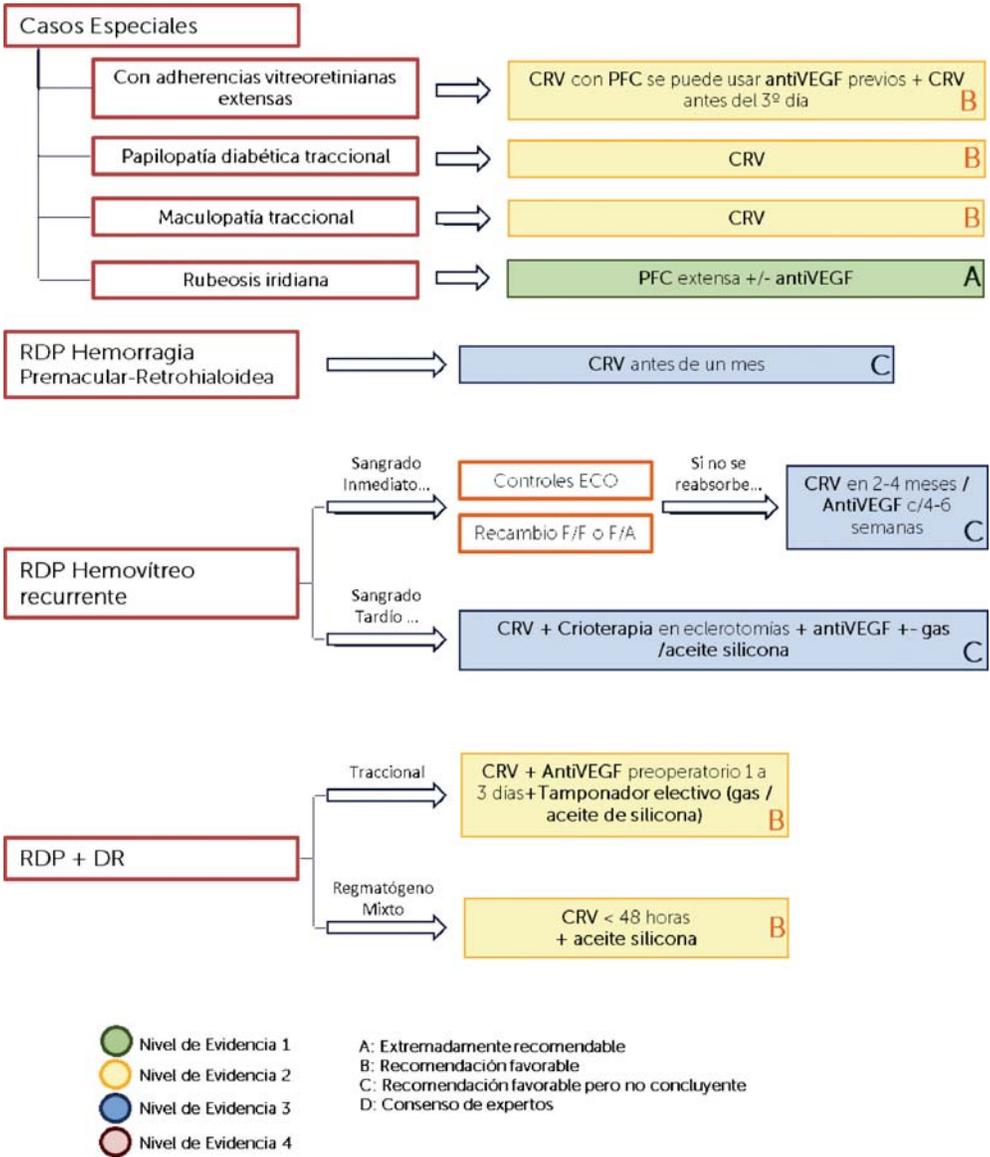
Dado el riesgo de progresión de la RD, se desaconseja la cirugía de catarata de ambos ojos de forma simultánea o diferida con poco tiempo de intervalo entre ellas.

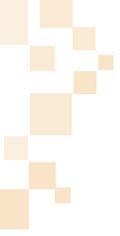
Es importante señalar que, como en todo paciente con patología macular, en el EMD no es aconsejable la implantación de lentes intraoculares multifocales o difractivas.



3 | Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. RD y EM







5. Manejo del Edema Macular Diabético

El edema macular diabético (EMD), representa en la actualidad la causa más frecuente de pérdida de visión en los pacientes diabéticos y por tanto una de las complicaciones oculares más temidas. Afecta tanto a diabéticos tipo 1 (DM 1) como tipo 2 (DM 2) y tiene una prevalencia elevada y creciente que de acuerdo con la Federación Internacional de la Diabetes se sitúa en torno al 11% de la población diabética pero que a los 20 años de evolución de la enfermedad puede llegar al 29%.¹

Tradicionalmente se ha definido como un cuadro clínico caracterizado por la existencia de un engrosamiento de la retina en el área macular (en un área de 2 diámetros papilares del centro de la mácula) que se produce como consecuencia de la aparición de los cambios microvasculares que comprometen a la barrera hematorretiniana.

Es un cuadro de etiopatogenia multifactorial y compleja en cuyo desarrollo participan algunos factores de crecimiento, fundamentalmente el VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial) y determinadas citocinas inflamatorias (IL-6, IL-8, MP-1, etc.) y cuya evolución se ve modificada por la existencia de una serie de factores de riesgo, como son, el grado de control metabólico, la HTA o las dislipemias.

El diagnóstico del EMD es clínico pero para poder tipificarlo correctamente e instaurar el tratamiento adecuado es necesario recurrir a la realización de exploraciones complementarias. La valoración del edema debe de llevarse a cabo por un oftalmólogo experto y el seguimiento debe tener en cuenta siempre: mejor agudeza visual corregida (MAVC), el examen biomicroscópico y la OCT (Nivel de evidencia 1, Grado de recomendación A).

El láser que tradicionalmente ha sido considerado como el tratamiento de elección en estos pacientes, ha sido reemplazado, en muchos casos, por la farmacoterapia hasta el punto de que se dispone hoy en día de distintas opciones de tratamiento, todas con un nivel de evidencia 1 y la clave del éxito está en saber elegir la más adecuada para cada caso concreto.

5.1 Valoración previa a la actuación terapéutica

Factores de riesgo asociados

Si en la retinopatía diabética (RD), el control sistémico es indiscutible, en el EMD esto resulta aún más evidente. El abordaje de esta complicación debe ser multidisciplinar. Es preciso insistir en el control de la glucemia (HbA1c), presión

arterial, sobrepeso y lípidos enviando al paciente al endocrino / internista / nefrólogo siempre que sea necesario dada la gran influencia de estos factores de riesgo. Son numerosos los trabajos que señalan al mal control metabólico como un factor de riesgo de progresión del EMD. De acuerdo con los resultados del *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT) ^{24,25} la instauración de un control intensivo de la glucemia durante los 5 primeros años del diagnóstico reduce la aparición del edema en un 23% con respecto al tratamiento convencional y este efecto se mantiene a lo largo del tiempo (Nivel de evidencia 1, Grado recomendación A). Algo semejante ocurre en la diabetes tipo 2 (UKPDS) ^{27,28} de ahí que durante los primeros años se aconseje mantener los niveles de HbA1c por debajo del 7%. Sin embargo, en pacientes con DM 2 de larga evolución y con comorbilidades, mantener la HbA1c en esos niveles no resulta favorable por el riesgo de hipoglucemias y de aumento de la morbimortalidad tal y como han demostrado los estudios ACCORD y ADVANCE y las nuevas recomendaciones de la ADA (Asociación Americana de Diabetes) sitúan los niveles aconsejables de HbA1c en torno al 7-8.5%) (Nivel de evidencia 1, Grado recomendación A).

La HTA es también un factor de riesgo y progresión del EMD y los valores aconsejados se sitúan en la actualidad en torno a 140/80 salvo en enfermos de larga evolución con muchas complicaciones macro o microvasculares donde se es más tolerante (ADA 2014).

Valoración del edema

En la evaluación del EMD se debe incluir siempre: MAVC, a ser posible con optotipos ETDRS, examen biomicroscópico,

retinografía y tomografía de coherencia óptica (OCT). La AFG puede considerarse discutible en algunos casos claros de circinadas donde se ve el origen de la exudación. Sin embargo, es una prueba muy útil para estudiar el estado de la red vascular perifoveal y es la única prueba que, hoy por hoy, permite detectar las áreas de isquemia periféricas que se han relacionado con EMD recalcitrantes.²⁵⁰

Si hay una prueba de interés indiscutible en el diagnóstico y seguimiento del EMD es la OCT, fundamentalmente la de dominio espectral ya que permite detectar de una forma cómoda, rápida y no invasiva la existencia de un engrosamiento en el área macular (resulta más sensible que la biomicroscopía) y descartar la existencia de un claro componente traccional.²⁵¹

La biomicroscopía, a diferencia de la OCT, es insuficientemente precisa para determinar el estado de la hialoides posterior cuando ésta está solo ligeramente desprendida de la superficie macular. La OCT es por ello más sensible que la biomicroscopía para identificar la adhesión vitreomacular y permite un diagnóstico más precoz de un desprendimiento parcial de vítreo posterior. Además permite valorar de forma precisa el engrosamiento macular teniendo una gran reproducibilidad.

El EMD traccional (EMD-T) se caracteriza en la OCT por engrosamiento macular con pérdida de la depresión foveal y edema de las capas retinianas externas. La hialoides posterior en la OCT es gruesa e hiperreflectiva, está tensa y parcialmente desprendida del polo posterior, pero permanece aplicada a la papila y a la cima de la superficie macular elevada.

3 | Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. RD y EM

La hialoides posterior engrosada y tensa ejerce una tracción tangencial vitreomacular que induce o exacerba el EMD.

Además, los nuevos modelos de alta resolución de OCT permiten definir, en función de las características del edema, el pronóstico funcional y realizar la mejor orientación terapéutica.²⁵²

La OCT y la AFG son exploraciones complementarias y así como la OCT es esencial para la terapia antiangiogénica, la AFG lo es para la planificación del tratamiento láser de acuerdo con las pautas marcadas por el ETDRS. Existe una tendencia a usar más impactos de láser cuando se usa el OCT que cuando se usa la AFG para planificar la laserterapia.²⁵³ El espesor macular central en la OCT no es sinónimo de EMCS ni de como planificar el tratamiento láser. De hecho, existe una discrepancia entre el OCT y la identificación del EMCS por biomicroscopía.²⁵⁴

5.2 Opciones terapéuticas

Antes de entrar en el abordaje terapéutico del EMD es importante señalar que, con la llegada de las nuevas terapias farmacológicas, la red norteamericana de investigación en retinopatía diabética (DRCR.net) ha sugerido que se reconsideren los términos de EM focal y difuso. Proponen el uso de un vocabulario que describa al EMD con conceptos tales como la extensión y localización de engrosamiento macular, la afectación o no del centro de la mácula, el estado de la interface vítreo-macular (todos ellos proporcionados por la OCT), la cantidad y patrón de exudados de lípidos (biomicroscopía) así como la fuente de pérdida de fluoresceína (AFG).²⁵⁵

Desde un punto de vista práctico, en estos momentos se hace preciso clasificar al EMD según exista o no un componente traccional y el grado de afectación central aunque posteriormente dentro de los edemas maculares no tracciones con afectación central se continúe hablando de EMD focales y difusos.

Cuando existe un EMD con pérdida de la MAVC moderada o severa y un claro componente traccional en su origen, la indicación terapéutica más extendida es la CRV y se discute, de forma específica, en otro apartado de esta guía.

5.2.1 Abordaje del EMD no traccional sin afectación central

El estudio para el tratamiento precoz de la RD (ETDRS) estableció, en 1991, las directrices del tratamiento láser para los pacientes con EMCS,⁵ entendiéndose como tal:

1. Engrosamiento retiniano en las 500µm centrales.
2. Exudados duros en las 500µm centrales con engrosamiento adyacente
3. Áreas de engrosamiento retiniano en una extensión de un área de disco, que al menos en parte esté englobada en un área a un diámetro de la fóvea.

La técnica a utilizar dependía básicamente del aspecto angiográfico con la aplicación de láser focal directo sobre los microaneurismas y las áreas de rezu-me en los edemas bien definidos en la AFG o con la aplicación de laser en rejilla cuando éstas no podían ser identificadas.



De esta manera se evitaba la pérdida moderada de visión en el 50% de los pacientes aunque solo un 3% conseguía mejorar la AV. Si bien es cierto que estos resultados cambian cuando se analizan por separado los EMD focales o multifocales, bien definidos y los difusos.⁵

En los EMD focales, cuando no hay afectación central y no hay apenas afectación de la AV, el láser ofrece buenos resultados a largo plazo tal y como han ratificado los resultados del DRCR net en el que se demostró que el tratamiento con láser focal no solo era seguro sino también más efectivo que la TAIV a los dos años. Los propios datos del ETDRS lo avalan mostrando que, mientras solo el 10% de los sujetos mejoraba con láser focal, el 40% de ellos, los que tenían una AV menor de 20/40, había ganado 6 o más letras en 3 años.

De hecho, existe una evidencia de nivel 1 que apoya el empleo del láser frente al no tratamiento en el EMD¹⁹ aunque en la actualidad se han cambiado los criterios, limitándolo a los EMD focales bien definidos y aumentando el área de distancia de la fovea a más de las 500 μm .

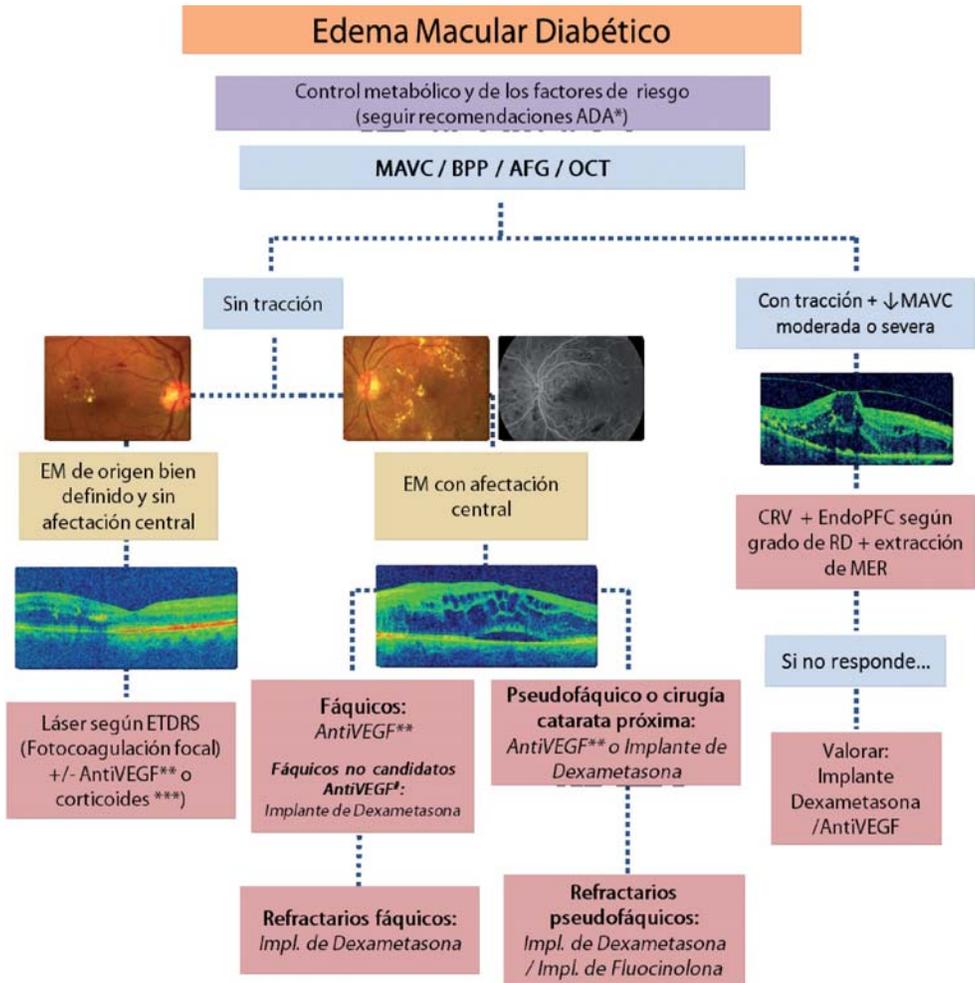
El láser, se aplica directamente sobre los microaneurismas que fugan y se encuentran situados en el centro de las coronas circinadas, entre 500 y 3.000 micras del centro de la zona avascular de la fovea (ZAF), con spot de 50-100 micras y con una potencia suficiente para conseguir un blanqueo suave de los mismos.

