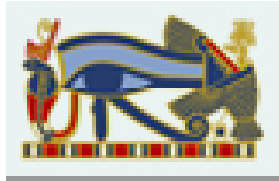


UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BARCELONA

INSTITUT UNIVERSITARI BARRAQUER

BARCELONA - ESPAÑA



MASTER DE SEGMENTO POSTERIOR

2010 - 2011

TRABAJO DE INVESTIGACION

**TRATAMIENTO DEL EDEMA MACULAR DIABETICO CON
CORTICOIDES**

MASTER: VICTOR ALVA FLORES

TUTOR: DR. SANTIAGO ABENGOECHEA

Barcelona, 20 de Junio del 2011

RESUMEN

El edema macular diabético es causa importante de pérdida de agudeza visual en los pacientes con actividad laboral, el tratamiento convencional con laser ha dado buenos resultados en el tipo focal, no así en el tipo difuso. Objetivos: Demostrar la eficacia del tratamiento con corticoides 4 mg de acetónido de triamcinolona pre y post 3 mes de inyección y comparar la eficacia de 4 mg de acetónido de triamcinolona intravítreo y 700 mg de dexametasona intravítreo en el edema macular diabético difuso. Material y métodos: 20 pacientes del Instituto Barraquer del 2008 al 2011 que han recibido triamcinolona intravítrea y 1 paciente que ha recibido implante de dexametasona intravítreo a quienes se les ha medido el grosor macular por OCT y agudeza visual. Resultados: No se encuentra significancia en el tratamiento de triamcinolona intravítreo entre pre y post inyección al tercer mes, pero si se observa diferencia significativa entre el pre y post inyección dentro del primer mes de tratamiento, así como con el implante de dexametasona – Ozurdex. Conclusión: el tratamiento coadyuvante del edema macular diabético con corticoides intravítreo, acetónido de triamcinolona y dexametasona, es efectiva dentro del primer mes post-inyección recomendando que se podría sumar al tratamiento de laser en este período.

INDICE:

I. INTRODUCCION:

1. HISTORIA	4
2. RETINOPATIA DIABETICA Y EDEMA MACULAR. PREVALENCIA, CLASIFICACION. FACTORES DE RIESGO SISTEMICOS Y OCULARES.	4
3. MACULA:	8
a) <i>EMBRIOLOGIA DE LA MACULA</i>	
b) <i>ANATOMIA DE LA MACULA</i>	12
c) <i>FISIOLOGIA DE LA MACULA</i>	15
4. EDEMA MACULAR DIABETICO	19
a) <i>DEFINICION Y FISIOPATOLOGIA</i>	
b) <i>CLASIFICACION DEL EDEMA MACULAR DIABETICO</i>	
c) <i>EXAMENES AUXILIARES: AFG, OCT,</i>	

6. EDEMA MACULAR DIABETICO Y TRATAMIENTO	27
a) <i>TRATAMIENTO MEDICO DEL EDEMA MACULAR DIABETICO</i>	
i. <i>LASER</i>	
ii. <i>ANTIANGIOGENICOS</i>	
iii. <i>CORTICOIDES</i>	
b) <i>TRATAMIENTO QUIRURGICO DEL EDEMA MACULAR DIABETICO</i>	36
I. VITRECTOMÍA POSTERIOR CON O SIN PELAMIENTO DE LA MEMBRANA LIMITANTE INTERNA.	
II. ESTUDIO DE PACIENTES:	37
A) OBJETIVOS	
B) METODOS	
C) RESULTADOS	
D) CONCLUSION	

I. INTRODUCCION

1. HISTORIA

La historia de la diabetes se remonta a la antigüedad hasta los manuscritos hindúes de la época pre cristiana de Sus ruta que describió el sabor a miel de la orina.

La primera descripción clínica de la enfermedad se debe a Areteo di Cappadocia en el Siglo II a.c. que la llamo diabete , que significa correr a través⁽¹⁾.

La primera descripción histórica la encontramos en el papiro de Ebers, hace unos 3,500 años, luego se ocuparon de ella Avicena, Paracelso, Thomas Willis, Dobson, Morton, Rodelet. En 1859 Claude Bernard fue el primero en determinar la glucosa en sangre, señalando que la hiperglucemia era el signo fundamental de la enfermedad. Luego Langerhans describía los islotes pancreáticos. Se ocuparon de ella también Minkowsky, hasta el aislamiento de la insulina en 1921 por Banting y Best en Toronto⁽²⁾.

2. RETINOPATIA DIABETICA: PREVALENCIA Y CLASIFICACION.

La retinopatía diabética es una de las principales causas de ceguera y la causa más frecuente de perdida visual en adultos en edad de trabajar ⁽³⁾.

Estudios epidemiológicos muestran que en el mundo, la prevalencia de retinopatía diabética leve es aproximadamente de 30- 36% y de retinopatía diabética proliferativa es de 7-9 % ⁽⁷⁹⁻⁸¹⁾. Aproximadamente el 75% de todos los diabéticos son leves. El estudio anglo-danés-alemán de tratamiento intensivo en personas detectadas por despistaje en atención primaria documento que presentaban retinopatía diabética severa el 6%. De los 670 pacientes diagnosticados, el 6-8% tenían retinopatía, principalmente mínima⁽⁴⁾. La retinopatía diabética proliferativa varia de 19.7% en Francia a 31.5% en Reino Unido⁽⁵⁾.

La prevalencia de diabetes para todas las edades en el mundo fue estimada en 2.8% para el año 2000 y de 4.4% para el 2030. El número de personas en el mundo con riesgo a desarrollar pérdida de visión debido a la diabetes se estima que se duplicara en los próximos 30 años.

Estos hallazgos indican que la epidemia de diabetes continúa a pesar de que los niveles de obesidad se mantienen constantes. Con el aumento de prevalencia de la obesidad se subestima la

prevalencia de diabetes en el futuro⁽⁶⁾.

Por ello, presenta gran interés contar con un método coste efectivo para realizar cribado de retinopatía diabética, diagnosticarla una vez instaurada la pérdida visual y llevar a cabo el seguimiento de los resultados tras la intervención⁽⁷⁾.

PREVALENCIA EN ESPAÑA.

Según la Encuesta Nacional de Salud del año 2003 en España, la prevalencia de diabetes auto declarada fue de 6,2% en mujeres y 5,6% para los hombres⁽⁸⁾.

La prevalencia de diabetes total en España oscila entre el 5,6% (población de adultos mayores de 18 años, en Cataluña y en 1985) y el 10,3% (adultos de Cataluña entre 30 y 89 años de edad y en 1985).

Solo se ha encontrado un estudio en España que estime la prevalencia de diabetes con los criterios de uso habitual después de 1977, realizado en población de Canarias, y en el que la prevalencia de diabetes fue de 5,9%. En cuanto a la incidencia de diabetes, estudios realizados en Vizcaya, Madrid y Barcelona ofrecen una estimación de 11-15 casos/100,000 personas por año (menores de 15 años con DM1) y de 60-150 casos/100,000 habitantes (menores de 15 años con DM2).

Cuando el tiempo de evolución de la diabetes es inferior a cinco años, se señalan cifras de prevalencia de retinopatía diabética del 15-31,5%; entre 6 y 10 años de tiempo de evolución, la prevalencia es del 39-43%, y tras 15 años de evolución, se encuentra una prevalencia del 70%.

Las cifras dependen también del tipo de diabetes, de forma que la tasa de retinopatía es 2-3 veces mayor en pacientes con DM1 que en los pacientes con DM2. No obstante, dado que estos últimos son mucho más numerosos, la retinopatía asociada a DM2 es mucho más frecuente.

La prevalencia de ceguera a los 10 años del diagnóstico de diabetes es de aproximadamente un 5% en la DM2 y un 2% en la DM1. Su incidencia global se estima en 17,4 personas-año, siendo la estimación de incidencia de retinopatía proliferativa de 1,6 personas-año⁽⁹⁾.

RETINOPATIA DIABETICA Y EDEMA MACULAR. FACTORES DE RIESGO SISTEMICOS Y OCULARES.

EMD EPIDEMIOLOGIA:

El edema macular diabético es una frecuente manifestación de la retinopatía diabética, y es la principal causa de pérdida de visión central, afectando a cerca de 75,000 nuevos pacientes cada año solamente en los Estados Unidos⁽¹⁰⁾. La presencia de edema macular diabético varía con la duración y el estadio de la retinopatía diabética.

La prevalencia del edema macular diabético en diabéticos con menos de 5 años de enfermedad es de 0% que aumenta a 29% cuando la duración de la diabetes es de 20 o más años. En estas personas el edema macular está asociado a proteinuria, uso de diuréticos, sexo masculino y elevada hemoglobina glicosilada. Para aquellos con diagnósticos de la enfermedad diabética de a la edad de 30 años varía de 3% en los menores de 5 años de enfermedad, aumentando a 28% a los que presentaban la enfermedad con una duración de 20 o más años, en estos pacientes el edema macular está asociado a mayor duración de la enfermedad, hipertensión arterial, uso de insulina, hemoglobina glicosilada elevada y presencia de proteinuria⁽¹¹⁾.

Otro estudio ⁽¹²⁾ señala:

RDNP Leve	3%
RDNP Mod Sev	38%
RDP	71%

En un periodo de 10 años, aproximadamente el 14% de pacientes con diabetes tipo 2 que no usan insulina desarrollan edema macular diabético⁽¹³⁾. Aproximadamente 50% de los pacientes con edema macular diabético perderán 2 o más líneas de visión dentro de los dos años de diagnóstico⁽¹⁴⁾.

Aunque el edema macular es una complicación frecuente y característica de la retinopatía diabética y está claramente asociado a alteraciones metabólicas sistémicas de la diabetes, no siempre encaja en el curso habitual de aquella, ya que puede aparecer en cualquiera de sus estadios: no proliferativa, moderada, grave, o incluso muy avanzada.

El edema macular diabético es particularmente frecuente en la diabetes de tipo 2, y también constituye a menudo la primera alteración retiniana que causa pérdida de visión.

FACTORES DE RIESGO:

La aparición y el agravamiento de las complicaciones oculares diabéticas están determinados por una serie de factores de riesgo. Su conocimiento facilitará su prevención y tratamiento y mejorará las expectativas del paciente⁽¹⁵⁾.

FACTORES SISTEMICOS:

1. Tiempo de evolución de la enfermedad y tipo de diabetes
2. Control metabólico
3. Pubertad
4. Hipertensión arterial
5. Embarazo
6. Lípidos
7. Factores genéticos
8. Nefropatía
9. Anemia
10. Síndrome de apnea del sueño

La duración de la diabetes es el predictor más significativo de deterioro visual en diabéticos. En 2005, el 27% de adultos con diabetes tipo 2 con 75 años o más reportaron algún grado de deterioro visual comparado con el 15% de diabético adultos comprendidos entre 18 y 44 años⁽¹⁶⁾.

De acuerdo a un estudio reciente, la incidencia acumulativa de retinopatía diabética en pacientes con DM2 es de 5.8% en el primer año, 20,3% en el segundo, 24.3 en el tercero, y 7.4% en el cuarto⁽¹⁷⁾.

Otros factores asociados son el tipo de tratamiento⁽¹⁸⁾, pobre control metabólico⁽¹⁹⁾. También se ha reportado alguna evidencia del efecto genético modificador sobre el origen y severidad de la retinopatía diabética teniendo en cuenta que los estudios genéticos en retinopatía diabética data de muchos años⁽¹⁹⁾.

El hallazgo de retinopatía diabética puede indicar un aumento de riesgo de enfermedad cardiovascular. El aumento de mortalidad por enfermedad cardiovascular asociada a retinopatía diabética en personas con diabetes fue equivalente a la presencia de diabetes por si misma⁽²⁰⁾.

Los estudios en diabetes han mostrado que el desarrollo de retinopatía diabética está relacionado al

estrés oxidativo inducida por la hiperglucemia y que individuos con el genotipo Hp2-2 parecen tener un mayor riesgo significativo de complicaciones micro y macro vasculares ^(21, 22). Estudios del alelo Hp-2 tienen una frecuencia de 0.722 en pacientes no diabéticos y de 0.730 en pacientes diabéticos ⁽²³⁾. Estos resultados sugieren que la diabetes tipo 2 es fenotipo Hp independiente, a pesar de los hallazgos para diabetes tipo 1 ⁽²⁴⁾.

La duración de la enfermedad, el tipo de tratamiento, el control metabólico y la presión arterial sistólica parecen ser los mayores factores que afectan el desarrollo de cualquier grado de retinopatía diabética ^(26, 27, 28).

FACTORES OCULARES:

1. Glaucoma. Se ha postulado que el glaucoma protege de la retinopatía diabética y que la diabetes es un factor de riesgo para el glaucoma.
2. Miopía. Puede proteger a la retina de los pacientes diabéticos ⁽¹⁵⁾.

3. MACULA NORMAL

a) EMBRIOLOGIA DE LA MACULA

Al segundo mes:

1. aparecen gránulos de pigmento en el epitelio pigmentario de la retina
2. Comienza la diferenciación de la retina con la zona nuclear y marginal
3. Comienza la migración de las células de la retina
4. Se desarrolla la vasculatura coroidea
5. Aparece la membrana de Bruch

Al tercer mes:

1. Se diferencian los precursores de los bastones y los conos

Al cuarto mes:

1. Los vasos retinianos crecen hacia las capas de fibras nerviosas cerca de la papila óptica

Al quinto mes:

1. Los foto receptores empiezan a tener segmentos internos
2. Los vasos coroideos forman capas

Al sexto mes:

1. Las células ganglionares comienzan a engrosarse en la macula

Al séptimo mes:

1. Se diferencian los segmentos externos de los foto receptores
2. La fovea central comienza a adelgazarse
3. Los melanocitos de la coroides producen pigmento

FOVEA:

La diferenciación de las neuronas los foto receptores y las células gliales en la fovea se produce en fases tempranas porque esta región es el punto focal del desarrollo central y periférico de la retina. Los diferentes tipos celulares, así como muchas sinapsis y uniones intracelulares, ya están establecidos hacia las 15 semanas de gestación. El adelgazamiento de las capas de células ganglionares y nuclear interna comienza a las 24-26 semanas de gestación y da lugar a la primera excavación reconocible en la zona de la macula.

La depresión de la fovea se hace más prominente hacia el séptimo mes como consecuencia del marcado adelgazamiento de la capa nuclear interna. Ahora hay una capa a celular de fibras en los lados nasal y temporal de la fovea. En este momento se han producido cambios importantes en los conos: la anchura de los segmentos internos ha disminuido, mientras que su longitud ha aumentado, al igual que la longitud de las fibras de la capa de fibras de Henle. A los 8 meses solo quedan dos capas de células ganglionares, y la capa nuclear interna de la foveola se ha reducido a tres hileras o menos por desplazamiento lateral. En el momento del nacimiento, los axones de las células bipolares que pasan a las capas plexiformes internas constituyen la prominente capa transitoria de Chievitz. La recolocación de todas las capas hacia la periferia de la pendiente foveal, que deja los núcleos de los conos descubiertos en la foveola, se produce a los 4 meses después del nacimiento.

