

---

Gradu Amaierako Lana / Trabajo Fin de Grado  
Medikuntzako Gradua / Grado en Medicina

---

# Inyecciones intravítreas de Dexametasona en edema macular diabético

Autor:  
Iñigo Santa Cruz Sarasqueta  
Directora:  
Nerea Martinez de Alday



## RESUMEN

**Objetivos:** Los objetivos principal del trabajo son medir la respuesta anatómica y funcional en pacientes tratados con Dexametasona intravítrea en edema macular diabético y analizar la incidencia de complicaciones.

**Metodología:** Se trata de un estudio observacional retrospectivo en el que se han incluido 44 pacientes, 62 ojos, con edema macular diabético tratados en el Hospital Universitario de Cruces desde enero de 2016 hasta enero de 2021 con implantes de Dexametasona intravítrea. Las principales variables de resultado han sido: **a)** la agudeza visual obtenida en cada inyección, **b)** la agudeza visual final y **c)** el grosor del edema tras cada inyección. Como complicaciones se han analizado las cataratas, glaucoma y endoftalmitis. El principal análisis estadístico ha consistido en un análisis de varianza de medidas repetidas para medir la evolución de la agudeza visual y del cambio medio de la agudeza visual en las sucesivas inyecciones; y una regresión lineal para valorar los factores asociados a la agudeza visual final.

Además de este estudio observacional, se presenta la evolución de dos casos clínicos con pronósticos diferentes.

**Resultados:** La media de edad es de 66,3 años (DE 10,3) y un 45,5% son mujeres. Además de la DM, un 95% son hipertensos y un 88,6% son dislipémicos. De los 62 ojos que se analizan, 37 son fágicos y 25 Pseudofágico (intervenidos de cataratas) al inicio del estudio. De estos 37 ojos fágicos se les interviene de cataratas a 32 durante el periodo de estudio. La mediana (Rango intercuartil) del número de inyecciones es de 4 (3-6). El tiempo medio entre inyecciones ha sido de 6,42 meses. La media de agudeza visual inicial fue de 0.36 y las posteriores a cada inyección varían entre 0.43 y 0.53. Inicialmente el 100% tenían edema y este porcentaje disminuye entre un 15% y un 25% en las sucesivas inyecciones. Un 69% tenía tratamiento previo con antiangiogénicos. No se han observado diferencias en la evolución de la agudeza visual de estos frente a los de 1º elección. En el análisis de los factores asociados a la agudeza visual final se observa que solo la agudeza visual basal tiene un efecto significativo en la agudeza visual final obtenida. En cuanto a

la incidencia de complicaciones se ha observado un 21,7% de cataratas y un 17,7% de HTO. No se ha observado un efecto estadísticamente significativa entre el número de inyecciones y la incidencia de HTO y cataratas.

**Conclusiones:** De este estudio se puede concluir que las inyecciones con corticoides mantienen la agudeza visual estable y que disminuye el edema macular, sin la presencia de ninguna complicación que obligue a la suspensión del tratamiento. Por tanto, el implante de dexametasona intravítreo es efectivo y localmente seguro para el tratamiento y manejo del edema macular diabético, refractario a fármacos antiangiogénicos en monoterapia o combinado con corticoide intravítreo.

## ÍNDICE

RESUMEN.....	I
1. INTRODUCCIÓN.....	1
2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS.....	8
3. METODOLOGÍA.....	9
3.1 DISEÑO Y SUJETOS A ESTUDIO.....	9
3.2 VARIABLES.....	10
3.3 ESTUDIO DE DOS CASOS.....	11
3.4 ANALISIS ESTADÍSTICO.....	15
4. RESULTADOS.....	16
4.1 CARACTERISTICAS BASALES.....	16
4.2 RESULTADOS DE AGUDEZA VISUAL.....	19
4.3 RESULTADOS DEL EDEMA.....	21
4.4 COMPARACION ENTRE IMPLANTE DE DEXAMETASONA COMO 1° O 2° ELECCIÓN.....	23
4.5 FACTORES ASOCIADOS A LA AGUDEZA VISUAL FINAL.....	24
4.6 ANALISIS COMPLICACIONES.....	25
5. DISCUSIÓN.....	27
6. CONCLUSIONES.....	30
7. BIBLIOGRAFÍA.....	31

## 1. INTRODUCCIÓN

La Retinopatía diabética es una de las principales causas de pérdida de visión en todo el mundo, se estima que el edema macular diabético (EMD) afecta a 21 millones de personas<sup>1</sup>. Es la principal causa de deterioro de la visión en pacientes entre 25 y 74 años. Es una enfermedad que está generando una auténtica pandemia en la actualidad<sup>2</sup>.

