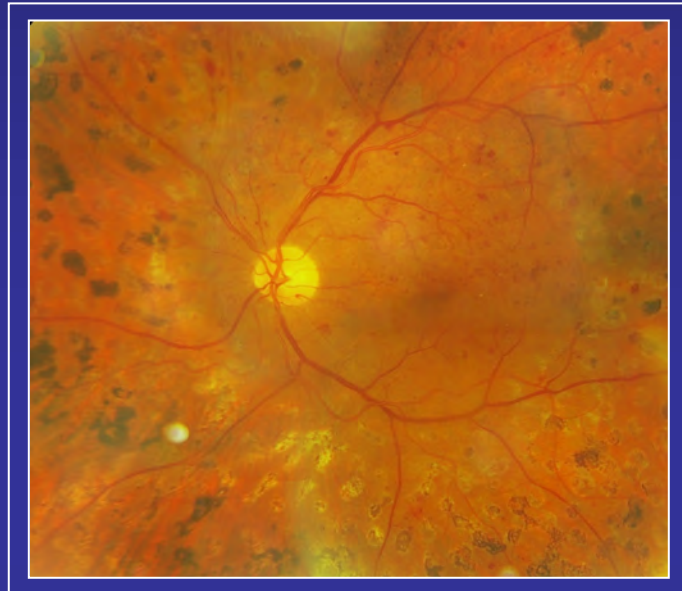


Departamento de Cirugía
Área de Oftalmología



Fotocoagulación panretiniana asociada a triamcinolona o bevacizumab intravítreos en el tratamiento de la retinopatía diabética proliferante.

Estudio de eficacia y seguridad



Universidad de Santiago de Compostela
Facultad de Medicina y Odontología
Departamento de Cirugía
Cátedra de Oftalmología

**Fotocoagulación panretiniana asociada
a triamcinolona o bevacizumab
intravítreos en el tratamiento de la
retinopatía diabética proliferante.
Estudio de eficacia y seguridad.**

Tesis Doctoral

Fernando López López

El Profesor Francisco Gómez-Ulla de Irazazábal, Catedrático de Oftalmología de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Santiago de Compostela y la Dra. María José Rodríguez Cid, Médico Adjunto del Servicio de Oftalmología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela.

CERTIFICAN

Que D. Fernando López López, ha realizado bajo nuestra dirección la Tesis Doctoral titulada: ***“Fotocoagulación panretiniana asociada a triamcinolona o bevacizumab intravítreos en el tratamiento de la retinopatía diabética proliferante. Estudio de eficacia y seguridad”***, y que dicho trabajo reúne todas las condiciones necesarias para optar al grado de Doctor, autorizándola para su presentación ante el tribunal correspondiente.

Y para que así conste, para los efectos oportunos firmamos el presente, en Santiago de Compostela a 25 de Noviembre de 2009.

**A mis padres y a
mis hermanos,
a Laura y sobre
todo, a Diego.**

AGRADECIMIENTOS

Son muchas las personas que debería nombrar en estas líneas, pero me quedaré con las más trascendentales... con aquellas que siempre me han apoyado, tanto a lo largo del desarrollo de esta Tesis, como a lo largo de mi vida.

En primer lugar agradecer a mis padres la educación que me han dado, su apoyo constante y sobre todo ese estímulo continuo para tratar de mejorar, ser buen profesional y fundamentalmente, mejor persona.

A Laura, porque sin ella todo esfuerzo no tendría sentido.

Este estudio ha sido posible gracias a la colaboración de otros profesionales a los que deseo expresar mis agradecimientos.

Al Prof. Francisco Gómez-Ulla, quien ha dirigido este proyecto y que en todo momento, me ha guiado y me ha brindado su apoyo, no sólo en este trabajo, si no en cualquier aspecto de mi vida profesional.

A la Unidad de Retina Médica del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, en especial a la codirectora de esta Tesis, la doctora María José Rodríguez Cid, así como al resto de compañeros del Servicio de Oftalmología, porque sin ellos este trabajo no hubiera sido posible.

No podría dejar de expresar mi gratitud a la Prof. Carmela Capeáns y al Prof. Manuel Sánchez Salorio por brindarme la oportunidad de desarrollar este proyecto en la Unidad de Retina Médica del Servicio de Oftalmología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela y en la Fundación Pública Instituto Gallego de Oftalmología.



ÍNDICE

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN	1
1. Factores de riesgo	2
2. Fisiopatología	5
3. Clasificación	5
4. Clínica	8
4.1 Retinopatía diabética no proliferativa	8
4.2 Retinopatía diabética proliferativa	10
4.3 Edema macular diabético	13
5. Diagnóstico	15
5.1 Retinografía en color	15
5.2 Angiografía fluoresceínica	16
5.3 Tomografía de coherencia óptica	17
5.4 Ecografía ocular	19
6. Tratamiento	20
6.1 Control de factores sistémicos	20
6.2 Fotocoagulación láser	23

6.3 Glucocorticoides: acetónido de triamcinolona	28
Características, farmacocinética y concentración intraocular	28
Experiencia clínica de la triamcinolona	33
Complicaciones	37
6.4 Fármacos antiangiogénicos: bevacizumab	41
Complicaciones	44
Estado actual	47
6.5 Otros tratamientos farmacológicos potenciales	56
6.6 Vitrectomía pars plana	57
JUSTIFICACIÓN	61
HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS	67
MATERIAL Y MÉTODOS	71
1. Selección de pacientes	72
2. Criterios de inclusión	72
3. Criterios de exclusión	72
4. Descripción del tratamiento	73
5. Retratamientos	75
6. Variables a evaluar	75

7. Seguimiento de los pacientes	77
8. Criterios de eficacia	79
9. Método estadístico	79
RESULTADOS	83
1. Mejor agudeza visual	87
2. Espesor macular central	89
3. Número de neovasos	92
4. Nivel de severidad de la retinopatía	97
5. Sensibilidad al contraste	105
6. Presión intraocular	106
7. Cataratas	108
8. Desprendimiento exudativo retiniano	109
9. Pseudoendofalmitis	109
10. Episodios cardiovasculares	110
DISCUSIÓN	113
CONCLUSIONES	129
BIBLIOGRAFÍA	133



INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus constituye la principal causa de déficit visual y ceguera legal en personas adultas en edades comprendidas entre los 25 y los 74 años en los países desarrollados ¹.

Es importante tener en cuenta que, tanto los avances en los tratamientos como el aumento de la esperanza de vida de estas personas, hacen que la prevalencia de esta patología aumente considerablemente. Se calcula que en el año 2010 habrá unos 200 millones de diabéticos en el mundo y que esta cifra se elevará en el 2025 hasta los 300 millones ².

Con el paso de los años la gran mayoría de los diabéticos desarrollan algún grado de retinopatía. Calcular su prevalencia es bastante complicado, para responder a esta cuestión se han llevado a cabo numerosos estudios epidemiológicos. Sin embargo, debido a que tanto las muestras poblacionales como los métodos y los criterios usados para el diagnóstico no fueron iguales en estos estudios, los resultados son bastante variables y no son comparables entre sí. Así para los diabéticos tipo 1 la prevalencia estimada varía desde el 34,4% en un estudio realizado por Hapnes y cols. ³ en Noruega, hasta el 70,4% reportado por Klein y cols. ⁴ en Estados Unidos. En cuanto a los diabéticos tipo 2 las cifras oscilan entre el 10,2% ³ y el 54,4% ¹.

La diabetes también puede desencadenar la formación de un edema macular que también comprometa la función visual. Para estimar su prevalencia en diabéticos nos encontramos con el mismo problema que con el grado de retinopatía. Sabemos que su prevalencia varía también en función del tipo de diabetes. En el caso de los tipo 1 se observó que antes de los 10 años tras el diagnóstico prácticamente nunca se observaba edema macular, pero que tras 30 años, éste aparecía en el 32% de los casos, mientras que en los tipo 2 durante los 3 primeros años se reporta un 3% de edema macular y a los 25 años esta cifra aumenta hasta el 28% ⁴. Es importante recordar que estas cifras se ven influenciadas por el tratamiento con insulina. Así pacientes tratados con insulina padecen con mayor frecuencia edema macular ⁵.

1. Factores de riesgo

Duración de la diabetes y edad en la que se diagnostica

La duración de la diabetes es, junto a la edad al momento del diagnóstico, probablemente uno de los principales factores predictivos del riesgo de aparición de la retinopatía.

Se ha visto que en pacientes tipo 1 la retinopatía no ocurre antes de los 3 a 5 años tras el debut de la enfermedad ^{4, 6-8}. En diabéticos tipo 2 también se ha descrito este fenómeno ¹, aunque en este tipo de pacientes, debido a la dificultad de estimar el inicio de la enfermedad, es complicado conocer la duración exacta de la misma.

Conforme aumenta la duración de la enfermedad también nos encontramos con una mayor prevalencia de la retinopatía diabética. Se estima que en diabéticos tipo 1 pasa del 25% a los 5 años al 80% a los 15 años de seguimiento, y que prácticamente el 100% de los pacientes a los 20 años presenta algún grado de retinopatía ⁴. En diabéticos tipo 2 esta prevalencia es mucho menor.

Decíamos que la edad al momento del diagnóstico también influía en la presencia de retinopatía diabética (RD). Así la RD proliferante (RDP) es más frecuente en los diabéticos de inicio juvenil (50% a los veinte años del diagnóstico) que en los de inicio pasados los treinta años de edad (25% para los que requieren insulina y del 5 al 10 % para los que no la requieren a los veinte años del diagnóstico) ⁹.

Para tratar de explicar este fenómeno se han planteado diferentes hipótesis. Una de ellas postula que para que se desarrolle retinopatía proliferante se necesita alcanzar un determinado estado metabólico, que es más probable que se de en jóvenes que en ancianos. Otra hipótesis plantea que la hiperglucemia prolongada es causa de RDP, siendo esta más frecuente en jóvenes que en adultos ¹⁰.

Glucemia

El control de la glucemia es otro de los factores que tienen relación con el desarrollo de la RD. Se ha comprobado que cifras elevadas de glucemia de forma sostenida en el tiempo conllevan alteraciones vasculares propias de esta retinopatía. Por tanto mayores concentraciones de la Hemoglobina glicosilada (HbA1c) implican un mayor riesgo de RDP ⁸.

En el Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)¹¹ y en el United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) ¹² se demostró que

un intenso control de la glucemia reduce de forma significativa el riesgo de desarrollo de retinopatía diabética y su progresión, aunque no la previenen completamente.

Datos epidemiológicos del UKPDS demostraron que por cada reducción del 1% en la cifra de HbA1c hubo un 35% de disminución del riesgo de complicaciones microvasculares. De la misma forma, el control estricto de la glucemia con un tratamiento intensivo reduce el riesgo de desarrollo o de progresión de retinopatía en un 25% frente a los pacientes tratados con terapia convencional ¹².

Tensión arterial

El mal control de la tensión arterial aumenta el riesgo de RDP ^{1, 12-14}. Se cree que este riesgo se debe al daño en las células endoteliales de los capilares retinianos, producido por cifras tensionales elevadas.

Estudios preliminares encontraron aumentada la producción local del enzima convertidor de la angiotensina (ECA) por células endoteliales de los vasos retinianos y por las células del epitelio pigmentarios ^{15, 16}. La expresión retiniana de ECA conlleva cambios en el flujo sanguíneo retiniano y en la estructura vascular ¹⁷. Incluso existe un estudio clínico que muestra que pacientes tratados con inhibidores de la ECA presentan niveles de VEGF en vítreo menores que aquellos que no están con este tratamiento, lo que sugiere que el daño producido por la expresión retiniana de ACE podría ser mediado por la actividad del VEGF ¹⁸.

La reducción de la tensión arterial con antihipertensivos del tipo de los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de la angiotensina (ARA), betabloqueantes diuréticos y antagonistas del calcio disminuye la incidencia de episodios cardiovasculares y en algunos casos la progresión de la nefropatía y de la retinopatía.

Se ha demostrado el efecto beneficioso de la reducción de la tensión arterial sistólica a <140mm Hg y la diastólica a <80 mm Hg en los pacientes diabéticos ^{14, 19}.

Albúmina

La microalbuminuria también se ha relacionado con riesgo de aparición de RD ^{20, 21}.

Lípidos séricos

La relación entre los niveles elevados de lípidos séricos es controvertida, así se ha visto que la aparición de exudados duros retinianos es mayor en pacientes con niveles altos de lípidos²², y con niveles aumentados de lipoproteínas de baja densidad (LDL)^{23, 24}. Sin embargo otros estudios epidemiológicos no encontraron esta asociación^{25 26}.

El estudio FIELD (Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes)²⁷, proporciona un seguimiento a largo plazo de la progresión de la retinopatía y la necesidad de láser en pacientes diabéticos tipo 2, con tratamiento para reducir los niveles de lípidos en sangre. Encuentra una menor necesidad de tratamiento con láser en estos pacientes y en aquellos pacientes con retinopatía previa, vieron que la progresión era menor en el grupo de los pacientes tratados con fenofibrato.

Actualmente los datos disponibles hacen pensar que el tratamiento de la dislipemia puede ayudar a estabilizar el estado de la retina y posiblemente de la agudeza visual. Las recomendaciones actuales para el tratamiento de la dislipemia en diabéticos se basan en el aumento del riesgo de enfermedades cardiovasculares en estos pacientes²⁸.

Embarazo

El embarazo y su posible relación con la RD es también controvertida. En diversos trabajos no se ha encontrado relación entre ambos, mientras que en otros se encontró que en pacientes diabéticas de similar edad, con el mismo tiempo de duración de la enfermedad, la progresión de la RD era mayor en las embarazadas¹⁰.

El mecanismo por el que se produce un empeoramiento durante la gestación es desconocido. Por otra parte se ha visto incluso que la RDP puede regresar en el tercer trimestre del embarazo o tras el parto. A pesar de ello en caso de necesitar tratamiento con láser, éste no debe retrasarse.

Hábitos nocivos

No se han encontrado relación entre el hábito de fumar²⁹ o el consumo de alcohol con la RD³⁰, sin embargo esto no debe hacernos olvidar que se debe recomendar el control de estos dos factores de riesgo a los pacientes por el riesgo de enfermedades cardiovasculares con los que sí está demostrada su asociación.

Factores genéticos

La relación entre determinados factores genéticos y el posible riesgo de mayor progresión de la RDP es también poco conocida, así se ha visto una mayor prevalencia de RDP en pacientes portadores de los antígenos de histocompatibilidad HLA-DR4, sin embargo otros estudios no encontraron esta relación ³¹.

2. Fisiopatología

La retinopatía diabética (RD) y el edema macular diabético (EMD) son las dos complicaciones que más frecuentemente aparecen como consecuencia del compromiso de la microvascularización retiniana secundaria a la diabetes. Se sabe que la causa inicial de este daño es la hiperglucemia y que su control estricto constituye la única forma de evitar la progresión de la enfermedad como constataron diversos estudios epidemiológicos como los estudios DCCT y el UKPD.

El mecanismo por el cual la hiperglucemia produce estas alteraciones vasculares, no están del todo esclarecidas. Se han propuesto diferentes mediadores como el aumento de la vía de polioles, el aumento de productos de glicosilación avanzada, el estrés oxidativo, la activación de la protein kinasa C o el aumento de factores de crecimiento como el VEGF entre otros. Todos ellos actuarían modulando la enfermedad al inducir cambios en el metabolismo celular, en las señales intercelulares y en la producción de factores de crecimiento.

3. Clasificación

La clasificación utilizada mundialmente y la considerada como referencia es la propuesta por el ETDRS ³². Lo que ocurre, es que debido a su complejidad, no es excesivamente útil para la práctica clínica diaria. Así diversos grupos de autores han propuesto diferentes variaciones de esta clasificación, que la hace más útil desde el punto de vista práctico. Una de ellas fue la propuesta por la Academia Americana de Oftalmología en 2003 y que constituye la Escala Internacional de Severidad de la Retinopatía ³³, aunque quizá la más completa sería la conocida como Retinopathy Severity Scale (clinical Approximation) (modified from the Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group) ³⁴, que además considera la presencia de edema macular. En la tabla 1 se muestra un resumen de esta clasificación y la tabla 2 muestra la Clasificación Internacional de la retinopatía diabética.

NIVEL NO PROLIFERANTE	HALLAZGOS
Sin retinopatía aparente	Sin alteraciones
RD no proliferante leve	Sólo MA
RD no proliferante moderada	> que MA, pero menos que RD no proliferante severa
RD no proliferante severa	> 20 hemorragias intraretinianas en cada uno de los 4 cuadrantes, o arrosamiento venoso en 2 cuadrantes o AMIR en 1 cuadrante.
RD no proliferante muy severa	MA con dos o tres cualquiera de la regla 4,2,1.
NIVEL PROLIFERANTE	HALLAZGOS
RDP sin CAR leve	NVE<0,5 AP o proliferación fibrosa sola
RDP sin CAR moderada	NVE>0,5 AP y/o NVP<0,25-0,33 AP
RDP con CAR	NVP>0,25-0,33 AP y/o HP/HV presentes y neovasos visibles o supuestamente ocultos por las hemorragias
RDP Avanzada	HP/HV muy severas (no permite valorar neovasos), DTR macular, glaucoma neovascular o ptosis
CLASIFICACION DEL EDEMA MACULAR	<ul style="list-style-type: none"> - Sin EM - Con EM - Con EMCS

Tabla 1. Aproximación clínica de la escala de gravedad de la retinopatía. (modificación del Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group)³⁴.
 MA: microaneurismas; AMIR: anomalias microvasculares intrarretinianas; CAR: características de alto riesgo; NVE: neovasos extrapapilares; AP: área papilar; NVP: neovasos papilares; HP: hemorragia prerretiniana; HV: hemorragia vítrea; DTR: desprendimiento traccional de retina; EM: edema macular; EMCS: edema macular clínicamente significativo.

En cuanto al nivel de severidad del edema macular diabético (EMD), se considera leve, moderado o severo en función de la presencia de engrosamiento retiniano o exudación lipídica y su localización en el polo posterior. (Ver tabla 3).

No hay que olvidar el concepto de EM clínicamente significativo introducido por el ETDRS ^{35, 36}. Así, lo definen como:

- Engrosamiento de la retina a ≤ 500 micras del centro de la mácula.
- Exudación dura a ≤ 500 micras del centro de la mácula, si se asocia a engrosamiento de la retina subyacente.
- Zona de engrosamiento retiniano de al menos un diámetro de disco, a una distancia como mucho de 1 diámetro de disco del centro de la mácula.

NIVEL	HALLAZGOS
Sin retinopatía aparente	Sin alteraciones
RD no proliferante leve	Sólo microaneurismas (MA)
RD no proliferante moderada	> que MA, pero < que RD no proliferante severa
RD no proliferante severa	> de 20 hemorragias intraretinales en cada uno de los 4 cuadrantes o arrosamiento venoso en 2 cuadrantes o IRMA franco en 1 cuadrante sin signos de proliferación
RD proliferante	Neovascularización y/o hemorragia prerretinal/vítrea

Tabla 2. Clasificación clínica internacional de RD ³³

NIVEL	HALLAZGOS
EMD leve	Engrosamiento retiniano o exudación lipídica en polo posterior pero lejos de la mácula
EMD moderado	Engrosamiento retiniano o exudación lipídica que amenazan la mácula.
EMD Severo	Engrosamiento retiniano o exudación lipídica afectando al centro de la fovea.

Tabla 3. Clasificación clínica internacional del nivel de severidad del edema macular diabético

4. Clínica

4.1 Retinopatía diabética no proliferativa

La retinopatía diabética es una enfermedad de la microvasculatura retiniana que afecta primariamente a arteriolas precapilares, capilares y vénulas potcapilares. Las alteraciones que observamos en la retinopatía diabética no proliferante (RDNP) son secundarias a esta alteración de la microcirculación.

Las anomalías del fondo de ojo en este estadio incluyen los microaneurismas y las lesiones intrarretinianas secundarias a la presencia de alteraciones en la permeabilidad vascular y al cierre eventual de los vasos retinianos, que se traducen en la aparición de hemorragias intrarretinianas, alteraciones venosas y en anomalías de la microvasculatura intrarretiniana.

Microaneurismas

Son los primeros signos visibles en la RD. Se trata de dilataciones saculares de la red capilar retiniana, de un diámetro variable que oscila entre las 15 μm y las 60 μm . No hay que olvidar que no son un signo patognomónico de la diabetes (aunque sí muy evocadores), ya que se pueden observar en otras patologías retinianas como la hipertensiva o secundarios a fenómenos oclusivos vasculares.

Se producen por una debilidad en las paredes capilares secundaria a la pérdida de pericitos, al engrosamiento de la membrana basal y a la proliferación compensadora de las células endoteliales.

Suelen aparecer en el polo posterior, sobretodo en el lado temporal. Pueden ser difíciles de distinguir oftalmoscópicamente de hemorragias puntiformes retinianas, pero los tiempos iniciales de la angiografía fluoresceínica (AGF) nos ayudarían a resolver dicha duda, ya que los microaneurismas se muestran hiperfluorescentes en estas fases, a diferencia de las hemorragias que bloquean el paso de la fluorescencia.

Es típico de los microaneurismas el aparecer y desaparecer con el tiempo, debido a la oclusión vascular capilar o hialinización de los mismos. Su incidencia aumenta con la duración de la diabetes, así tras 10 años de evolución se encuentran microaneurismas en el 55% de los diabéticos tipo 1 y en el 70% de los tipo 2³⁷. Se ha descrito que un aumento en el número de los mismos se relaciona con una progresión de la retinopatía^{38,39}.

Alteraciones en la permeabilidad vascular

El aumento de la permeabilidad retiniana se traduce en la aparición del edema macular. Este generalmente se acompaña de exudados duros retinianos, que son depósitos de lípidos y de lipoproteínas en la capa plexiforme externa, debido a la ruptura de las uniones endoteliales y a los microaneurismas. Clínicamente los exudados duros se muestran como depósitos intrarretinianos amarillentos, de bordes bien definidos, localizados generalmente en el polo posterior y adyacente a un área de edema retiniano (es típica la disposición circinada alrededor de un área edematosa).

El edema retiniano puede aparecer o desaparecer, sin embargo la presencia de depósitos de lípidos se asocia con daño retiniano y con pérdida de visión si afecta al centro de la mácula ^{40, 41}.

Cierre capilar

Se trata de una de las mayores complicaciones de la retinopatía diabética.

Como respuesta a la no perfusión de zonas retinianas, y adyacente a las mismas, aparecen acúmulos de microaneurismas y dilataciones venosas. Estas dilataciones de la red capilar, de trayecto tortuoso y aspecto telangiectásico se conocen como anomalías microvasculares intrarretinianas (AMIR). Es discutido si se producen en vasos preexistentes, formando canales vasculares preferenciales ⁴², o si se trata de formas iniciales de neovascularización intrarretiniana ⁴³.

A la vez que se produce el cierre de los capilares, es frecuente observar la aparición de hemorragias en la retina y dilataciones segmentarias de las venas retinianas (arrosamiento venoso). Las hemorragias retinianas pueden adoptar diferentes morfologías y localizarse tanto en capas superficiales como en capas más profundas de la retina (más típico en la retinopatía diabética). Se suelen localizar en el área macular y alrededor de las arcadas vasculares temporales, aunque pueden distribuirse en campos más periféricos.

Las dilataciones y las estenosis segmentarias de las vénulas, dan un aspecto de cuentas de collar. Si nos encontramos con estos hallazgos es importante saber que se trata de un signo de gravedad, indicando un elevado riesgo de progresión hacia RDP.

Por otro lado, el cierre de las arteriolas precapilares conlleva la aparición de microinfartos en la capa de fibras nerviosas lo que se conoce como nódulos algodonosos. Clínicamente aparecen como zonas

edematosas, de coloración blanquecina, de límites mal definidos y con estriaciones que siguen la dirección de las fibras nerviosas. Con el tiempo pueden desaparecer y no ser visibles oftalmoscópicamente, sin embargo en la AGF se ven áreas de no perfusión donde previamente estaban estas lesiones.

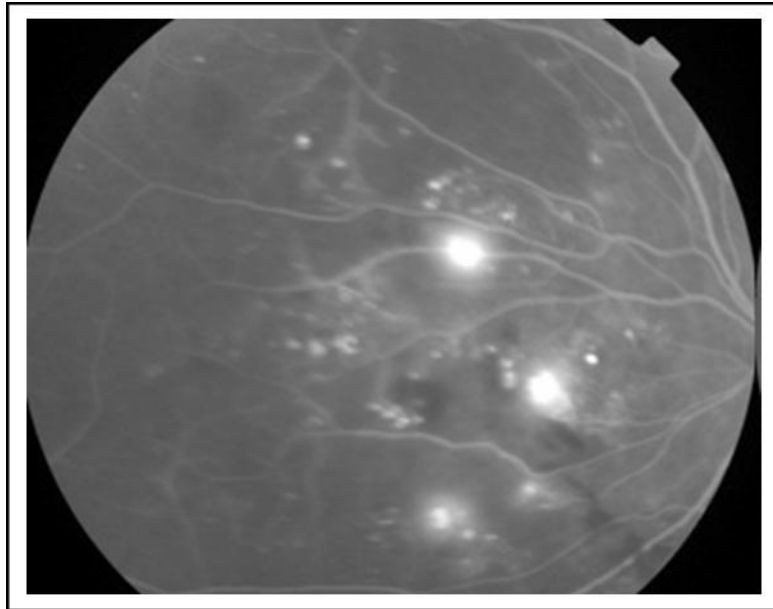


Figura 1. Angiografía fluoresceínica mostrando grandes áreas de isquemia retiniana y difusión de contraste desde neovasos intrarretinianos

4.2 Retinopatía diabética proliferativa

La retinopatía diabética proliferativa no es más que un estado evolutivo de la retinopatía diabética, en la que aparecen tejido fibroso, neovascularización, o ambos. Los neovasos se originan en la superficie del nervio óptico y/o en capas internas de la retina. Pueden aparecer desde cualquier punto de la circulación vascular retiniana, crecer atravesando la membrana limitante interna y extenderse sobre la superficie de la misma. También pueden sobrepasar la hialoides posterior, que les servirá de soporte, y desde ahí crecer hacia la cavidad vítrea ⁴⁴. El tejido fibroso, que generalmente acompaña a la neovascularización, al tener tendencia a la contracción, provocará hemorragias prerretinianas o vítreas, dependiendo de que la hialoides posterior se encuentre parcial o completamente desprendida. Con la evolución de la enfermedad, puede aparecer rubeosis como consecuencia de la progresión de los vasos en la cara anterior del iris

y en el ángulo camerular y, en último término, ocasionar un glaucoma neovascular.

La retinopatía diabética proliferativa incluye todos los ojos con neovascularización retiniana o papilar bien definida y/o hemorragia vítrea o prerretiniana. Esto abarca varios niveles en la escala del ETDRS: RDP leve (con neovascularización retiniana menor de 1/2 área papilar en uno o más cuadrantes), RDP moderada (neovascularización retiniana mayor de 1/2 área de disco y neovascularización de la papila inferior a 1/3 de área papilar), RDP con características de alto riesgo (neovascularización papilar mayor de 1/3 de área papilar y/o hemorragia prerretiniana o vítrea) y RDP avanzada (si las hemorragias vítreas o prerretinianas no permiten valorar neovasos, si existe desprendimiento de retina traccional, glaucoma neovascular o ptisis).

Etiopatogenia

En cuanto a la etiopatogenia, se conoce desde hace años que la ausencia de perfusión capilar y la consecuente aparición de isquemia es la causa de la aparición de la neovascularización⁴⁵, y que es esta isquemia la que estimula la síntesis de mediadores responsables de la aparición del tejido fibrovascular^{46, 47}. Estos factores angiogénicos estimulan el crecimiento de tejido vascular y fibroso, tanto a nivel local como a distancia en el nervio óptico, cuerpo ciliar, iris y demás estructuras endoculares.

Se han descrito numerosas sustancias con capacidad angiogénica, tales como la hormona de crecimiento, el factor de crecimiento similar a la insulina, la angiotensina II, diversos polipéptidos, los factores de crecimiento de fibroblastos (tanto el ácido como el básico), el factor de crecimiento derivado del endotelio vascular y el factor transformado del crecimiento⁴⁸⁻⁵⁰. Todos ellos tienen importancia en el desarrollo de la proliferación fibrovascular en la retinopatía diabética y, como veremos más adelante, se han propuesto como posibles dianas terapéuticas algunos de ellos.

Angiográficamente vemos una hiperfluorescencia marcada que contrasta con la retina adyacente hipoperfundida, y por tanto hipofluorescente. Al carecer de las uniones íntimas entre sus células endoteliales, estos capilares tienen una permeabilidad aumentada. Ello conlleva la pérdida de fluoresceína y consiguiente hiperfluorescencia angiográfica. En ocasiones, oftalmoscópicamente es difícil diferenciar los neovasos iniciales intrarretinianos de los AMIR, siendo útil en estos casos la angiografía ya que éstos no exudan, al contrario que los neovasos que sí lo hacen.

La neovascularización ocurre con más frecuencia en el polo posterior, alrededor de los 45° centrales que rodean al nervio óptico⁵¹. Los neovasos papilares (NVP) son aquellos que se producen en la cabeza del nervio óptico, y su severidad viene determinada por su extensión. Si su extensión es mayor o igual de 0.25 diámetros de disco, se consideran de alto riesgo.

La neovascularización extrapapilar aparece más a menudo adyacente a un área no perfundida, normalmente como una fina red, que inicialmente es intrarretiniana, pero que al evolucionar puede atravesar la membrana limitante interna y crecer por la hialoides posterior, que le sirve como andamiaje.

Asociada o no a la neovascularización, en ocasiones se produce una proliferación fibrosa, que puede observarse en cualquier localización retiniana. Generalmente, este tejido crece sobre las arcadas y nervio óptico, pudiendo llegar a formar un anillo fibroso circular. La consecuencia final de todo este proceso fibro-proliferativo es la producción de hemorragias y desprendimientos de retina.

El estado del gel vítreo en estos casos juega un papel muy importante. Así, antes de que se produzca un desprendimiento de vítreo (DVP), al no existir separación entre la hialoides posterior y la retina, los neovasos se encuentran anteriores a la superficie retiniana. En esta situación, aunque se puedan producir pequeñas hemorragias, el paciente suele estar asintomático siempre y cuando se respete el área macular.

Cuando el DVP ocurre, ya sea total o parcial, se suelen producir hemorragias, que ya suelen ser sintomáticas. En ocasiones el desplazamiento anterior de la hialoides posterior mantiene los penachos fibrovasculares adheridos, provocando tracciones retinianas en esa zona.

Un DVP completo puede producir que la retinopatía entre en un estado de involución⁵²⁻⁵⁵, donde las hemorragias vítreas son menos cuantiosas y frecuentes. Generalmente, debido a las adherencias entre las proliferaciones fibrovasculares y la hialoides posterior, se produce un cierto grado de desprendimiento de retina, que suele ser asintomático y no suele requerir tratamiento. Este fenómeno involutivo, ha abierto nuevas líneas de investigación, como veremos más adelante, con el objetivo de producir un DVP con la inyección intravítrea de diversas sustancias (vitrealisis enzimática).

Las hemorragias en este estadio son producidas generalmente por la contracción del tejido fibroso de los neovasos o bien por la tracción antero-posterior provocada al separarse la hialoides posterior. Aunque menos frecuentemente, también se producen como consecuencia de otros

procesos como ataques de tos, a los movimientos oculares producidos en la fase REM del sueño o incluso secundario a maniobras de Valsalva ⁵⁶

Su extensión quedará determinada por la extensión del desprendimiento vítreo que se haya producido. Además la movilidad que presente la sangre en la cavidad vítrea permite valorar el grado de desprendimiento vítreo ⁵⁷. Así, por ejemplo, en las hemorragias prerretinianas la sangre suele quedar atrapada entre la retina y la hialoides desprendida, lo que le da ese aspecto característico de “quilla de barco”. Cuando la sangre atraviesa la hialoides posterior se produce la hemorragia vítrea. En estos casos, la hemosiderina que se libera acelera el desarrollo de la sinéresis y contracción del vítreo, lo que puede aumentar las tracciones y consecuentemente las hemorragias. Las hemorragias vítreas son de lenta resolución, pasando su color de rojo a blanquecino con el tiempo, y requiriendo generalmente tratamiento quirúrgico.

Otra posible complicación de la RDP es la aparición de un desprendimiento de retina. Generalmente se produce por las tracciones ejercidas por la hialoides posterior desprendida sobre el tejido de la proliferación fibrosa. En otras ocasiones se producirán agujeros de espesor completo adyacentes a las áreas de proliferación, los cuales pueden acabar en desprendimientos de retina regmatógenos.

En función de si afectan a la mácula o no, los desprendimientos pueden pasar desapercibidos por el paciente. Decíamos que los extramaculares, generalmente asintomáticos, no necesitarían una intervención quirúrgica inmediata, mientras que los que afectan a la mácula requerirán intervención quirúrgica urgente y liberación de las tracciones.

La neovascularización del iris es otra de las posibles complicaciones de la RDP. Los neovasos aparecen inicialmente en la superficie del iris, concretamente en las zonas donde existen capilares (borde pupilar y raíz del iris). La rubeosis puede regresar con el tratamiento, o progresar y producir un glaucoma neovascular por la proliferación del tejido fibrovascular en el ángulo camerular.

Sin tratamiento, los ojos que desarrollan retinopatía diabética proliferativa tienen al menos un 50% de posibilidades de convertirse en ojos ciegos en un período de 5 años ^{54, 58, 59}.

4.3 Edema macular diabético

El edema macular diabético (EMD) es una de las principales causas de pérdida de visión en los países desarrollados y la primera en la retinopatía diabética ⁶⁰. Se caracteriza por la acumulación de fluido extracelular en la capa de Henle y la nuclear interna de la retina.

El Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetes Retinopathy (WESDR)⁶¹ es el estudio poblacional más extenso que se ha publicado. Encontró que el 11,1% de los diabéticos tipo 1 y el 8,4% de los tipo 2 tenían EMD (15% de los que usaban insulina y 3,7% de los que no usaban insulina). Además, se vio que aparecía tras 15 años o más de evolución de la enfermedad en el 20% en los diabéticos tipo 1, en el 25% de los tipo 2 en tratamiento con insulina y en el 14% que no son insulino-dependientes⁶¹. Pasados dos años de seguimiento, más de la mitad de los pacientes con EMD sufrirán una pérdida de agudeza visual de dos o más líneas de visión⁶².

El flujo de líquido en un tejido, incluyendo la retina, está modulado por el balance entre la presión hidrostática y la presión oncótica (Ley de Starling). Sin embargo en la retina existe otro factor fundamental: la barrera hematorretiniana (BHR). Se sabe que en el EMD es la alteración de esta barrera el factor principal en la producción del EMD.

Uno de los principales factores de riesgo del desarrollo y progresión de la retinopatía diabética es la hiperglucemia. Y que es esta hiperglucemia la que conlleva un incremento en los niveles del VEGF, que juega un papel muy importante en la producción del EMD^{63, 64}. El mecanismo por el cual cifras de glucemia elevadas inducen la liberación de este factor no son del todo conocidas.

La mayoría de los pacientes con edema macular diabético presentan visión borrosa, aunque si el centro de la mácula no se afecta, los pacientes permanecerán asintomáticos y con una buena agudeza visual. La alteración en la percepción de los colores o la reducción de la sensibilidad al contraste, son otras quejas frecuentes de los pacientes diabéticos.

El diagnóstico del edema macular es eminentemente clínico, aunque nos podemos ayudar de una serie de herramientas como la OCT o la AGF. La AGF indica el estado de la red vascular y marca muy bien las zonas de fuga de contraste, zonas que recibirán tratamiento con láser. La OCT sirve para cuantificar de manera exacta el grosor macular, para valorar cambios sutiles tras tratamientos (muy difícil de valorar oftalmoscópicamente) o para descartar la existencia de un componente traccional (subsidiario de cirugía más que de tratamiento con láser que podría agravar aun más la tracción sobre el área macular).

El edema macular diabético puede clasificarse en focal o difuso. Se produce debido al paso de líquido desde los microaneurismas o desde los vasos retinianos de las capas interna y media de la retina. Se acumula principalmente en las capas plexiforme externa y nuclear interna. Las quemaduras producidas por el láser parecen coagular estos microaneurismas, que por tanto dejan de exudar, mejorando así el edema

focal. En el edema difuso se observa mediante angiografía que el acúmulo de líquido se debe a una hiperpermeabilidad de la red capilar perimacular, por la anteriormente comentada ruptura de la BHR interna. Por ello este caso requiere una fotocoagulación en rejilla, para tratar de inducir la desaparición del edema.

Una vez que se desarrolla el edema, el tratamiento es más efectivo para mantener la agudeza que para mejorarla, de ahí la importancia del seguimiento de los pacientes y su diagnóstico precoz.

El ETDRS ³⁵ demostró el beneficio de la fotocoagulación con láser focal en el caso del edema macular definido como clínicamente significativo. Sin embargo, aun a pesar de que el riesgo de pérdida de visión moderada disminuye en un 50%, hasta un 12% de los ojos tratados presentan pérdidas de tres líneas o más de visión en la escala del ETDRS a los 3 años de seguimiento. La pérdida progresiva de visión ocurre hasta en un 26% de los pacientes con EMD a pesar de la fotocoagulación ⁶⁵.

El fracaso del tratamiento con láser y su carácter destructivo ha llevado a buscar nuevas alternativas terapéuticas como la vitrectomía, con o sin pelado de la limitante interna ⁶⁶, el uso de fármacos inhibidores de la proteinkinasa C ⁶⁷⁻⁷², los análogos de la somatostatina ⁷³⁻⁷⁶, la inyección intravítrea de triamcinolona ⁷⁷⁻⁸⁰ o más recientemente la inyección intravítrea de anticuerpos que inhiben el VEGF ⁸¹⁻⁸³. Las opciones terapéuticas serán comentadas con mayor detalle posteriormente.

5. Diagnóstico

El diagnóstico de la retinopatía diabética se basa en una correcta exploración biomicroscópica de la retina. Esto permitiría en la mayoría de los casos un correcto estadiaje. En el resto de ocasiones habría que recurrir a la pruebas complementarias como las retinografías en color, la angiografía fluoresceínica (AGF), la tomografía de coherencia óptica (OCT), la ecografía ocular, etc.

5.1 Retinografía en color

La retinografía en color, es la técnica más utilizada para documentar la retinopatía y su evolución. En la clasificación de Airlie House se describieron los siete campos estándar que se utilizaron en el protocolo del Early Treatment Diabetic Retinopathy Study ³².

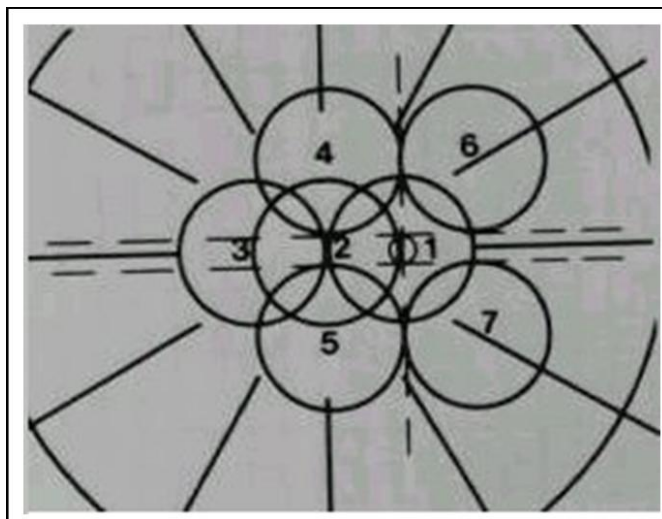


Figura 2. Imagen de siete campos estándar. Cada uno cubre 30 grados. El campo 1 está centrado en la papila; el campo 2 está centrado en la mácula y el 3 es justo temporal a la mácula. Los campos del 4 al 7 son tangenciales a las líneas horizontales que pasan por el límite superior e inferior de la papila y por la línea vertical que pasa por el centro de la misma.

El uso de retinografías como forma de documentar el grado de retinopatía se ha estado desarrollando en los últimos años como método de screening de RD en centros de atención primaria⁸⁴. De esta forma se trataría de disminuir el número de pacientes que acude a las unidades especializadas en diabetes ocular, debido a la sobrecarga asistencial que éstas presentan⁸⁵.

5.2 Angiografía fluoresceínica

La angiografía fluoresceínica (AGF) es una de las exploraciones princeps en el diagnóstico de la RD. La fluoresceína sódica es una molécula que cuando se excita con una luz azul (longitud de onda 465-490 nm) se vuelve fluorescente y emite una luz amarillo-verdosa. Una vez inyectada en el torrente circulatorio aproximadamente el 80% se une a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina.

Es importante en el estudio del paciente diabético porque nos permitirá explorar la macula de estos pacientes en busca de lesiones tratables, explorar la retina en busca de áreas sin perfusión o la detección de neovascularización retiniana como veremos a continuación.

Las lesiones típicas de la RD tienen una correlación angiográfica. Así los microaneurismas se visualizan como puntos hiperfluorescentes, los exudados algodonosos se traducen como zonas de cierre capilar (por lo que aparecerán hipofluorescentes) y tanto los exudados duros como las hemorragias (pre o intrarretinianas) producen un efecto pantalla ocultando el relleno subyacente, que se traduce en una hipofluorescencia.

La AGF es realmente útil a la hora de evidenciar áreas isquémicas secundarias al cierre capilar. El silencio angiográfico de estas zonas contrasta con las adyacentes que mantienen una adecuada perfusión. Es sabido que cuanto mayor sean el área no perfundida, mayor será el riesgo de progresión de la retinopatía a proliferante^{86, 87}. La neovascularización, ya sea intrarretiniana o intrapapilar, también se demuestran muy bien con la AGF, ya que al presentar uniones intercelulares endoteliales alteradas, se produce la difusión del contraste.

Es obligatoria la realización de una AGF previa al tratamiento con láser del edema macular y para el estudio de una disminución de visión no explicada por la exploración oftalmológica (causada por patologías maculares como el edema o la isquemia). Otras posibles indicaciones serían la retinopatía no proliferante severa, para valorar por ejemplo el grado de isquemia retiniana periférica como posible predictor de progresión, o en casos de retinopatía proliferante incipiente en los que tengamos dudas de la aparición de neovascularización.

5.3 Tomografía de coherencia óptica

Otra exploración de gran relevancia es la tomografía de coherencia óptica (OCT). Se trata de una técnica no invasiva, de no contacto que genera cortes transversales (tomografías) de la retina con una resolución axial igual o menor a 10 micras (comparada a las 150 micras de los ultrasonidos) y transversal de 20 micras. Su funcionamiento se basa en una técnica de medición óptica, la interferometría de baja coherencia^{88, 89} un principio análogo a la ecografía pero con tres diferencias fundamentales: no existe contacto con el tejido examinado, utiliza ondas de luz en lugar de acústicas y necesita medios transparentes.

La OCT se ha revelado como una técnica útil e imprescindible en la valoración del paciente diabético, en la indicación terapéutica y en el seguimiento de la enfermedad. Nos permite conocer la arquitectura de la retina, la relación vitreoretiniana y medir el espesor macular de una forma segura gracias a la reflectividad de los límites anterior y posterior de la retina neurosensorial. También nos ayuda a distinguir a aquellos pacientes que tiene un componente vítreo en la génesis del EMD, o una retinoschisis, lo

cual es muy importante en el planteamiento terapéutico y la realización de una vitrectomía.