Sin embargo el remodelado de los elementos de la fovea continua hasta casi los 4 años de edad, momento en el cual se pierde completamente la capa transitoria de Chievitz⁽²⁹⁾.

EPITELIO PIGMENTARIO DE LA RETINA:

La actividad mitótica continúa en las células epiteliales columnares pseudoestratificadas que constituyen la pared externa del cáliz óptico hasta la sexta semana de gestación. Los bordes apicales de células adyacentes ya están unidos por complejos de unión con cánulas de oclusión y cánulas adherentes. Hacia la semana 6 comienza la melanogénia; simultáneamente desaparecen los cilios que habían estado presentes en la superficie celular interna (es decir, adyacentes a la retina neurosensorial en desarrollo). Las células de EPR son las primeras del cuerpo que producen melanina. Ya sea en la retina o en la coroides, las fases de la producción de melanina son las mismas: los premelanosomas gradualmente se convierten en melanosomas.

La diferenciación del EPR comienza en el polo posterior y avanza anteriormente, de modo que a las 8 semanas de la gestación el EPR está organizado como una única capa de células columnares hexagonales localizadas posteriormente. Las células se hacen altas y cuboides durante el tercer y cuarto mes, y la red terminal está bien establecida en los bordes apicales laterales. Se piensa que el EPR es completamente funcional en esta fase. El aumento del área de superficie del EPR (que se produce después del nacimiento para adaptarse al crecimiento posterior del globo ocular) se consigue por aumento de tamaño y expansión de las células individuales.

La membrana basal del EPR se convierte en la porción interna de la membrana de Bruch; la capa externa de la membrana de Bruch, que también es membrana basal, es depositada por la capa coriocapilar. Las células epiteliales pigmentarias embrionarias tienen una marcada influencia inductiva sobre el desarrollo de la coroides, la esclerótica y la retina neurosensorial. En las zonas en las que no se forma el epitelio pigmentario, como a veces ocurre a lo largo de la línea de cierre de la hendidura embrionaria, la coroides, la esclerótica y la retina subyacentes son hipoplasias.

Se desconoce la naturaleza del estímulo.

COROIDES:

El desarrollo de la coroides comienza en la región anterior del cáliz óptico y avanza en dirección posterior hacia el tallo óptico. Durante la cuarta y quinta semana de gestación comienza a diferenciarse a la coriocapilar. El ojo embrionario está recubierto completamente por una capa primitiva de capilares al comienzo de la sexta semana de gestación. Las células endoteliales

adyacentes están unidas por complejos de unión punteados y zonulas de oclusión. En el endotelio se producen unas fenestraciones con diafragma características entre la séptima y la novena semana. Al mismo tiempo, la membrana basal se define como una capa continua de material extracelular que rodea a los capilares. Hacia el EPR, esta membrana basal constituye la quinta capa o membrana de Bruch.

La red de conductos vasculares está vascularizada por vasos procedentes de la arteria carótida interna y, más adelante, por las arterias oftálmicas primitivas. Los conductos drenan hacia dos espacios sanguíneos principales, los plexos venosos orbitarios superior e inferior, y desde aquí hacia lo que se convertirá en senos cavernosos. Al final del segundo mes de gestación las arterias ciliares cortas entran en la cubierta capilar. Las arterias se pueden distinguir por sus luces estrechas y por sus paredes de dos o más células de grosor; las venas son de mayor tamaño y están tapizadas solo por endotelio.

El recubrimiento definitivo de la vasculatura coroidea comienza en el tercer mes, cuando se desarrolla la capa externa de los grandes vasos. Esta capa, principalmente venosa, recibe pequeñas ramas eferentes procedentes de la coriocapilar y se conecta con las venas vorticosas, que finalmente perforan la esclerótica vecina. Durante el cuarto mes de gestación, las arterias ciliares anteriores y las arterias ciliares posteriores largas forman el círculo arterial mayor del iris. Desde este vaso se extienden ramas recurrentes hacia el cuerpo ciliar al final del quinto mes. (Sin embargo la anastomosis final de la circulación arterial con la coroides no se establece hasta el octavo mes). Durante el quinto mes de gestación se desarrolla la tercera capa de arterias de tamaño medio entre la coriocapilar y la capa externa de grandes vasos. Esta capa está confinada inicialmente al nivel del ecuador y llega al cuerpo ciliar en desarrollo solo en el sexto mes.

El estroma corioideo está delimitado por la esclerótica al final del tercer mes de gestación. Inicialmente el estroma está formado por un armazón de fibrillas de colágeno y abundantes fibroblastos organizados laxamente. Se deposita tejido elástico durante el cuarto mes. Los melanosomas aparecen entre las semanas 24 y 27 de gestación, sobre todo en los melanocitos de la coroides externa y supracorioideas. Los melanocitos se diferencian a partir de las células de la cresta neural. La melanogénesis avanza en dirección anterior desde la papila óptica hasta la ora serrata. Se pueden encontrar algunos melanosomas inmaduros en los melanocitos corioideos en el momento del nacimiento.

b) ANATOMIA DE LA MACULA

POLO CENTRAL RETINAL:

Anatomicamente corresponde al Area Central . Clinicamente corresponde al Polo Posterior.

Esta region es de 5 a 6 mm de diametro y se encuentra entre las arterias temporal superior e inferior.

Histologicamente se caracteriza por tener mas de una capa de celulas ganglionares.

FOVEOLA O FOVEA:

En el centro de esta area se encuentra una depresion de 0.35 mm de diametro rodeada por un anillo ligeramente de tejido engrosado. Esta depresion esta formada de puros conos y es llamada FOVEOLA por los anatomistas o FOVEA por los clinicos. El centro de esta depresion es el Clivus Avascular. La foveola esta localizada aproximadamente 3.4 +- 0.34 mm del borde temporal del margen del disco optico y 0.8 mm inferior del centro del disco.

FOVEA O MACULA

La mácula también llamada área central retiniana, mancha amarilla o lútea debido a su color (en Griego lúteo significa amarillo) fue descrita por primera vez entre 1782 y 1784 por Francisco Buzzi.

La fovea anatomica o la macula clinica es de 1.5 mm de diametro, que incluye la depresion central (Foveola) y se extiende al punto de la terminacion central de los vasos retinales mayores.

Se ha dado el nombre de Macula lutea a esta region a razon de la coloracion ligeramente amarilla que cubre esta area de aproximadamente 2 mm horizontalmente y 0.88 mm verticalmente. En retina postmortem fresca con luz libre de rojo mejora la visualizacion del color amarillo y se observa que se extiende hasta 3 mm de la fovea.

El color amarillo es debido a la presencia del pigmento xantofílico, un carotenoideo en las celulas ganglionares y bipolares⁽³⁰⁾.

Mas alla del Area Centralis la retina se extiende sin mayores cambios hasta las venas vorticosas.

En la region de la Fovea anatomica las capas retinales tienen un orden unico que permite la vision de colores y una mejor agudeza visual que en el resto de la retina.

La fovea mide 1.5 mm de diametro, y gran parte de este esta dedicado por las paredes curvadas del clivus, el cual conduce a 0.4 mm amplitud retinal.

La depresion central de la fovea es aproximadamente 0.25 mm, asi la fovea es la mitad del grosor del resto de la retina. El centro de la fovea, mide 0.13 mm de grosor, siendo el grosor de la foveola de

0.33.

En la fovea central, los únicos núcleos son los fotorreceptores, principalmente conos. Sus axones cursan casi horizontalmente a través de la pendiente foveal formando la capa de fibras nerviosas de Henle. Los segmentos internos de los conos son delgados y largos formando la membrana limitante externa hacia el vítreo, formando la fovea externa. La coroides y coriocapilaris muestran un volumen incrementado vascular en la fovea.

El centro foveal está conformada por:

1. Capa nuclear interna
2. Capa de fibras de Henle
3. Capa nuclear externa
4. Fibras de cono externa
5. Membrana limitante interna
6. Segmentos internos de los fotorreceptores.

En el centro de la fovea externa, un área de 80 micras de diámetro, muestra una elevación convexa leve. Como consecuencia la longitud del segmento interno de los conos foveales son más cortos en el centro que en la periferia de la fovea.

La mitocondria de los conos en la fovea tienden a estar dispersos en los segmentos internos así como en las fibras de los conos. Esta particularidad es notable en el centro de la fovea. Por lo tanto, en el segmento interno de los conos foveales centrales, la forma elipsoide es difícil de distinguir.

En el centro de la fovea, los conos foveales, localizados en un área de 50 micras de diámetro están separados entre sí por espacios de citoplasma líquido perteneciente a las células de Müller⁽³¹⁾.

Recientemente, se han identificado neuronas interplexiformes en algunas especies, incluyendo el pez dorado, gato, mono cebus y ser humano. Estas neuronas tienen sus cuerpos celulares en capa nuclear interna y prolongaciones en ambas capas sinápticas. El examen citológico sugiere que llevan información desde la capa plexiforme interna hacia la capa plexiforme externa y análisis histoquímicos sugieren que en diferentes especies estas células pueden usar diferentes moléculas transmisoras. En la retina humana Linberg y Fisher han reconstruido en forma seriada partes de neuronas interplexiformes. Son presinápticas y postsinápticas en relación con prolongaciones amacrinas y pueden hacer sinapsis en cuerpos celulares amacrinos. En la capa plexiforme externa

pueden hacer sinapsis con prolongaciones bipolares y prolongaciones no identificadas que entran en terminales de fotorreceptores. Como las células ganglionares, envía un axón hacia la capa de fibras ópticas⁽³²⁾.

Las células gliales de Müller entran en una clase de células denominada endimoglia. Retienen la condición primitiva de extenderse en toda su altura, todo el espesor de la retina, y el nombre doble indica que son células gliales y que también cumplen un papel correspondiente al de las células endimales que recubren otras cavidades ventriculares del cerebro. Los pies expandidos de las células de Müller forman un mosaico completo que ocupa la superficie vítrea de la retina. En la superficie externa de la retina, donde las células de Müller llegan a la superficie, separan a los fotorreceptores entre sí y prolongaciones microvellosas de las células de Müller forman las denominadas canastillas de fibras alrededor de las bases de las porciones de los fotorreceptores que protruyen hacia el ventrículo. En la retina las prolongaciones de las células de Müller llenan casi todo el espacio no ocupado por células nerviosas, astroglia relativamente raro o vaso sanguíneo. Muchas retinas incluyendo las de primates, carecen de células oligodendrogliales.

No parece haber ninguna barrera física para la difusión de material desde el vítreo a través de la retina. Las uniones celulares que vinculan a los fotorreceptores y células de Müller a nivel la membrana limitante externa carecen de zonas ocludens, aunque algunas veces se ven pequeñas uniones GAP entre células de Müller adyacentes a este nivel. Esto es paralelo a la situación en el cerebro en cuanto, además del epitelio del plexo corioide, las células que enfrentan a los ventrículos parecen carecer de uniones ocludens circunferencialmente completas. Las sustancias inyectadas en los ventrículos cerebrales rápidamente entran en el tejido cerebral.

FOTORECEPTORES:

Los fotorreceptores de la retina son células cuya estructura ha sugerido a mucho que están relacionadas evolutivamente con las células endimales ciliadas que revisten los ventrículos cerebrales. Las células son bipolares. Sus cuerpos celulares se ubican en la capa nuclear externa, con aquellos de los conos que tienden a ser más grandes y a ubicarse más cerca de la superficie retinal externa que los de los bastones. Sus terminales sinápticas se ubican en la cara externa de la capa plexiforme externa.

Tecnología reciente y avances de la tomografía ocular coherente nos permite identificar la membrana limitante externa y la unión de los segmentos internos y externos de los fotorreceptores⁽³³⁾. Además varios artículos describen la asociación entre la integridad foveal de la capa de los fotorreceptores y la agudeza visual en enfermedades maculares⁽³⁴⁻⁴³⁾.

La membrana limitante externa (ELM) no es una verdadera membrana pero representa el sitio de unión, tipo zonula adherente, entre los fotorreceptores adyacentes y las células de Muller⁽⁴⁴⁾.

c) FISILOGIA DE LA MACULA

La retina es la membrana fotosensible del ojo . El procesamiento visual en la retina lo realizan siete tipos básicos neuronales; cinco tipos aferentes: fotorreceptores, células bipolares, horizontales, amacrinas y ganglionares, y dos tipos de células eferentes: las células interplexiformes (amacrinas modificadas) y la bplexiformes (ganglionares modificadas). Los fotorreceptores hacen sinapsis con las células bipolares, que transmiten el mensaje a las ganglionares. En la primera sinapsis que tiene lugar en la plexiforme externa la señal visual es regulada por las celula horizontales, que contribuyen además a definir la resolución espacial de la imagen que se proyecta en la retina al organizar los campos receptores . En la segunda sinapsis, en la plexiforme interna, las células amacrinas organizan la resolución temporal que llevaran a cabo las células ganglionares, únicas células de la retina cuya respuesta al estímulo luminoso consiste en una modulación (variación) de la frecuencia de descarga básica de los potenciales de acción que están emitiendo en situación de oscuridad. Estas conectan mediante sus largos axones que constituyen en nervio óptico , con el talamo en su via aferente y con los coliculus superiores y otras estructuras encefálicas que serán las vías de retroalimentación para los reflejos visuales y movimientos oculares. Desde el talamo, la via visual hace relevo en la corteza occipital o corteza visual primaria para culminar en la corteza visual de asociación en parte en los lobulos temporal y parietal posterior⁽⁴⁵⁾.

Los fotorreceptores de la retina en los primates son de dos tipos; conos, que responden a niveles elevados de luminosidad y que son responsables de la visión diurna y en color (visión fótica), y bastones, con respuesta a muy baja intensidad luminosa y que permiten la visión nocturna (visión escotópica), sin detalles ni color. En ellos tiene lugar la fototransducción es decir la transformación del estímulo luminoso en un impulso nervioso que será percibido en última instancia en las zonas específicas de la corteza cerebral. Supone como primer evento la captación del foton por la molecula del cromoforo retinal que se localiza en el interior del fotopigmento (rodopsina en bastones y conopsina en conos).

Campos Receptores en la Retina:

Es la zona de la retina sobre la cual tiene que incidir la luz para que esa neurona sea estimulada y de una respuesta. Si una neurona recibe información de fotorreceptores localizados en la fóvea, su campo receptor se localiza en el punto de fijación ocular. Si la recibe de la periferia retiniana, su campo receptor se localiza fuera y a un lado de dicho punto. En la periferia de la retina muchos fotorreceptores individuales convergen en una única célula ganglionar, suministrando información de una zona relativamente amplia de la retina y por ende del campo visual. La visión foveal es más directa, ya que existen ahí casi el mismo número de ganglionares y de conos. Este hecho explica porque la visión central (foveal) es muy aguda, mientras que la visión periférica es menos precisa.

Existen en la retina de mamíferos superiores, dos tipos de campos receptores: el centro excitatorio con una periferia inhibidora (este tipo celular se llama célula de centro ON o célula de encendido en el centro); o bien puede ser de centro inhibitorio con una periferia excitadora (entonces la neurona se llama célula de centro OFF o célula de apagado en el centro).