El edema macular diabético (EMD) se define como la presencia de líquido intrarretiniano (edema) y engrosamiento que afecta a la mácula, que es la parte de la retina responsable de la visión central<sup>2</sup>. La principal causa de la aparición del edema macular está asociada a la diabetes. Esta enfermedad provoca un aumento de la permeabilidad vascular originando líquido intrarretiniano (edema), hemorragias y exudados. El edema que se localiza centralmente dentro de la mácula puede asociarse con disminuciones más sustanciales de la agudeza visual<sup>3</sup>.

La alteración histológica en el edema macular diabético, se localiza a nivel de la capa de Henle y nuclear interna, con aumento de fluido en dichas capas de la retina. Este líquido proviene del compartimiento intravascular y su flujo, como en el resto de los tejidos, está modulado por el balance entre la presión hidrostática y la presión osmótica<sup>3</sup>.

Las alteraciones microvasculares que se producen en la retinopatía diabética junto con la pérdida de pericitos son responsables del aumento de la permeabilidad vascular. En la retina existe una estructura, que es la barrera hematoretiniana (BHR), que también actúa regulando la permeabilidad vascular<sup>3</sup>. Esta BHR se divide en dos partes, una interna formada por el endotelio vascular de la retina y otra externa, que la constituyen las uniones estrechas de las células del epitelio pigmentario de la retina y la membrana de Bruch<sup>4</sup>.

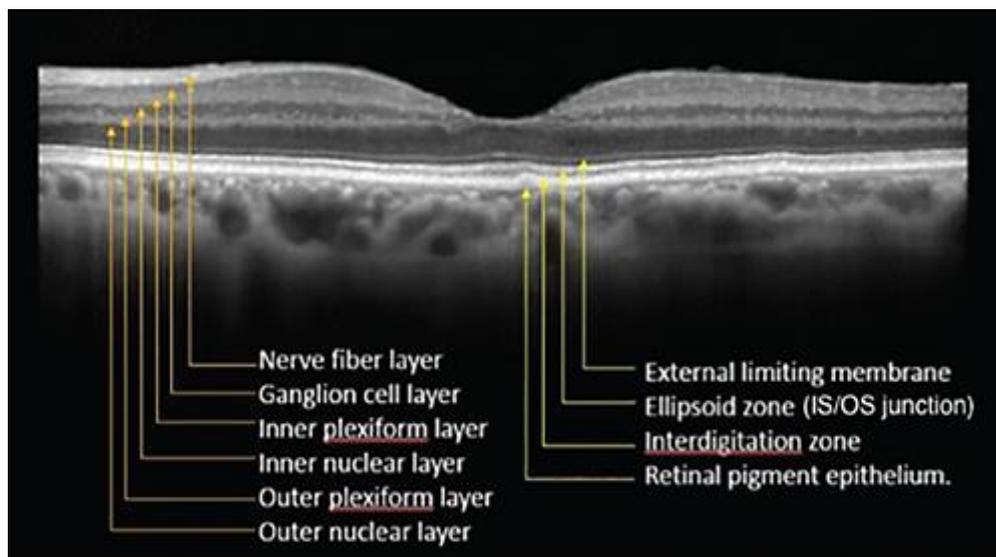


Imagen 1: OCT con perfil macular normal representando las diferentes capas retinianas.

Parece ser que la hiperglucemia mantenida provoca un aumento en la producción de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) por parte de las células gliales, microgliales y neuronales de la retina. La hipoxia sería otro factor implicado en el aumento de la producción de VEGF<sup>4</sup>. El VEGF, además de ser una sustancia con capacidades angiogénicas, tiene una muy importante actividad permeabilizante y actuaría aumentando la permeabilidad de la BHR y facilitando la extravasación de líquido del compartimento intravascular<sup>3</sup>. La mayor susceptibilidad de la mácula a la formación de edema podría deberse al hecho de que esta zona de la retina posee muy pocos astrocitos<sup>4</sup>.

El edema macular es indoloro y puede mostrar pocos síntomas al inicio, principalmente visión borrosa y alteración en los colores, pero es preciso tratarlo a tiempo para evitar cambios degenerativos irreversibles<sup>2</sup>.

El EMD se diagnostica con la exploración de fondo de ojo y se confirma mediante un tomógrafo de coherencia óptica (OCT), que ha mejorado enormemente la detección de EMD, tanto desde el punto de vista cualitativo como cuantitativo<sup>2</sup>. Es una técnica diagnóstica de imagen sencilla y no invasiva que sirve para la exploración en detalle de las partes de la retina, concretamente de la mácula, y el nervio óptico<sup>5</sup>.

