

# Actualización en el tratamiento del edema macular diabético

Carlos Robles Morales <sup>a</sup>

## RESUMEN

El edema macular diabético (EMD) es una causa frecuente de pérdida de la visión se debe a un daño microvascular que deviene en una producción exagerada por la retina isquémica del factor de crecimiento endotelial (VEGF) y otros factores inflamatorios como las citocinas, que alteran la permeabilidad vascular y la función deturgente del epitelio pigmentario de la retina (EP) (1, 2). Existen tres formas de EMD, las que no afectan la región central, las que afectan la región central con agudez visual (AV) conservada y con AV seriamente comprometida (Protocolo 19). La terapia antiangiogénica intra vítea es la elección de primera línea cuando se afecta la AV central. Aflibercept ha demostrado ser mas efectiva en pacientes con EMD y AV igual o peor a 20/40. La fotocoagulación con rayos Laser se reserva para los casos donde se demuestra fuga local por fuera de las 500 micras de la zona foveolar avascular (19,20). Se usa la corticoterapia de depósito intravítrea como terapia de rescate sola o en combinación con un anti-VEGF. Ultimamente se esta utilizando implantes esclerales (PDS), que se recargan con antiangiogénicos (ranibizumad).

El manejo multidisciplinario del paciente diabético es indispensable para obtener buenos resultados

**Palabras clave:** edema macular diabético, tratamiento

## Abstract

*Diabetic macular edema (DME) is a common cause of vision loss due to microvascular damage that results in exaggerated production by the ischemic retina of endothelial growth factor (VEGF) and other inflammatory factors such as cytokines, which alter vascular permeability and deturgent function of the retinal pigment epithelium (PE)(1, 2). There are three forms of DME, those that do not affect the central region, those that affect the central region with preserved visual acuity (VA) and those with severely compromised VA (Protocol 19). Intravitreal antiangiogenic therapy is the first-line choice when the central VA is affected. Aflibercept has been shown to be more effective in patients with DME and VA equal to or worse than 20/40. Laser photocoagulation is reserved for cases where local leakage is demonstrated outside the 500 microns of the foveolar avascular zone (19,20). Intravitreal depot corticosteroids are used as rescue therapy alone or in combination with an anti-VEGF. Lately, esclerale implants (PDS) are being used, which are recharged with antiangiogenics (ranibizumad).*

*The multidisciplinary management of the diabetic patient is essential to obtain good results*

**Key words:** diabetic macular edema, treatment.

a. Oftalmólogo retinólogo de Clínica Internacional

## Introducción

La retinopatía diabética (RD) es una microangiopatía con vasos pequeños vulnerables al daño causado por la hiperglucemia, la misma que afecta también a las células de la retina. Es más frecuente en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 con una incidencia superior al 60% en cuadros superiores a 30 años de evolución. Los mecanismos de daño celular son la acumulación intracelular de sorbitol, muerte y pérdida de pericitos (capilaropatía) y la neovascularización en zonas preretinianas e intrarretinianas debida a la ausencia de perfusión capilar, esto produce un desequilibrio en la elaboración de factores angiogénicos y antiangiogénicos en un intento de revascularizar la retina hipóxica <sup>(1) (16,21)</sup>, además de factor de crecimiento endotelial (VEFG) se producen elementos inflamatorios como las citoquinas. La ruptura de la barrera hemato retineana conlleva a exudación de fluido, proteínas y lípidos que llegan a comprometer todas las capas de la retina y en el área macular pueden llevar a la pérdida de la visión <sup>(2)</sup>. La RD es una de las causas más frecuentes de ceguera en personas en edad productiva.

