

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

Tercera revisión

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

Tercera revisión

Coordinadoras

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)
Valladolid.

Patrocinado por:



Fecha de publicación: Marzo 2009
Fecha primera revisión: Marzo 2012
Fecha segunda revisión: Marzo 2015
Fecha tercera revisión: Marzo 2019

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-255-2019

ISBN: 978-84-09-09356-4

Maquetación e impresión: CF Comunicación

Colaboradores

Dr. Maximino J. Abaldes*

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

Dr. José Andonegui Navarro*

Complejo Hospitalario de Navarra.

Dr. Francisco Cabrera López

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

Dr. Juan Manuel Cubero Parra

Instituto de Oftalmología. La Arruzafa. Córdoba.

Dr. Eduardo Esteban González

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Dra. Isabel Guedes Guedes

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

Dr. Estanislao Gutiérrez Sánchez

Clínica Piñero. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla.

Dra. María Lafuente López-Herrera

Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca (HUVA). Murcia.

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. 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. Tercera revisión:

Dr. Alfredo García Layana*

Clínica Universitaria de Navarra.
Miembro de la Junta Directiva de la SERV.

Prof. José M^a Ruiz Moreno*.

Jefe de Servicio de Oftalmología. Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda. Catedrático de Oftalmología. Universidad Castilla La Mancha (UCLM).
Director Médico Corporación Vissum.

* Miembros de la Red Temática de Investigación cooperativa en oftalmología RD 12/0034 "Oftalred".

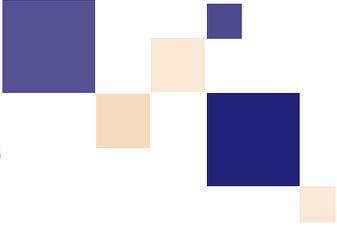
Declaración de conflicto de interés de los participantes



Los coordinadores y revisores de esta guía declaran haber participado en Advisory Boards de Novartis, Bayer y Allergan, y haber dado charlas remuneradas en simposios y reuniones patrocinadas por las empresas que comercializan los fármacos aprobados para esta indicación.

Índice

1. OBJETIVOS	5
2. INTRODUCCIÓN	7
3. CLASIFICACIÓN DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA (RD) Y DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO (EMD)	9
3.1 Clasificación Clínica Internacional de la RD (GDRPC)	9
3.2 Clasificación del Edema Macular (ETDRS-1985)	10
3.3 Clasificación Angiográfica del Edema Macular	11
3.4 Clasificación basada en la Angiografía de campo amplio	12
3.5 Clasificación basada en la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT):	12
3.6 Clasificación basada en la Tomografía de Coherencia Óptica y en la Angiografía Fluoresceínica	15
4. MANEJO DE LA RETINOPATÍA DIABÉTICA	17
4.1 Sin Retinopatía Aparente	20
4.2 RDNP Leve	21
4.3 RDNP Moderada	21
4.4 RDNP Severa	25
4.5 RDP y Medios Transparentes	29
4.6 RDP con Hemovítreo	31
4.7 RDP con Hemorragia Premacular	33
4.8 RDP con Hemovítreo Recurrente tras CRV	33
4.9 RDP con Desprendimiento de Retina	36
4.10 RDP con Rubeosis	38
4.11 Glaucoma Neovascular	39
4.12 Catarata	44
5. MANEJO DEL EDEMA MACULAR DIABÉTICO (EMD)	51
5.1 Valoración actuación terapéutica	52
5.2 Opciones terapéuticas	54
5.2.1 Abordaje del edema sin afectación central	54
5.2.2 Abordaje del edema con afectación central	56
5.3 Tratamiento quirúrgico del Edema Macular	65
6. RESUMEN DEL MANEJO DEL PACIENTE CON EMD	69
7. ANEXOS (INCAPACIDAD)	71
8. BIBLIOGRAFÍA	77



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 en el tratamiento de la retinopatía diabética (RD) y/o el edema macular (EM) en un momento en el que se cuenta con diversas 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 para 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 evidencia científica. De esta manera se plantea qué hacer con una RD 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 EM diabético (EMD). 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 tomógrafos de coherencia óptica, retinógrafos y angiógrafos, así como de aparatos de láser y la posibilidad de aplicar inyecciones intravítreas, el tratamiento de la RD y del EMD 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 diagnóstico y/o terapéutico, 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	H	Hemorragia
ADA	Academia Americana de Diabetes	HbA1c	Hemoglobina glicosilada
ADO	AntiDiabéticos Orales	HTA	HiperTensión Arterial
AFG	AngioFluoresceinGrafía	IVA	Inyección intraVítrea de Aflibercept
AM	Agujero Macular	IVB	Inyección intraVítrea de Bevacizumab
AMIR	Anomalías Microvasculares IntraRetinianas	IVR	Inyección intraVítrea de Ranibizumab
AntiVEGF	Antiangiogénicos	MAVC	Mejor Agudeza Visual Corregida
ArrV	Arrosariamiento Venoso	MLE	Membrana Limitante Externa
AVM	Adhesión VítreoMacular	MLI	Membrana Limitante Interna
C	Cuadrante	OCT	Tomografía de Coherencia Óptica
CAE	Centro de Atención Especializada	PFC	PanretinoFotoCoagulación
CNM	Cámara No Midriática	PRN	Pauta según necesidad (Pro-Re-Nata)
CRV	Cirugía Retino-Vítrea	PL	Percepción de Luz
DD	Diámetro de Disco	RD	Retinopatía Diabética
DEX	Implante de Dexametasona intravítreo	RDNP	RD No Proliferativa
DM	Diabetes Mellitus	RDP	RD Proliferativa
DR	Desprendimiento de Retina	RDT	Retinopatía Diabética Tratable
EA	Exudado Algodonoso	SAP	Sinequias Anteriores Periféricas
ED	Exudado Duro	TAIV	Triamcinolona Acetónido IntraVítrea
EM	Edema Macular	T&E	Tratar y extender (Treat and Extend)
EMD	Edema Macular Diabético	TVM	Tracción Vítreo Macular
EMA	Agencia Europea del Medicamento	VEGF	Factor de crecimiento del endotelio vascular
EMCS	Edema Macular Clínicamente Significativo	ZAF	Zona Avascular de Fóvea
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		
GNV	Glaucoma Neovascular		

2. Introducción

Tras la primera publicación de la Guía de la SERV sobre el manejo de la retinopatía diabética (RD) y el edema macular (EM) en 2009, y sus ulteriores actualizaciones en 2012 y 2015, se afronta esta tercera revisión siendo conscientes de los cambios diagnósticos y terapéuticos acaecidos en los últimos años, los cuales han dejado atrás antiguos paradigmas que parecían incuestionables.

En la introducción de la primera edición de la guía se señalaba que la Diabetes Mellitus (DM) se estaba convirtiendo en una epidemia. Por desgracia, la situación no ha mejorado. Los malos hábitos alimenticios, el sedentarismo y la obesidad resultante contribuyen a la situación actual. Así, un nuevo análisis de datos procedentes de 98 países, (Vision Loss Expert Group) concluye que la prevalencia global de ceguera y de pérdida visual moderada y severa disminuye entre 1990 y 2015 de forma marcada para muchas patologías (catarata, DMAE, glaucoma...) salvo para la RD que aumenta. De esta forma, el número de ciegos por RD se duplicó entre 1990 y 2015 (de 200.000 a 400.000). De igual manera, el número de personas con disminución de agudeza visual moderada o severa por RD pasó de 1.4 millones de personas en 1990 a 2.6 millones en 2015 y se espera que en 2020 esa cifra alcance los 3.2 millones.¹

Resulta desalentador tratar pacientes con terapias intravítreas de repetición, cuyo control metabólico es inadecuado y más desmoralizador aún, cuando éste no mejora a pesar de la insistencia que los oftalmólogos estamos obligados a hacer.

En España, la situación clínica de los diabéticos tipo 1, ha mejorado en las últimas décadas. Tanto endocrinólogos como médicos de familia tienen una actitud activa en el control metabólico de este grupo de pacientes que se traduce en que un destacado número de diabéticos tipo 1 y son conscientes de la importancia del control de su enfermedad y conocen sus cifras de hemoglobina glicosilada.

En relación con los tipos 2, que representan el grupo mayoritario de los pacientes diabéticos, la situación es más compleja, sobre todo en los que debutan en edades tempranas (30-40 años). Se considera que el sistema sanitario debería invertir más recursos en la prevención y control de estos pacientes. Un adecuado control de la diabetes y de sus factores de riesgo asociados, retrasaría la aparición y la progresión de la RD y aminoraría las complicaciones multisistémicas de la DM.

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

La generalización de la tomografía de coherencia óptica (OCT) y el cumplimiento de protocolos terapéuticos para el manejo de la RD y el EMD han elevado notablemente el número de inyecciones anuales de intravítreos (antiangiogénicos y corticoides de liberación lenta). Esperemos que pronto se pueda afirmar que la DM ya no es la primera causa de ceguera en menores de 65 años.

Este panorama, genera tres nuevos retos oftálmicos:

Primero, dar asistencia a los pacientes con baja visión. A nivel oftálmico, se dispone de armas terapéuticas útiles siempre que la detección y el tratamiento sea precoz y suficientemente activo. A nivel social, es necesario recordar que el minusválido visual, al carecer de signos externos de su deficiencia, impresiona de normalidad. Por tanto, es preciso hacer un esfuerzo de concienciación social. Si se adoptan medidas de apoyo visual y facilidades en el ámbito de las ciudades, instituciones y viviendas, esta

minusvalía puede ser mejor tolerada permitiendo un mayor grado de independencia personal.

Segundo, la transformación de Oftalmología desde una especialidad episódica a una nueva realidad, donde la cronicidad se ha vuelto la norma. En la actualidad, tratamos, pero no curamos. Las consultas hospitalarias están desbordadas, y urge un plan nacional para dotar a los centros de salud de personal e instrumentación necesarios para compartir esta carga asistencial.

Tercero, el exponencial número de tratamientos intravítreos ya sea por DM (EMD y RDP), DMAE u otras patologías oculares, hace imprescindible un control de los resultados. Se precisa de una base de datos nacional y por comunidades, que permita conocer lo que se hace, porqué se hace y el grado de eficiencia. Eso permitirá optimizar nuestra actuación clínica y una mayor independencia de la industria farmacéutica.

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 RD. La clasificación propuesta por el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS)² 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, debido a que existen demasiados niveles o estadios, y a que tienen que guardar una correlación

con las fotografías estereoscópicas de los 7 campos básicos.

Con la finalidad de conseguir un medio de comunicación para todos, un grupo de expertos (Global Diabetic Retinopathy Project Group -GDRPG-)³ 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)

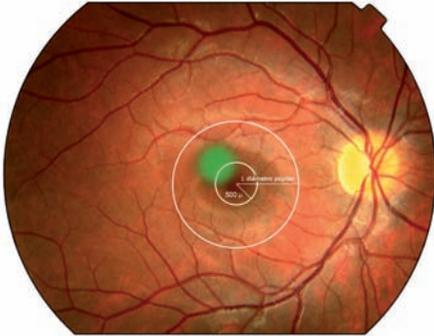
Sin RD aparente	Sin alteraciones diabéticas en FO. Ausencia de microaneurismas (μ A).
RD no Proliferativa (RDNP) Leve	Solo μ A. (Figura 5)
RDNP Moderada	μ A asociados a menos de 20 hemorragias (H) intrarretinianas en cada uno de los 4 cuadrantes (C), exudados duros (ED), "exudados" algodonosos (EA), arrosamiento venoso en 1 solo C. (Figura 6).
RDNP Severa	μ A junto a uno de los siguientes hallazgos - Hemorragias intrarretinianas severas (>20) en cada uno de los 4 C - Arrosamiento 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 EMD la clasificación propuesta por el ETDRS parece ser la más adecuada (Grado de recomendación A) y ha sido la de primera elección en investigación clínica hasta la llegada de la OCT.

3.2 Clasificación del Edema Macular (ETDRS-1985)

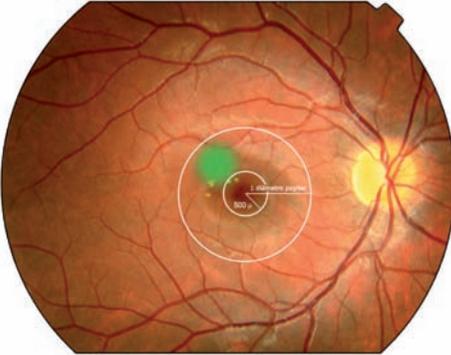
- Sin edema macular



- Con edema macular (EM): engrosamiento retiniano dentro de 1 diámetro 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.

- Con Edema Macular Clínicamente Significativo (EMCS):

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 si bien es cierto que en la actualidad y dado que la angiografía no se realiza ya de manera sistemática en muchos centros esta cayendo en desuso.

- **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 que $\geq 67\%$ está asociada a microaneurismas.^{4,5} 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^{6,7,8,9,10,11} o como aquella hiperfluorescencia de la cual $\geq 33\%$ está asociada a microaneurismas.³ Suele ser bilateral y asimétrico. Clínicamente se traduce

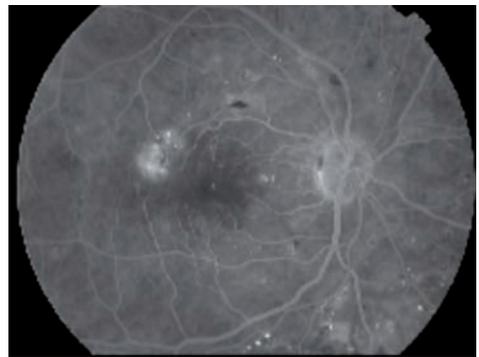


Figura 1. EMCS focal

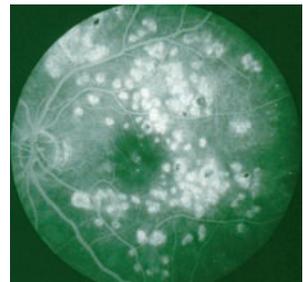


Figura 2. EMCS multifocal antes y después del tratamiento con láser



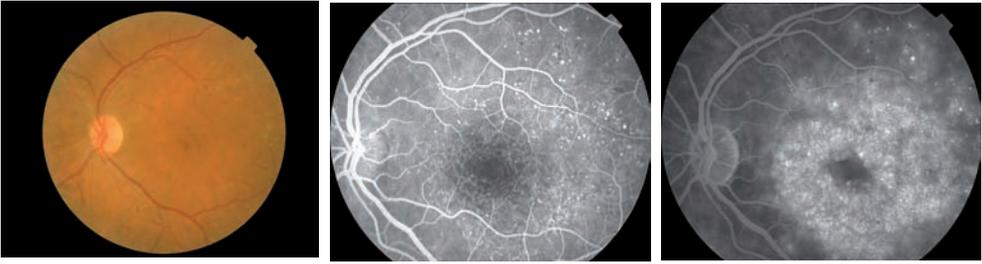


Figura 3. EMCS difuso

ce 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 angiografía fluoresceíngrafía 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 Angiografía de campo amplio

También se ha propuesto clasificar el EMD según los hallazgos obtenidos en la angiografía de campo amplio.¹² Según esta clasificación, el EMD se dividiría en los siguientes tipos:

- Edema provocado por exudación desde microaneurismas parafoveales.
- Edema asociado a isquemia retiniana periférica.
- Edema asociado a exudación perivas- cular activa procedente de neovasos.

La importancia de esta clasificación radica en que, aunque los tres tipos de edema muestran una buena respuesta al tratamiento con antiangiogénicos intravítreos, el edema asociado a isquemia retiniana periférica podría tener una mayor posibilidad de recurrencia a largo plazo si no se tratan con láser las zonas isquémicas de la retina periférica. En cualquier caso, esta circunstancia deberá ser confirmada en futuros estudios.

3.5 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 μm para los OCT de dominio temporal y 300 μm para los OCT de dominio espectral. El umbral específico se corresponderá con 300 μm para el

dominio temporal y 350 μm para el espectral.¹³

- 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.¹⁴
- 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 Panozzo¹⁵ lo cataloga:

1. Atendiendo a la morfología (Figura 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.

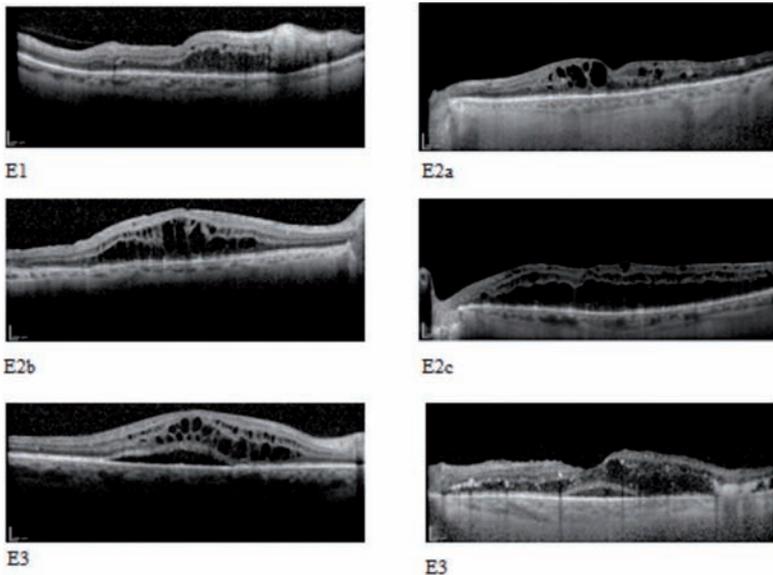


Figura 4 a. Clasificación del OCT según su morfología (imágenes de OCT cortesía del Dr. Gallego Pinazo y de la Dra. Rosa Dolz. Valencia)



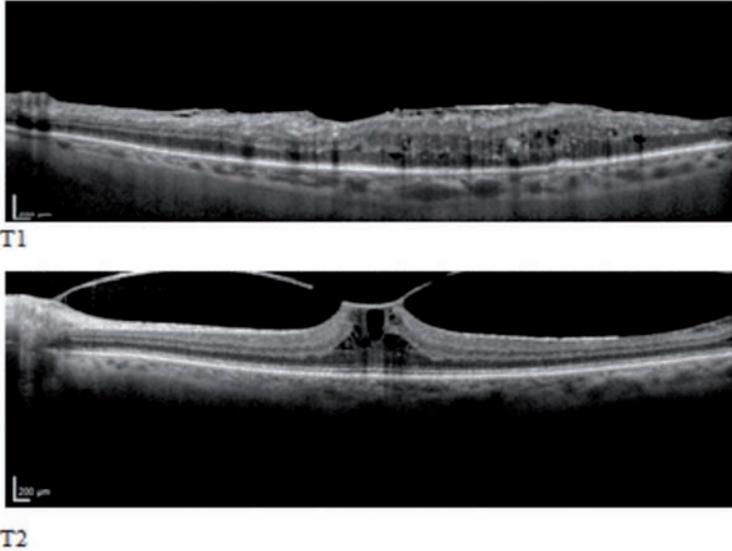


Figura 4 b. Estadios T1 y T2 en la OCT según la existencia de tracción epirretiniana

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”.

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



Clasificación LET.¹⁶

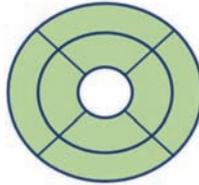
Ésta divide al EMD en base a la localización topográfica en la OCT en central (A), paracentral (B) y marginal (C) y a ello le añade un número en base a los sectores ETDORS afectados (1: de 1-3 sectores, 2: de 4-6 sectores y 3: de 7-9 sectores) y, si se observa tracción le añade T:

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.



CENTRAL



PARACENTRAL



MARGINAL

3.6 Clasificación basada en la Tomografía de Coherencia Óptica y la Angiografía Fluoresceínica:

Existe, por último, una clasificación denominada SAVE que conjuga los hallazgos obtenidos en la OCT y la AFG.¹⁷ Valora la presencia de fluido **S**ubretiniano, el **Á**rea de engrosamiento retiniano, las anomalías de la interfase **V**itreoretiniana y la **E**tiología del edema. Las categorías establecidas son las siguientes:

- Fluido subretiniano (S). Se detecta su presencia mediante OCT:

- X. No valorable. Por ejemplo, por imágenes de mala calidad.
- 0. Ausente.
- 1. Presente.

- Área (A). Cuenta el número de campos de la rejilla del ETDORS que muestran engrosamiento retiniano en la OCT:

- X. No valorable.
- 0 a 9. Según el número de campos con engrosamiento.

- Anomalías de la interfase vitreoretinianas (V). Detectadas mediante OCT:

- X. No valorable.
- 0. Ausente.
- 1. Presente.

- Etiología (E). Para medir esta categoría se emplea tanto la OCT como la AFG:

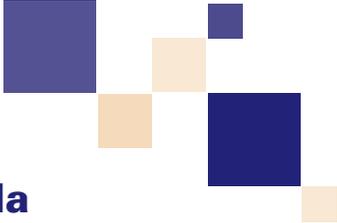
- X. No valorable.
- 1. Exudación focal o multifocal en la AFG desde una fuente definida que provoca edema exudativo en la OCT.





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

2. Exudación no focal capilar sin una fuente definida en la AFG que provoca edema exudativo en la OCT. quistes y/o interrupción de la integridad de la capa horizontal en la parte central.
3. Isquemia macular o periférica definida por ausencia de perfusión capilar en la AFG. A diferencia de lo que ocurre en las tres primeras categorías, en la etiología pueden coexistir varias de ellas (por ejemplo, S0A6V1E2,4).
4. Edema atrófico, caracterizado por degeneración quística retiniana sin células de Müller, visible generalmente como columnas verticales de tejido que rodean los Los distintos tipos de EMD definidos por esta clasificación podrían requerir estrategias terapéuticas diferentes, pero esto también deberá ser corroborado en estudios posteriores.