Entre los efectos secundarios de la fotocoagulación con láser se encuentran la pérdida de sensibilidad al contraste, el avance de la quemadura hacia zonas de retina sana y la destrucción de fotorreceptores.

La fotocoagulación con nuevos tipos de láser más selectivos, como el láser Pascal[®] y el láser diodo micropulsado, consigue un tratamiento más restrictivo con menor daño retiniano y existe además una evidencia cada vez mayor de que con ellos se consigue el mismo efecto (Nivel de evidencia 2).

En un estudio prospectivo publicado por Figueira y colaboradores en el que se comparaba el láser subumbral con el láser convencional en 84 ojos se vio que a los 12 meses no había diferencias en la MAVC ($p=0.88$), el grosor macular central macular ($p=0.81$) o la sensibilidad al contraste ($p=0.87$) entre ambos tratamientos.²⁵⁶





* Recomendaciones ADA 2014:

* HbA1c: <7%

* HTA: < 140/80

* Dislipemia: LDL Colesterol >100mg-dL (<2.6 mmol/L)

Pueden ser apropiados objetivos más o menos estrictos para pacientes individuales. Estas cifras son solo orientativas. Se debe individualizar según la duración de la DM, la esperanza de vida, la existencia de comorbilidades, complicaciones microvasculares avanzadas, enfermedad cardiovascular conocida, incapacidad para detectar hipoglucemias y otras consideraciones individuales del paciente.

** Anti-VEGF

Ranibizumab y Aflibercept: aprobados por la EMA.
Bevacizumab: se usa fuera de indicación

*Se consideran pacientes no candidatos a AntiVEGF aquellos en los que están contraindicados o que no puedan cumplir con el tratamiento.

*** Corticoides

Impl. de Dexametasona: Aprobado por la EMA. Evitarlo en glaucoma no controlado, en glaucomas avanzados e historia de corticorrespuesta y/o infección antigua o activa por herpes.

Impl. de Fluocinolona : En ojos con edemas crónicos que no responden a otra terapia.

Triamcinolona: Se usa fuera de indicación.

NOTA: La valoración del EMD debe de llevarse a cabo por un oftalmólogo experto y el seguimiento debe tener en cuenta siempre: mejor agudeza visual corregida, el examen biomicroscópico y la OCT.



5.2.2 Abordaje del EMD no traccional con afectación central

En aquellos casos en los que existe una clara afectación central con repercusión sobre la AV y en los que las lesiones, por su proximidad a la fovea, no son susceptibles de tratamiento láser, la farmacoterapia constituye la mejor alternativa tal y como ha demostrado el análisis de los resultados de los distintos ensayos clínicos.

Fármacos antiangiogénicos intravítreos

La implicación del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) en la patogenia del EMD ha sido ampliamente demostrada al ser el responsable del aumento de la permeabilidad vascular por acción directa sobre las "tight junctions". Además, se ha visto que los niveles del VEGF son tanto más elevados cuanto mayor es la severidad de la RD o del EMD.²⁵⁷

El desarrollo y la posterior comercialización de fármacos de uso intravítreo capaces de bloquear a este factor ha cambiado el paradigma del tratamiento de esta enfermedad al demostrar su capacidad para recuperar la agudeza visual en aquellos casos en los que hay una clara afectación central.

En la actualidad, de los 4 antiangiogénicos utilizados en oftalmología, solo ranibizumab y aflibercept disponen de la aprobación de la indicación por parte de las agencias reguladoras (EMA y FDA) mientras que pegaptanib y bevacizumab se usan fuera de indicación.

Pegaptanib sódico (Macugen®; Eyetech Pharmaceuticals/Pfizer, Inc, New York)

La administración de pegaptanib a la dosis de 0.3 mg cada 6 semanas produce

mejoras significativas de la MAVC, disminuye el grosor macular central y reduce la necesidad de tratamientos láser en pacientes con EMD.

La mejoría media de la AV obtenida con esta pauta fue de 4.7 letras en la semana 36 (9 meses, con 6 inyecciones de pegaptanib administradas), con una ganancia de más de 10 letras en el 37% de los pacientes frente al 20% del grupo control a la semana 54 (1 año, con 9 inyecciones de pegaptanib) y con un perfil de seguridad semejante al observado en los pacientes con DMAE (The macugen diabetic retinopathy study group, Berlin, WOC2010). La combinación óptima entre pegaptanib y láser focal está aún pendiente de ser estudiada. Sin embargo, Pfizer ha anunciado su decisión de no seguir realizando estudios con este producto.

Bevacizumab (Avastin®, Genentech Inc., San Francisco, CA)

La administración de bevacizumab (BCZ) a la dosis de 1.25 mg cada 6 semanas con una fase de carga de 3 inyecciones y después a demanda, consigue mejores resultados funcionales que el patrón de oro (láser según pauta ETDRS: mínimo de 1 hasta un máximo de 4 rejillas modificadas) a los 12 meses, con un porcentaje de pacientes que ganan más de 10 letras al cabo de un año del 31% frente al 7.9% del grupo control y un buen perfil de seguridad.²⁵⁸ A los 12 meses se administró una media de 9 inyecciones de BCZ consiguiéndose una ganancia de 8 letras del ETDRS, frente al grupo de láser con una media de 3 rejillas modificadas y una pérdida de 0.5 letras de ETDRS en el mismo periodo.

El BCZ tiene efectos beneficiosos tanto en la MAVC como en el grosor ma-



3 | Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. RD y EM

cular central a corto plazo en el EMD. Múltiples pequeños estudios sugieren que es más efectivo en EMD naïve (que aún no han sido tratados) que en aquellos EMD refractarios a otros tratamientos.

Ranibizumab (Lucentis®; Novartis, Basel, Switzerland and Genentech Inc., South San Francisco,CA)

Este fármaco fue aprobado para su uso en EMD en enero de 2011 y es el fármaco antiangiogénico del que más evidencia científica se dispone en estos momentos.

El estudio READ-2 (Ranibizumab for Edema of the macula in Diabetes)²⁵⁹ comparó el efecto de 0.5mg de ranibizumab (RBZ) intravítreo frente al láser y la terapia combinada de ranibizumab y láser en 126 ojos con EMD naïve. Este estudio demostró que la ganancia de MAVC era significativamente mayor en los 2 grupos de pacientes tratados con ranibizumab (Nivel de evidencia 1).

El RESOLVE (Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema), un estudio de fase 2 multicéntrico, randomizado, enmascarado y controlado se diseñó para evaluar la seguridad y eficacia de ranibizumab en el EMD a 12 meses. Los pacientes fueron randomizados a 3 grupos de tratamiento: 0.3mg RBZ, 0.5mg RBZ o inyección simulada y recibieron una fase de carga inicial de 3 inyecciones mensuales. Se contemplaba el láser como tratamiento adicional y, tras un mes, la dosis de RBZ podía ser doblada si el espesor macular central era $>300\mu\text{m}$ o de $>225\mu\text{m}$ y la reducción del edema desde la visita anterior era superior a 50 μm . A los 12 meses los pacientes tratados con RBZ tenían una ganancia me-

dia de 10.3 letras comparado con el grupo control que tenía una pérdida media de 1.4 letras ($p<0.0001$). Además se produjo una reducción significativa del espesor macular central en los pacientes tratados con RBZ ($p<0.0001$)²⁶⁰ (Nivel de evidencia 1).

El estudio RESTORE²⁶¹ ha sido probablemente el más importante en cuanto a los aprendizajes que él se han derivado con respecto al uso de RBZ en el EMD. Se trata de un estudio de fase 3 controlado, multicéntrico y randomizado que se diseñó para demostrar la superioridad de RBZ tanto en monoterapia como de forma combinada con láser frente al láser en monoterapia. En este estudio la pauta de administración de RBZ implicaba una fase de carga seguida, en función de necesidad, de dosis adicionales. El criterio de retratamiento era la pérdida de la estabilidad de la AV, entendiendo como tal la no variación de la MAVC en más de 5 letras en las 3 últimas visitas mensuales consecutivas. Los pacientes tratados con RBZ en monoterapia ganaban una media de 6.1 letras frente a 0.8 letras en los pacientes tratados con láser en monoterapia ($p<0.0001$). En este estudio se observa además que los pacientes con más de $400\mu\text{m}$ de espesor central se beneficiaban más del tratamiento que los que presentaban menor grosor.

El estudio RESTORE, además, ha demostrado que el tratamiento con RBZ ofrece mejores resultados cuando el abordaje es precoz, pero que este fármaco es también una buena alternativa para los EMD refractarios al láser. Además el número de inyecciones se reduce con el tiempo y la combinación con el láser no aporta ninguna ventaja en este sentido (Nivel de evidencia 1)



El protocolo I de la DRCR.net demostró que la administración de 0.5 mg de RBZ combinado con láser precoz o diferido era claramente superior al láser en monoterapia y a otras terapias combinadas como la de triamcinolona y láser²⁶² (Nivel de evidencia 1). La pauta utilizada por la DRCR.net implica la utilización de 4 inyecciones mensuales y se reconsidera el tratamiento en las revisiones mensuales cuando disminuye la agudeza visual o empeora la OCT (10%).

En EEUU los estudios RISE and RIDE han demostrado que la administración mensual de RBZ en pacientes con EMD consigue muy buenos resultados funcionales y que éstos se mantienen cuando, tras 24 meses, se pasa a una pauta según necesidad (PRN).²⁶³

Muy recientemente se han dado a conocer los resultados del estudio RETAIN, un estudio prospectivo, randomizado, multicéntrico y controlado en el que se comparó la seguridad y eficacia de la pauta "Treat and Extend" (T&E: tratar y extender) frente a la pauta PRN. A 2 años, este estudio demostró la no inferioridad de esta pauta con una reducción importante en el número de visitas (40%).²⁶⁴

La pauta T&E consiste en la extensión de los intervalos de tratamiento una vez administrada la fase de carga y estabilizada la AV en periodos de 1 mes hasta un máximo de 12 semanas. De esta manera se individualiza a los pacientes en función de la respuesta pero se trata en todas las visitas.

El perfil de seguridad en todos estos ensayos no muestra cambios con respecto al perfil ya definido de este fármaco para los pacientes con DMAE.

Desde un punto de vista clínico, las variables que rigen el tratamiento con RBZ son la afectación de la MAVC y el grosor macular central más que el tipo de edema de que se trate. Se deja a criterio del oftalmólogo el uso en monoterapia o como terapia combinada con láser. La pauta PRN de tratamiento recomendada para este fármaco, tanto si se combina con láser como si no, exige la realización de varias inyecciones intravítreas consecutivas administradas con una periodicidad mensual hasta alcanzar la máxima AV posible para cada paciente. Se establece como "mejoría" la existencia de un aumento de 5 letras y una reducción del espesor retiniano del 10% con respecto a la última visita y se considera "estabilidad" a la no existencia de cambios en la AV en las tres últimas visitas. Pues bien, cuando se alcanza esa estabilidad visual se recomienda suspender el tratamiento.

Posteriormente, se revisará al paciente cada 2-3 meses y cuando se constate disminución de su visión debido a la progresión del edema (aumento del engrosamiento macular central) se retratará, ahora ya con inyecciones a demanda hasta alcanzar de nuevo la estabilidad visual momento en el cual se dejará otra vez de tratar.

No obstante, la investigación aún está en marcha y se necesitan periodos muy largos de seguimiento para definir las pautas de tratamiento más adecuadas.

Las complicaciones oculares parecen estar más relacionadas con el procedimiento de inyección que con el fármaco en sí. Éstas incluyen endoftalmitis (<0.8%), lesión del cristalino (0-0.7%) o desprendimientos de retina (0.03%-0.17%).



3 | Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. RD y EM

La existencia de isquemia macular no es infrecuente habiéndose detectado en el 16.6% de los pacientes que acudieron a las consultas de retina de un hospital terciario. Suele ser bilateral, simétrica y es más frecuente en pacientes con EMCS que en aquellos sin EMD y en pacientes con RDNP severa y RDP que en aquellos con grados moderados y leves.²⁶⁵

Existe una asociación entre la presencia de isquemia macular y pérdida de visión.^{258, 266} Aunque se ha relacionado el cierre de vasos de la retina de pacientes diabéticos con niveles altos de VEGF, ésta no es su única causa. Se ha visto que, las inyecciones mensuales de anti-VEGF pueden retrasar, pero no impedir por completo, el cierre capilar de la retina en pacientes con EMD.²⁶⁷

Además, en pacientes que están siendo tratados por EMD, la coexistencia de isquemia macular puede alterar la eficacia del tratamiento tanto si se trata de laserterapia como de fármacos intravítreos²⁶⁸ de forma que, aunque los anti-VEGF mejoran el grosor macular central en el OCT, pueden no mejorar la AV.²⁶⁹

En resumen, las inyecciones mensuales de ranibizumab son eficaces en el tratamiento del edema macular y enlentecen la progresión de la isquemia macular así como la progresión de retinopatía en pacientes diabéticos

Aflibercept (Eylea®, Bayer, Regeneron, NY, USA)

Aflibercept (VEGFTrap-Eye) es una proteína de fusión recombinante soluble que se une a todas las formas del VEGF-A y al factor de crecimiento placentario. Comercializada con el nombre de Eylea®, ha sido recientemente aprobada

para el tratamiento de los pacientes con EMD y disminución de la AV (2014).