Ramon y Cajal (1893) ya describió dos tipos básicos de células bipolares (una para conos y otra para bastones), Hogan (1985) describió tres tipos fundamentales. Actualmente se conocen hasta 8 clases de células bipolares para cono en la especie humana y un único tipo para bastón, descritas por Kolb y otros en 1992.

La vía de bastones es una cadena de por lo menos cuatro neuronas desde el fotorreceptor hasta la célula ganglionar.

La vía de conos hacia las células ganglionares tiene un número menor de elementos sinápticos. Los conos, forman conexiones sinápticas con los cuerpos celulares de las células horizontales del tipo A y del tipo B en el gato. Los conos efectúan conexiones sinápticas con dos tipos funcionales de células bipolares que inician dos vías separadas de conducción del estímulo visual: células bipolares de centro ON (bipolares invaginantes) y células bipolares de centro OFF (bipolares aplanadas). En la oscuridad los fotorreceptores liberan continuamente glutamato, que provoca en los dos tipos de células bipolares diferente respuesta. La bipolar invaginante inhibida por el glutamato se hiperpolariza, pero la célula horizontal y la bipolar aplanada permanecen despolarizadas (centro ON) al ser desinhibida, mientras que la aplanada quedará hiperpolarizada (centro OFF) ya que el neurotransmisor la excitaba.

La diferente respuesta de la bipolar (ON u OFF) se debe a que poseen receptores de membrana diferentes para el glutamato.

Las células horizontales, se han descrito hasta 3 tipos, la de tipo II estaría relacionada al color, ya que se une a un respectivo fotorreceptor cono.

La densidad de los conos en el centro foveal parece que no se altera significativamente durante las primeras 8 décadas de vida. Luego de la novena década se ha reportado una significativa disminución de conos pero no es invariable, la proporción se mantiene de cono y célula ganglionar 1:1, y cono con célula del epitelio pigmentario de la retina 24:1 respectivamente⁽⁴⁵⁾.

ELECTROFISIOLOGICA DE LOS FOTORECEPTORES:

El ERG humano registrado en la cornea en respuesta a un estímulo de todo el campo (ganzfeld) es una respuesta masiva generada por células a través de toda la retina; la pérdida de la mitad de los fotorreceptores a través de la retina se asocia con una reducción de aproximadamente el 50% de la amplitud del ERG.

A partir de una serie de registros profundos en la retina de gato, Brown y Wiesel hallaron una correlación entre amplitud máxima y capas retinales respectivamente para las ondas a, b y c; ellos demostraron claramente que por lo menos parte de la onda a es generada por una capa distal o externa a la responsable de la onda b, la onda b relativamente mayor en la retina periférica donde la capa nuclear interna es más importante.

Armington, Johnston y Riggs observaron que la onda a registrada en la cornea del ojo humano en condiciones de adaptación a la oscuridad o escotópicas consiste en dos componentes; el componente más temprano negativo para la cornea tiene la sensibilidad espectral del sistema de conos y se ve poco afectado por la adaptación a la luz, mientras que el componente más tardío negativo para la cornea está muy deprimido por adaptación a la luz y tiene la sensibilidad espectral del sistema de bastones.

El origen celular de la onda b (P-II) del ERG se ha resuelto menos claramente. Estudios con microelectrodos en el *Necturus* efectuados por Miller y Dowling proporcionan evidencias de que las células de Müller son el sitio de generación de la onda b registrada extracelularmente del ERG son similares, en particular con bajas intensidades de estímulo. La célula de Müller no genera una onda a. (5). Faber fue el primero en sugerir que la onda del ERG reflejaba la actividad de las células de Müller, las células gliales de la retina. Otros estudios tienden a avalar esta idea, ya que parece que la onda b depende de un flujo de corriente a lo largo de la célula de Müller en respuesta a aumentos de la concentración extracelular de potasio. Kuffler y Nicholls notaron que la célula de Müller se

comportaba como un electrodo de potasio.

Estudios psicofísicos en seres humanos efectuados por Stiles y Wald han demostrado que por lo menos tres mecanismos de conos, definidos por sus curvas de sensibilidad espectral, pueden ser revelados por medición de umbrales a estímulos luminosos de banda estrecha presentados en presencia de intensos fondos cromáticos. La curva de sensibilidad espectral de estos tres mecanismos, derivados de medición de la onda b del ERG, se aproximan a los datos de absorción de pigmentos de conos individuales obtenidos con mediciones microespectrofotométricas por Marks, Dobbie y MacNichol y por Brown y Wald. Por lo tanto, onda b también mide función de conos.

La onda c (P-I), es el registro intracelular en el epitelio pigmentado. La base fisiológica de la onda c, una respuesta muy lenta en relación con las ondas a y b, depende de la depleción de potasio en el espacio extracelular entre los fotorreceptores y epitelio pigmentado distal a la membrana limitante externa; luego de un destello de luz, presumiblemente el potasio se mueve hacia las células fotorreceptoras y prolongaciones distales de las células de Müller, creando así un desequilibrio iónico a través de la superficie apical del epitelio pigmentado. Este cambio da como resultado el gran potencial lento positivo para la cornea que se denomina onda c. Debe hacerse notar que la onda c como se registra en la cornea representa la suma de un componente positivo para la cornea generado por la membrana apical de las células epiteliales pigmentadas y un componente negativo para la cornea generado por la porción distal de las células de Müller (es decir, P-III lento).

La revisión de las funciones de sensibilidad espectral del sistema de conos y bastones revela que los bastones son más sensibles que los conos.

Aunque los bastones superan a los conos (13 a 1) en la retina humana normal, los conos constituyen el 20 a 25% de la amplitud de respuesta del ERG. En respuesta a destellos únicos contra fondos cromáticos, el mecanismo de conos para azul contribuye maximamente con unos pocos microvoltios a la respuesta del ERG total de conos (a la luz blanca) de 75 a 100 mV en el sujeto normal, mientras que los mecanismos de conos para rojo y verde contribuyen con el resto, con cantidades aproximadamente iguales.

PIGMENTO MACULAR:

El centro de la retina también tiene un punto amarillo, la macula lútea. Se ve fácilmente en el ojo diseccionado o con más dificultad in vivo, fotografiando u observando la retina con un oftalmoscopio con

luz libre de rojo (anheritra). Este punto se debe a un pigmento carotenoide, xantofilo, en un area de hasta 5 grados desde la fovea. Las moleculas del pigmento estan dispuestas de modo tal que absorben la luz azul polarizada en direccion radial mas que en direccion tangencial. Si se mira una cartilla blanca a traves de un polarizador linear, pueden verse dos sectores azules separados por dos sectores amarillos, la figura denominada cepillos de Haidinger.

BARRERA HEMATORRETINIANA:

En la retina existe una estructura especializada, la barrera hematorretiniana (BHR), que regula la entrada y salida de liquidos en el tejido retiniano. La componen dos elementos principales, la BHR interna y la BHR externa⁽⁴⁶⁾.

1. La Barrera Hemato Retiniana Interna, esta formada por la membrana endotelial de los vasos retinianos
2. La Barrera Hemato Retiniana Externa, se organiza estructuralmente en torno al epitelio pigmentario de la retina.

4. EDEMA MACULAR DIABETICO

a) DEFINICION Y FISIOPATOLOGIA

Las alteraciones circulatorias macrovasculares y microvasculares se desarrollan como el resultado de la hiperglicemia cronica, que tiene efectos negativos sobre los organos.

La retina, un tejido especialmente sensible a la hipoxia a razon de su rica vasculatura, se impacta negativamente por la hiperglicemia cronica, llegando a la retinopatia diabetica envolviendo una serie de cambios patologicos, tales como la isquemia retinal y la neovascularizacion relacionado al estress oxidativo en el ojo y edema macular.

Varios estudios clinicos han determinado una correlacion significativa entre el desarrollo de retinopatia diabetica y la duracion de la diabetes, nivel de glucosa y de HbA1c, sin embargo ninguno de estos factores son utiles en la monitorizacion de intensiva de la diabetes isquemica.

La definicion del ETDRS del edema macular clinicamente significativo es la siguiente:

1. Engrosamiento de la retina (observado en la biomicroscopia con lampara de hendidura o la

retinografía estereoscópica) a 500 micras o menos del centro de la macula.

2. Exudados duros a 500 micras o menos del centro de la macula, asociados a engrosamiento de la retina adyacente (pero no exudados residuales tras la desaparición del engrosamiento retiniano)

3. Una o varias zonas de engrosamiento retiniano de superficie igual o mayor a un área papilar, cualquier parte de las cuales se encuentra a menos de un diámetro papilar del centro de la macula.

Los problemas de estas directrices son patentes, teniendo en cuenta la subjetividad de la evaluación del engrosamiento anormal, la presencia de exudados duros que no son residuales y la afectación relativa del círculo de 500 micras de radio en torno al centro de la macula.

El edema macular diabético es la principal causa de disminución de la agudeza visual en la diabetes⁽⁴⁷⁾. Afecta a la visión central desde estadios tempranos de la retinopatía y es sumamente frecuente, sobre todo en personas de edad avanzada con diabetes de tipo 2. Cada vez se reconoce más su papel en el proceso de pérdida de visión del diabético, así como su aparición en el curso de la retinopatía.

El edema macular diabético, deforma las imágenes percibidas y puede reducir considerablemente la agudeza visual incluso en ausencia de retinopatía grave.

Aunque el edema macular es una complicación frecuente y característica de la retinopatía diabética y está claramente asociado a las alteraciones metabólicas sistémicas de la diabetes, no siempre encaja en el curso habitual de aquella, ya que puede aparecer en cualquiera de sus estadios: no proliferativa, moderada, grave, o incluso muy avanzada⁽⁴⁸⁾.

El edema macular diabético es particularmente frecuente en la diabetes de tipo 2, y también constituye a menudo la primera alteración retiniana que causa pérdida de visión. Es frecuente que la retinopatía diabética evolucione durante muchos años sin pérdida de visión, lo que dificulta mucho se estudien y acepten indicadores clínicos de la progresión de la retinopatía y de la necesidad de tratamiento que no incluyan dicha pérdida.

b) CLASIFICACION DEL EDEMA MACULAR DIABETICO

En el Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (EDTRS) se formularon algunas directrices para

definir el edema macular clinicamente significativo, con miras a fijar un criterio de valoracion aplicable al diseño de ensayos clinicos orientados a verificar la eficacia del tratamiento del edema macular diabetico. Se prestó especial atencion a la afectacion del centro de la macula, teniendo en cuenta la perdida de vision que causa y su importancia clinica.

La clasificacion de la retinopatía diabetica del ETDRS se elaboró para que permitiera pronosticar la isquemia progresiva que conduce a la aparicion de neovasos (retinopatía proliferativa). Esta orientacion era aceptable cuando el tratamiento de la retinopatía diabetica proliferativa constituia la prioridad principal. Un mejor conocimiento de la evolucion de la retinopatía diabetica y el desarrollo de nuevas opciones terapeuticas que ofrecen la posibilidad de tratarla precozmente han desplazado la atencion hacia sus estadios iniciales, cuando las lesiones son todavia reversibles.

El edema macular diabetico no encaja claramente en la clasificacion de la retinopatía del ETDRS aceptada en la actualidad, lo que deja patente que esta clasificacion tiene inconvenientes de entidad y debe ser revisada a medida que aumentan nuestros conocimientos sobre la evolucion espontaneas de la retinopatía diabetica⁽⁴⁶⁾.

Existe edema retiniano cuando aumenta el contenido de agua en los tejidos de la retina y tambien lo hace su volumen, es decir, su espesor. El incremento del contenido de agua puede ser inicialmente intracelular o extracelular.

El edema macular segun Panozzo mayor de 300 micras dentro de las 1000 micras y mayor de 320 micras dentro del area de 3000 micras corresponderian a lo señalado por la definicion de edema macular clinicamente significativo⁽⁴⁹⁾.

FISIOPATOLOGIA:

EDEMA MACULAR DIABETICO INTRACELULAR:

En la retina del diabetico puede producirse un edema intracelular cuando la barrera hematoretiniana esta intacta y, debido a una alteracion de los intercambios ionicos celulares y la consiguiente acumulacion excesiva de Na⁺ en el interior de las celulas, estas se hinchan; se trata de un edema citotoxico. Puede desencadenarse por la acumulacion de neurotransmisores excitadores, como el glutamato, o de acido lactico, y ser consecuencia inmediata de una isquemia, de traumatismos o de agresiones citotoxicas.

EDEMA MACULAR DIABETICO EXTRACELULAR:

El edema extracelular se asocia directamente a una situación de Barrera Hemato Retiniana abierta, es decir, obedece a la rotura de la BHR interna, una de las alteraciones más tempranas de la retina del diabético.

El aumento del volumen tisular se debe a un aumento del espacio extracelular retiniano y la rotura de la BHR está bien identificada por la fuga de fluoresceína, detectable en la clínica mediante la angiografía fluoresceínica o la fluorofotometría del vítreo.

El edema extracelular puede también denominarse edema angiogénico porque está directamente relacionado con alteraciones vasculares, localizadas en concreto en la membrana endotelial de los vasos retinianos.

Este tipo de edema se caracteriza por ser reversible si se trata en sus fases iniciales y por deberse a una situación de BHR abierta en la que rige la ley de Starling de los movimientos de los líquidos. Cuando la BHR está abierta, toda alteración del equilibrio entre los gradientes de presión hidrostática, oncótica y osmótica en los vasos retinianos contribuye a que se produzcan más movimientos de líquidos, lo que puede incrementar el edema. En esta situación, la fuerza que impulsa el agua a través de la pared del capilar está representada por la diferencia entre una presión hidrostática P y una presión osmótica efectiva π .

La ruptura de la barrera hemoretiniana (BRB) es un evento temprano en la patogénesis de la retinopatía diabética⁽⁵⁰⁾. Cuando mecanismos locales compensatorios intervienen, se desarrolla el edema macular vasogénico. La correlación anatómica responsable de la barrera hemoretiniana son las uniones intercelulares o tight junction, asociados a proteínas entre la célula endotelial vascular (barrera hemoretiniana interna) y las células del epitelio pigmentario de la retina (barrera hemoretiniana externa). Existen evidencias que la barrera hemoretiniana interna (más que la externa) surge la principal fuga vascular que resulta en edema macular diabético, tanto en humanos como en animales de experimentación^(51,52).

Pueden estar todas presentes simultáneamente, pero es fundamental determinar cuál de los problemas predomina y es el probable causante del engrosamiento macular

1. Predominio hemodinámico: Cuando la imagen del fondo está presidida por signos de barrera abierta, puestos de manifiesto por una fuga anormal de fluoresceína, y exhiba signos mínimos o nulos de tracción vítreo y moderados de disminución de la densidad de capilares

2. Predominio traccional: Cuando se observen signos claros de traccion vitrea asociados a una situacion de barrera abierta, fundamentalmente en la zona macular central.

3. Predominio isquemico: Cuando en el area macular central, los signos mas abundantes sean los de disminucion de la densidad de capilares.

c) EXAMENES AUXILIARES: RTA, AFG, OCT,

Desde fecha reciente se dispone de dos metodos capaces de medir objetivamente alteraciones del espesor retiniano: la tomografia de coherencia optica y el analizador del espesor de la retina o Retinal Thickness Analyzer (RTA) (Zeimer et al., 1989; Puliafito et al., 1995). La llegada de estas tecnicas esta ampliando espectacularmente nuestros conocimientos de la incidencia, la evolucion y el ritmo de progresion del edema macular diabetico.