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 el daño sea irreversible. 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 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 primera retinografía debería hacerse a los 3-5 años del diagnóstico en los diabéticos tipo 1 (más del 18% de estos diabéticos jóvenes ya tienen al-

gún grado de RD)¹⁸ 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 RD se podría 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 RD (Grado de recomendación B). 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 EMD aso-

ciado, 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.
- 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, efecto que persiste durante más de 10 años (existencia de una «Memoria Metabólica»)²⁴ y la función visual informada por el paciente NEI-VFQ-25 es significativa-



mente más alta hasta 30 años después.²⁵ Además, la terapia intensiva es más eficaz cuando se introduce durante los primeros 5 años de la diabetes (prevención primaria), que cuando se introduce después de que las complicaciones ya se han comenzado a desarrollar (prevención secundaria).²⁶

Se ha visto como los adolescentes con pobre control glucémico tienen mayor riesgo de desarrollar complicaciones microvasculares cuando son adultos jóvenes. Aspecto importante para que los pediatras intensifiquen el control en esta etapa en los pacientes diabéticos.²⁷ La terapia intensiva con insulina y especialmente la bomba de insulina, previenen la RD tanto en adultos como en adolescentes con DM tipo 1.²⁸

Un 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. 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.²⁹

Así mismo, la HTA se asocia a un aumento del riesgo de progresión de RD y aparición de EMD^{30,31} y bajar la tensión arterial beneficia múltiples aspectos de la RD (disminuye su progresión, la necesidad de tratamiento con láser, etc.).³² 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.

Mención especial merece la necesidad que tienen los pacientes con DM de ejercicio físico ya que se asocia a una severidad menor de la RD, independientemente de los efectos de la HbA1c y del índice de masa corporal.³³

Inteligencia Artificial, Deep Learning y RD

Las nuevas tecnologías y el desarrollo de la inteligencia artificial están cambiando el planteamiento actual de los programas de cribado y de prevención de la ceguera por RD. La posibilidad de que el cribado se realice en un porcentaje no despreciable de pacientes de manera automática, cuando la prevalencia de la enfermedad y de sus complicaciones está aumentando, resulta de gran interés tanto para los profesionales como para las autoridades sanitarias.

Se calcula que en 2030 habrá 3 millones de ojos que tendrán que ser evaluados cada día de trabajo, esto implica la realización de 35 exámenes por segundo. Algo preocupante si se tiene en cuenta además que frente a este enorme crecimiento se prevé que solo habrá un incremento del 2% del número de oftalmólogos. De ahí las esperanzas puestas en el desarrollo de los sistemas de inteligencia artificial.

Los primeros intentos de automatización del proceso de cribado comenzaron, hace más de dos décadas con las técnicas de "machine learning" intentando reproducir, mediante el sistema de redes neuronales, el esquema de razonamiento que, en base a los hallazgos



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

en las retinografías y los protocolos vigentes, realiza el oftalmólogo en la práctica clínica.

Requiere la recogida de un importante número de imágenes, el marcaje de las lesiones, el desarrollo de redes neuronales, el proceso de entrenamiento de la red y su posterior validación.³⁴

En el caso de la RD se ha trabajado, sobre todo, con la identificación de exudados lipídicos, microaneurismas y hemorragias alcanzándose una sensibilidad del 98.9%, una especificidad del 89.5% y una precisión del 85.2%.

Tal y como muestran muchos de los trabajos publicados se han conseguido relativamente buenos resultados. Así, Acharya y cols. (2012) consiguen desarrollar un algoritmo con una sensibilidad del 98.9%, una especificidad del 89,5% y una precisión del 85,2%.³⁵ En el caso de Ganesan y cols. (2014) se logra una precisión ya del 90% o superior.³⁶

Hasta el punto de que ya se han desarrollado los primeros sistemas de uso comercial como el Retmarker que se basa en el ciclo vital de los microaneurismas.

El iGrading es otro de los sistemas desarrollados en el Reino Unido y disponible comercialmente. Soto Pedre y cols. (2015) han contribuido a su validación. Tiene una sensibilidad del 94% y una especificidad del 68.8% (95% CI 67.2–70.4%) por lo que es, en realidad, un sistema mixto.³⁷

En abril de 2018 la FDA aprobó el primer dispositivo (IDx LLC, Iowa City, IA, USA) que, utilizando las técnicas de inteligencia artificial, permite reconocer la RD derivable. El IDx es un software basado

en el empleo de la nube, dirigido sobre todo a los médicos de atención primaria, como sistema de apoyo a la toma de decisiones y está desarrollado para ser utilizado básicamente con los retinógrafos topcon NW 400.

Para su aprobación la FDA se ha basado en los resultados de un estudio clínico de validación del software en 900 pacientes con diabetes pertenecientes a 10 centros de atención primaria. IDx-DR identificó de manera correcta la presencia de RD con un estadio de leve/moderada o superior en más del 87.4% de las ocasiones.³⁸

4.1- Sin Retinopatía Aparente

- Examen oftálmico bajo midriasis o CNM cada dos años si existe buen control metabólico (HbA1c<7%) y ausencia de factores de riesgo asociados (HTA, dislipemia, etc.). En estos casos la exploración oftálmica bienal³⁹ 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 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.
- En este estadio no existen signos clínicos visibles de daño neurovascular con los métodos de cribado utilizados hasta el momento. Sin embargo, con pruebas no habituales, se han descrito una serie de signos que indican daño neurovascular y que podrían



usarse para la detección precoz de la RD. Entre los signos tomográficos se encuentran, la reducción de la capa nuclear interna y mayor grosor corioides. En la angio-OCT caben destacar la disminución de la densidad vascular en el plexo superficial (en DM 2 y DM 1) y profundo (DM 2), con descenso del flujo sanguíneo y aumento de la ZAF (solo en los DM 2). Así mismo se ha descrito una reducción de la sensibilidad al contraste, anomalías en la visión de los colores y disminución de la sensibilidad foveal por microperimetría. Se aprecia, además, un aumento significativo de los niveles de VEGF y de las citoquinas inflamatorias.⁴⁰

Aunque la detección de algunos de estos signos podría ayudar a diagnosticar a aquellos pacientes con mayor riesgo de desarrollar RD, ninguna de las técnicas ha mostrado hasta el momento un valor predictivo sólido.

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 anti-diabéticos 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)^{41,42,43,44}

en los DM tipo 1 que mantienen un nivel medio de $HbA1c \leq 7,2\%$ se reduce la incidencia de la RD en un 76% y la progresión de la RD en un 54%.

El UKPDS⁴⁵ 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%⁴⁶ (Nivel de evidencia 1). Figura 5



Figura 5. RDNP leve

4.3- RDNP Moderada

Control oftalmológico semestral.

El diagnóstico de la RDNP siguiendo los criterios establecidos en el ETDRS no es tarea fácil. De acuerdo con la clasificación establecida en dicho estudio en el año 1991, la retinopatía diabética leve comienza con la presencia de microaneurismas y va de los niveles 20 a 35 del ETDRS.

El nivel 20 es aquel en el que solo se observan los microaneurismas en el fondo de ojo.

El problema surge al definir el siguiente nivel o nivel 35, que es también leve y



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

que se define si aparecen microaneurismas asociados a uno de los siguientes:

- a) Presencia de uno o más de un bucle venoso;
- b) Presencia de exudados blandos, IRMAS o arrosariamiento venoso, todos ellos según la definición del ETDRS;
- c) Presencia de una o más de una hemorragia retiniana;
- d) Presencia de uno o más de un exudado blando.

Los niveles 43 y 47 definen el siguiente estadio que es el de la RDNP moderada.

El nivel 43 incluye hemorragias en la retina en número inferior a 20 en cada uno de los cuatro cuadrantes o IRMAS presentes (D/1) en uno, dos o tres cuadrantes.

El nivel 47 incluye las características anteriores y además:

- a) IRMAS presentes en los 4 cuadrantes
- b) hemorragias severas en dos o tres cuadrantes
- c) arrosariamiento venoso como mínimo en un cuadrante.

La definición de RDNP moderada incluye muchas formas de afectación retiniana, con un número de lesiones que varían en cantidad y calidad, lo que hace que sea un nivel complejo de definir y difícil de establecer un manejo uniforme para todos los pacientes que presentan este nivel de RD.

Además, en el mismo estudio ETDRS se estableció el porcentaje de progre-

sión de RDNP a RDP para cada uno de los niveles establecidos si no se hacía ningún tratamiento. En base al informe 12 del ETDRS⁴⁷ se sabe que la progresión será de un 11,3% en caso del nivel 43 y de un 20,7% si es el nivel 47.

Además, el grado de progresión hacia RDP depende del tipo y número de lesiones existentes en cada uno de los dos niveles de RDNP moderada. Así por ejemplo en el nivel 43 no es lo mismo que existan solamente IRMAS o solo exudados blandos, ya que si existen IRMAS en 1 a 3 cuadrantes el porcentaje de progresión es del 20,7% y si estas no existen y solo existen exudados blandos el porcentaje de progresión se limita a un 10,2%.

Así, el manejo de la RDNP moderada, va a ser tal vez el más complejo de todos los niveles, ya que no va a existir un patrón que se pueda definir de forma unánime para todos los pacientes que se incluyen en esta categoría.

El diagnóstico se realiza recurriendo a la exploración de fondo de ojo y en el caso de la investigación clínica por retinografía bien de 30° en los siete campos del ETDRS,⁴⁸ o bien en dos campos según el EURODIAB, uno centrado en la mácula y otro en el lado nasal de la papila⁴⁹ o bien añadir a estos dos últimos campos un tercero de 45° a nivel temporal superior, que es la técnica del estudio JOSLIN empleada también por el estudio Wisconsin.⁵⁰

Las nuevas técnicas de campo amplio, si bien no van a cambiar el hecho del diagnóstico de la retinopatía sí que pueden cambiar el nivel de gravedad de la misma.^{51,52}



Respecto a otras técnicas de imagen a utilizar en este estadio de RD, merece la pena destacar el valor de la OCT en caso de sospecha de presencia de EMD, y la angiografía fluoresceínica no es necesario realizarla (Nivel de evidencia 1), si bien la introducción de los nuevos equipos de angio-OCT, pueden hacer variar los criterios de aplicación de esta técnica de diagnóstico por la imagen en casos de RD moderada si observamos gran número de lesiones en la retina o dudamos de la existencia de áreas de isquemia, que si bien van a definir el siguiente nivel o RDNP severa, no tienen por qué no presentarse en los casos de RDNP moderada, sobre todo si el número de IRMAS que observamos son importantes.

El seguimiento de estos pacientes se ha establecido según diferentes sociedades médicas entre 3 y 4 meses,^{53,54,55,56} estando aún por definir el profesional a realizar el seguimiento, si bien dado el riesgo de progresar a formas proliferativas, debería realizarse por médicos oftalmólogos expertos en retina médica y en caso de dudas o presencia de gran número de lesiones ser realizado por oftalmólogos de segmento posterior (retinólogos).

El tratamiento de la retinopatía diabética moderada debe de incluir además un control estricto de los parámetros metabólicos del paciente diabético.

Control de glucemia

El control estricto de la glucemia ya demostró en el DCCT y su posterior desarrollo EDIC que los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 la aparición de retinopatía diabética tardaba más en aparecer en el caso de que no existiera de base⁵⁷, y en el caso de que estuviera presente al inicio del estudio, esta avanza-

ba de forma más lenta (DCCT), con un descenso en porcentaje de progresión de un 76% a los 6,5 años en el grupo de control estricto (con mejoría de hasta 3 niveles de la clasificación del ETDRS) frente a un 54% en el grupo de control convencional (nivel de evidencia 1).

En el caso del estudio DCCT/ EDIC,⁵⁸ que es la continuación del DCCT se demostró que los pacientes que pasaban de un control estricto en el DCCT a uno convencional en el EDIC, mantenían las ventajas del control estricto conservándose una reducción del 24% en la disminución de progresión de la RD, siendo de un 59% para la forma proliferativa.^{59, 60, 61, 62, 63}

Resultados similares se obtuvieron para pacientes con DM tipo 2 en el estudio UKPDS a los diez años de seguimiento, con una disminución del riesgo de complicaciones microvasculares de un 25% a los 10 años (nivel de evidencia 1).⁶⁴

Riesgos del control estricto de la glucemia

En el estudio DCCT se observó que un 15% de pacientes con control estricto de la glucemia empeoraba la RD. Asimismo, la variabilidad en el control de la glucemia podría explicar casos en los que si bien tenemos unos niveles normales de HbA1c la RD sigue empeorando, debe pues vigilarse no solamente al paciente diabético mediante los niveles de HbA1c, sino también controlar las variaciones bruscas en la glucemia que pueden tener lugar a lo largo del día, como pueden ser los episodios de hipoglucemia.

Control de la tensión arterial

El estudio UKPDS,⁶⁴ demostró que la reducción de la tensión arterial sistólica de



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

154 a 144 mm Hg reducía el número de microaneurismas a los 4,5 años de seguimiento, reduciendo a su vez la necesidad de tratamiento láser, (Nivel de evidencia 1).^{65,66,67}

Respecto al tipo de medicación utilizada para controlar la tensión arterial, el estudio EUCLID,⁶⁸ demostró en pacientes con DM tipo 1 tratados con lisinopril (IECA), reducía la progresión de la RDNP leve y moderada a RDP en un 50% de casos. Con posterioridad, el estudio DIRECT (Diabetic retinopathy candesartan trial) utilizando una dosis diaria de 32 mg de candesartán, un bloqueante de los receptores de la angiotensina (ARA II) reducía la incidencia, pero no tenía efecto sobre la progresión de la RD el mismo estudio DIRECT⁶⁹ aplicado a pacientes con DM tipo 2 (DIRECT-2) con la administración de candesartán se observó una regresión de la RD en un 35% de pacientes.⁷⁰ Lo que nos permite deducir que la utilización de medicamentos que bloquean el sistema renina angiotensina disminuyen la incidencia de RD en pacientes con DM tipo 1 e inducen una regresión de la RD en pacientes con DM tipo 2, (Nivel de evidencia 1).⁷¹

Control del nivel de lípidos

La disminución de los niveles de lípidos se ha asociado con un menor número de exudados duros a nivel macular. El estudio CARDS tras 3,9 años de tratamiento con atorvastatina consiguió reducir el número de pacientes que precisaban tratamiento láser pero no pudo demostrar que influyera en la progresión de la RD (nivel de evidencia 1).⁷²

Por otra parte, la disminución de los niveles de triglicéridos mediante fenofibrato, dio como resultados colaterales,

la observación de un descenso en el número de pacientes que precisaron tratamiento láser, lo que dio lugar a dos estudios, el fenofibrate intervention and event lowering in diabetes (FIELD)⁷³, y el ACCORD eye Study.⁷⁴ En el primero se administró 200 mg/díarios de fenofibrato que dieron lugar a un descenso en el número de pacientes que precisaban tratamiento mediante fotocoagulación láser en caso de edema macular de un 31%, (nivel de evidencia 1). El segundo estudio, el ACCORD mostró una reducción del 40% en la Odds ratio de la progresión de RD a los 4 años de seguimiento, en este estudio se asoció el fenofibrato a una estatina, demostrando que el efecto del fenofibrato era independiente del nivel de glucemia (nivel de evidencia 1). De todas maneras, hemos de indicar que el objetivo de ambos estudios no se focalizaba en la reducción de la progresión de la RD, por lo que debemos esperar a más estudios antes de indicar estos fármacos como tratamiento de la misma. Además, se ha de tener en cuenta que la asociación de fenofibrato y una estatina, no es un tratamiento sin efectos secundarios así, puede aparecer miopatía, aumento de transaminasas, aumentos de creatinina y un riesgo elevado de formación de cálculos biliares.

Utilización de anti-VEGF en la RDNP moderada.

Por otro lado, y gracias a los subanálisis de los grandes estudios multicéntricos de fase 3 se sabe que la inhibición crónica y mantenida del factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) enlentece la progresión de la RD a estadios más avanzados.^{75,76} Así, en el análisis de los pacientes que participaron en el RISE y el RIDE se observó que la pro-



babilidad 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.

Este efecto beneficioso de ranibizumab sobre la enfermedad de base no es exclusivo, sino que aparece también con aflibercept y bevacizumab⁷⁷ y también con el implante de Dexametasona.

Igualmente, un pequeño estudio ('DR-Pro-DEX) en el que se incluyeron 60 pacientes con RDNP y EMD ha proporcionado la primera evidencia de que el implante DEX también tiene el potencial de no solo retrasar la progresión del desarrollo de RD y RDP, sino que también puede mejorar la gravedad de DR a lo largo de 24 meses.⁷⁸

No obstante, es preciso recordar que no se cuenta con la aprobación de la indicación en nuestro medio para estos estudios para ninguno de los fármacos de administración intravítrea.



Figura 6. RDNP moderada

4.4 - RDNP Severa

La retinopatía diabética no proliferativa severa incluye los niveles 47 y 53 del ETDRS, caracterizados por la regla 4:2:1. Para el nivel 47 debe incluir al menos una de las siguientes características:

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 (IRMA en la literatura anglosajona) en uno o más cuadrantes.

Y para el nivel 53, es necesario que estén presentes dos de las características anteriores de la regla 4:2:1.

El conocimiento de estos dos niveles es importante ya que la progresión a formas proliferativas de RD es distinta para cada uno de ellos. Así la probabilidad de progresión a RDP se sitúa en torno al 3,2% en un año⁷⁹ si la RDNP severa se encuentra en el nivel 47 del ETDRS. En el caso de ser una forma de RDNP severa del nivel 53 del ETDRS,⁸⁰ el porcentaje de progresión anual a retinopatía proliferativa se eleva al 48,5%.

Las lesiones anteriormente descritas, ya indican que se trata de una forma en la que la isquemia va a ser un factor importante a tener en cuenta, por ello es preciso fijarse, sobre todo, en aquellas lesiones que sugieran la aparición de áreas de isquemia, como en la hemorragias, su número, forma y tamaño, sobre todo las redondas de tamaño más o menos grande, y que indican que están situadas en las capas externas de la retina



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

(capa plexiforme externa), se considera que están situadas en áreas de infarto retiniano. Por otro lado, se considera que su presencia cerca de la periferia de la retina, indica el posible desarrollo de rubeosis iris y el subsiguiente glaucoma neovascular.

Otros indicadores, tales como el:

- Arrosamiento venoso que aparece en áreas de oclusión capilar extensa, y puede representar focos de proliferación endotelial que no han llegado a desarrollar neovasos. Por último, los bucles venosos son debidos 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. Las AMIR pueden ser una variante de formaciones colaterales asociadas en áreas de oclusión arteriolar con formación de exudados algodonosos. Deben diferenciarse de la formación de telangiectasias que se observan en pacientes jóvenes y que se sitúan en la capa de fibras nerviosas, siendo éstas una forma de manifestación de la hiperemia vascular existente en el paciente diabético joven.⁸¹

La RDNP severa, se ha asociado a diferentes enfermedades y factores de riesgo; así en el estudio ACCORD,⁸² se ha asociado la presencia de RDNP severa con un mayor número de eventos cardiovasculares. El mismo estudio revela una asociación positiva con el desarrollo de nefropatía.⁸³ Finalmente se ha encontrado la asociación de RDNP severa y el desarrollo de demencia en pacientes diabéticos tipo 2, si bien los mismos autores indican que podría ser una asociación casual entre ambas complicaciones

de la diabetes. Por otro lado, la edad de aparición de la DM influye en el desarrollo de formas severas de retinopatía. Así, se ha demostrado que el grupo de edad de aparición de DM situado entre 5 y 15 años de edad,⁸⁴ es el que presenta un mayor riesgo de desarrollo de RDP, con un riesgo relativo (Hazard Ratio) de 1.90 (1.45–2.48), frente a los otros grupos de edad; de ello podemos deducir que es muy importante examinar la retina, y sobre todo la retina periférica, en los pacientes con DM tipo 1, ya que son pacientes que fácilmente pueden desarrollar RD y formas isquémicas de la misma.⁸⁵

El diagnóstico de la RDNP severa, se puede realizar mediante retinografía, pero para evidenciar la presencia de isquemia retiniana, sobre todo en el caso de isquemia periférica, hay que recurrir a la AFG, que nos permitirá detectar la extensión de la isquemia y la existencia de neovasos (NV) que pasen desapercibidos en la retinografía.

El seguimiento de los pacientes con RDNP severa debe realizarse mediante control hospitalario, por oftalmólogo experto en retina cada 3 – 4 meses, pudiendo ser incluso más frecuente en algunos casos de mal control metabólico.

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

- DM 2 con mal control metabólico, pacientes que no cumplen las revisiones de forma habitual.



- Presencia de retinopatía proliferativa 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. 84 Para poder realizar la PFC, se aconseja realizar la fotocoagulación de un cuadrante por sesión, siguiendo el orden que describimos a continuación: primero empezar por el cuadrante inferior, seguido del cuadrante nasal, luego el cuadrante superior y finalizando con el cuadrante temporal (Figura 7).

No obstante, el planteamiento debe ser distinto si coexiste EMD o no. Si no hay EMD se puede hacer en una sola sesión con un láser multipot.