La fotocoagulación con láser ha sido utilizada por décadas, en diferentes modalidades en el tratamiento del edema macular diabético (EMD), sin embargo en la actualidad el manejo de primera línea del EMD es farmacológica en muchas situaciones clínicas. Se están utilizando los siguientes fármacos aprobados <sup>(11,12)</sup> Ranibizumab (Lucentis; Genentech) y aflibercept (Eylia; Regeneron Pharmaceuticals, Inc) y no aprobada por FDA para terapia farmacológica intraocular: Bevacizumab (Avastin ; Genentech) estas sustancias bloquean la actividad de VEGF.

También esta aprobada por FDA productos antiinflamatorios como dexametazona (Ozurdex ; Allergan) y acetato de fluocinolona (Iluvien; Alimera) que son implantes intravitreos de liberación prolongada y no aprobada por FDA: acetato de triamcinilona <sup>(3)</sup>. En fase tres de estudio clínico etanetrolucizumab y faracimab aun no aprobadas para su uso clínico. La fotocoagulación con rayos láser de onda continua y últimamente los micropulsados tienen su indicación

cuando el EMD esta fuera de las 500 micras de la Zona foveolar avascular (ZFA) Laser verde de onda continua o el Láser micropulsado EMD que no responde a la terapia biológica <sup>(4)</sup> o en terapias combinadas con antiangiogénicos, sin embargo la escuela europea ya no lo recomienda (EURETINA) <sup>(17)</sup>.

## Evaluación clínica y métodos auxiliares de diagnóstico

El examen oftalmológico integral de los ojos de un paciente diabético es fundamental porque el diagnóstico de esta patología es principalmente clínico (80%) y los exámenes auxiliares que comentaremos nos permitirán plantear una estrategia adecuada de tratamiento para cada paciente. <sup>(11,12)</sup>

La angiografía con fluoresceína (FA) es usada cada vez menos, porque la inyección endovenosa de un contraste no esta exenta de complicaciones y en algunos casos serias con consecuencias fatales, sin embargo en nuestro medio, por las condiciones socioeconómicas su uso aun es difundido.

La tomografía de coherencia óptica (OCT) es un estudio no invasivo de imagen tomográfica óptica basada en interferometría que permite el estudio milimétrico de las diferentes capas de la retina y nos permite un análisis completo de ella, así como del nervio óptico <sup>(7,15)</sup>

La angiotomografía (OCT-A) son los tomógrafos de última generación que complementa el estudio OCT ya que incluye el estudio del árbol vascular retiniano y esta basado en la detección de la velocidad de flujo vascular con el uso de múltiples algoritmos, es una técnica no invasiva que no requiere el uso de contraste, como la FA y así se evitan las complicaciones leves o graves ya descritas para la FA.

Los tomógrafos modernos usan la tecnología de dominio espectral OCT-DS que usan una fuente de luz de 840 nm que permite realizar cortes de 3 a 10 micras lo que significa una gran resolución de las imágenes <sup>(5)</sup>, actualmente los tomógrafos de campo amplio y

permiten el estudio de toda la retina lo cual significa un avance significativo

Basados en estos exámenes clasificamos el EMD los que comprometen el centro de la macula (CIEMD) y los que no comprometen la región central (No CIEMD). Los que comprometen la región central CIEMD con Agudeza Visual 20/30 O peor son elegibles para terapia farmacológica intravítrea con antiangiogénicos. Los pacientes del CIEMD con agudeza visual 20/30 deben observarse insistiendo en un control estricto de la glicemia, hemoglobina glicosilada, lípidos ,etc así como manejo adecuado de HTA, obesidad y del apnea nocturna si la hubiera, el manejo del paciente diabético es multidisciplinario.<sup>(7,11,12)</sup>

### Estrategias de tratamiento

En ojos con CIEMD y perdida de la AV, la terapia farmacológica intravítrea es la elección de primera línea <sup>(10,11,14,17)</sup>. Los pacientes con AV entre 20/32 a 20/40 los tres agentes antiangiogénicos: bevacizumab, ranibizumab y aflibercept tienen resultados similares a los dos años, aunque la recuperación anatómica fue superior con ranibizumab y aflibercept comparada con bevacizumab <sup>(2,3,4,17)</sup>.