Ya somos capaces de medir cambios en el espesor de la retina e identificar el edema macular mediante instrumentos no invasivos.

EDEMA MACULAR DIABETICO Y AFG:

La angiografía fluoresceinica es útil para detectar las zonas de escape antes del tratamiento y saber donde se debe fotocoagular, asi como para clasificar el edema en focal o difuso, pero no permite cuantificarlo.

EDEMA MACULAR DIABETICO Y OCT:

Cunha señala que en su experiencia la OCT es particularmente informativa cuando existen alteraciones de la arquitectura de la retina, en concreto quistes o desprendimientos localizados con liquido subretiniano.

Ninguna de estas situaciones se da , no obstante, en los estadios iniciales de la retinopatía diabética.

Diversos estudios han demostrado que la OCT es mas sensible que la biomicroscopia y ayuda a distinguir los edemas maculares diabéticos en cuya génesis interviene un componente vítreo, lo cual es muy importante para la planificación del tratamiento y la realización de una vitrectomia.

La tomografía de coherencia óptica es una técnica de diagnóstico que ofrece secciones tomográficas in vivo de la estructura retiniana y en la que se utiliza la interferometría óptica para resolver las distancias entre las estructuras reflectantes del interior del ojo⁽⁵³⁾. Es análoga a la ecografía B, pero con mayor resolución (aproximadamente 10 micras en la retina).

Se muestran los datos de dos formas distintos como informe numérico y como mapa topográfico con colores convencionales, dividido en las nueve regiones definidas en el ETDRS. Para cada una de esas regiones se calcula automáticamente un espesor retiniano medio. En el mapa basado en la escala de colores, los más luminosos, como el rojo y blanco, corresponden a los mayores espesores retinianos, y los oscuros, como el azul y el negro, señalan las zonas de menor espesor. El tiempo de adquisición es de un segundo para cada una de las seis líneas radiales que componen la exploración topográfica completa de la mácula.

En estadios más avanzados del edema macular diabético, como el edema macular quístico, la OCT ofrece datos particularmente útiles, ya que proporciona información equivalente a la histopatología sobre la distribución del líquido del edema. En una serie de 59 ojos, Otani, Kishi y Maruyama⁽⁵⁴⁾ describieron tres configuraciones de edema macular diabético según la OCT: engrosamiento esponjiforme, edema macular quístico y desprendimiento seroso de la retina. En el engrosamiento retiniano esponjiforme se observa aumento del espesor de la retina asociado a disminución de la reflectividad en el seno de esta. La retina se asemeja a una esponja en la que las capas internas mantienen una reflectividad normal y las áreas de baja reflectividad se sitúan en las capas externas. En el edema macular de tipo quístico hay espacios quísticos intraretinianos en la zona macular. Otros autores⁽⁵⁰⁾, han desglosado aún más este tipo de lesiones y describen varios subtipos de espacios quísticos. La tercera configuración, el desprendimiento seroso de la retina, es menos frecuente que las dos anteriores.

En los estadios crónicos, las capas externas de la retina muestran amplios espacios quísticos que empiezan siendo áreas vacías aisladas. La retina interna se mantiene inicialmente intacta y muy reflectante, hasta que los quistes terminan por fusionarse y formar grandes cavidades. En este punto, la estructura retiniana puede estar totalmente afectada y mostrar una notable pérdida de reflectividad.

En algunos casos, la OCT del edema macular diabético puede mostrar signos de tracción difusa o focal desde la hialoides posterior engrosada y tensa, la membrana limitante interna o membrana epirretinianas. Numerosos estudios sostienen que la cirugía del vítreo podría resultar beneficiosa en este tipo de edema macular rebelde.

Es de destacar que en un estudio realizado en 150 ojos sin edema macular clínicamente significativo y 78 con edema macular diabético, solo se constató una concordancia perfecta entre la exploración clínica y la OCT cuando el espesor medido por esta era inferior a 150 o superior a 325 micras. Entre estos dos valores, la concordancia entre la OCT y la exploración clínica es escasa (Hee et al , 1998). Goebel y Kretzchmar-Gross (2002) y Rui Bernardes y cols. (2005) obtuvieron los mismos resultados utilizando OCT y el RTA.

Se ha propuesto el termino edema foveal subclinico para designar los casos en los que se produce un incremento del espesor de la retina claramente superior a los valores normales, pero que no es detectado en la exploración con lámpara de hendidura (Goebel y Kretzchmar-Gross, 2002). Cunha et al ha confirmado la relación entre el engrosamiento de la fovea y la agudeza visual comparando el espesor foveal medido por RTA y OCT con la agudeza visual en los mismos pacientes. En general, esta solo desciende significativamente cuando la fovea supera los 350 micras de espesor.

OCT Y FOTORECEPTORES:

El OCT Spectral Domain con una resolución de 5 micras es capaz de visualizar la membrana limitante externa (ELM) y la línea de Segmentos internos (SI) y Segmentos externos (SO) de los fotorreceptores.

Otani⁽⁵⁶⁾, define el Grosor Subfoveal Central (CST) como el grosor retinal promedio del area scaneada 1 mm central y cambios quísticos como espacios quísticos intraretinales en la fovea (1.8 mm de diámetro). La longitud y disrupción de las líneas reflectivas correspondientes a la membrana limitante externa (ELM) y la unión de Segmento internos/Segmentos externos (IS/OS) en la fovea fue medida y graduada según:

1. Disrupcion severa (mayor de 1.4 mm)
2. Disrupcion moderada (entre 0.4 mm y 1.4 mm)
3. Disrupcion leve (menor de 0.4 mm)

Otani definió una disrupción de IS/OS o ELM como perdida de la línea refleja posterior. Edemas marcados atenua la medida y causa sombra de las capas retinales externas.

Otani encontró que la correlacion entre la membrana limitante externa (ELM) y la unión de Segmentos internos/Segmentos externos (IS/OS) fue igual en 106 (17+2+12+13+62) que

corresponde al 69% de sus 154 casos seleccionados. El Score ELM y IS/OS fue mayor en 43, que corresponde al 29% de los 154 casos seleccionados. El Score promedio de la membrana limitante externa fue de 2.5 +/- 0.70, y el Score promedio de la relacion IS/OS fue 2.3 +/- 0.77 (Wilcoxon signed ranks test).

Comparando estudios que han demostrado correlacion entre el grosor macular y la agudeza visual (57-61), Otani encuentra leve correlacion negativa entre estas, a diferencia de reportes anteriores. La principal razón de esta diferencia es porque el daño severo de los receptores causa deterioro de la visión, independientemente del grosor macular y la exclusión de su estudio de ojos con edema macular marcado.

Otani⁽⁵⁸⁾ encontró en su estudio que la agudeza visual se ve fuertemente influenciada por la integridad de la membrana limitante externa (ELM) mas que por la unión de Segmentos internos y externos de los fotorreceptores.

d) EVALUACION CLINICA

Los datos sugieren que la retinopatía diabética puede empezar a desarrollarse tan tempranamente como 7 años antes del diagnostico clínico de diabetes tipo 2⁽⁶²⁾.

Es preciso caracterizar el edema macular diabetico segun su tipo y distribucion, evolucion, fisiopatologia y grado de afectacion del area macular central, es decir, el circulo retiniano central de 500 micras.

La clasificacion como aguda o cronica depende de la evolucion a lo largo de un periodo de 6 meses, durante el cual se administra tratamiento y se vigila la reversibilidad.

La clasificacion en edema con barrera abierta o con barrera intacta depende de que se documente, fuga de fluoresceina, y puede basarse en la angiografia fluoresceinica o mejor aun en la fluorometria o en el analizador de hipermeabilidad retiniana.

Los principales problemas para detectar tempranamente la retinopatia diabetica y desarrollar nuevas formas de tratamiento medico radican en las limitaciones de los metodos aceptados para evaluar la retinopatia, que se basan en pruebas poco sensibles, como la agudeza visual y la retinografia. Es patente la necesidad de debatir los criterios clinicos vigentes para evaluar la progresion de la retinopatia diabetica.

Los problemas son numerosos y persiste la controversia. La evolución de la retinopatía no es lineal y no sabemos predecirla paso a paso. Se ha constatado que los factores de riesgo difieren de unos estadios a otros. Por ejemplo, no todos los autores aceptan que la oclusión capilar que causa la isquemia de los tejidos retinianos sea el principal factor responsable de la retinopatía proliferativa.

Los signos clínicos no son constantes, los microaneurismas pueden desaparecer a raíz de que el vaso se ocluya, lo cual es signo de que la retinopatía está empeorando por una oclusión vascular progresiva, y las hemorragias aparecen y desaparecen a medida que el organismo las reabsorbe. Puede haber una mejoría clínica aparente que, en realidad, enmascara un empeoramiento de la enfermedad.

En general, la desaparición de un microaneurisma no refleja un proceso reversible, sino que es signo de oclusión del vaso y de lesión vascular progresiva. Por tanto, para evaluar la progresión de la retinopatía debe actualizarse el recuento de microaneurismas cada vez que se identifique uno reciente en una nueva ubicación; el recuento de microaneurisma puede ser un buen marcador de la evolución de la enfermedad en los estadios iniciales de la RDNP⁽⁶³⁾.

Un trastorno destacado, de la retinopatía diabética, el edema macular diabético, puede resolverse espontáneamente. En aproximadamente una tercera parte de los pacientes desaparece al cabo de 6 meses sin intervención alguna.

La retinografía sigue siendo ampliamente considerada el método de elección para el seguimiento de la retinopatía diabética, aunque no puede poner de manifiesto los principales indicadores de progresión de la retinopatía diabética: la oclusión capilar y la fuga de fluoresceína. La oclusión capilar causa isquemia retiniana e induce la aparición de neovascularización y retinopatía proliferativa, un estadio de la enfermedad en el que se dan las complicaciones más trágicas para la visión: hemorragia intravítrea, rubeosis del iris y desprendimiento de retina. La fuga de fluoresceína es un indicador de la rotura de la barrera hematorretiniana que conduce al edema macular, la causa más frecuente de pérdida de visión en la diabetes y el motivo del 78% de los tratamientos de fotocoagulación llevados a cabo en la retinopatía diabética.

Cunha y colaboradores, pusieron de manifiesto un recambio constante de microaneurismas en la retina diabética, incluso en los estadios iniciales. La mayoría tenían una vida inferior a 1 año y sus tasas de formación y desaparición variaban de unos pacientes a otros, lo que confirma anteriores informes⁽⁶⁴⁾. Se puede así identificar por este sencillo procedimiento los ojos que corren mayor riesgo de empeorar y probablemente representan fenotipos específicos de retinopatía.

e) SEGUIMIENTO

Medir el nivel de Hb glicosilada y de HTA y buen control metabólico.

El desarrollo de la retinopatía diabética al estrés oxidativo inducido por la hiperglicemia y que individuos con genotipo H2-2 aparentemente tienen mayor riesgo de desarrollar complicaciones micro y macrovasculares. El Hp1-1 puede estar involucrado en el desarrollo del inicio de la diabetes y el Hp2-2 asociado con un aumento de riesgo de stroke⁽⁶⁵⁾.

5. EDEMA MACULAR DIABETICO. TRATAMIENTO:

Es indispensable un buen control metabólico de la enfermedad así como controlar los factores de riesgo como son la obesidad, hábitos sedentarios, hipertensión arterial y dislipidemia.

Oftalmológicamente podemos tratar al edema macular diabético de la siguiente manera:

a) TRATAMIENTO MEDICO DEL EDEMA MACULAR DIABETICO

I. LASER

En el edema macular diabético, el objetivo es mantener la visión y prevenir la pérdida visual progresiva. El principal fundamento de la fotocoagulación es el cierre de los puntos de fuga microvasculares asociados al edema (edema macular focal), puesto que se considera que son sus causantes o al menos contribuyen significativamente a su aparición. Recientes hipótesis postulan que no es necesario el daño de todo el espesor para obtener la máxima eficacia terapéutica. Puntos no visibles por biomicroscopia en el momento de producirlos producen lesiones terapéuticas limitadas alrededor de las células del epitelio pigmentario sin causar daño aparente al resto de la retina subyacente y sin embargo pueden dar lugar a efectos clínicos similares, lo que confirma que el efecto beneficioso de la fotocoagulación retiniana está mediado por factores derivados del propio epitelio pigmentario .

El tratamiento con laser focal o en rejilla, del edema macular diabético focal, sigue siendo el gold estándar.

Además sobre un periodo de 2 años la fotocoagulación es más efectiva y tiene pocas reacciones adversas que la inyección sin preservante intravítrea de triamcinolona de 1 o 4 mg, siendo la

fotocoagulación laser en rejilla el gold estándar⁽⁶⁶⁾.

El Early Treatment Diabetic Retinopathy Study demostró el beneficio significativo de la fotocoagulación laser focal en el caso del edema macular definido como clínicamente significativo. A pesar de que el riesgo de pérdida visual moderada disminuye en un 50%, el 12% de los ojos tratados presentan pérdidas de agudeza visual de tres líneas o más en la escala ETDRS a los 3 años de seguimiento y solo el 3% ganan tres líneas o más. Hasta el 26% de los pacientes con edema macular diabético sufren pérdida progresiva de visión pese a la fotocoagulación (Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group, 1991). El efecto del tratamiento es mayor en ojos con visiones iguales o superiores a 20/40, aunque en agudezas visuales más bajas la fotocoagulación sigue siendo beneficiosa.

La definición de edema macular clínicamente significativo no distingue entre edema focal y difuso. En estudios anteriores se ha observado una evolución peor en los ojos con edema macular difuso, pese al tratamiento con laser (ETDRS, 1985). Aun así, la agudeza visual se estabilizó en el 75-85% de los ojos⁽⁶⁷⁾. En los ensayos clínicos, la valoración del edema macular para aplicar fotocoagulación se ha hecho clásicamente mediante biomicroscopía con lente de contacto y estereofotografía de los 30 grados centrales, métodos que muestran gran concordancia. El problema es que ambos son relativamente poco sensibles y subjetivos, y solo permiten una valoración cualitativa de la macula, por lo que el engrosamiento ha de ser considerable para que pueda ser detectado. Desde el desarrollo de la Tomografía de Coherencia Óptica (OCT) en 1991, y su comercialización en 1995, disponemos de un método objetivo que nos permite valorar cualitativamente y cuantitativamente el espesor macular.

El OCT, es más útil para el diagnóstico y seguimiento del edema macular diabético que la angiografía fluoresceínica, ya que esta ayuda a identificar las lesiones tratables pero no muestra los cambios que se producen en las capas de la retina.

En los pacientes diabéticos con edema macular a los que se vaya a aplicar laser focal o en rejilla es conveniente realizar antes una exploración con OCT (Tomografía de Coherencia Óptica) para descartar un componente traccional.(Cunha)

La recomendación del ETDRS cuando existe edema macular clínicamente significativo es tratar las siguientes lesiones que se encuentran en un radio de dos diámetros papilares del centro de la fovea:

a. Puntos discretos de hiperfluorescencia retiniana o escape que estén a 500 micras o más del

centro de la fovea (muchos son microaneurismas)

b. Areas de escape difuso en la retina: microaneurismas, anomalias microvasculares intraretiniana, I lecho capilar retiniano hiperpermeable.

c. Zonas avasculares retiniana:

d. Fugas focales situadas a 300 - 500 micras del centro de la fovea si el ojo ya ha recibido tratamiento previo y el EMCS persiste, a menos que existan zonas de isquemia perifoveal que puedan agravarse con el tratamieto.