La reproducibilidad de las medidas es muy buena ⁹⁰⁻⁹² en pacientes con EMD y no se ve afectada a pesar de la presencia de exudados duros que bloquean el paso de la luz hacia al epitelio pigmentario o la posible inestabilidad de la fijación ⁹⁰, aunque las medidas pueden mostrar variaciones temporales horarias, siendo el grosor macular mayor al levantarse por la mañana pudiendo disminuir posteriormente hasta en 50 micras ⁹².

Para clasificar los cambios morfológicos que ocurren en el OCT han sido descritos varios patrones ^{93, 94}. Nosotros seguiremos la clasificación propuesta por Panozzo y cols. ^{93, 95}, que valora cambios morfológicos y cambios traccionales (ver figura 3).

Cambios morfológicos:

E1: Engrosamiento simple: Se trata de un engrosamiento retiniano sin cambios cistoides definidos. La retina recuerda a una esponja con sus capas internas manteniendo una reflectividad normal y áreas de baja reflectividad localizadas en las capas más externas.

E2: Engrosamiento cistoide: Es el engrosamiento de la retina asociada a quistes (edema macular cistoide) definidos como espacios sin reflectividad, circulares o ovoides, con un diámetro horizontal mínimo de 150 micras y vertical de 300 micras.

E3: Desprendimiento neuroepitelial: Presencia de fluido subretiniano (espacio sin reflectividad) encima del epitelio pigmentario.

Cambios traccionales:

T0: Ausencia de hiperreflectividad epiretiniana.

T1: Línea plana de hiperreflectividad continua y adherida a la retina sin distorsión retiniana significativa.

T2: Línea hiperreflectiva continua con múltiples puntos de adherencia retiniana y distorsión significativa.

T3: Tracción antero-posterior con configuración en alas de gaviota “gull wings”, que es la situación menos frecuente.

Por lo tanto, vemos como en algunos casos el EMD puede estar asociado con cambios en la superficie retiniana interna determinada por tracción focal o difusa de una hialoides posterior engrosada y tirante, de la membrana limitante interna, de membranas epiretinianas^{96, 97} o de proliferación fibro-vascular. Por ello la OCT juega un papel fundamental tanto a la hora de plantear diferentes opciones terapéuticas como a la hora de valorar la respuesta a dichos tratamientos. Como ejemplos, destacar su utilidad para demostrar la eficacia de la fotocoagulación focal/rejilla⁹⁸, la más rápida recuperación del engrosamiento macular después de realizar panfotocoagulación cada dos semanas en vez de semanalmente⁹⁹, la desaparición del edema macular a corto plazo tras la inyección intravítrea de acetónido de triamcinolona^{77, 78} o su importancia en la monitorización y cambios morfológicos antes y después de la vitrectomía¹⁰⁰⁻¹⁰².

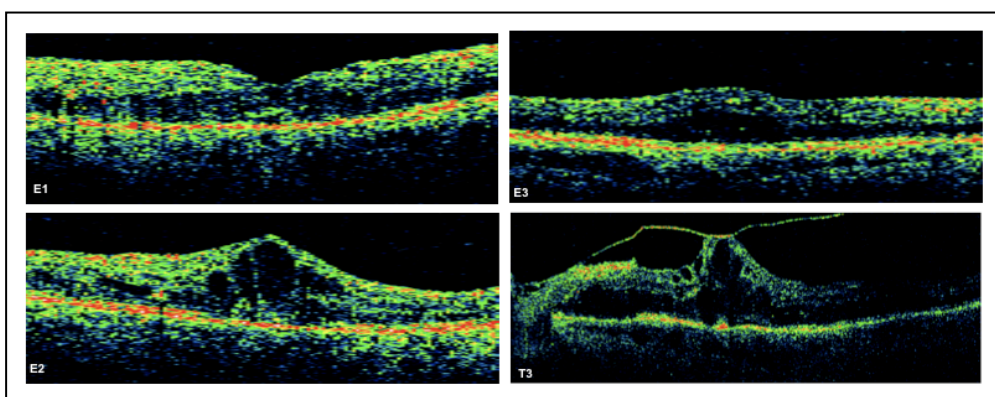


Figura 3. Tipos de edema macular según OCT. E1: Engrosamiento difuso de la retina. La retina está aumentada de grosor y muestra una disminución de la reflectividad de las capas externas, pero conserva su configuración anatómica con la depresión foveal central. E2: Edema macular quístico. Se forman grandes cavidades en todo el espesor de la retina, cuya anatomía está totalmente desestructurada. E3: Desprendimiento seroso subfoveal. Acúmulo de líquido seroso en el espacio subfoveal. T3: Tracción hialoidea posterior. La hialoides posterior tracciona de la mácula provocando un desprendimiento central.

5.4 Ecografía ocular

Una proporción no desdeñable de pacientes diabéticos acuden a la consulta con opacidades de medios (catarata, hemorragia vítrea,...), por lo que no pueden ser evaluados usando las técnicas diagnósticas anteriormente descritas. Es aquí donde entra en juego la ecografía ocular como método diagnóstico en pacientes diabéticos. La hemorragia vítrea constituye la primera indicación para realizar un estudio ecográfico en pacientes con retinopatía diabética^{103, 104}. La hemorragia subretiniana no es

una complicación frecuente de la retinopatía diabética, aunque puede aparecer en aquellos casos de RDP de larga evolución. La presencia de esta sangre por debajo de la retina puede producir la necrosis de la misma ¹⁰⁵, por lo que su rápido diagnóstico, que en ciertos casos sólo se puede hacer con la ecografía, nos permite una rápida actuación para lograr tratar de evitar esta complicación ¹⁰⁶.

Las proliferaciones fibrovasculares que se producen al evolucionar la retinopatía diabética también se pueden evaluar mediante el uso de ultrasonidos. Cobra quizá más importancia en el caso de que ocurra una proliferación fibrovascular hialoidea anterior, que en su inicio comienza por la proliferación en la retina periférica, para luego extenderse a través de la hialoides anterior hacia la superficie posterior del cristalino, debido a una isquemia retiniana severa ¹⁰⁷.

El edema macular también se puede evaluar mediante ecografía, aunque la llegada de la OCT la ha relegado a un segundo plano.

6. Tratamiento

6.1 Control de los factores sistémicos

Control glucémico

La mejor manera de prevenir la progresión de la RD es el estricto control de la glucemia. El Diabetic Control and Complications Trial (DCCT) se diseñó para comparar el tratamiento convencional frente al tratamiento intensivo en el desarrollo y progresión de las alteraciones tempranas de la microvasculatura ¹⁰⁸. Se demostró que el tratamiento intensivo en pacientes dependientes de insulina, reduce el riesgo medio de retinopatía en un 76% si no existe RD y en un 54% en pacientes con una RD moderada o menor. Se encontró también un enlentecimiento de la progresión, así como una disminución de la progresión de la neuropatía diabética y de la nefropatía diabética ^{11, 109, 110}. La cifra media de hemoglobina glicosilada (HbA1c) era el factor predictivo más importante para la progresión de la RD ¹¹¹.

Las conclusiones que se extrajeron de este estudio fueron que el mantener la cifra de HbA1c lo más próximas a las cifras de normalidad ajustadas por la edad, mediante un inicio precoz de un tratamiento intensivo así como su mantenimiento en el tiempo, eran obligados en pacientes diabéticos insulín-dependientes.

Estos efectos beneficiosos del estricto control de la glucemia se observaron también en los pacientes diabéticos tipo 2. En ellos, de la misma manera, se recomienda un tratamiento intenso para el control de la

glucemia, para disminuir al mínimo las cifras de HbA1c y el daño vascular ^{12, 112-114}.

Es importante recordar que el control intensivo de la glucemia puede producir un paradójico empeoramiento de la retinopatía en pacientes en los que se mejora el control de la glucemia de forma importante ¹¹⁵⁻¹²¹. En pacientes con RDNP leve-moderada este empeoramiento inicial no se traducía en una pérdida de agudeza visual y los beneficios a largo plazo del tratamiento intensivo con insulina superaban este problema ¹²². Por este motivo, ante un paciente que presente RDP, o una RDNP severa, al que se vaya a instaurar un tratamiento con insulina intensivo, es recomendable el seguimiento por un oftalmólogo, debido a su más que probable necesidad de realizar una panfotocoagulación retiniana. Otro inconveniente del control estricto glucémico es el aumento de hasta tres veces el riesgo de hipoglucemia en estos pacientes y el aumento del 70% del riesgo de cetoacidosis comparado con el tratamiento convencional.

Por tanto es deseable el individualizar los objetivos terapéuticos más que fijar una cifra de HbA1c (<6%) que pueden incrementar el riesgo de hipoglucemia. Las recomendaciones de la American Diabetes Association ¹²³ para el control glucémico se resumen en la tabla 4.

Control glucémico	Nivel
HbA1c	7.0%
Glucosa plasmática preprandial	90-130 mg/dl (5.0-7.2 mmol/l)
Glucosa plasmática postprandial	<180 mg/dl (<10.0 mmol/l)

Tabla 4. American Diabetes Association recommendations for glycemc control ¹²³.

Control de la Tensión Arterial

Veíamos al comienzo que diferentes estudios epidemiológicos sugerían que la hipertensión incrementa el riesgo y la progresión de la retinopatía y del edema macular en pacientes diabéticos ^{20, 124}.

El UKPDS Group comparó la eficacia del control de la tensión en pacientes diabéticos a los que se les trataba con un betabloqueante frente a los que se trataban con un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) ¹⁴. Se disminuía en un 34% la progresión de la retinopatía y en un 47% el riesgo de pérdida de tres o más líneas de visión

en los pacientes con un estricto control de la tensión frente a aquellos con un control menos estricto.

El Eurodiab Controlled Trial of Lisinopril in Insulin Dependent Diabetes (EUCLID) estudió el efecto del Lisinopril en diabéticos tipo 1 y concluyó que los inhibidores de la ECA podrían tener un papel beneficioso a la hora de prevenir la progresión de la retinopatía diabética de forma independiente a la de disminuir la tensión arterial ¹²⁵. Sin embargo este efecto superior de los IECAS frente a otros anihipertensivos no pudo ser confirmada en otros estudios como el UKPDS anteriormente citado ¹²⁶, ni en el estudio Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes (ABCD) ¹²⁷.

Para aclarar, entre otras, esta cuestión se diseñaron los Diabetic Retinopathy Candesartan Trials (DIRECT) El DIRECT- Prevent 1 para evaluar la eficacia del candesartán en disminuir la incidencia de retinopatía, el DIRECT- Protect 1 que evalúa la progresión de la retinopatía en diabéticos tipo 1 ¹²⁸ y el DIRECT- Protect 2 en diabéticos tipo 2 ¹²⁹. En ambos se encontró un efecto beneficioso del candesartán sobre la retinopatía en diabéticos tipo 1 y tipo 2, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Las recomendaciones actuales de la Academia Americana de Diabetes figuran en sus "Standards of medical care for patients with diabetes mellitus" y en un documento de consenso titulado "Treatment of Hypertension in diabetes". El objetivo principal del tratamiento en adultos diabéticos es reducir la tensión arterial y mantenerla en cifras menores de 130 mmHg, siendo el objetivo inicial lograr una reducción de 20 mmHg.

Control de la Hiperlipidemia

Tanto el WESDR como el ETDRS mostraron evidencias de que cifras elevadas de lípidos en suero producían un agravamiento de la retinopatía y de los exudados duros retinianos ^{130, 131}. Además se sabe que la presencia de una gran cantidad de exudados retinianos se ha relacionado con la aparición de fibrosis subretiniana que lógicamente condicionará el pronóstico visual.

Se ha propuesto que el tratamiento con los inhibidores de la Hydroxy-Methyl-Glutaryl CoA reductasa podría ser útil en el manejo de pacientes dislipémicos con RD y edema macular ^{132, 133}, aunque se necesitan estudios que demuestren el efecto de las estatinas en este sentido.

Los fibratos son usados por su conocido efecto en el tratamiento de las dislipemias ya que producen una disminución moderada en las cifras totales de colesterol y de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), una marcada reducción de los triglicéridos séricos y un aumento en la

producción de lipoproteínas de alta densidad. (HDL). Recientemente el Fenofibrate Intervention in Event Lowering in Diabetes (FIELD) study demostró que el fenofibrato disminuía hasta en un 30% la necesidad de tratamiento con láser en pacientes con o sin retinopatía conocida ²⁷. Este hecho, junto con el papel protector que tienen frente a complicaciones microvasculares, podría suponer un papel destacado de los fenofibratos en el tratamiento médico de la retinopatía diabética.

6.2 Fotocoagulación láser

La fotocoagulación con láser es un proceso fototérmico, en el que el calor se produce por la absorción de la energía del láser en un tejido diana, con objeto de producir una coagulación de proteínas y una serie de reacciones biológicas que produzcan un efecto beneficioso.

Para lograr este objetivo, el impacto final del láser sobre la corio-retina se ha considerado clásicamente que debe ser de color blanco-amarillento, testigo del aumento de la temperatura tisular de la retina producida por la irradiación emitida por el láser. Sin embargo, en los últimos años se han publicado diversos trabajos en los que se usa un laser diodo e impactos subumbrales (810nm), los cuales son muy difíciles de distinguir oftalmoscópicamente. Se ha utilizado tanto para el tratamiento del edema macular diabético ¹³⁴⁻¹³⁶ como para la realización de una FCPR ^{137, 138} con buenos resultados.

Los objetivos de la fotocoagulación retiniana en la RD son dos: disminuir el edema macular y tratar la forma proliferativa de la retinopatía diabética.

Edema macular diabético

En el edema macular diabético (EMD), el objetivo es mantener la visión y prevenir la pérdida visual progresiva. En el EMD focal, lo que se trata es de inducir el cierre de los puntos de fuga microvasculares que se asocian con el edema, lo que se consigue tras la aplicación del láser, al inducir alteraciones coagulativas en estas lesiones, lo que conlleva una menor difusión de fluido

En el EMD difuso, como decíamos anteriormente, existe una hiperpermeabilidad de la red capilar perimacular, secundaria a la ruptura de la BHR interna. Por ello este caso requiere una fotocoagulación en rejilla, para tratar de inducir la desaparición del edema

Existen varias teorías que intentan explicar el efecto beneficioso de la fotocoagulación láser en el edema macular diabético. Una sostiene que

lesiones de láser en modelos de animales mostraron una ruptura temporal de la barrera hemato-retiniana y una posterior reparación, cuando las células del epitelio pigmentario adyacentes a las quemaduras proliferan y se deslizan para reemplazar a las células necróticas ¹³⁹. Las nuevas células producen fuertes uniones intercelulares en varias semanas, que restauran la integridad de la barrera hemato-retiniana externa a nivel del epitelio pigmentario ¹⁴⁰. Después del tratamiento, estos vasos o bien rezuman menos o bien son capaces de absorber más líquido, lo que se traduce en una disminución del edema o de los exudados duros. La otra teoría ¹⁴¹ postula que la fotocoagulación en rejilla destruye fotorreceptores y células del epitelio pigmentario, que son las capas de la retina que consumen más oxígeno. Por tanto, se reduce el consumo de oxígeno de la retina externa, permitiendo que éste difunda hacia la retina interna y así mejore su oxigenación y reduzca la hipoxia. La tensión elevada de oxígeno causa constricción arteriolar retiniana, aumentando la resistencia en las arteriolas y disminuyendo la presión hidrostática en las vénulas y capilares. Esta disminución de la presión hidrostática produce constricción vascular ¹⁴², de acuerdo con la Ley de Laplace, y menos salida de fluido de los vasos al espacio extravascular, de acuerdo con la Ley de Starling, reduciéndose por tanto la formación de edema. Además, la fotocoagulación produce una disminución del espesor retiniano, lo que se traduce en una mejor difusión del oxígeno desde la coroides.

El tratamiento focal consiste en la fotocoagulación individual de todos los microaneurismas entre 500 y 3000 μm del centro de la mácula. El objetivo es causar un cierre de la fuga responsable del edema, buscando con la intensidad del láser un blanqueamiento u oscurecimiento de los microaneurismas. El tamaño de los impactos debe ser de 100 μm y el tiempo de exposición usualmente de 0,1 segundos. En los casos que el EMD sea difuso se recomienda un tratamiento en rejilla, fotocoagulando y cubriendo todas las zonas de escape difuso y las de no perfusión dentro de las 3000 μm centrales. El tamaño del impacto debe ser de 100-150 μm , separadas entre sí por el diámetro de una quemadura, que generalmente es una quemadura suave. Tanto la fotocoagulación focal como la rejilla se realizan en una sesión, y el paciente deberá volver a revisión entre tres y cuatro meses. (Ver Tabla 5).

	FOCAL	REJILLA
Longitud de onda	Verde	Verde
Tamaño (micras)	100	100-150
T° exposición (seg.)	0.1	0.1
Potencia (mW)	Blanqueo u oscurecimiento m.a	Suave
N° de impactos	Tantos como m.a. a tratar	Tratar las zonas de edema y áreas de no perfusión
Distancia al centro de la fóvea	> 500μ.	500-3000μ y 500μ a la papila
N° sesiones	1	1
Revisión	3-4 meses	3-4 meses
Tratamiento adicional	1 a 3 sesiones	1 a 3 sesiones

Tabla 5. Esquema de protocolo de fotocoagulación del edema macular diabético¹⁴³.

La fotocoagulación focal/rejilla mostró su eficacia en el ETDRS³⁵. Se encontró que reduce el riesgo de sufrir una pérdida de visión moderada (reducción a la mitad de la agudeza visual respecto a la basal) en un 50% en ojos con EMD, que disminuye la frecuencia del edema persistente y que aumenta las posibilidades de mejoría visual (aunque una mejoría de 3 líneas o más tan sólo la obtienen un 3% de los pacientes). En otros estudios se ha observado una peor evolución en el caso de edema macular difuso, pese al tratamiento con láser^{35, 62, 144}.

Retinopatía diabética proliferante

El objetivo de la fotocoagulación panretiniana (FCPR) en la retinopatía diabética proliferante es estabilizar la retinopatía y prevenir la pérdida visual severa. Al producir la ablación de grandes áreas de retina, se disminuye la producción de factores vasoproliferativos y además permite la liberación de factores anti-angiogénicos, directamente desde el epitelio pigmentario estimulado por el láser¹⁴¹. Por otro lado, esta destrucción tisular disminuyen la necesidad de oxígeno de la retina y aumenta el paso de oxígeno desde la coroides a la retina, al disminuir el espesor de esta última.

El protocolo de tratamiento del DRS recomienda la realización de 1.200 quemaduras, de unas 500 micras de diámetro, separadas cada una por un diámetro y medio de quemadura, desde el polo posterior hasta el ecuador. El tiempo de exposición -duración de la quemadura- suele ser de 0,1 segundos, pues tiempos superiores pueden producir dolor e inferiores tiene mayor riesgo de impacto explosivo y ruptura de la membrana de Bruch.

Las quemaduras deben ser de moderada intensidad produciendo una coloración blanco-grisácea. Los límites de la fotocoagulación son 1DD nasal a la papila, desde las arcadas hacia periferia, y entre 2 y 4 DD temporales a la fovea. Si la retinopatía es severa, se puede tratar por dentro de las arcadas y acercarse más a la mácula temporalmente.

Las áreas de neovascularización retinianas se suelen evitar a la hora de fotocoagular directamente. Lo mismo ocurre con la neovascularización de la cabeza del nervio óptico y con las áreas de tracción vítreo-retinianas. Se produce primero la fotocoagulación de la retina inferior, ya que de esta forma, si se produjese un hemovítreo entre las distintas sesiones, la sedimentación permitiría la fotocoagulación de las zonas superiores.

En cuanto al número de sesiones, la mayoría de los clínicos prefieren el tratamiento en varias sesiones, ya que de esta forma se disminuyen efectos indeseados como el dolor, las iritis postratamiento, etc. Estas complicaciones se resuelven generalmente con el paso del tiempo y el resultado visual es igual en los pacientes con una única sesión y en los de varias sesiones¹⁴⁵. Pacientes con historia de iritis o de glaucoma de ángulo cerrado deberían recibir múltiples sesiones. Del mismo modo, existe una tendencia a que pacientes con edema macular quístico reciban múltiples sesiones, para evitar un empeoramiento del edema.

La intensidad del tratamiento y la separación entre los disparos depende de las características de la retinopatía¹⁴⁶. Habitualmente los 1.200 impactos son suficientes para el tratamiento de la zona comprendida entre las arcadas vasculares y las venas vorticosas. Sin embargo, pacientes con mayor grado de retinopatía requieren un tratamiento más agresivo. Las características que indican la necesidad de una mayor agresividad son las siguientes: la neovascularización extensa del disco o fuera del disco, importantes cambios de fondo (hemorragias, irregularidades venosas o IRMAs), diabetes tipo 1, rápida progresión del ojo adelfo, hemorragia vítrea, tracción vitreoretiniana y neovascularización del segmento anterior. Pacientes con dos o más de estas características requerirán más de 1.200 impactos, para hacer regresar la RDP¹⁴⁷⁻¹⁴⁹.

Para conseguir este efecto beneficioso, el impacto final deseado debería tener una coloración blanco-amarillenta, como ha sido postulado por la mayoría de los autores¹⁵⁰⁻¹⁵⁵. Sin embargo, diversas publicaciones

han mostrado que la eficacia del láser de argón, con niveles bajos de energía (efecto biomicroscópico muy suave del impacto de láser sobre la retina), es similar a la obtenida con niveles clásicos (efecto biomicroscópico blanco-amarillento), cuando se realiza la fotocoagulación panretiniana en dos grupos de pacientes con retinopatía diabética proliferativa y características de alto riesgo ¹⁵⁶.

Longitud de onda	Verde (roja si hay hemorragia vítrea o catarata)
Tamaño (micras)	300-500 (con lente Mainster Ultrafield o similar)
Tº exposición (seg.)	0.1
Potencia (mW)	Gris -amarillo
Nº de impactos	1500 a 200 inicialmente Si la RDP es muy avanzada: 3000-4000 inicialmente
Localización	Entre 2 DP del centro de la fóvea hasta extrema periferia(dejar medio diámetro de impacto entre quemaduras)
Nº sesiones	3-4 (excepcionalmente 1)
Revisión	1½ a 2 meses
Tratamiento adicional	Directamente sobre neovasos retinianos activos o diseminadamente entre cicatrices de impactos previos

Tabla 6. Esquema del protocolo de fotocoagulación panretiniana ¹⁴³

La eficacia de la FCPR en la regresión de la neovascularización se demostró en el DRS. El análisis de los resultados evidenció una reducción del riesgo de pérdida severa de la agudeza visual (< 5/200 en dos o más revisiones consecutivas, separadas en cuatro meses) en un 50% ¹⁵⁷. Además de lo anterior, el DRS identificó características de la retinopatía asociadas a un mayor riesgo de pérdida visual severa, que incluyeron la neovascularización intrarretiniana acompañada de hemorragia vítrea o neovascularización de la cabeza del nervio óptico, aun con la ausencia de hemovítreo ¹⁵⁸⁻¹⁶¹.

El ETDRS estudió también los efectos de la FCPR en la retinopatía diabética estableciendo que para ojos con RDNP de leve a moderada, los beneficios no fueron suficientes para compensar los efectos secundarios.

Sin embargo, si fuese severa, la balanza riesgo-beneficio era más favorable. En este caso está recomendada la FCPR, previa al desarrollo de la retinopatía proliferante. Además, se vio que la fotocoagulación precoz, en el caso de RDNP severa o RDP temprana, era especialmente eficaz en reducir el riesgo de pérdida severa de visión en pacientes con diabetes mellitus tipo 2¹⁵⁰.

6.3 Glucocorticoides

Los corticoesteroides son conocidos por reducir la permeabilidad vascular, mejorar el funcionamiento de la barrera hemato-retiniana, disminuir la producción de VEGF e inhibir la acción de ciertas metaloproteasas. Son varios los que se han usado en el tratamiento de patologías oculares, pero el que sin duda ha jugado un papel principal es el acetónido de triamcinolona (TA).

6.3.1 Acetónido de triamcinolona

Se trata de un corticoesteroide con potencia antiinflamatoria relativa cinco veces mayor que la hidrocortisona (cortisol) y sin actividad mineralcorticoidea¹⁶².

La triamcinolona, al igual que el resto de los corticoides, actúa a través de los receptores específicos, que se encuentran predominantemente a nivel del citoplasma de las células de los tejidos diana con capacidad de respuesta a corticoides. La activación de los receptores modifica el número y la disposición de las proteínas sintetizadas por estos tejidos¹⁶². Como consecuencia del tiempo necesario para que haya cambios en la expresión de genes y la síntesis de proteínas, la acción de los corticoides requiere un tiempo de latencia y, por tanto, no es inmediata. El mecanismo por el cual el corticoide unido a su receptor modifica la expresión de ADN es complejo y no del todo conocido.

Características, farmacocinética y concentración intraocular del Acetónido de Triamcinolona

El Acetónido de Triamcinolona (TA) es un potente corticoesteroide que ha aumentado enormemente su uso como depósito intravítreo en diversas patologías oculares. La relativa baja solubilidad en agua es la responsable de su relativamente larga persistencia en vítreo, en contraste con otros corticoesteroides, como puede ser la dexametasona, que es mucho más soluble en agua.

Características del preparado comercial

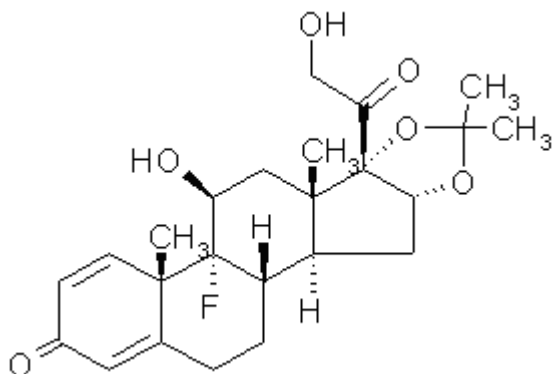


Figura 4. Molécula del acetónido de triamcinolona.

El acetónido de triamcinolona es un polvo blanco, o casi blanco, prácticamente insoluble en agua, bastante soluble en alcohol y muy poco soluble en éter ¹⁶³.

El acetónido de triamcinolona para inyección está disponible en forma de suspensión con sus excipientes, comercialmente conocida como Trigon® Depot (Bristol- Myers Squibb, Anagni Frosinone, Italia). En Estados Unidos están disponibles otras formulaciones que no contienen excipientes como el Trivaris® (Allergan) o el Triesence® (Alcon).

Cada ampolla de Trigon® de contiene:

- Acetónido de triamcinolona: 40mg/ml
- Polisorbato 80: 0,4mg/ml
- Carmelosa Sódica (Carboximetil celulosa): 7,5mg/ml
- Alcohol bencílico: 9mg/ml
- Cloruro Sódico: 6,9mg/ml
- Agua

Diversos estudios sobre la posible toxicidad de la triamcinolona se llevaron a cabo en animales ¹⁶⁴⁻¹⁶⁶. La inyección intravítrea no mostraba cambios oftalmoscópicos, electroretinográficos, o en los estudios histológicos en todos ellos salvo en uno en el que se observó en el electroretinograma la presencia de un aumento del 10% al 25% en la

amplitud de las ondas a y b de la adaptación a la oscuridad ¹⁶⁵. En humanos uno de los primeros estudios en descartar alteraciones electroretinográficas fue el grupo de Lang y cols. ¹⁶⁷. Recientemente se ha publicado un trabajo realizado por el grupo de Karacorlu y cols. ¹⁶⁸ en el que estudian en pacientes diabéticos con edema macular el efecto que tiene la inyección de triamcinolona tanto en el edema como en la función macular. Encuentran que al realizar un electroretinograma multifocal tras la inyección del fármaco, este no sólo no empeora, sino que se encuentra un aumento significativo de la amplitud de la onda P1 al mes y a los 3 meses y un acortamiento del tiempo de latencia de las respuestas (aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas).

Tampoco se vieron alteraciones tras la inyección, en ojos de conejo, de los excipientes de Kenalog®, libres de triamcinolona, tanto a la concentración normal como al doble de la concentración del preparado comercial ¹⁶⁹.

Se ha comentado un posible efecto tóxico del alcohol bencílico, debido a la aparición del síndrome tóxico fetal, tras la inyección intravenosa de sustancias que contenían alcohol bencílico ¹⁷⁰, pero sus efectos secundarios no se observaron en inyecciones intravítreas de triamcinolona.

Por otra parte parece ser que el vehículo usado para la inyección de triamcinolona puede producir toxicidad retiniana y el aumento de la densidad del cristalino, por lo que éste debe ser eliminado ¹⁷¹. La forma de eliminarlo, como comentamos anteriormente, se describe pormenorizadamente en el trabajo de Marticorena y cols. ¹⁷².

Recientemente se ha publicado un estudio in vitro, realizado en células de la retina neurosensorial y del epitelio pigmentario retiniano, para verificar la toxicidad del acetónido de triamcinolona ¹⁷³. Se halló que ésta es tóxica para las células proliferativas de la retina y que el vehículo de por sí parece no ser tóxico para estas células, pero tendría un efecto potenciador de la toxicidad de la triamcinolona.

Yeung y cols., también en estudios in vitro, encontraron citotoxicidad celular en células humanas de epitelio pigmentario retiniano, aunque ésta era mucho menor que la hallada para la hidrocortisona y la dexametasona ¹⁷⁴. En la misma línea otro trabajo de Shaikh y cols. demostró toxicidad en las células cultivadas, y que ésta era mayor, si no se purificaba la triamcinolona ¹⁷⁵.

Aunque estos estudios se realizan in vitro sobre cultivos celulares y los resultados no sean extrapolables a la práctica clínica, deben tenerse en cuenta a la hora de plantearse el uso de este fármaco a la espera de futuros estudios clínicos, si éstos pudiesen llevarse a cabo.

Farmacocinética

La farmacocinética de la TA intravítrea se ha investigado en diversos estudios tanto en animales^{176, 177} como en humanos¹⁷⁸. Las conclusiones que se extrajeron con los primeros estudios fueron que existía una gran diferencia entre la estimación del tiempo que la droga permanecía en el vítreo que se realizaba mediante la observación oftalmoscópica que la que se realizaba mediante determinaciones cromatográficas o colorimétricas.

Otro dato importante que se extrajo fue que la duración no era la misma en ojos vitrectomizados que en aquellos que no lo habían sido, algo de gran relevancia en la posterior aplicación clínica del producto. En ojos de humanos, la vida media de eliminación de la TA es de 18,6 días y 3,2 días en ojos no-vitrectomizados y vitrectomizados respectivamente¹⁷⁸ y tras una única inyección intravítrea se espera que concentraciones detectables de TA duren aproximadamente 3 meses (98 ± 28 días) en ojos no-vitrectomizados. Esta conclusión se basa en el estudio de muestras de humor acuoso de ojos en los que oftalmoscópicamente no se veían restos. La gran diferencia entre sujetos obedeció, probablemente, a la dificultad a la hora de medir la dosis inyectada de manera precisa, la diferencia en el volumen de vítreo donde se inyectó y el volumen del humor acuoso de los distintos ojos donde se diluyó.

Mason y cols. demostraron que restos de acetónido de triamcinolona se detectan (tras vitrectomía y análisis con HPLC del humor vítreo y del acuoso) hasta 2.75 meses después de la inyección intravítrea¹⁷⁹. Los cristales se observaron oftalmoscópicamente hasta 101 días (14,4 semanas) post inyección en un paciente. Resultados similares se obtuvieron recientemente mediante estimación fotográfica de la duración de alta dosis de triamcinolona en ojos vitrectomizados, encontrando que tardaba en desaparecer una media de 113 días en vitrectomizados¹⁸⁰. Jonas y cols. encontraron niveles de triamcinolona en humor acuoso pasadas 78 semanas (546 días) de TA intravítrea¹⁸¹.

Jonas y cols. presentaron un caso en el que se produjo glaucoma de ángulo abierto secundario tras la administración a la inyección de TA, donde se observaron tanto cristales como TA soluble en muestras de humor acuoso y vítreo, pasados más de nueve meses tras la inyección¹⁸², todo ello tras mediciones de laboratorio del corticoide, cuando no se observaba oftalmoscópicamente. Basándose en evidencias indirectas, Gillies y cols. afirman que niveles de TA persisten en el ojo por lo menos hasta 4 meses después de la inyección¹⁸³. Vedantham y cols. observaron persistencia de TA visible oftalmoscópicamente pasados 4 meses¹⁸⁴.

Las principales dificultades para establecer la vida media de la triamcinolona consisten en la falta de precisión para determinar la dosis que se está inyectando, dado que se trata de una suspensión, y en el

desconocimiento de la solubilidad de la triamcinolona en el vítreo. El fármaco es prácticamente insoluble en agua y el humor vítreo en un 99% está constituido por agua. Otra dificultad viene dada por la variabilidad en cuanto al volumen de humor vítreo en los distintos ojos donde se inyecta y la dificultad de obtención de muestras a distintos tiempos, para determinar las concentraciones que permitan crear curvas de concentración del fármaco que puedan ser comparables ¹⁶³.

Un trabajo interesante es el llevado a cabo por Audren y cols. ¹⁸⁵ que podría resolver al menos parcialmente esta problemática. Se basan en que la TA tiene una velocidad de eliminación de primer orden, lo que significa que la tasa de eliminación es proporcional a la concentración. Tras la inyección de la TA, la concentración disminuye, siguiendo un modelo exponencial bifásico ¹⁷⁸. En la primera fase rápida se elimina del humor vítreo la TA soluble en agua y, en una segunda fase lenta, se elimina del humor vítreo la TA que se ha hecho soluble en agua, tras la disolución de los cristales de la misma. Para la farmacodinámica se tomó como modelo la medición del espesor macular central medido por OCT. Basándose en estas hipótesis, encontraron un modelo farmacocinético-farmacodinámico, usando el espesor macular central que determina una vida media 15.4 días \pm 1.9 y una media de duración del efecto de unos 140 días \pm 17. Este modelo es una alternativa a los estudios farmacocinéticos, con los cuales se ha mostrado consistente. Dicho modelo describe una curva de tres fases: una fase de eliminación rápida, una fase constante latente y de nuevo otra de eliminación.

Dosis y duración del efecto de la inyección intravítrea de TA

Durante los últimos años la triamcinolona se ha usado con muchísima frecuencia en todo el mundo y sin embargo, la dosis ideal que se debería administrar es todavía un tema de controversia. La mayoría de los autores usan dosis de 4mg/0.1ml de la droga frente al grupo de Jonas y cols. que proponen unas concentraciones altas de la droga (en torno a los 20 mg) ¹⁸⁶⁻¹⁸⁸ para lograr un efecto más duradero que con los 4 mg ¹⁸⁷.

En lo que están de acuerdo la mayoría de autores es que cuanto mayor sea la dosis usada, durante más tiempo se observará el efecto del fármaco ¹⁸⁹⁻¹⁹². Así el Dose-Escalation Intravitreal Steroid Injection Study ¹⁹¹, un estudio prospectivo randomizado en el que se compara la eficacia y seguridad de 2 mg de TA intravítrea frente a 4 mg para el tratamiento del edema macular diabético refractario, encuentra que la dosis de 4 mg es más efectiva. Otro trabajo, realizado por Spandau y cols. ¹⁸⁹, evaluó la duración del efecto de la triamcinolona tras la inyección intravítrea de diferentes dosis de la misma. Dosis de 2 mg tenían una duración aproximada de 0,92 meses,

dosis de 5 mg duraban aproximadamente 2,30 meses, y en el grupo en el que se inyectó 13 mg el efecto duró 4,33 meses.

Este estudio es muy importante, ya que además de la evaluar cuánto tiempo duraba el efecto de la inyección, comprobó cual era la dosis de fármaco que realmente estaban inyectando tras el proceso de filtración del mismo. En una dosis supuestamente de 4 mg de triamcinolona la dosis real inyectada fue de 2,4 mg, la dosis de 8 mg se convertía en 5,2 mg y finalmente la supuesta dosis de 25 mg realmente se trataba de 13 mg. Esta discrepancia entre la dosis que se cree que estamos inyectando y la realmente inyectada, ya fue propuesta por otros autores anteriormente ¹⁷².

Por ello, a la hora de analizar los datos publicados, deberíamos tener en cuenta que si lo inyectado lo tomamos directamente del vial, la dosis puede ser diferente de si hemos realizado un proceso de filtración previo a la inyección. Y por tanto la duración del efecto será también variable.

Experiencia clínica acumulada con el uso de Acetónido de Triamcinolona intravítrea en Retinopatía Diabética

Las propiedades antiinflamatorias y antiangiogénicas de la TA han llevado a un uso masivo de este fármaco a nivel mundial para el tratamiento de diferentes patologías oculares entre las que destacamos la degeneración macular asociada a la edad, en su forma exudativa, edemas maculares secundarios a trombosis venosas o a cirugía de cataratas, procesos inflamatorios como las uveítis, y como no, en casos de retinopatía diabética.

Los resultados del ETDRS mostraron que el tratamiento con láser en el EMD reducía el riesgo de pérdida de visión en un 50%. Sin embargo solamente un 10% de los pacientes experimentaban una mejoría en su agudeza visual tras el tratamiento con láser. De ahí que se buscaran nuevas alternativas terapéuticas para tratar de superar estos resultados. Una de ellas es la inyección de corticoides intravítreos. Los resultados a corto plazo eran prometedores al publicarse los resultados de trabajos no comparativos, series de casos, etc. ^{78, 79, 193-196}. Más tarde aparecieron los resultados de una serie de ensayos clínicos, prospectivos y comparativos ¹⁹⁷⁻²⁰¹. Vamos a comentar algunos de los más importantes.

Uno de los trabajos que muestra el efecto de la TA como tratamiento del edema macular difuso es el realizado por Gillies y cols. ¹⁹⁷ Se trata de un estudio randomizado, comparativo, prospectivo y a doble ciego en el que comparan 34 ojos de pacientes aleatorizados a la inyección de 4 mg de TA frente a 35 ojos *aleatorizados a placebo* en ojos con edema resistente al tratamiento láser previo. Los resultados son a dos años y muestran que 56% de los ojos del grupo de la TA ganaron cinco o más letras de agudeza visual,

frente al 26% en el grupo no tratado, que el espesor foveal en el grupo tratado había disminuido unas 59 μm más que en el grupo del placebo. Resultados similares son los obtenidos por Jonas y cols.¹⁹⁸ que encuentran una mejoría en la agudeza visual en 70% de los ojos tratados frente al 30 % del grupo placebo en pacientes con EDM difuso. En este caso la dosis usada de TA fue de 20 mg y el seguimiento fue de seis meses.

También se constató la eficacia de la TA al menos a corto plazo en el tratamiento primario del EDM^{195, 202}.

Comparando el efecto de la TA no frente a placebo si no frente a la realización de una rejilla con láser. Jonas y cols.²⁰³ diseñaron un estudio comparativo, donde un grupo de pacientes recibían una inyección intravítrea de TA de 20 mg, frente a un grupo control que recibía tratamiento con láser. Encontraron que los primeros mostraron un aumento de su agudeza visual, que fue más marcada en los primeros 3 y 6 meses. Al final, la diferencia entre las agudezas visuales entre los dos grupos tendía a desaparecer (seguimiento medio de 8.3 meses), aunque estadísticamente seguían siendo significativamente mejores que en el grupo control. Er y cols.²⁰⁴ compararon la eficacia de 4 mg de TA intravítreos frente a tratamiento láser (fotocoagulación en rejilla), encontrando que existían diferencias estadísticamente significativas en cuanto a mejoría de la agudeza visual al mes y a los tres meses postratamiento.

Recientemente han aparecido publicaciones con un seguimiento mayor en estos pacientes, mostrando que el efecto beneficioso de la TA a corto plazo podría no mantenerse más allá de un año. Ockrim y cols.²⁰⁵ comparan recientemente el efecto de la TAIV frente al láser en EDM resistente a al menos un tratamiento con láser previo y encuentran que la inyección del fármaco no ofrece mejores resultados que el tratamiento convencional tras un año de seguimiento.

Estos datos son consistentes con los publicados por el Diabetic Retinopathy Clinical Research Network²⁰⁶. Es un estudio multicéntrico en el que incluyen 840 pacientes que distribuyen en tres grupos. Uno recibe tratamiento láser focal/rejilla, otro la inyección de 1 mg de TAIV y otro 4 mg de TAIV. Encuentran que a los 4 meses de seguimiento tanto la agudeza visual como el espesor macular mejoraban estadísticamente en los dos grupos que recibían la TA. Sin embargo al año ya no se observa diferencia estadísticamente significativa y a partir de los 16 meses de seguimiento y hasta los 2 años, la agudeza visual y el espesor retiniano eran mejores en el grupo tratado con láser. Acaban de publicarse los resultados a los tres años de este estudio y los datos son similares a los obtenidos a los dos años²⁰⁷.

La hipótesis de que la fotocoagulación focal/rejilla asociada a la inyección de la TA podría lograr unos resultados similares pero mantenidos

en el tiempo, pronto se vio reflejada en la publicación de diferentes trabajos. Se creía que el efecto del láser se vería potenciado al actuar sobre una retina más delgada y así se conseguiría un efecto más duradero. Sin embargo los resultados obtenidos por los diferentes grupos de investigación son dispares. Recientemente se han analizado los resultados de un estudio multicéntrico ²⁰⁸ en el que hemos participado, donde se compara la eficacia de la realización de una fotocoagulación focal en ojos con edema difuso, que un mes antes habían sido inyectados con una inyección intravítrea de triamcinolona frente a la realización del láser focal aislado. Incluyó a 57 pacientes con un seguimiento de 6 meses. Se observó una mayor disminución del espesor macular central en el grupo que recibe el tratamiento combinado, pasando de 471.63 micras de media al inicio a 368,36 a los seis meses, comparado con el grupo que se trató sólo con láser (455,21 micras al inicio y 387,17 al final del seguimiento), aunque estas diferencias no alcanzaron la significación estadística. Tampoco los cambios en la agudeza visual fueron significativos entre ambos grupos.

Avitabile y cols. ²⁰⁹ presentan un estudio en el que comparan la eficacia de la inyección de TA aislada, la realización de láser aislado o la combinación de ambos. El seguimiento fue de 9 meses, y encontraron que los pacientes que recibían la TA (con y sin láser asociado), tenían mejores resultados que el grupo que solamente recibió tratamiento con láser, sin embargo no encontraron que el láser mejorase los resultados que la TA sola. Por otro lado Kang y cols. ²¹⁰ sí que encontraron un beneficio al asociar el láser a la inyección ya que este tratamiento conseguía mantener la significación estadística a los 6 meses, cosa que no hacía la inyección aislada de TA. Otro trabajo también observó una disminución del espesor macular tras el tratamiento combinado que los logrados por la TA o el láser aislados, aunque en este caso no se acompañó de una mejoría en la agudeza visual ²¹¹, algo que por otro lado, ya había sido descrito previamente ²¹².