Antes de comenzar la fotocoagulación debe tenerse en cuenta los diferentes

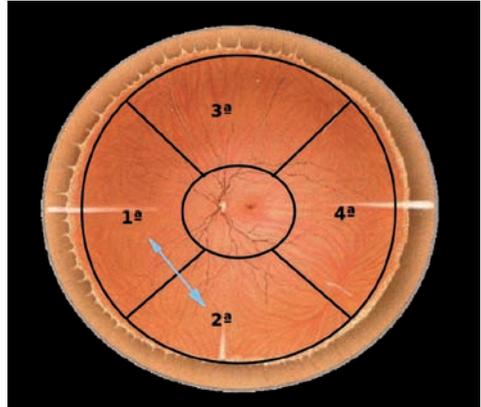


Figura 7. Secuencia de fotocoagulación por cuadrantes

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

En cuanto a la frecuencia con el láser convencional, se dará una sesión cada 2-3 semanas ya que la mácula no se recupera en 1 sola semana,86 como se ha demostrado recientemente en un estudio, en el que se aplicó PFC-láser en pacientes con RDNP severa sin EM previo definido por OCT, 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. Lo que si apreciaron fue un leve engrosamiento macular en el OCT que frecuentemente era persistente.87 Por otro lado, aunque un 80% de los pacientes con RDNP severa y buena AV mantienen su agudeza tras

Tabla 2. Grados de magnificación de las distintas lentes

<p>Factores de magnificación de las lentes de contacto que no inducen un incremento significativo del tamaño de la quemadura del láser</p>	<p>Mainster focal grid (1.05), Volk area centralis (1.0) y la lente Goldmann de 3 espejos (1.08).</p>
<p>Factores de magnificación de las lentes de contacto que si inducen un incremento significativo del tamaño de la quemadura del láser</p>	<p>Cuadrascérica (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.</p>



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

la PFC-láser, se ha visto que en el grupo de pacientes con grosos parafoveales $>300 \mu\text{m}$ se producen disminuciones de AV tras la PFC que pueden ser irreversibles.⁸⁸

Existen algunos trabajos que proponen el uso de anti-VEGF como coadyuvantes de la PFC-láser, en un intento por minimizar el edema macular post-láser.⁸⁹ Es importante enfatizar que en los casos con RDNP severa que hayamos decidido realizar una PFC y que además presenten edema macular clínicamente significativo se tratará primero éste y posteriormente se hará la PFC-láser.

El tratamiento mediante PFC-láser de 532 nanómetros tipo argón sigue siendo el patrón de oro del tratamiento láser actualmente. Su aplicación va a incluir realizar entre 1500 y 2500 impactos lo cual puede ser doloroso y necesitar 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.⁹⁰ 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, puede realizarse en una única sesión y con resultados similares a la PFC-láser convencional en lo que, a regresión de neovasos, parámetros de sensibilidad campimétrica y MAVC se refiere,⁹¹ pero no están aún estandarizados los protocolos a seguir con este tipo de láser.

De esta forma, cuando se utilizan los parámetros de láser tradicionales, la PFC realizada con PASCAL es menos efectiva en conseguir una regresión duradera de la NVC que la realizada con el láser de argón tradicional. Es posible que sea necesario ajustar los parámetros de tratamiento al utilizar la terapia con láser de patrón PASCAL en la RDP, no existiendo datos de si esto mismo es necesario realizar en la RDNP.

Finalmente hay que hacer referencia a otro tipo de láser utilizado en casos de edema macular diabético, pero que puede ser útil para realizar PFC-láser, es el de diodo micropulsado subumbral de 810 nm, que permite realizar la PFC-láser en una sola sesión bajo anestesia tópica sin provocar cicatrices retinianas, entre sus ventajas se encuentra que se puede realizar tratamiento láser en 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.⁹²

Como ya se ha apuntado anteriormente el uso de medicamentos anti-VEGF puede asociarse al tratamiento mediante PFC-láser, aunque esto está fuera de indicación y no dispone de evidencia científica de primer nivel por el momento. En este punto indicar que actualmente es objeto de debate la utilización de estos medicamentos en forma aislada, para controlar la progresión de la RD, pero ante formas de retinopatía con gran componente isquémico como son las RDNP severas, hemos de actuar con prudencia y esperar que existan un mayor número de estudios randomizados y



sobre grandes poblaciones antes de indicar el tratamiento con anti-VEGF de forma aislada.



Figura 8. RDNP severa

4.5 - RDP y medios transparentes

Las secuelas de la PFC y el problema que supone destruir parte de la retina junto con el descubrimiento de la base bioquímica de la RDP ligada a la isquemia, (hipoxia, aumento de los niveles de VEGF y NV), explican por qué se está asistiendo a un gran debate sobre el manejo de este tipo de pacientes. De forma que lo que hasta ahora ha sido el patrón de oro, la PFC, podría dejar de serlo en futuro próximo.

4.5.1 Panretinofotocoagulación (PFC):

La PFC, como bloqueador de la isquemia sigue estando vigente y aporta el valor de su eficacia en el tiempo y su coste-efectividad.⁹³

Sin embargo, secuelas como la reducción del CV, descenso de la sensibilidad al contraste, etc., hacen que se estén planteando nuevas opciones terapéuti-

ca. Parece ser útil el uso de antiVEGF 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 reduce el grosor macular central por OCT. Además, mejora la evolución del cuadro no detectándose crecimiento de los neovasos ni aparición de hemovítreos que si se presentan en el grupo de PFC en solitario.⁹⁴ Existen además, trabajos de PFC vs combinación Ranibizumab + PFC en los que se aprecia al año de seguimiento una regresión completa de los neovasos en el 70,5% de los pacientes tratados únicamente con PFC en comparación con el 92,7% de los pacientes de terapia combinada, siendo las AV al año de seguimiento de 20/40 (0.5) en el primer grupo frente al 20/32 (0.63) del segundo grupo.⁹⁵

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,⁹⁶ 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 1).
- c) La PFC puede producir disminución moderada de visión, del campo visual o de la adaptación a la oscuridad, pero dificulta la evolución a formas terminales de la RD (Nivel de evidencia 1).

Si no responde (avanza la proliferación, se producen sangrados reiterados...) se debe revisar el nivel de PFC valorando que tanto la confluencia como la exten-



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

sión 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): hacer uso de antiVEGF o realizar una cirugía retinovitrea

De acuerdo con Schmidinger y cols. (2011) el bevacizumab intravítreo provoca una reducción significativa de los neovasos retinianos en pacientes ya panfotocoagulados por un periodo medio de casi 3 meses por lo que podrían utilizarse como terapia coadyuvante cuando aparecen NV en pacientes sometidos a PFC completas.⁹⁷ Además puede ser útil inyectados en el preoperatorio de una CRV (Grado de recomendación B).

4.5.2. AntiVEGF*:

Pueden ser utilizados solos o en combinación con la PFC (nivel de evidencia 1). Desde que la Red de Investigación Clínica Norteamericana de la Retinopatía Diabética publicó los resultados a los 2 años del protocolo S en el que demostró la no inferioridad sobre la AV del ranibizumab frente a la PFC para tratar la RDP;⁹⁸ son muchos los trabajos publicados acerca del uso de AntiVEGF en RDP y sus beneficios tanto en AV como en

disminución de complicaciones hasta el punto de que en EEUU se dispone ya de la aprobación de la indicación.^{95,96, 97} Recientemente, se han publicado los resultados del estudio CLARITY en el que los pacientes fueron asignados aleatoriamente a aflibercept intravítreo repetido o a PFC (láser de estándar o mutlispot) durante 52 semanas. Los pacientes con RDP tratados con aflibercept intravítreo tuvieron un mejor resultado visual al cabo de 1 año que los pacientes tratados con PFC estándar (<http://www.isrctn.com/ISRCTN32207582>).

4.5.3. Cirugía retinovitrea (CRV) (Grado recomendación B)

Se podrá plantear en algunos casos, como los que siguen:

- **Con adherencias vitreoretinianas** extensas que amenacen mácula = CRV con PFC. Se puede usar antiVEGF antes de cuatro 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 A).



Figura 9. RDP.

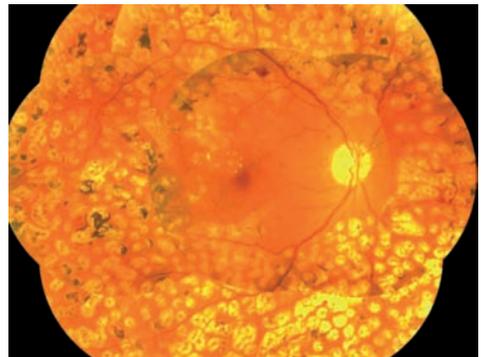


Figura 10. RDP después de realizar la PFC.



- **Papilopatía** diabética traccional = CRV
- **Maculopatía** traccional = CRV
- **Retinopatía florida**

La retinopatía diabética florida o de evolución acelerada supone el 2% de las retinopatías proliferantes.^{99,100,101} 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.¹⁰² 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^{103,104,105,106} por lo que se recomienda tratar con láser el EMD previamente a la PFC.^{107,108}

La retinopatía diabética florida constituye pues una verdadera emergencia clínica

ca 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.¹⁰⁹

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 y dificulta la monitorización del curso de la enfermedad.

En caso de que exista opacidad de medios, la ecografía ocular es una técnica 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%).^{110,111} Debe realizarse en todos los casos en los que no se pueda explorar el fondo de ojo mediante oftalmoscopia.¹¹² (Nivel de evidencia 1, Grado de recomendación A) En estos momentos de grandes avances tecnológicos no podemos minusvalorar la información evolutiva de la visión referida por el paciente.

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



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

continuación y cada una de ellas conlleva una actitud terapéutica distinta:

- *Si el paciente no ha sido panfotocoagulado* se deberá hacer una cirugía retino vítreo (CRV) con carácter preferente realizando en la misma una endo-PFC (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.^{113,114,115,116} En caso de HV en que no se puede realizar PFC, el uso de medicamentos anti-VEGF puede tratar la RDP subyacente y retrasar o reducir la necesidad de vitrectomía.¹¹⁷

El uso de antiVEGF puede ser especialmente relevante en los diabéticos de alto riesgo para la intervención quirúrgica.¹¹⁸ No obstante, antes de utilizar fármacos antiVEGF se debe descartar, mediante estudio ecográfico, la existencia 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 o 3 meses. Es útil valorar el estado del ojo contralateral y en función de las limitaciones del paciente decidir el momento de la cirugía.

Con el propósito de evitar la CRV, así como los costes y los posibles efectos adversos derivados de la misma, numerosos autores han usado fármacos anti-VEGF en estos pacientes. En caso de que finalmente la CRV fuese necesaria, se puede considerar el uso de terapia antiVEGF previa a la cirugía. Si se han detectado penachos fibrovasculares que amenacen con provocar un DR traccional, es aconsejable que la inyección de bevacizumab se realice antes del 4º día previos a la intervención.¹¹⁹ Si no se aprecia ese riesgo, inyectarlo de 5-10 días antes de la CRV ofrece mejores resultados visuales que inyectarlo de 1-3 días previos a la CRV.¹²⁰ El uso de fármacos antiVEGF 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),¹²¹ además facilita la disección disminuyendo el sangrado intraoperatorio.¹²² 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.¹²³

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.^{124,125,126} Sin embargo, otros artículos afirman que 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). (Nivel evidencia 3).^{127,128,129} No existe un consenso sobre el beneficio de la inyección de anti-VEGF al final de la CRV en un paciente diabético con HV para disminuir la incidencia de resangrados en el postoperatorio.^{130,131,132}



Algunos trabajos ponen de manifiesto la utilidad de los fármacos antiVEGF en el manejo de HV recurrentes tras CRV por RDP.^{133,134}

- 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.^{135,136,137} 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.^{138,139,140,141,142}

También se ha usado el activador tisular del plasminógeno (tPA) solo o en combinación con gas para que desplace la sangre facilitando su reabsorción.^{143, 144}

La inyección de antiVEGF 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.¹⁴⁵

En pacientes con hemorragias subhialoides con afectación visual, la CRV precoz ofrece mejores resultados anatómicos y funcionales que la CRV diferida.^{146,147,148}

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

La indicación más frecuente de CRV en pacientes diabéticos es la hemorragia vítrea que no se resuelve de forma espontánea y una de sus complicaciones más comunes es el hemovítreo recurrente.^{149,150} Aunque la frecuencia de hemovítreo recurrente tras la cirugía retinovitrea por RDP es muy variable (10%-75%)^{151,152,153,154,155} se ha visto que ha disminuido con la endo-PFC, el uso de antiVEGF previos a la CRV y a medida que los trócares reducen su diámetro. Así la tasa de hemovítreo recurrente tras CRV 25 gauges por RDP está alrededor del 11.5%^{156,157} y la descrita tras la CRV de 27 gauges es del 6.9%.¹⁵⁸

La neovascularización del iris, el haber sido amputado de las extremidades inferiores, la HTA, el consumo de alcohol y la mayor duración de la CRV aumentan el riesgo de hemorragia postoperatoria; mientras que la toma de hipotensores arteriales desde tres meses antes de la CRV disminuye su incidencia.^{159,160,161}

Por otro lado, la PFC intraoperatoria fue un factor de riesgo para un resangrado inmediato mientras que el pobre control glucémico y de la HTA fue un factor de riesgo para el resangrado tardío.¹⁶²

Es de destacar que no se encontró que las dosis terapéuticas de aspirina aumenten la tasa de HV en el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS).¹⁶³ Revisiones más recientes que abarcan nuevos agentes antitrombóticos continúan mostrando que estos medicamentos no aumentan el riesgo



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

de hemovítreo perioperatoria durante la CRV.^{164,165,166,167}

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 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,^{168,169,170} aunque otros estudios no encuentran beneficiosa esta medida pudiendo ser incluso contraproducente.¹⁷¹
- Usar C3F8 al 10% al final de la CRV,¹⁷² aunque esto no pareció útil en un estudio similar usando SF6173 y además puede contribuir a la progresión de la catarata.
- Realizar una capsulotomía posterior en pacientes pseudofáquicos.¹⁷⁴ 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.¹⁷⁵
- El Bevacizumab previo a la CRV, el cual no solo disminuye el tiempo qui-

rúrgico y la incidencia de hemovítreo precoz tras la CRV^{176,177} mejorando la agudeza visual final¹⁷⁸ (todo esto con un Nivel de evidencia 1) sino que, a veces, logra obviar la CRV por desaparición del hemovítreo.¹⁷⁹

- Ranibizumab también ha mostrado ser útil en disminuir la frecuencia del hemovítreo postquirúrgico.¹⁸⁰
- Un metanálisis reciente confirmó que el tratamiento previo a la vitrectomía con anti-VEGF en pacientes con RDP complejos consigue una cirugía mucho más fácil ya que cursa con menos sangrado intraoperatorio, menos endodiatermia, menor duración de la cirugía, menos roturas retinianas iatrogénicas, menor frecuencia de uso de aceite de silicona y de retinotomía relajante ($P < 0.05$). Además, el tratamiento previo anti-VEGF también podría lograr mejores resultados visuales post-operatorios, menor hemorragia vítrea recurrente temprana (VH) y una absorción más rápida de la VH recurrente ($P < 0.05$). Sin embargo, el uso de anti-VEGF no redujo la incidencia de hemovítreos tardíos recurrentes, desprendimiento de retina recurrente o cirugía secundaria relacionada ($P > 0.05$).¹⁸¹

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.¹⁸² 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.^{183,184,185}



- Sangrado Inmediato (en el primer mes):

Ocurre a partir de restos de tejido fibrovascular disecado durante la CRV o dispersión de sangre residual,¹⁸⁶ 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-aire¹⁸⁷ o fluido-fluido¹⁸⁸ 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 intraoperatorio)
- 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 utilizamos 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.¹⁸⁹

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.¹⁹⁰

- Proliferación fibrovascular anterior.¹⁹¹ En estos casos, el hemovítreo ocu-



re 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 cristaliniana. 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.

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 ante-

rior 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 (DRT) que amenace o afecte la mácula: El objetivo en este caso es eliminar todo el tejido fibrovascular que produce tracción sobre el polo posterior, para lo cual es necesario realizar CRV. Puede realizarse segmentación-delaminación de este tejido sólo con el vitrectomo o mediante cirugía bimanual por microincisión. En ocasiones puede servir de ayuda el empleo de viscoelástico o perfluorocarbono para crear espacios o triamcinolona para facilitar la visualización de la hialoides.^{192,193} Las proliferaciones nasales no son estrictamente necesarias abordarlas salvo que exista un DR regmatógeno asociado. El bevacizumab intravítreo prequirúrgico puede ser útil tanto para reducir el sangrado intraoperatorio^{194,195,196,197} y el tiempo quirúrgico¹⁹⁸ como para reducir la incidencia de hemovítreo en el postoperatorio precoz,^{199, 200} no así la hemorragia en el postoperatorio tardío.²⁰¹ 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.²⁰²

En un ensayo randomizado en DRT y PFC previa, en el grupo en el que se usó ranibizumab preoperatorio (7 días antes) se redujo el sangrado intra y postoperatorio pero no observó disminución del tiempo quirúrgico, de la complejidad de la técnica ni en el uso de instrumental con respecto al grupo control.²⁰³ En otro estudio similar pero en DRT sin PFC previa se constató me-



nor índice de roturas yatrogénicas en los pacientes tratados con ranibizumab al facilitar la disección de las membranas y permitió una endo-PFC intraoperatoria más completa.²⁰⁴ También se ha utilizado aflibercept intravítreo 4 días antes de la vitrectomía en DRT con obliteración de los neovasos y sin existir hemorragias intra o postoperatorias precoces.²⁰⁵ Aunque un metanálisis evidenció que no hay ensayos randomizados que comparen entre sí la eficacia de los 3 antiangiogénicos antes de la CRV,²⁰⁶ si existe un ensayo que compara bevacizumab y ranibizumab sin diferencia entre ellos.²⁰⁷

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, aunque el tiempo exacto aún no se ha determinado,²⁰⁸ dado que la contracción de la membrana fibrovascular puede hacer progresar el desprendimiento de retina traccional (DRT)^{209,210,211} Incluso puede ocurrir un DRT en el ojo contralateral. Se ha utilizado ranibizumab 7 días antes de la cirugía sin observarse empeoramiento del DRT.²¹² 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.²¹³

Otra complicación que se ha asociado al uso del bevacizumab preoperatorio es el aumento del índice de sangrados subretinianos.²¹⁴

Es posible utilizar la vitrectomía sin sutura (23-25G) consiguiéndose acortar el tiempo quirúrgico sin aumentar el índice de complicaciones cuando se compara con la cirugía convencional.^{215,216} pudiendo

incluso disminuir la incidencia de roturas retinianas intraoperatorias.²¹⁷ Cuando intraoperatoriamente se produce un agujero retiniano tendremos que liberar todas las tracciones alrededor, realizar retinopexia con láser preferentemente y finalmente realizar intercambio dejando gas o aceite de silicona según necesidad.¹⁹³

B) DR regmatógeno-traccional: Se recomienda realizar CRV antes de 48 horas dejando gas de larga duración o aceite de silicona. El perfluorocarbono líquido puede ser útil durante la delaminación en este tipo de pacientes.²¹⁸ Algunos autores sugieren, que incluso pacientes tan complejos como estos pueden abordarse con CRV de pequeña incisión.²¹⁹ Se ha demostrado que la vitrectomía 25 G+ es segura y eficaz en el manejo del DR regmatógeno traccional del diabético, siendo los nuevos terminales, junto el aumento en la frecuencia de corte y la mejor fluídica, muy útiles para el abordaje de las proliferaciones en retina desprendida.²²⁰ Algunos tratan este tipo de casos con éxito mediante vitrectomía 27 G.²²¹

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 preoperatoria²²² aunque también influye el tiempo de evolución, presencia de rubeosis o la afectación macular de DR. En estos casos también puede usarse los antiangiogénicos previos a la intervención.²²³



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

C) DR traccional que no afecta a la mácula

En este caso el objetivo es estabilizar el cuadro, para lo cual está indicado realizar PFC en retina aplicada y realizar seguimiento periódico. No existe evidencia sobre la necesidad o seguridad del uso de antiangiogénicos en estos casos

4.10- RDP con Rubeosis

4.10.1 Rubeosis con transparencia de medios:

a) Si no ha sido tratado nunca, hay que realizar una PFC lo más rápida y completa posible (Nivel de evidencia 1).

b) Si se constata una rubeosis reciente en un paciente ya panfotocoagulado, hay que realizar una PFC más extensa y confluyente hasta extrema periferia.

Existen datos que indican que los anti-VEGF son beneficiosos como tratamiento coadyuvante a la PFC,²²⁴ sin embargo, los estudios que lo apoyan se han realizado con un número muy reducido de pacientes^{225,226,227,228} (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.²²⁹ El efecto del antiangiogénico puede ser transitorio y requerir dosis adicionales,²³⁰ cuya periodicidad puede rondar los 3 meses Aunque en la mayoría de los casos ha sido utilizado bevacizumab, también se ha comunicado resolución de la rubeosis con ranibizumab²³¹ y aflibercept.²³² Cuando los neovasos regresan en los primeros 3 meses de la PFC, el resultado visual tiende a ser excelente.²³³ También puede observarse la regresión de la rubeosis en

el ojo contralateral tras una inyección intravítrea de bevacizumab.²³⁴

c) Si se sospecha que es una rubeosis regresiva solo requiere vigilancia.

4.10.2. Rubeosis con opacidad de medios:

a) En pacientes que no han sido panfotocoagulados:

- 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.²³⁵ (Grado de recomendación C).
- Si existe hemorragia vítrea que impida la PFC hay que resolverla quirúrgicamente con urgencia ampliando la PFC hasta extrema periferia, si no se puede alcanzar la extrema periferia con la sonda de endoláser, puede ser necesario recurrir a la crioterapia o el láser de diodo transescleral para conseguir una ablación retiniana completa y efectiva. Es recomendable el uso de antiVEGF antes de la cirugía siempre que se considere que no se va a agravar un DR traccional o provocar un cierre angular agudo.^{236,237} 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). Por otro lado, disminuyen el número y la severidad del san-



grado intraoperatorio y facilita las técnicas de disección disminuyendo los agujeros retinianos intraoperatorios (Nivel de evidencia 2).⁸⁷ El uso de bevacizumab pre o intraoperatorio ha demostrado disminuir el riesgo de hemorragia vítrea precoz en pacientes operados por RDP. Aunque es posible conseguir el mismo efecto con el resto de antiangiogénicos no hay evidencia todavía.²³⁸

En caso de plantearse el uso de anti-VEGF 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 anti-VEGF.²³⁹ Si aún así se decide usarlo hay que vigilar de cerca para actuar en caso necesario.

b) En pacientes que han sido panfotocoagulados:

En pacientes con RDP que ya han sido PFC y que presentan rubeosis y opacidad de medios (ya sea por catarata o por hemovítreo) sería recomendable inyectar anti-VEGF seguido de vitrectomía y/o catarata, aumentando si fuese necesario el nivel o la extensión de la PFC

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. Puede aparecer en la evolución de distintos procesos patológicos oculares que tendrán como denominador común la isquemia retiniana.