El paciente debe ser visto cada tres o cuatro meses. Si existe EMCS residual, lo cual es muy frecuente, se debe considerar realizar una nueva angiografia fluoresceinica y un tratamiento adicional de fotocoagulacion ya sea focal o en rejilla, ateniendose a los mismos parametros iniciales y poniendo especial atencion a no quemar sobre zonas ya tratadas. Esta fotocoagulacion es un poco mas lenta y laboriosa en su aplicacion, y a veces hacen falta hasta cuatro tratamientos adicionales; a pesar de ello, el edema macular persiste hasta en un 20% de los pacientes. En caso necesario, se tratara el area comprendida entre los 500 y los 300 micras centrales, siempre y cuando no existan zonas de isquemia macular que puedan empeorar.

Pueden surgir complicaciones como

1. Fotocoagulacion inadvertida de la fovea
2. Ampliacion de la cicatriz foveal, que puede contribuir a la formacion de membranas fibroticas.
3. Rotura visible de la membrana de Bruch
4. Neovascularizacion coroidea secundaria a impactos demasiado potentes y de tamaño pequeño.
5. Fibrosis subretiniana, en un estudio: 9% por impactos de laser y en 74%, de 109 ojos existia una importante presencia de exudados duros en la macula⁽⁶⁸⁾.

II. ANTI VEGF

Los factores de crecimiento angiogenico (VEGF) actúan a través de los receptores tirosina kinasa de la superficie celular que se unen y fosforilan a las moléculas de señalización . Las vías de

señalización donde están involucradas en el complejo de reacciones de las células angiogenicas como la migración, invasión estromal, formación tubular semejante al capilar y selección de pericitos. Alexander V. demuestra en ratones que los inhibidores específicos de la CK2 pueden estabilizar las células tubulares retinales endoteliales en la matriz de la membrana basal inhibiendo la migración celular endotelial estimulada por el factor de crecimiento, proliferación y brote secundario de esta matriz, y disminución significativa de la neovascularización retinal inducida por oxígeno⁽⁶⁹⁾.

El VEGF es un factor proangiogenico que desempeña un papel muy significativo en la fisiología de distintos procesos. En la retinopatía diabética se produce en las células del epitelio pigmentario, los pericitos y las células endoteliales de la retina en respuesta a la hipoxia causada por la alteración estructural de los capilares. Pertenece a una familia de factores de crecimiento que incluye el VEGF A, VEGF-B, VEGF-C, VEGF-D y el factor de crecimiento placentario (PDF). El VEGF-A es, sin duda, el más implicado en las complicaciones oculares de la diabetes. Puede inducir angiogenesis, aumento de la permeabilidad vascular y linfangiogenesis; además, previene la apoptosis en células endoteliales⁽⁷⁰⁾. Está conformado por 8 exones y un exón alternativo del cual derivan las 9 isoformas del VEGF-A descritas en humanos. El VEGF-A se une a dos variantes del receptor III de la tirosinasa, denominadas receptores 1 y 2 del VEGF-A. Cada isoforma del VEGF-A se une a un subtipo específico de receptor que genera señales metabólicas diversas⁽⁷¹⁾.

Tiene una actividad proinflamatoria que induce la expresión de la molécula de adhesión ICAM-1. De hecho, se ha detectado un aumento del recuento de leucocitos y de la inmunoreactividad de ICAM-1 en los vasos retinianos de ojos con retinopatía diabética⁽⁷²⁾.

Además se ha observado que este factor induce cambios conformacionales en las tight junctions de las células endoteliales, al favorecer la fosforilación de proteínas estructurales como la ocludina y la ZO-1, e indirectamente favorece la rotura de la barrera formada por las membranas de las células endoteliales⁽⁷³⁾.

Por otro lado, varios autores han demostrado que la función de este factor está regulada por otras citocinas, entre las que merece la pena destacar el factor de crecimiento insulinlike (IGF), la interleucina 6 (IL-6) o la proteincinasa C (p-KC)^(74,75), y que de hecho hay un aumento significativo de estas en pacientes con edema de macula. Interferir con ellos o con la cadena de reacciones bioquímicas activadas por la isquemia y la hiperglucemia es el objetivo de muchos de los tratamientos en investigación en el momento actual^(76,77).

Actualmente se están investigando :

1. Pegaptanib sódico
2. Ranibizumab
3. Bevacizumab
4. VEGF-TRAP
5. Bevasiranib sodium

ANTI VEGF Y VITRECTOMIA POSTERIOR:

Varios estudios han sugerido que la terapia intravítrea target VEGF puede ser útil en el tratamiento del edema macular diabético⁽⁹³⁻⁹⁶⁾. En un estudio retrospectivo de 11 ojos vitrectomizados con edema macular diabético , con tratamiento intravítreo de bevacizumab mensual por tres meses, no tuvieron efecto en el grosor foveal promedio ni en la agudeza visual. De hecho, solamente 1 ojo gano 2 líneas de visión un mes luego de la última inyección. Los autores sugirieron que la pérdida de eficacia de bevacizumab en el tratamiento de edema macular diabético en su estudio, puede estar relacionado al aclaramiento más rápido y concentraciones subterapéuticas de bevacizumab en pacientes vitrectomizados⁽⁷⁸⁾.

III. CORTICOIDES

La inyección intravítrea de corticoides puede mejorar la ruptura de la barrera hemato-retiniana y luego disminuir el edema macular diabético. Aunque el mecanismo exacto no se conoce, se ha implicado a leukostasis microcirculatoria retinal de la retinopatía diabética temprana, como disparador gatillo de dos complicaciones de la diabetes como son 1. Fuga vascular retina y 2. No perfusión retinal.

Específicamente la leukostasis produce radicales libres de las moléculas de oxígeno y citoquinas inflamatorias, los cuales incrementan la permeabilidad vascular y provocan la ruptura de la barrera hemato-retiniana, teniendo entonces la leukostasis un rol preponderante en el desarrollo de la retinopatía diabética.

Los procesos que han sido implicados en la fisiopatología del edema macular diabético son principalmente:

1. Niveles aumentados de factores de permeabilidad vascular, como el VEGF

2. Pérdida de unión de las células endoteliales
3. Producción de mediadores inflamatorios, como prostaglandinas e interleukina 6.

Los corticoides como el acetato de triamcinolona, fluocinolona y dexametasona pueden inhibir todos estos procesos.

El receptor de glucocorticoide tiene ubicación citoplasmática y se encuentra en diversos tejidos. La dexametasona así como otros glucocorticoides naturales y sintéticos son capaces de atravesar la membrana plasmática por alta liposolubilidad para poder llegar a interactuar con el receptor. Una vez formado el complejo receptor-glucocorticoide en el citoplasma, penetra en el núcleo donde ha de regular la expresión de los genes que responden específicamente a los glucocorticoides. Para ello el complejo interactúa con secuencias específicas de DNA localizadas en la zona de regulación de los genes, esta secuencia se denomina Elementos de Respuesta a Glucocorticoides (GRE), y son las que dotan de especificidad a la inducción de la transcripción genética. De esta manera el glucocorticoide modula la transcripción, modulación positiva si el glucocorticoide fomenta la síntesis de una determinada proteína o negativa si la inhibe. En cualquier caso el proceso requiere tiempo y esta es la razón por la que las acciones farmacológicas de los glucocorticoides aparezcan tras un período de latencia de varias horas.

Farmacocinética: Administración oral y parenteral. Rápida absorción por el tracto gastrointestinal. Efectos pico a 1-2h de su administración VO. Atraviesa la placenta y se distribuye por la leche materna. Metabolización hepática, excreción urinaria. Biodisponibilidad: 90%, semivida plasmática: 300 minutos, semivida biológica: 36-54 hs, volumen de distribución: 70 litros, unión a proteínas: 66-77% la extravasación de proteínas plasmáticas y el daño inducido por agentes como la capsaicina, la sP o el cisplatino pueden ser parcialmente prevenidos por los esteroides antiinflamatorios^(9,79).

El empleo de corticoides por vía intravítrea comienza a plantearse en 1978, una vez que Perry y cols constataron⁽⁸⁰⁾, de manera accidental, la buena tolerancia y la seguridad de este fármaco cuando se inyecta directamente en la cavidad vítrea, y de que Machermer y cols. en 1979⁽⁸¹⁾, consiguieran, en un modelo experimental de desprendimiento de retina, mantener concentraciones elevadas del mismo a nivel intraocular utilizando esta vía de administración. Sin embargo, no es hasta 1993 cuando Domínguez trata por primera vez con éxito a pacientes con edema macular y neovascularización coroidea siguiendo esta pauta favoreciendo de esta manera la difusión de su uso⁽⁸²⁾.

Aproximadamente un tercio de los pacientes con edema macular diabético tratados con fotocoagulación focal o en rejilla experimentan gradualmente mejora en su agudeza visual de 2 líneas de visión o más, y el 20% empeora 2 líneas o más⁽⁶⁶⁾.

La hipoxia retinal ha sido implicada en la patogenia del edema macular diabético⁽⁸³⁾ causando estabilización del factor 1 inductor de hipoxia.

Se han propuesto dos hipótesis para explicar clínicamente el efecto beneficioso estabilizador de los corticoides en el edema macular diabético y la restauración de la barrera hematorretiniana:

1. Los corticoides pueden inhibir al VEGF A, y así bloquea la producción de citoquinas, que induce la apoptosis leucocitaria⁽⁸⁴⁾.

2. Los corticosteroides actuarían directamente sobre los complejos celulares de unión⁽⁸⁵⁾. Una disminución de la fosforilación de la ocludina contrarresta los efectos del VEGF-A⁽⁸⁶⁾.

El tratamiento con esteroides aumentaría la expresión de por lo menos algunas proteínas asociadas a las uniones celulares⁽⁸⁷⁾.

TRIAMCINOLONA:

Un estudio de Diabetes Retinopathy Clinical Research Trial señala que las inyecciones intravítreas de triamcinolona son efectivas mejorando la agudeza visual pero sus beneficios no parecen persistir por periodos largos, recomendando su uso para situaciones clínicas en las que el edema macular diabético no responda a fotocoagulación láser⁽⁸⁸⁾.

Sin embargo, a pesar que las inyecciones intravítreas de triamcinolona mejora la visión y reduce el grosor macular en pacientes con edema macular diabético refractario, este beneficio persiste hasta 2 años con inyecciones repetidas. La progresión de catarata y elevación de la presión intraocular generalmente ocurre, pero son manejables. Mejora espontánea en años puede ocurrir en ojos que aparentemente han sido afectados por edema macular diabético⁽¹³⁾.

En edema macular diabético y catarata, con medios opacos y no se puede realizar fotocoagulación láser, Lam recomienda cirugía de facoemulsificación con implante de LIO e inyección intravítrea de triamcinolona al final de la cirugía⁽⁸⁹⁾.

La triamcinolona intravítrea sirve para tratar el edema macular que no responde al láser

convencional. . Estudios posteriores sobre eficacia y seguridad a largo plazo y su necesidad de retratamiento de triamcinolona son necesarios⁽⁹⁰⁾.

En período corto, la inyección de triamcinolona es efectiva y relativamente segura en pacientes con edema macular diabético que han sido refractarios al tratamiento laser. Aunque se requieren mayores estudios a largo plazo, el uso de triamcinolona intravítrea puede ser considerada en ojos de pacientes con edema macular diabético que continúan perdiendo visión a pesar del tratamiento convencional⁽⁹¹⁾.

Las agudezas visuales permanecen estables o mejoran en un periodo de 12 meses después de inyección subtenoniana de triamcinolona para edema macular diabético refractario. Hay significancia estadística en la mejora a un mes de evolución⁽⁹²⁾. La terapia triple puede facilitar la recuperación de la visión y puede mejorar a largo plazo en algunos pacientes con edema macular diabético refractario a la terapia⁽⁹³⁾.

TRATAMIENTO DOBLE: Triamcinolona y laser

En un estudio se demuestra que la triamcinolona intravítrea en edema macular diabético refractario a tratamiento laser, mejora la visión y reduce el grosor macular hasta 2 años con inyecciones repetidas⁽⁹⁴⁾.

Gillies en un estudio en 84 ojos por 24 meses, prospectivo, doble ciego, randomizado, concluye que el tratamiento del edema macular diabético con inyección intravítrea de triamcinolona mas laser mejora la visión, al doble por 10 letras o mas, comparado a solamente con laser en un seguimiento a dos años, pero produce catarata y elevación de presión intraocular⁽⁹⁵⁾.

Actualmente se evalua la posibilidad del uso de dexametasona en el edema macular diabético.

El implante intravítreo de dexametasona (0.7 mg) ha sido aprobado por la U.S. Food and Drug Administration como Ozurdex (Allergan) para el tratamiento del edema macular por obstrucción venosa de rama y central y ha sido efectiva en el tratamiento del edema macular diabético⁽⁹⁶⁾.

b) TRATAMIENTO QUIRURGICO DEL EDEMA MACULAR DIABETICO

I. VITRECTOMIA POSTERIOR CON O SIN PELAMIENTO DE LA MEMBRANA LIMITANTE INTERNA.

En un estudio reciente reportado por Diabetic Retinopathy Clinical Research Network, en la mayoría de los ojos vitrectomizados disminuyó el grosor retinal en paciente con edema macular diabético y tracción vitreomacular. Después de la vitrectomía 38% de los pacientes aumentaron su agudeza visual, mientras que el 22% experimentó una disminución de la agudeza visual. A pesar del reemplazo vítreo por otra sustancia viscosa como el aceite de silicona, la remoción del vítreo conduce a un incremento de la difusión de sustancias de intercambio de la retina-vítreo.⁽⁹⁷⁾ Una consecuencia no intencionada del procedimiento es que el tratamiento farmacológico subsecuente de enfermedades del segmento posterior pueden resultar menos eficaces en pacientes vitrectomizados. La difusión y el aclaramiento de la cavidad vítrea es más rápida en pacientes vitrectomizados, limitando la exposición de la droga a la retina y reduciendo el éxito y opciones terapéuticas. Experimento en conejos ha demostrado que la vida media de acetónido de triamcinolona (TA) luego de una inyección intravítrea se reduce en ojos que hayan tenido vitrectomía posterior comparado con ojos no vitrectomizados^(98,99).

La vitrectomía posterior afecta la concentración intraocular de triamcinolona (TA) luego de una inyección intravítrea en ojos humanos: la eliminación de la triamcinolona del humor acuoso luego de una inyección intravítrea es mayor en pacientes vitrectomizados comparados con los no vitrectomizados⁽¹⁰⁰⁾.

Se hace necesario entonces un tratamiento farmacológico de larga duración en ojo vitrectomizados. Un implante que provea liberación de la droga sostenida y sea efectiva y segura, sería la mejor opción terapéutica. El implante intravítreo de dexametasona (DEX implant, 0.7 mg) consiste en copolímero biodegradable de ácido poliláctico coglicólico que contiene dexametasona micronizada, los cuales se liberan lentamente.