Por tanto, la TA parece ser eficaz a la hora de disminuir el edema macular y mejorar la agudeza visual de estos pacientes, aunque este efecto parece transitorio. La reinyección de los fármacos, la combinación de diferentes tratamientos, o la investigación con nuevos tratamientos (anti-VEGF) podrían lograr que la respuesta fuese mantenida en el tiempo. Lo que sí parece claro es que más estudios son necesarios para establecer exactamente el papel de cada tratamiento y que probablemente la correcta evaluación previa al tratamiento de los casos, podría proporcionar información sobre qué pacientes serían candidatos a qué tratamiento con cierta esperanza de mejora ²¹³.

Otro papel importante de la TA es su uso en *casos de retinopatía diabética proliferante asociada a la panfotocoagulación láser*. Se describió

un efecto beneficioso a la hora de conseguir la regresión de neovasos en una serie de trabajos o al prevenir la exacerbación del edema macular tras la PFC²¹⁴⁻²¹⁶.

En un estudio de 35 ojos de pacientes con retinopatía proliferante con características de alto riesgo y edema macular clínicamente significativo llevado a cabo por Zein y cols.²¹⁷ se comparó el efecto que tendría la inyección de TA intravítrea asociada a la PFC láser frente al tratamiento estándar (láser focal + PFC) encontrando que el 34% de los pacientes tenían agudezas visuales mejores de 20/40 en el grupo de la TA frente al 11% en el grupo de control. El edema macular se resolvió en un 84% en el grupo de la TA frente al 46% del grupo control. Otro trabajo similar fue el Kaderli y cols.²¹⁸ en el que observan una resolución del EMD en el 69% y la mejora en el 31% de los ojos que reciben el tratamiento combinado frente al 19% de pacientes que mejora en el grupo control. Estos resultados se han visto en otros estudios publicados recientemente algunos con un corto periodo de seguimiento de 3 meses²¹⁹, de una media de 10 meses²²⁰, o el más reciente con un seguimiento de 1 año²²¹.

En cuanto a la regresión de los neovasos en este tipo de pacientes, Bandello y cols.²²² presentan una serie de 9 pacientes con RDP bilaterales en los que un ojo recibió PFC+ TA intravítrea y en el otro se realizó PFC+ láser focal, con un seguimiento de 9 meses, encontraron que el área de difusión de contraste de los neovasos medida al realizar una AGF disminuyó entre un 86% a los 9 meses y un 88% a los 12 meses en el grupo que recibió el tratamiento combinado, frente a la disminución de entre el 33% y el 50% del grupo control durante el mismo período de tiempo. 4 de los 9 ojos que recibieron el tratamiento combinado mostraron completa desaparición de la difusión de los neovasos a los 6 meses y uno más a los 12 meses. Mientras que del grupo control tan sólo uno de ellos mostró a los 12 meses la ausencia de difusión de contraste. Por otro lado, los resultados del espesor macular fueron significativamente inferiores en el grupo de la TA. Este estudio es importante porque comparan un ojo de un paciente con el otro ojo del mismo paciente, lo que hace que tenga una potencia estadística elevada, ya que las condiciones como duración y el tipo de diabetes, grado de control metabólico, etc. afectan de la misma forma a la evolución de ambos ojos a comparar.

También se ha usado la TA intravítrea como *coadyuvante de la cirugía vitreoretiniana*. La vitrectomía vía pars plana (con/sin extracción de la membrana limitante interna) también se ha considerado como tratamiento de la maculopatía diabética²²³. Los cristales de TA quedan atrapados en el gel vítreo, lo que permite una mejor visualización de la hialoides posterior²²⁴.

Se ha visto también que la TA permite una mejor visualización de la membrana limitante interna, así, una vez finalizada la vitrectomía, se puede

realizar una segunda inyección sobre el polo posterior, para el pelado de la limitante interna ²²⁵⁻²²⁷, tratando de esta forma de eliminar las tracciones vitreoretinianas maculares con el objetivo de disminuir el edema macular.

Complicaciones relacionadas con el uso de inyección de acetónido de triamcinolona intravítrea a partir de un preparado comercial

Aumento de la presión intraocular

El aumento de la presión intraocular (PIO) tras la inyección de TA intravítrea es una de las complicaciones más frecuente relacionada con el fármaco. Se pueden considerar dos tipos de elevación, la inmediata o la diferida.

El aumento de PIO inmediata es el que aparece nada más realizar la inyección. Como es de esperar, al inyectar un volumen de 0,1 ó 0,2ml de cualquier sustancia en la cavidad vítrea se produce un aumento inmediato de la PIO. La gran mayoría de las veces este incremento es transitorio y, pese a que puede comprometer la circulación de la arteria central de la retina, el pulso de ésta se recupera tras unos minutos.

En caso de ausencia de pulso y ante riesgo de isquemia sería necesario realizar una paracentesis evacuadora de cámara anterior ²²⁸. Algún grupo preconiza la realización de la paracentesis de forma rutinaria previa a la inyección para prevenir el aumento excesivo de la presión intraocular ²²⁹. Sin embargo un estudio sobre las variaciones de la PIO en distintos momentos posteriores a la inyección de TA intravítrea ²²⁸, vio que se producía un aumento inicial moderado de la PIO transitorio y por esta razón que no tenía sentido la paracentesis profiláctica de forma rutinaria.

El aumento de la PIO diferido, es el que se considera la complicación más frecuente relacionada con la inyección. Generalmente el aumento de la PIO ocurre a partir de las 2-4 semanas ²³⁰ tras la administración del fármaco. Aunque también se ha visto ya a la semana post-inyección ^{231, 232}.

La frecuencia con que se observa este aumento de la PIO puede variar de acuerdo a la definición de hipertensión aplicada y la población de los diferentes estudios, pero en general se describe desde un 30% hasta un 52,3% de forma secundaria a una inyección TA de 4 mg ²³³⁻²³⁵.

La gran mayoría de las veces se trata de una hipertensión intraocular temporal que es posible controlar de forma eficaz con terapia hipotensora y sólo un pequeño porcentaje requeriría de cirugía de glaucoma para su control ²³⁶⁻²³⁸.

Es interesante un metaanálisis publicado por el grupo de Jonas²³² a propósito del tema. El estudio incluía 272 pacientes (305 ojos) que recibieron inyección intravítrea de 20mg de TA para el tratamiento del edema macular secundario a diversas patologías. La media del seguimiento fue de 7.9 meses. Un aumento por encima de los 21 mmHg, 30 mmHg, 35 mmHg, y 40 mmHg, respectivamente, se concretó en 112 (41.2%), 31 (11.4%), 15 (5.5%) y 5 (1.8%) pacientes, respectivamente. El aumento de la PIO se trató con medicación antiglaucomatosa en todos los casos, excepto 3 (1.0%), en los que se realizó cirugía filtrante. El aumento de la PIO comenzó de media a la semana postinyección y volvió a niveles basales, aproximadamente a los 8-9 meses tras la inyección (probablemente este aumento tan temprano sea secundario a las dosis de TA que usan hasta 5 veces mayores que las del resto de autores).

Destacar también que en función de la vía de administración de la TA se han descrito diferentes porcentajes de riesgo de aumento de PIO. La administración subtenoniana de corticoides se creía más segura en este sentido^{239, 240}, aunque algunos autores reportan incidencias similares²⁴¹. La administración retrobulbar parece que con menor frecuencia se relaciona con este efecto secundario²⁴². También se ha relacionado el aumento de PIO con la edad del paciente, así pacientes más jóvenes tienen más riesgo de sufrirla^{232, 243}.

El determinar aquellos pacientes que son respondedores a corticoides, mediante una pauta de corticoterapia tópica previa a la inyección, podría disminuir la incidencia de hipertensión intraocular con el uso de triamcinolona y parece una prueba aconsejable²⁴⁴.

Catarata

La relación entre el uso de corticoides y la presencia de catarata subcapsular posterior fue descrito por primera vez en 1960 por Black y cols.²⁴⁵.

La aparición de cataratas es un fenómeno que puede estar infradiagnosticado, dado que en la mayoría de las series de casos no han utilizado un sistema de clasificación del grado de opacidad del cristalino²⁴⁶⁻²⁴⁹. Se antoja necesario pues, el aplicar métodos como el LOCS III²⁵⁰ para clasificar el grado de catarata previo al tratamiento y en las diferentes visitas, para poder obtener datos objetivos de este fenómeno. En aquellos estudios en los que se ha evaluado la progresión en la opacidad del cristalino de forma estandarizada se describe entre un 24% y 32% después de 1 – 2 años de seguimiento^{241, 251}.

Se ha publicado también la asociación entre el mayor desarrollo de cataratas en pacientes respondedores a corticoides²³³, y que la probabilidad de realizar una cirugía de la catarata aumenta conforme se incrementan el número de inyecciones²⁵².

Es importante tener en cuenta el papel cataratogénico de la triamcinolona, ya que la mayoría de los trabajos tienen como variable principal de estudio la variación de la agudeza visual tras la administración del fármaco. La progresión de las cataratas en pacientes diabéticos, la mayoría ancianos, podría infraestimar las agudezas visuales logradas con estos tratamientos. Para solucionar este tema se trató de correlacionar la agudeza visual con las variaciones del espesor macular, pero como ya vimos anteriormente esto no siempre es posible²¹².

Endoftalmitis

La endoftalmitis se trata sin duda la complicación más temida, no por la frecuencia con la que aparece, si no por el mal pronóstico visual que conlleva. Su prevalencia es baja. En una revisión del año 2004 sobre los riesgos asociados a las inyecciones intravítreas, Jager y cols.²⁵³ calculan una prevalencia de 0,6% de endoftalmitis infecciosas por ojo (10 casos/1703 ojos tratados con triamcinolona). Westfall y cols.²⁵⁴ describen de forma retrospectiva sólo un 1 caso/1006 IVTA, mientras que Jonas y cols. refieren la ausencia de endoftalmitis en pacientes donde la IVTA no se combinó con otro procedimiento quirúrgico²⁵⁵.

Revisando alguno de los trabajos, encontramos que un factor de riesgo claramente relacionado con la endoftalmitis es la diabetes. Estos pacientes podrían sufrir una inmunosupresión local que favoreciese este proceso. Por otro lado, es conocido que debido a la neuropatía que sufren algunos de estos pacientes, se produce una disminución de la sensibilidad, que retrasa el momento del diagnóstico por una mayor tardanza en acudir a la consulta.

Vemos, por tanto, que el grupo que nos incumbe en este trabajo, tiene un mayor riesgo de endoftalmitis, por lo que se requiere un seguimiento más estrecho tras la inyección, así como advertirle al paciente que consulte en caso de empeoramiento de la agudeza visual pese a la ausencia de dolor.

Otros factores de riesgo también asociados serían la presencia de patologías locales que pudiesen significar un mayor riesgo de endoftalmitis como pueden ser blefaritis, conjuntivitis, obstrucciones de la vía lagrimal²⁵⁶. La combinación de la povidona iodada y el tratamiento antibiótico pre y post-

inyección deberían ser medidas más que suficientes para prevenir infecciones en estos casos ¹⁹⁶.

Pseudoendofalmitis

La pseudoendofalmitis o endofalmitis estéril, es un cuadro que simula una endofalmitis debido a la pérdida profunda y rápidamente progresiva de agudeza visual, opacidad vítrea, reacción en cámara anterior y aparentemente ausencia de dolor así como de reacción inflamatoria conjuntival, en los días siguientes a la inyección intravítrea de TA.

La frecuencia de la pseudoendofalmitis secundaria a TAIV varía pues entre un 1,7% y un 5,3%²⁵⁷⁻²⁶⁰. Suele presentarse dentro de la primera semana posterior a la inyección, aparentemente de aparición más temprana que la endofalmitis aguda ¹⁶⁴. No parece dosis dependiente.

La pseudoendofalmitis, a diferencia de la endofalmitis infecciosa, es un cuadro autolimitado que se cree podría deberse a una reacción idiosincrásica a alguno de los componentes del preparado comercial de triamcinolona o la contaminación de éste con toxinas ²⁵⁸⁻²⁶⁰.

La exhaustiva vigilancia del caso antes de asumir que se trata de una endofalmitis infecciosa, tendría una importancia capital. Sobre todo, si se produce en un contexto de ausencia de dolor ocular y escasa afectación conjuntival. Se ha relacionado una mayor frecuencia de este cuadro en pacientes vitrectomizados ²⁶⁰, en pacientes con rotura de la cápsula posterior ^{149, 261, 262} y en pacientes con síndrome de Irvine-Gass ²⁶².

Pseudohipopión

El pseudohipopión es un acúmulo blanquecino en cámara anterior secundario al paso cristales de triamcinolona desde la cavidad vítrea. Se ha relacionado con la presencia de una rotura capsular posterior en pacientes pseudofáquicos o con defectos zonulares ^{263, 264}. Generalmente el cuadro aparece en los tres primeros días tras la inyección ^{264, 265} y en la mayoría de los casos, la reabsorción de los cristales ocurre de forma espontánea durante la primera semana. Sólo excepcionalmente se ha descrito la necesidad de realizar un lavado de cámara anterior debido a la cuantía del pseudohipopión ²⁶⁶.

Alteraciones vitreoretinianas

Las alteraciones vítreo-retinianas secundarias a la inyección de TAIV tales como la hemorragia vítrea o el desprendimiento de retina parecen

excepcionales. Solo Ciardella y cols.⁷⁷ reportan una incidencia significativa de 2 pacientes de 30 que sufren hemorragia vítrea tras la inyección que requirió vitrectomía. Esta complicación la relacionó como secundaria a retinopatía diabética proliferante y no a la propia inyección de la TAIV.

La producción de un agujero retiniano con desprendimiento de la retina secundario es plausible, sin embargo no se publicado ningún caso.

6.4 Fármacos antiangiogénicos

El desarrollo de nuevos vasos sanguíneos, conocido como angiogénesis, juega un papel importante en numerosos procesos patológicos, de los que destacan la artritis reumatoide, la psoriasis y el cáncer entre otros. También se ha visto su importancia en diferentes patologías oculares. Diversas investigaciones han descubierto numerosos moduladores de la angiogénesis, incluyendo tanto los estimuladores (factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), factor de crecimiento de fibroblastos, etc.), como los inhibidores (Factor derivado del epitelio pigmentario (PDF), las tromboespondinas, las endostatinas y la angioestatinas).

Dentro de la familia del VEGF, a su vez se han encontrado numerosos subtipos. Uno de ellos, el subtipo VEGF-A, es probablemente el más importante regulador del sistema vascular, de ahí su relevancia como posible objetivo en la terapéutica de estas patologías. Se produce en respuesta a la hipoxia secundaria a la pérdida de capilares y/o a la formación de microaneurismas. Es un mediador fundamental en la angiogénesis y en las alteraciones de la barrera hemato-retiniana en situaciones de isquemia retiniana²⁶⁷. Por tanto su inhibición juega un papel importantísimo en la prevención de determinadas patologías como la retinopatía diabética proliferante. Actualmente existen diversos anti-VEGF que están siendo usados de manera más o menos rutinaria: El Pegaptanib sódico (Macugen; Eyetech Pharmaceuticals Inc, New York and Pfizer Inc, New York, US), el Ranibizumab (Lucentis; Genentech Inc, South San Francisco, CA, US) y el Bevacizumab (Avastin; Genentech, South San Francisco, California, US).

6.4.1 Bevacizumab.

El bevacizumab es un antiangiogénico que ha sido aprobado por la FDA para su administración intravenosa en combinación con 5-fluoracilo para el tratamiento del cáncer colorectal avanzado²⁶⁸. Se trata de un anticuerpo monoclonal humanizado IgG que se une a todas las isoformas de VEGF (110,121,145,165,183,189 y 206)²⁶⁹.



Figura 5. Molécula de bevacizumab.

En cuanto al interés que podría tener su uso en el panorama oftalmológico, se ha visto el efecto biológico beneficiosos del bevacizumab para diversas patologías oculares tales como edema retiniano, líquido subretiniano, desprendimiento seroso del epitelio pigmentario secundario a degeneración macular asociada a la edad²⁷⁰, en el edema macular secundario a trombosis venosa²⁷¹, o en el tratamiento de la retinopatía diabética proliferativa²⁷², etc. Es también conocido que en estos dos últimos casos la elevación de los niveles de VEGF se correlaciona con la gravedad de los procesos²⁷³.

La primera vía de administración que se uso para el tratamiento de todas estas patologías oculares fue la vía sistémica. Para tratar de disminuir la frecuencia de aparición de fenómenos secundarios como la hipertensión arterial o la producción de fenómenos tromboembólicos²⁷⁴, pronto se planteó su administración intravítrea.

En los últimos años en las principales revistas oftalmológicas se han publicado numerosos estudios sobre el uso del bevacizumab intravítreo. A pesar de ello la farmacocinética y la farmacodinamia de este fármaco en el gel vítreo no son del todo conocidas. Su vida media es desconocida, pero la vida media de otros anticuerpos con similar peso molecular es aproximadamente de 5-6 días²⁷⁵.

Otro objetivo de los diferentes estudios fue el evaluar la toxicidad del fármaco. Los primeros trabajos analizan los efectos en animales. Así Shahar y cols.²⁷⁶ inyectaron 2,5 mg de avastin en 10 conejos albinos y evaluaron los cambios electroretinográficos, los cambios que se producían en los potenciales evocados visuales y la penetración retiniana del fármaco determinada mediante inmunohistoquímica confocal. No encontraron clínicamente ninguna reacción inflamatoria en los ojos inyectados. Además, teniendo en cuenta que los ojos de los conejos albinos son más sensibles que los ojos humanos, hay que pensar que en éstos tampoco se producirá inflamación alguna. Los resultados electrofisiológicos tampoco demostraron ningún daño funcional.

Hallaron que la penetración del fármaco en la retina fue de la totalidad de su espesor a las 24 horas y que no era detectable a las 4 semanas. Esto es importante, ya que se creía que debido a su alto peso molecular, no penetraría completamente en el espesor de la retina y que por tanto, su eficacia se vería disminuida en patologías subretinianas o coroides. Éste, fue uno de los motivos para desarrollar otros fármacos como el ranibizumab, que ya no se trata de un anticuerpo monoclonal, si no de un fragmento de éste, y por tanto una terórica mayor capacidad de penetración.

Otros autores tampoco encontraron signos de toxicidad ni alteraciones electrofisiológicas en diferentes animales²⁷⁷⁻²⁸¹. Sin embargo existe un trabajo muy interesante llevado a cabo por Inan y cols.²⁸² en ojos de conejo, en los que a pesar de no mostrar alteraciones electrofisiológicas ni microscópicas tras su administración, sí detectaron alteraciones en la microscopía electrónica de las células estudiadas. Se producían alteraciones mitocondriales en los segmentos internos de los fotorreceptores y cambios apoptóticos.

El siguiente paso era evaluar la posible toxicidad en células humanas cultivadas in vivo. Así surge el trabajo llevado a cabo por Luthra y cols.²⁸³ que usaron células del epitelio pigmentario retiniano, células neurosensoriales y células del endotelio microvascular humanas. Los resultados obtenidos fueron consistentes con los modelos llevados a cabo en animales. Otros trabajos tampoco encontraron toxicidad en células humanas cultivadas^{284, 285}.

Tras comenzar su uso en la clínica, se continuaron haciendo pruebas para evaluar la función retiniana de pacientes con inyecciones de bevacizumab evaluada mediante campos visuales, percepción de los colores y mediante electroretino y electrooculogramas, pre y post-inyección sin encontrar alteraciones atribuibles a la misma²⁸⁶⁻²⁸⁸.

Complicaciones relacionadas con el uso de inyección de bevacizumab intravítreo

Administración sistémica

Los efectos secundarios más importantes tras la administración sistémica de bevacizumab en combinación con 5-Fluoracilo en el tratamiento del cáncer colorectal metastático fueron la hipertensión arterial y el aumento al doble el riesgo de sufrir efectos tromboembólicos, incluyendo infartos de miocardio, accidentes cerebrovasculares y síndrome nefrótico^{289, 290}. La primera vía de administración del bevacizumab para el tratamiento de patología ocular fue la intravenosa²⁹¹⁻²⁹³. Las dosis inicialmente usadas fueron de 4-5 mg/kg y se observó que no aparecían efectos secundarios salvo un moderado aumento de la presión arterial, que era controlada con medicación antihipertensiva.

Administración local

Las primeras publicaciones sobre la seguridad del uso del bevacizumab intravítreo hablaban de la ausencia de efectos secundarios derivados de la inyección del fármaco^{272, 294}.

Respuesta inflamatoria intraocular

Sin embargo, tras la aparición de algún caso de respuesta inflamatoria intraocular secundaria a la inyección, se planteó que lógicamente la inyección de un anticuerpo IgG podría producir la unión de su fragmento cristalizante (Fc) con su receptor en células efectoras e inducir una respuesta inflamatoria mediada por el sistema inmune²⁹⁵. Diversos artículos reportan esta complicación²⁹⁶⁻²⁹⁸, sin embargo Kiss y cols.²⁹⁹ no detectaron respuesta inflamatoria con biomicroscopía ni vieron cambios en la concentración de proteínas de la cámara anterior (signo de actividad inflamatoria) mediante el análisis con láser, en 61 ojos seguidos una semana tras la inyección. Recientemente la PanAmerican Collaborative Retina Study Group publica una cifra estimada de 0,09% de uveítis tras 4303 inyecciones de bevacizumab intravítreo³⁰⁰.

Es muy importante tener en mente este posible efecto secundario ante un caso de dolor y pérdida de visión en un paciente tras la inyección de cualquier droga en el vítreo, ya que el diagnóstico diferencial habría que hacerlo con una endoftalmítis infecciosa, cuyo tratamiento requeriría medidas mucho más agresivas que la administración de los antiinflamatorios tópicos que daríamos en caso de uveítis. El que la reacción en cámara anterior sea mayor que en la cámara posterior o que generalmente pase

más tiempo desde la inyección hasta la aparición de los síntomas que si se tratase de una infección, serían algunos de los datos clínicos que nos podrían orientar a un proceso inflamatorio.

Roturas del epitelio pigmentario de la retina (EPR)

Otra posible complicación que apareció cuando se extendió el uso del bevacizumab intravítreo fueron las roturas del epitelio pigmentario de la retina (EPR). Estas roturas son posibles complicaciones de los desprendimientos pigmentarios que aparecen en la DMAE, secundarios a traumas, a la fotocoagulación o a la terapia fotodinámica³⁰¹. También se han descrito algunos casos de roturas del EPR tras la inyección de bevacizumab intravítreo³⁰²⁻³⁰⁵.

Existen diferentes teorías que tratan de explicar el mecanismo de producción de esta complicación. Se cree que en la zona de la inyección podrían quedar fibras de vítreo encarceradas que al producir tracciones vitreoretinianas, podrían secundariamente producir el desgarro³⁰⁶. Otra posible explicación sería que la propia deformación del globo que se produce al realizar la inyección pudiera ser la causante y por último, se cree que este tipo de tratamientos induce unos cambios en el complejo neovascular coroideo, que conlleva una contracción de la membrana y que secundariamente a este proceso se podría producir el desgarro.

Recientemente dos estudios retrospectivos trataron de evaluar la incidencia de esta complicación. El llevado a cabo por Garg y cols.³⁰⁷ se basó en el estudio de 920 ojos con DMAE tratados con inyecciones intravítreas de avastin y encontraron que en un 1.6% de los pacientes apareció esta complicación. Gelisken y cols.³⁰¹ analizaron 409 ojos y vieron que en el 3.6% de los casos se produjo un desgarro del EPR.

Por tanto ante el mal pronóstico visual que ello conlleva, pacientes con desprendimientos de EPR de gran tamaño e irregulares asociados a neovascularización coroidea, deberían ser estudiados cuidadosamente previamente a la inyección, debido al riesgo elevado que tienen de esta complicación.

Desprendimiento de retina traccionales

Por mecanismos similares a los descritos anteriormente, se pueden producir desprendimiento de retina traccionales secundarios a la inyección. Se han descrito en pacientes diabéticos³⁰⁸ así como en pacientes miopes magnos con neovascularización coroidea³⁰⁹.

Efectos secundarios sistémicos

Se ha debatido en numerosas ocasiones en los últimos años la posibilidad de que las dosis muchísimo menores de bevacizumab inyectadas en la cavidad vítrea pudieran estar implicadas con la aparición de efectos secundarios sistémicos. Los más relacionados serían las crisis hipertensivas y la posibilidad de desarrollo de infartos de miocardio o accidentes cerebrovasculares ³¹⁰.

El hecho de que el uso de bevacizumab se use en patologías oculares que son mucho más frecuentes en personas de edad avanzada y que en muchos casos llevan implicadas alteraciones de la perfusión de tejidos, hace pensar en que estos posibles efectos secundarios podrían relacionarse con la propia patología de base del paciente y no tanto con la inyección del fármaco. Recordar que la dosis intravenosa que se usó de bevacizumab es hasta 100 veces mayor que la que se usa intravítrea.

Un trabajo que se ha publicado recientemente monitoriza la tensión arterial de pacientes que reciben bevacizumab intravítreo antes y tras la inyección en pacientes hipertensos. Y no encontraron elevaciones ni en la TA ni en el ritmo cardíaco en estos pacientes ³¹¹.

Sin embargo, por su propio mecanismo de acción al inhibir la angiogénesis, es importante destacar que su uso podría ensombrecer el pronóstico en el caso de que ocurriera un fenómeno tromboembólico, ya que los mecanismos de reperfusión tisular podrían verse afectados por la acción del fármaco, favoreciendo que el área isquémica sea mayor. Estos efectos también podrían aparecer en el globo ocular, de hecho se ha publicado hace escasas fechas un agravamiento de la isquemia macular en un paciente con vasculitis oclusiva retiniana y neovascularización del nervio óptico que recibió la inyección de bevacizumab ³¹².

Recientemente se ha publicado un estudio llevado a cabo por Fung y cols. ³¹³ muy interesante. Se trata de una encuesta realizada a través de internet, en la que preguntaban por los efectos adversos observados tras la inyección de bevacizumab intravítrea. Participaron 70 centros de 12 países diferentes. El número de inyecciones realizadas fue de 7.113 en un total de 5.228 pacientes. Los efectos secundarios observados los dividieron en los inherentes a la propia técnica de inyección y los que eran debidos exclusivamente al fármaco.

Los derivados de la técnica de inyección fueron: abrasión corneal (0,15%), daño en el cristalino (0,01%), endoftalmitis (0,01%), desprendimiento de retina (0,04%) y hemorragia subconjuntival (0,03%). Ésta frecuencia de complicaciones es la misma que para cualquier inyección intravítrea ²⁵³.

Los efectos adversos relacionados supuestamente con el bevacizumab incluyen: episodios de inflamación (0,14%), que desaparecieron a la semana de la inyección; progresión de la catarata (0,01%), en un paciente que ya presentaba una catarata madura; pérdida aguda de la visión (0,07%), obstrucción de la arteria central de la retina (0,01%), nuevas hemorragias subretinianas o empeoramiento de las existentes (0,06%) y roturas del epitelio pigmentario (0,06%).

Los efectos adversos sistémicos que posiblemente se relacionan con su uso incluyen: aumento de la tensión arterial (0,21%), nunca mayores de 200 mmHg de sistólica; accidente isquémico transitorio (0,01%), un día tras la inyección en un paciente con hipercolesterolemia no controlada; accidente cerebrovascular (0,07%), entre el primer y el cuarto día tras la administración, sin incapacidad residual, salvo un caso de éxitus que tenía elevado riesgo debido a una fibrilación auricular con trombosis mural; y trombosis venosa profunda (0,01%).

Concluyeron por tanto que la inyección no aumentaba el riesgo de efectos adversos sistémicos más que la propia edad de los pacientes.

Este estudio como es lógico tiene una serie de limitaciones. La principal es el hecho de que se trata de efectos secundarios remitidos por los propios médicos, lo que hace que siempre estén algo infravalorados, dada la reticencia que suele haber para publicar los efectos secundarios o complicaciones que cada uno tiene.

Por otro lado, lo bueno es que engloba los hipotéticos resultados de los principales grupos de investigación, lo que incluye un número enorme de pacientes y por consiguiente un número aun mayor de inyecciones.

Estado actual del uso intravítreo de bevacizumab

Glaucoma neovascular

Diversas patologías que cursan con isquemia retiniana llevan a la aparición de vascularización en la cara anterior del iris y del ángulo de la cámara anterior. En la fisiopatología de este proceso se ha visto la importancia que juegan distintos factores de crecimiento, entre ellos el VEGF, que se ha encontrado en mayores concentraciones de lo normal en el humor acuoso de estos pacientes³¹⁴. La inyección intravítrea de bevacizumab parece una buena alternativa como tratamiento de estas enfermedades neovasculares como se comprobó tras su uso en determinados pacientes en diferentes trabajos³¹⁵⁻³¹⁹.

Obstrucción venosa retiniana

La obstrucción de la vena central retiniana disminuye la perfusión tisular y produce un aumento de la presión hidrostática como consecuencia de la obstrucción vascular. Esto produce una serie de consecuencias que lleva a la aparición de hemorragias intraretinianas, exudación y a la aparición de isquemia³²⁰, lo que a su vez hace posible la aparición de complicaciones neovasculares como el desarrollo de rubeosis de iris y glaucoma neovascular.

Los primeros trabajos usando este fármaco lograron bastante buenos resultados³²¹⁻³²⁴, aunque se necesitaban estudios prospectivos, comparativos y aleatorizados para poder extraer conclusiones sobre su eficacia. Posteriormente se publican resultados de estudios prospectivos, que aunque no son comparativos, orientan hacia el buen papel que puede tener este tipo de fármacos en el tratamiento de esta patología en el futuro³²⁵⁻³²⁷.

Ya más recientemente aparecen publicados estudios en pacientes con edema macular secundario a trombosis venosas, donde se compara el efecto del láser frente a la inyección de bevacizumab y encuentran unos mejores resultados tanto anatómicos como funcionales en el grupo del bevacizumab³²⁸.

Edema macular pseudofáquico

Generalmente el edema macular producido tras la cirugía de la catarata se resuelve sólo o con tratamiento médico. Sin embargo en algunos casos el edema persiste y puede producir disminución en la agudeza visual a pesar de un tratamiento agresivo.

Mason y cols.³²⁹ presentan dos casos que se trataron con bevacizumab intravítreo, con buenos resultados. Sin embargo, estudios publicados posteriormente arrojan resultados dispares. Así trabajos como el de Rodríguez- Blanco y cols.³³⁰ y el de Spitzer y cols.³³¹, no mostraron efecto beneficioso del uso de bevacizumab en esta patología, mientras que otros grupos como el de Barone y cols.³³² y el del grupo Panamericano³³³, sí encuentran mejores resultados tras el uso del bevacizumab.

Neovascularización coroidea secundaria a degeneración macular asociada a la edad (DMAE)

La DMAE es una de las principales causas de ceguera legal en los países industrializados³³⁴. La neovascularización secundaria a la DMAE, es la principal causa de pérdida visual severa en este tipo de pacientes³³⁴⁻³³⁶.

El VEGF se ha relacionado con la neovascularización coroidea de la DMAE ya que contribuye al crecimiento de las células endoteliales y aumenta la permeabilidad vascular^{337, 338}.

Las opciones terapéuticas para la neovascularización coroidea han sido la fotocoagulación con láser argón y la terapia fotodinámica con verteporfin. El Macular Photocoagulation Study mostró que las lesiones definidas como clásicas subfoveales eran susceptibles de fotocoagulación láser³³⁹⁻³⁴¹. Sin embargo este proceso conlleva un daño irreversible de los fotorreceptores, que generalmente se traduce en la formación de un escotoma³⁴². Después diversos estudios multicéntricos vieron que la terapia fotodinámica era útil a la hora de prevenir una pérdida visual moderada-severa en pacientes con lesiones predominantemente clásicas subfoveales³⁴³⁻³⁴⁵. A pesar de que el objetivo de la terapia fotodinámica era minimizar el daño en la retina y en los vasos retinianos, los pacientes continuaban perdiendo vista antes de estabilizarse^{344, 345}.

En diciembre del 2004 la FDA aprobó la inyección intravítrea de pegaptanib sódico (Macugen®) para el manejo de la neovascularización coroidea. A pesar de que los ojos que recibieron este fármaco continuaron sufriendo una pérdida de visión durante el primer año de estudio, se vio que los resultados eran mejores que en el grupo control^{346, 347}.

Pronto se planteó el uso del bevacizumab como posible arma terapéutica. Michaels y cols.²⁹¹ lo usaron por vía intravenosa a dosis de 5 mg/kg en dos o tres dosis, para demostrar que disminuía el espesor macular central y mejoraba la agudeza visual de los pacientes. Más tarde Rosenfeld y cols.²⁷⁰ presentaron un caso en el que tras la inyección intravítrea de 1,25 mg de bevacizumab mejoró tanto la agudeza visual como el espesor foveal a las cuatro semanas de la inyección. Otros trabajos muestran resultados similares pasados los primeros meses tras la inyección del fármaco^{293, 294, 348, 349}.

Bashshur y cols.³⁵⁰ diseñaron un estudio en el que evaluaron su respuesta de MNVC subfoveales. Tras una fase de carga inicial, tres inyecciones mensuales los tres primeros meses, procedían a la reinyección si el paciente perdía más de 5 letras de agudeza visual, el espesor macular aumentaba en 100 micras, si existía la presencia de fluido retiniano o si aparecían nuevas MNVC clásicas o nuevas hemorragias. Tras un año, en 60 ojos tratados con una media de 3.4 inyecciones, el 92,2% de los ojos perdieron menos de 15 letras y la agudeza visual media paso de 45,7 a 53,1. Acaban de publicarse los resultados a los dos años de 51 de estos ojos³⁵¹. La agudeza visual al segundo año es de media 54,3 letras, el mismo porcentaje de 92,2% de los ojos sufrieron una pérdida de AV de menos de 15 letras y el espesor macular central disminuyó de las 327,4 micras al

comienzo a las 246,6 al final de esto dos años. La media de reinyecciones en este segundo año fue de 1,5.

La cantidad de bevacizumab inyectada fue de 2,5 mg, recientemente se han publicado varios artículos comparando las dosis de 1,25 y de 2,5 mg y no encuentran diferencias significativas en cuanto a variaciones en la agudeza visual, en los espesores maculares ni en el número de reinyecciones^{352, 353}.

Diferentes alternativas terapéuticas se ensayaron en este tipo de pacientes. Se compararon los resultados obtenidos con el bevacizumab frente a otras opciones terapéuticas como la inyección intravítrea de TA, logrando el bevacizumab mejores resultados a los dos meses que la TA³⁵⁴, o frente a la combinación de TA y terapia fotodinámica a los 3³⁵⁵ y a los 6 meses³⁵⁶ (mostrando también mejores resultados visuales el grupo del bevacizumab). También se estudio el efecto de la combinación de la terapia con el bevacizumab mostrando prometedores resultados^{357, 358}. Sin embargo la mayoría de estos estudios comparativos tienen un periodo de seguimiento demasiado corto como para extraer conclusiones que nos sirvan para establecer los mejores protocolos de tratamiento.

Otro hecho muy importante a tener en cuenta es que, en nuestro país, el Ministerio de Salud ha aprobado el uso de otro antiangiogénico, el ranibizumab, para el tratamiento de esta patología, por lo que en este momento el bevacizumab solamente se podría utilizar como terapia de rescate.

Neovascularización coroidea asociada a miopía patológica

La miopía patológica es la principal causa de pérdida de visión en pacientes jóvenes. Su principal complicación es el desarrollo de neovascularización coroidea, que frecuentemente produce una pérdida de visión rápidamente progresiva. El pronóstico visual es en estos casos muy variable, frecuentemente es bastante pobre.

La fotocoagulación láser puede ser efectiva en las lesiones extrafoveales³⁵⁹⁻³⁶¹, aunque con el tiempo se produce el crecimiento de la zona de atrofia producida por el láser³⁶². La terapia fotodinámica con verteporfin se usa para lesiones subfoveales, aunque estadísticamente no ha demostrado ser significativamente mejor que el tratamiento simulado en resultados a largo plazo³⁶³. También se ha tratado de combinar el uso de triamcinolona intravítrea con la terapia fotodinámica^{364, 365}.

Recientemente han empezado a utilizarse los fármacos antiangiogénicos, tanto el ranibizumab como el bevacizumab. Así, Laud y cols.³⁶⁶ publicaron una serie de casos en los que a cuatro pacientes con

neovascularización secundaria a miopía magna se les inyectaba bevacizumab intravítreo en al menos una ocasión, obteniendo la estabilización de la lesión y una mejoría en la agudeza visual de media 1,5 líneas y con un seguimiento medio de 7,3 meses. Otro estudio prospectivo y multicéntrico en 26 ojos con MNVC subfoveal secundaria a miopía magna, encuentra un efecto beneficioso del bevacizumab tanto en la agudeza visual como en el espesor foveal a los seis meses ³⁶⁷, y que este efecto se mantiene al año sin efectos secundarios relacionados con la inyección ³⁶⁸. Resultados similares se presentaron por otros grupos ³⁶⁹⁻³⁷¹, encontrando que los pacientes que no habían sido tratados previamente con terapia fotodinámica, respondían mejor al tratamiento con bevacizumab ³⁶⁹.

A pesar de los buenos resultados presentados, se trata de estudios no comparativos, en los que además algunos pacientes habían recibido tratamientos previos y otros no. Además se necesitan estudios comparativos que demuestren la eficacia del bevacizumab frente a otras opciones terapéuticas. En esta línea el trabajo recientemente publicado por Hayashi y cols. ³⁷² concluye que la inyección de bevacizumab logra mejores resultados que la terapia fotodinámica en ojos que previamente no han recibido ningún tratamiento.

Retinopatía diabética proliferante

Como se comentó previamente, uno de los objetivos de los clínicos en lo últimos años fue el desarrollar estrategias terapéuticas que lograsen mejores resultados visuales que el tratamiento con láser en pacientes con retinopatía diabética. Las inyecciones intravítreas de triamcinolona logran mejorar los resultados, al menos a corto plazo, pero presentan efectos secundarios no deseables, como el desarrollo de catarata y el glaucoma. Con el objetivo de evitarlos se plantean nuevas opciones terapéuticas, como son los fármacos anti-VEGF, entre ellos el bevacizumab.

Se han publicado en los últimos años diversos estudios administrando este fármaco, en los que se observa una mejoría en la agudeza visual y una disminución tanto del edema macular como de la permeabilidad vascular ⁸². También se observó regresión de la neovascularización retiniana ³⁷³ y la resolución de hemorragias vítreas secundarias a RDP de alto riesgo ³⁷⁴.

Edema macular diabético

La inyección de bevacizumab intravítreo como tratamiento del edema macular diabético se ha popularizado mucho en los últimos tiempos. El grupo PACORES analizó 78 ojos de 64 pacientes consecutivos que no

habían recibido ningún tratamiento previo al bevacizumab ⁸¹. Encontró que la MAVC (logmar) mejoraba significativamente desde 0.87 en la primera visita hasta 0.6 el primer mes, manteniéndose estos resultados a los 6 meses; el 55,1% de los pacientes experimentaba una mejoría mayor de 2 líneas de visión, el 41,1% mantenía la agudeza visual y solamente un 3,8% sufrieron una pérdida de visión de más de 2 líneas. El EMC disminuyó desde $387.0 \pm 182.8 \mu\text{m}$ al inicio a $275.7 \pm 108.3 \mu\text{m}$ a los seis meses de seguimiento. El 20,5% de ojos necesitaron una segunda inyección de media a las 13.8 semanas

Recientemente este grupo de investigación acaba de publicar los resultados a dos años obtenidos en 139 ojos con EMD difuso que habían sido tratados con bevacizumab. La media de inyecciones en este tiempo fue de 5.8. Las dosis administradas fueron de 1,25 y de 2,5 mg. En el grupo de 1,25 mg la media de la agudeza visual mejoró de 20/150 a 20/75, mientras que en el grupo que recibió 2,5 mg la agudeza visual pasó de 20/168 a 20/114 a los dos años. El espesor macular basal era de $466.5 \pm 145.2 \mu\text{m}$ al inicio y a los 24 meses disminuyó a una media de $286.6 \pm 81.5 \mu\text{m}$. Resultados similares se obtuvieron en el grupo que recibió 2,5mg ³⁷⁵.

Haritoglou y cols. ³⁷⁶ evaluaron la eficacia del fármaco en pacientes con EMD persistente tras diversos tratamientos previos, incluyendo láser previo, vitrectomía o la realización de inyección de TA intravítrea. Vieron que tanto la agudeza visual como el espesor macular mejoraban a las 6 y a las 12 semanas. El 70% de los pacientes recibió una segunda inyección a las 6 o a las 12 semanas.

La dosis óptima y la frecuencia de las inyecciones de bevacizumab en pacientes diabéticos está por determinar. No se encontraron diferencias significativas entre dosis de 1.25 mg/0.05 ml y 2.5 mg/0.1 ml en términos de mejora de agudeza visual o reducción del EMC medido por OCT ^{81, 82, 377}.

La dosis de 1.25 mg/0.05 ml es más usada en la practica clínica. Dosis mayores se podrían utilizar en pacientes previamente sometidos a una vitrectomía, debido a la mayor aclaramiento del fármacos en ojos vitrectomizados ³⁷⁸

Por tanto, vemos el papel beneficioso del bevacizumab en el tratamiento del EMD, sin embargo, ¿es este tratamiento más eficaz que otros como el láser o la TA?. Para resolver esta cuestión, pronto se diseñaron estudios que comparaban la eficacia de unos frente a los otros.

La Diabetic Retinopathy Clinical Research Network ⁸² desarrolló un ensayo clínico de fase II para valorar el efecto del Bevacizumab en el EMD. Analizaron datos obtenidos en 109 pacientes divididos en 5 grupos. El grupo 1 recibía láser focal; el 2, recibía 1,25 mg de bevacizumab al inicio y a las 6 semanas; el grupo 3, recibía 2,5 mg al inicio y a las 6 semanas; el

grupo 4 una inyección de 1,25 al inicio y una inyección simulada a las 6 semanas y por último el grupo 5, donde se administraba 1,25 mg de bevacizumab y a las 3 semanas se hacía tratamiento con láser. Encontraron que a las 12 semanas, los mejores resultados los obtenían los grupos 2 y 3, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ellas. Concluyeron también que la combinación con láser no parecía aportar mejorar los resultados.

El IBEME Study ⁸³ comparó la eficacia del bevacizumab intravítreo con la inyección de 4 mg de TA en 26 pacientes con edema macular diabético refractario. El seguimiento medio fue de 24 semanas, y se vio que la TA mostraba una mejoría visual y del perfil foveal estadísticamente significativa en todo el seguimiento comparada con el bevacizumab, aunque el incremento de la PIO en este grupo también fue significativamente mayor. Shimura y cols.³⁷⁹ también encontraron una mejor respuesta a la TA que al bevacizumab, aunque a las 24 semanas tras las inyecciones el edema macular había recurrido.

El grupo de Soheilian ³⁸⁰ fue un poco más allá al diseñar un estudio comparativo con tres brazos en el que el grupo 1 recibía 1,25 mg de bevacizumab, el grupo 2 una combinación de 1,25 mg de bevacizumab y 2 mg de TA y en el grupo 3 se realizaba un tratamiento con láser. Encontraron que los pacientes con BEV alcanzaban una mejor agudeza visual que los pacientes a los que se hizo láser a las 12 semanas, aunque ello no se traducía en una disminución del espesor macular. El añadirle la TA no se tradujo en mejores resultados. Recientemente se acaba de publicar resultados a 24 semanas y tampoco encuentran mejores resultados en el grupo de tratamiento combinado ³⁸¹.