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.

Su desarrollo está directamente relacionado con el aumento de la síntesis y liberación de factores vasoproliferativos desde la retina isquémica, que difunden hasta la cámara anterior y producen allí neovascularización del iris (NVI) y neovascularización del ángulo (NVA). Yu et al. (2007) han encontrado, además, niveles elevados del factor de crecimiento de los hepatocitos (HGF), del transforming growth factor-beta 1 (TGF-β1) y beta 2 (TGF-β2) en el humor acuoso de los pacientes con GN.²⁴⁰

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.

Por tanto, estamos hablando de 3 cuadros clínicos posibles:

- Rubeosis de iris y/o ángulo con PIO normal
- Glaucoma Neovascular de ángulo abierto
- Glaucoma Neovascular de ángulo cerrado

La incidencia de NVI entre los pacientes diabéticos varía de 1 a 17% según las series, y se presenta con mayor frecuencia en el contexto de la retinopatía



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

diabética proliferativa. Los diabéticos con GNV en un ojo tienen un riesgo del 33% de desarrollar GNV en su ojo contralateral.

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. Los avances terapéuticos de los últimos años han cambiado el pronóstico de esta enfermedad, pero el diagnóstico precoz de la enfermedad, seguida de un tratamiento inmediato, es imprescindible.²⁴¹ 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 a saber:

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.

Fármacos antiangiogénicos

Actualmente no existe ningún anti-VEGF que tenga aprobada la indicación para la NVI o el GNV, pero la experiencia clínica y múltiples publicaciones apoyan claramente su uso.^{242,243,244,245,246}

Aunque existe el riesgo potencial de agravamiento del cierre angular con su uso, los beneficios que aporta la convierten en una medida de gran utilidad en el manejo de esta enfermedad.

Generalmente se utiliza como terapia coadyuvante ya que los fármacos anti-VEGF ayudan a inducir la regresión de la neovascularización y consiguen parar la evolución de proceso en pocas horas. Esto no excluye la necesidad de tratamiento ablativo de la retina isquémica ni tampoco la necesidad de cirugía filtrante en la gran mayoría de los casos, pero sí permite realizar estos tratamientos con menos urgencia, de forma reglada, con menos complicaciones y con mejores resultados finales.

Tratamiento

La variedad de situaciones clínicas posibles, en las que se incluyen el estado general del paciente y sobre todo condi-



ciones oculares como el estado de su retinopatía o la falta de transparencia de medios que impidan la PFC o hagan necesario procedimientos quirúrgicos adicionales, 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 y en qué orden aplicar las distintas opciones terapéuticas.

El tratamiento del GN tiene tres frentes terapéuticos:^{247 248 249}

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 (PFC):* sigue siendo el “patrón de oro” 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 anti-VEGF250 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 algunos 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.^{87,251,252} Sí se ha demostrado que la combinación de los fármacos antiVEGF con los tratamientos convencionales, resulta más efectivo que los tratamientos convencionales solos.^{87,177,253} Como ya se expuso, actualmente no existe ningún antiVEGF



que tenga aprobada la indicación para el GNV. 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.^{254,255,256}

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.

Para Sun y cols. (2016) la seguridad y eficacia de la terapia antiVEGF en el GNV a corto plazo tanto en monoterapia como de forma combinada es indiscutible y por este motivo su empleo forma ya parte de la práctica clínica habitual.^{257,258,259,260}

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.

Las opciones quirúrgicas son:

- Implante valvular.^{261,262,263}
- Trabeculectomía con antimetabolitos.
- Procedimientos ciclodestructivos.²⁶⁴

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,^{265,266,267} siendo la dosis más utilizada la de 1.25 mg, ya que con dosis mayores no se consigue mayor efectividad.²⁶⁸ Si en el momento de la cirugía, han pasado más de cuatro semanas desde que se inyectó el anti-VEGF, 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 (cierre angular severo, rubeosis activa, enfermedades de la córnea, y otras anomalías de la cámara anterior).^{269,270,271} Estas situaciones se dan con frecuencia en el GNV secundario a la RDP.

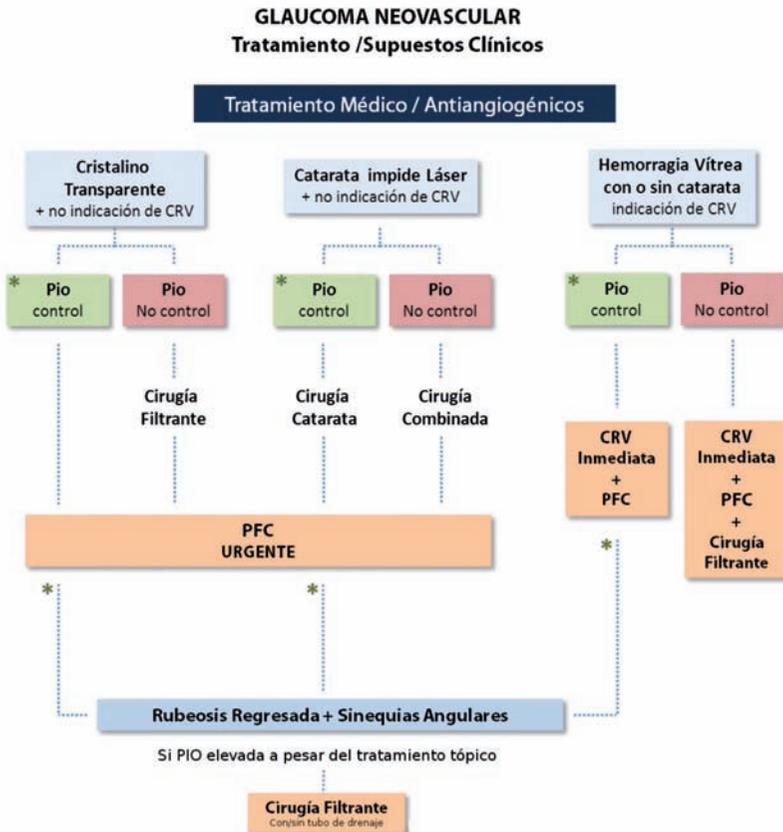
La colocación del tubo del dispositivo de drenaje para glaucoma (DDG) a través de pars plana en cámara vítrea evita las complicaciones de colocarlo en cámara anterior, fundamentalmente el roce con el endotelio corneal o el hifema, pero para ello es necesaria una vitrectomía

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, se suelen reservar para ojos con nulo potencial visual o para situaciones clínicas comprometidas en que estén

contraindicadas otras alternativas terapéuticas; consiguen un efecto reductor de la PIO por la destrucción del epitelio ciliar secretor, para lo que se ha usado, entre otros, la crioterapia y la fotocoagulación.^{272,273}

- Ciclocrioterapia: se ha relegado su uso por la posibilidad de graves complicaciones, como la ptisis bulbi, oftalmia simpática o isquemia del segmento anterior. Se indicaría cuando el único objetivo sea aliviar el dolor y no se disponga o no estén indicadas otras alternativas terapéuticas.
- Ciclofotocoagulación directa con láser argón: fotocoagulación de los procesos ciliares por vía transpupilar o por endoscopia.



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

- Ciclofotocoagulación transescleral con láser Nd:YAG o láser de diodo: es la técnica más extendida por sus resultados clínicos y facilidad de realización. El procedimiento es bastante seguro en casos de glaucomas refractarios, pero es en el GNV donde parece tener una mayor incidencia de hipotonías postratamiento (15%). Aunque se suele reservar para aquellos ojos con poca o nula capacidad visual^{274,275} algunos autores lo proponen en otras situaciones clínicas, como el fracaso de la cirugía filtrante. Actualmente sigue siendo una opción terapéutica en el manejo del GNV

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.^{276,277}

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.²⁷⁸

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.^{279,280,281,282,283,284,285} Mientras que otros concluyen que la cirugía de catarata no complicada, en pacientes diabéticos no acelera la progresión de la RD o el EM.^{286,287}

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 de HbA1c, duración de la diabetes, tratamiento con insulina, HTA y enfermedad renal antes o en el momento de la cirugía de la catarata.^{288,289,290} 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.²⁹¹

La agresión quirúrgica va a provocar la liberación de mediadores inflamatorios (ej. Prostaglandinas)^{292,293} y potentes factores que favorecen la permeabilidad vascular (ej. VEGF)²⁹⁴ 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.^{295,296,297} En cualquier caso, el EM es la causa más frecuente de pérdida de visión tras cirugía de catarata en pacientes diabéticos,^{298,299} 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, aun-



que posteriormente algunos se resolverán de forma espontánea.³⁰⁰

La OCT se muestra como una prueba muy sensible para el seguimiento postoperatorio en estos casos.³⁰¹

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).³⁰²

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.³⁰³

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 nepafenaco 0.1%,^{304,305} nepafenaco 0.3%³⁰⁶ y el bromfenaco³⁰⁷ han demostrado su utilidad en disminuir el engrosamiento macular tras la cirugía de cataratas en pacientes con RDNP. No obstante, Nepafenaco 0.1% y 0.3% son los únicos con indicación para la prevención del EM en pacientes diabéticos.

- 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 anti-VEGF pueden prevenir el EM en pacientes con RD que se someten a cirugía de catarata.³⁰⁸



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

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.^{309, 310}

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.³¹¹

- Antinflamatorios esteroideos:

Un estudio prospectivo evaluó la viabilidad y la eficacia clínica de implante intravítreo de dexametasona inmediatamente después de la cirugía de catarata en pacientes diabéticos para prevenir la aparición de EM. Los pacientes debían presentar, al menos, una RDNP leve y sin EMD previo a la cirugía. Los resultados, a corto plazo (3 meses), sugieren que una sola inyección del fármaco intraoperatoria después de la facoemulsificación podría evitar un aumento en el grosor central de la retina después de la cirugía de catarata en pacientes diabéticos. No obstante, los autores advierten el uso profiláctico en todos los pacientes diabéticos podría provocar que algunos pacientes reciban un tratamiento innecesario y podría no estar justificado, debiendo analizar cada caso.³¹²

Un estudio con 213 pacientes diabéticos que recibieron una inyección subconjuntival de acetónido de triamcinolona al final de la cirugía de cataratas, tuvieron un grosor macular y un volumen macular inferiores a las 6 y 12 semanas después de la operación que los pacientes que no lo hicieron. Ningún paciente que recibió acetónido de triamcinolona subconjuntival desarrolló EMD.³¹³

- AINE+Antinflamatorios esteroideos:

Una revisión sistemática y metanálisis realizado por Wielders y cols. (2015) concluye que una combinación de AINE tópicos y corticosteroides tópicos reduce las probabilidades de desarrollar EM tanto en pacientes no diabéticos como en diabéticos, en comparación con el uso de corticosteroides tópicos en solitario.³¹⁴

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 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.^{315,316}

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).³¹⁷

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.^{318, 319, 320, 321}

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.^{322,323,324}

El implante de dexametasona intravítrea intraoperatorio, en pacientes con EMD, parece prevenir el empeoramiento del EM después de la facoemulsificación con un efecto positivo de unos 3 meses

de duración tras la cirugía; si bien este efecto era más duradero en el tiempo cuando los pacientes con EM no habían sido tratados con anterioridad en comparación con aquellos pacientes que presentaban EM refractario antes de la cirugía de catarata (5,8 meses frente a 4 meses, respectivamente).³²⁵

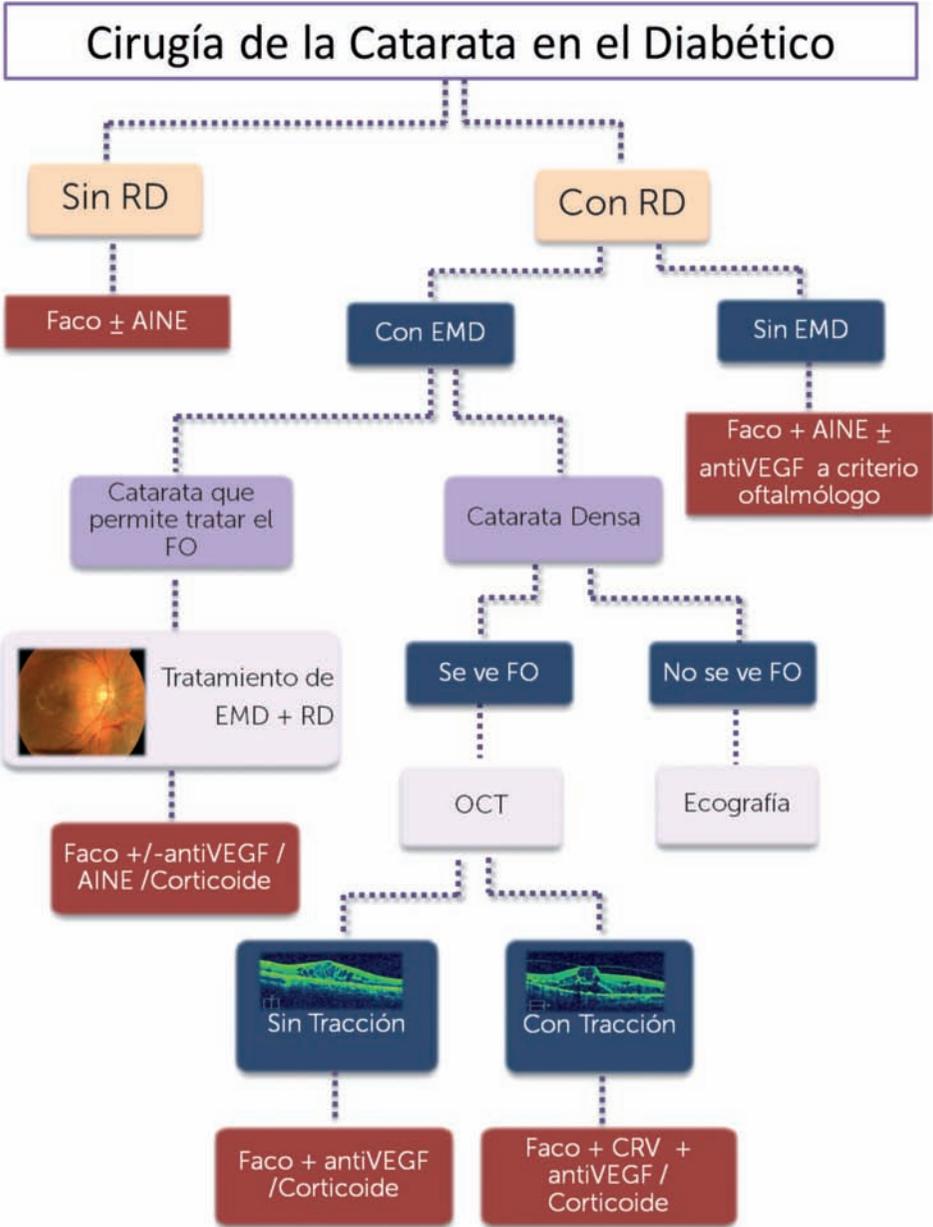
La combinación de bevacizumab y TAIV tras facoemulsificación parece que proporciona un beneficio en cuanto a disminución de espesor macular central, asociado a una ganancia en AV en pacientes diabéticos con EMCS y catarata.³²⁶

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).³²⁷

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.

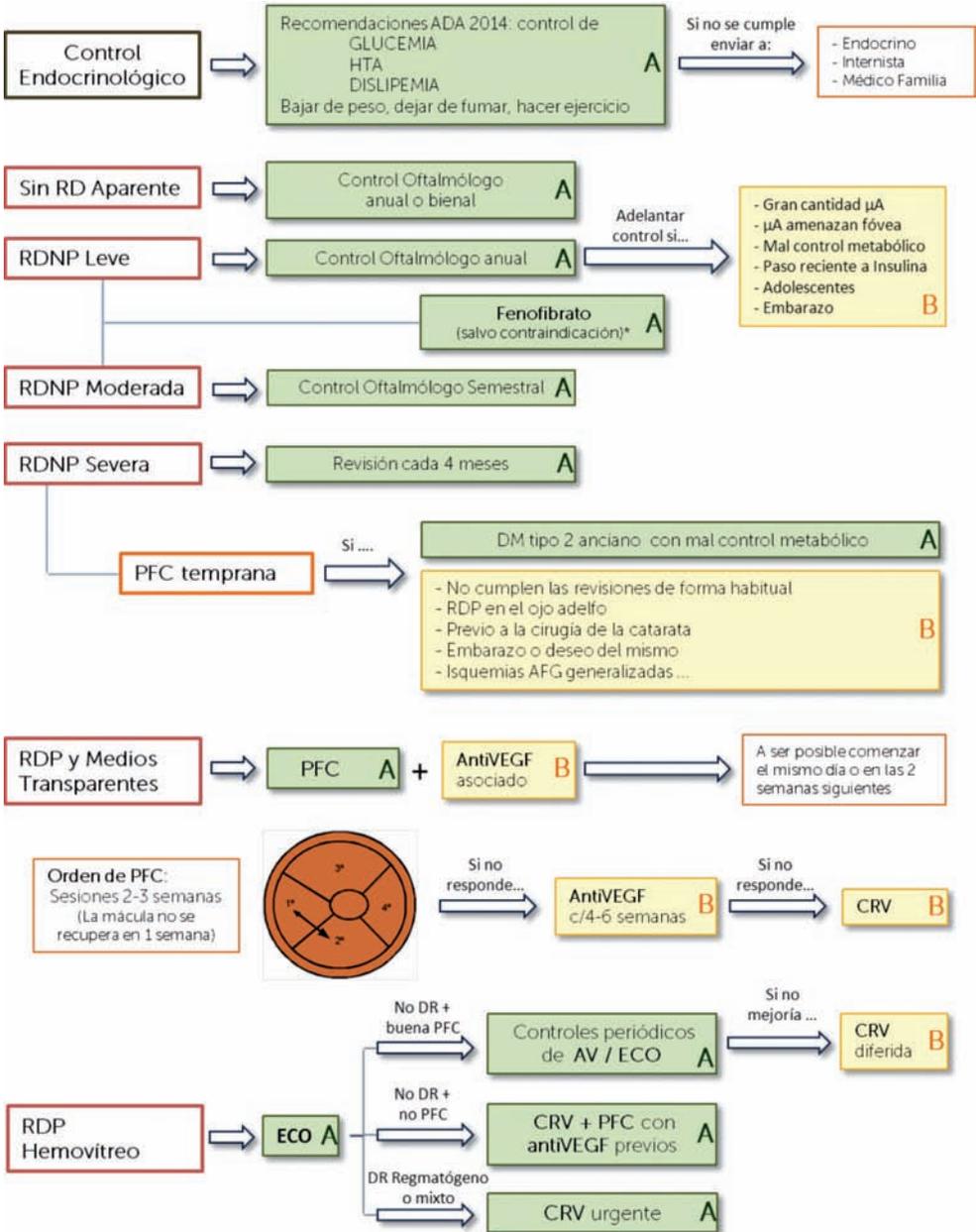
Es importante señalar que, como en todo paciente con patología macular, en el EMD no es aconsejable la implantación de lentes intraoculares multifocales o difractivas.



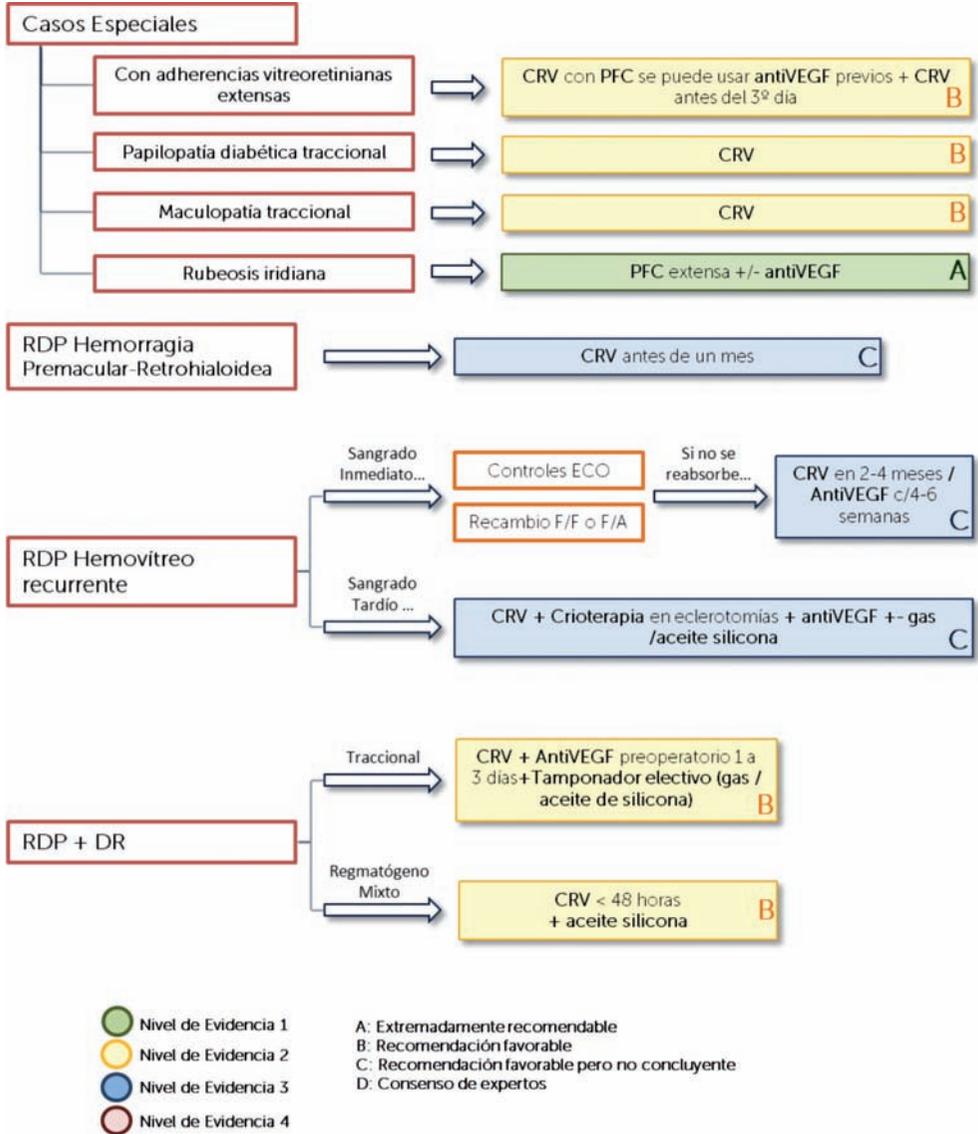




Manejo de la Retinopatía Diabética



Manejo de la Retinopatía Diabética



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 citoquinas 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)^{24,26} 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 2018).