Se usa un único sistema de aplicación para colocar el implante DEX en el vítreo a través de una aguja 22G⁽¹⁰¹⁾.

En un estudio en conejos la concentración vítrea de dexametasona fue sostenida en el tiempo similar en ojos vitrectomizados que en ojo no vitrectomizados luego de una inyección intravítrea del implante DEX⁽¹⁰⁰⁾. Estos resultados sugieren que el implante de dexametasona DEX, puede usarse particularmente en el tratamiento de la inflamación y edema macular en ojo vitrectomizados.

Boyer concluye que el implante de dexametasona DEX intravítreo mejora significativamente la visión y la fuga vascular en pacientes con edema macular diabético de difícil tratamiento y vitrectomizados, presentando una aceptable seguridad⁽¹⁰²⁾.

ESTUDIO DE PACIENTES:

A. OBJETIVO:

1. Determinar la eficacia del tratamiento de corticoides : Triamcinolona en el edema macular diabético a la tercera semana y tercer mes post inyección intravítrea de triamcinolona.
2. Comparar la eficacia del tratamiento con acetonido de triamcinolona y dexametasona post – inyección intravítrea.

B. METODO:

Es un estudio retrospectivo, que evalúa la eficacia de la inyección intravítrea de 4 mg del corticoide acetonido de triamcinolona en pacientes con edema macular diabético.

Se incluyeron en el estudio a todos los pacientes, sin límite de edad con diagnóstico de edema macular diabético en por lo menos un ojo.

Se incluyen pacientes que por lo menos tengan estudios de OCT del grosor central de la macula pre y post tratamiento con triamcinolona intravítrea y subtenoniana. Como equipo OCT se usó el OCT Stratus (2008) y Cirrus de Zeiss.(2011)

Se excluyeron los pacientes con enfermedad sistémica no controlada, así como pacientes con elevación intraocular por glaucoma , en momentos de los exámenes. Aquellos pacientes con glaucoma y con presión intraocular controlada se incluyeron en el estudio.

Se excluyeron pacientes que no tuvieran datos completos pre y post inyección, así como el tratamiento de corticoide por otra patología que no sea edema macular diabético.

Se excluyeron las embarazadas.

Los pacientes fueron sometidos a otros tratamientos del edema macular diabético como laser, vitrectomia posterior, los que se incluyeron.

La primera medida de eficacia fue la medición del grosor central macular post inyección o el examen OCT más cercano, a los que se recogieron sus medidas y se compararon con los OCT previo a la inyección de triamcinolona. Otras medidas de eficacia fueron la Agudeza Visual.

Los cambios pre y post inyección de triamcinolona fueron analizados por el método estadístico t de student pareado.

Para la comparación entre la eficacia de la inyección intravítrea de 4 mg de acetato de triamcinolona y 700 mg de implante de dexametasona – Ozurdex en el edema macular diabético, se escogieron dos casos y se compararon los resultados.

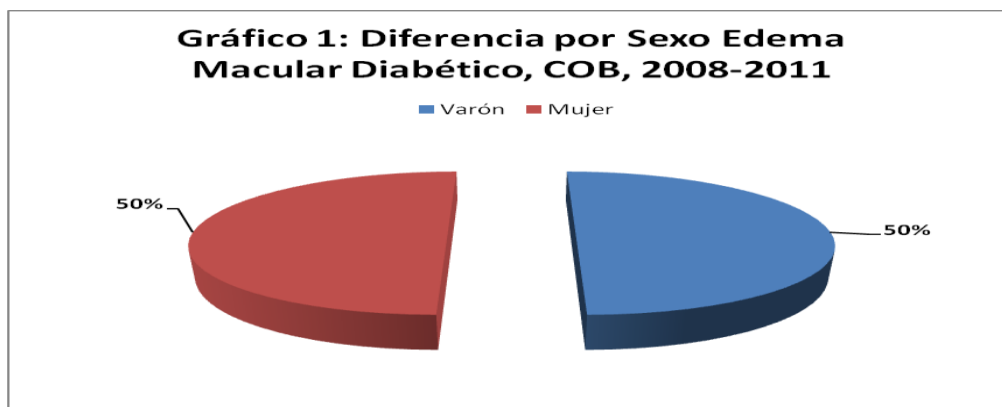
C. RESULTADOS

a) Pacientes:

Se estudiaron un total de 20 pacientes durante el periodo 2008 – 2011 que mayormente cumplieron los criterios indicados en la metodología, de los cuales, en relación a sexo, se distribuyen de la siguiente manera:

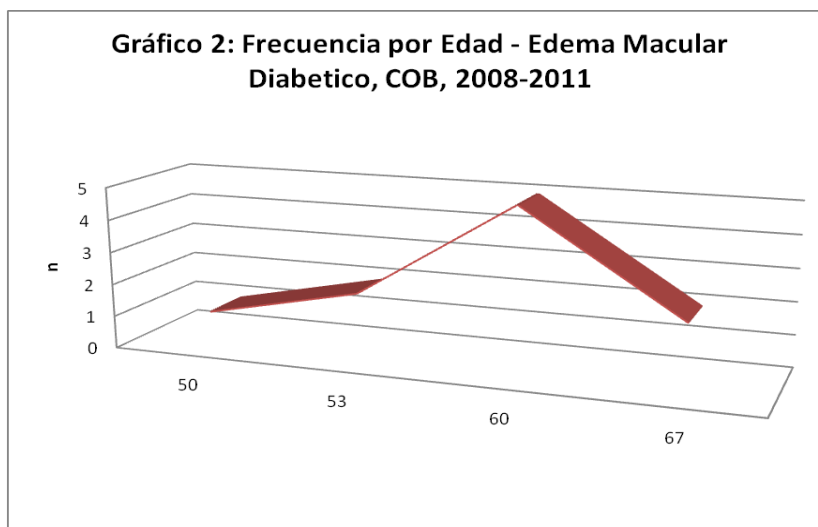
1=Varón: 50%

2=Mujer: 50%



b) Edad:

Se observa una media de edad de 59 años, con un mínimo de 50 años y un máximo de 67 años, con un desviación estándar de 5.637.

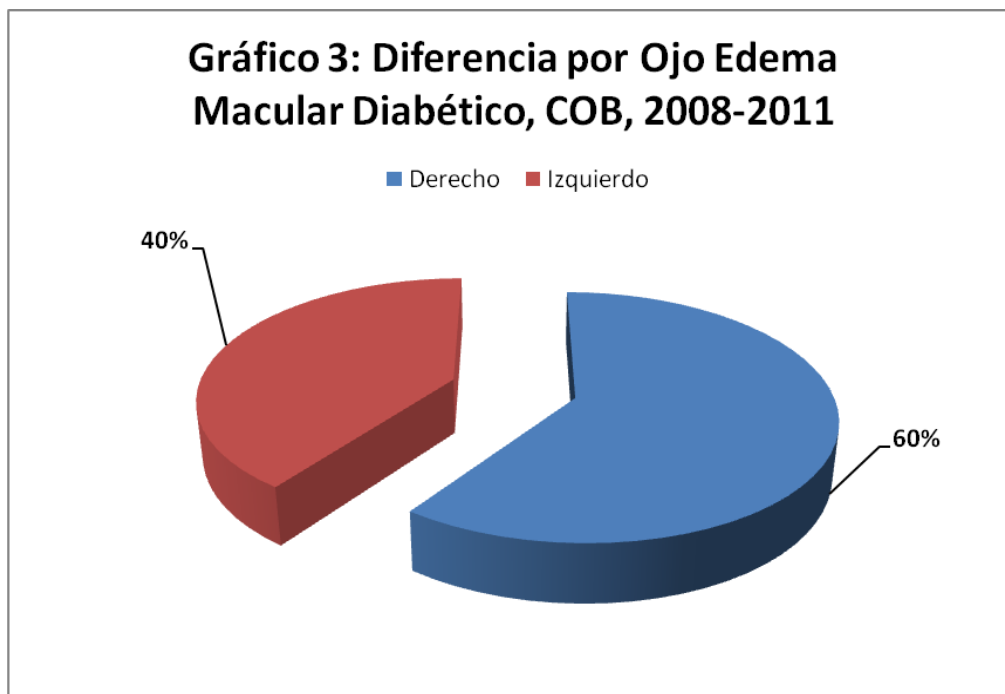


c) Ojo:

El ojo que ha tenido mayor frecuencia de tratamientos ha sido el ojo izquierdo:

Tabla N°1. Frecuencia por ojo. Edema macular diabético, COB, 2008 – 2011.

Ojo	Frecuencia	%
Derecho	12	60
Izquierdo	8	40
Total	20	100



d) Agudeza Visual:

La agudeza visual, no presenta significación en el pre y post inyección, hasta el tercer mes, como lo señala en el siguiente cuadro:

Tabla N° 2. Significancia de Agudeza visual pre y post tres meses de inyección intravítrea de triamcinolona, COB, 2008 - 2011

		Prueba de muestras relacionadas							
		Diferencias relacionadas				95% Intervalo de confianza para la diferencia	t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desviación tip.	Error típ. de la media	Inferior				
Par 1	AV Pre TTo - AV PosTTO	-.050417	.255685	.073810	-.212871	.112038	-.683	11	.509

La tabla N° 2 nos muestra que no existe diferencia significativa en la agudeza visual pre y post tres meses de inyección de triamcinolona intravítrea ($p=0.509$)

e) Grosor Macular Central por OCT hasta tercer mes

Tabla N° 3. Significancia de grosor macular pre y post tres meses de inyección intravítrea de triamcinolona, COB, 2008 - 2011

		Prueba de muestras relacionadas							
		Diferencias relacionadas				95% Intervalo de confianza para la diferencia	t	gl	Sig. (bilateral)
		Media	Desviación tip.	Error típ. de la media	Inferior				
Par 1	Grosor Macular Pre - Grosor Macular Post	136.222	146.646	48.882	23.500	248.945	2.787	8	.024

La tabla N° 3 nos muestra que no existe diferencia significativa en el grosor macular final por OCT pre y post inyección de triamcinolona hasta el tercer mes ($p=0.024$)

COMPARACION EFICACIA DEL ACETONIDO DE TRIAMCINOLONA Y LA DEXAMETASONA INTRAVITREA AL PRIMER MES POST INYECCION INTRAVITREA:

f) Antecedente de vitrectomía posterior parís plana, previo a la inyección:

Tabla N° 4. Antecedente de Vitrectomía Pars Plana

	Antecedente de VPP previa
Paciente A: (inyección de 4 mg de Acetónido de triamcinolona intravítrea)	NO
Paciente B: (inyección de implante de dexametasona – Ozurdex)	SI

Se observa en la tabla N° 4 que en los pacientes A (con triamcinolona) y B (con dexametasona) hubo un antecedente de VPP en el implante de dexametasona.

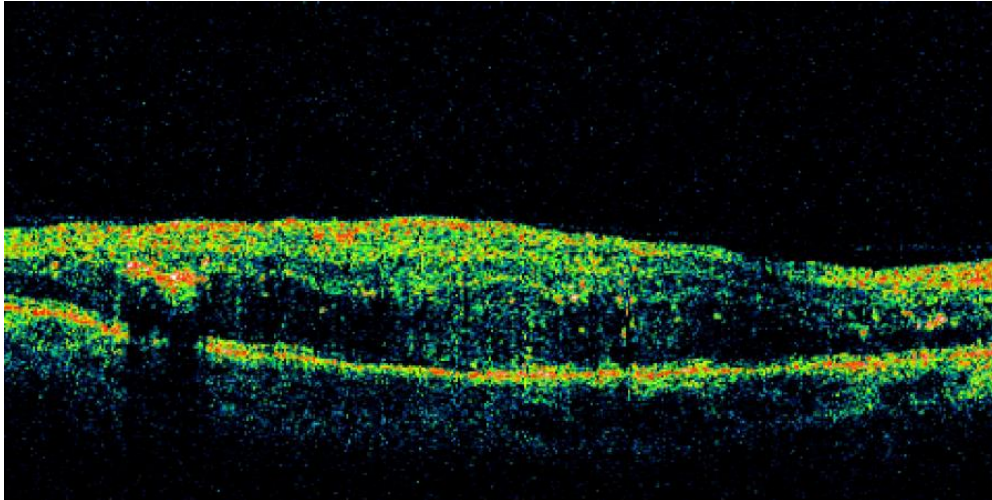
g) Grosor Macular Central: Triamcinolona – Dexametasona. Primer mes

Tabla N° 5. Comparación de grosor macular pre y post 1 mes de inyección de triamcinolona e implante de dexametasona, COB, 2008 – 2011.

	Pre-Inyec IV	Post 3sem Inyec IV	RETORNO A GROSOR NOR
Paciente A (Triamcinolona Acetónido.)	566	150	100%
Paciente B (Dexametasona – Ozurdex)	752	234	100%

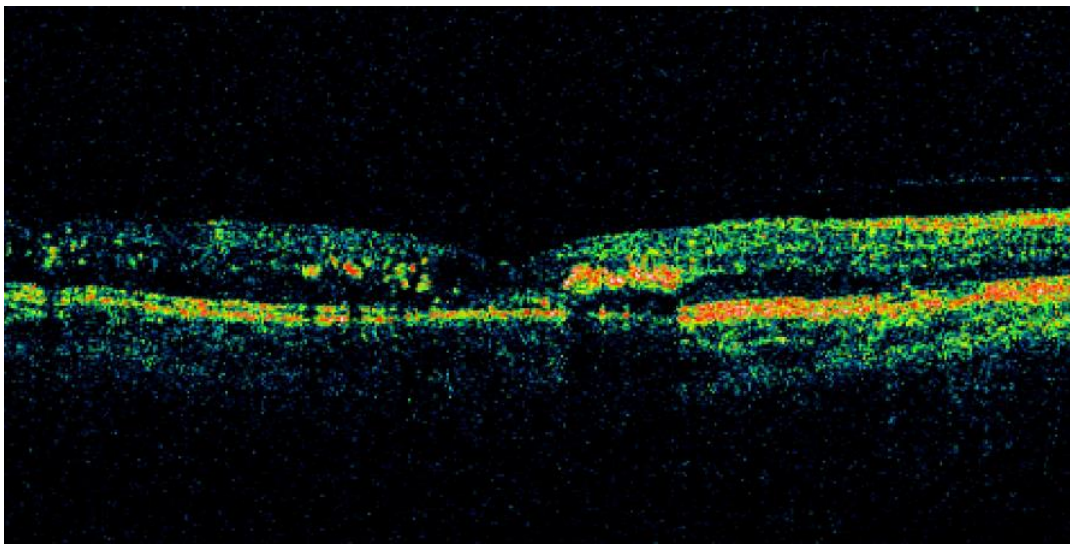
Se observa en la tabla N° 5 una disminución significativa del grosor macular dentro del mes post inyección de triamcinolona e implante de dexametasona. Comparando el retorno del grosor macular de 250 micras, ambos han retornado al 100% dentro del primer mes post inyección intravítrea de corticoide.