Otro estudio encuentra que la combinación de bevacizumab y 2 mg de triamcinolona logra la mejoría visual era más rápida pero a las 24 semanas el efecto era similar ³⁸² a los ojos tratados solamente con bevacizumab. Sin embargo, en otro estudio de similares características, sí se encontraron mejores resultados con esta combinación que con el bevacizumab o el láser aislados a las 16 semanas de seguimiento ³⁸³.

Retinopatía diabética proliferante

En casos de retinopatía diabética proliferante, se han investigado opciones terapéuticas para lograr mejores resultados funcionales que con la panfotocoagulación (PFC) retiniana. La TA asociada a la PFC vemos que podría ser útil a la hora de prevenir el desarrollo de EM secundario y lograr una mayor tasa de regresión de los neovasos. Sin embargo de nuevo la aparición de los efectos secundarios relacionados con la administración de

este fármaco llevó a la investigación de nuevas modalidades como son los anti-VEGF.

De los primeros trabajos que aparecieron publicados usando el bevacizumab en estos casos, destacamos los presentados por Mason³⁸⁴ y Spaide³⁷⁴. En el primero vieron como entre la primera y la tercera semana tras la administración intravítrea en tres pacientes se observaba una regresión de la neovascularización tanto de la intrarretiniana como del nervio óptico. En el segundo, se inyectó el fármaco en dos pacientes con hemorragias vítreas que impedían la realización de la PFC. En ambos casos la hemorragia comenzaba a reabsorberse a la semana y era completa a las tres semanas y se produjo regresión de la neovascularización al mes del seguimiento en ambos pacientes.

Estos efectos beneficiosos en pocos pacientes se comprobaron en series de casos con un mayor número de pacientes. Así, Avery y cols.²⁷² observan a la semana de la inyección una regresión de la neovascularización en los 45 ojos tratados. El IBEPE Study también observa regresión de la neovascularización a las 12 semanas en 15 ojos previamente tratados con láser, y que no habían respondido al mismo³⁷³.

Tras estos alentadores resultados comenzaron a realizarse trabajos donde se comparaban los resultados obtenidos en pacientes a los que se realizaba una PFC estándar frente al tratamiento combinado de PFC más la inyección intravítrea de bevacizumab. Un estudio aleatorizado, comparativo y a doble ciego que incluyó 80 ojos evaluados a las semanas 6 y 16, encuentra una tasa de regresión mayor a las 6 semanas en el grupo que recibe el tratamiento combinado, pero a las 16 la regresión de los neovasos es similar en ambos grupos (70% en el grupo inyectado Vs 65% en el grupo control)³⁸⁵. Por otro lado, un estudio similar, IBeHi Study³⁸⁶, sí encuentra una menor área de difusión de los neovasos en los ojos que recibieron la combinación de bevacizumab y PFC. Otros estudios también reportan buenos resultados, y que éstos se mantienen hasta los 9 meses tras el tratamiento³⁸⁷.

Otro posible efecto beneficioso de la combinación de los tratamientos sería el prevenir el engrosamiento macular secundario a la realización de la panfotocoagulación. Así, se ha visto que en ojos que no presentaban edema macular clínicamente significativo (EMCS) antes de la PFC la proporción de ojos que sufrían una pérdida de visión mayor o igual a 0.1 logMAR al mes del tratamiento, era significativamente mayor en el grupo tratado solamente con PFC en comparación del que recibió el tratamiento combinado con bevacizumab ($p=0.023$). En ojos con EMCS pre-tratamiento, no existían diferencias significativas en cuanto a la agudeza visual a los tres meses, pero sí en cuanto a reducción del EMCS entre ambos grupos³⁸⁸. El posible efecto beneficioso del bevacizumab en ojos con una buena visión previa al

tratamiento ya había sido descrito previamente por el grupo de Mason y cols.³⁸⁹.

Previo a la cirugía

Otra utilidad del bevacizumab es su uso previo a la cirugía, para disminuir la actividad de los neovasos y facilitar las maniobras quirúrgicas. Ishikawa y cols.³⁹⁰ usaron prequirúrgicamente bevacizumab en pacientes con RDP severa, encontrando menor sangrado durante la cirugía, aunque refieren que en algún paciente al que se le inyectó una semana antes a la cirugía se encontró una fibrosis importante que dificultó la cirugía. Rizzo y cols.³⁹¹ reportan buenos resultados al inyectar 1,25 mg entre 5 y 7 días previos a la cirugía sin encontrar fibrosis que dificultase la cirugía.

Recientemente se ha publicado los resultados del IBeTra Study³⁹² en los que se midió la concentración de eritrocitos del fluido obtenido tras una vitrectomía en pacientes con RD complicada con desprendimiento de retina traccional afectando a la mácula. Encontraron una menor cantidad de eritrocitos en pacientes que previa a la cirugía habían recibido una inyección de bevacizumab.

Vemos por tanto que este fármaco puede tener un papel muy importante en el manejo de pacientes diabéticos. Sin embargo se necesitan más estudios, con un número de pacientes mayor y con un período de seguimiento más largo para definir exactamente cuál es este papel.

6.4.2 Otros antiangiogénicos usados en la retinopatía diabética.

6.4.2.1 Pegaptanib

El Pegaptanib es un aptámero de ARN modificado que se une a la isoforma 165 del VEGF²⁶⁹. Un ensayo clínico en fase II en pacientes con edema macular diabético mostró mejores resultados visuales finales, menor espesor macular central y menor necesidad de tratamiento adicional con láser que pacientes que no recibieron la inyección³⁹³. Un estudio retrospectivo de estos datos mostró también una mayor tasa de regresión de los neovasos en estos pacientes³⁹⁴. Un estudio en fase III está en marcha en estos momentos.

6.4.2.2 Ranibizumab

El Ranibizumab es un fragmento de un anticuerpo monoclonal humanizado con especificidad para todas las isoformas humanas de VEGF²⁶⁹. Un estudio piloto en pacientes con edema macular clínicamente

significativo mostró la utilidad de esta droga para mantener e incluso mejorar la agudeza visual y reducir el espesor macular ³⁹⁵.

Otros estudios en fase II (RESOLVE), o en fase III (RESTORE), que evalúan la eficacia y seguridad del ranibizumab en el edema macular diabético, se encuentran actualmente en marcha.

6.5 Otros tratamientos farmacológicos potenciales

Los principales tratamientos farmacológicos usados hoy en día son los corticoesteroides y los fármacos antiangiogénicos, sin embargo existen una serie de drogas que han sido usadas en pacientes con retinopatía diabética con mayor o menor acierto.

Inhibidores de la protenkinasa C

Los inhibidores de la protenkinasa C son un ejemplo. La proteinkinasa C es una familia de 13 enzimas, de los cuales la isoforma β se ha relacionado con la aparición de complicaciones microvasculares en pacientes diabéticos. Es inducida por niveles altos de glucosa mediante una elevación de las concentraciones en el diacilglicerol. Su activación parece estar involucrada en el aumento en la permeabilidad vascular y en la neovascularización en modelos animales y en alteraciones en el flujo sanguíneo en pacientes diabéticos. Se ha señalado como una importante mediador en la generación intracelular de VEGF ^{64, 396, 397}.

La Ruboxitaurina (RBX-LI333531) es un inhibidor selectivo de la isocima PKC- β que administrada vía oral ha demostrado en modelos animales disminuir los efectos secundarios producidos por la hiperglucemia en la retinopatía diabética. EL PKC-DRS2 Study ³⁹⁸ investigó qué efecto podría tener en pacientes diabéticos con retinopatía no proliferante moderada y severa, viendo que tenían un 40% menos de riesgo de pérdida moderada de visión, menor progresión del edema macular y menos necesidad de tratamiento láser que los pacientes del grupo control. Otro PKC inhibidor, el PKC412, se vio que disminuía el edema macular y mejoraba la agudeza visual en pacientes diabéticos ⁷⁰.

Análogos de somatostatina

Se ha observado que durante la pubertad se produce una progresión de la retinopatía diabética proliferante. En este mismo período existe una sensibilidad aumentada de los tejidos a la hormona de crecimiento. Es infrecuente encontrar a pacientes diabéticos con lesiones infiltrativas en la

glándula pituitaria que presenten lesiones oculares secundarias a la diabetes. De la misma manera, enanos con déficit de la hormona de crecimiento, no presentan lesiones macro o microvasculares.

Los análogos de somatostatina podrían inhibir la angiogénesis directamente al unirse a sus receptores en las células endoteliales o indirectamente al inhibir la señal de activación post-receptor de los factores de crecimiento como el derivado de la insulina 1 (IGF-1) y el VEGF.

El octreótido (análogo de la somatostatina y antagonista del IGF-1) disminuye la necesidad de PFC comparado con el tratamiento convencional en pacientes con RD no proliferativa severa o proliferativa leve, pero la incidencia de progresión a RDP severa era similar en ambos grupos³⁹⁹.

Otro antagonista de los receptores de la hormona de crecimiento, el pegvisomant, no demostró ningún efecto en la RD⁴⁰⁰.

Ciclooxigenasa (COX) -2

La ciclooxigenasa (COX) -2 es un enzima que, a través de la vía de los prostanoïdes, produce una inhibición de la angiogénesis. Se ha visto que la expresión de esta enzima se encuentra más aumentada en sujetos diabéticos que en aquellos no diabéticos⁴⁰¹. Existe un estudio que trata de evaluar los efectos del un inhibidor de la COX-2, el celecoxib (Celebrex, Pfizer, New Cork) en retinopatía diabética proliferante está en marcha.

Interferón- α 2a

El Interferón- α 2a es un péptido que tiene influencia en la expresión de genes y en la síntesis de proteínas, causando inhibición de la proliferación y migración de las células vasculares endoteliales. Un estudio piloto, que incluyó pacientes diabéticos con neovascularización activa, sugirió que el Interferón- α 2a podría limitar la progresión de la neovascularización en DR⁴⁰²

En definitiva, se necesitan más estudios para confirmar los resultados obtenidos con estos fármacos.

6.6 Vitrectomía vía pars plana

Existen diversas complicaciones de la RDP que requieren una intervención quirúrgica. Así un desprendimiento de retina traccional, hemorragias vítreas severas o de repetición, necesitan generalmente algo más que tratamiento médico.

La vitrectomía temprana (dentro de los primeros 6 meses) ha demostrado ser eficaz a la hora de mantener la agudeza visual en pacientes insulín-dependientes con agudezas $\geq 20/400$ y con una RDP severa o una hemorragia vítrea severa, especialmente si la duración de la diabetes era menor de 20 años. Sin embargo esto no se confirmó en diabéticos tipo 2 ⁴⁰³.

La vitrectomía también nos permitirá completar la PFC intraoperatoria tras limpiar la hemorragia vítrea y conseguir así la transparencia de medios. Además, en casos en los que nos encontremos un EMD secundario a un síndrome de tracción vitreomacular, serían también tributarios de cirugía ⁶⁶.

La vitreolisis enzimática ha cobrado protagonismo en los últimos años ⁴⁰⁴. El conseguir separar el vítreo de la retina, aliviaría las tracciones retinianas que se producen. Además en la RDP se evitaría que las proliferaciones fibrovasculares tuvieran el andamiaje necesario para crecer, pudiendo así evitar complicaciones de las anteriormente descritas. En casos de edema macular con componente traccional, también tendría cabida el uso de estos fármacos.

El uso de la plasmina autóloga o de microplasmina recombinante se ha estudiado en modelos experimentales en animales con buenos resultados, y se ha venido usando en humanos obteniendo interesantes resultados en los últimos años. Así se ha usado la plasmina como coadyuvante de la cirugía vitreoretiniana en casos de edema macular diabético con buenos resultados ⁴⁰⁵⁻⁴⁰⁸. Se planteó que, incluso la sola inyección intravítrea de estos fármacos podría lograr estos objetivos evitando la cirugía ⁴⁰⁹. En el momento actual dos estudios se están llevando a cabo en Europa para ver el uso de la microplasmina en el tratamiento no quirúrgico del EMD secundario a tracción vitreomacular.



JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN

La diabetes mellitus es la principal causa de ceguera legal en personas adultas en edades comprendidas entre los 25 y los 74 años en los países desarrollados ¹.

Gran parte de las complicaciones que se observan en la RD se deben a alteraciones microvasculares retinianas producidas, entre otras cosas, por un estado de hipoperfusión tisular, que conlleva un aumento en los niveles de diferentes factores de crecimiento, entre lo que destacamos el VEGF. Este factor de crecimiento se ha implicado en la fisiopatología de diversas patologías vasculares retinianas, de hecho, sus niveles se han relacionado directamente con el grado de severidad de la retinopatía ^{410, 411}.

Otra marca de identidad de la diabetes son las alteraciones en la pared vascular. Conllevan un marcado aumento de la permeabilidad y la consecuente extravasación de fluidos, y en el caso que nos interesa, la producción del edema macular diabético.

Con el objetivo de solventar estas complicaciones se desarrollaron diferentes opciones terapéuticas. Primero fue la fotocoagulación retiniana con láser, bien focal o en rejilla para el edema macular, o bien la panfotocoagulación en caso de neovascularización intrarretiniana o del nervio óptico.

El ETDRS demostró que el 50% de los pacientes que presentaron retinopatía no proliferativa severa o proliferativa sin ser considerada de alto riesgo, desarrollan características de alto riesgo en un plazo de un año. Sin tratamiento, los ojos que desarrollan retinopatía diabética proliferativa tienen al menos un 50% de posibilidades de convertirse en ojos ciegos en un período de 5 años ^{54, 58, 59}.

El tratamiento recomendado para la retinopatía diabética proliferante es la fotocoagulación panretiniana (PFC) con láser. Su mecanismo de acción se basa en que la destrucción de grandes áreas de retina, implica una disminución en las necesidades de oxígeno de la misma. Así mismo, al disminuir el espesor retiniano, se aumenta el paso de oxígeno desde la coroides a la retina. Todo ello se traduciría en la disminución de la liberación de factores angiogénicos que favorezcan la progresión de la enfermedad y el desarrollo de complicaciones.

El Diabetic Retinopathy Study (DRS) ¹⁵⁹ establece que tras la PFC se reduce el riesgo de disminución de pérdida visual severa en pacientes con

RDP CAR o no proliferativa severa en un 50- 60%. Se recomienda la realización de una PFC en ojos con RD severa (incluye a aquellos con RD no proliferativa severa o RD proliferativa sin CAR) y una rápida PFC estaría indicada en pacientes con CAR ^{65, 412}.

Una vez que se realiza la PFC, ¿qué ocurre exactamente con los neovasos? Vander y cols. ⁴¹³ estudian el efecto de la PFC en la regresión de los neovasos. Definen como respuesta inicial favorable la regresión de las características de alto riesgo. Es decir, pacientes con neovascularización de disco moderada o severa (al menos un tercio del área del disco) se considera que ha tenido éxito si la NVD se reduce a menos de un tercio del área del disco. Si la NVD es moderada (es menos de un tercio del área del disco), sólo la total regresión de los neovasos se consideraba como éxito. De 59 pacientes encontraron que en 35 se observaba una regresión favorable (59%).

Doft and Blankenship ⁴¹⁴ encontraron previamente una regresión de las CAR tras 6 meses de la PFC en el 70% de los 50 pacientes tratados. Posteriormente Reddy y cols. ¹⁴⁹ refieren un porcentaje de regresión del 77 % (consideraban regresión cuando en un ojo con cuatro características de alto riesgo en función de los criterios del ETDRS, tras el tratamiento, pasan a tener 2 o menos; si previo al tratamiento tiene dos características se consideraba como regresión el que se reduzca a una característica de alto riesgo). Kaiser y cols. ⁴¹⁵ encuentran una regresión del 62 % en casos de que sea NVD o del 73% en caso de que la neovascularización sea extrapapilar.

En ocasiones, como consecuencia de la realización de una PFC, se puede producir o agravar el edema macular, al menos temporalmente. Se reportaron cifras del 27 % de pacientes con retinopatía diabética proliferativa, en los que tras la realización de una PFC, se evidenciaba angiográficamente un aumento del engrosamiento macular. De ellos, un 8% de los casos desarrollaron edema macular crónico ⁴¹⁶.

El ETDRS recomienda la realización de láser focal/rejilla antes o al momento del inicio de la PFC, para evitar esta posible complicación ⁶⁵. Sin embargo, el tratar el edema macular primero en estos pacientes, puede retrasar el inicio de la PFC y poner a estos pacientes en riesgo de sufrir una pérdida severa de visión secundaria a su RD proliferante. Además, no hay que olvidar, que el ETDRS no incluyó ojos con agudezas visuales iguales o inferiores a 20/200 ni ojos con retinopatía diabética proliferante de alto riesgo, según los criterios del Diabetic Retinopathy Study, en los que no se recomienda retrasar la PFC ^{65, 417}.

Con el objetivo de lograr una mayor regresión de los neovasos, así como la prevención de los efectos secundarios, como el empeoramiento del

edema macular ^{416, 418, 419}, en los últimos años se han planteado otras modalidades terapéuticas que incluyen el uso de la triamcinolona o del bevacizumab.

La asociación de PFC láser y TA intravítrea reportó buenos resultados en las primeras series de casos publicadas ^{214, 215}, lo que favoreció el desarrollo de estudios comparativos entre diferentes modalidades terapéuticas. Así, Bandello y cols. ²²² presentan los resultados obtenidos en 9 pacientes con RDP bilateral en los que se comparó la PFC frente a la combinación de la PFC con la inyección de triamcinolona intravítrea. Consideraron la regresión de neovasos en función de los cambios en el área de difusión de contraste producido, ya sean en papila o en cualquier otra localización. Encuentran una reducción en este área del 33 y del 55% a los 6 y a los 12 meses en el grupo control frente al 86 y al 88 % en el grupo que además recibe la TA. Además el espesor macular central disminuyó significativamente en el grupo inyectado.

Zein y cols. ²¹⁷ evalúan los cambios en el espesor macular. Comparan los datos obtenidos en 35 pacientes con CAR a los que se asoció la inyección de TA al tratamiento con PFC realizado en una sola sesión, con los datos de pacientes con las mismas características previas obtenidos retrospectivamente, en los que se realizó una fotocoagulación focal previa a la PFC, que se realizó en tres sesiones separadas una semana.

Encontraron que el 34% de los pacientes tenían agudezas visuales mejores de 20/40 en el grupo de la TA frente al 11% en el grupo control. El edema macular se resolvió en un 84% en el grupo de la TA frente al 46% del grupo control (resolución completa del EM cuando no se objetivase engrosamiento en la exploración del fondo de ojo con lente de contacto asociado a una disminución del área o de la cantidad de difusión en la AGF). Y en todos los casos la retinopatía se mantuvo estable (se consideró estable en aquellos casos en los que los existiese regresión de los neovasos o éstos se mantuvieran estables).

La TA pues, parece ofrecer unos mejores resultados que el tratamiento estándar aislado, sin embargo, el desarrollo de glaucoma secundario o la progresión de las cataratas, hizo que se investigasen nuevas vías terapéuticas. La aparición en los últimos años de los fármacos antiangiogénicos ha supuesto una nueva opción de tratamiento en diversas patologías vasculares retinianas, entre ellas, la retinopatía diabética.

Los primeros trabajos que aparecieron fueron series de casos en los que a pacientes diabéticos con neovascularización en la retina o en el iris, se les administró bevacizumab intravítrea con buenos resultados a corto plazo ^{272, 384}. Como decíamos se trata de series de casos a corto plazo y no

de estudios comparativos, prospectivos, y a más largo plazo necesarios para poder extraer conclusiones.

Mirshashi y cols.³⁸⁵ recientemente acaban de publicar los datos obtenidos en su trabajo. Evalúan los cambios en la neovascularización retiniana en función de criterios angiográficos, observando una menor área de difusión de los neovasos en los pacientes que recibieron ambos tratamientos frente a aquellos que tan sólo recibieron el tratamiento con láser a la semana 6, aunque a la 16 la regresión de los neovasos en ambos grupos eran similares. En el IBeHi Study³⁸⁶, se vio que el área de difusión desde los neovasos era menor en pacientes que recibían el tratamiento combinado, y esta mejoría fue significativa a las 4,9 y 16 semanas. Sin embargo no se observó una mejoría en la agudeza visual final de estos pacientes frente al grupo control. Minnella y cols.³⁸⁷ encuentran que el efecto beneficioso de la combinación se mantiene hasta los 9 meses tras el tratamiento.

Los resultados obtenidos parecen ser prometedores, ya que se trata de un fármaco mucho más seguro desde el punto de vista ocular que la triamcinolona. Sin embargo, la duración del efecto, parece ser uno de los principales inconvenientes del bevacizumab. Se necesitan más estudios para aclarar cuándo es el momento idóneo de administrar el bevacizumab en relación al inicio de la PFC, y cuándo es el momento adecuado de reinyectar el fármaco.

En virtud de lo anterior, planteamos y desarrollamos nuestro trabajo, combinando diferentes fármacos como la triamcinolona y el bevacizumab al tratamiento estándar, para evaluar la eficacia y seguridad de los mismos en pacientes con retinopatía diabética proliferante.



HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

Hipótesis

El tratamiento combinado de inyección intravítrea de acetónido de triamcinolona o de bevacizumab asociado a fotocoagulación panretiniana podría mejorar el porcentaje de regresión de neovasos y disminuir o mejorar los casos de edema macular, ofreciendo un mejor pronóstico visual en comparación con la aplicación de la panfotocoagulación como tratamiento único.

Objetivos

Primero: Determinar si el tratamiento combinado, bien con triamcinolona o bien con bevacizumab, con la fotocoagulación panretiniana, aumenta el porcentaje de ojos en que regresan los neovasos frente a fotocoagulación panretiniana aislada.

Segundo: Determinar la disminución del riesgo de pérdida de agudeza visual tras la aplicación de las diversas opciones terapéuticas.

Tercero: Determinar los cambios que se producen en el grosor foveal, presión intraocular, sensibilidad al contraste y posibles complicaciones secundarias a las diversas opciones terapéuticas.



MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio piloto prospectivo, comparativo e intervencional que incluye 60 ojos, en el que se evalúa la seguridad y eficacia de la aplicación de fotocoagulación panretiniana (PFC) asociada a la inyección intravítrea de 4mg de acetónido de triamcinolona o a tres inyecciones de 1,25 mg de bevacizumab, frente al tratamiento convencional de fotocoagulación panretiniana en la retinopatía diabética proliferante.

Inicialmente se crearon dos grupos, el control (que sólo recibió PFC) y el grupo TAIV (PFC más inyección de TA). Los pacientes se randomizaron siguiendo una aleatorización 1:1. El primer paciente que se incluyó recibió sólo PFC, el segundo PFC + TAIV, el tercero PFC, el cuarto PFC + TAIV y así sucesivamente hasta incluir 20 ojos en cada uno de los grupos. En el supuesto de que un paciente presentase una RDP bilateral se tratarán los dos ojos, se empezará siempre por el ojo derecho aplicándose el tratamiento que le corresponda por la asignación correlativa.

Tras haber completado ambos grupos, y dada la creciente popularidad de los fármacos antiangiogénicos, que presentan menores efectos secundarios locales, se decidió incluir un tercer brazo de tratamiento. Se creó por tanto el grupo BIV, que incluyó 20 ojos de otros tantos pacientes, que de forma consecutiva y cumpliendo los criterios de inclusión, acudieron a la clínica. En el supuesto de que alguno de estos pacientes presentasen RDP bilateral, el ojo más afectado fue el incluido en el estudio.

Los pacientes que recibirían el tratamiento combinado con bevacizumab intravítreo, recibirían tres inyecciones del fármaco, separadas 1 mes cada una. La primera inyección se administró tras la primera sesión de láser. Al no existir ningún protocolo establecido con este fármaco en pacientes diabéticos, optamos por seguir las pautas seguidas por estudios como el PrONTO, en pacientes con degeneración macular asociada a la edad que recibían tratamiento con ranibizumab.

Se comparó los resultados obtenidos en estos tres grupos, analizando variables como agudeza visual, grosor foveal, presión intraocular y regresión de la neovascularización, así como la aparición de cualquier posible complicación.

1. Selección de pacientes

Participarán aquellos pacientes referidos a la Unidad de Retina Médica y Diabetes Ocular del Servicio de Oftalmología del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (Prof. Francisco Gómez-Ulla) que presenten Retinopatía Diabética Proliferante y sean susceptibles de ser tratados.

Antes de incluir pacientes en este estudio se ha obtenido la aprobación del proyecto por el Comité de Bioética de la Universidad de Santiago de Compostela. Sólo serán incluidos aquellos pacientes que comprendan y firmen el consentimiento informado además de satisfacer los criterios de inclusión / exclusión establecidos.

El uso de bevacizumab fue aprobado, individualmente para cada paciente, como uso compasivo por el Ministerio de Sanidad y Consumo Español.

2. Criterios de inclusión

Criterios oftalmológicos

- Pacientes diabéticos Tipo 1 o 2 que presenten retinopatía diabética en estadio proliferante.
- Medios oculares transparentes y midriasis suficiente para una correcta exploración del fondo de ojo, que permita obtener imágenes de buena calidad y realizar PFC.

Criterios generales

- Pacientes de ambos sexos mayores de 18 años.
- A las pacientes de sexo femenino en edad fértil se requerirá una prueba de embarazo negativa previa a la realización de angiografía fluoresceínica, y tendrán que seguir algún método anticonceptivo durante la duración del estudio.
- Consentimiento informado firmado.
- Capacidad para poder asistir a las revisiones establecidas en el protocolo.

3. Criterios de exclusión

Criterios oftalmológicos

- Lesiones retinianas por otra causa que no sea secundaria a la diabetes.

- Tratamiento con láser térmico previo.
- Tratamiento previo con corticoide periocular o encontrarse en tratamiento con corticoides orales.
- Ausencia de glaucoma neovascular establecido o presión intraocular descontrolada.
- Antecedente de cirugía de glaucoma o vitrectomía en el ojo a tratar
- Antecedente de cirugía extraescleral en el ojo a tratar.

Criterios generales

- Antecedente de alergia a la fluoresceína o a algún componente de Trigón Depot® ó Avastin®
- Sospecha de embarazo.
- Incapacidad de asistir a las revisiones pautadas.

4. Descripción del tratamiento

Todos los pacientes incluidos recibieron tratamiento con fotocoagulación con láser verde de 532nm de longitud de onda (Oculight GL, IRIS Medical Inc. USA), en tres sesiones recibiendo un total entre 3.000 a 4.000 impactos con un spot de 300 micras. En todos los casos, en la primera sesión, se trató el hemisferio retiniano inferior.

Tanto la triamcinolona como el bevacizumab fueron inyectados al finalizar la primera sesión de láser. Posteriormente, los ojos inyectados con bevacizumab, recibieron otras dos inyecciones más, separadas entre sí por un intervalo de 5(±1) semanas.

Obtención de la dosis de triamcinolona

La inyección de 4mg se obtiene inyectando 0,1ml, obtenidos directamente de la preparación comercial de acetónido de triamcinolona (Trigon Depot® 40mg/ml).

Obtención de la dosis de bevacizumab

La dosis de 1,25 mg se obtiene inyectando 0,05ml de bevacizumab del preparado comercial Avastin®. Se realizó por el Servicio de Farmacia del

Hospital en condiciones estériles y en dosis individualizadas para cada paciente.

Técnica de inyección intravítrea

Antes de la inyección se administran 2 gotas de un antibiótico ciprofloxacino o equivalente cada 10 minutos, comenzando treinta minutos antes del procedimiento. Se instilan un par de gotas de anestésico tópico repetidas cada cinco minutos, tres veces en el ojo a tratar. Se limpia el borde de los párpados con una torunda estéril impregnada en una solución de povidona yodada al 5% y se lavan ambos fondos de saco con abundante solución. Se coloca un paño de campo estéril aislando las pestañas. Con la ayuda de un blefarostato estéril se instilan un par de gotas de povidona yodada en los fondos de saco conjuntivales y se deja secar (ver fig 6). La inyección intravítrea se realiza lentamente con una aguja de 30G a través de la pars plana bulbar temporal inferior a 3,5 mm del limbo esclero-corneal (ver fig 7). Una vez inyectado el fármaco es necesario comprobar la circulación retiniana, la percepción luminosa y la presión intraocular.



Figura 6. Material usado para la inyección intravítrea

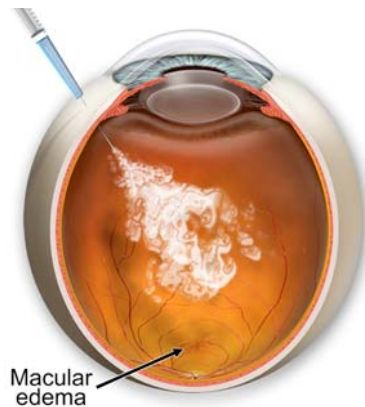


Figura 7. Inyección de triamcinolona intravítrea.

5. Retratamientos

Se realizarán retratamientos (láser adicional) en el supuesto de que el control angiográfico posterior –realizado entre el segundo y tercer mes posterior al tratamiento inicial no se haya obtenido la regresión de los neovasos.

En el caso de que el paciente recibiese tratamiento combinado con bevacizumab, éste consistiría en tres inyecciones espaciadas 1 mes, recibiendo la primera tras la primera sesión de láser.

6. Variables a evaluar

Las variables principales son:

- Actividad de la neovascularización retiniana y del nervio óptico según criterios angiográficos. La neovascularización se consideró activa cuando existía difusión de contraste durante cualquier fase del angiograma, aun a pesar de una disminución del área de difusión desde los neovasos tras el tratamiento. Sólo se consideraron inactivos aquellos neovasos que no mostraran ninguna difusión tras el tratamiento. Se usaron imágenes angiográficas digitales de siete campos como se describe en el protocolo general, usando una cámara Topcon (modelo TRC-50IX; Topcon, Tokio, Japan) con software IMAGEnet (versión 2.5).

- Mejor agudeza visual corregida (MAVC) en visión lejana. De acuerdo con el protocolo estándar de refracción usando los optotipos retroiluminados modificados del ETDRS 1,2 y R. (Lighthouse Internacional, Low Vision Product, NY, Estados Unidos).

- Grosor foveal medido con Stratus OCT (Carl Zeiss Meditec, Dublin) con las estrategias Fast Macular Thickness y Cross Hair y analizando los datos con la estrategia Retinal Thickness Map Analysis.

Variables secundarias a evaluar:

- Cambios en la sensibilidad al contraste. Test de Pelli-Robson a 1 metro de distancia y con una adición de +0,75 dioptrías en los sujetos de más de 50 años o en pseudofacos.
- Presión intraocular (PIO) medida con tonómetro de aplanación Perkins.
- Grado de opacidad cristalina mediante imágenes estereoscópicas del cristalino obtenidas con la cámara Topcon (modelo TRC-50IX; Topcon, Tokio, Japan) con software IMAGEnet versión 2.5).
- Aparición de otros efectos secundarios derivados de los tratamientos. Véase tablas 7 y 8 donde se resumen los protocolos de actuación ante una endoftalmitis secundaria a la inyección o el protocolo de tratamiento en caso de hipertensión ocular.

Protocolo de tratamiento de la endoftalmitis aguda infecciosa secundaria a la inyección intravítrea de triamcinolona o bevacizumab	
Ante sospecha de endoftalmitis infecciosa aguda posterior a la inyección se realizará:	
1. Paracentesis de cámara anterior con aguja de 30 gauges y aspiración de 0.1 ml de humor acuoso para cultivo y gram	
2. Administración de antibióticos:	Intravítreos: Ceftacidima 2.25mg en 0.1ml + Vancomicina 1mg en 0.1ml en jeringas diferentes. Subconjuntivales: Ceftacidima 100mg en 0.5ml + Vancomicina 25mg en 0.5ml en jeringas diferentes Colirios: Ceftacidima 100mg/mL + Vancomicina 50mg/mL. Administrar una gota/hora de cada colirio de forma alterna
3. Se modificará el tratamiento con antibiótico según el resultado de los cultivos y antibiograma si es necesario.	
4. Valorar el uso de antibióticos sistémicos ante la sospecha de paciente inmunodeprimido o sospecha de endoftalmitis endógena. En tal caso se agregará: Ceftacidima 1gr iv cada 8 horas + Vancomicina 1gr iv cada 12 horas. Deben ajustarse las dosis en función de la función renal de cada paciente.	
5. Valorar biopsia de vítreo y vitrectomía vía pars plana según evolución	

Tabla 7. Protocolo de tratamiento de la endoftalmitis aguda infecciosa secundaria a la inyección intravítrea de triamcinolona o bevacizumab.

Protocolo de tratamiento de hipertensión ocular
En caso de aumento de PIO, mayor a 25mmHg con tonómetro de Perkins:
1. Iniciar tratamiento con colirio de Timolol 0.5%, una gota cada 12 horas. Evaluar la eficacia del tratamiento en la siguiente visita
2. En caso de respuesta insuficiente se añadirá colirio de dorzolamida, 1 gota, 3 veces al día. O la combinación de ambos en un solo colirio 1 gota cada 12 horas
3. Ante posibles contraindicaciones para el uso de beta-bloqueantes, se administrará el colirio de Dorzolamida como primera opción
4. Solo en caso de respuesta insuficiente los tratamientos anteriores se agregará Latanoprost, 1 gota por la noche
5. En caso de ser insuficiente se añadirá acetazolamida vía oral, tres veces al día
6. Si a pesar del tratamiento médico, no se pudiese controlar la tensión ocular, estaría indicada la realización de cirugía filtrante

Tabla 8. Protocolo de tratamiento de hipertensión ocular.

7. Seguimiento de los pacientes

Los pacientes incluidos fueron evaluados según el siguiente calendario:

Visita 0 (basal)

Selección de pacientes tras evaluar MAVC lejana y próxima, PIO, medición del grosor foveal, grado de opacidad cristaliniiana, retinografías de ambos ojos en 50° y angiografía fluoresceínica (AGF) en 50°, ambas centradas en la fovea en tiempos iniciales. Se tomaron imágenes en color y AGF de siete campos. Se solicitaron análisis sanguíneos (incluyendo: HbA1c, colesterol total y fraccionado y triglicéridos), medición de la tensión arterial.

Visita 1

Realización de la primera sesión de láser de la retina inferior y de la inyección intravítrea de los fármacos en los ojos asignados a los grupos de tratamiento combinado, siguiendo el protocolo descrito previamente, a los 7 ± 3 días de la visita basal.

Se instruyó a los pacientes a reconocer signos tempranos de cualquier posible complicación, tanto local como sistémica, con el fin de acudir inmediatamente a la clínica. Se le facilitó esta información por escrito, así como un número de teléfono de contacto para responder a cualquier pregunta.

Visita 2

A los 7-10 días de la visita 1 se realizó la segunda sesión de láser (14-17 días de la visita basal), tratándose el área nasal. Evaluación de cámara anterior, vítreo, cristalino y PIO.

Visita 3

A los 7-10 días de la segunda visita (21-24 días de la visita basal) se realizó la tercera y última sesión de láser en la retina superior. Evaluación de cámara anterior, vítreo y cristalino y PIO.

Visita 4

Al mes ($\pm 1S$) de terminar la PFC, se realizó MAVC lejana, sensibilidad al contraste, PIO, grosor foveal y exploración de cámara anterior, vítreo y cristalino, fotografía de cristalino en estéreo y fondo de ojo (7 campos). Los ojos asignados al grupo BIV, recibieron la segunda inyección del fármaco.

Visita 5

A los 2 meses ($\pm 1S$) terminar la PFC, se realizó MAVC lejana, sensibilidad al contraste, PIO, grosor foveal y exploración de cámara anterior, vítreo y cristalino, fotografía de cristalino en estéreo y fondo de ojo (7 campos), así como angiografía fluoresceínica. Los ojos asignados al grupo BIV, recibieron la tercera inyección del fármaco.

Visita 6

A los 100-110 días de la visita basal y sólo en el caso de retratamiento, se aplicó láser adicional si persistían áreas sin tratar, así como fotocoagulación directa sobre los neovasos activos si existen.

Visita 7

A los 6 meses de terminar la PFC, evaluación final con MAVC lejana, sensibilidad al contraste, PIO, grosor foveal y exploración de cámara anterior, vítreo y cristalino, fotografía de cristalino en estéreo y fondo de ojo (7 campos), así como angiografía fluoresceínica. Se solicitaron análisis sanguíneos (incluyendo: HbA1c, colesterol total y fraccionado y triglicéridos), medición de la tensión arterial.

En la tabla 9 se presenta el resumen de la exploraciones realizadas a los pacientes.

8. Criterios de eficacia

Los parámetros que determinaron la eficacia del tratamiento combinado frente al tratamiento habitual con FCPR son la regresión de la neovascularización, la agudeza visual y la reducción del grosor macular. Los datos fueron evaluados teniendo en cuenta constantes generales como HbA1c, ausencia o presencia de HTA, tipo de diabetes, colesterol y HDL.

9. Método estadístico

Se usó el test de Kolmogorov-Smirnov para verificar la distribución normal de los datos obtenidos en la comparación de las variables cuantitativas continuas para diferentes grupos se utilizó la prueba paramétrica para datos independientes t-student. Al comparar las variaciones de las diferentes variables cualitativas continuas para un mismo grupo se utilizó la t-student para datos apareados. Los resultados para las variables cuantitativas están expresados como media \pm desviación estándar. El nivel de significación estadística se asumió con una $p < 0.05$.

Se realizó un análisis de regresión para comprobar la relación entre las variables de estudio al inicio y factores como la tensión arterial, la glucemia, etc.

Los cálculos se realizaron usando el programa estadístico SPSS 16.0 para Mac.

Evaluación	Visita 0	Visita 1	Visita 2	Visita 3	Visita 4	Visita 5	Visita 6	Visita 7
MAVC lejana	*		*	*	*	*		*
Sensibilidad al contraste	*				*	*		*
PIO	*		*	*	*	*		*
LH:CA, Cristalino, Vítreo	*		*	*	*	*		*
Fotografías Cristalino	*				*	*		*
Grosor Foveal (OCT)	*				*	*		*
Retinografías (7campos)	*				*	*		*
AGF	*					*		*
Analítica+TA	*							*
FCPR		1ª Ses. (inferior)	2ª Ses. (nasal)	3ª Ses. (superior)			Retto.	
Grupo TAIV		TAIV						
Grupo BIV		1er BIV			2º BIV	3º BIV		

Tabla 9. Resumen del seguimiento de los pacientes durante los seis primeros meses
AGF: angiografía fluoresceínica, BIV: bevacizumab intravítreo, CA: cámara anterior, FCPR: fotocoagulación panretiniana, LH: lámpara de hendidura, OCT: tomografía de coherencia óptica, PIO: presión intraocular, Retto: Retratamiento, Ses: sesión, TA: tensión arterial, TAIV: inyección intravítrea de triamcinolona



RESULTADOS

RESULTADOS

Desde Diciembre de 2005 hasta Noviembre de 2007, se incluyeron en este estudio 60 ojos de 45 pacientes, repartidos en tres grupos. El grupo control, incluyó 20 ojos que se trataron con panfotocoagulación láser aislada, mientras que en los grupos TAIV y BIV se incluyeron 20 ojos en cada uno, los cuales recibieron la panfotocoagulación láser más la inyección intravítrea de triamcinolona y de bevacizumab respectivamente.

Todos los ojos presentaban signos de retinopatía diabética proliferante confirmados mediante la exploración clínica y la realización de una angiografía fluoresceínica. Ninguno de los ojos presentaba ningún criterio de exclusión

Al inicio del estudio los pacientes presentaban una edad media de 54,74 años (rango: 22-76, SD: 13,85). 11 pacientes eran mujeres y 33 eran varones. 9 pacientes eran diabéticos tipo 1 y 35 eran diabéticos tipo 2. Todos los ojos excepto 2 eran fáquicos. Cifras de tensión arterial, colesterol, triglicéridos, glucemia y hemoglobina glicosilada al inicio, se resumen en la tabla 10. Nótese que no existen diferencias estadísticamente significativas entre ellas, siendo por tanto los grupos comparables entre sí.

La MAVC basal en el grupo control fue de media $67,35 \pm 22,5$ letras del ETDRS, en el grupo TAIV fue de $76,65 \pm 9,99$ y en el grupo BIV $75,53 \pm 18,99$.

El EMC basal en el grupo control era de $342,05 \pm 118,69$ micras de media, en el grupo TAIV $323,85 \pm 157,33$ y en el grupo BIV $309,05 \pm 89,84$.

La media del número de neovasos fue de $3,45 \pm 2,01$ en el grupo control, $4,35 \pm 3,32$ en el grupo TAIV y $4,79 \pm 4,36$ en el grupo BIV.

El grado de retinopatía diabética proliferante en la visita inicial se resume en la tabla 11. El 25% de los ojos de los grupos control y TAIV presentaron CAR, mientras que este porcentaje se eleva al 40% en el grupo que recibió el tratamiento combinado con bevacizumab.

Se realizó un análisis de regresión multivariante que tomó como variables dependientes la agudeza visual, el espesor macular central y el número de neovasos en el momento inicial. Como variables explicativas se incluyeron, la presión sistólica y diastólica, glucemia, colesterol triglicéridos y HbA1c. (Ver tabla 12).

	Grupo Control n=20	Grupo TAIV n=20	Grupo BIV n=20	Significación estadística
Hombres/Mujeres	16:4	14:6	15:5	0,77
Edad	55,10±14,8	55,28±13,5	53,77±13,8	0,936
Diabetes tipo 1/tipo 2	4/16	4/16	5/14	0,86
MAVC	67,35±22,5	76,65±9,99	75,53±18,99	0,212
EMC	342,05±118,69	323,85±157,33	309,05±89,84	0,715
Nº Neovasos	3,45±2,01	4,35±3,32	4,79±4,36	0,449
TAS/TAD	134,47/81,58	134,74/80,79	125,53/76,95	0,25/0,18
Glucemia	174,65	186,55	152,68	0,308
Colesterol total	200,1	196,3	196,15	0,967
LDL-Colest	133,26	125,72	126,88	0,86
HDL.Colest	41,94	43,21	49,44	0,105
Triglicéridos	131,4	145,4	109,73	0,19
HbA1c	8,325	8,315	7,87	0,65

Tabla 10. Características basales.

	Grupo Control	Grupo TAIV	Grupo BIV
RDP leve	5	9	3
RDP moderada	10	6	9
RDP alto riesgo	3	5	6
RDP alto riesgo Avanzada	2	0	2

Tabla 11. Tabla de contingencia grado retinopatía diabética inicial. Indicando el numero de ojos que se incluyen en los diferentes niveles de severidad.

En el momento inicial el único factor que tiene una relación significativa con las variables MAVC y EMC es la glucemia. La glucemia inicial se relaciona de forma negativa con la agudeza visual y positiva con el número de neovasos. No resultó significativa la relación entre la glucemia inicial y el espesor macular.