El estudio DA VINCI es un ensayo fase 2 que se diseñó para evaluar la seguridad y eficacia de este fármaco en pacientes con EMD y AV entre 20/40 y 20/320. En él se evaluaron 4 regímenes de tratamiento: 0.5mg mensual, 2mg mensual, 2mg cada 8 semanas tras una fase de carga de 3 inyecciones mensuales, y 2mg PRN tras 3 inyecciones mensuales. La AV mejoró en todos los grupos consiguiéndose las mejores ganancias (13.1 letras) en el grupo de 2 mg cada 4 semanas, seguidos de 2mg PRN y después por 2 mg cada 8 semanas.²⁷⁰

Los estudios VISTA y VIVID²⁷¹ son los ensayos de fase 3 destinados a evaluar la seguridad y eficacia de aflibercept en pacientes con EMD. En él se compararon 2 regímenes de tratamiento con este fármaco, 2 mg cada 4 semanas y 5 inyecciones mensuales de 2 mg seguidas de la administración cada dos meses frente al láser. Los pacientes fueron seguidos durante 3 años siendo claramente mejores los resultados anatómicos y funcionales en los pacientes tratados con aflibercept independientemente de la pauta de administración y con un buen perfil de seguridad.

La EMA ha aprobado recientemente (2014) la indicación del aflibercept para el EMD y la pauta recomendada consiste en 5 inyecciones mensuales de 2mg seguidas de la administración bimestral.

Corticoides intravítreos para el EMD

El empleo de corticoides intravítreos en el EMD viene realizándose desde hace tiempo fuera de la indicación. Sin embargo, se dispone ya de dos dispositivos



de liberación controlada aprobados para su uso en esta patología, aunque con ciertas limitaciones.

a) Triamcinolona Acetónido.

La inyección de 1 ó 4 mg de triamcinolona por vía intravítrea (TAIV) en solitario no consigue mejorar el resultado funcional de la fotocoagulación láser a largo plazo en pacientes con EMD activo con el inconveniente añadido de que se acompaña de una tasa significativamente mayor de efectos secundarios, fundamentalmente cataratas y glaucoma.²⁶² Por el contrario, los resultados sobre la MAVC favorecen ligeramente al láser sobre la TAIV (en el grupo de láser se ganó una media de 5 letras mientras que en los grupos de TAIV esta ganancia fue de 0. La terapia combinada de TAIV (4 mg) y láser precoz (de 3 a 10 días tras la inyección) sólo ha demostrado ser eficaz en ojos pseudofáquicos.²⁶² De esta forma, en pacientes con EMD central que sean pseudofáquicos, la TAIV seguida de láser precoz es más efectiva que el láser en solitario (con un seguimiento de dos años) aunque tienen más riesgo de aumentar la presión intraocular (PIO).

Las complicaciones descritas con el uso de la TAIV (glaucoma, DR, cataratas, endoftalmitis - 0.05%-...) y los problemas legales que pueden derivarse de su uso hacen que, cada vez, seamos más restrictivos en cuanto a la selección del paciente. En EMCS difusos con gran engrosamiento macular central resulta muy eficaz a corto plazo. La opción más extendida es el uso de 4 mg de TAIV en pacientes no vitrectomizados y 8 mg en los vitrectomizados. En casos en que este engrosamiento macular central no sea tan marcado, la balanza se inclina a favor de la terapia antiangiogénica cuyos efectos secundarios no parecen ser

tan importantes. Dado que se ha visto que el efecto de la TAIV es transitorio se ha planteado la posibilidad de iniciar el tratamiento con una inyección de TAIV y continuarlo con un antiangiogénico y/o con laserterapia.

Otras alternativas como los implantes de dexametasona o fluocinolona están ya aprobadas para esta indicación y las condiciones de uso se detallan a continuación.

b) Implante de liberación prolongada de dexametasona (OZURDEX® Allergan, Inc, Irvine, CA, USA):

Es un dispositivo biodegradable de poliláctico glicólico que libera dexametasona durante 4 a 6 meses. Se dispone ya de los resultados de las fases 2 y 3 y de la aprobación de la indicación tanto por parte de la EMA como de la FDA. Para todos los parámetros de eficacia, la magnitud de la respuesta al tratamiento es mayor con 700 µg (0.7mg) que con 350 µg sugiriendo una relación dosis-respuesta.

El estudio MEAD²⁷² es el estudio de fase 3 que se diseñó para evaluar la seguridad y eficacia de dos dosis de dexametasona frente a la simulación en pacientes con EMD (350 y 700 µg). A los 3 años los pacientes tratados con dexametasona ganaban más y perdían menos agudeza visual siendo superiores los resultados para los pacientes pseudofáquicos y para la dosis de 700 µg al igual que sucedía en las oclusiones venosas. Los intervalos de tratamiento eran 6 meses, pero se permitía revisar a los pacientes para valorar la necesidad de retratamiento a los 3 meses, lo que ha permitido saber que el intervalo de tratamiento de 6 meses es demasiado largo. El número medio de inyecciones durante los 3 años de seguimiento fue de 4.



3 | Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. RD y EM

Un dato importante a la hora de valorar el tratamiento con corticoides es la seguridad local. Los efectos adversos más frecuentemente observados fueron las cataratas y el aumento de la PIO. Las cataratas progresaron en más del 60% de los pacientes y se produjo un aumento de la PIO en casi el 40%, con un pico máximo entre 1,5 y 2 meses que se corrigió con medicación hipotensora en la mayoría de los casos, siendo la cirugía filtrante necesaria solo en el 0.3%.

Teniendo en cuenta el perfil de seguridad la EMA ha aprobado el uso de Ozurdex® (2014) en el EMD, en ojos:

- pseudofáquicos
- que vayan a ser intervenidos de cataratas
- con edemas refractarios a otras terapias

Y la FDA (septiembre 2014) para el tratamiento del EMD en adultos.

Teniendo en cuenta la aprobación en Europa y la ficha técnica vigente en España se ha elaborado el esquema de la página 46, dejando por supuesto a criterio del oftalmólogo su uso en pacientes fáquicos cuando lo considere necesario.

De particular interés es la aparente utilidad de este dispositivo en el control del EMD en ojos vitrectomizados tal y como ha reflejado el grupo del estudio CHAMPLAIN (249m) de Ozurdex®. Aunque un artículo sobre 18 ojos de conejo muestra que el aclaramiento de los fármacos en ojos vitrectomizados puede diferir solo en un 9% de los no vitrectomizados,²⁷³ numerosos estu-

dios apoyan que la farmacocinética ocular está alterada en los ojos vitrectomizados y que el aclaramiento es más rápido, lo que limita la eficacia de muchos tratamientos.^{274, 275, 276} Con 0.7 mg de dexametasona se consiguen niveles terapéuticos del fármaco durante 6 meses y unos resultados aceptables de eficacia en estos pacientes (21,4% de ellos habían ganado al finalizar el estudio como mínimo 10 letras y un 42,9% al menos 5 letras). A los 2 meses se había ganado una media de 6 letras del ETDRS y a los 6 meses una media de 3 letras. El perfil de seguridad descrito ha sido semejante al de los pacientes no vitrectomizados.

c) Implante intravítreo de fluocinolona (ILUVIEN®, Alimera Sciences, Alpharetta, GA):

Tanto la EMA como la FDA han aprobado su uso en el EMD, aunque con restricciones. El Iluvien® es un dispositivo no biodegradable de acetónido de fluocinolona de uso intravítreo, para el tratamiento del EMD en base a la publicación de los resultados del Estudio FAME. Se trata de un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, prospectivo, controlado y randomizado en el que se incluyeron 956 pacientes con EMD tratados con este dispositivo y seguidos durante 3 años. A partir de los 12 meses se permitía retratar y a partir de la sexta semana se podía realizar un tratamiento de láser de rescate.²⁷⁷

Los resultados de este estudio a 3 años han mostrado una mejoría significativa de la agudeza visual y una reducción del espesor macular mucho más favorable para los pacientes EMD crónicos de más de tres años de evolución.

La dosis que más beneficios aporta es la de 0.2 µg/día de acetónido de fluocinolona (frente a 0.5µg/día) y es la que se acompaña de un mejor perfil de seguridad aunque la aparición de efectos secundarios locales con este fármaco es frecuente. A los 3 años la progresión de las cataratas se produce en más del 88% y un 87% de los pacientes del estudio requirió cirugía. Además, el aumento de la PIO se produjo en el 38%, siendo necesaria la cirugía filtrante entre el 4 y el 8% de los casos. La EMA ha aprobado este fármaco para su uso en los pacientes con EMD crónico refractario a otros tratamientos.

5.3 Tratamiento quirúrgico del EMD

La vitrectomía (CRV) como tratamiento del EMD solo estaría indicada en presencia de tracción vitreomacular (TVM), o adhesión vitreomacular (AVM) con en-

grosamiento del campo macular central objetivable en la OCT, y pérdida moderada o severa de la agudeza visual (Nivel de Evidencia 1, Grado de Recomendación A).

El Diabetic Retinopathy Clinical Research Network (DRCR.net), en un estudio de cohorte prospectivo publicado en el año 2010, aconseja la vitrectomía en casos de EMD con presencia de TVM y pérdida grave o moderada de agudeza visual, ya que, aunque un 38% (IC: 28-49%) de los pacientes experimentan una mejoría de la agudeza visual, un 22% (IC: 13-31%) empeora, lo cual se debe tener siempre presente.^{278,279} En cuanto a la extracción de la limitante interna, y según la mayoría de la literatura publicada, disminuiría el índice de recurrencias de membranas epirretinianas y mejoraría los resultados anatómicos, pero no así los funcionales,^{280, 281, 282} por lo que parece obvia la necesidad de seleccionar bien los casos. (FIG 1)

Figura 1. Caso Clínico

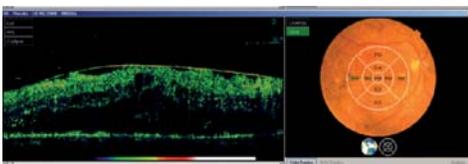


Figura A. EMD con MER y TVM (T2). MAVC: 0.16

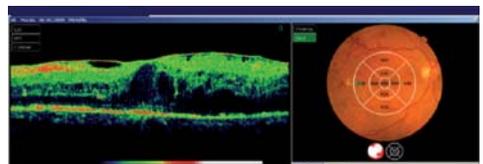


Figura C. Recidiva del EMD, MER y TVM tras 5 meses. MAVC: 0.16

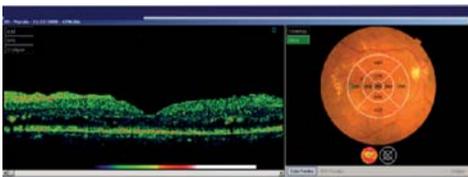


Figura B. Tres meses tras CVR sin pelado de MLI. MAVC: 0.25

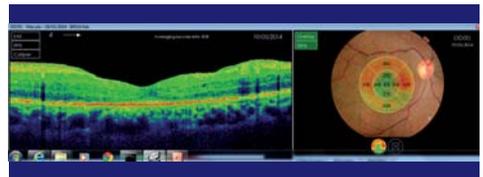


Figura D. Seis años después, tras Reintervención mediante CVR con Pelado de MER y MLI, y Facoemulsificación + LIO. MAVC: 0.5



3 | Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. RD y EM

Así, y a modo de ejemplo, ante un Edema Macular Quístico (EMQ) con TVM se propone CRV sin disección de la MLI en aquellos casos en que se desconozca el tiempo de evolución o que éste sea superior a 6 meses (por el riesgo de inducir un agujero macular). En casos de que sea inferior a 6 meses podría realizarse la disección de la MLI si el aspecto morfométrico del quiste en la OCT sugiera que esta maniobra sea conveniente, siendo en estos pacientes la CRV bastante efectiva.²⁸³

Por otro lado, no existe evidencia científica demostrada por un estudio prospectivo, controlado y randomizado bien diseñado que avale el uso de la CRV en el tratamiento del EMD en ausencia de TVM o AVM. En una reciente revisión sistemática y meta-análisis de todos los pequeños ensayos clínicos controlados y randomizados publicados hasta el año 2012, la CRV se muestra superior al láser en cuanto a los resultados anatómicos a los seis meses de seguimiento aunque este efecto desaparece a los 12 meses y sin que se acompañe en ningún momento de una mejoría funcional.²⁸⁴

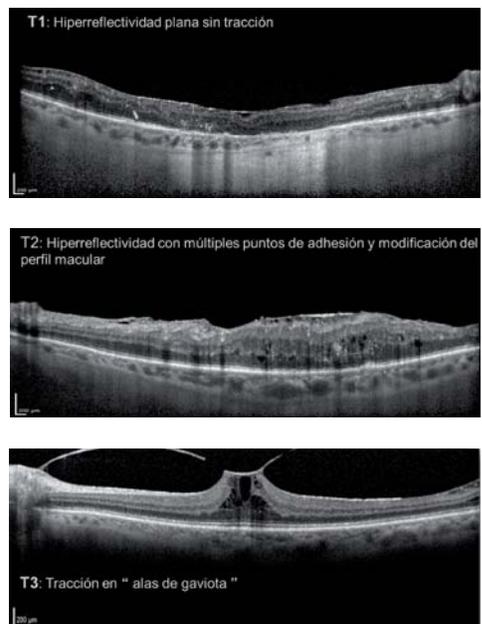
Antes de indicar una CRV en un EMD, debemos valorar la clínica del paciente, su mejor agudeza visual corregida (MAVC), el grado de retinopatía, el tiempo de evolución, el grado de isquemia, y los tratamientos previos administrados. Deberán analizarse, de igual forma, las características del estudio mediante tomografía de coherencia óptica (OCT) y la existencia o no de isquemia macular, para poder valorar las distintas posibilidades terapéuticas, y si finalmente optamos por la vitrectomía, sopesar la necesidad o no de la disección de la membrana limitante interna (MLI).

En estos pacientes, y en referencia a la clínica, la agudeza visual basal debe ser

al menos preservada, por lo que en casos de buena MAVC no se deben aplicar tratamientos agresivos que puedan comprometerla, teniendo en cuenta también que a mayor tiempo de evolución, presencia de una retinopatía diabética proliferativa, isquemia macular o tratamiento previo con láser se observa un peor pronóstico, probablemente por el daño causado a los fotorreceptores.^{334, 335, 340}

La valoración de interfase vitreoretiniana mediante OCT ha permitido clasificar el EMD en cuatro diferentes tipos en función de la presencia o no de componente traccional: el T0, ante la ausencia de componente traccional; el tipo T1, cuando se observa hiperreflectividad plana sin tracción; T2, hiperreflectividad con múltiples puntos de adhesión y modificación del perfil macular; y finalmente el tipo T3, cuando se observa tracción en "alas de gaviota". (FIG 2).

Figura 2. Clasificación Tomográfica del EMD Traccional



También es preciso tener en cuenta la nueva clasificación propuesta por el International Vitreomacular Traction Study Group (IVTS) que distingue tres entidades: adhesión vitreomacular (AVM), tracción vitreomacular (TVM) y agujero macular (AM), bien de forma aislada o concurrente con otras patologías, como el EMD. Esta clasificación también com-

porta implicaciones pronósticas y terapéuticas. Así, los pacientes con AVM pueden presentar una resolución espontánea, permanecer asintomáticos o evolucionar hacia la TVM, mientras que ésta última también pueden presentar una resolución espontánea, una tracción persistente o evolucionar hacia un agujero macular. (FIG 3).