Fig. N° 1 OCT - Pre inyección intravítrea de Triamcinolona



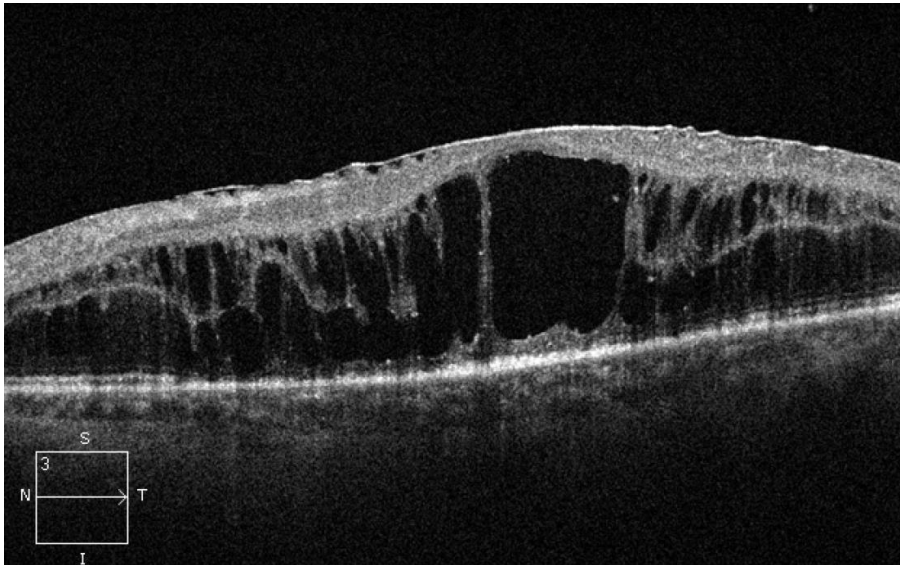
Se observa en la fig. N° 1 el grosor macular por OCT del paciente A, pre inyección de triamcinolona intravítrea.

Fig. N° 2. OCT - Post 3 semanas de inyección intravítrea de Triamcinolona



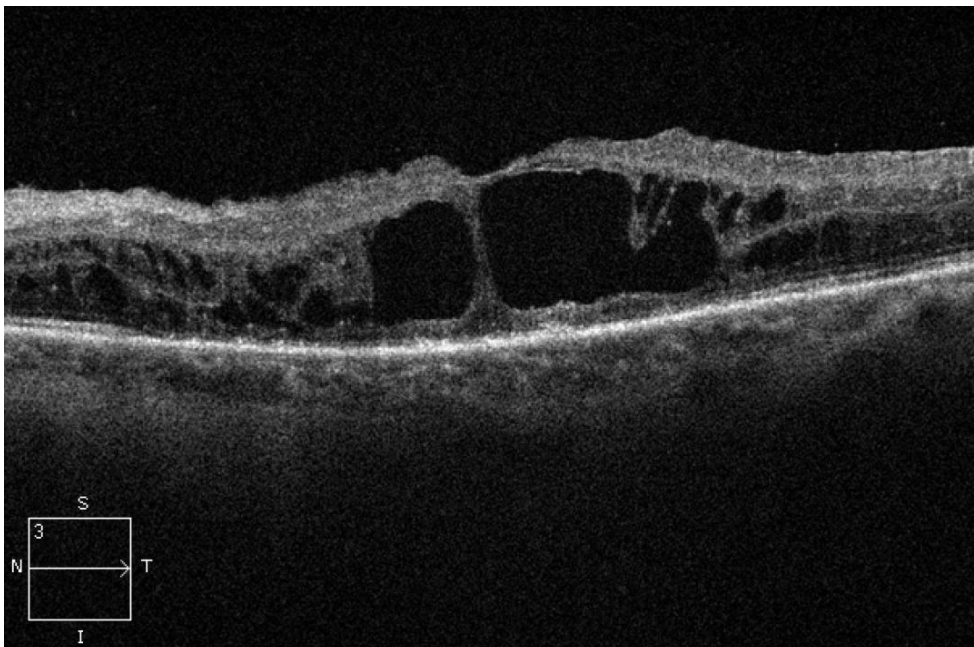
Se observa en la fig. N° 2 el grosor macular por OCT del paciente A, post inyección de triamcinolona intravítrea.

Fig. N° 3. OCT – Pre inyección intravítrea de implante de dexametasona



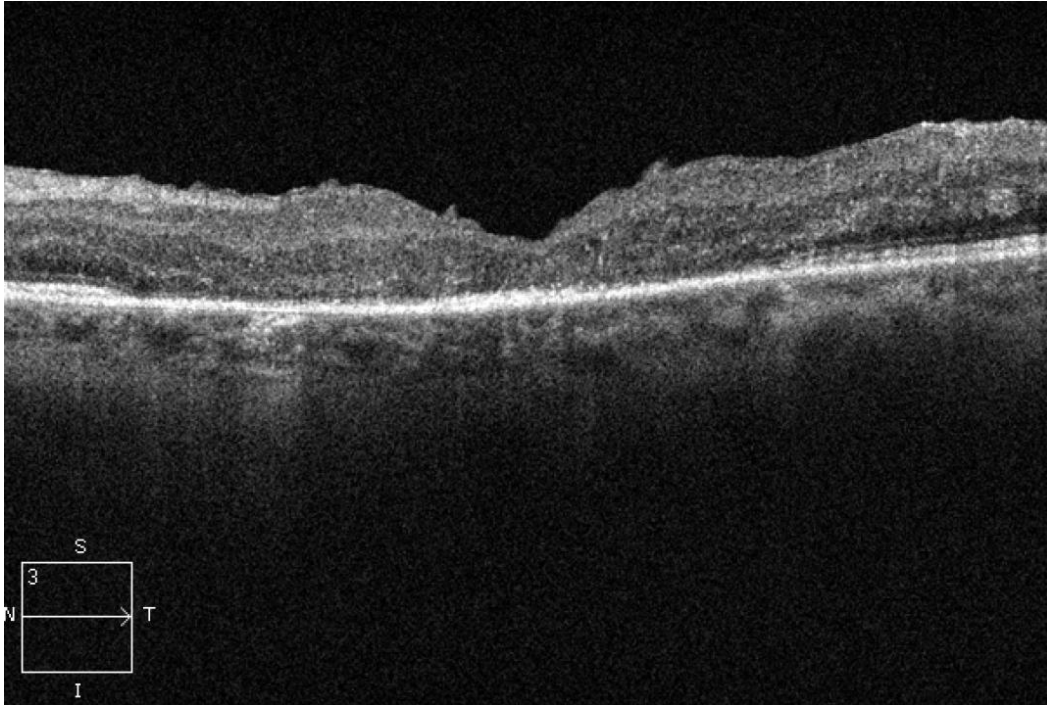
Se observa en la fig. N° 3 el grosor macular por OCT del paciente B, pre inyección de implante de dexametasona (OZURDEX)

Fig N° 4. OCT – 1 día post inyección intravítrea de implante de dexametasona

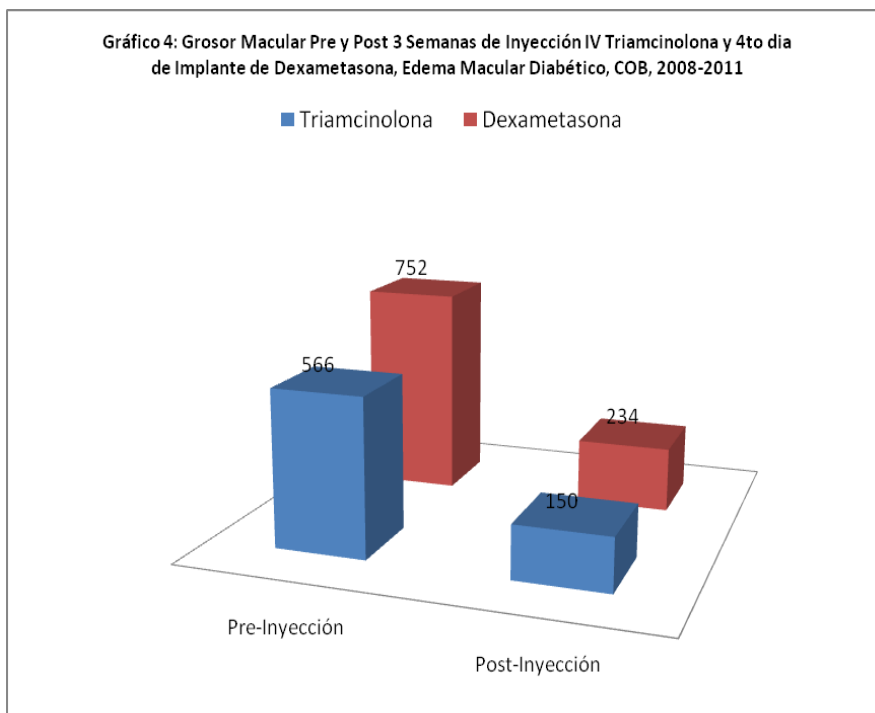


Se observa en la fig. N° 4 el grosor macular por OCT del paciente B, post inyección de implante de dexametasona (OZURDEX), notándose ya un cambio notable al día siguiente de la inyección.

Fig. N° 5. OCT – 4° día post inyección de implante de dexametasona



Se observa en la fig. N° 5 el grosor macular por OCT del paciente B, post inyección de implante de dexametasona (OZURDEX), notándose retorno al grosor normal al 4° día post inyección.



Se observa en el gráfico N° 4 los cambios del grosor macular por OCT del paciente A (con triamcinolona) y del paciente B (con implante de dexametasona - Ozurdex) pre y post inyección respectivamente, notándose retorno al grosor normal al 4º día en el implante de dexametasona, y en la tercera semana la inyección de triamcinolona.

h) Agudeza Visual: Triamcinolona – Dexametasona. 3ra Semana post inyección intravítrea.

Tabla N° 6. Comparación de agudeza visual pre y post 1 mes de inyección de triamcinolona e implante de dexametasona, COB, 2008 – 2011

	Pre - Inyección	Post – Inyección 3ra Sem
Triamcinolona	0.2	0.32
Dexametasona	0.05	0.05

Se observa en la tabla N° 6, las diferencias de agudeza visual entre pre y post inyección, notándose leve diferencia en el paciente que recibió la inyección de triamcinolona.

V. DISCUSION

El presente trabajo pretende demostrar la eficacia del corticoide triamcinolona en el tratamiento del edema macular diabético, así como comparar la eficacia a la 3ra semana del tratamiento del acetónido de triamcinolona y dexametasona intravítrea.

Dentro de los parámetros de eficacia, considero la agudeza visual y el grosor central foveal medida por OCT.

En los pacientes en los que se inyectó acetónido de triamcinolona, no encontré diferencia significativa, tres meses después de la inyección, en la mejora de la agudeza visual, ni en el grosor de la retina subfoveal en la evaluación post-inyección, comparada con la pre-inyección, como se puede apreciar en la tabla N° 3

Kang, encontró mejoría visual luego de colocación de laser a las tres semanas, post inyección de triamcinolona⁽¹⁰³⁾. La agudeza visual (Tabla 6) se observa que mejora principalmente en el paciente post-inyección de triamcinolona intravítrea a la tercera semana, no observándose lo mismo al 4to día con el paciente post inyección de dexametasona, requiriendo seguimiento del paciente para corroborar y comparar a la tercera semana y comparar con laser coadyuvante dentro del primer mes post inyección.

Sin embargo encuentro que hay reactivación del edema ya a partir del tercer mes (tabla 2 y 3), en tiempo más precoz que la presentada por Gillies⁽⁹⁴⁾.

Comparando con la dexametasona, y debido que aun se encuentra en fase de estudio, el empleo del implante de dexametasona (Ozurdex) intravítrea⁽¹⁰²⁾, en el edema macular diabético, encuentro ya una disminución significativa al 1er día post inyección intravítrea (Fig. 4) del implante de dexametasona, obteniendo resultados de retorno a lo normal al 100% al 4to día (Fig. 5), requiriendo mayores estudios para determinar el momento de reactivación del edema macular diabético post inyección de dexametasona en nuestra población requiriendo estudios prospectivos.

La disminución significativa del grosor macular ya al 4to día post inyección del implante de dexametasona (Gráfico 4) comparado con la obtención de casi los mismos resultados con la triamcinolona a la 3ra semana, ya nos indica de la mayor potencia de la dexametasona logrando los mismos resultados de la triamcinolona al 4to día post inyección intravítrea, requiriendo mayores estudios, para compararlos ambos en el mismo periodo de tres semanas.

En ambos pacientes A (4 mg de acetónido de triamcinolona intravítrea) y B (700 mg de implante de dexametasona intravítrea), presentan como tipo de edema macular el tipo quístico. Correlacionando con el espesor macular así como alteración de la línea de unión de segmentos internos y externos de los foto receptores. (Fig. 1 y Fig. 3) lo que concuerda con lo encontrado por Otani ⁽⁵⁶⁾ al señalar que la agudeza visual se ve fuertemente influenciada por

la integridad de estas estructuras, lo que concuerda con nuestro estudio al encontrar poca recuperación visual, sin embargo es necesario estudios prospectivos y la influencia del laser para confirmar lo mencionado.

Cabe mencionar que los mejores efectos del implante de dexametasona – Ozurdex sobre la triamcinolona, podría verse influenciada por el hecho de que fue realizado en paciente post-vitrectomizado, tabla N° 4, no así en la inyección de 4 mg intravítrea de acetónido de triamcinolona. Boyer ⁽¹⁰²⁾ señala que el efecto es mejor de la dexametasona cuando el paciente es post – vitrectomizado.

VI. CONCLUSION:

El tratamiento del edema macular diabético es multifactorial, y el tratamiento con corticoides debe sumarse al tratamiento convencional de laser para obtener mejores resultados, siendo el tiempo recomendado dentro del primer mes, ya que este es el tiempo en que encuentro significancia efectiva, sin embargo es necesario estudios prospectivos para confirmar lo mencionado, sin embargo se requiere mayores estudios prospectivos y a largo plazo para confirmar lo mencionado.