Aunque mantener un buen control metabólico es esencial, es importante tener presente que un control estricto de la glucemia NO va asociado a un determinado grado de espesor macular central en pacientes con EMD tal y como han demostrado Peng y cols. en un trabajo publicado en marzo de 2018.³²⁸

Aunque mantener un buen control metabólico es esencial, es importante tener presente que un control estricto de la glucemia NO va asociado a un determinado grado de espesor macular central en pacientes con EMD tal y como han demostrado Peng y cols. en un trabajo publicado en marzo de 2018.³²⁸

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.³²⁹

Si hay una prueba de interés indiscutible en el diagnóstico y seguimiento del EMD es la OCT 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.³³⁰

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. 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.³³¹

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 ETDRS³³²

La Tomografía de Coherencia de Dominio Espectral (SD-OCT o Swept Source - SSD OCT) se ha convertido en la gran protagonista de la valoración del edema macular diabético (EMD). De hecho y aunque, junto con la angiofluoresceingrafía (AFG) está englobada dentro de las exploraciones complementarias básicas, hoy en día su realización se considera imprescindible y ha desplazado a la AFG como prueba de primera elección

en la planificación del tratamiento de esta entidad. Si bien es cierto que, en la mayoría de los protocolos vigentes, la AFG se mantiene como una prueba aconsejable a realizar en el momento del diagnóstico de la enfermedad.

Términos ANGIOGRÁFICOS como “rezone focal” o “difuso” que marcaban la necesidad o el tipo de tratamiento a administrar han sido sustituidos por términos TOMOGRAFICOS como los de edema con o sin afectación central

Este cambio es fácilmente entendible si se tiene en cuenta que las nuevas OCTs de dominio espectral no solo permiten tipificar correctamente el edema, sino que, también, permiten cuantificar el aumento de espesor y valorar de forma objetiva los cambios cualitativos que en función del tipo de edema y de la cronicidad aparecen en el mismo, algunos de los cuales tienen valor pronóstico.

Además, y como quiera que el avance tecnológico no se detiene la llegada de la OCT ANGIOGRAFIA, una técnica que incorporada a la SD-OCT o a la SSD OCT permite, de manera incruenta, sin necesidad de inyectar ningún colorante y en tan sólo unos segundos, explorar la red vascular y gracias a las técnicas de segmentación valorar y cuantificar los plexos capilares superficiales y profundos, así como la extensión de las áreas de no perfusión a nivel macular.

Todas estas técnicas son complementarias, ninguna sustituye directamente a la otra ya que cada una aporta información diferente y de hecho hoy en día se aconseja que el diagnóstico del edema se base en el análisis de la imagen MULTIMODAL.



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).³³³

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

Aunque a día de hoy la farmacoterapia es la primera opción terapéutica en muchos casos de EMD, en el caso de los 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.⁶⁵

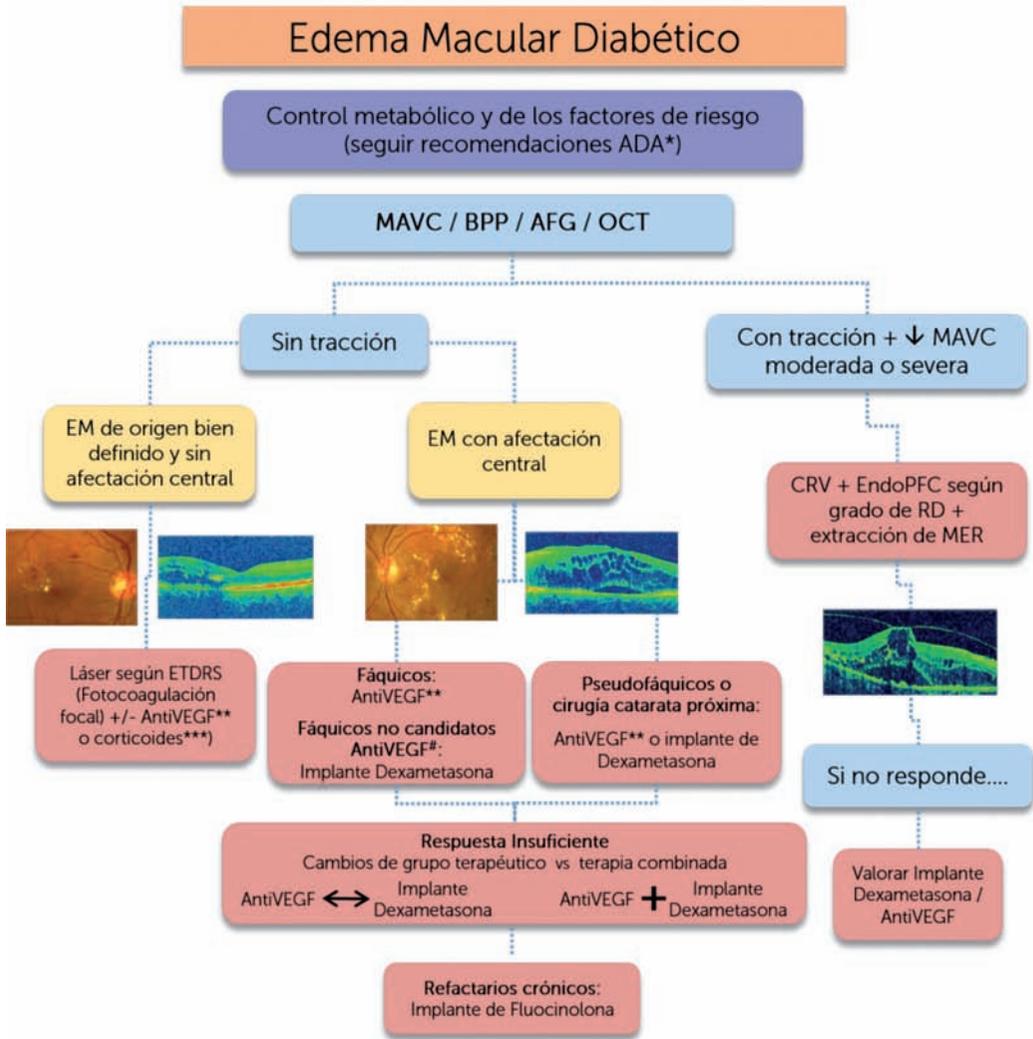
De hecho, existe una evidencia de nivel 1 que apoya el empleo del láser frente al no tratamiento en el EMD⁵ aunque en la actualidad se han cambiado los criterios, limitándolo a los EMD focales bien definidos y aumentando el área de distancia de la fovea a más de las 500 μm .

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 μm del centro de la zona avascular de la fovea (ZAF), con spot de 50- 100 μm 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 (Nivel de evidencia 1).³³⁴



* **Recomendaciones ADA 2014:** - HbA1c < 7% - HTA < 140/80 - Dislipemia: LDL Colesterol < 100mg/dL

Pueden ser apropiados objetivos más o menos estrictos. 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.

** **AntiVEGF**

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

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

*** **Corticoides**

Implante de Dexametasona: aprobado por la EMA. Evitarlo en glaucomas no controlados o avanzados e historia de aumento de la PIO con el uso de corticoides y/o infección antigua o activa por herpes.

Implante de Fluocinolona: en ojos con edemas crónicos que no responden a otra terapia.

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



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

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, 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.³³⁵

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 3 antiangiogénicos utilizados en oftalmología en esta indicación, solo ranibizumab y aflibercept disponen de la aprobación de la indicación por parte de las agencias reguladoras (EMA y FDA) mientras bevacizumab se usa fuera de indicación.

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 un fármaco antiangiogénico del que se dispo-

ne de una gran cantidad evidencia científica en estos momentos.

El estudio READ-2 (Ranibizumab for Edema of the mAcula in Diabetes)³³⁶ 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 naive. 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. A los 12 meses los pacientes tratados con RBZ tenían una ganancia media 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 ($p < 0.0001$)³³⁷ (Nivel de evidencia 1).

El estudio RESTORE³³⁸ 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 fun-



ción 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)

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).³³⁹

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 láser³⁴⁰ (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%).

El 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%).³⁴¹

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.



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

Una vez estabilizado el edema, 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.

En la actualidad, la pauta más extendida y aceptada es Treat & Extend. La no inferioridad frente a la pauta estándar demostrada en el estudio RETAIN permitió su inclusión en los distintos protocolos y guías de práctica clínica.

Por otro lado, el estudio prospectivo y randomizado TREDME evaluó si la adición de láser a los pacientes tratados con esta pauta permitía disminuir el número de inyecciones y no encontró diferencias estadísticamente significativas a un año.

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

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.³⁴²

Existe una asociación entre la presencia de isquemia macular y pérdida de visión.^{258,343} Aunque se ha relacionado el cierre de vasos de la retina de pacien-

tes diabéticos con niveles altos de VEGF, ésta no es su única causa. Se ha visto que, las inyecciones mensuales de antiVEGF pueden retrasar, pero no impedir por completo, el cierre capilar de la retina en pacientes con EMD.³⁴⁴

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 intravítreos 345 de forma que, aunque los antiVEGF mejoran el grosor macular central en el OCT, pueden no mejorar la AV.³⁴⁶

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

Campochiaro y cols. (2014) publicaron los resultados de un subanálisis de los estudios RISE y RIDE, los estudios de fase 3 diseñados para valorar la seguridad y eficacia de ranibizumab mensual en pacientes con edema macular diabético, en el que se evaluaba el efecto de este fármaco sobre las áreas de no perfusión capilar y de cuyos resultados se deduce que no solo no resulta perjudicial sino que en los pacientes en los que existía una maculopatía mixta se producía una mejoría de las áreas de no perfusión.³⁴⁷

En resumen, la administración de ranibizumab resulta eficaz y segura en el EMD. Las pautas de administración más utilizadas son el PRN y el T&E, este último está ganando popularidad al no ser inferior y permitir además de un mejor control de la enfermedad y de gestión del proceso al reducir el número de inyecciones y de visitas.



En un intento de mejorar los resultados obtenidos con ranibizumab y reducir el número de inyecciones Lafuente y cols. (2017 y 2018) pusieron en marcha un estudio prospectivo unicéntrico para valorar la utilidad, a dos años, de la terapia de combinación de ranibizumab intravítreo y ácido docosahexanoico (DHA) en pacientes con EMD. La terapia de combinación consigue una mayor reducción del espesor macular central y una tendencia a mejores resultados funcionales con un buen perfil de seguridad, aunque se necesitan estudios más amplios y de mayor seguimiento para poder corroborar estos hechos.^{348, 349}

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®, dispone desde 2014 de la aprobación de la indicación para el tratamiento de los pacientes con EMD y disminución de la AV y desde entonces su eficacia y su uso están avalados por importantes estudios que han generado gran cantidad de evidencia científica de primer nivel.

El estudio DAVINCI es un ensayo fase 2 que se diseñó para evaluar la seguridad y eficacia de este fármaco en pacientes con EMD y que puso de manifiesto los buenos resultados funcionales que ofrecía este fármaco en esta patología³⁵⁰

Los estudios VISTA y VIVID³⁵¹ 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 in-

yecciones 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.

En base a los resultados de estos estudios VISTA y VIVID, la EMA aprobó en 2014, la indicación de EMD siendo entonces la pauta recomendada de 5 inyecciones mensuales de 2mg seguidas de la administración bimestral. En la actualidad se ha incluido también en ficha técnica la pauta de tratar y extender para su uso durante la fase de mantenimiento.

Por otro lado, el protocolo T de la DRCR.net ha puesto de manifiesto, en la comparación de los tres fármacos antiVEGF la importancia que tiene la agudeza visual de partida. Así, mientras los 3 fármacos consiguen resultados similares en pacientes con agudezas visuales superiores a 20/40 en los pacientes con malas agudezas visuales iniciales los resultados a un año fueron claramente favorables a aflibercept frente a ranibizumab y bevacizumab.

A los dos años las diferencias en cuanto a mejoría de agudeza visual entre ranibizumab y aflibercept desaparecen, pero se mantienen para bevacizumab que en definitiva es el fármaco menos eficaz en esta patología.

También y al igual que sucede con ranibizumab, aflibercept actúa sobre la enfermedad de base. Son numerosos los trabajos publicados en los que se hace referencia a los resultados de los subanálisis de los estudios VISTA y VIVID



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

que ponen de manifiesto la capacidad de aflibercept de frenar la evolución de la RD y de mejorar el estadio de severidad de la misma.

Con respecto a la seguridad, el perfil observado en los ensayos pivotaes es muy semejante al de los pacientes con DMAE, lo que refuerza su uso en esta patología.

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.³⁵² 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.

Al igual que sucede en otras patologías maculares, la administración de bevacizumab intravítreo se hace fuera de indicación. La pauta con la que se utiliza en la práctica clínica es la misma que se usa para RBZ si bien es cierto que en los 2 últimos años hay una clara tendencia a utilizarlo con la pauta de tratar y extender.

La evidencia científica que sustenta su uso en la práctica clínica en esta patología se apoya en 2 ensayos clínicos el es-

tudio BOLT y el protocolo T de la DRCR.net que han generado la evidencia de primer nivel.

En el estudio BOLT 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.³¹³ 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.

En el protocolo T de la DRCR.net, el estudio comparativo de bevacizumab, ranibizumab y aflibercept en el EMD a dos años mostró que, aunque el bevacizumab resulta un fármaco eficaz y seguro utilizado con la misma pauta que ranibizumab y aflibercept es, sin embargo, el fármaco que arroja peores resultados tanto anatómicos como funcionales.

El BCZ tiene efectos beneficiosos tanto en la MAVC como en el grosor macular 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.

Xiao y cols. acababan de publicar un metanálisis en el que evalúan toda la evidencia generada en relación al uso de este fármaco en el EMD de forma combinada con láser () en comparación con



la monoterapia llegando a la conclusión de que el empleo de una pauta combinada de bevacizumab y láser no ofrece ventajas añadidas a la monoterapia.³⁵³

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.⁶⁵ 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.²⁵⁹ 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, endoftalmítis - 0.05%-...) y los problemas legales que pueden derivarse de su uso hacen que, en la práctica clínica habi-

tual, a día de hoy apenas se utilice este fármaco y que cada vez, seamos más restrictivos en cuanto a la selección del paciente.

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 ácido poliláctico glicólico de 0.46 mm de diámetro y 6 mm de longitud con un inyector de 22 gauges que libera dexametasona durante 4 a 6 meses y cuenta con la aprobación de la indicación para EMD 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 MEAD³⁵⁴ 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 (≥15 letras el 23.3% frente al 10.9% en el grupo de tratamiento simulado) 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 re-tratamiento a los 3 meses, lo que ha permitido saber que el intervalo de tratamiento de 6 meses es demasiado largo.



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

El número medio de inyecciones durante los 3 años de seguimiento fue de 4.

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 por lo que se debe informar a los pacientes que les va a progresar la catarata. 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%. El aumento de la PIO fue generalmente transitorio, alcanzando un pico aproximadamente a las 6 semanas después de cada inyección de implante de dexametasona, con la PIO retornando a los niveles basales dentro de los 6 meses posteriores a la inyección. La incidencia y el grado de elevación de la PIO después de cada inyección de implante de dexametasona no cambió apreciablemente durante el período de tratamiento de 3 años. Esto indica que no había efecto acumulativo del implante de dexametasona en la PIO.³²⁷

Los implantes de Ozurdex® deben evitarse, en principio, en pacientes con excavación papilar >0.8. El aumento de la PIO era más probable en pacientes con historia de respuesta a los corticoides (44.5% vs 31.1%).³⁵⁵ Parece apropiado que la primera revisión tras la inyección del implante sea a las 6-8 semanas para poder valorar la respuesta terapéutica y cualquier incremento de la PIO, mientras que la segunda revisión se hará a las 16 semanas para decidir si es necesario reinyectar y posteriormente cada 4-8 semanas.³⁵⁶

El tratamiento con Ozurdex® no afecta la HbA1c ni la función renal (creatinina), sin embargo, produce un aumento leve y transitorio en el perfil lipídico en los diabéticos (al inicio del tratamiento con Ozurdex® el LDL colesterol pasa de 81.1 mg/dl a 92.4, p=0.03).

Por lo tanto, e incluso cuando el perfil de seguridad sistémico haría Ozurdex® preferible por encima de los anti-VEGF en los primeros 6 meses después del infarto agudo de miocardio, sería aconsejable monitorizar los niveles de lípidos después del inicio de las inyecciones de Ozurdex® si estas se hacen bilaterales.³⁵⁷

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.

Con la aprobación en Europa y la ficha técnica vigente en España se ha elaborado el esquema de la página 56, dejando a criterio del oftalmólogo su uso en pacientes fáquicos cuando lo considere necesario.

Aunque existe aún cierta controversia con respecto a la utilidad de estos fármacos frente a la terapia antiVEGF en pacientes con EMD. De acuerdo con el metanálisis llevado a cabo por He et al, en el que se analiza la seguridad y eficacia de ozurdex frente la terapia anti-VEGF en el EMD, el implante de dexametasona produce mejorías anatómicas



importantes y rápidas que no van seguidas siempre de mejorías en la agudeza visual probablemente por la progresión de las opacidades de cristalino ya que los pacientes pseudofáquicos consiguen AV similares a los antiVEGF.³⁵⁸ Los autores consideran que el implante de Dexametasona puede estar indicado como fármaco de inicio en casos seleccionados como en pacientes pseudofáquicos, los pacientes no respondedores a la terapia antiVEGF, pacientes con historia de enfermedad cardiovascular o cerebrovascular, ojos vitrectomizados, pacientes sin riesgo basal de aumento de la PIO y/o en pacientes que tengan problemas para desplazarse y acudir regularmente a la consulta.³⁵⁹

La reinyección de Ozurdex puede considerarse después de 3-6 meses del implante si persiste la evidencia de disminución de la AV y edema macular residual.

Según un reciente estudio de la Cochrane (2018), La combinación de anti-VEGF intravítreo más esteroides intravítreos no parece ofrecer un beneficio visual adicional en comparación con la monoterapia para EMD. Hubo una mayor tasa de desarrollo de cataratas y aumento de la presión intraocular en los ojos tratados con anti-VEGF más esteroides versus anti-VEGF solo. Sin embargo, la mayoría de la evidencia proviene de estudios de bevacizumab y triamcinolona usados como terapia primaria para EMD. Así, existe evidencia limitada de estudios que usan anti VEGF con indicación aprobada por la EMA y la FDA (ranibizumab y aflibercept) más implantes intravítreos con esteroides (dexametasona) con al menos un año de seguimiento. Tampoco se sabe si la respuesta al tratamiento es diferente en los ojos que son fáquicos y pseudofáquicos al inicio del estudio.³⁶⁰

Otro tema controvertido en la actualidad es cómo manejar a los pacientes con EMD recalcitrante o refractario a la terapia antiVEGF (no hay una definición clara del término refractario). Es decir, si hacer un cambio (switch) hacia otro anti-VEGF o a un corticoide. Tampoco existe consenso sobre el momento del cambio, si a los 5-6 meses o por el contrario hacerlo después de la fase de carga de 3 inyecciones.

En un estudio retrospectivo de 21 ojos se informó que los pacientes que no respondían a una mediana de seis inyecciones de ranibizumab / bevacizumab habían mejorado los resultados anatómicos y visuales después de la conversión a aflibercept,³⁶¹ mientras que en otro retrospectivo de 50 ojos encontraron que el cambio a aflibercept después de una media de 13.7 inyecciones se asoció con mejorías estadísticamente significativas en los resultados anatómicos, pero no en AV.³⁶² Por lo que, algunos autores sugieren usar aflibercept en pacientes que no responden a seis inyecciones mensuales de ranibizumab o bevacizumab.