En pacientes CIEMD con AV 20/50 o peor evaluados a los 2 años, los tres productos mantuvieron una buena ganancia de la AV; pero aflibercept fue el mejor (Protocolo T) <sup>(9,13,19)</sup> tanto en mejor AV como mayor disminución del grosor macular central (CST) (Figura 1)

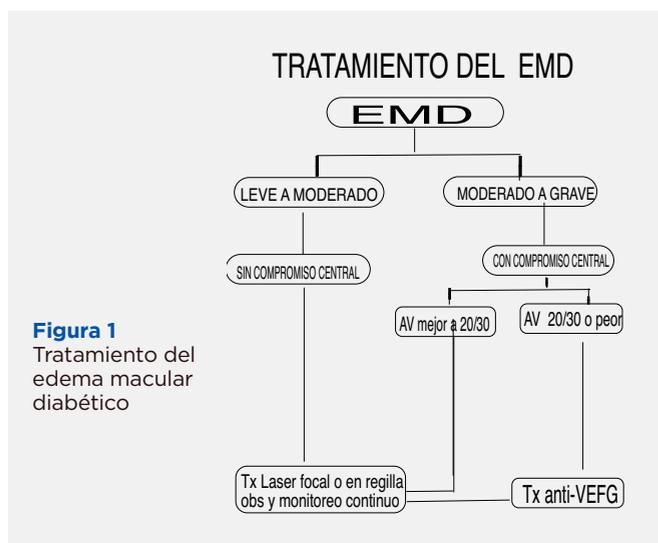
En el tratamiento de la degeneración macular tipo húmeda (AMD) el método por si fuera necesario (PRN) tiene conceptos definidos, sin embargo cuando hablamos de EMD se deben tener en cuenta otros conceptos como la AV, la localización del edema, así como el grosor macular central (CST), una disminución del CST menor al 10 % sería indicación de retratamiento RESTORE <sup>(5)</sup>

En el estudio TREX - EMD tratar y extender, se ha estudiado con ranibizumab con inyecciones mensuales y anuales usando el parámetro anatómico para la evaluación.

Los registros de la FDA para ranibizumab (RISE-RIDE) y para aflibercept (VIVIV/VISTA ) han demostrado que los pacientes con EMD tratado con dosis fijas ganan dos líneas de visión (10 letras) al año de tratamiento sin embargo de acuerdo con estos protocolos los pacientes requieren de muchas visitas a la clínica, lo cual es dificultoso para ellos que tienen una enfermedad de fondo complicada y de manejo multidisciplinario <sup>(20,22)</sup>, siendo necesarios controles muy estrictos de la glicemia, hemoglobina glicosilada, lípidos, etc, el control del sobrepeso y la obesidad mórbida, así como el apnea del sueño, ningún tratamiento funcionara si estas deficiencias no son controladas <sup>(1,3,8,9)</sup>

Cuando completamos estos esquemas de tratamiento con cualquiera de las drogas antiangiogénicas y no se logra una mejora significativa de la AV o una disminución sostenida en el tiempo de la CST ,se recomienda realizar una angiografí fluoresceínica para plantear una estrategia complementaria de fotocoagulación focal o en regilla de láser de onda continua del espectro verde o infrarojo o del Láser micropulsado con el que se puede fotoestimar las células de Mueller y así disminuir el edema macular significativamente, siendo indispensable que el CST no sea mayor de 400 micras <sup>(10,12,14)</sup>

En los países en desarrollo donde existen limitaciones en la tecnología por imágenes así como la limitación de recursos, la terapia con rayos láser continuo o micropulsado son una alternativa valiosa sobre todo en pacientes con AV 20/40 o peor, o en EMD que este fuera



**Figura 1**  
Tratamiento del edema macular diabético

500 micras de la FAZ o en las que se demuestre por AF fuga localizada.