FIG 3: Clasificación del International Vitreomacular Traction Study Group (IVTS)

Clasificación	Subclasificación
Adhesión vitreomacular (AVM)	<ul style="list-style-type: none"> • Tamaño: focal ($\geq 1.500 \mu\text{m}$), amplia ($>1.500 \mu\text{m}$) • Aislada o concurrente
Tracción vitreomacular (TVM)	<ul style="list-style-type: none"> • Tamaño: focal ($\geq 1.500 \mu\text{m}$), amplia ($>1.500 \mu\text{m}$) • Aislada o concurrente
Agujero macular (AM)	<ul style="list-style-type: none"> • Tamaño: pequeño ($\geq 250 \mu\text{m}$), medio (>250 a $\geq 400 \mu\text{m}$) o grande ($>400 \mu\text{m}$) • Estado del vítreo: con o sin TVM • Causa: primaria (idiopática) o secundaria

En caso de una tracción vítreo macular anteroposterior, la opción quirúrgica, como ya se ha señalado es la realización de la CRV. No obstante, cuando esta adherencia se focaliza en una zona inferior a 1.500 micras, podría existir un espacio terapéutico para la vitreolisis enzimática. Esta afirmación, con todas las reservas del caso, se basa en estudios preliminares^{285, 286, 287} y todavía debe considerarse experimental.²⁸⁸

Por todo ello en caso de plantearse la opción quirúrgica, ésta debe tener un carácter personalizado, basada en una valoración clínica del paciente y en los hallazgos tomográficos y angiográficos detectados.

La OCT nos va a permitir realizar un análisis topográfico y morfológico de esta patología, además de aportar datos cualitativos que pueden ofrecer una orientación sobre el pronóstico funcional. En es-

te sentido, se puede afirmar que no existe una gran correlación entre el espesor macular central y la MAVC, y que es el estado de la retina externa (línea de los elipsoides de los segmentos externos y membrana limitante externa) el que condiciona el resultado final. Sin embargo, la presencia de isquemia macular también puede condicionar el pronóstico funcional, y para ello es preciso tener en cuenta que la OCT no es capaz de reemplazar la angiografía fluoresceínica en la detección de esta isquemia.

En resumen, y en base a los estudios realizados y en la experiencia clínica. La vitrectomía (CRV) como tratamiento del EMD solo estaría indicada en presencia de tracción vitreomacular (TVM), o adhesión vitreomacular (AVM) con engrosamiento del macular central objetivable en la OCT, y pérdida moderada o severa de la agudeza visual (Nivel de Evidencia 1, Grado de recomendación A).





6. Resumen del manejo del paciente con EMD

El tratamiento del EMD depende de la localización y extensión del engrosamiento macular.

En estos momentos y dada la evidencia científica existente, el láser solo está indicado en monoterapia en aquellos edemas maculares focales bien definidos sin afectación de la agudeza visual y sin afectación central en la OCT (Nivel de evidencia 1, Grado de recomendación A)

Para los pacientes con afectación central y disminución de la agudeza visual, la farmacoterapia intravítrea es la primera opción.

Las inyecciones intravítreas deben de ser realizadas por personal especializado surgiendo las recomendaciones que a este respecto se contemplan en la Guías de Práctica Clínica de la SERV (Nivel de evidencia 1, Grado de recomendación A).

En los **EM con afectación central**:

- **Terapia antiangiogénica:**

- * Ranibizumab es el fármaco para el que a día de hoy existe mayor nivel de evidencia científica (Nivel de evidencia 1, Grado de recomendación A para el uso en monoterapia o combinado con láser)

- * Aflibercept ha sido recientemente aprobado y existe evidencia de primer nivel para su uso en monoterapia en los pacientes con EMD

- * Bevacizumab **fuera de indicación** (Nivel de evidencia 2, Grado de recomendación B).

- **Terapia corticoidea:**

- * Implante de Dexametasona recientemente aprobado para el tratamiento de pacientes adultos con pérdida de agudeza visual debido al edema macular diabético, que son pseudofáquicos o bien presentan respuesta insuficiente o no son candidatos al tratamiento no corticoideo (Nivel de evidencia 1, Grado de recomendación A).

- * Acetónido de triamcinolona **fuera de indicación** (Nivel de evidencia 2, Grado de recomendación B).

En los **EM con afectación central en pacientes refractarios** a otros tratamientos el implante de fluocinolona representa una buena elección (Nivel de evidencia 1, Grado de recomendación A).

En el caso de que los pacientes no puedan ser tratados con inyecciones intravítreas, pueden ser tratados con láser a

criterio del oftalmólogo (Nivel de evidencia 1, Grado de recomendación A).

Los pacientes con EMD y afectación central pero muy buena AV (>0.7) pueden ser observados si no son susceptibles de láser por la proximidad de las lesiones a la fovea. (Grado de recomendación A).

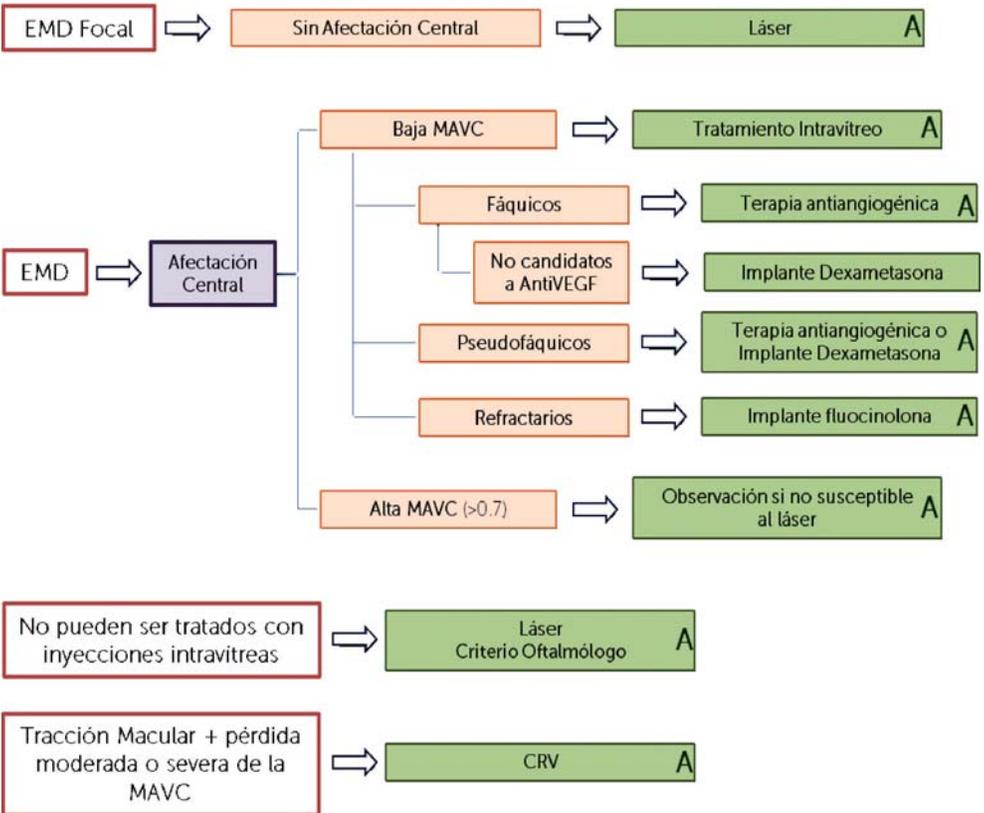
En aquellos casos en los que hay evidencia de tracción macular y disminución de agudeza visual moderada-severa debe considerarse la vitrectomía.

El uso de ocriplasma en estos pacientes está pendiente de validación por estudios clínicos (Grado de recomendación B).

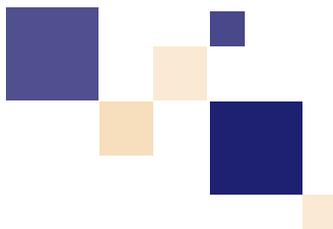
El régimen de seguimiento a seguir varía en función del tratamiento seleccionado pero siempre se realiza en función de datos anatómicos y funcionales - AVMC y OCT-:

- Si se usa láser macular: se indican intervalos de 3-4 meses
- Ranibizumab: dependerá de que se opte por un régimen PRN o T&E
- Aflibercept: tras las 5 primeras dosis mensuales la administración es bimestral durante el primer año
- Implante Dexametsona: 4-6 meses con monitorización de la PIO a los 1-2 meses

Manejo del Paciente con EMD



7. Anexos



ANEXO 1. Incapacidad Y Retinopatía Diabética / Edema Macular Diabético

La valoración médica de la incapacidad en la retinopatía diabética (RD) y edema macular diabético (EMD), como en general en toda la patología oftalmológica, se centra en la consecuencia sobre la función visual del proceso de base, por lo que siempre una vez establecido el cuadro como secuelear o previsiblemente definitivo, habrá que tener datos sobre:

- **Agudeza visual (AV):** La AV que utilizamos es aquella que se mide tras corregir el error de refracción. Preferentemente la escala de Snellen o en el caso de maculopatías la escala ETDRS.
- **Campo visual (CV):** Indispensable para valorar el glaucoma y las alteraciones neurooftalmológicas. Importante para valorar deterioro funcional en las distrofias retinianas.
- **Otros:** Motilidad ocular, visión de los colores y visión nocturna.

En el caso de la RD y el EMD las exploraciones fundamentales que se deben

valorar para determinar la incapacidad son la AV y el fondo de ojo y las pruebas complementarias en cuanto al nivel de afectación anatómica: la AFG y la OTC, y la campimetría para completar el estudio funcional junto a las exploraciones referidas.

Por tanto, en los informes que se elaboran para los médicos encargados de evaluar discapacidad/incapacidad laboral, deberían constar los datos sobre exploraciones y estudios complementarios reflejados anteriormente. Indicar que las siglas sobre términos oftalmológicos deberían restringirse lo máximo posible, pues en ocasiones son difíciles de interpretar, ya que los que realizan las valoraciones no suelen ser especialistas en la materia concreta.

En el caso de la valoración del grado de discapacidad por parte de los Equipos de Valoración y Orientación de las consejerías de políticas sociales de las Comunidades Autónomas, se utilizan se utilizan las tablas del anexo 1-a del Real Decreto 1971/1999, de 23 de diciembre (BOE del 22 de enero del 2000), que incluye las deficiencias del aparato visual en el capítulo 12.

En la evaluación de la incapacidad laboral, hay que valorar por un lado el me-

noscabo visual causado por la patología oftalmológica y por otro tener en cuenta la repercusión del mismo sobre los requerimientos de la actividad laboral. Se han establecido unos grados funcionales en base a la clasificación internacional del funcionamiento, de la discapacidad y la salud (clasificación C.I.F.) según los criterios de la OMS, del 0 al 4 que se corresponderían con:

- Grado 0: Deficiencia insignificante.
- Grado 1: Deficiencia leve, ligera, poca o escasa.
- Grado 2: Deficiencia moderada, media o regular.
- Grado 3: Deficiencia marcada o importante.
- Grado 4: Severa.

En el caso de la RD y el EMD y, en general, toda la patología oftalmológica, los grados funcionales establecidos son los siguientes:

GRADO 0

- *Orientaciones para las limitaciones orgánicas y funcionales:* Pacientes con patologías oftalmológicas leves que con la corrección adecuada presentan una agudeza y campo visual normales para su edad. (Agudeza visual ≥ 0.8 en cada ojo con campo visual normal en ambos ojos).
- *Orientaciones para la valoración clínico-laboral:* No se objetivan disfunciones que supongan restricción en la capacidad laboral en general.

GRADO 1

- *Orientaciones para las limitaciones orgánicas y funcionales:* Pacientes diagnosticados de patología oftalmológica que tras el tratamiento adecua-

do presentan una AVMC entre 0.5 y 0.7 (en el mejor de los ojos) y con un CV binocular superior a 30° centrales. En este grupo también se incluye la visión monocular de más de 6 meses de antigüedad. En este apartado también se podrían incluir las metamorfopsias que acompañan a las maculopatías. En el caso de una diplopia que persiste tras agotar todas las posibilidades terapéuticas y percibida como incapacitante por el paciente, se puede considerar la oclusión o la penalización óptica como una alternativa, presentando por tanto, las mismas limitaciones que las derivadas de la visión monocular.

- *Orientaciones para la valoración clínico-laboral:* Las alteraciones apreciadas condicionan discapacidad para trabajos de muy altos requerimientos visuales y para aquellos cuya normativa legal específica así lo exija. La diplopía limita para la conducción profesional de vehículos, para tareas de riesgo y para trabajos en altura. La falta de normalidad en el campo visual binocular así como los escotomas significativos, sobre todo en los 30° centrales, en cada uno de los campos monoculares limitaría para la conducción profesional. Los escotomas significativos por fuera de los 30° centrales del CV limitarían para tareas de riesgo. Las metamorfopsias podrían implicar discapacidad para trabajos de elevada precisión. La falta de estereopsis adecuada implicaría discapacidad para tareas donde ésta sea fundamental.

GRADO 2

- *Orientaciones para las limitaciones orgánicas y funcionales:* Pacientes que tras el tratamiento correspon-



3 | Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. RD y EM

diente presentan una AV en el mejor de los ojos entre 0,3 y 0,4 y/o un campo visual entre 20-30° centrales. Este grupo también incluiría la hemianopsia heterónima.

- *Orientaciones para la valoración clínico-laboral:* En general se puede concluir que los pacientes pertenecientes a este grupo estarían limitados para actividades con requerimientos visuales de media-alta exigencia visual. La retracción del campo a menos de los 30° centrales podría limitar para tareas en las que fuera fundamental el movimiento y desplazamiento por el espacio. Limitación para la conducción no profesional.

GRADO 3

- *Orientaciones para las limitaciones orgánicas y funcionales:* Pacientes que tras el tratamiento correspondiente presentan una AV binocular, menor de 0.30 y/o un CV binocular menor de 20° centrales (criterios de baja visión según la OMS). La ceguera legal (AV menor de 0.10 y/o CV menor de 10° centrales) será incluida en este grupo. Este grupo también incluiría con carácter general la hemianopsia homónima completa.
- *Orientaciones para la valoración clínico-laboral:* Limitación en general para cualquier actividad que precise un resto útil de visión. Aptitud tan solo para algunas actividades específicas.

GRADO 4

- *Orientaciones para las limitaciones orgánicas y funcionales:* Este grupo

incluiría la pérdida brusca y bilateral de AV hasta su adaptación. También comprendería la ceguera total/casi total (percepción de luz) según criterios de OMS y/o un CV < 5° centrales. Para determinar la necesidad de ayuda de tercera persona se deberán valorar de forma conjunta la deficiencia visual y el deterioro funcional a que da lugar (pasar escalas de dependencia).

- *Orientaciones para la valoración clínico-laboral:* Limitación muy severa en el ámbito laboral, los signos y síntomas que presenta pueden causar una disminución importante o incapacidad del sujeto para realizar la mayoría de las actividades de la vida diaria así como su autocuidado.