	MAVCO	EMCO	Nº nv
Presión sistólica inicial	-0,055 (-0,349)	-0,027 (-0,024)	0,000 (-0,024)
Presión diastólica inicial	-0,252 (-0,637)	0,784 (0,276)	-0,022 (-0,304)
Glucemia inicial	-0,092* (-2,032)	0,056 (0,172)	0,022* (2,704)
Colesterol inicial	0,061 (1,009)	-0,253 (-0,579)	-0,010 (-0,869)
Triglicéridos inicial	-0,014 (-0,369)	0,085 (0,311)	-0,011 (-1,509)
Hemoglobina glicosilada inicial	1,171 (0,710)	-2,563 (-0,217)	0,175 (0,580)

Tabla 12. Tabla de coeficientes del modelo de regresión multivariante. Se recoge en la tabla el valor de los coeficientes del modelo de regresión, entre paréntesis el valor del estadístico de significación t. * indican que el parámetro es significativo al 5%.

Por este motivo, para evitar que el análisis de los resultados obtenidos con los diferentes tratamientos pudiesen verse influidos por los niveles de la glucosa, se comprobó que no existieran diferencias de medias tanto en la glucemia inicial como final, en los grupos sometidos a distintos tratamientos. El ANOVA de un factor demuestra que no hay diferencias significativas entre las glucemias iniciales y finales en los grupos de análisis (glucemia inicial $p=0,308$ y glucemia final $p=0,734$).

La panfotocoagulación láser se realizó en tres sesiones separadas una semana entre ellas. En todos los casos se realizó el tratamiento bajo anestesia tópica, no requiriendo en ninguno de ellos la utilización de anestesia peribulbar. El tamaño del spot fue de 300 micras y la intensidad utilizada fue aquella que producía una lesión blanco-cremosa.

El número de impactos medio en el grupo control fue de $2742,21 \pm 479,19$, en el grupo de la triamcinolona $2725,53 \pm 524,32$ y en el grupo del bevacizumab $2968,5 \pm 469,01$. No existiendo diferencias estadísticamente significativas cuando se comparan ambas con el grupo control ($p=0,919$ y $p=0,150$ en el grupo TAIV y en el BIV respectivamente). El número de ojos que requirieron un re-tratamiento con láser fue de 11 en los grupos control y BIV, frente a 7 en el grupo TAIV.

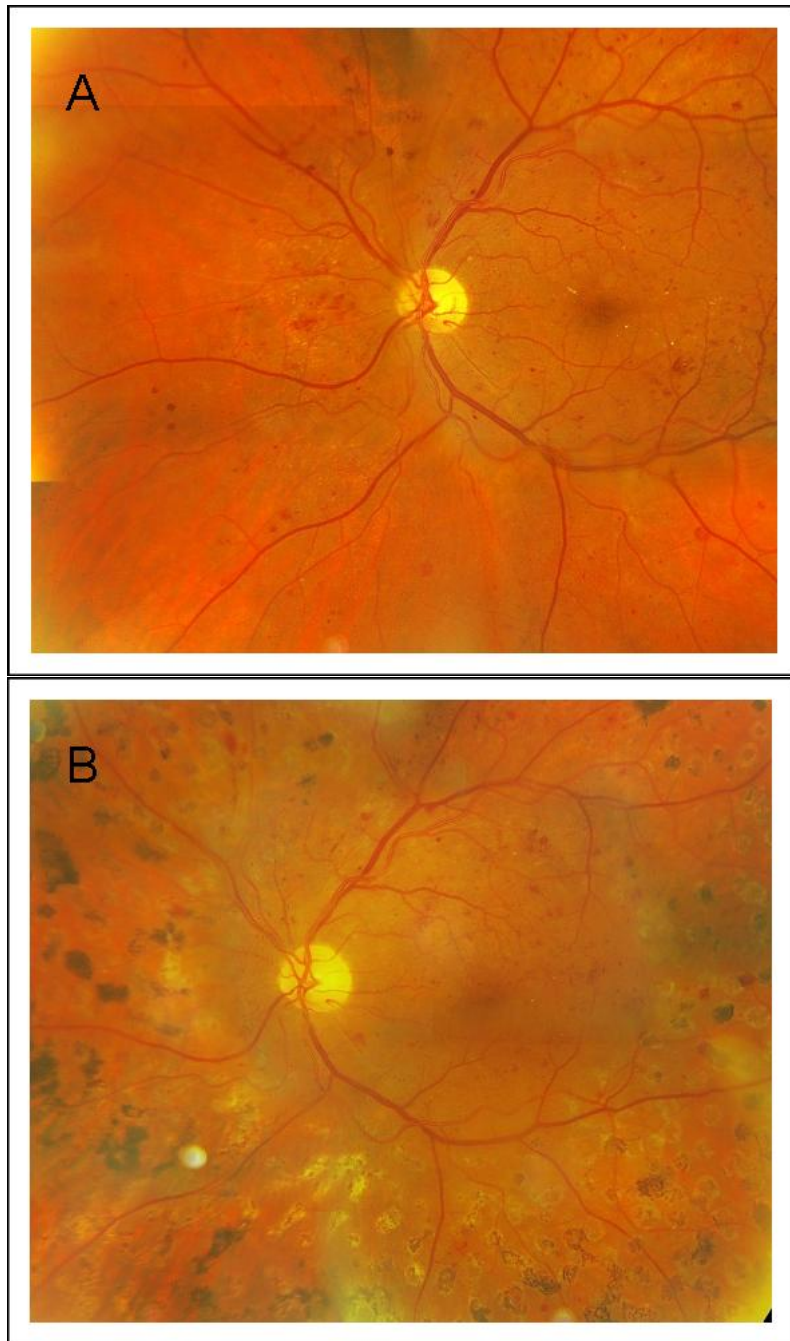


Figura 8. Retinografías de la misma paciente antes (A) y después (B) del tratamiento láser.

Durante el periodo de seguimiento cuatro pacientes no completaron el período de seguimiento. Dos pacientes con RDP bilateral, ambos con un ojo asignado al grupo control y otro al grupo TAIV, no completaron el seguimiento. El primero sufrió una meningitis un mes antes de finalizar el seguimiento, que fue tratada con esteroides intravenosos. Ello descompensó su diabetes y agravó la severidad de la retinopatía, por lo que los datos no se tuvieron en cuenta para el análisis. El otro paciente, sufrió un hemovítreo en el ojo asignado al grupo control a los tres meses del tratamiento que requirió cirugía. Dadas las numerosas visitas que le suponían las revisiones, el paciente decidió no seguir en el estudio. Otro paciente con un ojo asignado al grupo control, sufrió un hemovítreo resuelto quirúrgicamente, por lo que se excluyeron los datos para el análisis. Un cuarto paciente con un ojo del grupo BIV, no completó el seguimiento debido a un cambio de domicilio que le impedía acudir a las revisiones.

1. Mejor Agudeza Visual Corregida (MAVC)

Tras aplicar el test de Kolmogorov-Smirnov, vemos que la variable MAVC sigue una distribución normal en todos los grupos, por tanto para el análisis de medias entre diferentes grupos, usamos una t-student para muestras independientes, si lo que queremos es estudiar los cambios ocurridos dentro del mismo grupo usamos una t-student para datos apareados. Previamente se habían comparado las medias de todos los grupos utilizando un test de anova de una vía.

En el grupo control, la agudeza visual media era de $67,25 \pm 22,5$ letras ETDRS al inicio, al mes tras la aplicación del láser la media fue de $64,25 \pm 21,60$ ($p=0,183$), a los dos meses de $65,68 \pm 20,65$ ($p=0,521$) y a los 6 meses la agudeza visual media era de $64,88 \pm 21,74$ ($p=0,055$). Vemos por tanto que la agudeza visual se mantiene prácticamente estable durante el período de seguimiento tras el tratamiento. En el grupo TAIV, la media de la agudeza visual inicial es de $76,65 \pm 9,99$ letras, pasando a $74,47 \pm 9,02$, a $74,75 \pm 11,67$ y a $72,72 \pm 12,69$ al mes, a los dos meses y a los seis meses respectivamente. Los cambios respecto al inicio, no alcanzaron la significación estadística al mes y a los dos meses ($p=0,278$ y $p=0,191$) aunque existe una pérdida de una media de 3,93 letras a los seis meses, siendo estadísticamente significativa la diferencia ($p=0,011$). En el grupo BIV partimos de una media de $75,53 \pm 18,99$ al inicio, siendo de $74,88 \pm 16,49$, $75,32 \pm 15,15$ y de $74,74 \pm 17,14$ al mes, a los dos y a los seis meses. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas en ningún momento ($p=0,623$, $p=0,923$ y $p=0,628$, respectivamente). (Ver figura 9).

Evolución de la Agudeza Visual (n° de letras)

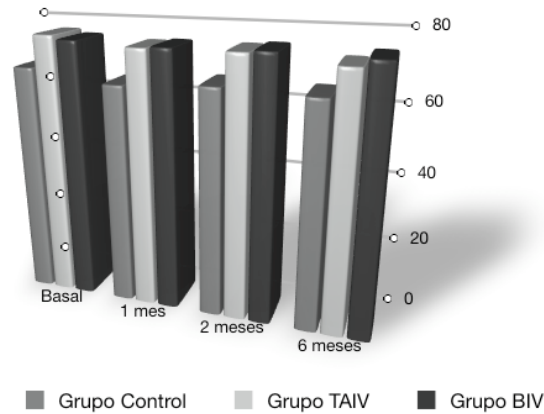


Figura 9. Evolución de la agudeza visual media expresada en número de letras del ETDRS, en función de los diferentes tratamientos, en relación con el periodo de seguimiento.

Si comparamos los cambios en la agudeza visual de los diferentes grupos frente al grupo control, vemos que no existen diferencias estadísticamente significativas. Que tampoco se detectaron al comparar los grupos TAIV y BIV entre sí. (Ver tabla 13).

MAVC	basal	1 mes	2meses	6 meses
Grupo Control	67,35 (20)	64,25 (20)	65,68 (19)	64,88(17)
Grupo TAIV	76,65 (20)	74,47 (20)	74,75 (20)	72,72(18)
Signif. estad.	p= 0,103	p= 0,06	p= 0,105	p= 0,199
Grupo Control	67,35 (20)	64,25 (20)	65,68 (19)	64,88(17)
Grupo BIV	75,53 (19)	74,88 (17)	75,32 (19)	74,74(19)
Signif. estad.	p= 0,227	p= 0,107	p= 0,110	p= 0,138
Grupo TAIV	76,65 (20)	74,47(20)	74,75 (20)	72,72(18)
Grupo BIV	75,53 (19)	74,88 (17)	75,32(19)	74,74(19)
Signif. estad.	p= 0,817	p= 0,928	p= 0,896	p= 0,688
ANOVA	0,212	0,091	0,128	0,220

Tabla 13. Comparación de la mejor agudeza visual corregida medias de los diferentes grupos de tratamiento, expresadas en numero de letras del ETDRS, entre paréntesis tamaño de la muestra, y la significación estadística.

En el grupo control, cinco ojos sufrieron una pérdida de 2 o más líneas de visión del ETDRS, dos de los cuales perdieron 4 líneas de visión. En el grupo TAIV fueron cuatro los que perdieron 2 líneas de visión o más, uno de ellos perdió 4 líneas de visión. En el grupo BIV, sólo dos ojos sufrieron una pérdida de 2 líneas y en ninguno de ellos ésta alcanzó las 4 líneas.

Es importante destacar que 6 de los 11 ojos que en total pierden 2 o más líneas de visión a los seis meses, mantenían la agudeza visual inicial (basal ± 1 línea ETDRS) a los 2 meses tras el tratamiento, por lo que la pérdida se produjo entre el segundo y el sexto mes.

2. Espesor Macular Central (EMC)

Tras aplicar el test de Kolmogorov-Smirnov, vemos que la variable EMC sigue una distribución normal en todos los grupos. Por ello, para el análisis de medias entre diferentes grupos, usamos una t-student para muestras independientes. Si lo que queremos es estudiar los cambios ocurridos dentro del mismo grupo usamos una t-student para datos apareados. Previamente se habían comparado las medias de todos los grupos utilizando un test de anova de una vía, para detectar cambios significativos.

El espesor medio macular central inicial en el grupo control fue de $342,05 \pm 118,69 \mu\text{m}$. Al mes aumentó hasta los $374,75 \pm 141,58 \mu\text{m}$, a los dos meses era de $347,95 \pm 101,68 \mu\text{m}$ y a los seis meses $370,18 \pm 106,06 \mu\text{m}$. Las variaciones no alcanzaron la significación estadística en ningún momento del seguimiento ($p=0,124$, $p=0,402$ y $p=0,129$ al mes, a los dos y a los seis meses respectivamente). En el grupo TAIV, el EMC medio era de $323,85 \pm 157,33 \mu\text{m}$, $258,79 \pm 61,67 \mu\text{m}$, $279,75 \pm 89,63 \mu\text{m}$ y $310,94 \pm 110,13 \mu\text{m}$ al inicio, al mes, a los 2 meses y a los 6 meses respectivamente. Las diferencias fueron estadísticamente significativas al mes ($p=0,020$), a los dos meses la tendencia fue hacia la significación, aunque sin alcanzarla ($p=0,134$); con intervalos de confianza: $-14,91; +103,11$), mientras que a los seis meses no existía diferencias significativas ($p=0,857$). En el grupo BIV la evolución fue a siguiente: $309,05 \pm 89,84 \mu\text{m}$, $313,94 \pm 85,56 \mu\text{m}$, $314,58 \pm 104,15 \mu\text{m}$ y $354,32 \pm 133,35 \mu\text{m}$ al inicio, al mes, a los dos y a los 6 meses respectivamente. El espesor macular se mantuvo estable hasta los dos meses ($p=0,902$ al mes y $p=0,671$). A los 6 meses existe un empeoramiento con un aumento de $45,27 \mu\text{m}$ de media ($p=0,032$). (Ver figura 10).

Cambios en el Espesor Macular Central (micras)

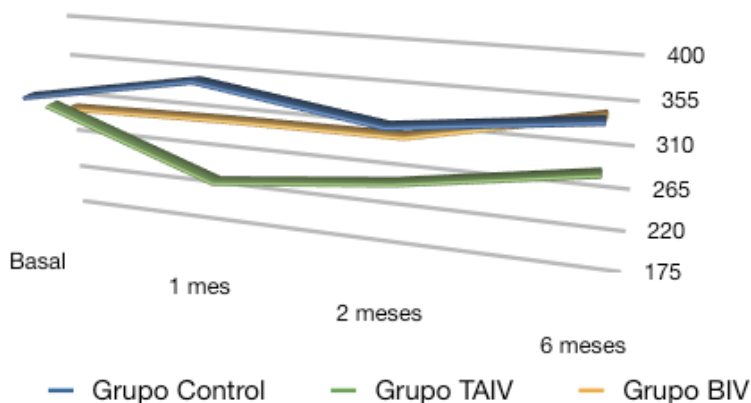


Figura 10. Evolución del espesor macular central en micras, en función de los diferentes tratamientos, en relación con el periodo de seguimiento.

Al comparar los datos obtenidos entre los diferentes grupos, vemos resultados interesantes (ver tabla 14). Existe una disminución en el EMC en el grupo TAIV, que comparándolo con los datos obtenidos en el grupo control, observamos una diferencia estadísticamente significativa al mes y a los dos meses ($p=0,002$ y $P=0,032$) respectivamente. A los seis meses, pese a que en el grupo TAIV, la media sigue siendo ligeramente inferior a la inicial y en el grupo control existe un aumento de espesor con respecto a las cifras basales, la diferencia no alcanza la significación estadística ($p=0,115$), aunque los intervalos de confianza sugieren una tendencia hacia la significación (IC: -15,2; +133,58).

Cuando comparamos los datos del grupo control y del grupo BIV, no observamos diferencias significativas en ningún momento del seguimiento ($p=0,131$, $p=0,324$ y $p=0,698$ al mes, a los dos y a los 6 meses respectivamente).

Por último quedaría ver si existen diferencias al comparar las variaciones del EMC en el grupo de la triamcinolona y en el grupo del bevacizumab. Vemos que la reducción del EMC producido por la TAIV, sólo alcanza la significación al mes de su administración ($p=0,032$). A los dos y a los seis meses no existen diferencias significativas ($p=0,269$ y $p=0,290$ a los dos y a los 6 meses respectivamente).

EMC	Basal	1 mes	2 meses	6 meses
Grupo Control	342,05 (20)	374,75 (20)	347,75 (19)	370,18 (17)
Grupo TAIV	323,85 (20)	258,79 (19)	279,75 (20)	310,94 (18)
Signif. estad.	p=0,682	p=0,002	p=0,032	p=0,115 IC(-15,2; 133,58)
Grupo Control	342,05(20)	374,75(20)	347,75 (19)	370,18(17)
Grupo BIV	309,05(19)	313,94(17)	314,58 (19)	354,32(19)
Signif. estad.	p=0,33	p=0,131	p=0,324	p=0,698
Grupo TAIV	323,085(20)	258,79(19)	279,75 (20)	310,94(18)
Grupo BIV	309,05(20)	313,94(17)	314,58 (19)	354,32(19)
Signif. Estad.	p=0,722	p=0,032	p=0,269	p=0,290
ANOVA	0,715	0,004	0,106	0,309

Tabla 14. Comparación del espesor macular central medio expresado en micras medias de los diferentes grupos de tratamiento, entre paréntesis tamaño de la muestra, y la significación estadística.

Estudiamos la evolución del grosor macular en función del grado de retinopatía al diagnóstico. En los ojos con nivel de RDP leve, el grosor macular pasa de 305,52 micras al inicio, a 299,86 micras al mes, 293,77 micras a los dos meses y a 326,27 micras a los seis meses, no existiendo cambios significativas al comparar estas medias ($p=0,756$, $p=0,363$ y $p=0,258$ al mes, dos y seis meses respectivamente). Si la retinopatía era proliferante moderada, partiendo de 302,30 micras pasamos a 321,96, 316,04 y 337,22 micras al mes, dos y seis meses respectivamente, siendo el incremento significativo a los dos y a los seis meses ($p=0,048$ y $p=0,001$ respectivamente). Por último, si se trata de una retinopatía diabética con CAR de las 355 micras iniciales, al mes se reduce hasta una media de 304 micras, a los dos meses se reduce aun más hasta los 291,40 y a los seis meses aumenta hasta las 318,29 micras. Sin embargo, estas variaciones no son significativas desde el punto de vista estadístico ($p=0,204$, $p=0,127$ y $p=0,404$ al mes, dos y seis meses respectivamente). La diferencia de medias entre los diferentes grupos tampoco fue significativa.

Se analizó el empeoramiento del edema macular con el grado de retinopatía basal que presentaban los ojos. Así, al inicio del estudio 25 ojos presentaban un espesor macular central superior a 300 micras. 7 de ellos presentaban retinopatía proliferante leve, 8 proliferante moderada y 10 presentaban características de alto riesgo. De los 7 casos con proliferante

leve, que a priori podrían no necesitar una panfotocoagulación urgente como los otros 18 ojos, solamente uno de ellos experimento un empeoramiento del edema macular al mes. A los dos meses, 3 de estos ojos presentaban un edema macular mayor que el inicial, aunque en dos de los casos el aumento era menor de 5 micras, con lo que se podría considerar estable.

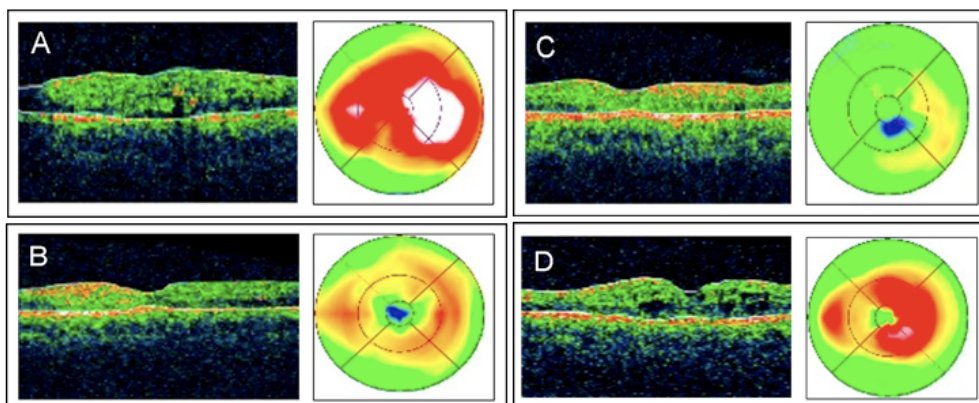


Figura 11. OCT macular de un paciente del grupo tratado con triamcinolona. A: antes del tratamiento. B: un mes después del tratamiento. C: dos meses después del tratamiento. D: seis meses tras el tratamiento.

Un aumento del 10% del espesor macular comparado con el inicial se vio en 3/9 de los pacientes con RDP moderada y en 3/10 de los pacientes con características de alto riesgo a los dos meses. A los seis meses, un empeoramiento mayor del 10% lo sufren el 33,3% de los que presentaban RDP leve, el 42,8% de los ojos con moderada y el 50% de los ojos con CAR. Por tanto parece que a mayor grado de retinopatía, mayor es el número de ojos en los que existe un empeoramiento del edema macular en los pacientes con espesor macular inicial mayor de 300 micras.

3. Número de neovasos

Tras aplicar el test de Kolmogorov-Smirnov, vemos que la variable número de neovasos, sigue una distribución normal en todos los grupos, por tanto para el análisis de medias entre diferentes grupos, usamos una t-student para muestras independientes, si lo que queremos es estudiar los cambios ocurridos dentro del mismo grupo usamos una t-student para datos apareados.

La media de neovasos en el grupo control al inicio fue de $3,45 \pm 2,0$. Dos meses tras el tratamiento, la angiografía evidenció una media de

2,28±2,2 mientras que a los seis meses la media de neovasos activos era de 2,50±2,1. La reducción a los dos meses fue estadísticamente significativa ($p=0,049$), pero esta significación se perdió por muy poco a los seis meses ($p=0,064$). En el grupo TAIV la media de los neovasos activos fue de 4,35±3,3 al inicio, 1,25±1,9 a los dos meses y de 1,11±1,4 a los seis. En ambas revisiones la diferencia alcanzó una gran significación estadística con $p=0,000$ en ambos casos. El grupo BIV pasó de una media de 4,79±4,36 al inicio a 0,05 a los dos meses y a 1,11 a los seis meses. La reducción en el número de neovasos también fue altamente significativa ($p=0,000$ y $p=0,002$ a los dos y seis meses respectivamente). (Ver figura 12).

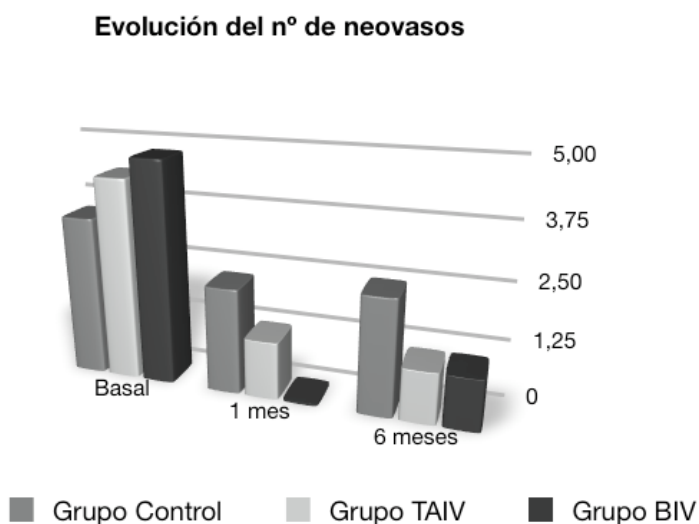


Figura 12. Evolución del número de neovasos activos (difusión durante la AGF), en función de los diferentes tratamientos, en relación con el periodo de seguimiento.

La asociación de triamcinolona al láser produce la regresión de una media de 3,1 neovasos frente a los 1,17 que produce el láser aislado a los dos meses ($p=0,137$), a pesar de no alcanzar la significación estadística, la tendencia observando los intervalos de confianza es hacia la significación (IC: -0,341; 2,397). A los seis meses la regresión fue de 3,24 frente a los 0,95 del grupo control ($p=0,024$), alcanzando ya la significación estadística.

El grupo que recibe bevacizumab más láser, también muestra una mayor reducción del número de neovasos activos que el grupo control, tanto a los dos meses ($p=0,001$) como a los seis meses ($p=0,021$).

Cuando comparamos los resultados en los grupos TAIV y BIV, la reducción es significativamente mayor en el segundo mes en el grupo BIV ($p=0,013$), aunque se pierde la significación a los seis meses, siendo la tasa de regresión similar en ambos grupos. (Ver tabla 15).

Nº Neovasos	Basal	2 meses	6 meses
Grupo Control	3,45 (20)	2,28 (18)	2,50 (17)
Grupo TAIV	4,35 (20)	1,25 (20)	1,11 (18)
Signif. estad.	$p=0,309$	$p=0,137$	$p=0,024$
Grupo Control	3,45 (20)	2,28 (18)	2,50 (17)
Grupo BIV	4,79 (19)	0,05 (19)	1,11 (19)
Signif. estad.	$p=0,22$	$p=0,001$	$p=0,021$
Grupo TAIV	4,35(20)	1,25 (20)	1,11 (18)
Grupo BIV	4,79 (19)	0,05 (19)	1,11 (19)
Signif. estad.	$p=0,725$	$p=0,013$	$p=1,00$
ANOVA	0,449	0,001	0,015

Tabla 15. Comparación del número medio de neovasos retinianos o papilares de los diferentes grupos de tratamiento, entre paréntesis tamaño de la muestra, y la significación estadística

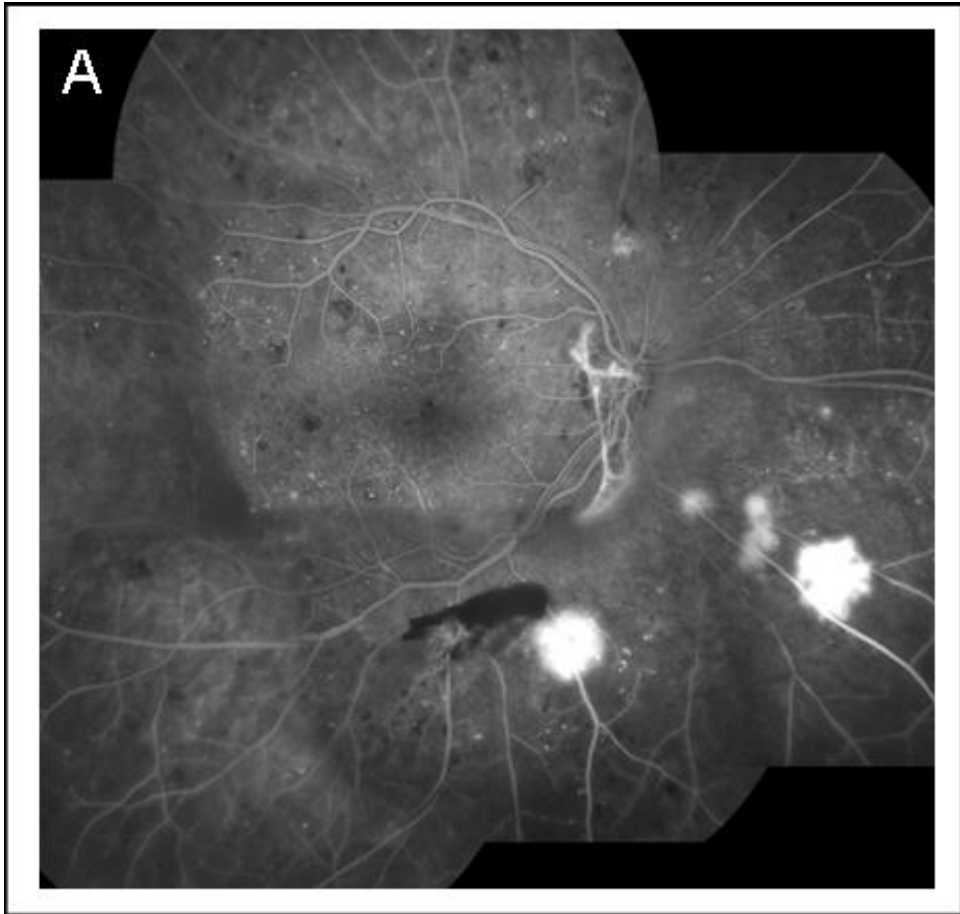


Figura 13A. Angiografía de un paciente con retinopatía proliferante de alto riesgo, donde se observan neovasos intraretinianos, uno de ellos asociado a hemorragia prerretiniana y neovasos prepapilares.

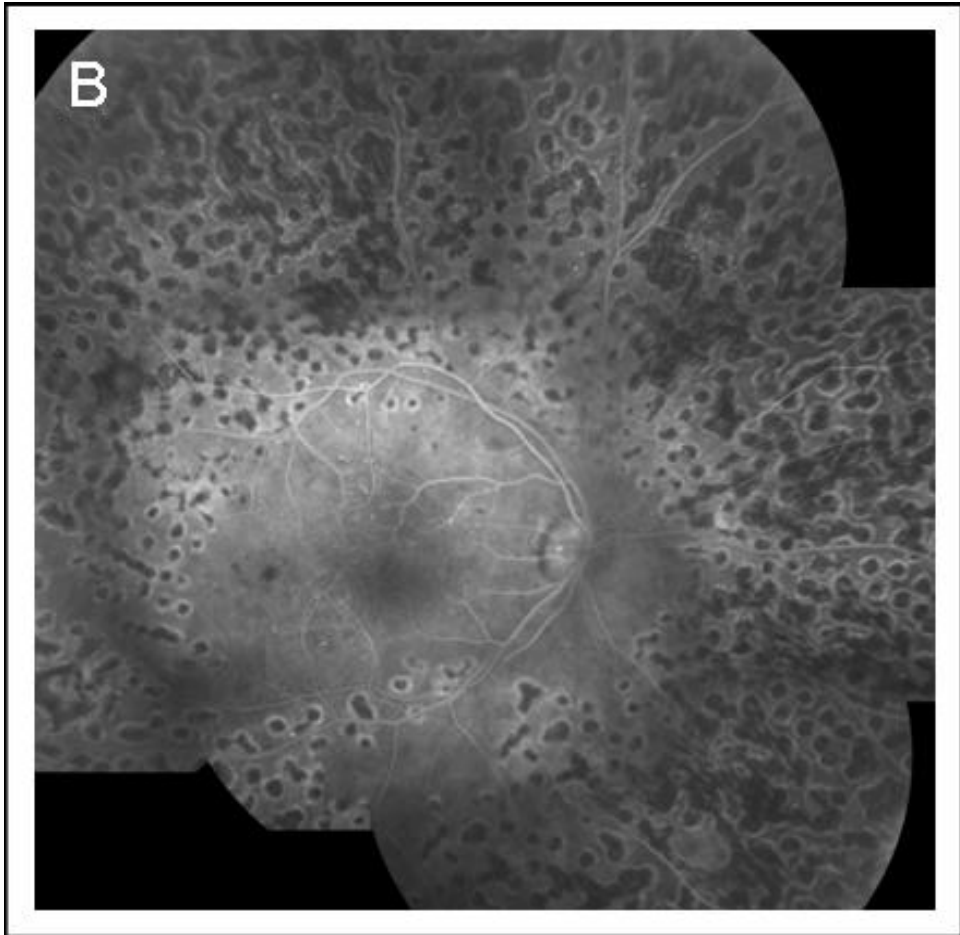


Figura 13B. A los dos meses tras el tratamiento láser, los neovasos han regresado.

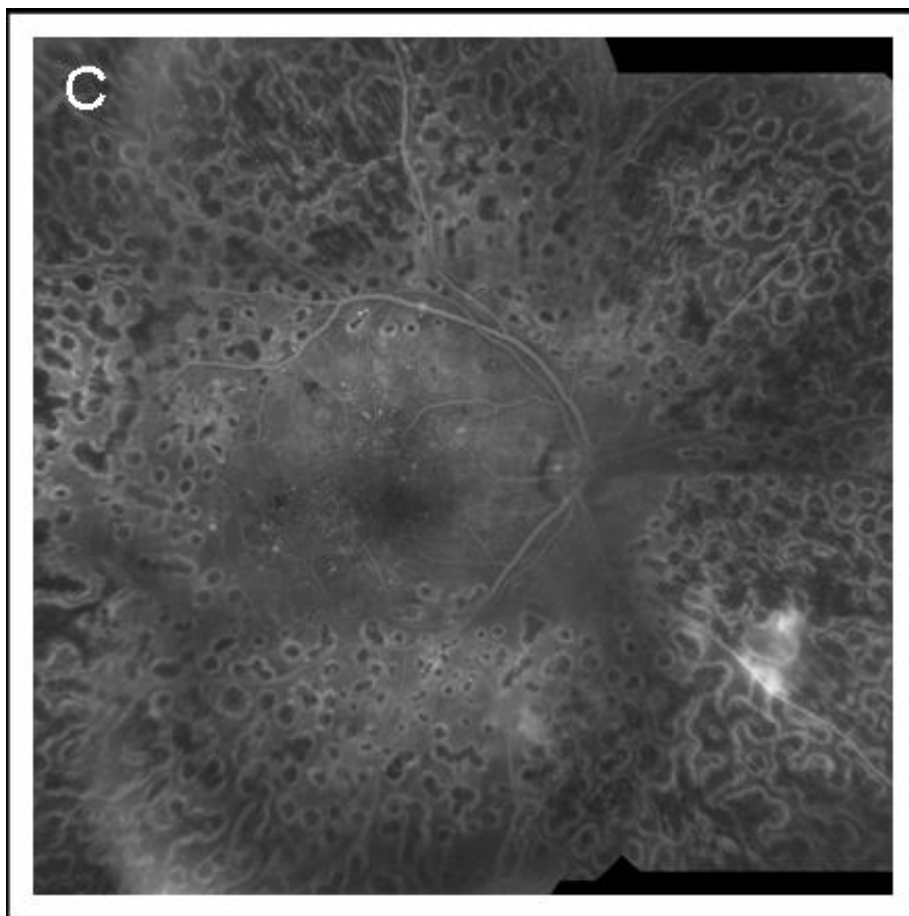


Figura 13C. A los seis meses, se aprecia en la angiografía cómo se han reactivado neovasos en la retina nasal inferior, sin embargo los neovasos de alto riesgo han regresado completamente.

4. Nivel de severidad de la retinopatía

Decíamos al comienzo, que la clasificación de severidad utilizada en el estudio ETDRS, se había modificado para fines más prácticos en la clínica diaria. En la siguiente tabla recordamos la clasificación usada.

RDP sin CAR leve	NVE<0,5 AP o proliferación fibrosa sola
RDP sin CAR moderada	NVE>0,5 AP y/o NVP<0,25-0,33 AP
RDP con CAR	NVP>0,25-0,33 AP y/o HP/HV presentes y neovasos visibles o supuestamente ocultos por las hemorragias
RDP Avanzada	HP/HV muy severas (no permite valorar neovasos), DTR macular, glaucoma neovascular o ptisis.

Tabla 16. Tabla resumen de los niveles de severidad de la retinopatía diabética y sus características.

Al inicio del tratamiento, en el grupo control, nos encontramos con 5 ojos que pertenecen al nivel de RDP sin CAR leve, 10 ojos al RDP sin CAR moderada, 3 ojos tenían CAR y 2 CAR avanzadas. En el grupo TAIV, la muestra se dividió en 9 ojos con RDP sin CAR leve, 6 con RPD sin CAR moderada y 5 con RDP con CAR. En el grupo BIV, 3 ojos presentaban RDP sin CAR leve, 8 ojos RDP sin CAR moderada, 6 ojos RDP con CAR y 2 ojos con RDP con CAR avanzada. (Ver tabla 17 y figuras 14 A, B y C).

	Grupo control			Grupo TAIV			Grupo BIV		
	basal	2 m	6 m	basal	2 m	6 m	basal	2 m	6m
RDP sin neovasos	0	5	3	0	10	9	0	16	6
RDP leve	5	7	9	9	7	7	3	1	11
RDP moderada	10	4	4	6	2	3	8	0	1
RDP CAR	3	2	2	5	1	0	6	1	0
RDP CAR avanzada	2	2	1	0	0	0	2	1	1

Tabla 17. Comparación del número de ojos incluidos en los diferentes niveles de severidad, al inicio a los 2 y a los seis meses en función del tratamiento administrado. Nos referimos a RDP sin neovasos en aquellos ojos en los que tras el tratamiento han regresado todos los neovasos.

La evolución que sufrieron los ojos dos meses tras los tratamientos fue la siguiente:

- En el Grupo Control:

- 3 ojos sufrieron empeoramiento del nivel de gravedad (15%).
- 5 ojos mantuvieron el nivel de severidad (25%).
- 8 ojos redujeron en 1 nivel su grado de severidad (40%).
- 4 ojos mejoraron en al menos 2 niveles (20%).

- En el Grupo TAIV:

- 0 ojos empeoraron su nivel de severidad.
- 5 ojos mantuvieron el nivel de severidad (25%).
- 10 ojos redujeron en 1 nivel su grado de severidad (50%).
- 5 casos mejoraron en al menos 2 niveles (25%).

- En el Grupo BIV:

- 0 ojos empeoraron su nivel de severidad.
- 2 ojos mantuvieron el nivel de severidad (10,5%).
- 4 ojos redujeron en 1 nivel su grado de severidad (21,1%).
- 13 casos mejoraron en al menos 2 niveles (68,4%).

A los seis meses tras los tratamientos, la evolución fue la siguiente:

- En el Grupo Control:

- 3 ojos sufrieron empeoramiento del nivel de gravedad (15,8%).
- 6 ojos mantuvieron el nivel de severidad (31,6%).
- 7 ojos redujeron en 1 nivel su grado de severidad (36,8%).
- 3 ojos mejoraron en al menos 2 niveles (15,8%).

- En el Grupo TAIV:

- 0 ojos empeoraron su nivel de severidad.
- 6 ojos mantuvieron el nivel de severidad (35%).
- 8 ojos redujeron en 1 nivel su grado de severidad (40%).
- 5 casos mejoraron en al menos 2 niveles (25%).

- En el Grupo BIV:

- 0 ojos empeoraron su nivel de severidad.
- 4 ojos mantuvieron el nivel de severidad (21%).
- 5 ojos redujeron en 1 nivel su grado de severidad (26,3%).
- 10 casos mejoraron en al menos 2 niveles (52,7%).

Vemos que el grupo control consigue con el láser que la retinopatía se mantenga estable (nivel de severidad igual o inferior al inicial) en el 85% de los casos. En el caso de asociar triamcinolona o bevacizumab, este objetivo se consigue en el 100% de los casos. Sin embargo, lo más significativo, es el porcentaje de pacientes que disminuyen el nivel de severidad, pasando de 50% en el grupo que recibe la panfotocoagulación aislada, al 65% si ésta se combina con triamcinolona y al 79% en el caso de que lo que se asocie sea el bevacizumab.

Si además nos detenemos en estudiar la evolución que sufrieron los pacientes que tenían características de alto riesgo al inicio, vemos que en el grupo control, de los 5 casos al inicio, se consigue disminuir el nivel de severidad en 2 de ellos a los seis meses del tratamiento. De los 5 casos que presentaban CAR al inicio en el grupo TAIV, ninguno de ellos persiste en este nivel de severidad tras el tratamiento. En el grupo BIV partíamos de 8 ojos incluidos en este grupo y solamente uno de ellos mantuvo las características de alto riesgo.

En cuanto a los ojos con RDP sin CAR moderada previa al tratamiento, teníamos a 10, 6 y 8 en el grupo control, TAIV y BIV respectivamente. Tras la aplicación de los respectivos tratamientos, 4, 3 y 1 en el grupo control, TAIV y BIV, permanecerían en este grupo a los seis meses.

Además, recordar que dos ojos sufrieron una hemorragia vítrea, ambos pertenecientes al grupo que solamente fue tratado con láser.

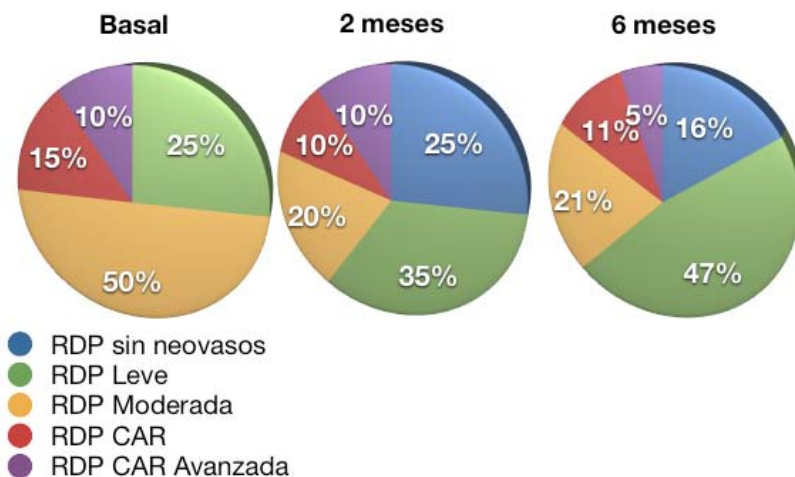


Figura 14 A. Diagrama de sectores en función del porcentaje de ojos incluidos en los diferentes niveles de severidad, antes, a los dos meses y a los 6 meses en el grupo control.

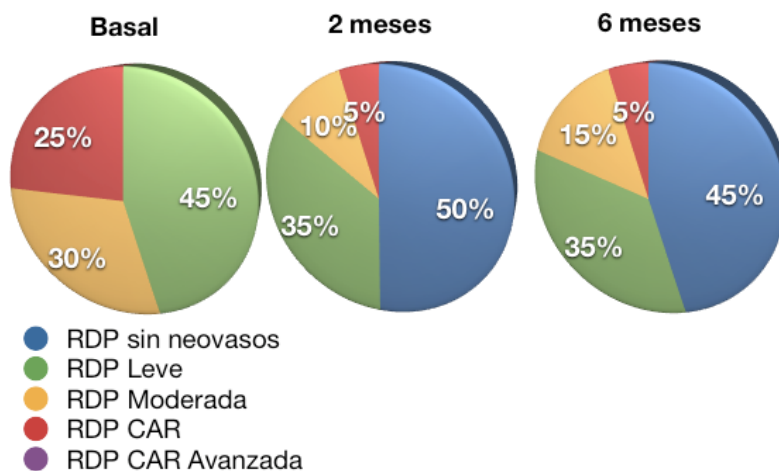


Figura 14 B. Diagrama de sectores en función del porcentaje de ojos incluidos en los diferentes niveles de severidad, antes, a los dos meses y a los 6 meses en el grupo inyectado con triamcinolona.

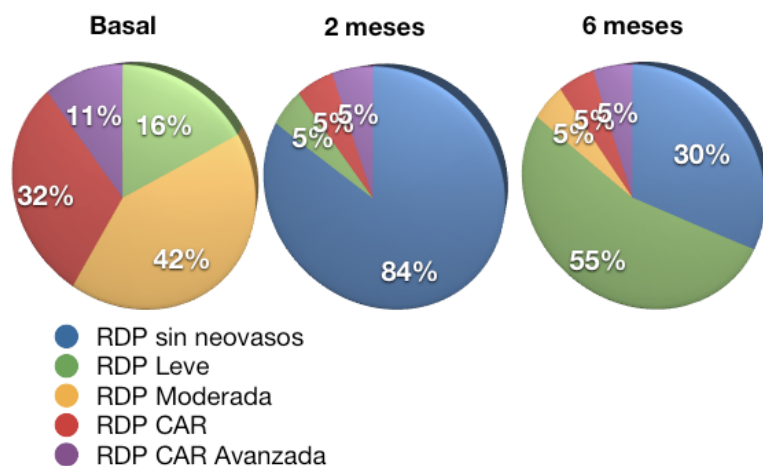


Figura 14 C. Diagrama de sectores en función del porcentaje de ojos incluidos en los diferentes niveles de severidad, antes, a los dos meses y a los 6 meses en el grupo inyectado con bevacizumab.