Con esta prueba el paciente no es sometido a ninguna inyección de contraste ni tampoco es necesaria la dilatación pupilar<sup>6</sup>. Así, mediante un método de interferometría de coherencia óptica se obtienen imágenes tomográficas del tejido biológico del fondo de ojo con una elevada resolución<sup>5</sup>.



**Imagen 2: Sanitario realizando una OCT**

El funcionamiento de la OCT es muy similar al de un ecógrafo, con la diferencia que en el primero se utiliza luz en lugar de ondas acústicas. Esta tecnología por tanto utiliza una luz infrarroja que penetra en los tejidos oculares y se divide en varios haces de luz. Uno de ellos penetra en la retina y otro es captado por un espejo de referencia. A su regreso, ambos haces chocan generando una interferencia que se traducen en una imagen en color representando el grosor de los tejidos estudiados<sup>5</sup>.

De este modo se consigue una prueba de no contacto en la que el paciente debe mirar tan solo a un punto fijo. El detalle de la fotografía es incluso 10 veces mejor a las ecografías. Permite realizar un análisis topográfico y morfológico del EM, además de aportar datos cualitativos que pueden ofrecer una orientación sobre el pronóstico funcional<sup>6</sup>. En este sentido, se puede afirmar que no existe una gran correlación entre el espesor macular central y la MAVC (mejor agudeza visual corregida), que mide la máxima visión que puede alcanzar esa persona una vez tenemos la graduación ajustada<sup>7</sup>.

La OCT, permite evaluar el fluido submacular, los cambios cistoideos, la continuidad de las capas internas y externas de fotorreceptores (IS-OS), la presencia de focos hiperreflectivos, las anomalías de la interfase vitreorretiniana y la presencia de membranas epirretinianas<sup>6</sup>. Actúan como auténticos biomarcadores de la enfermedad y de la respuesta a las diferentes terapias intravítreas<sup>1</sup>.

La clasificación del EM basada en el OCT de Panozzo<sup>6</sup> es la más utilizada y se divide en:

Atendiendo a la morfología<sup>20</sup>:

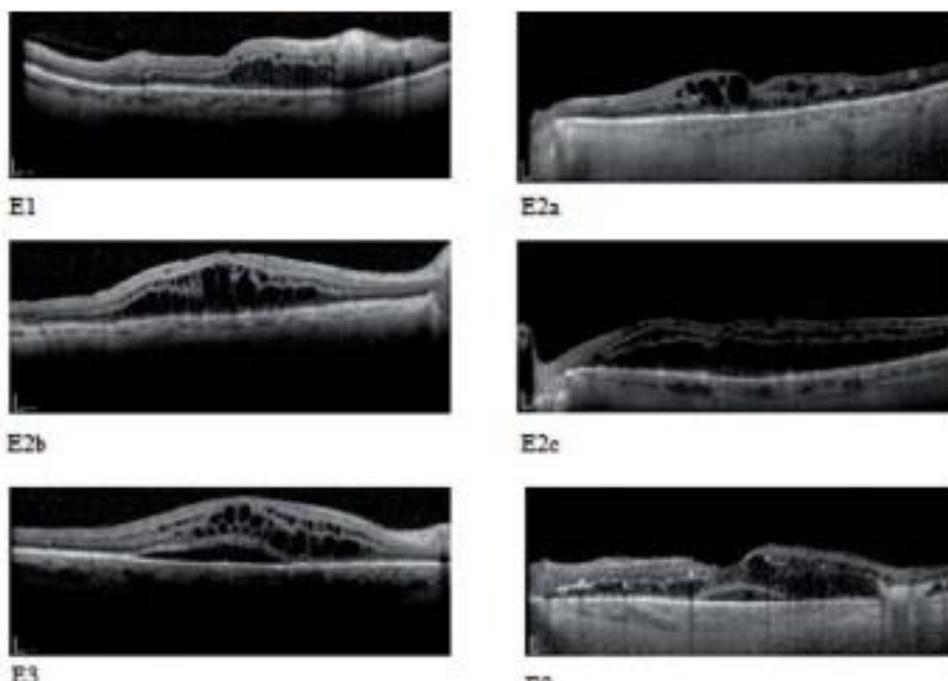
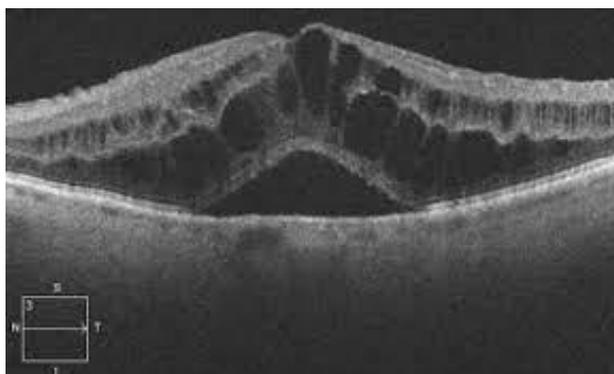