Dentro del ámbito laboral de la incapacidad, habría que hacer también mención a la incapacidad temporal que coloquialmente se denomina baja laboral. Es la situación clínico funcional en la que de forma transitoria existe menoscabo para realizar la actividad laboral, precisando asistencia sanitaria y con previsión de recuperación funcional. En este campo, la valoración funcional es la misma que se ha indicado en párrafos anteriores, teniendo en cuenta que existen unos tiempos óptimos de duración de estos procesos, en los que se establece una estimación de la duración de una situación de incapacidad temporal, derivada de una enfermedad que afecta a un trabajador (tiempo estándar), ajustando la misma según la edad y ocupación del trabajador con los coeficientes correctores correspondientes. En el caso de la RD y afines los tiempos serían:

CIE-9.MC	DESCRIPCIÓN	TIEMPO ESTÁNDAR DÍAS
361	Desprendimientos y defectos de la retina	60
361.0	Desprendimiento retina con defecto retiniano	60
361.04	Desprendimiento retina reciente parcial	60
361.2	Desprendimiento seroso de retina	60
361.3	Defectos de retina sin desprendimiento	30
361.30	Defecto de retina no especificado	30
361.32	Desgarro de retina (herradura) sin desprendimiento	21
361.8	Otros formas de desprendimiento de retina	60
361.9	Desprendimiento de retina no especificado	60
362	Otros trastornos de la retina	15
362.0	Retinopatía diabética	15
362.1	Otra retinopatía de fondo y cambios vasculares retinianos	15
362.10	Retinopatía de fondo no especificada	15
362.2	Otra retinopatía proliferativa	60
362.3	Oclusión vascular retiniana	30
362.41	Retinopatía serosa central	30
362.5	Degeneración macular y del polo posterior	30
362.50	Degeneración macular (senil) no especificada	30
362.6	Degeneraciones retinianas periféricas	30
362.8	Otros trastornos retinianos	30

A estos tiempos se aplicarían los coeficientes correctores de edad y ocupación establecidos por un grupo de trabajo formado por inspectores médicos del INSS y técnicos en la materia del

Instituto de Seguridad e Higiene en el trabajo (INSHT) y que están publicados en un documento denominado *Manual de Tiempos óptimos de Incapacidad temporal*.



ANEXO 2.

Incapacidad Y Retinopatía Diabética (Información a pacientes)

Las prestaciones de incapacidad permanente en el Estado español, las podríamos dividir en el **ámbito no contributivo** y el contributivo.

En el primer caso, se precisa una valoración de discapacidad por parte de los órganos competentes de las comunidades autónomas integrados en las consejerías de políticas sociales, que se llaman Equipos de Valoración y Orientación (E.V.O.). Están formados por un médico, un psicólogo y un trabajador social. No se precisan cotizaciones a la Seguridad Social. El grado de discapacidad se calcula en base a los anexos aprobados en el Real Decreto 1971/1999, de 23 de diciembre (BOE del 22 de enero del 2000), donde se asignan puntuaciones en función del nivel de afectación en un rango de 0 a 100. Para la determinación del grado de discapacidad se tienen en cuenta por un lado el grado de afectación de los diferentes órganos y aparatos, y por otro lado los factores sociales complementarios con un máximo de 15 puntos en estos últimos. Para poder tener derecho a la prestación no contributiva de incapacidad se precisa, al menos, un grado de discapacidad del 65% entre otros requisitos. Estas prestaciones son gestionadas por las Comunidades Autónomas y se puede recibir asesoramiento, fundamentalmente por los trabajadores sociales de ayuntamientos y/o centros de salud.

Las prestaciones de incapacidad de carácter **contributivo**, es decir de aquellas personas que han trabajado y han generado cotizaciones a la Seguridad

Social, las gestiona el Instituto Nacional de la Seguridad Social (INSS), que pertenece al Ministerio de empleo y Seguridad Social. En este caso existen varios grados de incapacidad y la cuantía de las prestaciones va en función de las cotizaciones, de donde se calcula la base reguladora (cuantía del 100% de la pensión), y del grado reconocido:

- **Incapacidad permanente parcial para la profesión habitual:** No es una pensión como tal, es una prestación de pago único que equivale a 24 mensualidades de una cantidad económica calculada en base a las cotizaciones y con ella se puede seguir realizando la profesión habitual. En la práctica este grado de incapacidad se reconoce excepcionalmente.
- **Incapacidad permanente total para la profesión habitual:** Es una pensión periódica cuya cuantía es el 55% de la base reguladora calculada con las cotizaciones y se concede cuando las deficiencias permanentes limitan para realizar las tareas fundamentales de la actividad laboral habitual. Esta prestación es compatible con otros trabajos que no tuvieran requisitos psicofísicos semejantes a los de la actividad por la que se les reconoce la pensión. Si se tiene más de 55 años y no realizan otra actividad laboral el porcentaje de pensión sube al 75% de la base referida.
- **Incapacidad permanente absoluta:** En este grado de incapacidad se percibe el 100% de la pensión y se concede cuando no se puede realizar ninguna actividad laboral con carácter reglado.
- **Gran Invalidez:** En este grado la pen-

sión de incapacidad se ve incrementada en un porcentaje variable y se concede cuando además de la discapacidad relacionada con el trabajo, se precisa de terceras personas para las actividades básicas de la vida diaria (comida, baño, desplazamiento, etc.).

La información sobre estas prestaciones contributivas de incapacidad se puede solicitar bien a través de los trabajadores sociales, o en los Centros de información de la Seguridad Social (CAISS) que hay distribuidos por zonas en los diferentes territorios.

La evaluación de la incapacidad laboral en el ámbito contributivo, las realizan los médicos inspectores de la administración de la Seguridad Social adscritos al INSS, que elaboran los informes médicos de valoración de incapacidad, los cuales son valorados junto a los antecedentes profesionales de los trabajadores, por el órgano colegiado encargado de evaluar, calificar y revisar las incapacidades, que se denomina Equipo de Valoración de Incapacidades (EVI). El mismo está constituido por:

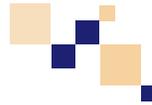
En el caso de la patología oftalmológica y en concreto en la RD y/o el EMD, lo relevante no es el diagnóstico en sí, sino la deficiencia visual que provoca la patología, siendo fundamental la agudeza visual o nivel de visión central, y el campo visual o cantidad de espacio que se puede ver alrededor. También puede ser relevante la valoración de la motilidad ocular, cuya alteración puede producir visión doble (diplopia), y la valoración de la visión de los colores y la visión nocturna.

- *Presidente*: Técnico de la Seguridad Social
- *Secretario*: Administrativo de la Seguridad social
- *Vocales (3)*: Inspector médico adscrito al INSS, inspector médico de los Servicios Públicos de Salud e Inspector de trabajo y Seguridad Social.

Por tanto, a la hora de tramitar una valoración de incapacidad permanente contributiva o no es esencial que, en primer lugar, las lesiones sean definitivas o previsiblemente no modificables, y en segundo lugar, se precisarían informes oftalmológicos que reflejaran los déficits ocasionados por la patología en los aspectos señalados anteriormente.



Bibliografía



1. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care* 1998; 21(9):1414-31.
2. Williams R, Airey M, Baxter H, et al. Epidemiology of diabetic retinopathy and macular oedema: a systematic review. *Eye* 2004; 18:963-83.
3. Aiello LP, Gardner TW, King GL, et al. Diabetic retinopathy. *Diabetes Care* 1998; 21: 143-56.
4. Zachary T. Bloomgarden, M. Diabetic Retinopathy. *Diabetes Care* 31:1080-1083, 2008.
5. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs -an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS Report number 10. *Ophthalmology* 1991; 98: 786-806.
6. Wilkinson CP, Ferris F, Klein, et al. Proposed International Clinical Diabetic Retinopathy and diabetic macular edema Disease Severity Scales. *Ophthalmology* 2003; 110: 1677-1682.
7. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Focal photocoagulation treatment of diabetic macular edema. Relationship of treatment effects to fluorescein angiographic and other retinal characteristics at baseline:ETDRS Report No. 19. *Arch Ophthalmol* 1995; 113: 1144-1155.
8. Sander B, Larsen M, Engler C, et al. Diabetic macular oedema: a comparison of vitreous fluorometry, angiography, and retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2002; 86: 316 -320.
9. Zein WM, Nouredin BN, Jurdi FA, et al. Pan-retina photocoagulation and intravitreal triamcinolone acetonide for the management proliferative diabetic retinopathy with diabetic macular edema. *Retina* 2006; 26: 137-142.
10. Kumar A, Sinha S, Azad R, et al. Comparative evaluation of vitrectomy and dye-enhanced ILM peel with grid laser in diffuse diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245: 360-368.
11. Lee CM, Olk RJ. Modifies grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: long term visual results. *Ophthalmology* 1991; 98: 1594-1602.
12. Lee CM, Olk RJ, Akduman L. Combined modifies grid and panretina photocoagulation for diffuse diabetic macular edema and proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmic Surg Laser* 2000; 31: 292-300.
13. Akduman L, Olk RJ. Subthreshold (invisible) modified grid and diode laser photocoagulation in diffuse diabetic macular edema (DDME). *Ophthalmic Surg Laser* 1999; 30: 706-714.
14. Akduman L, Olk RJ. Laser photocoagulation of diabetic macular edema. *Ophthalmic Surg Laser* 1997; 28: 387-408.
15. Virgili G, Menchini F, Murro V, et al. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy (Protocol). *The cochrane collaboration*. Issue 4.,
16. Murakami T, Yoshimura N. Structural changes in individual retinal layers in diabetic macular edema. *Journal of Diabetic Research* 2013.
17. Panozzo G, Parolini B, Gusson E, et al. Diabetic Macular edema: an OCT-based classification. *Seminars in Ophthalmology* 2004; 19: 13-20.

18. Dolz-Marco R, Abreu-González R, Alonso-Plasencia M, Gallego-Pinazo R. Treatment decisions in diabetic macular edema based on optical coherence tomography retinal thickness map: LET classification. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014; 252:1687-8.
19. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2014. *Diabetes Care* 2014; 37 Suppl 1:S14.
20. Song SH, Hardisty. Early onset type 2 diabetes mellitus: a harbinger for complications in later years-clinical observation from a secondary care cohort. *Q J Med* 2009; 102: 799-806.
21. American Diabetes Association. *Diabetes Care*, volume 31, supplement 1, January 2008.
22. Aiello LP, for the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Study Research Group. Diabetic retinopathy and other ocular findings in the DCCT/EDIC Study. *Diabetes Care* 2014; 37:5-7.
23. Zhang X, Zhao J, Zhao T, Liu H. Effects of intensive glycemic control in ocular complications in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Endocrine* 2014 Oct 30.
24. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N Engl J Med* 2000; 342:381-389.
25. DCCT research group. Early Worsening of Diabetic Retinopathy in The Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol* 1998; 116: 874-886.
26. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology* 1998; 10:1799-800.
27. Hata J, Arima H, Rothwell PM, Woodward M, Zoungas S, Anderson C, et al.; ADVANCE Collaborative Group. Effects of visit-to-visit variability in systolic blood pressure on macrovascular and microvascular complications in patients with type 2 diabetes mellitus: the ADVANCE trial. *Circulation* 2013; 128(12):1325-34.
28. UK Prospective Diabetes Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317:703-13.
29. Olafsdóttir E, Stefánsson E. Biennial eye screening in patients with diabetes without retinopathy: 10-year experience. *Br J Ophthalmol* 2007; 91:1599-601.
30. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the diabetes Control and Complications Trial. *Ophthalmology* 1995; 102: 647-661.
31. Diabetes Control and Complications Trial Epidemiology of diabetes Interventions and Complications Research Group. Retinopathy and Nephropathy in patients with tipo 1 diabetes four year after a trial of intensive therapy. *N England J Med* 2003, 42: 381-389.
32. The relationship of glycemic exposure (HbA1c) to the risk of development and progression of retinopathy in the diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1995, 44: 968-983.
33. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on development and progression of long term complications in insulin-dependent diabetes mellitid. *N England J Med* 1993. 329: 977-986.

3 | Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. RD y EM

34. UK Prospective Diabetes Study (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). *Lancet* 1998; 352: 837-853.
35. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317: 703-713.
36. Kaidonis G, Adhary S, Franzco MD, et al. Genetic study of diabetic retinopathy: recruitment methodology and analysis of baseline characteristics. *Clinical and Experimental Ophthalmology* 2014; 42:486-493.
37. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes: the EUCLID Study Group: EURO-DIAB controlled trial of lisinopril in insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1998; 35:28-31.
38. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2009;36:40-51.
39. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet* 2008; 372:1394-1402.
40. Sjolie AK, Klein R, Porta M, et al. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2008; 372:1385-1393.
41. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363(3):233-244.
42. Hun J, Seung H, Woong O, et al. Effect of sulodexide in patients with non-proliferative diabetic retinopathy: diabetic retinopathy sulodexide study (DRESS). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014; 2746-2748.
43. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): A randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370:1687-97.
44. ACCORD Study Group; ACCORD Eye Study Group. Chew EY, Ambrosius WT, Davis MD, Danis RP, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2010; 363:233-44.
45. Massin P, Peto T, Ansquer JC, et al (MacuFEN Study). Effects of fenofibric acid in Diabetic macular edema: The MacuFEN Study. *Ophthalmic Epidemiol* 2014; 18:1-11.
46. Ip MS, Domalpally A, Hopkins JJ, Wong P, Ehrlich JS. Long-term effects of ranibizumab on diabetic retinopathy severity and progression. *Arch Ophthalmol* 2012; 130:1145-52.
47. Bucolo C, Leggio GM, Drago F and Salomone S, "Eriodictyol prevents early retinal and plasma abnormalities in streptozotocin-induced diabetic rats," *Biochemical Pharmacology* 2012, vol. 84, 88-92.
48. Bucolo C, Marrazzo G, Maria CB, et al. Fortified Extract of Red Berry, Ginkgo biloba, and White Willow Bark in Experimental Early Diabetic Retinopathy. *Journal of Diabetes Research* Volume 2013, Article ID 432695, 6 pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/432695>
49. Megaw R and Dhillon, B. Stem Cell Therapies in the management of Diabetic Retinopathy. *Curr Diab Rep* 2014; 14: 498.
50. Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE et al. GL Risk Factors for High-Risk Proliferative Diabetic Retinopathy and Severe Visual Loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report Number 18. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1998; 39:233-252.