Figura 15A. Retinografías de la situación basal de una paciente diabética tipo 1 asignada al grupo BIV. Nótese la hemorragia retrohialoidea inferior y la proliferación fibrovascular prepapilar.



Figura 15B. Retinografías a la semana de la primera sesión de láser y de la inyección de bevacizumab. Nótese los impactos de láser en la retina inferior y cómo la hemorragia retrohialoidea ha disminuido su tamaño. La proliferación fibrovascular prepapilar también ha reducido su tamaño.



Figura 15C. Retinografías tras la segunda sesión de láser. Nótese los impactos del láser en la retina nasal.

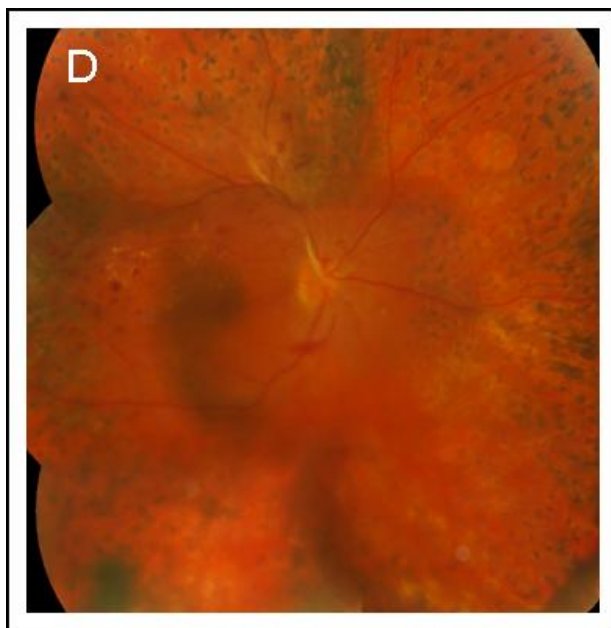


Figura 15D. Retinografías a los dos meses tras finalizar el tratamiento con láser. La imagen está borrosa debido al paso de la sangre desde el espacio retrohialoideo a la cavidad vítrea. Nótese la proliferación fibrosa prepapilar en la que han regresado los neovasos.



Figura 15E. Retinografías a los seis meses. Se ve la proliferación fibrosa prepapilar inactiva y el aspecto de la retina tratada con láser.

5. Sensibilidad al contraste

Los datos obtenidos siguen una distribución normal, por tanto para su análisis se usaran test paramétricos.

La sensibilidad al contraste inicial en los diferentes grupos fue de $1,38 \pm 0,38$ en el grupo control, $1,49 \pm 0,20$ en el grupo TAIV y $1,37 \pm 0,25$ en el BIV. Los cambios experimentados en la sensibilidad tras los tratamientos en los diferentes grupos no son estadísticamente significativos en ninguno de ellos, salvo en el grupo que recibió tratamiento combinado con triamcinolona donde al mes existe un descenso de la sensibilidad a $1,40 \pm 0,24$ ($p=0,015$), a los dos meses la sensibilidad se recupera hasta cifras medias de $1,44 \pm 0,30$ ($p=0,250$) y a los seis meses la cifra de $1,43 \pm 0,19$ que vuelve a ser significativamente estadística ($p=0,034$). (Ver tabla 18).

Al comparar los cambios en la sensibilidad al contraste entre los diferentes grupos, en ningún caso se observa diferencias estadísticamente significativas, en ninguna de las visitas.

	Grupo control	Grupo TAIV	Grupo BIV
Inicial	$1,38 \pm 0,38$	$1,49 \pm 0,20$	$1,37 \pm 0,25$
1 mes	$1,33 \pm 0,36$ $p=0,08$	$1,40 \pm 0,24$ $p=0,015$	$1,40 \pm 0,18$ $p=0,773$
2 meses	$1,40 \pm 0,26$ $p=0,868$	$1,44 \pm 0,30$ $P=0,250$	$1,42 \pm 0,21$ $p=0,331$
6 meses	$1,37 \pm 0,23$ $p=0,647$	$1,43 \pm 0,18$ $p=0,034$	$1,40 \pm 0,16$ $p=0,628$

Tabla 18. Sensibilidad al contraste media \pm desviación estándar en los diferentes grupos en las diferentes visitas. Significación estadística obtenida al comparar las diferencias en la sensibilidad al contraste media, comparándola con la inicial.

Variaciones en la Sensibilidad al Contraste

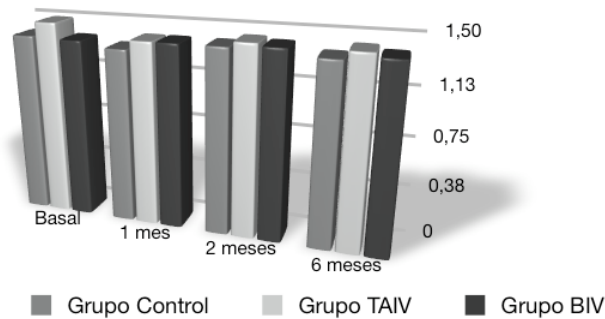


Figura 16. Evolución del número de la sensibilidad al contraste, en función de los diferentes tratamientos, en relación con el periodo de seguimiento.

6. Presión intraocular

La presión intraocular media (PIO) en el grupo control al inicio era $15,25 \pm 2,49$ mm Hg, mientras que en el grupo TAIV era de $14 \pm 1,8$ mm Hg y de 13,89 mm Hg en grupo BIV. Las variaciones de la PIO sufridas intragrupos, comparándola con la PIO basal media son estadísticamente significativas en el grupo de la triamcinolona que experimenta un aumento de la PIO media de 5,58 mm Hg al mes, de 6,05 mm Hg a los dos meses y de 2,63 mm Hg a los seis meses ($p=0,001$, $p=0,000$ y $p=0,027$ al mes, a los dos y a los seis meses respectivamente). Los cambios en el resto de los grupos no son significativos. (Ver figura 17)

Variaciones de la PIO

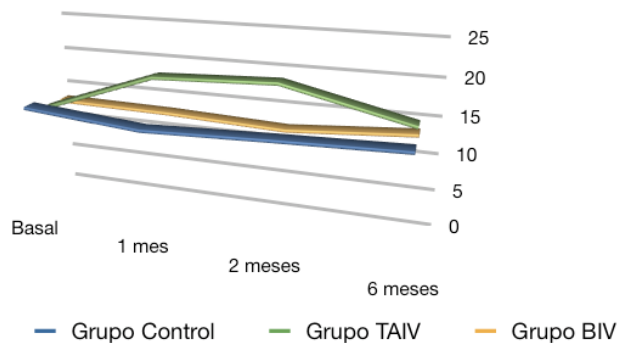


Figura 17. Evolución de la presión intraocular expresada en mm Hg, en función de los diferentes tratamientos, en relación con el periodo de seguimiento.

PIO	Basal	1 mes	2meses	6 meses
Grupo Control	15,25 ±2,49	14± 3,19	14,63±3,67	15,17±2,48
Grupo TAIV	14±1,8	19,58±6,9	20,25±6,83	16,63±4,14
Signif. estad.	p=0,078	p=0,004	p=0,003	p=0,203
Grupo TAIV	14±1,8	19,58±6,9	20,25±6,83	16,63±4,14
Grupo BIV	13,89±2,23	13,65±1,62	13,05±2,57	14,26±2,58
Signif. estad.	p=0,872	p=0,002	p=0,000	p=0,041
Grupo control	15,25 ±2,49	14± 3,19	14,63±3,67	15,17±2,48
Grupo BIV	13,89±2,23	13,65±1,62	13,05±2,57	14,26±2,58
Signif. estad.	p=0,082	p=0,719	p=0,133	p=0,285

Tabla 19. Comparación de la PIO media, expresada en mm de Hg ± desviación estándar, entre el grupo TAIV y el resto con sus correspondientes significaciones estadísticas.

Al comparar la PIO media entre los diferentes grupos, vemos que en el grupo TAIV se produce un aumento de la PIO significativo comparado con el grupo control al mes ($p=0,002$) y a los dos meses ($p=0,003$), pero que este aumento no es significativo a los 6 meses ($p=0,203$). El incremento de PIO del grupo TAIV frente al grupo BIV es significativo tanto al mes ($p=0,002$), a los dos meses ($p=0,000$) como a los seis meses ($p=0,041$). Los cambios de PIO entre el grupo control y el tratado con bevacizumab no mostraron diferencias entre sí. (Ver tabla 19).

Considerando subidas de PIO de 5 mm Hg por encima de la basal, en el grupo control al mes no tuvimos ningún caso, a los dos meses 2 ojos experimentaron esta subida mientras que a los seis meses 1 ojo mostró esta subida (ninguno de los casos requirió tratamiento hipotensor). Solamente 1 ojo en el grupo BIV sufrió un incremento temporal de la PIO de esa magnitud, en la revisión del primer mes. Por último, destacar que en el grupo TAIV fueron 5 casos los que sufrieron esta subida al mes de la inyección, 8 a los dos meses de la inyección y 4 a los seis meses. En total fueron 13 de los ojos inyectados con TA los que sufrieron aumento de PIO de ≥ 5 mm Hg en al menos algún momento del seguimiento. En 4 de ellos, se requirió tratamiento hipotensor (cuando la presión superó los 25 mm Hg). En todos, excepto en uno que se requirió la realización de una cirugía filtrante, el aumento de la PIO se controló con un solo hipotensor tópico. De todos ellos, incluido el paciente sometido a cirugía, solamente uno mantenía el tratamiento hipotensor una vez terminado el periodo de seguimiento de 6 meses.

No existió ningún caso en todos los pacientes inyectados con subidas de PIO inmediatas tras la administración intravítrea del fármaco, por

lo que no hubo necesidad de realizar ninguna paracentesis de cámara anterior.

7. Cataratas

La progresión de la opacidad de cristalino se evaluó mediante la comparación estereoscópica de las fotografías del cristalino obtenidas en la visita basal y en las sucesivas revisiones.

Así, tras el periodo de seguimiento de seis meses, en el grupo control, en 2 pacientes se advirtió la progresión de la opacidad (10%), en el grupo de la triamcinolona esta progresión se observó en 8 de los casos (40%), alcanzando la significación estadística si la comparamos con el grupo control ($p=0.029$); en el grupo del bevacizumab se vio en 1 caso (5%) ($p=0.591$).

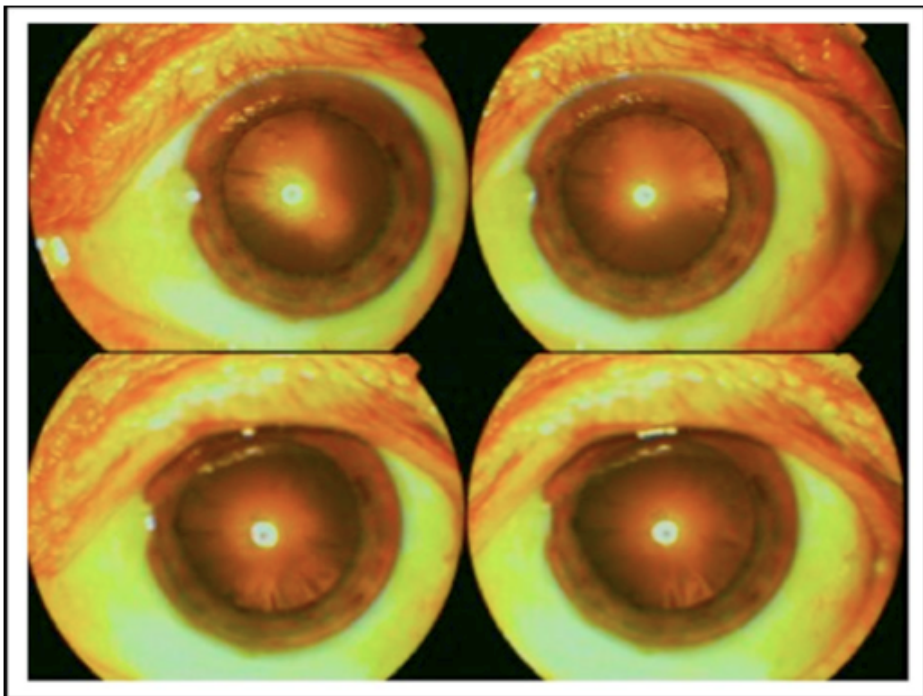


Figura 18. Fotografías estereoscópicas en las que se observa la progresión de las opacidades del cristalino en un ojo, seis meses después de la inyección de triamcinolona. Las imágenes superiores fueron tomadas en la visita basal y las inferiores en la visita a los seis meses.

8. Desprendimiento Exudativo Retiniano

De todos los ojos tratados, en 3 casos nos encontramos con un desprendimiento seroso retiniano periférico asintomático. 1 caso pertenecía al grupo control y 2 al grupo TAIV. Esta complicación del tratamiento, fue hallada al inicio de la segunda sesión de láser en dos de los casos, mientras que en el tercero, se diagnosticó al inicio de la tercera sesión. En ningún caso se administró tratamiento adicional alguno (más que tratamiento con anti-inflamatorios tópicos no esteroideos) y todos ellos evolucionaron satisfactoriamente hasta la resolución del mismo.

9. Pseudoendofthalmitis

Un paciente en el grupo tratado con la combinación de bevacizumab y láser sufrió un episodio de uveítis anterior aguda dos días después de recibir la tercera inyección de bevacizumab. Acudió con ojo rojo y disminución de la agudeza visual. La exploración en la lámpara de hendidura reveló la presencia de hiperemia ciliar, precipitados endoteliales finos y un tyndall en cámara anterior de 3+ y flare de 2+. No se observó infiltración vítrea ni afectación retino-coroidea. Se diagnosticó como un episodio inflamatorio secundario al fármaco y se añadió un esteroide tópico al tratamiento antibiótico tópico prescrito de forma rutinaria tras la inyección. El cuadro remitió en las dos siguientes semanas, sin mayores complicaciones.

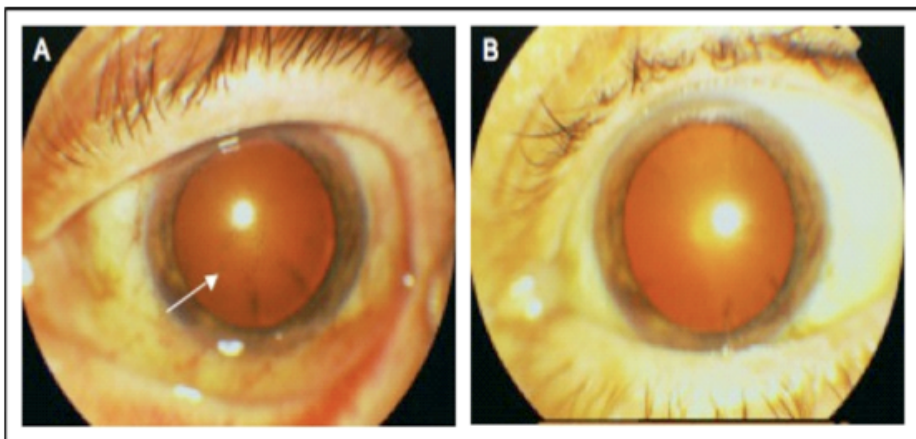


Figura 19. A: Imagen de segmento anterior mostrando una uveítis anterior aguda secundaria a la inyección de bevacizumab intravítreo. Nótese los precipitados endoteliales finos (flecha). B: 15 días tras la administración de tratamiento tópico antiinflamatorio, los precipitados endoteliales han desaparecido.

10. Episodios cardiovasculares

Un paciente sufrió un infarto agudo de miocardio un mes después de recibir la primera dosis de bevacizumab intravítreo. Por este motivo no se administraron las siguientes dosis del fármaco. El estudio cardiológico del paciente evidenció una lesión severa en la arteria descendente anterior proximal y una lesión del 40% en el tronco, depresión severa de la función sistólica ventricular izquierda (fracción de eyección del 35%) y una insuficiencia cardíaca congestiva. El paciente era ex-fumador importante y presentaba una arteriopatía periférica con obliteración distal estadio IV bilateral. El paciente requirió el implante de un stent recubierto de tacrolimus en la arteria descendente anterior.



DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

Ante pacientes diabéticos que presenten retinopatía diabética en estadio proliferante, estaría indicada la panfotocoagulación láser. Su efecto terapéutico, fue evidenciado por el ETDRS y el DRS, que fueron los principales estudios que establecieron protocolos de actuación en estos pacientes. En el DRS se demostró que la realización de una panfotocoagulación retiniana implicaba una reducción del riesgo de pérdida visual severa (<5/200) a los dos años en pacientes con retinopatía proliferante con características de alto riesgo¹⁵⁷. Por otro lado el ETDRS demostró que la panfotocoagulación precoz reduce el riesgo de progresión de la retinopatía, el riesgo de vitrectomía y el riesgo de pérdida visual severa⁴¹², pero que ésta no estaba indicada en pacientes con retinopatía leve o moderada no severa.

El diseño de este último estudio incluyó pacientes con retinopatía diabética no proliferante severa o proliferante leve, en los que podía coexistir edema macular. Se establecieron diferentes grupos de tratamiento y vieron que en caso de existir edema macular, estaba indicada la realización de láser focal previo a la realización de la PFC.

Sin embargo, en pacientes con retinopatías con nivel de severidad más avanzado en las que coexista edema macular, las recomendaciones que establecía no eran del todo claras, ya que es sabido que demorar la realización de una panfotocoagulación puede producir una pérdida de visión severa.

Una de las posibles complicaciones de la realización de una PFC es la del empeoramiento del edema macular, según apuntan los estudios de McDonald & Schatz^{416, 418}, que encuentran que tras la realización de la PFC, el 43% de los ojos tratados experimentan un aumento en el edema macular entre las 6 y las 10 semanas post-tratamiento, aunque sólo el 8% de los pacientes desarrollaron edema macular crónico con disminución de la agudeza visual secundaria.

Sin embargo también se ha visto que pacientes con edema macular severo, en los que no exista una atrofia importante del EPR o isquemia macular, hasta el 45% de los casos sufren una mejoría de 2 o más líneas de visión a los seis meses de haber realizado una panfotocoagulación retiniana sin haber realizado previamente láser focal/rejilla del edema macular⁴²⁰. Por lo que en casos de buena perfusión la PFC podría conllevar una reducción del edema.

Para tratar de evitar el agravamiento del edema secundario a la panfotocoagulación, se ha propuesto realizarla en varias sesiones en lugar de en una única sesión. Doft y Blankenship en 1982 no encontraban diferencias en cuanto a agudeza visual ¹⁴⁵, en un estudio randomizado que comparaba ambas modalidades. Sin embargo es importante destacar que en aquel momento la tecnología de coherencia óptica todavía no estaba disponible, por lo que podría haber empeorado el edema sin que existiese una pérdida de agudeza visual.

Por el contrario, Shimura y cols. ⁹⁹ sí encuentran un mayor aumento del edema en pacientes que habían sido tratados con sesiones separadas 1 semana frente a los que se dejaban pasar 2 semanas entre sesiones.

Recientemente, en febrero de 2009, se publica el resultado de un estudio multicéntrico, no aleatorizado, realizado por la Diabetic Retinopathy Clinical Research Network ⁴²¹, en el que se comparan los cambios producidos tras una única sesión en comparación con la realizada en cuatro sesiones (separadas una semana) en el espesor macular en pacientes con espesor macular inicial menor de 300 micras y con RD no proliferante severa o proliferante inicial. A las 4 semanas existe un mayor aumento en el grupo tratado con una única sesión frente al tratado en cuatro sesiones, pero que a partir de las 17 semanas ya no existían diferencias entre ambos grupos.

Con este panorama de fondo, diseñamos nuestro estudio incluyendo aquellos ojos que presentaran retinopatía proliferante (RDP). De ellos casi el 70% tenían, como mínimo, una retinopatía proliferante moderada, por lo que una panfotocoagulación era necesaria de forma inmediata. Para tratar de disminuir el riesgo de edema macular secundario a la misma, decidimos dividir el tratamiento en tres sesiones separadas entre sí 7 ± 3 días.

Desde que iniciamos el estudio, se han publicado diversos trabajos en los que se plantea la asociación de inyecciones intravítreas de triamcinolona o de bevacizumab en pacientes con retinopatía diabética en estadio proliferante, con el fin de tratar de establecer cual es el mejor protocolo de tratamiento en este tipo de pacientes. El tratamiento asociado con TA conseguía buenos resultados en los primeros trabajos publicados ^{214, 217, 219, 222} y más recientemente en el publicado por Maia y cols. ²²¹.

Sin embargo, con la aparición de los fármacos anti-VEGF, pronto se plantearon nuevos diseños que sustitúan la TA por el bevacizumab como coadyuvante de la panfotocoagulación retiniana. Así, se publican recientemente los resultados del IBeHi study ³⁸⁶ y de otro trabajo dirigido por Cho y cols. ³⁸⁸, que muestran también buenos resultados y sobretodo, menores efectos secundarios locales que los observados con el uso de la triamcinolona.

Nuestro estudio es el único que hasta la fecha compara la eficacia y la seguridad de la triamcinolona y del bevacizumab como coadyuvantes frente a la panfotocoagulación aislada en pacientes con retinopatía diabética proliferante.

La principal variable del estudio fue analizar si con los tratamientos combinados conseguimos una mayor tasa de regresión de la neovascularización secundaria a la retinopatía diabética. Analizamos también los cambios observados tanto en la agudeza visual como en el espesor macular central. Otras variables estudiadas fueron los cambios en la sensibilidad al contraste tras la aplicación de los diferentes tratamientos así como la aparición de efectos secundarios derivados.

Antes de comentar las variaciones en los neovasos, es necesario definir qué es lo que entendimos por *regresión de la neovascularización*. Solamente cuando tras el tratamiento no observamos ninguna difusión del contraste desde el nevaso -durante cualquier fase del angiograma- consideraremos que el nevaso ha regresado. Por tanto, si tras el tratamiento, tan sólo conseguimos reducir el área de difusión del nevaso, consideramos que éste todavía está activo y por tanto no se ha cumplido el objetivo del tratamiento. Hacer esta aclaración es importante como veremos a continuación, ya que los trabajos publicados respecto a este tema, usan criterios diferentes, como la reducción en el área de difusión de contraste por los neovasos u otros que consideran exitoso el tratamiento, simplemente cuando la neovascularización no progresa o se mantiene estable tras el mismo.

Uno de los primeros trabajos publicados sobre el efecto de la PFC en los neovasos es el de Vander y cols.⁴¹³, que hablan de que en cerca del 60% de los 59 pacientes estudiados observan una regresión favorable de la neovascularización. Consideraron como respuesta inicial favorable la regresión de las características de alto riesgo. Es decir, pacientes con neovascularización de disco moderada o severa (al menos un tercio del área del disco) se considera que ha tenido éxito si la NVD se reduce a menos de un tercio del área del disco. Si la NVD es moderada (es menos de un tercio del área del disco), sólo la total regresión de los neovasos se consideraba como éxito. De 59 pacientes encontraron que en 35 se observaba una regresión favorable (59%).

Otro trabajo, el de Reddy y cols.¹⁴⁹ definen regresión, cuando en un ojo con cuatro características de alto riesgo -en función de los criterios del ETDRS- tras el tratamiento, pasa a tener 2 o menos y si previo al tratamiento tiene dos características se consideraba como regresión el que se reduzca a una característica de alto riesgo. Con estos criterios consiguen tasas de regresión del 77%. Otros trabajos reportan cifras similares a los estudios anteriores^{414, 415}.

Los estudios más recientes analizan la reducción del área de difusión de contraste desde los neovasos durante la angiografía. Hablan de éxito si existe una disminución del área de difusión, aunque los neovasos sigan exudando. Así, Bandello y cols.²²², que estudian la respuesta al tratamiento combinado de PFC más inyección intravítrea de triamcinolona en comparación con la PFC aislada en pacientes con retinopatía proliferante, encuentran una disminución del área de difusión en el 74%, 84% y 86% a los 3, 6 y 9 meses respectivamente en el grupo combinado frente a un 19%, 22% y 33% en el grupo control. En 4 de los 9 ojos se observó una regresión completa del neovaso en el grupo del tratamiento combinado frente a 1 de 9 en el grupo control. Otros estudios con la TA, reportan mayores tasas de regresión en el grupo combinado pero sin datos tan objetivos como los anteriores^{217, 221}.

La combinación del bevacizumab con la PFC también consigue mejores resultados. En el IBehi Study³⁸⁶ donde se compara la PFC con PFC más BIV vemos que el área de exudación es de 11,15 mm² al inicio, 0,62 mm² a las 4 semanas (94,5% de reducción), 0,67 mm² a las 9 semanas (93,99% de reducción) y 4,46 mm² a las 16 semanas (60% de reducción). En el grupo PRP aislada, teníamos 15,31 mm² al inicio, 14,73 mm² a las 4 semanas (3,78% de reducción), 14,26 mm² a las 9 semanas (6,8% de reducción) y 13,58 mm² a las 16 semanas (11,2% de reducción). Cho y cols.³⁸⁸, no aportan datos específicamente pero, reportan que 4 de los 20 pacientes del grupo que es tratado con la PFC empeoraron de su retinopatía frente a ninguno en el grupo PFC más bevacizumab. En la tabla 20 se presenta un resumen de los resultados de los trabajos anteriormente comentados.

En nuestro estudio, el número medio de neovasos al inicio en el grupo control era de 3,45, a los dos meses tras la PFC se produjo una regresión total en el 33% de los neovasos y a los seis meses del tratamiento el 27,5% habían regresado. En el grupo TAIV de una media de 4,35 al inicio, se produjo una regresión del 71,2% de los neovasos a los dos meses y del 74,4% a los seis. ($p=0,137$ y $p=0,024$ respectivamente). El grupo BIV partía de 4,79 de neovasos de media, a los dos meses el 98,9% habían regresado y a los seis el porcentaje de regresión era de 76,8 ($p=0,001$ y $p=0,044$).

Si hablamos en términos absolutos, es decir cantidad de ojos en los que se produce una regresión completa tras el tratamiento, los resultados son muy similares a los presentados por los trabajos previos en los grupos tratados con láser solamente y los tratados con triamcinolona como coadyuvante. A los seis meses, encontramos tres casos de regresión completa en el grupo control, mientras que en el grupo de la triamcinolona este número fue de 9 ojos (Bandello y cols.²²² reportan que 1 de los 9 ojos del grupo control tuvo una regresión completa de la neovascularización,

frente a los 4 de cada 9 del grupo que recibió además la inyección de triamcinolona). En el grupo del bevacizumab, en 6 casos regresó completamente la neovascularización.

Estudio	Criterios de eficacia	Resultados
Doft y Blankenship (1984) ⁴¹⁴	Proporción de ojos con 3 o más características de alto riesgo, que reducen su nivel de severidad.	72% de ojos tratados con láser a las 3 semanas. El 72% de estos se mantuvieron estables a los 6 meses
Vander y cols. (1991) ⁴¹³	Si NVD moderada-severa: Reducción de NVD en 1/3 del AD. Si NVD leve: regresión total de los NVD	62% de regresión en pacientes tratados con láser a los 6 meses
Reddy y Cols. (1995) ¹⁴⁹	Si 4 características de alto riesgo: disminución a 2 o menos. Si 2 características de alto riesgo: disminución a 1	77% de regresión en pacientes tratados con láser al año
Bandello y cols. (2006) ²²²	Disminución del área de difusión del neovaso en AGF	19%, 22% y 33% en ojos tratados con láser (3,6 y 9 meses) 74%, 84%, 86% en ojos tratados con láser+ TAIV (3,6 y 9 meses)
Zein y cols. (2006) ²¹⁷	Estabilización: regresión o no progresión de neovasos	100% en ojos tratados con láser a los 9 meses 100% en ojos tratados con láser+ TAIV a los 9 meses
IBehl Study(2008) ³⁸⁶	Disminución del área de difusión del neovaso en AGF	3,78%, 6,8% y 11,2% en ojos tratados con láser (4,9 y 16 semanas) 94,5%, 93,99% y 60% en ojos tratados con láser+BIV (4,9 y 16 semanas)
Cho y cols (2009) ³⁸⁸	Empeoramiento del nivel de severidad de la retinopatía	20% en el grupo tratado con láser a los 3 meses 0% en el grupo tratado con láser+ BIV a los 3 meses
López-López y cols.(2009)	Ausencia total de difusión desde el neovaso en AGF	33% y 27,5% en los ojos tratados con láser (2 y 6 meses) 71,2% y 74,4% en ojos tratados con láser+ TAV (2 y 6 meses) 98,9% y 76,8% en ojos tratados con láser+ BIV (2 y 6 meses)

Tabla 20. Resumen de los principales estudios sobre la regresión de los neovasos tras aplicar diferentes opciones de tratamiento.

AD: área de disco,AGF: angiografía fluoresceínica,BIV: bevacizumab intravítreo,NVD: neovascularización del disco, TAIV: triamcinolona acetónido intravítrea.

Comparando los resultados obtenidos en el grupo TAIV y en el grupo BIV, a los dos meses, la tasa de regresión es mayor en el grupo BIV ($p=0,013$) (recordar que este grupo recibía tres inyecciones, la última era un mes antes de esta revisión). A los seis meses, el porcentaje de regresión era bastante similar entre ambos grupos, del 74,4% y del 76,8% en el grupo TAIV y BIV respectivamente.

Otro criterio usado para evaluar la respuesta a los tratamientos, decíamos que era analizar los cambios observados en el nivel de severidad. En nuestro grupo control a los seis meses el 15,8% de los ojos empeoraron su grado de retinopatía, el 31,6% mantuvieron su nivel y el 52,6% lo redujeron, resultados también similares a los comentados anteriormente con criterios similares. Sin embargo, vemos como la asociación de otros tratamientos al láser consigue mejores resultados, ya que, la asociación con la TA, consigue que ningún ojo empeore, que el 35% mantengan el mismo nivel de gravedad y el 65% reduzcan su nivel de gravedad. El uso de bevacizumab consigue todavía mejores resultados, ya que tampoco existe ningún caso de empeoramiento, el 21% se mantienen y el 79% reduce su nivel de gravedad.

Un análisis de los subgrupos muestra que el uso de coadyuvantes es especialmente útil en el caso de los pacientes que presenten características de alto riesgo. Así, en el grupo control nos encontramos que 5 casos tenían RDP con CAR al inicio y que, tras realizar la panfotocoagulación, sólo en 2 casos conseguimos reducir el grado de retinopatía, mientras que en el caso de la triamcinolona en los 5 ojos con CAR antes del tratamiento se observa una disminución del nivel de severidad y en el caso del bevacizumab de 8 casos vemos que 7 disminuyen el grado de severidad y 1 no lo hace (presentaba pre-tratamiento una proliferación neovascular que producía una tracción vítreo macular y que lógicamente tras la aplicación del tratamiento, aun a pesar de disminuir la actividad de los neovasos, la tracción persiste en cierta medida).

Por tanto, los resultados obtenidos con los tratamientos combinados logran una reducción significativa en el número de neovasos activos frente a la panfotocoagulación láser estándar, siendo estos resultados consistentes con los publicados en la literatura^{222, 386, 388}. El asociar fármacos capaces de inhibir el efecto del VEGF, parece por tanto que ayuda a lograr un mayor beneficio que el del láser al inducir una mayor regresión de los neovasos. Además, el uso de ambos tratamientos permite combinar el efecto rápido, aunque breve, de los fármacos antiangiogénicos, con el más lento pero más estable del láser.

Probablemente el VEGF juegue un papel principal en la fisiopatología de la RDP, y no tengan tanta importancia otras citoquinas que sí jugarían un papel importante en otras complicaciones como el edema macular. Ello

justificaría el mayor efecto del bevacizumab que el de la triamcinolona, logrando unos mejores resultados partiendo de unas condiciones basales peores que las de los otros grupos. Además, el hecho de que se trate de un fármaco con un perfil de seguridad local mejor que la triamcinolona, podría colocarlo como posible tratamiento de primera línea en este tipo de pacientes.

Por supuesto, son necesarios estudios clínicos aleatorizados y comparativos con un número de pacientes mayor, para confirmar estos resultados y establecer los protocolos definitivos de tratamiento en este tipo de pacientes.

Los cambios en el *espesor macular central (EMC)*, evaluando las 1000 micras centrales, también fueron estudiados. Veíamos que en el grupo Control se produce un aumento del 9,5% del espesor macular medio al mes del tratamiento láser, a los dos meses el espesor medio vuelve prácticamente a cifras basales (aumento del 1,6%), pero, que sin embargo, existe un nuevo engrosamiento a los seis meses (aumento del 8,2%).

Estas cifras son menores que las presentadas en otro estudios similares como el de Bandello y cols.²²² en el que presentan aumentos de su grupo control del 12% a los 3 meses y del 17% a los 6 meses. Un estudio similar es el de Choi y cols.²¹⁹, en el que se incluyen pacientes con edema macular y RDP, donde, al mes el espesor medio es un 1,5% mayor que el basal y a los 2 meses se produce un descenso de 2,5% comparado con el basal. En ambos casos además de la PFC en el grupo control se había realizado tratamiento focal/rejilla al inicio. El trabajo dirigido por Maia²²¹ logra mejores resultados en este grupo, ya que a pesar de un empeoramiento del 6% del espesor macular medio al mes, a los tres meses, el espesor disminuye un 7,1% respecto del basal y a los seis meses disminuye todavía más hasta un 12,5%.

El hecho de que en nuestro grupo control a los dos meses el espesor macular medio fuera prácticamente similar al basal, y que en comparación con los trabajos que asocian láser focal/rejilla al inicio no se obtuvieran unos resultados peores, podría sugerir la posibilidad de que pacientes con retinopatías de alto riesgo, en los que la panfotocoagulación no se debiera demorar, podrían ser tratados primero para estabilizar la retinopatía y posteriormente tratar el edema macular en el caso de empeorar o de no mejorar con la panfotocoagulación.

Las recomendaciones para el tratamiento de estos pacientes sugeridas por los resultados de los estudios del ETDRS, apuntaban la necesidad de tratar de estabilizar la mácula previamente a la realización de la panfotocoagulación. Sería lógico pensar que los avances tecnológicos experimentados desde la publicación de estos resultados, podrían haber

mejorado la calidad de los láseres, hasta tal punto de inducir una menor respuesta inflamatoria secundaria a la panfotocoagulación, disminuyendo así la afectación macular secundaria. Un buen ejemplo serían los láseres subumbrales que teóricamente, producen un resultado similar usando niveles de energía inferiores ^{137, 138}.

De la misma manera, la técnica empleada por los profesionales también se ha podido depurar, consiguiendo unos mejores resultados. Por tanto, de confirmarse estos datos, la aproximación terapéutica a estos pacientes con retinopatías de alto riesgo y edema macular, podría ser diferente a la descrita en aquellos trabajos, tratando de estabilizar la retinopatía primero.

Por otro lado, en el grupo TAIV nosotros, observamos un descenso del 20,1% del espesor macular medio al mes de la inyección. A los dos meses el descenso se mantenía en 13,6% respecto al basal y en un 4% a los seis meses. El estudio de Bandello ²²² refiere descensos del 31% y del 28% a los 3 y a los seis meses. El estudio de Choi ²¹⁹ al mes, el espesor se reduce en un 40,6%, a los dos meses la reducción es del 38,3% y a los 3 meses vuelve a cifras del 40,1%. En los resultados presentados por Maia ²²¹, el EMC al mes desciende un 29,4%, a los 3 meses es del 33,6% y a los seis meses se mantiene en el 33,6%.

La triamcinolona intravítrea es capaz de producir una disminución estadísticamente significativa respecto al tratamiento control al mes y a los dos meses ($p=0,002$ y $p=0,032$ respectivamente). Esta diferencia ya no alcanza la significación estadística a los seis meses ($p=0,115$), aunque probablemente un aumento del tamaño muestral conllevaría alcanzar la significación, si observamos los intervalos de confianza (IC:-15,2;+133,58).

Sin embargo, las mejoras observadas en nuestro grupo son claramente inferiores a las presentadas en los anteriores trabajos, posiblemente ello se relacione con una menor dosis de fármaco inyectada en nuestro estudio en comparación con los anteriores.

Es sabido que el efecto de este fármaco es proporcional a la concentración inyectada en el vítreo, y que dependiendo de las diferentes formas de obtener la triamcinolona, la dosis es mayor o menor ¹⁹¹. En nuestro caso, la inyección de los 4 mg se obtuvo al tomar 0,1 mL directamente del vial, tras agitar éste enérgicamente y sin proceso de filtrado, lo que implicaría que la dosis fuese menor por lo que el efecto logrado sería también menor y menos duradero en el tiempo.

De los trabajos comentados anteriormente el único en el que se describe en detalle el proceso de obtención, es en el de Choi ²¹⁹. Tras dejar que el vial sedimente, eliminan el sobrenadante. Posteriormente, mezclan el precipitado con 0,1 mL de suero salino balanceado y esta mezcla la dejan

sedimentar 10 minutos. Obtenien en así un segundo precipitado, que es el que inyectan con la mínima cantidad de suero posible. Lo que sugiere que la concentración inyectada sea mayor siguiendo este protocolo que con el nuestro.

El espesor macular en el grupo del bevacizumab, en las dos primeras revisiones (1 mes después de la segunda y la tercera inyección aproximadamente) se mantiene prácticamente constante (1,3% y 1,8% de incremento respecto al EMC basal al mes y a los dos meses respectivamente). Sin embargo, en la revisión de los seis meses (4 meses después de la última inyección de fármaco) vemos que existe un aumento del espesor macular medio (aumento del 14,5%). El estudio de Cho y cols.³⁸⁸ en el que inyectan una única dosis de bevacizumab una semana antes del inicio de la panfotocoagulación consiguen resultados mejores que los observados en nuestro estudio, ya que al mes se observa una reducción del 18,68% y del 19,4% al mes y a los tres meses, aunque aquí, los pacientes con edema macular al inicio también recibían láser focal.

La patogénesis del edema macular diabético, como comentábamos al inicio, no está completamente aclarada. Se sabe que el VEGF está implicado, al inducir un aumento de la permeabilidad vascular⁶⁴, aunque no es la única molécula implicada en su desarrollo, ya que se han implicado otras moléculas como interleucinas, moléculas quimiotácticas, otros factores de crecimiento, el factor de necrosis tumoral, etc.

El corticoide es un antiinflamatorio que no sólo actúa inhibiendo el VEGF, como el bevacizumab, sino que se ha relacionado también con otras moléculas inflamatorias como la IL-6⁴²², la ICAM-1 (molécula de adhesión intercelular), la MCP-1 (proteína quimiotáctica de monocitos) y el PEDF (factor derivado del epitelio pigmentario)⁴²³. Por ello, al actuar sobre un mayor número de citoquinas, su efecto sería mayor, lo que se ha observado en diferentes trabajos como el de Shimura³⁷⁹ o el de Paccola⁸³ en edema diabético, o en otros tipos de edema como el pseudofáquico³³⁰ o el secundario a trombosis venosas⁴²⁴.

La implicación de todas estas citoquinas también podría explicar el efecto rebote que observamos en el espesor macular de los pacientes tratados con bevacizumab. Este fármaco bloquearía el VEGF, alterando el equilibrio entre citoquinas pro y anti-inflamatorias. Al dejar de actuar sobre el VEGF, la concentración de las proinflamatorias aumentaría y produciría el efecto rebote que observamos en el edema macular, en el caso de máculas no estabilizadas previamente con tratamiento láser. Este efecto rebote, se ha visto también tras el uso del bevacizumab en otras patologías como el edema macular pseudofáquico⁴²⁵.

El conocimiento del papel de todas estas moléculas y su relación con la aparición del edema macular, darán una nueva perspectiva del tratamiento más adecuado en esta patología.

Otra de las variables estudiadas fue el cambio producido en la **agudeza visual** tras los tratamientos. En el grupo Control la evolución de las agudezas visuales medias fue de las 67,25 letras del ETDRS al inicio, a 64,25 letras de media al mes, 65,68 a los dos meses y de 64,88 a los seis meses. Esto se traduce en una pérdida de 2,37 letras del ETDRS de media respecto a la basal. El grupo TAIV la evolución fue de 76,65 letras al inicio, 74,47 al mes, 74,75 a los dos meses y 72,72 letras a los seis meses. Es decir, se mantiene constante los dos primeros meses y sufre una ligera pérdida de 3,9 letras de media al final del seguimiento. Y por último, en el grupo BIV la agudeza visual se mantiene relativamente constante durante todo el seguimiento (75,53 letras al inicio, 74,88 letras al mes, 75,32 a los dos meses y 74,74 a los seis meses), con una diferencia de tan sólo 0,8 letras de media a los seis meses. Por tanto, podemos concluir que la agudeza visual media se mantiene constante a lo largo del período de seguimiento del estudio.

En el trabajo de Bandello ²²², el grupo control, a los tres y a los seis meses perdía una media de 1,7 y 1,2 líneas de Snellen respectivamente. Choi y cols. ²¹⁹, reportan una agudeza visual al mes de $0,47 \pm 0,11$ unidades logMAR y a los dos meses de $0,47 \pm 0,08$ unidades logMAR, partiendo de una agudeza visual de $0,46 \pm 0,14$ inicial. En otro estudio, el de Maia y cols. ²²¹, partiendo de una agudeza visual de $0,38 \pm 0,17$ unidades logMAR, al mes sufría un ligero empeoramiento ($0,44 \pm 0,15$), a los 3 meses se mantenía estable y a los 6 meses mejoraba hasta $0,30 \pm 0,14$ (que significa ganancia de una línea de Snellen respecto a la agudeza visual basal).

En general, los trabajos que usan la triamcinolona como coadyuvante, reportan una mejoría en la agudeza visual de los pacientes. Así, los estudios en los que en el grupo de la triamcinolona no se realiza además láser focal/rejilla como el de Bandello ²²² y el de Choi ²¹⁹, se reportan mejorías de 1,2 líneas de Snellen de media en el primero, y en el segundo se pasa de una agudeza visual media (logMAR) de 0,56 al inicio a 0,3 a los tres meses. Maia y cols. ²²¹, por otro lado, en el grupo que recibe el tratamiento combinado se realizaba también láser focal al inicio. Los resultados de su estudio hablan de una mejoría de 4 líneas de Snellen a los tres meses que se mantiene hasta el año de seguimiento.