En el 40% de ellos se logra una ganancia sostenida en el tiempo de 6 o mas letras (<sup>11,13,15</sup>)

El estudio READ -2 evaluó el ranibizumab y tratamiento láser , se demostró que los pacientes que recibieron terapia intravítrea y láser focal, tuvieron mejores resultados que los que recibieron láser solamente en pacientes con diabetes tipo 2 (<sup>6</sup>)

El DRONET Protocolo I, demostró que los pacientes que recibieron terapia intravítrea anti-VEFG mas láser pronto o diferido tuvieron mejores resultados que láser solo o combinado con triamcinolona (<sup>3</sup>)

El estudio ( DA VINCI) demostró mejores resultados con la inyección intravítrea de aflibercept respecto a la terapia con láser. Un metanálisis demostró que ranibizumab y aflibercept son superiores al láser en el tratamiento del EMD (<sup>17</sup>)

Muchos estudios han recomendado el uso de corticoides intravítreos de acción corta o prolongada en el tratamiento adicional del EMD, toda vez que existe en su producción un gran componente inflamatorio cuya producción y nocivo efecto seria bloqueado por los corticoides, que aplicado tópicamente o periocular no tienen ningún efecto.

Terapia antiangiogénica y dexametasona de liberación prolongada, en terapia intravítrea a demostrado reducción del espesor macular central CST, pero sin una ganancia significativa en la AV. (DRONET fase II). (<sup>6</sup>)

El estudio COCHRANE concluyó que no existe beneficio en la terapia combinada de anti VEGF y corticoide, no significa ningún beneficio adicional a la monoterapia con anti-VEFG (<sup>6</sup>), los corticoide intravítreos deben considerarse como un terapia de rescate cuando fracasen las otras terapias, teniendo en cuenta las complicaciones de su uso como aumento de la presión intraocular y la formación de cataratas.

Están en estudio otros antiangiogénicos cuya aplicación seria más prolongada así como dispositivos que se implantan en la pared ocular, lo que permitiría obviar las inyecciones intravítreas y solo recargar estos dispositivos cada seis meses, estos elementos aún no se han probado en pacientes con EMD.

El Láser de micropulso es una muy buena opción en EMD con agudeza visual AV igual o peor a 20/40 siempre y cuando el grosor macular CST sea menor de 400 micras

El objetivo del tratamiento es: **prevenir la ceguera, restaurar la visión cuando sea posible, prevenir futura perdida de la visión y mejorar la función visual.**

---

### Ayudas o fuentes de financiamiento

Ninguna declarada por el autor.

### Conflictos de interés

El autor no reporta conflictos de interés respecto del presente manuscrito.