51. Diabetic Retinopathy Guidelines. The Royal College of Ophthalmologists. December 2012 pag: 56-57. <http://www.rcophth.ac.uk/page.asp?section=451>
52. Gerstein HC, Ambrosius WT, Danis R, et al; ACCORD Study Group. Diabetic retinopathy, its progression, and incident cardiovascular events in the ACCORD trial. *Diabetes Care* 2013 May;36:1266-71.
53. Motta AK, Pajewski N, Fonseca V, et al. The degree of retinopathy is equally predictive for renal and macrovascular outcomes in the ACCORD Trial. *J Diabetes Complications* 2014 Jul 12.
54. Exalto LG, Biessels GJ, Karter AJ, et al. Severe diabetic retinal disease and dementia risk in type 2 diabetes. *J Alzheimers Dis* 2014 Jan 1;42:S109-17.
55. Hietala K, Harjutsalo V, Forsblom C, et al. Age at onset and the risk of proliferative retinopathy in tipe 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33:1315-9.
56. *Ophthalmology* Volume 98, Issue 5, Supplement, Pages 823-833, May 1991.
57. Lovestam-Adrian M, Agardh CD, Torffvit O and Agardh E. Type 1 diabetes patients with severe non-proliferative retinopathy may benefit from panretinal photocoagulation. *Acta Ophthalmol Scand* 2003; 81:221-225.
58. Shimura M, Yasuda K, Nakazawa T, et al. Quantifying alterations of macular thickness before and after panretinal photocoagulation in patients with severe diabetic retinopathy and good vision. *Ophthalmology* 2003; 110: 2386-94.
59. Lee SB, Yun YJ, Kim SH and Kim JY. Changes in macular thickness after panretinal photocoagulation in patients with severe diabetic retinopathy and no macular edema. *Retina*, 2010, May; 30:756-60.
60. Shimura M, Yasuda K, Nakazawa T, et al. Visual dysfunction after panretinalphotocoagulation in patients with severe diabetic retinopathy and good vision. *Am. J.Ophthlmo* 2005;140: 8-13.
61. Mason JO 3rd, Yunker JJ, Vail R and McGwin GJr. Intravitreal bevacizumab (avastin) prevention of panretinal photocoagulation-induced complications in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2008; 28: 1319-24.
62. Al-Hussainy S, Dodson PM, Gibson JM. Pain response and follow-up of patients undergoing panretinal laser photocoagulation with reduced exposure times. *Eye* 2008; 22: 96-99.
63. Muraly P, Limbad P, Srinivasan K and Ramasamy K. Single session of Pascal versus multiple sessions of conventional laser for panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy: a comparitive study. *Retina* 2011;31:1359-65.
64. Alasil T, Waheed NK. Pan retinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy: pattern scan laser versus argon laser. *Curr Opin Ophthalmol*. 2014 May; 25:164-70.
65. Luttrull JK, Musch DC, Spink CA. Subthreshold diode micropulse panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Eye (Lond)*. 2008 May; 22:607-12.
- 66.DRCRN. An observacional study of the development of diabetic macular edema following panretinal (scatter) photocoagulation (PRP) given in 1 or 4 sittings. *Arch Ophthalmol* 2009; 127 (2): 132-140.
67. Mirshahi A, Shenazandi H, Lashay A, et al. Intravitreal triamcinolone as an adjunct to standard laser therapy in coexisting high-risk proliferative diabetic retinopathy and clinically significant macular edema. *Retina* 2010; 30:254-9.
68. Cho WB, Oh SB, Moon JW, Kim HC. Panretinal photocoagulation combined with intravitreal bevacizumab in high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 29:516-522.
69. The Diabetic Retinopathy Study Research Group (1981) Report 8. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings. *Ophthalmology* 88: 583-600.

3 | Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. RD y EM

70. Schmidinger G, Maar N, Bolz M, et al. Repeated intravitreal bevacizumab (Avastin[®]) treatment of persistent new vessels in proliferative diabetic retinopathy after complete panretinal photocoagulation. *Acta Ophthalmol* 2011;89:76-81.
71. Bressler NM, Edwards AR, Beck RW, et al. Exploratory analysis of diabetic retinopathy progression through 3 years in a randomized clinical trial that compares intravitreal triamcinolone with focal/grid laser photocoagulation. *Arch Ophthalmol* 2009; 127:1566-71.
72. Conti SM, Kertes PJ. The use of intravitreal corticosteroids, evidence-based and otherwise. *Curr Opin Ophthalmol* 2006; 17:235-244.
73. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2008;115:1447-1449.
74. Álvarez López A, Canut Jorda, MI. Estudio de bevacizumab (Avastin) intravítreo en el tratamiento del glaucoma neovascular. *An Inst. Barraquer* 2008, 37: 75-85.
75. Bandello F, Lanzetta P, Secchi A, et al. Florid diabetic retinopathy: clinical, genetic, metabolic evaluation of 21 patients. *Ann Ottalmol Clin Ocul* 1990; 66: 1285-1290.
76. Beaumont P, Hallows FC. Classification of diabetic retinopathy with therapeutic implications. *Lancet* 1972; 1: 419-424.
77. Ben-Mehidi A, Massin P, Guyot-Argenton C, et al "La retinopathie diabétique du sujet jeune : l'enfant et l'adolescent. *Diabetes and Metabolism* 2003; 29 : 300-306.
78. Gaucher D, Fortunato P, LeCleire-Collet A, et al. «Spontaneous resolution of macular edema after panretinal photocoagulation in florid proliferative diabetic retinopathy” *Retina* 2009; 29 : 1282-1288.
79. Meyers SM. Macular edema after scatter laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol* 1980; 90:210 -216.
80. McDonald HR, Schatz H. Visual loss following panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1985; 92:388 -393.
81. McDonald HR, Schatz H. Macular edema following panretinal photocoagulation. *Retina* 1985; 5:5-10.
82. Shimura M, Yasuda K, Nakazawa T, et al. M. Quantifying alterations of macular thickness before and after panretinal photocoagulation in patients with severe diabetic retinopathy and good vision. *Ophthalmology* 2003; 110: 2386-2394.
83. Dastur YK. The rationale of argon green laser photocoagulation for diabetic maculopathy. *J Postgrad Med* 1994;40:13-17.
84. Tranos PG, Wickremasinghe SS, Stangos NT, et al. Macular edema. *Surv Ophthalmol* 2004; 49:470-490.
85. Lattanzio R, Brancato F, Bandello FM, et al. Florid diabetic retinopathy (FDR): a long-term follow-up study Graefe's *Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 239:182-187.
86. Rabinowitz R, Yagev R, Shoham A and Lifshitz T. Comparison between clinical and ultrasound findings in patients with vitreous hemorrhage. *Eye* 2004; 18:253-6.
87. Parchand S, Singh R, Bhalekar S. Reliability of ocular ultrasonography findings for pre-surgical evaluation in various vitreo-retinal disorders. *Semin Ophthalmol* 2014; 29:236-41.
88. Zvornicanin J, Jusufovic V, Cabric E, et al. Significance of ultrasonography in evaluation of vitreo-retinal pathologies. *Med Arch* 2012; 66:318-20.
89. Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina* 2006; 26:275-278.
90. Arevalo JF, Wu L, Sanchez JG, et al. Intravitreal bevacizumab(Avastin) for proliferative diabetic retinopathy: 6-months follow up. *Eye* 2009; 23:117-23.

91. Huang YH, Yeh PT, Chen MS, et al. Intravitreal bevacizumab and panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy associated with vitreous hemorrhage. *Retina* 2009; 29: 1134-1140.
92. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Randomized clinical trial evaluating intravitreal ranibizumab or saline for vitreous hemorrhage from proliferative diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2013; 131: 283-293.
93. Bhavsar AR, Torres K, Glassman AR et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Evaluation of results 1 year following short-term use of ranibizumab for vitreous hemorrhage due to proliferative diabetic retinopathy. *JAMA Ophthalmol* 2014; 132:889-90.
94. Sinawat S, Rattanapakorn T, Sanguansak T, et al. Intravitreal bevacizumab for proliferative diabetic retinopathy with new dense vitreous hemorrhage after full panretinal photocoagulation. *Eye* 2013; 27:1391-6.
95. Osaadon P, Fagan XJ, Lifshitz T and Levy J. A review of anti-VEGF agents for proliferative diabetic retinopathy. *Eye (Lond)* 2014; 28:510-20.
96. Franzco JY, Williams C, Franzco PA, et al. Avastin as an adjunct to vitrectomy in the management of severe proliferative diabetic retinopathy: a prospective case series. *Clin and Exp Ophthalmol* 2008; 36: 449-454.
97. Yang CM, Yeh PT, Yang CH and Chen MS. Bevacizumab pretreatment and long-acting gas infusion on vitreous clear-up after diabetic vitrectomy. *Am J Ophthalmol* 2008; 146:211-217.
98. Lee SS, Ghosn C, Yu Z, et al. Vitreous VEGF clearance is increased after vitrectomy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 51:2135-2138, 2010.
99. Yanyali A, Aytug B, Horozoglu F and Nohutcu AF. Bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema in previously vitrectomized eyes. *Am. J. Ophthalmol.* 144:124-126, 2007.
100. Kakinoki M, Sawada O, Sawada T, et al. Effect of vitrectomy on aqueous VEGF concentration and pharmacokinetics of bevacizumab in macaque monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2012; 53:5877-5880.
101. Ahn J, Kim H, Woo SJ, et al. Pharmacokinetics of intravitreally injected bevacizumab in vitrectomized eyes. *J Ocul Pharmacol Ther* 2013; 29:612-8.
102. Ahn SJ, Ahn J, Park S, et al. Intraocular pharmacokinetics of ranibizumab in vitrectomized versus nonvitrectomized eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 29; 55:567-73.
103. Jirawison C, Ittipunkul N. Intravitreal bevacizumab at the end of diabetic vitrectomy for prevention of postoperative vitreous hemorrhage: a comparative study. *J Med Assoc Thai* 2012; 95 Suppl 4:S136-42.
104. Göncü T1, Özdek S, Ünlü M. The role of intraoperative bevacizumab for prevention of postoperative vitreous hemorrhage in diabetic vitreous hemorrhage. *Eur J Ophthalmol* 2014; 24:88-93.
105. Ruiz-Moreno JM, Montero JA, Lugo F, et al. Intravitreal bevacizumab in recurrent diabetic vitreous haemorrhage after vitrectomy. *Acta Ophthalmol* 2008; 86:231-2.
106. Ferenchak K, Duval R, Cohen JA and MacCumber MW. Intravitreal bevacizumab for postoperative recurrent vitreous hemorrhage after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2014; 34:1177-81.
107. O'Hanley GP, Canny CLB. Diabetic dense premacular hemorrhage. A possible indication for prompt vitrectomy. *Ophthalmology* 1985; 92:507-511
108. Yang CM. Surgical treatment for diabetic retinopathy: 5-year experience. *J Formos Med Assoc.* 1998; 97:477-84.
109. Zenoni S, Comi N, Fontana P. Individualised treatment of proliferative diabetic retinopathy: optimal surgical timing improves long-term outcomes. *EPMA J.* 2010;1:78-81.

3 | Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. RD y EM

110. Campos J, Campos A, Mendes S, et al. Premacular hemorrhage treatment with Nd:YAG laser: A clinical case. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 2014; 4.
111. Zhang P, Wang H, Zhang F, et al. Nd: YAG laser treatment for Valsalva premacular hemorrhage. *Eye Sci*. 2013;28:208-10.
112. Krohn J, Kjersem B. Laser treatment of premacular haemorrhage. *Tidsskr Nor Lægeforen*. 2013; 8; 133:41.
113. Raymond LA. Neodymium:YAG laser treatment for hemorrhages under the internal limiting membrane and posterior hyaloid face in the macula. *Ophthalmology* 1995; 102:406-411.
114. Results of YAG-laser vitreolysis in proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Vestn Oftalmol*. 2014; 130:22-6.
115. Yang CM, Chen MS. Tissue plasminogen activator and gas for diabetic premacular hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 2000; 129:393-394.
116. Chung J, Kim MH, Chung SM, Chang KY. The effect of tissue plasminogen activator on premacular hemorrhage. *Ophthalmic Surg Lasers* 2001; 32:7-12.
117. Shih CW, Yang CM, Chen MS, Wang TJ. Intravitreal injection of bevacizumab and gas for diabetic premacular hemorrhage with active fibrovascular proliferation. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246:1547-51.
118. O'Hanley GP, Canny CL. Diabetic dense premacular hemorrhage. A possible indication for prompt vitrectomy. *Ophthalmology*. 1985;94:507-11.
119. Ramsay RC, Knobloch WH, Cantrill HL. Timing of vitrectomy for active proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1986; 93:283-9.
120. Zenoni S, Comi N, Fontana P. Individualised treatment of proliferative diabetic retinopathy: optimal surgical timing improves long-term outcomes. *EPMA J*. 2010 Mar;1:78-81.
121. Yan H, Cui J, Lu Y, et al. Reasons for and management of postvitrectomy vitreous hemorrhage in proliferative diabetic retinopathy. *Curr Eye Res* 2010, 35:308-13.
122. Schachat AP, Oyakawa RT, Michels RG, et al. Complications of vitreous surgery for diabetic retinopathy. II. Postoperative complications. *Ophthalmology* 1983;90: 522-530.
123. Novak MA, Rice TA, Michels RG, et al. Vitreous hemorrhage after vitrectomy for diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1984;91:1485-1489.
124. Sima P, Zoran T. Long-term results of vitreous surgery for proliferative diabetic retinopathy. *Doc Ophthalmol* 1994;87:223-232.
125. Tolentino FI, Cajita VN, Gancayco T, et al. Vitreous hemorrhage after closed vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1989;96:1495-1500.
126. Soto-Pedre E, Hernandez-Ortega MC and Vazquez JA. Risk factors for postoperative hemorrhage after vitrectomy for diabetic retinopathy. *Ophthalmic Epidemiol* 2005; 12:335-41.
127. Adan A, Corcostegui B, Garcia J, et al. Hemorragia vítrea densa posterior a vitrectomía en la retinopatía diabética: análisis de 20 pacientes. *Arch Soc Esp Oftalmol*. 1992;62:369-372.
128. Yeh PT, Yang CM, Yang CH, et al. Cryotherapy of the anterior retina and sclerotomy sites in diabetic vitrectomy to prevent recurrent vitreous hemorrhage. An ultrasound biomicroscopy study. *Ophthalmology* 2005;112: 2095-2102.
129. Neely KA, Scroggs MW, McCuen BW 2nd. Peripheral retinal cryotherapy for postvitrectomy diabetic vitreous hemorrhage in phakic eyes. *Am J Ophthalmol* 1998;126:82-90.
130. Steel DH, Habib MS, Owen R. Entry site treatment to prevent late recurrent postoperative vitreous cavity haemorrhage after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2010; 94:1219-25.