VII. BIBLIOGRAFIA:

1. Bruno Lumbroso. Ugo Menchini. Mario Stirpe. La retinopatía diabética. Societa Oftalmologica Italiana. Editoriales INC. Roma. 1996. p1
2. Elizalde Montagut, Javier. Estudio cuantitativo de la permeabilidad de la barrera hematoacuosa ocular como índice de actividad de la retinopatía diabética proliferativa. Institute Universitario Barraquer. 2003
3. Ruiz-Ramos, M. et al.: La diabetes mellitus en España: mortalidad, prevalencia, incidencia, costes económicos y desigualdades. Gaceta Sanitaria, 2006, vol. 20 (Supl. 1), pp. 15-24
4. Rich SS, Panter SS, et al. Shared genetic susceptibility of type 1 (insulin dependent) and type 2 (non insulin dependent) diabetes mellitus: contributions of HLA and haptoglobin. Diabetologia 1991; 34: 350-355
5. Rubino A, Rousculp MD, et al. Diagnosed diabetic retinopathy in France, Italy, Spain, and the United Kingdom . Prim Care Diabetes 2007; 1: 75-80.
6. Wild S, Roglic G, Greee A. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030: Diabetes Care 27: 1047-1053; 2004
7. Sharp, P.F. et al.: The value of digital imaging in diabetic retinopathy. Health Technol Assess, 2003, vol. 7, n 30
8. Instituto Nacional de Estadística. Ministerio de Sanidad y Consumo. Encuesta Nacional de Salud (ENS). Acceso: agosto de 2006. Disponible en: <http://ine.es/inebase/cgi/um?M=/t15/p419&O=inebase&N=&L>. EN: Cerezo Espinoza de los Monteros, Juan Javier. Cribado de Retinopatía Diabética mediante Retinopathy Screening by Digital Retinography. Informes, Estudios e Investigación 2006. Ministerio de Sanidad y Consumo. p9.
9. Plan Integral de Diabetes de Andalucía 2003-2007. Sevilla, Consejería de Salud de la Junta de Andalucía, 2003. EN: Cerezo Espinoza de los Monteros, Juan Javier. Cribado de Retinopatía Diabética mediante Retinopathy Screening by Digital Retinography. Informes, Estudios e Investigación 2006. Ministerio de Sanidad y Consumo. p9

10. Moss SE, Klein R, and Klein BE (1994) Ten-year incidence of visual loss in a diabetic population. *Ophthalmology* 101:1061-1070
11. Klein R, Klein BE, Moss SE (1984). The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology* 91: 1464-1474. Dic 1984.
12. Klein R, Klein BE, Moss SE (1984). The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy: III. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol* 1984; 102: p527-532.
13. Klein R, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XV: the long term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995; 102 (1): 7-16
14. Ferris FL, et al. Macular edema: a complication of diabetic retinopathy. *Survey Ophthalmol.* 1984; 28 (suppl): 452-461.
15. Maria Lafuente Lopez-Herrera. Retinopatía Diabética. Servicio Oftalmología Hospital General Universitario de Murcia. Edit. Alcandora Publicidad, S.L. Madrid. 2005.
16. Deshpande AD, Harris Hayes M, et al. Epidemiology of diabetes and diabetes related complications. *Phys Ther* 2008; 88: 1254-1264.
17. Manaviat MR, Rashidi M, et al. Four years incidence of diabetic retinopathy and effective factors on its progression in type II diabetes. *Eur J Ophthalmol* 2008; 18: 572-577
18. Yam JC, Kwok AK. Update on the treatment of diabetic retinopathy. *Hong Kong Med J* . 2007; 13:46-60
19. Xie XW, Xu L, et al. Prevalence and associated factors of diabetic retinopathy. The Beijing Eye Study 2006. *Graefes Arc Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246: 1519-1526
20. Liew G, Wong TY, et al. Retinopathy predicts coronary heart disease mortality. *Heart* 2009, 95: 391-394.
21. Asleh R, Guetta J, et al. Haptoglobin genotype and diabetes dependent differences in iron mediated oxidative stress in vivo and in vivo. *Circ Res* 2005; 96: 435-441.
22. Levy AP, Asleh R, et al. Haptoglobin : basic and clinical aspects. *Antioxid Redox Signal* 2010;

12: 293-304.

23. Awadallah S, Hamad M. The prevalence of type II diabetes mellitus is haptoglobin phenotype independent. *Cytobios* 2000; 101: 145-150
24. Levy AP, Roguin A, et al. Haptoglobin phenotype and vascular complications in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2000; 343: 969-970
25. Rubino A, Rousculp MD, et al. Diagnosed diabetic retinopathy in France, Italy, Spain, and the United Kingdom . *Prim Care Diabetes* 2007; 1: 75-80.
26. Frank KJ, Dieckert JP. Diabetic eye disease: a primary care perspective. *South Med J* 1996; 89: 463-470
27. Aylward GW. Progressive changes in diabetics and their management. *Eye* 2005; 19: 115-1118.
28. Kowluru RA, Chan PS. Oxidative stress and diabetic retinopathy . *Exp Diabetes Res* 2007; 2007: 43603
29. AAO. *Fundamentos y principios de oftalmología*. 2007-2008. P144
30. JAKOBIEC, Frederick. *Ocular anatomy, embryology and teratology*. Harper and Row Publishers. 1982
31. YAMADA, Eichi, MD. Some Structural Features of the fovea centralis in the human retina. *Archives of ophthalmology* 82: 151, 1969.
32. ADLER. *Fisiología del ojo*. Editorial Panamericana. 1988
33. Drexler W, Sattmann H, et al. Enhanced visualization of macular pathology with the use of ultrahigh resolution optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 2003; 121: 695-706.
34. Ko TH, Fujimoto JG, et al. Comparison of ultrahigh and standard resolution optical coherence tomography for imaging macular hole pathology and repair. *Ophthalmology* 2004; 111: 2033-2043.
35. Hangai M, Ojima Y, Gotoh N, et al. Three dimensional imaging of macular holes with high speed optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2007; 114: 763-773.
36. Ojima Y, Hangai M, et al. Three dimensional imaging of the foveal photoreceptor layer in central serous chorioretinopathy using high speed optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2007; 114: 2197-2207.
37. Matsumoto H, Kishi S, Otani T, et al. Elongation of photoreceptor outer segment in central serous chorioretinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2008; 145: 162-168.

38. Aizawa S, Mitamura Y, et al. Correlation between visual function and photoreceptor inner/outer segment junction in patient with retinitis pigmentosa. *Eye*. 2009; 23: 304-308.
39. Sayanagi K, Ikuno Y, et al. Photoreceptor inner and outer segment defects in myopic foveoschisis. *Am J Ophthalmol*. 2008; 145: 902-908.
40. Gerth C, Zawadzki RJ, et al. Retinal morphological changes of patients with X linked retinoschisis evaluated by Fourier domain optical coherence tomography . *Arch Ophthalmol* 2008; 126: 807-811.
41. Yamaike N, Tsujikawa A, et al. Three dimensional imaging of cystoids macular edema in retinal vein occlusion. *Ophthalmol* 2008; 115: 355-362.
42. Mitamura Y, Aizawa S, et al. Correlation between retinal sensitivity and photoreceptor inner/outer segment junction in patient with retinitis pigmentosa. *Br. J. Ophthalmol*. 2009; 93: 126-127
43. Li D, Kishi S, et al. Restored photoreceptor outer segment damage in multiple evanescent white dot syndrome . *Ophthalmology* 2009; 116: 762-770.
44. Fine BS, Yanoff M. *Ocular Histology*. Hagerstown, MD: Harper and Row; 1979: 81
45. Urtubia Vicario, Cesar. *Neurobiología de la visión. Ver y oír*. 2004; Junio:288-295.
46. CUNHA-VAZ, Jose. LXXXII Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología. 2006
47. Aiello LP, Avery RL, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1994;331:1480-1487.
48. Klein R, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy XV: the long term incidence of macular edema. *Ophthalmology* 1995; 102 (1): 7-16
49. Panozzo et al. Diabetic Macular Edema. ; OCT based classification. *Semin Ophthalmol*. 2004; 19: 13-20.
50. Sander B, et al. Diabetic macular edema: passive and active transport of fluorescein through the blood retinal barrier. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2001; 42: 433-438
51. Engler CB, et al. Probenecid inhibition of the outward transport of fluorescein across the human blood retina barrier. *Acta Ophthalmol (Copenh)* 1994 ; 72 : 663- 667.
52. Viores SA, et al. Ultrastructural localization of blood retinal barrier. *J Histoche Cytochems* 1990; 38: 1341-1352.
53. Hee MR, Puliafito CA, et al. 1995. Quantitative assesment of macular edema with optical coherent tomography. *Arch Ophthalmol*. 113: 1019 – 1029

54. Otani T, Kishi SH, Maruyama Y, 1999. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 127: 688-693.
55. Panozzo G, Gusson E, Parolini B, Mercanti A, 2003. Role of the OCT in the diagnosis and follow up of diabetic macular edema. *Semin. Ophthalmol.* 18: 74-81.
56. Otani T, Yamaguchi Y, et al. Correlation between visual acuity and foveal microstructural changes in diabetic macular edema. *Retina* 2010; 30: 774-780.
57. Hee MR, Puliafito CA, et al. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology* 1998; 105: 360-370.
58. Otani T, Kishi S, et al. Patterns of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol.* 1999; 127: 688-693.
59. Goebel W, Kretzchmar-Gross T. Retinal thickness in diabetic retinopathy: a study using optical coherence tomography (OCT). *Retina* 2002; 22: 759-767.
60. Catier A, Tadayoni R, et al. Characterization of macular edema from various etiologies by optical coherence tomography. *Am J. Ophthalmol.* 2005; 140: 200-206.
61. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. Relationship between optical coherence tomography measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007; 114: 525-536
62. Deshpande AD, Harris Hayes M, et al. Epidemiology of diabetes and diabetes related complications. *Phys Ther* 2008; 88: 1254-1264.
63. Bernardes R, Nunes S, et al. Computer-assisted microaneurysm turnover in the early stages of diabetic retinopathy. *Ophthalmologica* 2009;223(5):284-291
64. Kohner EM, Dollery CT. The rate of formation and disappearance of microaneurysms in diabetic retinopathy. *Trans Ophthalmol Soc U K.* 1970;90:369-374.
65. Nitza Goldenberg-Cohen, MD, et al. Does haptoglobin genotype affect early origin onset of diabetic retinopathy in patients with type 2 diabetes. *Retina* 2011; X:1-7.
66. *Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema . Ophthalmology* 2008;115:1447–1459
67. Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long term visual results. *Ophthalmology* 1991. Oct:98 (10):1594-1602.
68. Fong DS, Segal PP, et al. Subretinal fibrosis in diabetic macular edema. ETDRS report 23. Early Treatment Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol.* 1997 Jul;115(7):873-7

69. Alexander V. et al. Involvement of Protein Kinase CK2 in angiogenesis and retinal neovascularization. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*. December 2004, Vol 45, N° 12 ; p 4583-4591.
70. Ferrara N. Vascular endothelial growth factor: basic science and clinical progress. *Endoc Rev*. 2004;25:581-611.
71. Olson AK, Dimberg A, Kreuger J, Claesson-Welsh L. VEGF receptor signaling-in-control of vascular function. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2006;7:359-371
72. Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, et al. Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozozin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:10836-10841
73. Anderson JM, Itallie CMV. Tight junctions and the molecular basis for regulation of paracellulaar permeability. *Am J Physiol*. 1995;269:G467-76
74. Pfeiffer A, Spranger J, Meyer-Schwickerath R, Schatz H. Growth factor alterations in advanced diabetic retinopathy: a possible role of blood retina barrier breakdown. *Diabetes*. 1997;46 suppl 2:S26-30.
75. Nguyen QD, Tatlipinar S, Shah SM, et al . Vascular endothelial growth factor is a critical stimulus for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2006;142:961-969.
76. Ciulla TA, Rosenfeld PJ. Anti-vascular endothelial growth factor therapy for neovascular oclar diseases other than age-related macular degeneration. *Curr Opin Ophthalmol*. 2009;20:166-174.
77. Khurana RN, Do DV, Nguyen QD. Anti-VEGF therapeutic approaches for diabetic macular edema. *Int Ophthalmol Clinic*. 2009;49:109-119.
78. Yanyali A, Aytug B, et al. Bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema in previously vitrectomized eye. *Am J Ophthalmol* 2007; 144: 124-126.
79. Ruiz-Ramos, M. et al.: La diabetes mellitus en España: mortalidad, prevalencia, incidencia, costes economicos y desigualdades. *Gaceta Sanitaria*, 2006, vol. 20 (Supl. 1), pp. 15-24.
80. Perry H, et al. Accidental intraocular injection with a dermojet syringe. *Arch Dermatol* 1977; 8 : 1131
81. Machemer R, et al. Treatment of intraocular proliferation with intravitreal steroids. *Trans Am Soc Ophthalmology* 1979; 77: 171-180.
82. Dominguez A, et al. El tratamiento de las enfermedades medicas con triamcinolona intravítrea.

Arch Soc Esp Oftalmol 1993; 65: 491-498.

83. Nguyen QD, Shah SM, Van Anden E, et al. Supplemental inspired oxygen improves diabetic macular edema: a pilot study. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2003; 45: 617-624.
84. Barne PJ. Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. 1998 ; 94: 557-572.
85. Felinski EA, et al. Glucocorticoids regulation of endothelial cells tight junction gene expression: novel treatment for diabetic retinopathy. *Curr Eye Research* 2005; 30: 949-959.
86. Antonetti DA, et al. Vascular endothelial growth factor induces rapid phosphorylation of tight junction proteins occludin and zonula occludens : mecanismo potente de permeabilidad vascular en retinopatía diabética y tumores. *J Biol Chem* 1999; 274: 23463 - 23467.
87. Antonetty DA, et al . Hydrocortisone decreases retinal endothelial cell water and solute flux coincident with increased content and decreased phosphorylation of occludin. *J Neurochem* 2002; 80: 667-677.
88. *Diabetic Retinopathy Clinical Research Trial. Ophthalmology* 2009;116:902–913
89. Lam DS, Cha CK, et al. Intravitreal triamcinolone for diabetic macular oedema in Chinese patients: six-month prospective longitudinal pilot study. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2004 Dec;32(6):569-572.
90. Martidis A, Duker JS, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002 May; 109 (5): 920-927.
91. Sutter FK, Simpson JM, et al. Intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema that persists after laser treatment: three-month efficacy and safety results of a prospective, randomized, double-masked, placebo-controlled clinical trial. *Ophthalmology* 2004 Nov;111 (11):2049-9
92. Bakri SJ, Kaiser PK. Posterior subtenon triamcinolone acetate for refractory diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2005 Feb; 139(2):290-4
93. Kang SW, Park SC, et al. Triple therapy of vitrectomy, intravitreal triamcinolone, and macular laser photocoagulation for intractable diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 2007 Dec;144(6): 878-885.
94. Gillies MC, Sutter FK, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2006; 113: 1533-1538.
95. Gillies MC, McAllister IL, et al. Intravitreal triamcinolone prior to laser treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2011; 118: 866-872

96. Kuppermann BD, Blumenkranz MS, et al. Dexamethasone DDS Phase II Study Group. Randomized controlled study of an intravitreal dexamethasone drug delivery system in patients with persistent macular edema. *Arch Ophthalmol* 2007; 125: 309-317.
97. Stefansson E. Physiology of vitreous surgery. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2009; 247:147-163.
98. Schindler RH, Chandler D, et al. The clearance of intravitreal triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol* 1982; 93: 415-417.
99. Chin HS, Park TS, et al. Difference in clearance of intravitreal triamcinolone acetonide between vitrectomized and non vitrectomized eyes. *Retina* 2005; 25: 556-560.
100. Beer PM, Bakri SJ, et al. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology* 2003; 110: 681-686.
101. Haller JA, Dugel P, Weinberg DV, et al. Evaluation of the safety and performance of an applicator for a novel intravitreal dexamethasone drug delivery system for the treatment of macular edema. *Retina* 2009; 29: 46-51
102. Boyer SD, Faber D, et al. Dexamethasone intravitreal implant for treatment of diabetic macular edema in vitrectomized patients. *Retina* 2011; 31: 915-923.
103. Kang SW, Sa HS, et al. Macular grid photocoagulation after intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol* 2006;124:653-658