Por otro lado, un meta-análisis realizado por Khan y cols. (2017) que incluye 15 estudios (3 ensayos clínicos aleatorizados, 6 estudios retrospectivos y 6 estudios observacionales prospectivos) con 3.859 pacientes con EMD resistente a antiVEGF en los que se hizo cambio a ozurdex muestra que se consigue ganancias medias de 4 líneas de visión (20 letras=logMar 0.47) en un periodo de seguimiento medio de 6 meses (3-36 meses),³⁶³ por lo que los ojos con EMD refractario podrían beneficiarse de un cambio temprano a implante de dexametasona.³⁶⁴

De acuerdo a los niveles actuales de evidencia en estudios prospectivos como



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

retrospectivos el Ozurdex® provoca mejores resultados funcionales (AV) en edemas maculares diabéticos naïve (que no habían recibido tratamiento para el EMD).^{365,366,367,368,369,370,371,372,373,374}

El análisis cualitativo de la OCT permite además identificar biomarcadores de respuesta. Zur y cols.(2018) tras llevar a cabo un estudio multicéntrico, retrospectivo, observacional y cohorte en pacientes con EMD tratados con DEX llegan a la conclusión de que la presencia de fluido submacular, la no existencia de puntos hiperreflectivos (HRF) y la existencia de una línea IS-OS continua responden mejor al ozurdex que aquellos que no tienen esas características.³⁷⁵ Sin embargo, en caso de existir muchos puntos HRF la respuesta con DEX es mejor que la que se observó con bevacizumab.³⁷⁶

En un estudio retrospectivo de 102 ojos se trató de ver si la respuesta temprana de la AV al implante intravítreo de dexametasona en el EMD, estaba asociado el efecto terapéutico a largo plazo. Tras un análisis de regresión, concluyeron que existía una correlación estadísticamente significativa entre la respuesta de la AV a los 3 meses del implante de Ozurdex® y la AV final. Así, entre los ojos con respuesta pobre temprana (ganancias de AV<5L) la gran mayoría no obtuvo mejorías a lo largo de todo el periodo de seguimiento. Solo el 17.8% ganó más de 5 L al final del estudio (y solo 6.7% ganó ≥10L). En comparación con los que tuvieron una respuesta temprana robusta (ganancias de AV≥10 L) que el 29% consiguió mejoras de ≥10L en la visita final (p<0.01).³⁷⁷

De particular interés es la utilidad de este dispositivo en el control del EMD en ojos vitrectomizados. 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,³⁷⁸ numerosos estudios 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.^{379,380,381} En un estudio prospectivo multicéntrico con 55 pacientes, se consiguen niveles terapéuticos del fármaco durante 6 meses y unos resultados aceptables de eficacia (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 ETDRS y a los 6 meses una media de 3 letras con un perfil de seguridad semejante al de los pacientes no vitrectomizados.^{382,383,384}

Se ha dado a conocer la primera evidencia a largo plazo de que el implante DEX tiene el potencial no solo de retrasar la progresión de la RD y el desarrollo de RDP, sino que también puede mejorar el grado de severidad de la RD. Así, a lo largo del seguimiento de 24 meses, los pacientes del grupo tratado con Ozurdex® presentaron significativamente menor progresión en la severidad de la RD comparado con pacientes del grupo control (p<0.01). Adicionalmente, mejoraron al menos 1 grado la RD el 41.7% (25 ojos) del grupo tratado con Ozurdex® y ninguno del grupo control (p<0.01). Además, progresaron a RDP el 5% (3 ojos) de los ojos del grupo tratado con ozurdex y el 87.8% (43 ojos) del grupo control (p<0.0001).³⁸⁵

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 res-



tricciones. El Iluvien® es un dispositivo no biodegradable de acetónido de fluocinolona (FA) de 3,5 mm de longitud, 0,37 mm de diámetro de uso intravítreo con un inyector de calibre 25g, 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.³⁸⁶

Aproximadamente el 28% de los pacientes tuvo una ganancia visual de 15 letras a los 24 meses frente al 16% en el grupo de placebo. Estos resultados fueron similares a los 36 meses, con la necesidad de más de una inyección en solo el 25% de los pacientes

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

El implante aprobado contiene 0,19 mg de FA que se libera inicialmente a 0.25 µg / día (promedio, 0.2 µg / día) y dura 36 meses. Esta es la dosis que más beneficios aporta (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 discapacidad visual por EMD crónico refractario a otros tratamientos.

Iluvien® ha demostrado ser eficaz en estudios de práctica clínica real, hay que tener en cuenta que generalmente se requiere más de una inyección o tratamiento adicional (láser macular, anti-VEGF, dexametasona intravítrea...),^{387, 388}

En cuanto a los efectos secundarios en práctica clínica real, hasta el 13% de los pacientes podrían tener una PIO > 30 mmHg³⁸⁹ (aunque con un rango de aparición, 7% -50% según los estudios).^{390,391}

El implante de FA está contraindicado en presencia de glaucoma preexistente³⁹², y en USA no está aprobado para personas que responden a los esteroides. La seguridad podría mejorarse mediante la introducción de una prueba de provocación de esteroides previo al implante, evitando así su uso en pacientes que podrían requerir una intervención quirúrgica para que pudieran ser excluidos del tratamiento.³⁹³

Las cataratas generalmente se desarrollaron durante el primer año de tratamiento y en casi todos los pacientes tratados después de 3 años de seguimiento.³⁹⁴

Los ojos vitrectomizados tienen ganancias visuales similares a los que no tenían vitrectomía previa (≥15 letras en el 37.5% vs el 36.8%).^{395,396}

5.3 Tratamiento quirúrgico del EMD

La vitrectomía (CRV) como tratamiento del EMD solo estaría indicada en presencia de tracción vitreomacular (TVM),



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

o adhesión vitreomacular (AVM) con engrosamiento 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).

La 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.^{397,398} 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, puesto que con esta técnica no se eliminan únicamente las tracciones físicas,

sino también el reservorio de citoquinas proinflamatorias. No obstante, en las últimas revisiones publicadas, no se constata una mejoría de los resultados funcionales,^{399,400,401,402,403,404} por lo que parece obvia la necesidad de seleccionar bien los casos. (FIG 11) (Nivel de Evidencia la, Grado de Recomendación A)

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, pues existe riesgo de inducir un agujero macular iatrogénico. 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.⁴⁰⁵

Por otro lado, no existe evidencia científica demostrada por un estudio prospectivo, controlado y randomizado bien di-

Figura 11. Caso Clínico

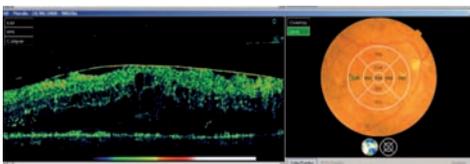


Figura A. EMD con MER y TVM (T2). MAVC: 0.16

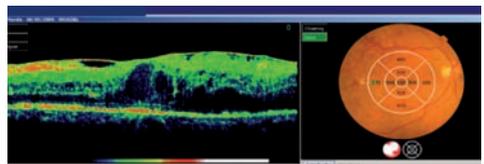


Figura C. Recidiva del EMD, MER y TVM tras 5 meses. MAVC: 0.16

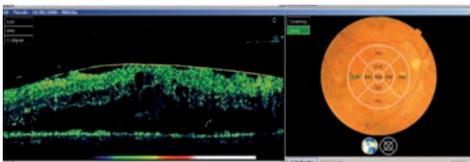


Figura B. Tres meses tras CVR sin pelado de MLI. MAVC: 0.25

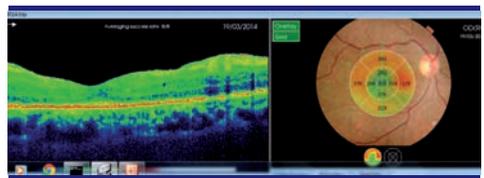


Figura D. Seis años después, tras Reintervención mediante CVR con Pelado de MER y MLI, y Facoemulsificación + LIO. MAVC → 0.5



señado 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 2017, 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.⁴⁰⁶

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.⁴⁰⁷

La valoración de interfase vitreoretiniana mediante OCT ha permitido clasificar el EMD en cuatro diferentes tipos en función de la presencia o no de compo-

nente 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 12).

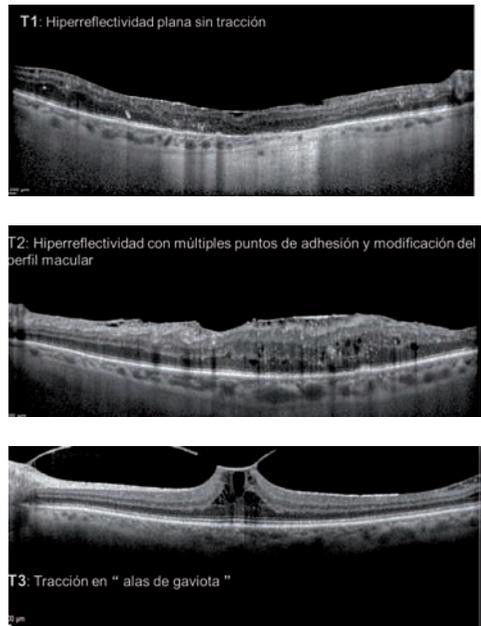


Figura 12. Clasificación Tomográfica del EMD Traccional

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 comporta implicaciones pronósticas y terapéuticas. Así, los pacientes con AVM pueden presentar una resolución espontánea, permanecer asintomáticos o evo-



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

lucionar hacia la TVM, mientras que ésta última también pueden presentar una resolución espontánea, una tracción persistente o evolucionar a AM. (FIG 3).

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 vitreólisis enzimática. Esta afirmación, con todas las reservas del caso, se basa en estudios preliminares^{408,409,410} y todavía debe considerarse experimental.⁴¹¹

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 orienta-

ción 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)⁴¹² el que condiciona el resultado final.

No obstante, 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 estaría indicada en presencia de tracción vitreomacular (TVM), o adhesión vitreomacular (AVM) con engrosamiento 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).



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 primer fármaco de uso intravítreo aprobado para esta indicación y dispone a día de hoy, de los resultados de un gran número de estudios que han generado la evidencia científica necesaria para la individualización del tra-

tamiento (Nivel de evidencia 1, Grado de recomendación A para el uso en monoterapia o combinado con láser)

- * Aflibercept también dispone de la aprobación de la indicación y existe evidencia de primer nivel para su uso en monoterapia en los pacientes con EMD (Nivel de evidencia 1, Grado de recomendación A)
- * Bevacizumab fuera de indicación (Nivel de evidencia 2, Grado de recomendación B).
- Terapia corticoidea:
 - * Implante de Dexametasona primer implante de corticoides 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).

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

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).

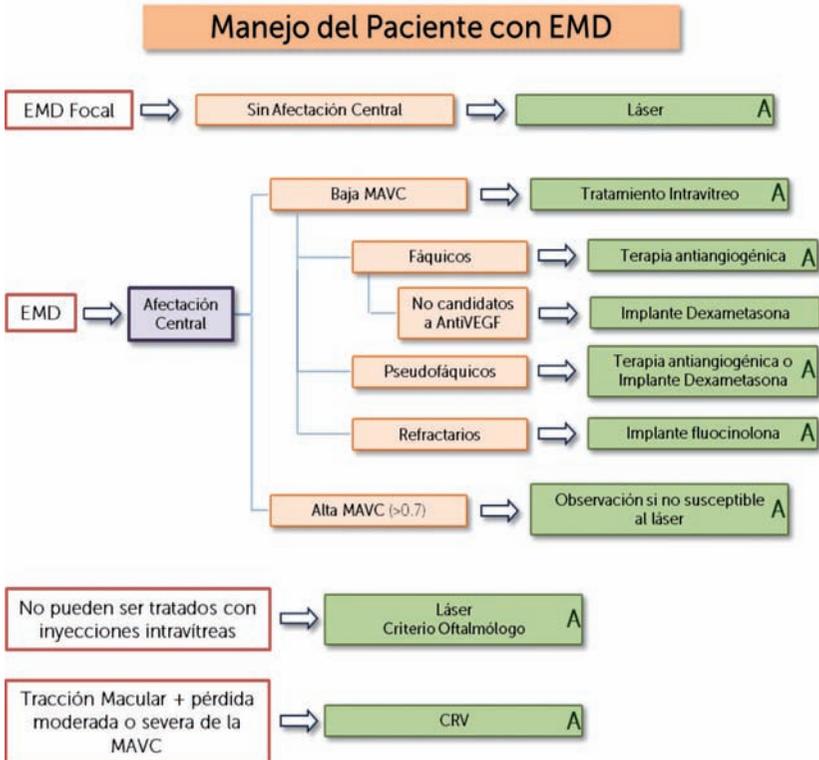
En aquellos casos en los que hay evidencia de tracción macular y disminución de agudeza visual moderada-severa debe considerarse la vitrectomía.

La ocriplasma está cada vez más en desuso en estos pacientes y además está pendiente de validación por estu-

dios 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
- Implante Dexametasona: 4-6 meses con monitorización de la PIO a los 1-2 meses.





7. Anexos Incapacidad

Anexo 1.

INCAPACIDAD Y RETINOPATÍA DIABÉTICA / EDEMA MACULAR DIABÉTICO (Documento técnico)

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 secuelar 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 menoscabo 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 adecuado 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 correspondiente 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:

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

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 pensión de incapacidad se ve incrementada en un porcentaje variable y se

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

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 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:

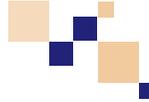
- *Presidente*: Técnico de la Seguridad Social
- *Secretario*: Administrativo de la Seguridad social
- *Vocales* (3): Inspector médico adscrito al INSS, inspector médico de los Servicios Públicos de Salud e Inspector de trabajo y Seguridad Social.

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.

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.

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 Flaxman SR, Bourne RRA, Resnikoff S, et al. Global causes of blindness and distance vision impairment 1990–2020: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*. 2017 Dec;5(12):e1221-e1234. doi: 10.1016/S2214-109X(17)30393-5. Epub 2017 Oct 11.
- 2 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.
- 3 Wilkinson CP, Ferris F, Klein, et al. Proposed International Clinical Diabetic Retinopathy and diabetic macular edema Disease Severity Scales. *Ophthalmology* 2003; 110: 1677-1682.
- 4 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.
- 5 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.
- 6 Zein WM, Nouredin BN, Jurdi FA, et al. Panretina photocoagulation and intravitreal triamcinolone acetonide for the management proliferative diabetic retinopathy with diabetic macular edema. *Retina* 2006; 26: 137-142.
- 7 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.
- 8 Lee CM, Olk RJ. Modifies grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema: long term visual results. *Ophthalmology* 1991; 98: 1594-1602.
- 9 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.
- 10 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.
- 11 Akduman L, Olk RJ. Laser photocoagulation of diabetic macular edema. *Ophthalmic Surg Laser* 1997; 28: 387-408.
- 12 Xue K, Yang E, Chong NV. Classification of diabetic macular oedema using ultra-wide-field angiography and implications for response to anti_VEGF therapy. *Br J Ophthalmol* 2017; 101: 559-563.
- 13 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.,
- 14 Murakami T, Yoshimura N. Structural changes in individual retinal layers in diabetic macular edema. *Journal of Diabetic Research* 2013.
- 15 Panozzo G, Parolini B, Gusson E, et al. Diabetic Macular edema: an OCT-based classification. *Seminars in Ophthalmology* 2004; 19: 13-20.
- 16 Dolz-Marco R, Abreu-González R, Alonso-Plasencia M, Gallego-Pinazo R. Treatment decisions in diabetic macular edema based on op-



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

tical coherence tomography retinal thickness map: LET classification. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2014;252:1687-8.

- 17 Bolz M, Lammer J, Deak G, et al. SAVE: a grading protocol for clinically significant diabetic macular oedema based on optical coherence tomography and fluorescein angiography. *Br J Ophthalmol* 2014 ; 98 : 1612-1617.
- 18 Wang SY, Andrews CA, Herman WH et al. Incidence and risk factors for developing Diabetic Retinopathy among youths with Type 1 or Type 2 Diabetes throughout the United States. *Ophthalmology*, 2017. 124(4):424-430.
- 19 Hillier TA, Pedula KL. Complications in young adults with early onset type 2 diabetes- Losing the relative protection of youth. *Diabetes Care* 2003; 26: 2999-3005.
- 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 DCCT/EDIC Research Group. Effect of intensive Diabetes Therapy on the progression of Diabetic Retinopathy in patients with Type 1 Diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC Diabetes 2015, 64(2): 631-642.
- 25 Writing Team for the DCCT/EDIC Research Group, Gubitosi-Klug RA, Sun W, Cleary PA et al. Effects of Prior Intensive Insulin Therapy and Risk Factors on Patient-Reported Visual Function Outcomes in the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Cohort. *JAMA Ophthalmol.* 2016 Feb;134(2):137-45.
- 26 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.
- 27 Anderzen, J, Samuelsson U, Gudbjornsdottir, S et al. Teenagers with poor metabolic control already have a higher risk of microvascular complications as young adults. *J Diabetes Complications* , 2016, 30(3): 533-6.
- 28 Virk SA, Donaghue KC, Wong TY and Craig ME. Interventions for Diabetic Retinopathy in Type 1 Diabetes: systematic review and meta-analysis. *Am J Ophthalmol*, 2015. 160(5): 1055-1064.
- 29 DCCT research group. Early Worsening of Diabetic Retinopathy in The Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol.* 1998; 116: 874-886.
- 30 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.
- 31 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
- 32 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.
- 33 Praidou A, Harris M, Niakas D, and Labiris G. Physical activity and its correlation to diabetic retinopathy. *J Diabetes Complications*, 2017, 31(2): 456-461.

- 34 Valverde C, Garcia M, Hornero R, Lopez-Galvez MI. Automated detection of diabetic retinopathy in retinal images. *Indian J Ophthalmol*. 2016;64(1):26-32.
- 35 Acharya UR, Ng EY, Tan JH, et al. An integrated index for the identification of diabetic retinopathy stages using texture parameters. *J Med Syst*. 2012; 36:2011–2020
- 36 Ganesan K, Martis RJ, Acharya UR, et al. Computer-aided diabetic retinopathy detection using trace transforms on digital fundus images. *Med Biol Eng Comput*. 2014;52:663–672.
- 37 Soto-Pedre E, Navea A, Millan S, Hernaez-Ortega MC, Morales J, Desco MC, Perez P: Evaluation of automated image analysis software for the detection of diabetic retinopathy to reduce the ophthalmologists' workload. *Acta Ophthalmol* 2015; 93:e52–e56
- 38 Van der Heijden AA, Abramoff MD, Verbraak F, et al. Validation of automated screening for referable diabetic retinopathy with the IDX-DR device in the Hoorn Diabetes Care System. *Acta Ophthalmol*. 2017;96(1):63-68.
- 39 Olafsdóttir E, Stefánsson E. Biennial eye screening in patients with diabetes without retinopathy: 10-year experience. *Br J Ophthalmol*. 2007; 91:1599-601.
- 40 Safi H, Safi S, Hafezi-Moghadam A and Ahmadied H. Early detection of diabetic retinopathy. *Mayor review Surv ophthalmol* 2018. 04. 003.
- 41 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.
- 42 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.
- 43 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.
- 44 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 mellituid. *N England J Med*. 1993. 329: 977-986.
- 45 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.
- 46 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.
- 47 ETDRS Report number 12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group *Ophthalmology*. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. 1991 May; 98(5 Suppl):823-33.
- 48 Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs—an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991 May;98(5 Suppl):786-806.
- 49 Aldington, SJ, Kohner EM, Meuer S, et al. Methodology for retinal photography and assessment of diabetic retinopathy, The EURO-DIAB IDDM complications study. *Diabetologia* 1995, 38, 437–444.
- 50 Cavallerano AA, Cavallerano JD, Katalinic P, et al; Joslin Vision Network Clinical Team. Use of Joslin Vision Network digital-video nonmydriatic retinal imaging to assess diabetic retinopathy in a clinical program. *Retina*. 2003 Apr;23(2):215-23.
- 51 Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIV. Ten year incidence and

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

progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol* 1994;112:1217-28

- 52 Soliman AZ, Silva PS, Aiello LP, Sun JK. Ultra-wide field retinal imaging in detection, classification, and management of diabetic retinopathy. *Semin Ophthalmol*. 2012 Sep-Nov;27(5-6):221-7.
- 53 Silva PS, De la Cruz AJ, Ledesma MG, et al. Diabetic Retinopathy Severity and Peripheral Lesions Are Associated with Nonperfusion on Ultrawide Field Angiography. *Ophthalmology*. 2015 Dec;122(12):2465-72.
- 54 The Royal College of Ophthalmologists' clinical guidelines for diabetic retinopathy: a summary. Diabetic Retinopathy Guidelines Working Group. *Eye (Lond)*. 2013 Feb;27(2):285-7.
- 55 The English National Screening Programme for diabetic retinopathy 2003-2016. *Acta Diabetol*. 2017 Jun;54(6):515-525. doi: 10.1007/s00592-017-0974-1.
- 56 Wong TY, Sun J, Kawasaki R, et al. Guidelines on Diabetic Eye Care: The International Council of Ophthalmology Recommendations for Screening, Follow-up, Referral, and Treatment Based on Resource Settings. *Ophthalmology*. 2018 May 24. pii: S0161-6420(17)33523-6.
- 57 Corcóstegui B, Durán S, González-Albarrán MO, et al. Update on Diagnosis and Treatment of Diabetic Retinopathy: A Consensus Guideline of the Working Group of Ocular Health (Spanish Society of Diabetes and Spanish Vitreous and Retina Society). *J Ophthalmol*. 2017;2017:8234186. doi: 10.1155/2017/8234186. Scanlon PH.
- 58 Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ophthalmology*. 1995 Apr;102(4):647-61.
- 59 Lachin JM, White NH, Hainsworth DP, et al. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT) Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Research Group. Effect of intensive diabetes therapy on the progression of diabetic retinopathy in patients with type 1 diabetes: 18 years of follow-up in the DCCT/EDIC. *Diabetes*. 2015 Feb;64(2):631-42
- 60 Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ophthalmology*. 1995 Apr;102(4):647-61.
- 61 Chew EY, Davis MD, Danis RP, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Eye Study Research Group. The effects of medical management on the progression of diabetic retinopathy in persons with type 2 diabetes: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Eye Study. *Ophthalmology*. 2014 Dec;121(12):2443-51.
- 62 Diabetes Control and Complications Trial Research Group. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ophthalmology*. 1995 Apr;102(4):647-61.
- 63 Hermann, JM, Hammes HP, Rami-Merhar B, et al. HbA1c variability as an independent risk factor for diabetic retinopathy in type 1 diabetes: A german/austrian multicenter analysis on 35,891 patients. *PLoS ONE*, 2014, 9(3): 1-5.
- 64 Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, et al. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998 Sep 12;317(7160):703-13.
- 65 Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia*. 2001 Feb;44(2):156-163.
- 66 Kohner EM. Microvascular disease: what does the UKPDS tell us about diabetic retinopathy? *Diabet Med*. 2008 Aug;25 Suppl 2:20-4.
- 67 Shoeibi N, Bonakdaran S. Is there any correlation between diabetic retinopathy and risk

of cardiovascular disease? *Curr Diabetes Rev.* 2017;13(1):81-86

- 68 The EUCLID Study Group. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet.* 1998 Jan 3;351(9095):28-31
- 69 Chaturvedi N, Porta M, Klein R, et al. DIRECT Programme Study Group. 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 Oct 18;372(9647):1394-402.
- 70 Chaturvedi N, Porta M, Klein R, et al. DIRECT Programme Study Group. 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 Oct 18;372(9647):1394-402.
- 71 Sjølie AK, Klein R, Porta M, et al; DIRECT Programme Study Group. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008 Oct 18;372(9647):1385-93.
- 72 Bybee KA, Lee JH, O'Keefe JH. Cumulative clinical trial data on atorvastatin for reducing cardiovascular events: the clinical impact of atorvastatin. *Curr Med Res Opin.* 2008 Apr;24(4):1217-29.
- 73 Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al; FIELD study investigators. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007 Nov 17;370(9600):1687-97.
- 74 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(5):1266-71.
- 75 Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, et al for the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Risk Factors for High-Risk Proliferative Diabetic Retinopathy and Severe Visual Loss: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report 18. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1998;39:233-252
- 76 Ip MS, Domalpally A, Sun JK, Ehrlich JS. Long-term effects of therapy with ranibizumab on diabetic retinopathy severity and baseline risk factors for worsening retinopathy. *Ophthalmology.* 2015 Feb;122(2):367-74.
- 77 Bressler SB, Liu D, Glassman AR, et al. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Change in Diabetic Retinopathy Through 2 Years: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial Comparing Aflibercept, Bevacizumab, and Ranibizumab. *JAMA Ophthalmol.* 2017 Jun 1;135(6):558-568.
- 78 Igllicki M, Zur D, Busch C, Okada M, Loewenstein A. Progression of diabetic retinopathy severity after treatment with dexamethasone implant: a 24-month cohort study the 'DR-Pro-DEX Study'. *Acta Diabetol.* 2018 Jun;55(6):541-547.
- 79 Davis MD, Fisher MR, Gangnon RE, et al. 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.
- 80 Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. *Ophthalmology.* 1991 May;98(5 Suppl):823-33.
- 81 Diabetic Retinopathy Guidelines. The Royal College of Ophthalmologists. December 2012 pag: 56-57. <http://www.rcophth.ac.uk/page.asp?section=451>
- 82 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(5):1266-71
- 83 Motta AK, Pajewski N, Fonseca V, et al. The degree of retinopathy is equally predictive for

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

renal and macrovascular outcomes in the ACCORD Trial. *J Diabetes Complications*. 2014 Jul 12. pii: S1056-8727(14)00201-3.