- 131.** Entezari M, Ramezani A, Ahmadi H, et al. Cryotherapy of sclerotomy sites for prevention of late post-vitreotomy diabetic hemorrhage: a randomized clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248:13-19.
- 132.** Yang CM, Yeh PT, Yang CH. Intravitreal long-acting gas in the prevention of early postoperative vitreous hemorrhage in diabetic vitrectomy. *Ophthalmology* 2007;114: 710-715.
- 133.** Koutsandrea CN, Apostolopoulos MN, Chatzoulis DZ, et al. Hemostatic effects of SF6 after diabetic vitrectomy for vitreous hemorrhage. *Acta Ophthalmol. Scand* 2001; 79: 34-38.
- 134.** Landers MB, Perraki AD. Management of post-vitreotomy persistent vitreous hemorrhage in pseudophakic eyes. *AmJ Ophthalmol* 2003; 136:989-993.
- 135.** Cheema RA, Mushtaq J, Cheema MA. Role of residual vitreous cortex removal in prevention of postoperative vitreous hemorrhage in diabetic vitrectomy. *Int. Ophthalmol* 2010; Apr; 30: 137-42.
- 136.** Modarres M, Nazari H, Falavarjani KG, et al. Intravitreal injection of bevacizumab before vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Eur J Ophthalmol* 2009; 19:848-52.
- 137.** Ahn J, Woo SJ, Chung H, Park KH. The effect of adjunctive intravitreal bevacizumab for preventing post vitrectomy hemorrhage in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 2011; 118: 2218-2226.
- 138.** Ahmadi H, Shoeibi N, Enterazi M, Monshizadeh R. Intravitreal bevacizumab for prevention of early postvitrectomy hemorrhage in diabetic patients: a randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2009; 116: 1943-8.
- 139.** Cheema RA, Mushtaq J, Al-Askar W, et al. Role of intravitreal bevacizumab (avastin) injected at the end of diabetic vitrectomy in preventing postoperative recurrent vitreous hemorrhage. *Retina* 2010, 30: 1646-1650.
- 140.** Romano MR, Gibran SK, Marticorena J, et al. Can an intraoperative bevacizumab injection prevent recurrent postvitrectomy diabetic vitreous hemorrhage. *Eur J Ophthalmol* 2009; 19: 618-21.
- 141.** Jirawison C, Ittipunkul N. Intravitreal bevacizumab at the end of diabetic vitrectomy for prevention of postoperative vitreous hemorrhage: a comparative study. *J Med Assoc Thai* 2012; 95 Suppl 4:S136-42.
- 142.** Göncü T1, Özdek S, Ünlü M. The role of intraoperative bevacizumab for prevention of postoperative vitreous hemorrhage in diabetic vitreous hemorrhage. *Eur J Ophthalmol* 2014; 24:88-93.
- 143.** Arévalo F, Alfaro V, García RA, Fernández CF. Complicaciones de la vitrectomía en el paciente diabético. *Retinopatía diabética. Tratado médico quirúrgico. Cap 34: 445-462. Mac Line, S.L.; 2006.*
- 144.** Martin DF, McCuen BM II. Efficacy of fluid-air exchange for postvitrectomy diabetic vitreous hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 1992; 114:457-463.
- 145.** Wu WC, Chen YC, Chen YC, Chang YC. Management of postvitrectomy diabetic vitreous hemorrhage with volume homeostatic fluid-fluid exchanger. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; 24:1183-9.
- 146.** Nadal J, Carreras E, Canut MI. Endodiathermy plus photocoagulation as treatment of sclerotomy site vascularization secondary to pars plana vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2012; 32:1310-5.
- 147.** Ruiz-Moreno JM, Montero JA, Lugo F, et al. Intravitreal bevacizumab in recurrent diabetic vitreous haemorrhage after vitrectomy. *Acta Ophthalmol* 2008; 86: 231-232.
- 148.** Berrocal MH. Proliferación Fibrovascular Hialoidea Anterior. *Retinopatía diabética. Tratado médico quirúrgico. Cap 32: 425-429. Mac Line, S.L.; 2006.*

3 | Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. RD y EM

149. Di Lauro R, De Ruggiero P, Di Lauro R, et al. Intravitreal bevacizumab for surgical treatment of severe proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248:785-91. Epub 2010 Feb 5.
150. Lucena DR, Ribeiro JA, Costa RA, et al. Intraoperative bleeding during vitrectomy for diabetic tractional retinal detachment with versus without preoperative intravitreal bevacizumab (IbeTra study). *Br J Ophthalmol* 2009; 93: 688-691.
151. Yeoh J, Williams C, Allen P, et al. Avastin as an adjunct to vitrectomy in the management of severe proliferative diabetic retinopathy: a prospective case series. *Clin and Exp Ophthalmol* 2008; 36: 449-454.
152. Oshima Y, Shima C, Wakabayashi T, et al. Microincision vitrectomy surgery and intravitreal bevacizumab as a surgical adjunct to treat diabetic traction retinal detachment. *Ophthalmology* 2009; 116 : 927-938.
153. Modarres M, Nazari H, Falavarjani KG, et al. Intravitreal Injection of bevacizumab before vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Eur J Ophthalmol* 2009; 19: 848-852.
154. Hernández-Da Mota SE, Nuñez-Solorio SM. Experience with intravitreal bevacizumab as a preoperative adjunct in 23-G vitrectomy for advanced proliferative diabetic retinopathy. *Eur J Ophthalmol* 2010; 20:1047-52.
155. Figueroa MS, Contreras I, Noval S. Anti-angiogenic drugs as an adjunctive therapy in the surgical treatment of diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rev.* 2009; 5:52-6.
156. Yeung L, Liu L, Wu WC, et al. Reducing the incidence of early postoperative vitreous haemorrhage by preoperative intravitreal bevacizumab in vitrectomy for diabetic tractional retinal detachment. *Acta Ophthalmol* 2010; 88: 635-640.
157. Arevalo JF, Maia M, Flynn H Jr, et al Tractional retinal detachment following intravitreal bevacizumab (Avastin) in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 213-216.
158. Jonas JB, Schmidbauer M and Rensch F. Progression of tractional retinal detachment following intravitreal bevacizumab. *Jost B. Acta Ophthalmologica* 2009, 571-572.
159. Alezzandrini AA, García MB. Bevacizumab intravítreo en Retinopatía diabética proliferante. *Arch Oftalm B Aires* 2009; 80: 68-70.
160. DK Newman. Surgical management of the late complications of proliferative diabetic retinopathy. *Eye* 2010; 24, 441-449.
161. Canut MI, Alvarez A, Nadal J, et al. Anterior segment changes following intravitreal bevacizumab injection for treatment of neovascular glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2011;5:715-9.
162. Yeh PT, Yang CM, Lin YC, et al. Bevacizumab pretreatment in vitrectomy with silicone oil for severe diabetic retinopathy. *Retina* 2009; 29: 768-774.
163. Yang SJ, Ion SY, Kim JG, Ion YH. Transconjunctival sutureless vitrectomy for the treatment of vitreoretinal complications in patients with diabetes mellitus. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2009; 40: 461-466.
164. Erakgun T, Egrilmez S. Surgical outcomes of transconjunctival sutureless 23-gauge vitrectomy with silicone oil injection. *Indian J Ophthalmol* 2009; 57: 105-109.
165. Yadarola MB, Gramajo AL, Arrambide MP, et al. Perfluorocarbon liquid vitreous delamination and wide-angle viewing system in the management of complicated diabetic retinal detachment. *Eur J Ophthalmol* 2009; 19:452-9.
166. Altan T, Acar N, Kapran Z, et al. Transconjunctival 25-gauge sutureless vitrectomy and silicone oil injection in diabetic tractional retinal detachment. *Retina* 2008;28:1201-6.
167. Yang CM, Su PY, Yeh PT, et al. Combined rhegmatogenous and traction retinal detachment in proliferative diabetic retinopathy: clinical manifestations and surgical outcome. *Can J Ophthalmol* 2008; 43: 192-198.

- 168.** Figueroa MS, Contreras I, Noval S. Antiangiogenic drug as an adjunctive therapy in the surgical treatment of diabetic retinopathy. *Curr Diabetes Rev.* 2009; 5:52-6.
- 169.** Avery RL. Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina* 2006; 26: 352-354.
- 170.** Grisanti S, Biester S, Peter S et al. Intracamerular bevacizumab for iris rubeosis. *Am J Ophthalmol* 2006; 142:158-60.
- 171.** Cernak M, Markovic O, Cernak A. The Treatment of the rubeosis of the iris and neovascular glaucoma in proliferative diabetic retinopathy by means of anti-VEGF. *Cesk Slov Oftalmol* 2008; 64:234-6.
- 172.** Chalam KV, Gupta SK, Grover S, et al. Intracamerular avastin dramatically resolve iris neovascularization and reverses neovascular glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2008; 18:255-62.
- 173.** Minnella AM, Savastano CM, Ziccardi L, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 2008; 86: 683-687.
- 174.** Vander JF, Duker JS, Benson WE, et al. Long-term stability and visual outcome after favourable initial response of proliferative diabetic retinopathy to panretinal photocoagulation. *Ophthalmology* 1991; 98: 1575-1579.
- 175.** Matsuyama K, Ogata N, Matsuoka M et al. Effects of intravitreally injected bevacizumab on vascular endothelial growth factor in fellow eyes. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2011; 27:379-83.
- 176.** Yufei Tu, Catherine Fay, Suqin Guo, et al. Ranibizumab in patients with dense cataract and proliferative diabetic retinopathy with rubeosis. *Oman J Ophthalmol* 2012; 5: 161-165.
- 177.** Ishikawa K, Honda S, Tsukahara Y, Negi A. Preferable use of intravitreal bevacizumab as a pretreatment of vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy. *Eye (Lond)* 2009; 23: 108-111.
- 178.** Hattori T, Shimada H, Nakashizuka H, et al. Dose of intravitreal bevacizumab (Avastin) used as preoperative adjunct therapy for proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2010; 30: 761-764.
- 179.** Canut MI, Alvarez A, Nadal J, et al. Anterior segment changes following intravitreal bevacizumab injection for treatment of neovascular glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2011; 5:715-9.
- 180.** Engelbert M, Del Priore L, Al-Aswad A. Neovascular Glaucoma. *Contemporary Ophthalmology* 2008; 7: 15.
- 181.** Hong C, Arosemena A, Zurakowski D, et al. Glaucoma Drainage Devices: a systematic literature review and current controversies. Diagnostic and surgical techniques. *Survey of ophthalmology* 2005: 18-29.
- 182.** Ichhupjani P, Ramasubramanian A, Kaushik S and Pandav S. Bevacizumab in glaucoma: a review. *Can Ophthalmol* 2007; 42: 812-815.
- 183.** Mirshahi A, Roohipoor R, Lashay A, et al. Bevacizumab-augmented retinal laser photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy: a randomized double-masked clinical trial. *Eur J Ophthalmol* 2008; 18: 263-269.
- 184.** SooHoo JR, Seibold LK, Kahook MY. Recent advances in the management of neovascular glaucoma. *Semin Ophthalmol* 2013;28:165-72.
- 185.** Martínez-Carpio PA, Bonafonte-Márquez E, Heredia-García C, Bonafonte-Royo S. Eficacia y seguridad de la inyección intravítrea de bevacizumab en el tratamiento del glaucoma neovascular: revisión sistemática. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2008; 83: 579-588.
- 186.** Arcieri ES1, Paula JS, Jorge R, Barella KA, et al. Efficacy and safety of intravitreal bevacizumab in eyes with neovascular glaucoma undergoing ahmed glaucoma valve implantation: 2-year follow-up. *Acta Ophthalmol* 2014. 10.1111/aos.12493.



3 | Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. RD y EM

187. Yazdani S, Hendi K, Pakravan M, et al. Intravitreal bevacizumab for neovascular glaucoma: a randomized controlled trial. *J Glaucoma* 2009;18:632-7.
188. Simha A, Braganza A, Abraham L, et al. Anti-vascular endothelial growth factor for neovascular glaucoma (Protocol) Cochrane Database of Systematic Reviews, Issue 4, 2009.
189. Brouzas D, Charakidas A, Moschos M, et al. Bevacizumab (Avastin) for the management of anterior neovascularization and neovascular glaucoma. *Clin Ophthalmol* 2009; 3: 685-688.
190. Duch S, Buchacra O, Milla E, et al. Intracamerular bevacizumab (avastin) for neovascular glaucoma. A pilot study in 6 patients. *J Glaucoma* 2009; 18: 140-143.
191. Hasanreisoglu M, Weinberger D, Mimouni K, et al. Intravitreal bevacizumab as an adjunct treatment for neovascular glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2009; 19: 607-612.
192. Kim YG, Hong S, Lee CS, et al. Level of vascular endothelial growth factor in aqueous humor and surgical results of ahmed glaucoma valve implantation in patients with neovascular glaucoma. *J Glaucoma* 2009; 18:443-7.
193. Rush R. Ciliary sulcus Ahmed Glaucoma Valve tube placement in neovascular glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging* 2009; 40:489-92.
194. Martín Giral E, Perucho Martínez S, Fernández Escámez CS, et al. Tratamiento del glaucoma neovascular. Papel de los fármacos antiangiogénicos. *Stadium Ophthalmol* 2010; 28: 47-52.
195. Park UC, Park KH, Kim DM, Yu HGAhmed. Glaucoma Valve Implantation for Neovascular Glaucoma after Vitrectomy for Proliferative Diabetic Retinopathy. *J glaucoma-2010 Sep* 16.
196. Schlote T, Derse M, Rassmann K, Nicaeus T, et al. Efficacy and safety of contact transscleral diode laser cyclophotocoagulation for advanced glaucoma. *Journal of Glaucoma* 2001; 10(4): 294-301.
197. Miki A, Oshima Y, Otori Y, et al. Efficacy of intravitreal bevacizumab as adjunctive treatment with pars plana vitrectomy, endolaser photocoagulation, and trabeculectomy for neovascular glaucoma. *Br J Ophthalmol* 2008; 92:1431-3.
198. Kitnarong N, Chindasub P, Metheetrairut A. Surgical outcome of intravitreal bevacizumab and filtration surgery in neovascular glaucoma. *Adv Ther.* 2008; 25: 438-43.
199. Saito Y, Higashide T, Takeda H, et al. Beneficial effects of preoperative intravitreal bevacizumab on trabeculectomy outcomes in neovascular glaucoma. *Acta Ophthalmol* 2010; 88: 96-102.
200. Gupta V, Jha R, Rao A, et al. The effect of different doses of intracameral of bevacizumab on surgical outcomes of trabeculectomy for neovascular glaucoma. *Europ J Ophthalmol* 2009; 19: 435-441.
201. Kolomeyer AM, Seery CW, Emami-Naeimi P, et al. Combined pars plana vitrectomy and pars plana Baerveldt tube placement in eyes with neovascular glaucoma. *Retina.* 2014 Jul 18.
202. Jeong HS, Nam DH, Paik HJ, et al. Pars plana Ahmed implantation combined with 23-gauge vitrectomy for refractory neovascular glaucoma in diabetic retinopathy. *Korean J Ophthalmol* 2012; 26:92-6.
203. Walsh JO, Gallemore RP, Taban M, et al. Pars plana Ahmed valve and vitrectomy in patients with glaucoma associated with posterior segment disease. *Retina* 2013; 33:2059-68.
204. Tan AM, Chockalingam M, Aquino MC, et al. Micropulse transscleral diode laser cyclophotocoagulation in the treatment of refractory glaucoma 2010; 38:266-72.
205. Ghosh S, Singh D, Ruddle JB, et al. Combined diode laser cyclophotocoagulation and intravitreal bevacizumab (Avastin) in neovascular glaucoma. *Clin Experiment Ophthalmol* 2010; 38:333-4.