La asociación con bevacizumab, sin embargo, no produjo mejoras en la agudeza visual de los pacientes, aunque ésta se mantuvo estable durante el seguimiento. Así, en el IBeHi study ³⁸⁶ en pacientes con RDP y características de alto riesgo, no encontraron ninguna diferencia en cuanto a

cambios en la agudeza visual entre pacientes que reciben la PFC y aquellos a los que se les administra como coadyuvante de la PFC una inyección de bevacizumab. En el estudio presentado recientemente por Cho y cols.³⁸⁸, también en pacientes con RDP con CAR, tampoco se vieron cambios significativos en la agudeza visual al mes ni a los tres meses en pacientes que recibieron el tratamiento combinado con bevacizumab, aunque el grupo control sufrió una disminución en la agudeza visual media (unidades logMAR), pasando de $0,23 \pm 0,18$ al inicio a $0,29 \pm 0,21$ a los tres meses.

La comparación de los resultados obtenidos en nuestro estudio con los de los trabajos anteriormente descritos, arroja datos muy interesantes. En los tres grupos se observa que la agudeza visual se mantiene estable durante el período de seguimiento (considerando estable como ganar o perder una línea de visión), y ni la triamcinolona ni el bevacizumab consiguen una mejoría de la agudeza visual en los ojos en los que se administra.

Algo llamativo es que la evolución de la agudeza visual en el grupo control fue prácticamente paralela a la de los otros dos grupos. A priori, se podría esperar una pérdida de letras mayor en este grupo que los otros tratados con coadyuvantes, y sin embargo la agudeza visual se mantuvo prácticamente constante. Es importante destacar que partimos de una agudeza visual basal media casi 10 letras del ETDRS menor en el grupo control comparado con los grupos de tratamiento combinado. Sería plausible pensar que a mayor agudeza visual inicial, mayor sería la probabilidad de sufrir una disminución de la agudeza visual, que si se parte de una visión menor de inicio.

Los cambios observados en la agudeza visual, tampoco guardan relación directa con los cambios del espesor macular. Así, por ejemplo, la reducción del espesor macular vista al mes y a los dos meses tras la inyección de la triamcinolona, no se traduce en una mejora en la agudeza visual como cabría esperar en estos casos. El incremento en el espesor macular en la última visita en los pacientes que recibieron las inyecciones de bevacizumab, contrariamente a lo esperado, tampoco se traduce en una disminución de la agudeza visual de los pacientes.

El que los cambios en el espesor macular no se traduzca en cambios paralelos en la agudeza visual no es algo nuevo, y ya fue descrito en algunos trabajos como el de Massin y cols.²⁴⁴ y el de Micelli Ferrari y cols.⁴²⁶. Alteraciones en la función de células como los fotorreceptores o las células ganglionares, secundarias a procesos oxidativos o isquémicos podrían comprometer la recuperación visual en algunos casos aun a pesar de reducir el espesor macular, de la misma manera que si estas células no se encuentran dañadas, mantendrían su función aun a pesar de alteraciones en la arquitectura macular.

Una de las posibles secuelas de los tratamientos es la disminución de sensibilidad al contraste. La realización de una panfotocoagulación no indujo cambios en la sensibilidad al contraste de los pacientes, evaluada mediante el test de Pelli-Robson. En el grupo BIV tampoco se observan cambios estadísticamente significativos antes y después del tratamiento, mientras que en el grupo TAIV, se produce una pérdida de sensibilidad significativa a los seis meses de una línea del test. Lo cierto es que la sensibilidad al contraste en este grupo al inicio era mayor que la de cualquier grupo, y la media final es similar a la del resto de los grupos, además no existen diferencias significativamente estadísticas al hacer las comparaciones entre los diferentes grupos de tratamiento. Es posible que la progresión de la opacidad del cristalino que se vio en mayor medida en el grupo que recibió triamcinolona, pudiera justificar esta ligera disminución.

En cuanto a los efectos secundarios relacionados con los tratamientos destacar la mencionada progresión de la opacidad de cristalino. Se observó en el 40% en los pacientes que recibían la triamcinolona, con un período de seguimiento de 6 meses. Las cifras de progresión de catarata reportadas en la literatura llegan hasta el 32% en un estudio con un seguimiento a un año en pacientes con degeneración macular asociada a la edad y que recibían el fármaco ²⁵¹. El 28,6% de los pacientes del estudio de Gillies, fueron sometidos a cirugía de la catarata en el primer año de seguimiento ²⁴¹.

Las cifras ligeramente superiores de nuestro estudio, se pueden deber al hecho de que la progresión de la opacidad del cristalino es mayor en pacientes diabéticos que en sujetos normales. Por ello el uso de la triamcinolona en estos pacientes podría reportar tasas de progresión de la catarata mayores que en el caso de pacientes que reciben la triamcinolona por otro motivo.

Otro conocido efecto secundario del uso de la triamcinolona intravítrea es la elevación de la PIO. En el estudio vemos que 13 ojos de los 20 (65%) frente a 3 ojos en el grupo control (15%), sufrieron una subida de 5 mm Hg de la PIO respecto a las cifras basales. Existe un incremento significativo de la PIO media en este grupo frente al grupo control en todas las revisiones excepto a los seis meses, donde la diferencia ya no fue significativa.

Se indicó tratamiento hipotensor cuando la cifra de la PIO era mayor o igual a 25 mm Hg. 4 ojos requirieron tratamiento hipotensor tópico en el grupo de la triamcinolona. En uno de ellos, el tratamiento tópico no fue suficiente y se requirió cirugía filtrante para conseguir la reducción de la PIO. En el resto de los casos, ninguno requirió más de una gota hipotensora.

Las cifras de pacientes que requieren medicación tópica son consistentes con las publicadas en la literatura ²⁴¹. Al final del periodo de seguimiento, un ojo continuaba con gotas hipotensoras. Ningún ojo perteneciente al resto de los grupos requirió tratamiento hipotensor.

En el grupo que recibe el bevacizumab, tenemos dos pacientes que sufrieron efectos adversos relacionados con la inyección. Un paciente, a los dos días de la tercera inyección del bevacizumab sufrió un episodio de uveítis anterior aguda, que respondió correctamente a medicación anti-inflamatoria tópica, sin mayores complicaciones.

Otro paciente sufrió un infarto agudo de miocardio 1 mes después de la administración de la primera dosis de bevacizumab. El estudio cardiovascular del paciente, que incluyó la realización de un cateterismo, reveló una obstrucción severa de las arterias coronarias descendente anterior y del tronco común, así como la presencia de otros factores de riesgo asociados. Por otro lado, el infarto se produjo un mes después de la inyección, por lo que sería de esperar que el efecto del fármaco en ese momento fuese mínimo. Por ello, más que una relación causa-efecto, parece que la relación en el tiempo entre la inyección y el infarto es casual.

El presente trabajo tiene una serie de limitaciones, como veremos a continuación. Se trataba de un estudio comparativo e intervencional, que en su primer diseño, contemplaba una aleatorización 1:1 para asignar los ojos a los grupos de tratamiento, ya que en un principio se iban a incluir solamente los grupos Control y TAIV. Sin embargo, la decisión de incluir un tercer grupo que recibiría el bevacizumab una vez finalizado el periodo de reclutamiento inicial, hace que se pierda la aleatorización inicial, al incluir los 20 ojos que de forma consecutiva cumplieran los criterios de inclusión. Romper la aleatorización puede producir un sesgo que nos condicione a la hora de interpretar los resultados.

Otro aspecto importante, como es lógico, es el número de casos incluidos en el estudio. Lo recomendable sería que este número hubiese sido mayor, sin embargo, el hecho de que el estudio fuese realizado en único centro, hace que el reclutamiento de pacientes que cumplan los criterios de inclusión sea más complicado que en estudios multicéntricos. Sin embargo, no hay que olvidar que estamos ante un estudio piloto, cuyo objetivo es servir de base a estos estudios multicéntricos.

Un periodo de seguimiento inferior al año, siempre es considerado como escaso. El hecho de optar por un seguimiento de seis meses, se debe, principalmente, a dos motivos. El efecto de la panfotocoagulación retiniana a los seis meses, podría considerarse como estable^{413, 414, 427} y además, estimamos que esta duración sería suficiente para evaluar el efecto tanto de

la triamcinolona como del bevacizumab, ya que las dosis administradas no proporcionarían beneficios más allá de los seis meses.

La segunda razón, es que al no realizar láser focal de inicio, es a los seis meses cuando se reevaluaba la situación. Si existiese un empeoramiento o una falta de mejoría con los tratamientos administrados, es en este momento cuando se planteaba la posibilidad de reinyectar o de hacer láser focal, si bajo el criterio de los investigadores, éste pudiera ser beneficioso.

Sin embargo, y a pesar de estas limitaciones, creemos que los resultados observados son de gran interés. Deben ser interpretados con cautela, y servir como base para futuros ensayos clínicos aleatorizados, a doble ciego y con un tamaño muestral mayor, para tratar de esclarecer cual es la mejor opción terapéutica de estos pacientes.



CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

Primera

La asociación tanto de bevacizumab como de triamcinolona a la panfotocoagulación retiniana con láser en pacientes con retinopatía diabética en estadio proliferante, produce una tasa de regresión de los neovasos significativamente mayor que la panfotocoagulación retiniana aislada. El bevacizumab induce una tasa de regresión mayor que la triamcinolona a los 6 meses, aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Segunda

A mayor nivel de severidad de la retinopatía inicial, mejores resultados obtienen tanto la triamcinolona como el bevacizumab frente a la panfotocoagulación aislada.

Tercera

La agudeza visual media de los pacientes del grupo control tras la realización de la panfotocoagulación retiniana permanece estable a los seis meses. La asociación de triamcinolona y de bevacizumab, no se traducen en un aumento de la agudeza visual final en los pacientes.

Cuarta

Se produce un aumento del espesor macular central medio del 8,2% en los pacientes del grupo control a los seis meses. El bevacizumab no consigue mejores resultados que en el grupo control. La triamcinolona produce un descenso estadísticamente significativo del espesor macular central al mes y a los dos meses de la inyección, pero a los seis meses, a pesar de tender hacia la significación, las diferencias no son estadísticamente significativas respecto al grupo control.

Quinta

Los cambios observados en el espesor macular medio en función del grado de retinopatía inicial no demostraron de forma significativa que a mayor nivel de severidad, mayor empeoramiento del espesor macular. Sin embargo, el porcentaje de ojos que sufre un engrosamiento macular tras los tratamientos, es mayor cuanto mayor sea el nivel de severidad de la retinopatía inicial, en ojos con espesores maculares iniciales mayores de 300 micras.

Sexta

No existen diferencias significativas entre los diferentes tratamientos y los cambios en la sensibilidad al contraste.

Séptima

El uso de la triamcinolona intravítrea se asocia con un incremento de la presión intraocular y con la progresión de la opacidad del cristalino comparado con los otros grupos. El uso del bevacizumab intravítreo se puede considerar seguro.



BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

1. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy III. Prevalence and risk of retinopathy when age at diagnosis is 30 or more years. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(4):527-32.
2. King H, Aubert RE, Herman WH. Global burden of diabetes, 1995-2025: prevalence, numerical estimates, and projections. *Diabetes Care*. 1998;21(9):1414-31.
3. Hapnes R, Bergrem H. Diabetic eye complications in a medium sized municipality in southwest Norway. *Acta Ophthalmol Scand*. 1996;74(5):497-500.
4. Klein R, Klein BE, Moss SE. The Wisconsin epidemiologic study of diabetes retinopathy II. Prevalence and risk of diabetic retinopathy when age at diagnosis is less than 30 years. *Arch Ophthalmol*. 1984;102(4):520-6.
5. Ling R, Ramsewak V, Taylor D, Jacob J. Longitudinal study of a cohort of people with diabetes screened by the Exeter Diabetic Retinopathy Screening Programme. *Eye*. 2002;16(2):140-5.
6. Frank RN, Hoffman WH, Podgor MJ, et al. Retinopathy in juvenile-onset type I diabetes of short duration. *Diabetes*. 1982;31(10):874-82.
7. Palmberg P, Smith M, Waltman S, et al. The natural history of retinopathy in insulin-dependent juvenile-onset diabetes. *Ophthalmology*. 1981;88(7):613-8.
8. Porta M, Sjoelie AK, Chaturvedi N, et al. Risk factors for progression to proliferative diabetic retinopathy in the EURODIAB Prospective Complications Study. *Diabetologia*. 2001;44(12):2203-9.
9. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. X. Four-year incidence and progression of diabetic retinopathy when age at diagnosis is 30 years or more. *Arch Ophthalmol*. 1989;107(2):244-9.
10. Ryan S. Retinal Vascular diseases. In: Ryan S, ed. *Retina*, Fourth ed: Elsevier, 2006.1271-1285; v. 3.

11. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977-86.
12. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):837-53.
13. Klein R, Klein BE, Lee KE, et al. The incidence of hypertension in insulin-dependent diabetes. *Arch Intern Med.* 1996;156(6):622-7.
14. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ.* 1998;317(7160):703-13.
15. Danser AH, Derkx FH, Admiraal PJ, et al. Angiotensin levels in the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 1994;35(3):1008-18.
16. Wagner J, Jan Danser AH, Derkx FH, et al. Demonstration of renin mRNA, angiotensinogen mRNA, and angiotensin converting enzyme mRNA expression in the human eye: evidence for an intraocular renin-angiotensin system. *Br J Ophthalmol.* 1996;80(2):159-63.
17. Engler CB, Parving HH, Mathiesen ER, et al. Blood-retina barrier permeability in diabetes during acute ACE-inhibition. *Acta Ophthalmol (Copenh).* 1991;69(5):581-5.
18. Hogeboom van Buggenum IM, Polak BC, Reichert-Thoen JW, et al. Angiotensin converting enzyme inhibiting therapy is associated with lower vitreous vascular endothelial growth factor concentrations in patients with proliferative diabetic retinopathy. *Diabetologia.* 2002;45(2):203-9.
19. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med.* 1997;157(21):2413-46.
20. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy: XVII. The 14-year incidence and progression of diabetic retinopathy and associated risk factors in type 1 diabetes. *Ophthalmology.* 1998;105(10):1801-15.

21. Cruickshanks KJ, Ritter LL, Klein R, Moss SE. The association of microalbuminuria with diabetic retinopathy. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. *Ophthalmology*. 1993;100(6):862-7.
22. Miller CD, Phillips LS, Tate MK, et al. Meeting American Diabetes Association guidelines in endocrinologist practice. *Diabetes Care*. 2000;23(4):444-8.
23. Klein R, Sharrett AR, Klein BE, et al. The association of atherosclerosis, vascular risk factors, and retinopathy in adults with diabetes : the atherosclerosis risk in communities study. *Ophthalmology*. 2002;109(7):1225-34.
24. van Leiden HA, Dekker JM, Moll AC, et al. Blood pressure, lipids, and obesity are associated with retinopathy: the hoorn study. *Diabetes Care*. 2002;25(8):1320-5.
25. Sjolie AK, Stephenson J, Aldington S, et al. Retinopathy and vision loss in insulin-dependent diabetes in Europe. The EURODIAB IDDM Complications Study. *Ophthalmology*. 1997;104(2):252-60.
26. Mitchell P, Smith W, Wang JJ, Attebo K. Prevalence of diabetic retinopathy in an older community. The Blue Mountains Eye Study. *Ophthalmology*. 1998;105(3):406-11.
27. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2007;370(9600):1687-97.
28. Haffner SM. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(Suppl 1):83-6.
29. Moss SE, Klein R, Klein BE. Cigarette smoking and ten-year progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 1996;103(9):1438-42.
30. Moss SE, Klein R, Klein BE. The association of alcohol consumption with the incidence and progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 1994;101(12):1962-8.
31. Wong TY, Cruickshank KJ, Klein R, et al. HLA-DR3 and DR4 and their relation to the incidence and progression of diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2002;109(2):275-81.

32. Grading diabetic retinopathy from stereoscopic color fundus photographs--an extension of the modified Airlie House classification. ETDRS report number 10. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991;98(5 Suppl):786-806.
33. Wilkinson CP, Ferris FL, 3rd, Klein RE, et al. Proposed international clinical diabetic retinopathy and diabetic macular edema disease severity scales. *Ophthalmology*. 2003;110(9):1677-82.
34. Fundus photographic risk factors for progression of diabetic retinopathy. ETDRS report number 12. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1991;98(5 Suppl):823-33.
35. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(12):1796-806.
36. Photocoagulation for diabetic macular edema: Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Report no. 4. *Int Ophthalmol Clin*. 1987;27(4):265-72.
37. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. Prevalence of diabetes mellitus in southern Wisconsin. *Am J Epidemiol*. 1984;119(1):54-61.
38. Klein R, Meuer SM, Moss SE, Klein BE. The relationship of retinal microaneurysm counts to the 4-year progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1989;107(12):1780-5.
39. Klein R, Meuer SM, Moss SE, Klein BE. Retinal microaneurysm counts and 10-year progression of diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1995;113(11):1386-91.
40. King RC, Dobree JH, Kok D, et al. Exudative diabetic retinopathy. Spontaneous changes and effects of a corn oil diet. *Br J Ophthalmol*. 1963;47:666-72.
41. Sigurdsson R, Begg IS. Organised macular plaques in exudative diabetic maculopathy. *Br J Ophthalmol*. 1980;64(6):392-7.
42. Patz A, Fine SL. Observations in diabetic macular edema. Symposium on retinal diseases. CV Mosby. 1979:101-5.

43. Muraoka K, Shimizu K. Intraretinal neovascularization in diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 1984;91(12):1440-6.
44. Davis M, Blodi B, A. Proliferative diabetic retinopathy. In: Ryan S, ed. *Retina*. St Louis: Elsevier, 2006; v. 2:1285-1322.
45. Michaelson IC. The mode of development of the vascular system of the retina, with some observations on its significance for certain retinal disease. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1948;68:137-80.
46. Ashton N. Retinal vascularization in health and disease: Proctor Award Lecture of the Association for Research in Ophthalmology. *Am J Ophthalmol*. 1957;44(4, Part 2):7-17.
47. Wise NG. Retinal Neovascularization. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1956;54:729-33.
48. Montesano R, Vassalli JD, Baird A, et al. Basic fibroblast growth factor induces angiogenesis in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1986;83(19):7297-301.
49. Tolentino MJ, Miller JW, Gragoudas ES, et al. Vascular endothelial growth factor is sufficient to produce iris neovascularization and neovascular glaucoma in a nonhuman primate. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(8):964-70.
50. Grant MB, Mames RN, Fitzgerald C, et al. Insulin-like growth factor I as an angiogenic agent. In vivo and in vitro studies. *Ann N Y Acad Sci*. 1993;692:230-42.
51. Diabetic retinopathy study. Report Number 6. Design, methods, and baseline results. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1981;21(1 Pt 2):1-226.
52. Davis MD. Vitreous contraction in proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 1965;74(6):741-51.
53. Dobree JH. Proliferative diabetic retinopathy: evolution of the retinal lesions. *Br J Ophthalmol*. 1964;48:637-49.
54. Beetham WP. Visual prognosis of proliferating diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 1963;47:611-9.
55. Ramsay WJ, Ramsay RC, Purple RL, Knobloch WH. Involutional diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1977;84(6):851-8.

56. Kassoff A, Catalano RA, Mehu M. Vitreous hemorrhage and the Valsalva maneuver in proliferative diabetic retinopathy. *Retina*. 1988;8(3):174-6.
57. Larsen HW. Diabetic retinopathy. An ophthalmoscopic study with a discussion of the morphologic changes and the pathogenetic factors in this disease. *Acta Ophthalmol Suppl*. 1960;60:1-89.
58. Caird FI, Burditt AF, Draper GP. Diabetic retinopathy: a further study of prognosis for vision. *Diabetes* 1968;17(3):121-3.
59. Deckert T, Simonsen SE, Poulsen JE. Prognosis of proliferative retinopathy in juvenile diabetes. *Diabetes*. 1967;16(10):6.
60. Ferris FL, III, Patz A. Macular edema. A complication of diabetic retinopathy. *Surv Ophthalmol*. 1984;28:452-61.
61. Klein R, Klein BE, Moss SE, et al. The Wisconsin epidemiologic study of diabetic retinopathy. IV. Diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 1984;91(12):1464-74.
62. Lee CM, Olk RJ. Modified grid laser photocoagulation for diffuse diabetic macular edema. Long-term visual results. *Ophthalmology*. 1991;98(10):1594-602.
63. Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, et al. Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. *N Engl J Med*. 1994;331(22):1480-7.
64. Aiello LP, Bursell SE, Clermont A, et al. Vascular endothelial growth factor-induced retinal permeability is mediated by protein kinase C in vivo and suppressed by an orally effective -isoform-selective inhibitor. *Diabetes* 1997;46(9):1473-80.
65. Early photocoagulation for diabetic retinopathy. ETDRS report number 9. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1991;98(5 Suppl):766-85.
66. Lewis H, Abrams GW, Blumenkranz MS, Campo RV. Vitrectomy for diabetic macular traction and edema associated with posterior hyaloidal traction. *Ophthalmology*. 1992;5(753):759.
67. Donnelly R, Idris I, Forrester JV. Proteinkinase C inhibition and diabetic retinopathy: a shot in the dark at translational research. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(1):145-51.

68. Strom C, Sander B, Klemp K, et al. Effect of ruboxistaurin on blood-retinal barrier permeability in relation to severity of leakage in diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(10):3855-8.
69. PKC-DRS Study Group. The effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with moderately severe to very severe nonproliferative diabetic retinopathy: initial results of the Protein Kinase C beta Inhibitor Diabetic Retinopathy Study (PKC-DRS) multicenter randomized clinical trial. *Diabetes*. 2005;54(7):2188-97.
70. Campochiaro PA. Reduction of diabetic macular edema by oral administration of the kinase inhibitor PKC412. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(3):922-31.
71. Saishin Y, Takahashi K, Melia M, et al. Inhibition of protein kinase C decreases prostaglandin-induced breakdown of the blood-retinal barrier. *J Cell Physiol*. 2003;195(2):210-9.
72. Aiello LP. The potential role of PKC beta in diabetic retinopathy and macular edema. *Surv Ophthalmol*. 2002;47 (Suppl 2):63-9.
73. Clemens A, Klevesath MS, Hofmann M, et al. Octreotide (somatostatin analog) treatment reduces endothelial cell dysfunction in patients with diabetes mellitus. *Metabolism*. 1999;48(10):1236-40.
74. Papadaki T, Zacharopoulos I, Iaccheri B, et al. Somatostatin for Uveitic Cystoid Macular Edema (CME). *Ocul Immunol Inflamm*. 2005;13(6):469-70.
75. Chantelau E, Frystyk J. Progression of diabetic retinopathy during improved metabolic control may be treated with reduced insulin dosage and/or somatostatin analogue administration -- a case report. *Growth Horm IGF Res*. 2005;15(2):130-5.
76. Lang GE. [Therapy of diabetic retinopathy with somatostatin analogues]. *Ophthalmologe*. 2004;101(3):290-3.
77. Ciardella AP, Klanchnik J, Schihh W, et al. Intravitreal triamcinolone for the treatment of refractory diabetic macular edema with hard exudates: an optical coherence tomography study. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(9):1131-6.
78. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2002;109(5):920-7.

79. Jonas JB, Kreissig I, Sofker A, Degenring RF. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(1):57-61.
80. Gómez-Ulla F, Marticorena J, Alfaro V, et al. Triamcinolona intravítrea y edema macular diabético. In: Alfaro V, Quiroz-Mercado H, Gómez-Ulla F, et al., eds. *Retinopatía Diabética. Tratado médico quirúrgico.*, 1 ed, 2006:199-217.
81. Arevalo JF, Fromow-Guerra J, Quiroz-Mercado H, et al. Primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 6-month follow-up. *Ophthalmology.* 2007;114(4):743-50.
82. Scott IU, Edwards AR, Beck RW, et al. A phase II randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2007;114(10):1860-7.
83. Paccola L, Costa RA, Folgosa MS, et al. Intravitreal triamcinolone versus bevacizumab for treatment of refractory diabetic macular oedema (IBEME study). *Br J Ophthalmol.* 2008;92(1):76-80.
84. Gomez-Ulla F, Fernandez MI, Gonzalez F, et al. Digital retinal images and teleophthalmology for detecting and grading diabetic retinopathy. *Diabetes Care.* 2002;25(8):1384-9.
85. González F, López MI, Gómez-Ulla F, Alperi MF. La telemedicina en la retinopatía diabética. In: Alfaro V, Quiroz-Mercado H, Gómez-Ulla F, et al., eds. *Retinopatía diabética. Tratado médico-quirúrgico.*, 2006:105-111.
86. Shimizu K, Kobayashi Y, Muraoka K. Midperipheral fundus involvement in diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 1981;88(7):601-12.
87. Niki T, Muraoka K, Shimizu K. Distribution of capillary nonperfusion in early-stage diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 1984;91(12):1431-9.
88. Huang D, Swanson EA, Lin CP, et al. Optical coherence tomography. *Science.* 1991;254(5035):1178-81.
89. Hee MR, Puliafito CA, Duker JS, et al. Topography of diabetic macular edema with optical coherence tomography. *Ophthalmology.* 1998;105(2):360-70.

90. Massin P, Vicaut E, Haouchine B, et al. Reproducibility of retinal mapping using optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol*. 2001;119(8):1135-42.
91. Strom C, Sander B, Larsen M, Lund-Andersen H. Diabetic macular edema assessed with optical coherence tomography and stereo fundus photography. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2002;43(1):241-5.
92. Massin P, Erginay A, Haouchine B, et al. Retinal thickness in healthy and diabetic subjects measured using optical coherence tomography mapping software. *Eur J Ophthalmol*. 2002;12(2):102-8.
93. Panozzo G, Gusson E, Parolini B, Mercanti A. Role of OCT in the diagnosis and follow up of diabetic macular edema. *Semin Ophthalmol*. 2003;18(2):74-81.
94. Otani T, Kishi S. Tomographic findings of foveal hard exudates in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(1):50-4.
95. Panozzo G, Gusson E, Parolini B, Mercanti A. Diabetic macular edema: an OCT-based classification. *Semin Ophthalmol*. 2004;19(1-2):13-20.
96. Yamamoto T, Akabane N, Takeuchi S. Vitrectomy for diabetic macular edema: the role of posterior vitreous detachment and epimacular membrane. *Am J Ophthalmol*. 2001;132(3):369-77.
97. Kaiser PK, Riemann CD, Sears JE, Lewis H. Macular traction detachment and diabetic macular edema associated with posterior hyaloidal traction. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(1):44-9.
98. Rivellese M, George A, Sulkes D, et al. Optical coherence tomography after laser photocoagulation for clinically significant macular edema. *Ophthalmic Surg Lasers*. 2003;31(3):192-7.
99. Shimura M, Yasuda K, Nakazawa T, et al. Quantifying alterations of macular thickness before and after panretinal photocoagulation in patients with severe diabetic retinopathy and good vision. *Ophthalmology* 2003;110(12):2386-94.
100. Capone AJ, Panozzo G. Vitrectomy for refractory diabetic macular edema. *Semin Ophthalmol*. 2000;15(2):78-80.
101. Giovannini A, Amato G, Mariotti C. Optical coherence tomography findings in diabetic macular edema before and after vitrectomy. *Ophthalmic Surg Lasers*. 2000;31(3):187-91.

102. Kalvodova B, Zhalava J. [Results of vitrectomy in cystoid diabetic macular edema detected by optical coherence tomography]. *Cesk Slov Oftalmol.* 2002;58(4):224-32.
103. Spraul CW, Grossniklaus HE. Vitreous Hemorrhage. *Surv Ophthalmol.* 1997;42(1):3-39.
104. Lindgren G, Lindblom B. Causes of vitreous hemorrhage. *Curr Opin Ophthalmol.* 1996;7(3):13-9.
105. Glatt H, Machemer R. Experimental subretinal hemorrhage in rabbits. *Am J Ophthalmol.* 1982;94(6):762-73.
106. Morse LS, Chapman CB, Elliott D, et al. Subretinal hemorrhages in proliferative diabetic retinopathy. *Retina.* 1997;17(2):87-93.
107. Lewis H, Abrams GW, Williams GA. Anterior hyaloidal fibrovascular proliferation after diabetic vitrectomy. *Am J Ophthalmol.* 1987;104(6):607-13.
108. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Design and methodologic considerations for the feasibility phase. The DCCT Research Group. *Diabetes.* 1986;35(5):530-45.
109. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complication (DCCT) Research Group. *Kidney Int.* 1995;47(6):1703-20.
110. Effect of intensive diabetes treatment on nerve conduction in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ann Neurol.* 1995;38(6):869-80.
111. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N Engl J Med.* 2000;342(6):381-9.
112. Ohkubo Y, Kishikawa H, Araki E, et al. Intensive insulin therapy prevents the progression of diabetic microvascular complications in Japanese patients with non-insulin dependent diabetes mellitus: a randomized prospective 6-year study. *Diabetes Res Clin Pract.* 1995;28(2):103-17.

113. Klein R, Klein BE, Moss SE. Relation of the glycemic control to diabetes microvascular complications in diabetes mellitus. *Ann Intern Med.* 1996;124(1 Pt 2):90-6.
114. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):854-65.
115. Dahl-Jorgensen K, Brinchmann-Hansen O, Hanssen KF, et al. Rapid tightening of blood glucose control leads to transient deterioration of retinopathy in insulin-dependent diabetes mellitus: the Oslo Study. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;290(6471):811-5.
116. Daneman D, Drash A, Lobes LA, et al. Progressive retinopathy with improved control in diabetic dwarfism (Mauriac's syndrome). *Diabetes Care.* 1981;4(3):360-5.
117. Puklin JE, Tamborlane WV, Felig P, et al. Influence of long-term insulin infusion pump treatment of type I diabetes on diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 1982;89(7):735-47.
118. Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen HW, Deckert T. Effect of 1 year of near-normal blood glucose levels on retinopathy in insulin-dependent diabetics. *Lancet.* 1983;1(8318):200-4.
119. Lauritzen T, Frost-Larsen K, Larsen HW, Deckert T. Two-year experience with continuous subcutaneous insulin infusion in relation to retinopathy and neuropathy. *Diabetes.* 1985;34 (suppl):74-9.
120. Blood glucose control and the evolution of diabetic retinopathy and albuminuria. A preliminary multicenter trial. The Kroc Collaborative Study Group. *New Engl J Med.* 1984;311(6):365-72.
121. Diabetic retinopathy after two years of intensified insulin treatment. Follow-up of the Kroc Collaborative Study. The Kroc Collaborative Study Group. *J Am Med Assoc.* 1988;260(1):37-41.
122. Early worsening of diabetic retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Arch Ophthalmol.* 1998;116(7):874-86.
123. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care.* 2004;27 Suppl 1:S15-35.

124. Klein R, Klein BE, Moss SE, Cruickshanks KJ. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XV. The long-term incidence of macular edema. *Ophthalmology*. 1995;102(1):7-16.
125. Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, et al. Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet*. 1998;351(9095):28-31.
126. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ*. 1998;317(7160):713-20.
127. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23(Suppl 2):54-64.
128. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet*. 2008;372(9647):1394-402.
129. Sjolie AK, Klein R, Porta M, et al. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008;372(9647):1385-93.
130. Klein BE, Moss SE, Klein R, Surawicz TS. The Wisconsin Epidemiologic Study of Diabetic Retinopathy. XIII. Relationship of serum cholesterol to retinopathy and hard exudate. *Ophthalmology*. 1991;98(8):1261-5.
131. Chew EY, Klein ML, Ferris FL, III, et al. Association of elevated serum lipid levels with retinal hard exudate in diabetic retinopathy. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study (ETDRS) Report 22. *Arch Ophthalmol*. 1996;114(9):1079-84.
132. Gupta A, Gupta V, Thapar S, Bhansali A. Lipid-lowering drug atorvastatin as an adjunct in the management of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(4):675-82.
133. Sen K, Misra A, Kumar A, Pandey RM. Simvastatin retards progression of retinopathy in diabetic patients with hypercholesterolemia. *Diabetes Res Clin Pract*. 2002;56(1):1-11.

134. Sivaprasad S, Sandhu R, Tandon A, et al. Subthreshold micropulse diode laser photocoagulation for clinically significant diabetic macular oedema: a three-year follow up. *Clin Experiment Ophthalmol.* 2007;35(7):640-4.
135. Luttrull JK, Musch DC, Mainster MA. Subthreshold diode micropulse photocoagulation for the treatment of clinically significant diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol.* 2005;89(1):74-80.
136. Laursen ML, Moeller F, Sander B, Sjoelie AK. Subthreshold micropulse diode laser treatment in diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol.* 2004;88(9):1173-9.
137. Luttrull JK, Musch DC, Spink CA. Subthreshold diode micropulse panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Eye.* 2008;22(5):607-12.
138. Kumar V, Ghosh B, Raina UK, Goel N. Subthreshold diode micropulse panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Eye.* 2009;23(11):2122-3.
139. Tranos PG, Wickremasinghe SS, Stangos NT, et al. Macular edema. *Surv Ophthalmol.* 2004;49(5):470-90.
140. Evaluation of grid pattern photocoagulation for macular edema in central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group M report. *Ophthalmology.* 1995;102(10):1425-33.
141. Stefansson E, Macheimer R, De Juan EJ, et al. Retinal oxygenation and laser treatment in patients with diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 1992;113(1):36-8.
142. Gottfredsdottir MS, Stefansson E, Jonasson F, Gislason I. Retinal vasoconstriction after laser treatment for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 1993;115(1):64-7.
143. Gómez-Ulla F, Rodríguez Cid MJ, Marín E. Fotocoagulación del edema macular y retinopatía proliferante. In: Cunha-Vaz J, ed. *Retinopatía Diabética. LXXXII Ponencia Oficial de la Sociedad Española de Oftalmología*, 2006:213-238.
144. Bresnick GH. Diabetic macular edema. A review. *Ophthalmology.* 1986;93(7):989-97.

145. Doft BH, Blankenship GW. Single versus multiple treatment sessions of argon laser panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 1982;89(7):772-9.
146. Rogell GD. Incremental panretinal photocoagulation. Results in treating proliferative diabetic retinopathy. *Retina*. 1983;3(4):308-11.
147. Vine AK. The efficacy of additional argon laser photocoagulation for persistent, severe proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 1985;92(11):1532-7.
148. Aylwadr GW, Pearson RV, Jagger JD, Hamilton AM. Extensive laser argon photocoagulation in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Br J Ophthalmol*. 1989;73(3):197-201.
149. Reddy VM, Zamora RL, Olk RJ. Quantitation of retinal ablation in proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 1995;119(6):760-6.
150. Ferris F. Early Photocoagulation in patients with either type I or type II diabetes. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 1996;94:505-37.
151. Bamroongsuk P, Yi Q, Harper CA, McCarthy D. Delivery of photocoagulation treatment for diabetic retinopathy at a large Australian ophthalmic hospital: comparisons with national clinical practice guidelines. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2002;30(2):115-9.
152. Dastur YK. The rationale of argon green laser photocoagulation for diabetic maculopathy. *J Postgrad Med*. 1994;94(40):505-37.
153. O'Donoghue HN. Laser treatment in diabetic retinopathy. *Trans Ophthalmol Soc UK*. 1982;102(Pt4):468-70.
154. Coscas G, Chaine G. Treatment of diabetic retinopathy with laser photocoagulation. *Diabete Metab*. 1979;5(3):247-59.
155. Blankenship GW. Diabetic macular edema and argon laser photocoagulation: a prospective randomized study. *Ophthalmology*. 1979;86(1):69-78.
156. Bandello F, Brancato R, Menchini U, et al. Light panretinal photocoagulation (LPRP) versus classic panretinal photocoagulation (CPRP) in proliferative diabetic retinopathy. *Semin Ophthalmol*. 2001;16(1):12-8.

157. Preliminary report on effects of photocoagulation therapy. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Am J Ophthalmol.* 1976;81(4):383-96.
158. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: the second report of diabetic retinopathy study findings. *Ophthalmology.* 1978;85(1):82-106.
159. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy. Clinical application of Diabetic Retinopathy Study (DRS) findings, DRS Report Number 8. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology.* 1981;88(7):583-600.
160. Four risk factors for severe visual loss in diabetic retinopathy. The third report from the Diabetic Retinopathy Study. The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Arch Ophthalmol.* 1979;97(4):654-5.
161. Photocoagulation treatment of proliferative diabetic retinopathy: relationship of adverse treatment effects to retinopathy severity. Diabetic retinopathy study report no. 5. *Dev Ophthalmol.* 1981;2:248-61.
162. Hardman J, Limbird L, Goodman A. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. In: McGraw H, ed., Tenth ed. Chicago, 2001.
163. Secretaría General T. Real farmacopea española. Madrid, 2002; 2457-8.
164. McCuen BW, 2nd, Bessler M, Tano Y, et al. The lack of toxicity of intravitreal administered triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol.* 1981;91(6):785-8.
165. Dierks D, Lei B, Zhang K, Hainswoth DP. Electroretinographic effects of an intravitreal injection of triamcinolone in rabbit retina. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(11):1563-9.
166. McGee DH, Dembinska O, Gruebbel MM. Evaluation of triamcinolone acetonide following intravitreal injection in New Zealand white rabbits. *Int J Toxicol.* 2005;24(6):419-25.
167. Lang Y, Leibur R, Shoham N, et al. Evaluation of intravitreal kenalog toxicity in humans. *Ophthalmology.* 2007;114(4):724-31.
168. Karacorlu M, Ozdemir H, Senturk F, et al. Macular function by multifocal electroretinogram in diabetic macular edema after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Eur J Ophthalmol.* 2008;18(4):601-8.

169. Hida T, Chandler D, Arena JE, Machemer R. Experimental and clinical observations of the intraocular toxicity of commercial corticosteroid preparations. *Am J Ophthalmol* 1986;101(2):190-5.
170. Brown WJ, Buist NR, Gipson HT, et al. Fatal benzyl alcohol poisoning in a neonatal intensive care unit. *Lancet*. 1982;1(8283):1250.
171. Kai W, Yanrong J, Xiaoxin L. Vehicle of triamcinolone acetonide is associated with retinal toxicity and transient increase of lens density. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244(9):8.
172. Marticorena J. Tratamiento combinado de la degeneración macular asociada a la edad exudativa con terapia fotodinámica e inyección intravítrea con dosis elevada de acetónido de triamcinolona. Tesis Doctoral en Oftalmología. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela, 2004.
173. Narayanan R, Mungcal JK, Kenney MC, et al. Toxicity of triamcinolone acetonide on retinal neurosensory and pigment epithelial cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2006;47(2):722-8.
174. Yeung CK, Chan KP, Chan CK, et al. Cytotoxicity of triamcinolone on cultured human retinal pigment epithelial cells: comparison with dexamethasone and hydrocortisone. *Jpn J Ophthalmol*. 2004;48(3):236-42.
175. Shaikh S, Ho S, Engelmann LA, Klemann SW. Cell viability effects of triamcinolone acetonide and preservative vehicle formulations. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(2):233-6.
176. Schindler RH, Chandler D, Thresher R, Machemer R. The clearance of intravitreal triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol*. 1982;93(4):415-7.
177. Scholes GN, O'Brien WJ, Abrams GW, Kubicek MF. Clearance of triamcinolone from vitreous. *Arch Ophthalmol*. 1985;103(10):1567-9.
178. Beer PM, Bakri SJ, Singh RJ, et al. Intraocular concentration and pharmacokinetics of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Ophthalmology*. 2003;110(4):681-6.
179. Mason JO, 3rd, Somaiya MD, Singh RJ. Intravitreal concentration and clearance of triamcinolone acetonide in nonvitrectomized human eyes. *Retina*. 2004;24(6):900-4.

180. Kosobucki BR, Freeman WR, Cheng L. Photographic estimation of the duration of high dose intravitreal triamcinolone in the vitrectomised eye. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(6):705-8.
181. Jonas JB. Intraocular availability of triamcinolone acetonide after intravitreal injection. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(3):560-2.
182. Jonas JB, Kreissig I, Degenring R. Secondary chronic open-angle glaucoma after intravitreal triamcinolone acetonide. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(5):729-30.
183. Gillies MC, Simpson JM, Luo W, et al. A randomized clinical trial of a single dose of intravitreal triamcinolone acetonide for neovascular age-related macular degeneration: one year results. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(5):667-73.
184. Vedantham V, Kolluru C, Ramasamy K. Persistent depot of triamcinolone acetonide after a single intravitreal injection. *Indian J Ophthalmol*. 2005;53(1):65-6.
185. Audren F, Tod M, Massin P, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the effect of triamcinolone acetonide on central macular thickness in patients with diabetic macular edema. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2004;45(10):3435-41.
186. Jonas JB, Spandau UH, Kampeter BA, et al. Duration of the effect of intravitreal triamcinolone acetonide in eyes with exudative age-related macular degeneration. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2006;22(3):194-9.
187. Jonas JB. Intravitreal triamcinolone acetonide: a change in a paradigm. *Ophthalmic Res*. 2006;38(4):218-45.
188. Jonas JB, Degenring RF, Kampeter BA, et al. Duration of the effect of intravitreal triamcinolone acetonide as treatment for diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(1):158-60.
189. Spandau UH, Derse M, Schmitz-Valckenberg P, et al. Dosage dependency of intravitreal triamcinolone acetonide as treatment for diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(8):999-1003.
190. Lam DS, Chan CK, Mohamed S, et al. A prospective randomised trial of different doses of intravitreal triamcinolone for diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(2):199-203.

191. Kim JE, Pollack JS, Miller DG, et al. ISIS-DME: A Prospective, Randomized, Dose-Escalation Intravitreal Steroid Injection Study for Refractory Diabetic Macular Edema. *Retina*. 2008;28(5):735-40.
192. Bae JS, Park SJ, Ham IR, Lee TG. Dose dependent effects of intravitreal triamcinolone acetonide on diffuse diabetic macular edema. *Korean J Ophthalmol*. 2009;23(2):80-5.
193. Jonas JB, Sofker A. Intraocular injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2001;132(3):425-7.
194. Jonas JB, Hayler JK, Sofker A, Panda-Jonas S. Intravitreal injection of crystalline cortisone as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol*. 2001;131(4):468-71.
195. Ozkiris A, Evereklioglu C, Erkilic K, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide injection as primary treatment for diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol*. 2004;14(6):543-9.
196. Gomez-Ulla F, Marticorena J, Alfaro DV, III, et al. Intravitreal triamcinolone for the treatment of diabetic macular edema. *Curr Diabetes Rev*. 2006;2(1):99-112.
197. Gillies MC, Sutter FK, Simpson JM, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema: two-year results of a double-masked, placebo-controlled, randomized clinical trial. *Ophthalmology*. 2006;113(9):1533-8.
198. Jonas JB, Kampeter BA, Harder B, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic macular edema: a prospective, randomized study. *J Ocul Pharmacol Ther*. 2006;22(3):200-7.
199. Avci R, Kaderli B, Akalp FD. Intravitreal triamcinolone injection for chronic diffuse diabetic macular oedema. *Clin Experiment Ophthalmol*. 2006;34(1):27-32.
200. Sutter FK, Simpson JM, Gillies MC. 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;111(11):2044-9.
201. Jonas JB, Harder B, Kampeter BA. Inter-eye difference in diabetic macular edema after unilateral intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(6):970-7.