- 84 Hietala K, Harjutsalo V, Forsblom C, et al. Age at onset and the risk of proliferative retinopathy in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33(6):1315-9.
- 85 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.
- 86 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.
- 87 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 (5):756-60.
- 88 Shimura M, Yasuda K, Nakazawa T, et al. Visual dysfunction after panretinal photocoagulation in patients with severe diabetic retinopathy and good vision. *Am. J. Ophthalmol*. 2005;140 (1)8-13.
- 89 Mason JO 3rd, Yunker JJ, Vail R, McGwin G Jr. Intravitreal bevacizumab (avastin) prevention of panretinal photocoagulation-induced complications in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. *Retina*. 2008 Jul 29
- 90 Al-Hussainy S, Dodson P M, Gibson J M. Pain response and follow-up of patients undergoing panretinal laser photocoagulation with reduced exposure times. *Eye* 2008 22: 96-99.
- 91 Alasil T and Waheed NK. Pan retinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy: pattern scan laser versus argon laser. *Curr Opin Ophthalmol*. 2014 May; 25(3):164-70.
- 92 Luttrull JK, Musch DC, Spink CA. Subthreshold diode micropulse panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Eye (Lond)*. 2008 May;22(5):607-12.
- 93 Hutton DW, Stein JD, Bressler NM, et al. Secondary Analysis From a Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Randomized Clinical Trial. Cost-effectiveness of Intravitreal Ranibizumab Compared With Panretinal Photocoagulation for Proliferative Diabetic Retinopathy. *JAMA Ophthalmol*. 2017 Jun; 135(6): 576-584.
- 94 Cho WB, Oh SB, Moon JW, Kim HC. Panretinal photocoagulation combined with intravitreal bevacizumab in high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Retina* 29:516-522.
- 95 Figueira J, Fletcher E, Massin P et al; EVICR.net Study Group. Ranibizumab Plus Panretinal Photocoagulation versus Panretinal Photocoagulation Alone for High-Risk Proliferative Diabetic Retinopathy (PROTEUS Study). *Ophthalmology*. 2018 May;125(5): 691-700.
- 96 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.
- 97 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.
- 98 Writing Committee for the Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Panretinal photocoagulation vs intravitreal ranibizumab for proliferative diabetic retinopathy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;314(20):2137-2146
- 99 Bandello F, Lanzetta P, Secchi A, et al. Florid diabetic retinopathy: clinical, genetic, metabolic evaluation of 21 patients. *Ann Ophthalmol Clin Ocul* 1990;66: 1285-1290.
- 100 Beaumont P, Hallows FC. Classification of diabetic retinopathy with therapeutic implications. *Lancet* 1972; 1: 419-424.

- 101** Ben-Mehidi A, Massin P, Guyot-Argenton C, et al. "La retinopathie diabetique du sujet jeune: l'enfant et l'adolescent. Diabetes and Metabolism 2003; 29 : 300-306
- 102** 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.
- 103** Meyers SM. Macular edema after scatter laser photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. Am J Ophthalmol.1980;90:210 –216.
- 104** McDonald HR, Schatz H. Visual loss following panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. Ophthalmology 1985;92:388 –393.
- 105** McDonald HR, Schatz H. Macular edema following panretinal photocoagulation. Retina 1985;5:5–10.
- 106** 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.
- 107** Dastur YK. The rationale of argon green laser photocoagulation for diabetic maculopathy. J Postgrad Med 1994;40:13–17.
- 108** Tranos PG, Wickremasinghe SS, Stangos NT, et al. Macular edema. Surv Ophthalmol 2004; 49:470–490.
- 109** 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.
- 110** 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.
- 111** 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.
- 112** Zvornicanin J, Jusufovic V, Cabric E, et al. Significance of ultrasonography in evaluation of vitreo-retinal pathologies. Med Arch 2012;66:318-20.
- 113** Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. Retina. 2006; 26:275-278.
- 114** Arevalo JF, Wu L, Sanchez JG, et al. Intravitreal bevacizumab(Avastin) for proliferative diabetic retinopathy: 6-months follow up. Eye 2009; 23:117-23.
- 115** 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.
- 116** 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.
- 117** Alagöz C, Yıldırım Y, Kocamaz M, Baz Ö, Çiçek U, Çelik B, Demirkale H , Yazıcı AT, Ta kapılı M1. The Efficacy of Intravitreal Bevacizumab in Vitreous Hemorrhage of Diabetic Subjects. Turk J Ophthalmol. 2016 Oct;46(5):221-225
- 118** 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.
- 119** Arevalo F and Liu TYA. Intravitreal Bevacizumab in Diabetic Retinopathy.Recommendations from the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES): The 2016 Knobloch Lecture. Asia-Pac J Ophthalmol 2018;7:36–39
- 120** Castillo J, Aleman I, Rush SW, Rush RB, Preoperative Bevacizumab Administration in Proliferative Diabetic Retinopathy Patients Undergoing Vitrectomy: a Randomized and Controlled Trial Comparing Interval Variation,



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

- American Journal of Ophthalmology (2017), doi: 10.1016/j.ajo.2017.08.013.
- 121** 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.
- 122** 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.
- 123** 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.
- 124** Lee SS, Ghosn C, Yu Z, et al. Vitreous VEGF clearance is increased after vitrectomy. *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* 51:2135-2138, 2010.
- 125** 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.
- 126** 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.
- 127** Ahn J, Kim H, Woo SJ, et al. Pharmacokinetics of intravitreally injected bevacizumab in vitrectomized eyes. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2013; 29:612-8.
- 128** 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.
- 129** Edington M, Connolly J, Chong NV. Pharmacokinetics of intravitreal anti-VEGF drugs in vitrectomized versus non-vitrectomized eyes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2017 Dec;13(12):1217-1224
- 130** 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.
- 131** 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.
- 132** Smith JM and Steel DH. Anti-vascular endothelial growth factor for prevention of postoperative vitreous cavity haemorrhage after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Aug 7;(8):CD008214
- 133** Ruiz-Moreno JM, Montero JA, Lugo F, et al. Intravitreal bevacizumab in recurrent diabetic vitreous haemorrhage after vitrectomy. *Acta Ophthalmol* 2008; 86:231-2.
- 134** 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.
- 135** O'Hanley GP, Canny CLB. Diabetic dense premacular hemorrhage. A possible indication for prompt vitrectomy. *Ophthalmology* 1985; 92:507-511
- 136** Yang CM. Surgical treatment for diabetic retinopathy: 5-year experience. *J Formos Med Assoc.* 1998; 97:477-84.
- 137** 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.
- 138** Campos J, Campos A, Mendes S, et al. Premacular hemorrhage treatment with Nd:YAG laser: A clinical case. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2014; 4.
- 139** Zhang P, Wang H, Zhang F, et al. Nd: YAG laser treatment for Valsalva premacular hemorrhage. *Eye Sci.* 2013;28:208-10.
- 140** Krohn J, Kjersem B. Laser treatment of premacular haemorrhage. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2013; 8; 133:41.

- 141 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.
- 142 Results of YAG-laser vitreolysis in proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Vestn Oftalmol.* 2014; 130:22-6.
- 143 Yang CM, Chen MS. Tissue plasminogen activator and gas for diabetic premacular hemorrhage. *Am J Ophthalmol* 2000; 129:393–394.
- 144 Chung J, Kim MH, Chung SM, Chang KY. The effect of tissue plasminogen activator on premacular hemorrhage. *Ophthalmic Surg Lasers* 2001; 32:7–12
- 145 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.
- 146 O’Hanley GP, Canny CL. Diabetic dense premacular hemorrhage. A possible indication for prompt vitrectomy. *Ophthalmology.* 1985;94:507–11
- 147 Ramsay RC, Knobloch WH, Cantrill HL. Timing of vitrectomy for active proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1986;93: 283–9
- 148 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.
- 149 Yau GL, Silva PS, Arrigg PG and Sun JK. Postoperative Complications of Pars Plana Vitrectomy for Diabetic Retinal Disease. *Seminars in Ophthalmology.* Early Online, 1–8, 2017
- 150 Shroff CM, Gupta C, Shroff D et al. Bimanual microincision vitreous surgery for severe proliferative diabetic retinopathy outcome in more than 300 eyes. *Retina* 0:1–12, 2018
- 151 Yan H, Cui J, Lu Y, et al. Reasons for and management for postvitrectomy vitreous hemorrhage in proliferative diabetic retinopathy. *Curr Eye Res* 2010, 35:308-13.
- 152 Schachat AP, Oyakawa RT, Michels RG, et al. Complications of vitreous surgery for diabetic retinopathy. II. Postoperative complications. *Ophthalmology* 1983;90: 522–530.
- 153 Novak MA, Rice TA, Michels RG, et al. Vitreous hemorrhage after vitrectomy for diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1984;91:1485–1489.
- 154 Sima P, Zoran T. Long-term results of vitreous surgery for proliferative diabetic retinopathy. *Doc Ophthalmol* 1994;87:223–232.
- 155 Tolentino FI, Cajita VN, Gancayco T, et al. Vitreous hemorrhage after closed vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology* 1989;96:1495–1500.
- 156 Park DH, Shin JP and Kim SY. Comparison of clinical outcomes between 23-gauge and 20-gauge vitrectomy in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Retina.* 2010;30(10): 1662– 1670.
- 157 Lee BJ, Yu HG. Vitreous hemorrhage after the 25-gauge transconjunctival sutureless vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Retina.* 2010;30(10):1671–1677.
- 158 Shahzadi B, Rizwi SF, Qureshi FM et al. Outcomes of transconjunctival sutureless 27-gauge micro incision vitrectomy surgery in diabetic vitreous haemorrhage. *Pak J Med Sci* 2017 Vol. 33 No. 1: 86-89.
- 159 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.
- 160 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.
- 161 Motoda S, Shiraki N, Ishihara T et al. Predictors of postoperative bleeding after vitrectomy for vitreous hemorrhage in patients

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

- with diabetic retinopathy. *J Diabetes Investig* 2018; 9: 940–945.
- 162** Mahalingam P, Topiwala TT, Ganesan G. Vitreous rebleed following sutureless vitrectomy: Incidence and risk factors. *Indian J Ophthalmol* 2018;66:558-61.
- 163** Chew EY, Klein ML, Murphy RP, et al. Effects of aspirin on vitreous/preretinal hemorrhage in patients with diabetes mellitus: Early treatment diabetic retinopathy study report no. 20. *Arch Ophthalmol*. 1995;113
- 164** Dayani PN, Grand MG. Maintenance of warfarin anticoagulation for patients undergoing vitreoretinal surgery. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(11):1558–1565.
- 165** Oh J, Smiddy WE, Kim SS. Antiplatelet and anticoagulation therapy in vitreoretinal surgery. *Am J Ophthalmol*. 2011;151(6):934–939
- 166** Silva PS, Cavallerano JD, Sun JK, et al. Effect of systemic medications on onset and progression of diabetic retinopathy. *Nat Rev Endocrinol*. 2010;6(9):494–508.
- 167** McClellan AJ, Flynn HW Jr, Smiddy WE and Gayer SI. The use of perioperative antithrombotics in posterior segment ocular surgery. *Am J Ophthalmol*. 2014;158(5):858–859
- 168** 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.
- 169** 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.
- 170** 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.
- 171** Entezari M, Ramezani A, Ahmadi H, et al. Cryotherapy of sclerotomy sites for prevention of late post-vitrectomy diabetic hemorrhage: a randomized clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2010; 248:13–19.
- 172** 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.
- 173** 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.
- 174** Landers MB, Perraki AD. Management of post-vitrectomy persistent vitreous hemorrhage in pseudophakic eyes. *Am J Ophthalmol* 2003;136:989–993.
- 175** 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.
- 176** 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.
- 177** Sousa DC, Leal I, Costa J and Vaz-Carneiro A. Analysis of the Cochrane Review: Anti-vascular Endothelial Growth Factor for Prevention of Postoperative Vitreous Cavity Hemorrhage after Vitrectomy for Proliferative Diabetic Retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; *Acta Med Port* 2017 Jul-Aug;30(7-8):513-516
- 178** 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.
- 179** 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.
- 180** Comyn O, Wickham L, Charteris DG. Ranibizumab pretreatment in diabetic vitrectomy: a

- plana vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Eye* (2017), 1–6
- 181** Zhao X, Xia S and Chen Y. Antivascolar endothelial growth factor agents pretreatment before vitrectomy for complicated proliferative diabetic retinopathy: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Ophthalmol* 2018;102:1077–1085
- 182** 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.
- 183** 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.
- 184** 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.
- 185** 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.
- 186** 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.*
- 187** Martin DF, McCuen BM II. Efficacy of fluid-air exchange or postvitrectomy diabetic vitreous hemorrhage. *Am J Ophthalmol*, 1992; 114:457–463.
- 188** 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.
- 189** 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
- 190** Ruiz-Moreno JM, Montero JA, Lugo F, et al. Intravitreal bevacizumab in recurrent diabetic vitreous haemorrhage after vitrectomy. *Acta Ophthalmol*. 2008; 86: 231-232.
- 191** Berrocal MH. Proliferación Fibrovascular Hialoidea Anterior. *Retinopatía diabética. Tratado médico quirúrgico. Cap 32: 425-429. Mac Line, S.L; 2006.*
- 192** Oh H, Oshima Y (eds): *Microincision Vitrectomy Surgery. Emerging Techniques and Technology. Surgical Management of Retinal Diseases: Proliferative Diabetic Retinopathy and Traction Retinal Detachment. Dev Ophthalmol. Basel, Karger, 2014, vol 54, pp 196–203 .*
- 193** Arevalo JF, Serrano MA, Arias JD. Perfluorocarbon in vitreoretinal surgery and preoperative bevacizumab in diabetic tractional retinal detachment . *World J Diabetes* 2014 October 15; 5(5): 724-729.
- 194** 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.
- 195** 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.
- 196** 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.
- 197** 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.
- 198** Modarres M, Nazari H, Falavarjani KG, et al. Intravitreal Injection of bevacizumab before

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

- vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Eur J Ophthalmol* 2009; 19: 848-852.
- 199 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.
- 200 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.
- 201 Smith JM, Steel DH. Anti-vascular endothelial growth factor for prevention of postoperative vitreous cavity haemorrhage after vitrectomy for proliferative diabetic retinopathy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Aug 7;(8):CD008214
- 202 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.
- 203 Comyn O, Wickham L, Charteris DG. Ranibizumab pretreatment in diabetic vitrectomy: a pilot randomised controlled trial (the RaDiVit study).. *Eye* 12 May 2017;
- 204 Dong F, Yu C, Ding H. Evaluation of Intravitreal Ranibizumab on the Surgical Outcome for Diabetic Retinopathy With Tractional Retinal Detachment. *Medicine* . Volume 95, Number 8, February 2016
- 205 Umanets N, Korol A, Vit V. Peculiarities of vitrectomy and morphologic changes in the epiretinal membrane after intravitreal aflibercept in patient with severe proliferative diabetic retinopathy. *Retinal Cases & Brief Report* 0:1-5, 2016.
- 206 Zhao X, Xia S, Chen Y. Antivasular endothelial growth factor agents pretreatment before vitrectomy for complicated proliferative diabetic retinopathy: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Ophthalmol* 2017;0:1-9.
- 207 Pakzad-Vaezi K, Albani DA, Kirker AW. A randomized study comparing the efficacy of bevacizumab and ranibizumab as pre-treatment for pars plana vitrectomy in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmic Surg Lasers imaging Retina* 2014 Nov-Dec;45(6):521-4.
- 208 DK Newman. Surgical management of the late complications of proliferative diabetic retinopathy. *Eye* 2010; 24, 441-449.
- 209 Arevalo JF, Maia M, Flynn H Jr, et al Tractional retinal detachment following ntravitreal bevacizumab (Avastin) in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2008; 92: 213-216.
- 210 Jonas JB, Schmidbauer M and Rensch F. Progression of tractional retinal detachment following intravitreal bevacizumab. *Jost B. Acta Ophthalmologica* 2009, 571-572.
- 211 Alezzandrini AA, García MB. Bevacizumab intravítreo en Retinopatía diabética proliferante. *Arch Oftalm B Aires* 2009; 80: 68-70.
- 212 O Comyn, L Wickham, DG Charteris Ranibizumab pretreatment in diabetic vitrectomy: a pilot randomised controlled trial (the RaDiVit study).. *Eye* 12 May 2017; doi:10.1038/eye.2017.75.
- 213 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.
- 214 Yeh PT, Yang CM, Lin YC, et al. Bevacizumab pretreatment in vitrectomy with silicone oil for severe diabetic retinopathy. *Retina* 2009; 29: 768-774.
- 215 Yang SJ, Ion SY, Kim JG, Ion YH. Transconjunctival suturless vitrectomy for the treatment of vitreoretinal complications in patients with diabetes mellitus. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2009; 40: 461-466.
- 216 Erakgun T, Egrilmez S. Surgical outcomes of transconjunctival suturless 23-gauge vitrectomy with silicone oil injection. *Indian J Ophthalmol* 2009; 57: 105-109.

- 217** Yokota R, Inoue M, Itoh Y, et al. Comparison of microincision vitrectomy and conventional 20 gauge vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy. *Jpn J Ophthalmol* 2015 59: 288-294.
- 218** 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.
- 219** 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.
- 220** Mikhai M, Ali-Ridha A, Chorfi S et al. Long-term outcomes of sutureless 25-G+ pars plana vitrectomy for the management of diabetic tractional retinal detachment. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2017 Feb;255(2):255-261.
- 221** Cruz-Iñigo YJ, Berrocal MH. Twenty-seven-gauge vitrectomy for combined tractional and rhegmatogenous retinal detachment involving the macula associated with proliferative diabetic retinopathy. *Int J Retina Vitreous.* 2017 Oct 9;3:38.
- 222** 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.
- 223** Ya-Jui H, Yi-Ting H, Po-Ting Y. Combined Tractional and Rhegmatogenous Retinal Detachment in Proliferative Diabetic Retinopathy in the Anti-VEGF Era. *Journal of Ophthalmology* Volume 2014, Article ID 917375.
- 224** 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.
- 225** Avery RL. Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina* 2006; 26: 352-354.
- 226** Grisanti S, Biester S. Peter S et al. Intracamerular bevacizumab for iris rubeosis. *Am J Ophthalmol* 2006; 142:158-60.
- 227** 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.
- 228** 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.
- 229** Minnella AM, Savastano CM, Ziccardi L, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol* 2008; 86: 683-687.
- 230** 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.
- 231** Arevalo JF, Liu TYA. Intravitreal Bevacizumab in Diabetic Retinopathy. Recommendations from the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES): The 2016 Knobloch Lecture J. *Asia-Pac J Ophthalmol* 2018;7:36-39
- 232** 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.
- 233** 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.
- 234** 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.
- 235** 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.



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

- 236 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.
- 237 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.
- 238 Ranibizumab pretreatment in diabetic vitrectomy: a pilot randomised controlled trial (the RaDiVit study). O Comyn, L Wickham, DG Charteris. *Eye* 12 May 2017; doi:10.1038/eye.2017.75.
- 239 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.
- 240 Yu XB, Sun XH, Dahan E, et al. Increased levels of transforming growth factor-beta1 and -beta2 in the aqueous humor of patients with neovascular glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2007 Jan-Feb;38(1):6-14.
- 241 Havens SJ, Gulati V. Neovascular Glaucoma. *Dev. Ophthalmol*. 2016;55:196-204.
- 242 Yazdani S, Hendi K, Pakravan M, et al. Intravitreal bevacizumab for neovascular glaucoma: a randomized controlled trial. *J Glaucoma*. 2009;18:632-7.
- 243 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.
- 244 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.
- 245 Duch S, Buchacra O, Milla E, et al. Intracameral bevacizumab (avastin) for neovascular glaucoma. A pilot study in 6 patients. *J Glaucoma* 2009; 18: 140-143.
- 246 Hasanreisoglu M, Weinberger D, Mimouni K, et al. Intravitreal bevacizumab as an adjunct treatment for neovascular glaucoma. *Eur J Ophthalmol* 2009; 19: 607-612.
- 247 Engelbert M, Del Priore L, Al-Aswad A. Neovascular Glaucoma. *Contemporary Ophthalmology* 2008; 7: 15.
- 248 Hong C, Arosemena A, Zurakowowski D, et al. Glaucoma Drainage Devices: a systematic literature review and current controversies. Diagnostic and surgical techniques. *Survey of ophthalmology*. 2005: 18-29.
- 249 Ichhpujani P, Ramasubramanian A, Kaushik S and Pandav S. Bevacizumab in glaucoma: a review. *Can Ophthalmol* 2007; 42: 812-815.
- 250 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.
- 251 SooHoo JR, Seibold LK, Kahook MY. Recent advances in the management of neovascular glaucoma. *Semin Ophthalmol*. 2013;28:165-72.
- 252 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.
- 253 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.
- 254 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.
- 255 Rush R. Ciliary sulcus Ahmed Glaucoma Valve tube placement in neovascular glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2009;40:489-92.