- 206.** Nielsen NV, Vinding T. The Prevalence of cataract in insulin-dependant a non insulin dependent diabetes mellitus. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1984; 62: 595-602.
- 207.** Klein BE, Klein R, Moss SE. Prevalence of cataract in a population based study of person with diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1985; 92: 1191-6.
- 208.** Ederer F, Hiller R, Taylor HR. Senile lens changes and diabetes in two population studies. *Am J Ophthalmol* 1981; 91:381-95.
- 209.** Dowler JG, Sehmi KS, Hykin PG, Hamilton AM. The natural history of macular edema after cataract surgery in diabetes. *Ophthalmology* 1999; 106:663-668.
- 210.** Rossetti L, Autelitano A. Cystoid macular edema following cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2000; 11:65-72.
- 211.** Degenring RF, Vey S, Kampeter B, et al. Effect of uncomplicated phacoemulsification on the central retina in diabetic and non-diabetic subjects. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2007; 245:18-23.
- 212.** Hayashi K, Igarashi C, Hirata A, Hayashi H. Changes in diabetic macular oedema after phacoemulsification surgery. *Eye (Lond)* 2009; 23:389-396.
- 213.** Johnson MW. Etiology and treatment of macular edema. *Am J Ophthalmol* 2009; 147:11-21.
- 214.** Liao SB, Ku WC. Progression of diabetic retinopathy after phacoemulsification in diabetic patients: a 3-year analysis. *Chang Gung Med J* 2003; 26:829-834.
- 215.** Romero-Aroca P, Fernández-Ballart J, Almena-García M, et al. Nonproliferative diabetic retinopathy and macular edema progression after phacoemulsification: prospective study. *J Cataract Refract Surg* 2006; 32:1438-1444.
- 216.** Benson WE, Brown GC, Tasman W, et al. Extracapsular cataract extraction with placement of a posterior chamber lens in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1993; 100:730 -738.
- 217.** Mitra RA, Borrillo JL, Dev S, et al. Retinopathy progression and visual outcomes after phacoemulsification in patients with diabetes mellitus. *Arch Ophthalmol* 2000; 118:912-917.
- 218.** Samanta A, Kumar P, Machhua S, et al. Incidence of cystoid macular oedema in diabetic patients after phacoemulsification and free radical link to its pathogenesis. *Br J Ophthalmol* 2014; 98:1266-1272.
- 219.** Flach AJ. Cyclo-oxygenase inhibitors in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 1992; 36:259-284.
- 220.** Miyake K, Ibaraki N. Prostaglandins and cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 2002; 47(suppl 1):S203-S218.
- 221.** Funatsu H, Yamashita H, Noma H, et al. Prediction of macular edema exacerbation after phacoemulsification in patients with non proliferative diabetic retinopathy. *J of Cataract and Refract Surg* 2002; 28:1355-63.
- 222.** Pollack A, Leiba H, Bukelman A, Oliver M. Cystoid macular oedema following cataract extraction in patients with diabetes. *Br J Ophthalmol* 1992; 76:221-224.
- 223.** Pollack A, Leiba H, Bukelman A, et al. The course of diabetic retinopathy following cataract surgery in eyes previously treated by laser photocoagulation. *Br J Ophthalmol* 1992; 76:228-231.
- 224.** Krepler K, Biowski R, Schrey S, et al. Cataract surgery in patients with diabetic retinopathy: visual outcome, progression of diabetic retinopathy, and incidence of diabetic macular oedema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240:735-738.
- 225.** Nelson ML, Martidis A. Managing cystoid macular edema after cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2003; 14:39 - 43.
- 226.** Ray S, D'Amico DJ. Pseudophakic cystoid macular edema. *Semin Ophthalmol* 2002; 17:167-80.



3 | Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. RD y EM

227. Jurecka T, Bátková Z, Ventruba J, Synek S. Macular edema after cataract surgery in diabetic patients without retinopathy. *Cesk Slov Oftalmol* 2007; 63: 274-84.
228. Kim SJ, Equi R, Bressler NM. Analysis of macular edema after cataract surgery in patients with diabetes using optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2007;114:881-9.
229. Donate C, Bande M, García-Ben A, et al. Edema macular quístico pseudofáquico. *Revista española de patología macular* 2010; 1: 7-13.
230. Suto C, Hori S, Kato S, et al. Effect of perioperative glycemic control in progression of diabetic retinopathy and maculopathy. *Arch Ophthalmol* 2006;124: 38-45.
231. Singh R, Alpern L, Jaffe GJ, et al. Evaluation of nepafenac in prevention of macular edema following cataract surgery in patients with diabetic retinopathy. *Clin Ophthalmol* 2012; 6:1259-69
232. Endo N, Kato S, Haruyama K, et al. Efficacy of bromfenac sodium ophthalmic solution in preventing cystoid macular oedema after cataract surgery in patients with diabetes. *Acta Ophthalmol* 2010;88:896-900.
233. Suárez de Figueroa M, Araiz J, García-Layana A, et al. Prevención del edema macular en pacientes diabéticos sometidos a cirugía de catarata. *Rev Esp Inv Oftal* 2013; Vol III: 201-205.
234. Patel JI, Hykin PG, Cree IA. Diabetic cataract removal: postoperative progression of maculopathy: growth factor and clinical analysis. *Br J Ophthalmol* 2006; 90:697-701.
235. Udaondo P, García-Pous M, García-Delpech S, et al. Prophylaxis of macular edema with intravitreal ranibizumab in patients with diabetic retinopathy after cataract surgery: a pilot study. *J Ophthalmol* 2011:159436.
236. Chae JB, Joe SG, Yang SJ, et al. Effect of combined cataract surgery and ranibizumab injection in postoperative macular edema in nonproliferative diabetic retinopathy. *Retina* 2014;34:149-56.
237. Fard MA, Yazdanei Abyane A, Malihi M. Fard et al. Prophylactic intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema (thickening) after cataract surgery: prospective randomized study. *Eur J Ophthalmol* 2011; 21:276-81.
238. Al Adel F, Calvo P and Brent MH. A Pilot Study of the Effect of Intravitreal Dexamethasone Implant (700 Micrograms) on Diabetic Macular Edema After Cataract Surgery. *ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01748487*. Presented at the Canadian Ophthalmological Society Annual Meeting in Halifax, Nova Scotia, Canada in June 2014.
239. Rauen PI, Ribeiro JA, Almeida FP et al. Intravitreal injection of ranibizumab during cataract surgery in patients with diabetic macular edema. *Retina* 2012; 32:1799-803.
240. Tu Y, Fay C, Guo S, et al. Ranibizumab in patients with dense cataract and proliferative diabetic retinopathy with rubeosis. *Oman J Ophthalmol* 2012; 5: 161-165.
241. Cheema RA, Al-Mubarak MM, Amin YM, Cheema MA. Role of combined cataract surgery and intravitreal bevacizumab injection in preventing progression of diabetic retinopathy: prospective randomized study. *J Cataract Refract Surg* 2009; 35:18-25.
242. Takamura Y, Kubo E, Akagi Y. Analysis of the effect of intravitreal bevacizumab injection on diabetic macular edema after cataract surgery. *Ophthalmology* 2009; 116:1151-1157.
243. Akinci A, Mufluoglu O, Altinsoy, et al. Phacoemulsification with intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetonide injection in diabetic patients with clinically significant macular edema and cataract. *Retina* 2011; 31:755-8.
244. Lanzagorta-Aresti A, Palacios-Pozo E, Menezoz Rozalen JL, Navea-Tejerina A. Prevention of vision loss after cataract surgery in diabetic macular edema with intravitreal bevacizumab: a pilot study. *Retina* 2009; 29:530-535.

245. Lam DS1, Chan CK, Mohamed S, et al. Phacoemulsification with intravitreal triamcinolone in patients with cataract and coexisting diabetic macular oedema: a 6-month prospective pilot study. *Eye* 2005; 19:885-890.
246. Kim SY et al. Effect of a single intraoperative sub-tenon injection of triamcinolone acetonide on the progression of diabetic retinopathy and visual outcomes after cataract surgery. *J Cataract Refract Surg* 2008; 34:823-826.
247. Takata C, Messias A, Folgosa MS, et al. Intravitreal injection versus subtenon infusion of triamcinolone acetonide during cataract surgery in patients with refractory diabetic macular edema. *Retina* 2010; 30:562-9.
248. Akinci A, Mufluoglu O, Altinsoy, et al. Phacoemulsification with intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetonide injection in diabetic patients with clinically significant macular edema and cataract. *Retina* 2011; 31:755-8
249. Roh JH, Sohn HJ, Lee DY, et al. Comparison of posterior capsular opacification between a combined procedure and a sequential procedure of pars plana vitrectomy and cataract surgery. *Ophthalmologica* 2010; 224:42-6.
250. Patel RD, Messner LV, Teitelbaum B, et al. Characterization of ischemic index using ultra-wide-field fluorescein angiography in patients with focal and diffuse recalcitrant diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2013; 155:1038-44.
251. Davis MD, Bressler SB, Aiello LP, et al. Browning and associates. Comparison of Time-Domain OCT and Fundus Photographic Assessments of Retinal Thickening in Eyes with Diabetic Macular Edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008; 49: 1745-1752.
252. Massin P, Girach A, Erginay A, Gaudric A. Optical coherence tomography: a key to the future management of patients with diabetic macular oedema. *Acta Ophthalmol Scand* 2006; 84: 466-474.
253. Kozak I, El-Emam SY, Cheng L et al. Fluorescein Angiography Versus Optical Coherence Tomography Guided Planning For Macular Laser Photocoagulation In DME. *Retina* 2014: 1-6.
254. Virgili G1, Menchini F, Murro V, et al. Optical coherence tomography (OCT) for detection of macular oedema in patients with diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Jul 6;(7).
255. Browning DJ, Altaweel MM, Bressler NM, et al. Diabetic Macular Edema: What Is Focal and What Is Diffuse?. *Am J Ophthalmol* 2008; 146:649 - 55.
256. Figueira J, Khan J, Nunes S, et al. Prospective randomised controlled trial comparing sub-threshold micropulse diode laser photocoagulation and conventional green laser for clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol* 2009; 93:1341-4.
257. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, et al. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2003; 110:1690 - 6.
258. Michaelides M, Kaines A, Hamilton RD, et al. A Prospective Randomized Trial of Intravitreal Bevacizumab or Laser Therapy in the Management of Diabetic Macular Edema (BOLT Study): 12-Month Data: Report 2. *Ophthalmology* 2010; 117: 1078-1086.
259. Nguyen QD, Shah SM, Khwaja AA, et al; READ-2 Study Group. Two-year outcomes of the ranibizumab for edema of the macula in diabetes (READ-2) study. *Ophthalmology* 2010; 117:2146-2151.
260. Massin P, Bandello F, Garweg JG, et al. Safety and efficacy of ranibizumab in diabetic macular edema (RESOLVE Study): a 12-month, randomized, controlled, double-masked, multicentre phase II study. *Diabetes Care* 2010; 33: 2399-405.
261. Mitchell P, Bandello F, Schmidt-Erfurth U, et al. The RESTORE study: ranibizumab monotherapy or combined with laser versus laser monotherapy for diabetic macular edema; RESTORE study group. *Ophthalmology* 2011;118:615-25.



3 | Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. RD y EM

262. DRCR Network. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al. Randomized Trial Evaluating Ranibizumab Plus Prompter Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*; 117: 1064-1077.
263. Brown DM, Nguyen QD, Marcus DM, et al. Long-term Outcomes of Ranibizumab Therapy for Diabetic Macular Edema: The 36-Month Results from Two Phase III Trials Rise and Ride. *Ophthalmology* 2013; 120:2013-22.
264. Prueno C. Efficacy and safety of ranibizumab in two treat-and-extend versus pro-re-nata regimes in patients with visual impairment due to diabetic macular edema: 24-month results of RETAINmstudy *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014; 236 ARVO E-abstract 1700.
265. Sim DA, Keane PA, Zarranz-Ventura J et al. The Effects of Macular Ischemia on Visual Acuity in Diabetic Retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013; 54:2353-60.
266. Arend O, Wolf S, Harris A, Reim M. The relationship of macular microcirculation to visual acuity in diabetic patients. *Arch Ophthalmol* 1995;113:610-4
267. Campochiaro PA, Wykoff CC, Shapiro H et al. Neutralization of Vascular Endothelial Growth Factor Slows Progression of Retinal Nonperfusion in Patients with Diabetic Macular Edema *Ophthalmology* 2014; 121:1783-9.
268. Chung EJ, Roh MI, Kwon OW, Koh HJ. Effects of macular ischemia on the outcome of intravitreal bevacizumab therapy for diabetic macular edema. *Retina* 2008; 28:957-63.
269. Douvali M, Chatziralli IP, Theodossiadis PG et al. Effect of macular ischemia on intravitreal ranibizumab treatment for diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2014 Aug 27.
270. Do DV, Nguyen QD, Boyer D, et al. One-Year Outcomes of the Da Vinci Study of VEGF Trap-Eye in Eyes with Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2012; 119:1658-65.
271. Korobelnik JF et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2014 Jul 8. pii: S0161-6420 (14) 00426-6.
272. Boyer DS, Yoon YH2, 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.
273. Ahn SJ, Ahn J, Park S, et al. Intraocular pharmacokinetics of ranibizumab in vitrectomized versus nonvitrectomized eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2014; 29;55:567-73.
274. Chin HS, Park TS, Moon YS, Oh JH. Difference in clearance of intravitreal triamcinolone acetonide between vitrectomized and nonvitrectomized eyes. *Retina* 2005; 25:556-60.
275. Kakinoki M, Sawada O, Sawada T, et al. Effect of vitrectomy on aqueous VEGF concentration and pharmacokinetics of bevacizumab in macaque monkeys. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2012 Aug 24; 53:5877-80.
276. Moisseiev E, Waisbourd M, Ben-Artzi E, et al. Pharmacokinetics of bevacizumab after topical and intravitreal administration in human eyes. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2014; 252:331-7.
277. Campochiaro PA, Brown DM, Pearson A, et al; FAME Study Group. Sustained delivery fluocinolone acetonide vitreous inserts provide benefit for at least 3 years in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2012 Oct; 119(10):2125-32.
278. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Writing Committee. Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction. *Ophthalmology* 2010; 117:1087-1093.
279. Flaxel CJ, Edwards AR, Aiello LP, et al. Factors associated with visual Acuity outcomes after vitrectomy For diabetic macular edema Diabetic retinopathy clinical research Network. *Retina* 2010; 30:1488-1495.

- 280.** Hoerauf H, Bruggemann A, Muecke M, et al. Pars plana vitrectomy for diabetic macular edema. Internal limiting membrane delamination vs posterior hyaloid removal. A prospective randomized trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2011; 249:997-1008.
- 281.** Bardak Y, Cekic O, Tig SU. Comparison of ICG-assisted ILM peeling and triamcinolone-assisted posterior vitreous removal in diffuse diabetic macular oedema. *Eye (Lond)* 2006; 20:1357-9.
- 282.** Bahadır M, Ertan A, Mertoglu O. Visual acuity comparison of vitrectomy with and without internal limiting membrane removal in the treatment of diabetic macular edema. *Int Ophthalmol* 2005;26:3-8.
- 283.** Cabrera López F, Cabrera Marrero B, Baeta-Bayón L, et al. Actualización en el diagnóstico y tratamiento del edema macular diabético. *Archivos de la Sociedad Canaria de Oftalmología* 2005; 16: 69-82.
- 284.** Simunovic MP, Hunyor AP, Ho IV. Vitrectomy for diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Can J Ophthalmol* 2014; 49:188-195
- 285.** de Smet A, Gandorfer P, Stalmans P, et al. Microplasmin intravitreal administration in patients with vitreomacular traction scheduled for vitrectomy: the MIVI I trial *Ophthalmology* 2009;116: 1349-1355.
- 286.** ThromboGenics. A multicenter study to compare multiple doses of intravitreal microplasmin versus sham injection for treatment of patients with diabetic macular edema (DME) (MIVI-II). Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT00412451>.
- 287.** Song SJ, Smiddy WE. Ocriplasmin for symptomatic vitreomacular adhesion: an evidence-based review of its potential. *Core Evid* 2014; 21:51-9.
- 288.** Song SJ and Smiddy WE. Ocriplasmin for symptomatic vitreomacular adhesion: an evidence-based review of its potential. *Core Evidence* 2014;9 51-59.
- 289.** Murakami T, Yoshimura N. Structural changes in individual retinal layers in diabetic macular edema. *Journal of Diabetic Research* 2013.