## Bibliografía

- 1.- Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, Wells JA, Glassman AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema. *N Engl J Med* 2015;372:1193-20
- 2.- Wells JA, Glassman AR, Ayala AR, et al. Aflibercept, bevacizumab, or ranibizumab for diabetic macular edema: two-year results from a comparative effectiveness randomized clinical trial. *Ophthalmology* 2016;123:1351-9.
- 3.- Sadda SR, Campbell J, Dugel PU, et al. Relationship between duration and extent of oedema and visual acuity outcome with ranibizumab in diabetic macular oedema: a post hoc analysis of Protocol I data. *Eye* 2020;34:480-90
- 4.- Cai S, Bressler NM. Aflibercept, bevacizumab or ranibizumab for diabetic macular oedema: recent clinically relevant findings from DRCR.net Protocol T. *Curr Opin Ophthalmol* 2017;28:636-43
- 5.- Schmidt-Erfurth U, Lang GE, Holz FG, et al. Three-Year outcomes of individualized ranibizumab treatment in patients with diabetic macular edema: the RESTORE extension study. *Ophthalmology* 2014;121:1045-53.
- 6.- Dexamethasone intravitreal implant for treating diabetic macular oedema (TA349). Technology appraisal guidance published 22 July 2015. National Institute for Health and Clinical Excellence. Available: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta349/resources/dexamethasoneintravitreal-implant-for-treating-diabetic-macular-oedema-pdf82602616240069> [Accessed 5 Aug 2020].
- 7.- Amoaku WM, Ghanchi F, Bailey C, et al. Diabetic retinopathy and diabetic macular oedema pathways and management: UK Consensus Working group. *Eye* 2020;34:1-51.
- 8.- Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: results from 2 phase III randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology* 2012;119:789-801.
- 9.- Pieramici D, Singh RP, Gibson A, et al. Outcomes of diabetic macular edema eyes with limited early response in the VISTA and VIVID studies. *Ophthalmol Retina* 2018;2:558-66
- 10.- Gonzalez VH, Campbell J, Holekamp NM, et al. Early and longterm responses to anti-vascular endothelial growth factor therapy JAVERIANA. Protected by copyright. on October 20, 2021 at PONTIFICIA UNIVERSIDAD <http://bmjophth.bmj.com/> BMJ Open Ophth: first published as 10.1136/bmjophth-2020-000696 on 27 April 2021. Downloaded from Downey L, et al. *BMJ Open Ophth* 2021;6:e000696. doi:10.1136/bmjophth-2020-000696 11 Open access in diabetic macular edema: analysis of Protocol I data. *Am J Ophthalmol* 2016;172:72-9.
- 11.- S.J.Bakri et al.:Evidence-based Guidelines for management of diabetic macular edema ,American Society of retina specialists. *Journal of vitreo retinal diseases* 1-8,2019
- 12.- Internacional Diabetes Foundation,2019,Clinical Practice Recommendations for Managing Diabetic Macular Edema
- 13.- L.Downey et al.:Treatment choices for diabetic Macular oedema : a guideline for when to consider an intravitreal corticoid ,including adaptation for the COVID 19 era *BMJ ophthalmology* 2021; 6
- 14.- L.Kodjikian et al.:First-line treatment algorithm and guidelines in center-involving Macular edema. (EJO )*European Journal of Ophthalmology*,2019 vol 29 ( 6 573- 584)
- 15.- G. Cheung et al.: Diabetic macular oedema evidence-based treatment recommendations for Asian countries .*Clinical & experimental ophthalmology* 2018;46:75-86
- 16.- Ali Al-Rajhi et al.: Diabetic retinopathy Preferred Practice Pattern. *American Academy of Ophthalmology J.Ophtha*.2019.09.025
- 17.- U.Smith et.: Guidelines for the management of diabetic macular edema by the European Society of retina ( EURETINA ),*Othmologica*,April 2017
- 18.- D.Brown et al.: Intravitreal aflibercept for diabetic macular edema ( VISTA & VIVID ) studies.*American Academy of Ophthalmology. Ophthalmology* 2015;122:2044-2052
- 19.- Lee M. Jam Pol et al.: Anti-vascular endothelial growth factor comparative effectness trial of Diabetic Macular Edema Additional efficacy Post Hoc Analyses of a randomized clinical trial ( PROTOCOL T ) *Jama ophthalmology*2016;134 (12 ): 1429-1434
- 20.- D.J. Browning et al.: Diabetic Macular Edema : evidence-based management .*Indian Journal of Ophthalmology*-2018;1736-1750
- 21.- P.Romero Aroca et al.: Diabetic Macular Edema pathophysiology vasogenic versus inflammation.*Journal Diabetic Research* 2016: 1-17
- 22.- A.Pareja et al.:Manejo de las complicaciones Oculares de la Diabetes. *Retinopatía Diabética y edema Macular*,Guía de Práctica Clínica del Sociedad Española de Retina y Vitreo ,Segunda Edición,2015,www.serv.es

**Correspondencia:**

Carlos Robles Morales  
Av. Guardia Civil 421 - 433 San Borja

**E-mail:** Carlos.robles@medicos.ci.pe