- 256** 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.
- 257** Sun Y, Liang Y, Zhou P, et al. Antivegf treatment strategy is the key for neovascular glaucoma management in the short term. *BMC Ophthalmol* 2016; 16(1): 150.
- 258** Kotecha A, Spratt A, Ogunbowale L, et al. Intravitreal bevacizumab in refractory neovascular glaucoma: a prospective, observational case series. *Arch Ophthalmol*. 2011 Feb. 129(2):145-50.
- 259** Olmos LC, Sayed MS, Moraczewski AL, et al. Long-term outcomes of neovascular glaucoma treated with and without intravitreal bevacizumab. *Eye (Lond)*. 2016 Mar;30(3):463-72.
- 260** Zhou M1, Xu X, Zhang X, Sun X. Clinical Outcomes of Ahmed Glaucoma Valve Implantation With or Without Intravitreal Bevacizumab Pretreatment for Neovascular Glaucoma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Glaucoma*. 2016 Jul;25(7):551-7.
- 261** 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.
- 262** Sahyoun M, Azar G, Khoueir Z, et al. Long-term results of Ahmed glaucoma valve in association with intravitreal bevacizumab in neovascular glaucoma. *J Glaucoma*. 2015 Jun-Jul;24(5):383-8.
- 263** Yildirim N, Yalvac IS, Sahin A, et al. A comparative study between diode laser cyclophotocoagulation and the Ahmed glaucoma valve implant in neovascular glaucoma: a long-term follow-up. *J Glaucoma*. 2009 Mar;18(3):192-6.
- 264** 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.
- 265** 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.
- 266** Kitnarong N, Chindasub P, Metheetrairut A. Surgical outcome of intravitreal bevacizumab and filtration surgery in neovascular glaucoma. *Adv Ther*. 2008; 25: 438-43.
- 267** 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.
- 268** 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.
- 269** 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.
- 270** 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.
- 271** Wallsh 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.
- 272** Schaefer JL, Levine MA, Martorana G, et al. Failed glaucoma drainage implant: long-term outcomes of a second glaucoma drainage device versus cyclophotocoagulation. *Br J Ophthalmol*. 2015 Dec;99(12): 1718-24.
- 273** Ndulue JK, Rahmatnejad K, Sanvicente C, et al. Evolution of Cyclophotocoagulation. *J.Ophthalmic Vis Res* 2018 Jan-Mar;13(1):55-61
- 274** Tan AM, Chockalingam M, Aquino MC, et al. Micropulse transscleral diode laser cyclopho-



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

to-coagulation in the treatment of refractory glaucoma. 2010;38:266-72.

- 275 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.
- 276 Nielsen NV, Vinding T. The Prevalence of cataract in insulin-dependant a non insulin dependent diabetes mellitas. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1984; 62: 595-602.
- 277 Klein BE, Klein R, Moss SE. Prevalence of cataract in a population based study of person with diabetes mellitus. *Ophthalmology* 1985; 92: 1191-6.
- 278 Ederer F, Hiller R, Taylor HR. Senile lens changes and diabetes in two population studies. *Am J Ophthalmol*. 1981; 91:381-95.
- 279 Dowler JG, Sehmi KS, Hykin PG, Hamilton AM. The natural history of macular edema after cataract surgery in diabetes. *Ophthalmology* 1999; 106:663-668.
- 280 Rossetti L, Autelitano A. Cystoid macular edema following cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol*. 2000; 11:65-72.
- 281 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.
- 282 Hayashi K, Igarashi C, Hirata A, Hayashi H. Changes in diabetic macular oedema after phacoemulsification surgery. *Eye (Lond)* 2009; 23:389-396.
- 283 Johnson MW. Etiology and treatment of macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2009;147:11-21.
- 284 Wang SX, Xu Q, Du YH, Wu XY. Does phacoemulsification speed the progression of diabetic retinopathy? A meta-analysis. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*. 2016;9(6):8874-82.
- 285 Jeng CJ, Hsieh YT, Yang CM, et al. Development of diabetic retinopathy after cataract surgery. *PLoS One*. 2018 Aug 22;13(8):e0202347. doi: 10.1371/journal.pone.0202347
- 286 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.
- 287 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.
- 288 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.
- 289 Mittra 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.
- 290 Ylinen P, Laine I, Lindholm JM, Tuuminen R. Poor glycemic control as a risk factor for pseudophakic cystoid macular edema in patients with diabetes. *J Cataract Refract Surg*. 2017 Nov;43(11):1376-1382. doi: 10.1016/j.jcrs.2017.07.035
- 291 Samanta A, Kumar P, Machhua S, et al. Incidence of cystoid macular oedema in diabetic patients after phacoemulsification and free radical link to its patogénesis. *Br J Ophthalmol* 2014;98:1266-1272.
- 292 Flach AJ. Cyclo-oxygenase inhibitors in ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 1992; 36:259-284.
- 293 Miyake K, Ibaraki N. Prostaglandins and cystoid macular edema. *Surv Ophthalmol* 2002; 47(suppl 1):S203-S218.
- 294 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.

- 295** 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.
- 296** 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.
- 297** 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.
- 298** Nelson ML, Martidis A. Managing cystoid macular edema after cataract surgery. *Curr Opin Ophthalmol* 2003; 14:39 – 43.
- 299** Ray S, D’Amico DJ. Pseudophakic cystoid macular edema. *Semin Ophthalmol* 2002; 17:167–80.
- 300** 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.
- 301** 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.
- 302** Donate C, Bande M, García-Ben A, et al. Edema macular quístico pseudofáquico. *Revista española de patología macular* 2010; 1: 7-13.
- 303** 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.
- 304** 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
- 305** Pollack A, Staurengi G, Sager D, et al. Prospective randomized clinical trial to evaluate the safety and efficacy of nepafenac treatment for the prevention of macular edema associated with cataract surgery in patients with diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol* 2017;101:423–427. doi:10.1136/bjophthalmol-2016-308617
- 306** Singh RP, Lehmann R, Martel J, et al. Nepafenac 0.3% after cataract surgery in patients with diabetic retinopathy: Results of 2 randomized phase 3 studies. *Ophthalmology*. 2017 Jun;124(6):776-785. doi: 10.1016/j.ophtha.2017.01.036. Epub 2017 Mar 6
- 307** 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.
- 308** 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.
- 309** 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.
- 310** 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.
- 311** 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.
- 312** Calvo P, Ferreras A, Al Adel F, et al. Effect of an intravitreal dexamethasone implant on diabetic macular edema after cataract surgery. *Retina*. 2018 Mar;38(3):490-496.
- 313** Wielders LH, Schouten JS, Winkens B, et al; ESCRS PREMED study group. Randomized controlled European multicenter trial on the prevention of cystoid macular edema after cataract surgery in diabetics: ESCRS PREMED Study Report 2. *J Cataract Refract Surg*. 2018 Jul;44(7):836-847.

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

- 314** Wielders LH, Lambermont VA, Schouten JS, et al. Prevention of Cystoid Macular Edema After Cataract Surgery in Nondiabetic and Diabetic Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Am J Ophthalmol*. 2015 Nov;160(5):968-981.e33.
- 315** 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.
- 316** Yumu ak E and Örnek K. Comparison of Perioperative Ranibizumab Injections for Diabetic Macular Edema in Patients Undergoing Cataract Surgery. *J Ophthalmol*. 2016; 2016: 7945619.
- 317** 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.
- 318** 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.
- 319** 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.
- 320** 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.
- 321** Lanzagorta-Aresti A, Palacios-Pozo E, Menezo 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.
- 322** 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.
- 323** 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
- 324** 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.
- 325** Panozzo GA, Gusson E, Panozzo G, Dalla Mura G. Dexamethasone intravitreal implant at the time of cataract surgery in eyes with diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol* 2017 Jun 26;27(4):433-437.
- 326** 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
- 327** 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.
- 328** Peng YJ. Impact of metabolic control on macular thickness in diabetic macular oedema. *Diab Vasc Dis Res*. 2018 Mar;15(2):165-168.
- 329** Patel RD, Messner LV, Teitelbaum B, et al. Characterization of ischemic index using ultra-widefield fluorescein angiography in patients with focal and diffuse recalcitrant diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2013;155:1038-44.
- 330** 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.
- 331** 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.

- 332 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).
- 333 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.
- 334 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.
- 335 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.
- 336 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.
- 337 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.
- 338 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.
- 339 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.
- 340 DRCR Network. Elman MJ, Aiello LP, Beck RW, et al. Randomized Trial Evaluating Ranibizumab Plus Promptor Deferred Laser or Triamcinolone Plus Prompt Laser for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*; 117: 1064-1077.
- 341 Pruento C. Efficacy and safety of ranibizumab in two treat-and-extend versus pro-re-nata regimens 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.
- 342 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.
- 343 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
- 344 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.
- 345 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
- 346 Douvali M, Chatziralli IP, Theodossiadi PG et al. Effect of macular ischemia on intravitreal ranibizumab treatment for diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2014 Aug 27.
- 347 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 Sep;121(9):1783-9.
- 348 Lafuente M, Ortín L, Argente M, et al. Combined intravitreal ranibizumab and oral supplementation with docosahexaenoic acid and antioxidants for diabetic macular edema: Two-Year Randomized Single-Blind Controlled Trial Results. *Retina*. 2017 Jul;37(7):1277-1286.
- 349 Lafuente M, Ortín L, Argente M, et al. Three-year outcomes in a randomized single-blind controlled trial of intravitreal ranibizumab and



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

oral supplementation with docosahexaenoic acid and antioxidants for diabetic macular edema. *Retina*. 2018 Feb 22. 0:1–8.

- 350 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.
- 351 Korobelnik JF et al. Intravitreal Aflibercept for Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology*. 2014 Jul 8. pii: S0161-6420(14)00426-6.
- 352 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.
- 353 Xiao K, Weng SJ, Liang SZ, et al. Effect of Intravitreal Bevacizumab with or without Macular Photocoagulation for Diabetic Macular Edema: A Meta-Analysis. *Diabetes Therapy*. 2018 Dec;9(6):2369-2381.
- 354 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.
- 355 Fassbender Adeniran JM, Jusufbegovic D and Schaal S. Common and rare ocular side-effects of the dexamethasone implant. *Ocular Immunology Inflammation*. 2017;25(6):834–840.
- 356 García-Layana A, S.Figueroa M, Arias L, et al. Clinical decision-making when treating diabetic macular edema patients with dexamethasone intravitreal implants. *Ophthalmologica*
- 357 Valverde-Megias A, Cifuentes-Canorea P, Ruiz-Medrano J. Systemic Effects of Repeated Intraocular Dexamethasone Intravitreal Implant in Diabetic Patients: A Retrospective Study. *Diabetes Ther* 2017 Oct;8(5):1087-1096.
- 358 Callanan DG, Loewenstein A, Patel SS, et al: A multicenter, 12-month randomized study comparing dexamethasone intravitreal im-
- plant with ranibizumab in patients with diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2017; 255: 463–473.
- 359 He Y, Ren XJ, Hu BJ, et al. A meta-analysis of the effect of a dexamethasone intravitreal implant versus intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for diabetic macular edema. *BMC Ophthalmol*. 2018 May 21;18(1):121.
- 360 Mehta H, Hennings C, Gillies MC, et al. Anti-vascular endothelial growth factor combined with intravitreal steroids for diabetic macular oedema. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 Apr 18;4: CD011599.
- 361 Lim LS, Ng WY, Mathur R, et al. Conversion to aflibercept for diabetic macular edema unresponsive to ranibizumab or bevacizumab. *Clin Ophthalmol* 2015; 9: 1715–1718.
- 362 Rahimy E, Shahlaee A, Khan MA, et al. Conversion to aflibercept after prior anti-VEGF therapy for persistent diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2016; 164: 118–127.
- 363 Khan Z, Kuriakose RK, Khan M, et al. Efficacy of the intravitreal sustained-release dexamethasone implant for diabetic macular edema refractory to anti-vascular endothelial growth factor therapy: meta-analysis and clinical implications. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina*. 2017; 48(2): 160–166.
- 364 Busch C, Zur D, Fraser-Bell S, et al. Shall we stay, or shall we switch? Continued anti-VEGF therapy versus early switch to dexamethasone implant in refractory diabetic macular edema. *Acta Diabetologica*, 2018 Aug;55(8):789-796.
- 365 Escobar-Barranco JJ, Pina-Marín B, Fernández-Bonet M: Dexamethasone implants in patients with naïve or refractory diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2015;233: 176–185.
- 366 Guigou S, Hajjar C, Parrat E, Merite PY, Pommier S, Matonti F, et al: Multicenter Ozurdex® assessment for diabetic macular edema: MOZART study (in French). *J Fr Ophtalmol* 2014; 37: 480–485

- 367** Guigou S, Pommier S, Meyer F, et al. Efficacy and safety of intravitreal dexamethasone implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2015;233:169–175.
- 368** Akin I, Melki L. Longitudinal study of sustained-release dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2016;235:187–188.
- 369** Escobar-Barranco JJ, Pina-Marin B, Fernández-Bonet M. Dexamethasone implants in patients with naive or refractory diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmologica* 2015;233: 176–185
- 370** Malclès A, Dot C, Voirin N, et al. Real-life study in diabetic macular edema treated with dexamethasone implant: the Reldex study. *Retina* 2017;37:753–760.
- 371** Igllicki M, Busch C, Zur D et al. Dexamethasone implant for naïve Diabetic Macular Edema compared with refractory eyes. The International Retina Group Real-life 24 month multicenter study. *Tehe IRGREL-DEX Study* . *Retina* 2018 0: 1-8.
- 372** Giovannini A, Parravano M, Ricci F and Bandello F. Management of diabetic macular edema with intravitreal dexamethasone implants: Expert recommendations using a Delphi based approach. *European Journal of Ophthalmology*, 2018: 1-10.
- 373** Rezar-Dreindl S, Eibenberger K, Buehl W, et al. Role of additional dexamethasone for the management of persistent or recurrent neovascular age-related macular degeneration under ranibizumab treatment. *Retina*. 2017;37(5):962–970.
- 374** Russo A, Avitabile T, Uva M, et al. Radiation macular edema after Ru-106 plaque brachytherapy for choroidal melanoma resolved by an intravitreal dexamethasone 0.7-mg implant. *Case Rep Ophthalmol*. 2012;3(1):71–76.
- 375** Zur D et al. OCT Biomarkers as Functional Outcome Predictors in Diabetic Macular Edema Treated with Dexamethasone Implant. *Ophthalmology*. 2018 Feb;125(2):267-275.
- 376** Hwang HS, Chae JB, Kim JY et al. Association Between Hyperreflective Dots on Spectral-Domain Optical Coherence Tomography in Macular Edema and Response to Treatment. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017; 58, 13: 5960-7.
- 377** Al-kharsan H, Hariprasad SM and Chhablani J. Early response to intravitreal dexamethasone implant therapy in diabetic macular edema may predict visual outcome. *American Journal of Ophthalmology* 2017; 184:121-128.
- 378** 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.
- 379** 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.
- 380** 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.
- 381** 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.
- 382** Boyer DS, Faber D, Gupta S, et al; Ozurdex CHAMPLAIN Study Group. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina*. 2011 May;31(5):915-23.
- 383** Çevik SG, Yılmaz S, Çevik MT, et al. Comparison of the Effect of Intravitreal Dexamethasone Implant in vitrectomized and Nonvitrectomized Eyes for the Treatment of Diabetic Macular Edema. *Journal of Ophthalmology* 2018, 1-8.
- 384** Rezkallah A, Malclès A, Dot C. Evaluation of Efficacy and Safety of Dexamethasone Intravitreal Implants of vitrectomized and Nonvitrectomized Eyes in a Real-World Study. *Journal of ocular pharmacology and therapeutics*, 2018 Oct;34(8):596-602.



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

- 385** Igllicki M, Zur D, Busch C, et al. Progression of diabetic retinopathy severity after treatment with dexamethasone implant: a 24 month cohort study the 'DR Pro DEX Study'. *Acta Diabetologica*. 2018, 55 (6): 541–547.
- 386** Boyer DS, Faber D, Gupta S, et al. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina*. 2011;31:915-23.
- 387** Bailey C, Chakravarthy U, Lotery A, et al. Real-world experience with 0.2 mug/day fluocinolone acetonide intravitreal implant (ILUVIEN) in the United Kingdom. *Eye (Lond)* 2017; 31: 1707–1715.
- 388** Fusi-Rubiano W, Mukherjee C, Lane M, et al. Treating diabetic macular oedema (DMO): real world UK clinical outcomes for the 0.19mg fluocinolone acetonide intravitreal implant (Iluvien) at 2 years. *BMC Ophthalmol* 2018; 18: 62.
- 389** Bailey C, Chakravarthy U, Lotery A, et al. Real-world experience with 0.2 mug/day fluocinolone acetonide intravitreal implant (ILUVIEN) in the United Kingdom. *Eye (Lond)* 2017; 31: 1707–1715.
- 390** Schmit-Eilenberger VK. A novel intravitreal fluocinolone acetonide implant (Iluvien) in the treatment of patients with chronic diabetic macular edema that is insufficiently responsive to other medical treatment options: a case series. *Clin Ophthalmol* 2015; 9: 801–811.
- 391** Ch'ng SW, Brent AJ, Empeslidis T, et al. Real-world cost savings demonstrated by switching patients with refractory diabetic macular edema to intravitreal fluocinolone acetonide (Iluvien): a retrospective cost analysis study. *Ophthalmol Ther* 2018 Jun;7(1):75-82.
- 392** ILUVIEN. Summary of Product Characteristics. Available from: [https:// www.medicines.org.uk /emc/medicine/27636](https://www.medicines.org.uk/emc/medicine/27636).
- 393** Parrish RK, 2nd, Campochiaro PA, Pearson PA, et al. Characterization of intraocular pressure increases and management strategies following treatment with fluocinolone acetonide intravitreal implants in the FAME trials. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging Retina* 2016; 47: 426–435.
- 394** Yang Y, Bailey C, Holz FG, et al. Longterm outcomes of phakic patients with diabetic macular oedema treated with intravitreal fluocinolone acetonide (FAC) implants. *Eye (Lond)* 2015; 29: 1173–1180.
- 395** Pessoa B, Coelho J, Correia N, et al. Fluocinolone acetonide intravitreal implant 190 mug (ILUVIEN(R)) in vitrectomized versus non vitrectomized eyes for the treatment of chronic diabetic macular edema. *Ophthalmic Res* 2018; 59: 68–75.
- 396** Meireles A, Goldsmith C, El-Ghrably I, et al. Efficacy of 0.2 mug/day fluocinolone acetonide implant (ILUVIEN) in eyes with diabetic macular edema and prior vitrectomy. *Eye (Lond)* 2017; 31: 684–690.
- 397** Diabetic Retinopathy Clinical Research Network Writing Committee. Vitrectomy outcomes in eyes with diabetic macular edema and vitreomacular traction. *Ophthalmology* 2010;117:1087-1093.
- 398** 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.
- 399** 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.
- 400** 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.
- 401** Bahadir M, Ertan A, Mertoglu O. Visual acuity comparison of vitrectomy with and without internal limiting membrane removal in the treatment of diabetic macular edema. *Int Ophthalmol*. 2005;26:3-8.

- 402** Crim N, Vélez-Montoya R, Morales-Canton V. Surgical Versus Medical Treatment for Diabetic Macular Edema: A Review. *Med Hypothesis Discov Innov Ophthalmol*. 2017; 6(4)
- 403** Kazuyuki Kumagai, M, Masanori H, Nobuchika O, Larson E Effect of internal limiting membrane peeling on long-term visual outcomes for diabetic macular edema. *Retina, The Journal of Retinal and Vitreous Diseases*. 2015; (35): 1422-1428.
- 404** Akihito U, Tomoaki M, Kiyoshi S, Shin Y, Shigeta A, Rima G, Masahiro F, Nagahisa Y. Influence of vitrectomy surgery on the integrity of outer retinal layers in diabetic macular edema. *Retina*. 2018; (38):163–172.
- 405** 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.
- 406** Simunovic MP, Hunyor AP, Ho IV. Vitrectomy for diabetic macular edema: a systematic review and meta-analysis. *Can J Ophthalmol* 2014;49:188-195.
- 407** Murakami T, Yoshimura N. Structural changes in individual retinal layers in diabetic macular edema. *Journal of Diabetic Research* 2013; 2013:920713.
- 408** 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.
- 409** 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>.
- 410** Song SJ, Smiddy WE. Ocriplasmin for symptomatic vitreomacular adhesion: an evidence-based review of its potential. *Core Evid* 2014; 21:51-9.
- 411** Song SJ and Smiddy WE. Ocriplasmin for symptomatic vitreomacular adhesion: an evidence-based review of its potential. *Core Evidence* 2014;9 51–59.
- 412** Iglicki M, Lavaque A, Ozimek M, et al. Biomarkers and predictors for functional and anatomic outcomes for small gauge pars plana vitrectomy and peeling of the internal limiting membrane in naïve diabetic macular edema: The VITAL Study. *Plos one*. 2018; 13: 1-12.