202. Karacorlu M, Ozdemir H, Karacorlu S, et al. Intravitreal triamcinolone as a primary therapy in diabetic macular oedema. *Eye*. 2005;19(4):382-6.
203. Jonas JB, Akkoyun I, Kreissig I, Degenring RF. Diffuse diabetic macular oedema treated by intravitreal triamcinolone acetonide: a comparative, non randomised study. *Br J Ophthalmol*. 2005;89(3):321-6.
204. Er H, Yilmaz H. Intravitreal cortisone injection for refractory diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmologica*. 2005;219(6):394-400.
205. Ockrim ZK, Sivaprasad S, Falk S, et al. Intravitreal triamcinolone versus laser photocoagulation for persistent diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2008;92(6):795-9.
206. Diabetic Retinopathy Clinical Research Network. A randomized trial comparing intravitreal triamcinolone acetonide and focal/grid photocoagulation for diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2008;115(9):1447-9.
207. Beck RW, Edwards AR, Aiello LP, et al. Three-year follow-up of a randomized trial comparing focal/grid photocoagulation and intravitreal triamcinolone for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2009;127(3):245-51.
208. Evaluación de la eficacia y seguridad de la inyección intravítrea de triamcinolona en el tratamiento del edema de macula difuso del diabético. Instituto de Salud Carlos III. IOBA-01-2004. N° EUDRA CT: 2005-001385-14. Clinical Trials.gov identifier: NCT 00309192.
209. Avitabile T, Longo A, Reibaldi A. Intravitreal triamcinolone compared with macular laser grid photocoagulation for the treatment of cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2005;140(4):695-702.
210. Kang SW, Sa HS, Cho HY, Kim JI. Macular grid photocoagulation after intravitreal triamcinolone acetonide for diffuse diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(5):653-8.
211. Lam DS, Chan CK, Mohamed S, et al. Intravitreal triamcinolone plus sequential grid laser versus triamcinolone or laser alone for treating diabetic macular edema: six-month outcomes. *Ophthalmology*. 2007;114(12):2162-7.
212. Browning DJ, Glassman AR, Aiello LP, et al. Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007;114(3):525-36.

213. Jonas JB, Martus P, Degenring RF, et al. Predictive factors for visual acuity after intravitreal triamcinolone treatment for diabetic macular edema. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(10):1338-43.
214. Zacks DN, Johnson MW. Combined intravitreal injection of triamcinolone acetonide and panretinal photocoagulation for concomitant diabetic macular edema and proliferative diabetic retinopathy. *Retina*. 2005;25(2):135-40.
215. Bandello F, Pognuz DR, Pirracchio A, Polito A. Intravitreal triamcinolone acetonide for florid proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2004;42(12):1024-7.
216. Karacorlu M, Ozdemir H, Karacorlu S, Alacali N. Regression of optic nerve head neovascularization in proliferative diabetic retinopathy after intravitreal triamcinolone. Regression of diabetic optic disc neovascularization after intravitreal triamcinolone. *Int Ophthalmol*. 2004;25(2):113-6.
217. Zein WM, Nouredin BN, Jurdi FA, et al. Panretinal photocoagulation and intravitreal triamcinolone acetonide for the management of proliferative diabetic retinopathy with macular edema. *Retina*. 2006;26(2):137-42.
218. Kaderli B, Avci R, Gelisken O, Yucel AA. Intravitreal triamcinolone as an adjunct in the treatment of concomitant proliferative diabetic retinopathy and diffuse diabetic macular oedema. Combined IVTA and laser treatment for PDR with CSMO. *Int Ophthalmol*. 2005;26(6):207-14.
219. Choi KS, Chung JK, Lim SH. Laser photocoagulation combined with intravitreal triamcinolone acetonide injection in proliferative diabetic retinopathy with macular edema. *Korean J Ophthalmol*. 2007;21(1):11-7.
220. Margolis R, Singh RP, Bhatnagar P, Kaiser PK. Intravitreal triamcinolone as adjunctive treatment to laser panretinal photocoagulation for concomitant proliferative diabetic retinopathy and clinically significant macular oedema. *Acta Ophthalmol*. 2008;86(1):105-10.
221. Maia OO, Jr., Takahashi BS, Costa RA, et al. Combined laser and intravitreal triamcinolone for proliferative diabetic retinopathy and macular edema: one-year results of a randomized clinical trial. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(2):291-7.
222. Bandello F, Polito A, Pognuz DR, et al. Triamcinolone as adjunctive treatment to laser panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Arch Ophthalmol*. 2006;124(5):643-50.

223. Yamamoto T, Hitani K, Sato Y, et al. Vitrectomy for diabetic macular edema with and without internal limiting membrane removal. *Ophthalmologica*. 2005;219(4):206-13.
224. Burk SE, Da Mata AP, Snyder ME, et al. Visualizing vitreous using Kenalog suspension. *J Cataract Refract Surg*. 2003;29(4):645-51.
225. Kimura H, Kuroda S, Nagata M. Triamcinolone acetonide-assisted peeling of the internal limiting membrane. *Am J Ophthalmol*. 2004;137(1):172-3.
226. Fraser EA, Cheema RA, Roberts MA. Triamcinolone acetonide-assisted peeling of retinal internal limiting membrane for macular surgery. *Retina*. 2003;23(6):883-4.
227. Shah GK, Rosenblatt BJ, Smith M. Internal limiting membrane peeling using triamcinolone acetonide: histopathologic confirmation. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(4):656-7.
228. Dwinger MC, Pieper-Bodeewes I, Eter N, Holz FG. [Variations in intraocular pressure (IOP) and necessity for paracentesis following intravitreal triamcinolone injection]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. 2005;222(8):638-42.
229. Jonas JB, Kreissig I, Degenring R. Intraocular pressure after intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(1):24-7.
230. Im L, Allingham R, Singh I, et al. A prospective study of early intraocular pressure changes after a single intravitreal triamcinolone injection. *J Glaucoma*. 2008;17(2):128-32.
231. Singh IP, Ahmad SI, Yeh D, et al. Early rapid rise in intraocular pressure after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(2):286-7.
232. Jonas JB, Degenring RF, Kreissig I, et al. Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Ophthalmology*. 2005;112(4):593-8.
233. Gillies MC, Kuzniarz M, Craig J, et al. Intravitreal triamcinolone-induced elevated intraocular pressure is associated with the development of posterior subcapsular cataract. *Ophthalmology*. 2005;112(1):139-43.
234. Rhee DJ, Peck RE, Belmont J, et al. Intraocular pressure alterations following intravitreal triamcinolone acetonide. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(8):999-1003.

235. Smithen LM, Ober MD, Maranan L, Spaide RF. Intravitreal triamcinolone acetonide and intraocular pressure. *Am J Ophthalmol.* 2004;138(5):740-3.
236. Challa JK, Gillies MC, Penfold P, et al. Exudative macular degeneration and intravitreal triamcinolone: 18 month follow up. *Aust N Z J Ophthalmol.* 1998;26(4):277-81.
237. Augustin AJ, Schmidt-Erfurth U. Verteporfin therapy combined with intravitreal triamcinolone in all types of choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology* 2006;113(1):14-22.
238. Yang CS, Chen MJ, Chou CK, Hsu WM. Refractory severe ocular hypertension after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Ophthalmologica.* 2005;219(6):413-5.
239. Helm CJ, Holland GN. The effects of posterior subtenon injection of triamcinolone acetonide in patients with intermediate uveitis. *Am J Ophthalmol.* 1995;120(1):55-64.
240. Koga T, Mawatari Y, Inumaru J, et al. Trans-Tenon's retrobulbar triamcinolone acetonide infusion for refractory diabetic macular edema after vitrectomy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2005;243(12):1247-52.
241. Gillies HC, Simpson JM, Billson FA, et al. Safety of an intravitreal injection of triamcinolone: results from a randomized clinical trial. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(3):336-40.
242. Hayashi K, Hayashi H. Intravitreal versus retrobulbar injections of triamcinolone for macular edema associated with branch retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol.* 2005;139(6):972-82.
243. Park HY, Yi K, Kim HK. Intraocular pressure elevation after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Korean J Ophthalmol.* 2005;19(2):122-7.
244. Massin P, Audren F, Haouchine B, et al. Intravitreal triamcinolone acetonide for diabetic diffuse macular edema: preliminary results of a prospective controlled trial. *Ophthalmology.* 2004;111(2):218-24.
245. Black RL, Oglesby RB, VonSallmann L, Bunim JJ. Posterior subcapsular cataracts induced by corticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. *JAMA.* 1960;174:166-71.

246. Mohan R, Muralidharan AR. Steroid induced glaucoma and cataract. *Indian J Ophthalmol.* 1989;37(1):13-6.
247. Taylor HR. Epidemiology of age-related cataract. *Eye.* 1999;13(Pt 3b):445-8.
248. Cumming RG, Mitchell P, Leeder SR. Use of inhaled corticosteroids and the risk of cataracts. *N Engl J Med.* 1997;337(1):8-14.
249. Urban RC, Jr., Cotlier E. Corticosteroid-induced cataracts. *Surv Ophthalmol.* 1986;31(2):102-10.
250. Chylack LT, Jr., Wolfe JK, Singer DM, et al. The Lens Opacities Classification System III. The Longitudinal Study of Cataract Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1993;111(6):831-6.
251. Arias L, Garcia-Arumi J, Ramon JM, et al. Photodynamic therapy with intravitreal triamcinolone in predominantly classic choroidal neovascularization: one-year results of a randomized study. *Ophthalmology.* 2006;113(12):2243-50.
252. Gillies MC, Islam FM, Zhu M, et al. Efficacy and safety of multiple intravitreal triamcinolone injections for refractory diabetic macular oedema. *Br J Ophthalmol.* 2007;91(10):1323-6.
253. Jager RD, Aiello LP, Patel SC, Cunningham ET, Jr. Risks of intravitreal injection: a comprehensive review. *Retina.* 2004;24(5):676-98.
254. Westfall AC, Osborn A, Kuhl D, et al. Acute endophthalmitis incidence: intravitreal triamcinolone. *Arch Ophthalmol.* 2005;123(8):1075-7.
255. Jonas JB, Kreissig I, Spandau UH, Harder B. Infectious and noninfectious endophthalmitis after intravitreal high-dosage triamcinolone acetonide. *Am J Ophthalmol.* 2006;141(3):579-80.
256. Aiello LP, Brucker AJ, Chang S, et al. Evolving guidelines for intravitreal injections. *Retina* 2004;24(5 Suppl).
257. Moshfeghi DM, Kaiser PK, Bakri SJ, et al. Presumed sterile endophthalmitis following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging.* 2005;36(1):24-9.

258. Nelson ML, Tennant MT, Sivalingam A, et al. Infectious and presumed noninfectious endophthalmitis after intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Retina*. 2003;23(5):686-91.
259. Sutter FK, Gillies MC. Pseudo-endophthalmitis after intravitreal injection of triamcinolone. *Br J Ophthalmol*. 2003;87(8):972-4.
260. Roth DB, Chieh J, Spirn MJ, et al. Noninfectious endophthalmitis associated with intravitreal triamcinolone injection. *Arch Ophthalmol*. 2003;121(9):1279-82.
261. Amato JE, Lee DH, Santos BA, Akduman L. Steroid hypopyon following intravitreal triamcinolone acetonide injection in a pseudophakic patient. *Ocul Immunol Inflamm*. 2005;13(2-3):245-7.
262. Wang LC, Yang CM. Sterile endophthalmitis following intravitreal injection of triamcinolone acetonide. *Ocul Immunol Inflamm*. 2005;13(4):295-300.
263. Chen SD, Lochhead J, McDonald B, Patel CK. Pseudohypopyon after intravitreal triamcinolone injection for the treatment of pseudophakic cystoid macular oedema. *Br J Ophthalmol*. 2004;88(6):843-4.
264. Moshfeghi AA, Scott IU, Flynn HW, Jr., Puliafito CA. Pseudohypopyon after intravitreal triamcinolone acetonide injection for cystoid macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2004;138(3):489-92.
265. Sharma MC, Lai WW, Shapiro MJ. Pseudohypopyon following intravitreal triamcinolone acetonide injection. *Cornea*. 2004;23(4):398-9.
266. Ruiz-Moreno JM, Montero JA, Artola A, Barile S. Anterior chamber transit of triamcinolone after intravitreal injection. *Arch Ophthalmol*. 2005;123(1):129-30.
267. Comer GM, Ciulla TA. Pharmacotherapy for diabetic retinopathy. *Curr Opin Ophthalmol*. 2004;15(6):508-18.
268. Hurwitz H, Fehembacher L. Bevacizumab plus irinotecan, fluoracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *New Engl J Med*. 2004;350:2335-42.
269. Shams N, Ianchulev T. Role of vascular endothelial growth factor in ocular angiogenesis. *Ophthalmol Clin North Am*. 2006;19(3):335-44.

270. Rosenfeld PJ, Moshfeghi AA, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005;36(4):331-5.
271. Rosenfeld PJ, Fung AE, Puliafito CA. Optical coherence tomography findings after an intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) for macular edema from central vein occlusion. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2005;36(4):336-9.
272. Avery RL, Pearlman J, Pieramici DJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in the treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2006;113(10):1695-15.
273. Noma H, Minamoto A, Funatsu H, et al. Intravitreal levels of vascular endothelial growth factor and interleukin-6 are correlated with macular edema in branch retinal vein occlusion. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2006;244(3):309-15.
274. Hurwitz HI, Fehembacher L, Hainsworth JD, et al. Bevacizumab in combination with fluoracil and leucovorin: an active regimen for first- line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23(15):3502-8.
275. Gaudreault J, Fei D, Rusit J, et al. Preclinical pharmacokinetics of Ranibizumab (rhuFabV2) after a single intravitreal administration. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2005;46(2):726-33.
276. Shahar J, Avery RL, Heilweil G, et al. Electrophysiologic and retinal penetration studies following intravitreal injection of bevacizumab (Avastin). *Retina*. 2006;26(3):262-9.
277. Bakri SJ, Cameron JD, McCannel CA, et al. Absence of histologic retinal toxicity of intravitreal bevacizumab in a rabbit model. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(1):162-4.
278. Manzano RP, Peyman GA, Khan P, Kivilcim M. Testing intravitreal toxicity of bevacizumab (Avastin). *Retina*. 2006;26(3):257-61.
279. Feiner L, Barr EE, Shui YB, et al. Safety of intravitreal injection of bevacizumab in rabbit eyes. *Retina*. 2006;26(8):882-8.
280. Kaempf S, Johnen S, Salz AK, et al. Effects of Bevacizumab (Avastin) on retinal cells in organotypic culture. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2008;49(7):3169-71.

281. Iriyama A, Chen YN, Tamaki Y, Yanagi Y. Effect of anti-VEGF antibody on retinal ganglion cells in rats. *Br J Ophthalmol*. 2007;91(9):1230-3.
282. Inan UU, Avci B, Kusbeci T, et al. Preclinical safety evaluation of intravitreal injection of full-length humanized vascular endothelial growth factor antibody in rabbit eyes. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2007;48(4):1773-81.
283. Luthra S, Narayanan R, Marques LE, et al. Evaluation of in vitro effects of bevacizumab (Avastin) on retinal pigment epithelial, neurosensory retinal, and microvascular endothelial cells. *Retina*. 2006;26(5):512-8.
284. Kernt M, Welge-Lussen U, Yu A, et al. [Bevacizumab is not toxic to human anterior- and posterior-segment cultured cells]. *Ophthalmologe*. 2007;104(11):965-71.
285. Yoeruek E, Spitzer MS, Tatar O, et al. Safety profile of bevacizumab on cultured human corneal cells. *Cornea*. 2007;26(8):977-82.
286. Ziemssen F, Luke M, Messias A, et al. Safety monitoring in bevacizumab (Avastin) treatment: retinal function assessed by psychophysical (visual fields, colour vision) and electrophysiological (ERG/EOG) tests in two subgroups of patients. *Int Ophthalmol*. 2008;28(2):101-9.
287. Pai SA, Shetty R, Vijayan PB, et al. Clinical, anatomic, and electrophysiologic evaluation following intravitreal bevacizumab for macular edema in retinal vein occlusion. *Am J Ophthalmol*. 2007;143(4):601-6.
288. Maturi RK, Bleau LA, Wilson DL. Electrophysiologic findings after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina*. 2006;26(3):270-4.
289. Skillings JR, Johnson DH, Miller K. Arterial thromboembolic events (ATEs) in a pooled analysis of 5 randomized, controlled trials (RCTs) of bevacizumab (BV) with chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2007;23:3019.
290. Gordon MS, Cunningham D. Managing patients treated with bevacizumab combination therapy. *Oncology*. 2007;69:25-33.
291. Michels S, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration twelve-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology*. 2005;112(6):1035-47.

292. Moshfeghi AA, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Systemic bevacizumab (Avastin) therapy for neovascular age-related macular degeneration: twenty-four-week results of an uncontrolled open-label clinical study. *Ophthalmology*. 2006;113(11):2002-12.
293. Rich RM, Rosenfeld PJ, Puliafito CA, et al. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Retina*. 2006;26(5):495-511.
294. Avery RL, Pieramici DJ, Rabena MD, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for neovascular age-related macular degeneration. *Ophthalmology*. 2006;113(3):363-72.
295. Ravetch JV, Bolland S. IgG Fc receptors. *Annu Rev Immunol*. 2001;19:275-90.
296. Spaide RF, Laud K, Fine HF, et al. Intravitreal bevacizumab treatment of choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. *Retina*. 2006;26(4):383-90.
297. Pieramici DJ, Avery RL, Castellarin AA, et al. Case of anterior uveitis after intravitreal injection of bevacizumab. *Retina*. 2006;26(7):841-2.
298. Bakri SJ, Larson TA, Edwards AO. Intraocular inflammation following intravitreal injection of bevacizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(5):3.
299. Kiss C, Michels S, Prager F, et al. Evaluation of anterior chamber inflammatory activity in eyes treated with intravitreal bevacizumab. *Retina*. 2006;26(8):877-81.
300. Wu L, Martinez-Castellanos MA, Quiroz-Mercado H, et al. Twelve-month safety of intravitreal injections of bevacizumab (Avastin(R)): results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(1):81-7.
301. Gelisken F, Ziemssen F, Voelker M, Bartz-Schmidt KU. Retinal pigment epithelial tear following intravitreal bevacizumab injection for neovascular age-related macular degeneration. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006;84(6):833-4.
302. Meyer CH, Mennel S, Schmidt JC, Kroll P. Acute retinal pigment epithelial tear following intravitreal bevacizumab (Avastin) injection for occult choroidal

neovascularisation secondary to age related macular degeneration. Br J Ophthalmol. 2006;90(9):1207-8.

303. Arias L, Caminal JM, Rubio M, et al. Retinal pigment epithelial tears after intravitreal bevacizumab injection for predominantly classic choroidal neovascularization. Eur J Ophthalmol. 2007;17(6):992-5.

304. Shaikh S, Olson JC, Richmond PP. Retinal pigment epithelial tears after intravitreal bevacizumab injection for exudative age-related macular degeneration. Indian J Ophthalmol. 2007;55(6):470-2.

305. Hannan SR, Madhusudhana KC, Lotery AJ, Newsom RS. Retinal pigment epithelial tear following intravitreal bevacizumab for choroidal neovascular membrane due to age-related macular degeneration. Br J Ophthalmol. 2007;91(7):977-8.

306. Meyer CH, Toth CA. Retinal pigment epithelial tear with vitreomacular attachment: a novel pathogenic feature. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2001;239(5):325-33.

307. Garg S, Brod R, Kim D, et al. Retinal pigment epithelial tears after intravitreal bevacizumab injection for exudative age-related macular degeneration. Clin Experiment Ophthalmol. 2008;36(3):252-6.

308. Arevalo JF, Maia M, Flynn HW, Jr., et al. Tractional retinal detachment following intravitreal bevacizumab (Avastin) in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. Br J Ophthalmol. 2008;92(2):213-6.

309. Chung EJ, Koh HJ. Retinal detachment with macular hole following combined photodynamic therapy and intravitreal bevacizumab injection. Korean J Ophthalmol. 2007;21(3):185-7.

310. Emerson MV, Lauer AK, Flaxel CJ, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of neovascular age-related macular degeneration. Retina. 2007;27(4):439-44.

311. Ziemssen F, Zhu Q, Peters S, et al. Intensified monitoring of circadian blood pressure and heart rate before and after intravitreal injection of bevacizumab: preliminary findings of a pilot study. Int Ophthalmol. 2008;29(4):12.

312. Sabet-Peyman EJ, Heussen FM, Thorne JE, et al. Progression of macular ischemia following intravitreal bevacizumab. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2009;40(3):316-8.
313. Fung AE, Rosenfeld PJ, Reichel E. The International Intravitreal Bevacizumab Safety Survey: using the internet to assess drug safety worldwide. *Br J Ophthalmol*. 2006;90(11):1344-9.
314. Tripathi R, Li J, Tripathi BJ, et al. Increased level of vascular endothelial growth factor in aqueous humour of patients with neovascular glaucoma. *Ophthalmology*. 1998;105(232):237.
315. Paula JS, Jorge R, Costa RA, et al. Short-term results of intravitreal bevacizumab (Avastin) on anterior segment neovascularization in glaucoma neovascular. *Acta Ophthalmol Scand*. 2006;84(4):556-7.
316. Kahook MY, Schuman JS, Noecker RJ. Intravitreal bevacizumab in a patient with neovascular glaucoma. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2006;37(2):144-6.
317. Avery RL. Regression of retinal and iris neovascularization after intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment. *Retina*. 2006;26(3):352-4.
318. Mason JO, III, Albert MA, Jr., Mays A, Vail R. Regression of neovascular iris vessels by intravitreal injection of bevacizumab. *Retina*. 2006;26(7):839-41.
319. Davidorf FH, Mouser JG, Derick RJ. Rapid improvement of rubeosis iridis from a single bevacizumab (Avastin) injection. *Retina*. 2006;26(3):354-6.
320. Hayreh SS. Classification of central retinal vein occlusion. *Ophthalmology*. 1983;90(5):458-74.
321. Iturralde D, Spaide RF, Meyerle CB, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of macular edema in central retinal vein occlusion: a short-term study. *Retina*. 2006;26(3):279-84.
322. Schwartz SG, Hickey M, Puliafito CA. Bilateral CRAO and CRVO from thrombotic thrombocytopenic purpura: OCT findings and treatment with triamcinolone acetonide and bevacizumab. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2006;37(5):420-2.

323. Spandau UH, Ihloff AK, Jonas JB. Intravitreal bevacizumab treatment of macular oedema due to central retinal vein occlusion. *Acta Ophthalmol Scand.* 2006;84(4):555-.
324. Costa RA, Jorge R, Calucci D, et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) for central and hemicentral retinal vein occlusions: IBeVO study. *Retina.* 2007;27(2):141-9.
325. Kriechbaum K, Michels S, Prager F, et al. Intravitreal Avastin for macular oedema secondary to retinal vein occlusion: a prospective study. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(4):518-22.
326. Priglinger SG, Wolf AH, Kreutzer TC, et al. Intravitreal bevacizumab injections for treatment of central retinal vein occlusion: six-month results of a prospective trial. *Retina.* 2007;27(8):1004-12.
327. Kreutzer TC, Alge CS, Wolf AH, et al. Intravitreal bevacizumab for the treatment of macular oedema secondary to branch retinal vein occlusion. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(3):351-5.
328. Russo V, Barone A, Conte E, et al. Bevacizumab compared with macular laser grid photocoagulation for cystoid macular edema in branch retinal vein occlusion. *Retina.* 2009;29(4):511-5.
329. Mason JO, III, Albert MA, Jr., Vail R. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for refractory pseudophakic cystoid macular edema. *Retina.* 2006;26(3):356-7.
330. Rodriguez-Blanco M, Marticorena J, Gomez-Ulla F. Triamcinolone acetate for refractory pseudophakic cystoid macular edema after intravitreal bevacizumab. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2009;47(3):427-8. .
331. Spitzer MS, Ziemssen F, Yoeurk E, et al. Efficacy of intravitreal bevacizumab in treating postoperative pseudophakic cystoid macular edema. *J Cataract Refract Surg.* 2008;34(1):70-5.
332. Barone A, Russo V, Prascina F, Delle Noci N. Short-term safety and efficacy of intravitreal bevacizumab for pseudophakic cystoid macular edema. *Retina.* 2009;29(1):33-7.
333. Arevalo JF, Maia M, Garcia-Amaris RA, et al. Intravitreal Bevacizumab for Refractory Pseudophakic Cystoid Macular Edema The Pan-American Collaborative Retina Study Group Results. *Ophthalmology.* 2009;116(8):1481-7.

334. Bressler NM, Bressler SB, Congdon NG, et al. Potential public health impact of Age-Related Eye Disease Study results: AREDS report no. 11. *Arch Ophthalmol.* 2003;121(11):1621-4.
335. Congdon N, O'Colmain B, Klaver CC, et al. Causes and prevalence of visual impairment among adults in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2004;122(4):477-85.
336. Eye Diseases Prevalence Research Group: The prevalence of age-related macular degeneration in the United States. *Arch Ophthalmol.* 2004;122:564-72.
337. Eugene WH, Adamis AP. Targeting angiogenesis, the underlying disorder in neovascular age-related macular degeneration. *Can J Ophthalmol.* 2005;40:352-68.
338. Wang Y, Fei D, Vanderlaan M, Song A. Biological activity of bevacizumab, a humanized anti-VEGF antibody in vitro. *Angiogenesis.* 2004;7(4):335-45.
339. Argon laser photocoagulation for neovascular maculopathy. Five-year results from randomized clinical trials. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1991;109(8):1109-14.
340. Evaluation of argon green vs krypton red laser for photocoagulation of subfoveal choroidal neovascularization in the macular photocoagulation study. Macular Photocoagulation Study (MPS) Group. *Arch Ophthalmol.* 1994;112(9):1176-84.
341. Visual outcome after laser photocoagulation for subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration. The influence of initial lesion size and initial visual acuity. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1994;112(4):480-8.
342. Laser photocoagulation of subfoveal neovascular lesions of age-related macular degeneration. Updated findings from two clinical trials. Macular Photocoagulation Study Group. *Arch Ophthalmol.* 1993;111(9):1200-9.
343. Miller JW, Schmidt-Erfurth U, Sickenberg M, et al. Photodynamic therapy for choroidal neovascularization caused by age-related macular degeneration: result of a single treatment in a phase 1 and 2 study. *Arch Ophthalmol.* 1999;117(9):1161-73.
344. Blumenkranz MS, Bressler NM, Bressler SB, et al. Verteporfin therapy for subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration: three-

year results of an open-label extension of 2 randomized clinical trials--TAP Report no. 5. *Arch Ophthalmol.* 2002;120(10):1307-14.

345. Treatment of age-related macular degeneration with photodynamic therapy study group. Photodynamic therapy of subfoveal choroidal neovascularization in age-related macular degeneration with verteporfin. *Arch Ophthalmol.* 1999;117:1329-45.

346. Gragoudas ES, Adamis AP, Cunningham E, et al. Pegaptanib for neovascular age-related macular degeneration. *N Engl J Med.* 2004;351(27):2805-16.

347. Ruckman J, Green LS, Beeson J, et al. 2-Fluoropyrimidine RNA-based aptamers to the 165-amino acid form of vascular endothelial growth factor (VEGF165): inhibition of receptor binding and VEGF-induced vascular permeability through interactions requiring the exon 7-encoded domain. *J Biol Chem.* 1998;273(32):20556-7.

348. Bashshur ZF, Bazarbachi A, Schakal A, et al. Intravitreal bevacizumab for the management of choroidal neovascularization in age-related macular degeneration. *Am J Ophthalmol.* 2006;142(1):1-9.

349. Costa RA, Jorge R, Calucci D, et al. Intravitreal bevacizumab for choroidal neovascularization caused by AMD (IBeNA Study): results of a phase 1 dose-escalation study. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2006;47(10):4569-78.

350. Bashshur ZF, Haddad ZA, Schakal A, et al. Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: a one-year prospective study. *Am J Ophthalmol.* 2008;145(2):249-56.

351. Bashshur ZF, Haddad ZA, Schakal AR, et al. Intravitreal bevacizumab for treatment of neovascular age-related macular degeneration: the second year of a prospective study. *Am J Ophthalmol.* 2009;148(1):59-65

352. Wu L, Arevalo JF, Maia M, et al. Comparing outcomes in patients with subfoveal choroidal neovascularization secondary to age-related macular degeneration treated with two different doses of primary intravitreal bevacizumab: results of the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES) at the 12-month follow-up. *Jpn J Ophthalmol.* 2009;53(2):125-30.

353. Modarres M, Naseripour M, Falavarjani KG, et al. Intravitreal injection of 2.5 mg versus 1.25 mg bevacizumab (Avastin) for treatment of CNV associated with AMD. *Retina.* 2009;29(3):319-24.

354. Jonas JB, Ihloff AK, Harder B, et al. Intravitreal bevacizumab versus triamcinolone acetonide for exudative age-related macular degeneration. *Ophthalmic Res.* 2009;41(1):21-7.
355. Hahn R, Sacu S, Michels S, et al. [Intravitreal bevacizumab versus verteporfin and intravitreal triamcinolone acetonide in patients with neovascular age-related macula degeneration]. *Ophthalmologe.* 2007;104(7):588-93.
356. Weigert G, Michels S, Sacu S, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy versus photodynamic therapy plus intravitreal triamcinolone for neovascular age-related macular degeneration: 6-month results of a prospective, randomised, controlled clinical study. *Br J Ophthalmol.* 2008;92(3):356-60.
357. Lazic R, Gabric N. Verteporfin therapy and intravitreal bevacizumab combined and alone in choroidal neovascularization due to age-related macular degeneration. *Ophthalmology.* 2007;114(6):1179-85.
358. Costa RA, Jorge R, Calucci D, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in combination with verteporfin photodynamic therapy for choroidal neovascularization associated with age-related macular degeneration (IBeVe Study). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2007;245(9):1273-80.
359. Secretan M, Kuhn D, Soubrane G, Coscas G. Long-term visual outcome of choroidal neovascularization in pathologic myopia: natural history and laser treatment. *Eur J Ophthalmol.* 1997;7(4):307-16.
360. Pece A, Brancato R, Avanza P, et al. Laser photocoagulation of choroidal neovascularization in pathologic myopia: long-term results. *Int Ophthalmol.* 1994;18(339):344.
361. Virgili G, Menchini F. Laser photocoagulation for choroidal neovascularisation in pathologic myopia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;19(4):CD004765.
362. Brancato R, Pece A, Avanza P, Radrizzani E. Photocoagulation scar expansion after laser therapy for choroidal neovascularization in degenerative myopia. *Retina.* 1990;10(4):239-43.
363. Blinder KJ, Blumenkranz MS, Bressler NM, et al. Verteporfin therapy of subfoveal choroidal neovascularization in pathologic myopia: 2-year results of a randomized clinical trial-VIP report no. 3. *Ophthalmology.* 2003;110(4):667-73.

364. Potter MJ, Szabo SM, Ho T. Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone for the treatment of myopic choroidal neovascularization in a 13-year-old girl. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2005;244(5):639-41.
365. Marticorena J, Gomez-Ulla F, Fernandez M, et al. Combined photodynamic therapy and intravitreal triamcinolone acetate for the treatment of myopic subfoveal choroidal neovascularization. *Am J Ophthalmol*. 2006;142(2):335-7.
366. Laud K, Spaide RF, Freund KB, et al. Treatment of choroidal neovascularization in pathologic myopia with intravitreal bevacizumab. *Retina*. 2006;26(8):960-3.
367. Ruiz-Moreno JM, Gomez-Ulla F, Montero JA, et al. Intravitreal bevacizumab to treat subfoveal choroidal neovascularization in highly myopic eyes: short-term results. *Eye*. 2009;23(2):334-8.
368. Ruiz-Moreno JM, Montero JA, Gomez-Ulla F, Ares S. Intravitreal bevacizumab to treat subfoveal choroidal neovascularisation in highly myopic eyes: 1-year outcome. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(4):448-51.
369. Chan WM, Lai TY, Liu DT, Lam DS. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for myopic choroidal neovascularisation: 1-year results of a prospective pilot study. *Br J Ophthalmol*. 2009;93(2):150-4.
370. Gharbiya M, Allievi F, Mazzeo L, Gabrieli CB. Intravitreal bevacizumab treatment for choroidal neovascularization in pathologic myopia: 12-month results. *Am J Ophthalmol*. 2009;147(1):84-93.
371. Wu PC, Chen YJ. Intravitreal injection of bevacizumab for myopic choroidal neovascularization: 1-year follow-up. *Eye*. 2009:Epub ahead of print Jan 16.
372. Hayashi K, Ohno-Matsui K, Teramukai S, et al. Comparison of visual outcome and regression pattern of myopic choroidal neovascularization after intravitreal bevacizumab or after photodynamic therapy. *Am J Ophthalmol*. 2009;148(3):396-408.
373. Jorge R, Costa RA, Calucci D, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) for persistent new vessels in diabetic retinopathy (IBEPE study). *Retina*. 2006;26(9):1006-13.

374. Spaide RF, Fisher YL. Intravitreal bevacizumab (Avastin) treatment of proliferative diabetic retinopathy complicated by vitreous hemorrhage. *Retina*. 2006;26(3):275-8.
375. Arevalo JF, Sanchez JG, Wu L, et al. Primary intravitreal bevacizumab for diffuse diabetic macular edema: the Pan-American Collaborative Retina Study Group at 24 months. *Ophthalmology*. 2009;116(6):1488-97.
376. Haritoglou C, Kook D, Neubauer A, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) therapy for persistent diffuse diabetic macular edema. *Retina*. 2006;26(9):999-1005.
377. Arevalo JF, Sanchez JG, Fromow-Guerra J, et al. Comparison of two doses of primary intravitreal bevacizumab (Avastin) for diffuse diabetic macular edema: results from the Pan-American Collaborative Retina Study Group (PACORES) at 12-month follow-up. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2009;247(6):735-43.
378. Chin HS, Park TS, Moon YS, Oh JH. Difference in clearance of intravitreal triamcinolone acetonide between vitrectomized and nonvitrectomized eyes. *Retina*. 2005;25(5):556-60.
379. Shimura M, Nakazawa T, Yasuda K, et al. Comparative therapy evaluation of intravitreal bevacizumab and triamcinolone acetonide on persistent diffuse diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol*. 2008;145(5):854-61.
380. Soheilian M, Ramezani A, Bijanzadeh B, et al. Intravitreal bevacizumab (avastin) injection alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation as primary treatment of diabetic macular edema. *Retina*. 2007;27(9):1187-95.
381. Soheilian M, Ramezani A, Obudi A, et al. Randomized trial of intravitreal bevacizumab alone or combined with triamcinolone versus macular photocoagulation in diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2009;116(6):1142-50.
382. Ahmadieh H, Ramezani A, Shoeibi N, et al. Intravitreal bevacizumab with or without triamcinolone for refractory diabetic macular edema; a placebo-controlled, randomized clinical trial. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*. 2008;246(4):483-9.
383. Faghihi H, Roohipoor R, Mohammadi SF, et al. Intravitreal bevacizumab versus combined bevacizumab-triamcinolone versus macular laser photocoagulation in diabetic macular edema. *Eur J Ophthalmol*. 2008;18(6):941-8.

384. Mason JO, III, Nixon PA, White MF. Intravitreal injection of bevacizumab (Avastin) as adjunctive treatment of proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2006;142(4):685-8.
385. Mirshahi A, Roohipoor R, Lashay A, et al. Bevacizumab-augmented retinal laser photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy: a randomized double-masked clinical trial. *Eur J Ophthalmol.* 2008;18(2):263-9.
386. Tonello M, Costa RA, Almeida FP, et al. Panretinal photocoagulation versus PRP plus intravitreal bevacizumab for high-risk proliferative diabetic retinopathy (IBeHi study). *Acta Ophthalmol.* 2008;86(4):385-9.
387. Minnella AM, Savastano CM, Ziccardi L, et al. Intravitreal bevacizumab (Avastin) in proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmol.* 2008;86(6):683-7.
388. Cho WB, Oh SB, Moon JW, Kim HC. Panretinal photocoagulation combined with intravitreal bevacizumab in high-risk proliferative diabetic retinopathy. *Retina.* 2009;29(4):516-22.
389. Mason JO, 3rd, Yunker JJ, Vail R, McGwin G, Jr. Intravitreal bevacizumab (Avastin) prevention of panretinal photocoagulation-induced complications in patients with severe proliferative diabetic retinopathy. *Retina.* 2008;28(9):1319-24.
390. Ishikawa K, Honda S, Tsukahara Y, Negi A. Preferable use of intravitreal bevacizumab as a pretreatment of vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy. *Eye.* 2009;23(1):108-11.
391. Rizzo S, Genovesi-Ebert F, Di BE, et al. Injection of intravitreal bevacizumab (Avastin) as a preoperative adjunct before vitrectomy surgery in the treatment of severe proliferative diabetic retinopathy (PDR). *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 2008;246(6):837-42.
392. da R Lucena D, Ribeiro JA, Costa RA, et al. Intraoperative bleeding during vitrectomy for diabetic tractional retinal detachment with versus without preoperative intravitreal bevacizumab (IBeTra study). *Br J Ophthalmol.* 2009;93(5):688-91.
393. Cunningham ET, Jr., Adamis AP, Altaweel M, et al. A phase II randomized double-masked trial of pegaptanib, an anti-vascular endothelial growth factor aptamer, for diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2005;112(10):1747-57.

394. Adamis AP, Altaweel M, Bressler NM, et al. Changes in retinal neovascularization after pegaptanib (Macugen) therapy in diabetic individuals. *Ophthalmology*. 2006;113(1):23-8.
395. Chun DW, Heier JS, Topping TM, et al. A pilot study of multiple intravitreal injections of ranibizumab in patients with center-involving clinically significant diabetic macular edema. *Ophthalmology*. 2006;113(10):1706-12.
396. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, et al. Angiotensin II and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with diabetic macular edema and other retinal disorders. *Am J Ophthalmol*. 2002;133(4):537-43.
397. Suzuma K, Takahara N, Suzuma I, et al. Characterization of protein kinase C isoform's action on retinoblastoma protein phosphorylation, vascular endothelial growth factor- induced endothelial cell proliferation, and retinal neovascularization. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2002;99(2):721-6.
398. Aiello LP, Davis MD, Girach A, et al. Effect of ruboxistaurin on visual loss in patients with diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2006;113(12):2221-30.
399. Grant MB, Mames RN, Fitzgerald C, et al. The efficacy of octreotide in the therapy of severe nonproliferative and early proliferative diabetic retinopathy: a randomized controlled study. *Diabetes Care*. 2000;23(4):504-9.
400. Growth Hormone Antagonist for Proliferative Diabetic Retinopathy Study Group. The effect of a growth hormone receptor antagonist drug on proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology*. 2001;108(12):2266-72.
401. Sennlaub F, Valamanesh F, Vazquez-Tello A, et al. Cyclooxygenase-2 in human and experimental ischemic proliferative retinopathy. *Circulation*. 2003;108(2):198-204.
402. Leibovitch I, Loewenstein A, Alster Y, et al. Interferon alpha-2a for proliferative diabetic retinopathy after complete laser panretinal photocoagulation treatment. *Ophthalmic Surg Lasers Imaging*. 2004;35(1):16-22.
403. Early vitrectomy for severe proliferative diabetic retinopathy in eyes with useful vision. Results of a randomized trial--Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Report 3. The Diabetic Retinopathy Vitrectomy Study Research Group. *Ophthalmology*. 1988;95(10):1307-20.

404. Lopez-Lopez F, Rodriguez-Blanco M, Gomez-Ulla F, Marticorena J. Enzymatic vitreolysis. *Curr Diabetes Rev.* 2009;5(1):57-62.
405. Williams JG, Trese MT, Williams GA, Hartzler MK. Autologous plasmin enzyme in the surgical management of diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 2001;108(10):1902-5.
406. Asami T, Terasaki H, Kachi S, et al. Ultrastructure of internal limiting membrane removed during plasmin-assisted vitrectomy from eyes with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2004;111(2):231-7.
407. Azzolini C, D'Angelo A, Maestranzi G, et al. Intracavitary plasmin enzyme in diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol.* 2004;138(4):560-6.
408. Sakuma T, Tanaka M, Inoue J, et al. Use of autologous plasmin during vitrectomy for diabetic maculopathy. *Eur J Ophthalmol.* 2006;16(1):138-40.
409. Diaz-Llopis M, Udaondo P, Garcia-Delpech S, et al. Enzymatic vitrectomy by intravitreal autologous plasmin injection, as initial treatment for diffuse diabetic macular edema. *Arch Soc Esp Oftalmol.* 2008;83(2):77-84.
410. Matsunaga N, Chikaraishi Y, Izuta H, et al. Role of soluble vascular endothelial growth factor receptor-1 in the vitreous in proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 2008;115(11):1916-22. .
411. Yan H, Cui J, Yu JG, et al. [The expression of vascular endothelial growth factor of vitreous in patients with proliferative diabetic retinopathy]. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi.* 2009;45(3):206-9.
412. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study design and baseline patient characteristics. ETDRS report number 7. *Ophthalmology.* 1991;98(5 Suppl):741-56.
413. Vander JF, Duker JS, Benson WE, et al. Long-term stability and visual outcome after favorable initial response of proliferative diabetic retinopathy to panretinal photocoagulation. *Ophthalmology.* 1991;98(10):1575-9.
414. Doft BH, Blankenship G. Retinopathy risk factor regression after laser panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 1984;91(12):1453-7.

415. Kaiser RS, Maguire MG, Grunwald JE, et al. One-year outcomes of panretinal photocoagulation in proliferative diabetic retinopathy. *Am J Ophthalmol.* 2000;129(2):178-85.
416. McDonald HR, Schatz H. Macular edema following panretinal photocoagulation. *Retina.* 1985;5(1):5-10.
417. Aiello L. Diagnosis, management and treatment of nonproliferative diabetic retinopathy and macular edema. In: Albert D, Jakobiec F, eds. *Principles and Practice of Ophthalmology.*, Second Edition ed. Philadelphia: WD Saunders., 2000; v. 3.
418. McDonald HR, Schatz H. Visual loss following panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Ophthalmology.* 1985;92(3):388-93.
419. Ferris FL, 3rd, Podgor MJ, Davis MD. Macular edema in Diabetic Retinopathy Study patients. *Diabetic Retinopathy Study Report Number 12.* *Ophthalmology.* 1987;94(7):754-60.
420. Gardner TW, Eller AW, Friberg TR. Reduction of severe macular edema in eyes with poor vision after panretinal photocoagulation for proliferative diabetic retinopathy. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1991;229(4):323-8.
421. Brucker AJ, Qin H, Antoszyk AN, et al. Observational study of the development of diabetic macular edema following panretinal (scatter) photocoagulation given in 1 or 4 sittings. *Arch Ophthalmol.* 2009;127(2):132-40.
422. Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, et al. Vitreous levels of interleukin-6 and vascular endothelial growth factor are related to diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2003;110(9):1690-6.
423. Funatsu H, Noma H, Mimura T, et al. Association of vitreous inflammatory factors with diabetic macular edema. *Ophthalmology.* 2009;116(1):73-9.
424. Kelkar AS, Sayyad MG, Kelkar JA, et al. Comparison of single injection of intravitreal triamcinolone versus single injection of intravitreal bevacizumab in macular edema secondary to branch retinal vein occlusions with regard to changes in best corrected visual acuity and central macular thickness in the short term. *Indian J Ophthalmol.* 2009;57(3):243-4.