Imagen 3: Clasificación del EM basada en el OCT de Panozzo<sup>8</sup>

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

E2. Engrosamiento cistoide. Engrosamiento de la retina que se asocia con quistes aumentando de severidad de “a” (de 2 a 4 pequeños quistes) hasta “c” (coalescencia de varios quistes).

E3. Desprendimiento del neuroepitelio. Puede presentarse aislado o asociado a engrosamiento retiniano simple o quístico.



**Imagen 4. Ejemplo de desprendimiento de neuroepitelio (E3).**

Durante más de 25 años, la atención estándar para el EMD ha incluido el control metabólico de la diabetes (control de la glucemia y de la presión arterial y manejo de los lípidos), el cual es crucial para evitar las complicaciones a nivel ocular, y la fotocoagulación con láser focal o rejilla de microaneurismas con fugas y áreas de fugas difusas del lecho capilar<sup>7</sup>.

La fotocoagulación con láser puede reducir el riesgo de pérdida moderada de la visión en el EMD, pero la mayoría de los pacientes no recuperan la agudeza visual que se había perdido<sup>8</sup>. En 2012, el inhibidor de VEGF Ranibizumab se convirtió en el primer tratamiento médico aprobado para el EMD. En los estudios clínicos de fase III (RISE y RIDE), inyecciones mensuales de Ranibizumab condujeron a un aumento de 2 a 3 veces en el porcentaje de pacientes que alcanzaron los criterios de valoración de la mejora visual en comparación con el tratamiento simulado<sup>9</sup>. Sin embargo, la necesidad de inyecciones frecuentes es una carga de tratamiento para los pacientes; no todos los

pacientes podrían presentarse a la clínica mensualmente durante 3 años. Además, algunos pacientes son parciales o no responden al tratamiento anti-VEGF. En los estudios RISE y RIDE, después de 2 años de inyecciones mensuales de Ranibizumab, persistió un edema macular pronunciado (evidenciado por un grosor del punto central de  $> 250 \mu\text{m}$  en la OCT) en aproximadamente el 23% de los pacientes, y el 40% de los pacientes no logró una agudeza visual mejor corregida (MAVC) de  $\geq 20 / 40^9$ . Por lo tanto, sigue existiendo la necesidad de opciones de tratamiento adicionales para pacientes con EMD.

Algunos pacientes son resistentes a inyecciones repetidas de fármacos antiangiogénicos, probablemente a causa de que en el edema macular diabético hay otras citoquinas y factores de crecimiento diferentes al factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF)<sup>10,11</sup>.

Los corticosteroides intravítreos pueden ser útiles en el tratamiento de EMD porque bloquean la producción de VEGF y otros mediadores inflamatorios, inhiben la leucostasis, y mejoran la función de barrera de las uniones estrechas de las células endoteliales vasculares<sup>12</sup>. Fueron la primera clase de fármaco que, mediante ensayos clínicos aleatorizados, demostró ser beneficioso para el EMD después de la inyección intravítrea<sup>13</sup>. El primer agente probado, el Acetónido de Triamcinolona, no estaba formulado para uso ocular y confería un alto riesgo de cataratas y presión intraocular elevada<sup>13,14</sup>.

Se han desarrollado dispositivos de esteroides de liberación sostenida hechos específicamente para inyección intravítrea para el tratamiento de la enfermedad del segmento posterior<sup>14</sup>. Uno de estos agentes es el implante intravítreo de Dexametasona (0,7 mg; Ozurdex; Allergan, Inc., Irvine, CA). Este implante incluye dexametasona micronizada en un copolímero biodegradable de ácido poliláctico-co-glicólico<sup>12</sup>. La dexametasona se diferencia del TA (Triamcinolona) en la actividad farmacológica y la solubilidad en lípidos, así como en los requisitos de administración<sup>15</sup>. Se dice que el implante libera dexametasona lentamente hasta 6 meses después de su inserción, aunque la evidencia clínica junto con la evidencia proporcionada por el presente

estudio sugiere que su eficacia clínica se limita a 4 meses en la mayoría de los ojos<sup>12</sup>. Se ha informado que el implante de dexametasona es eficaz para el tratamiento del EMD persistente en un ensayo clínico aleatorizado de fase 2 y para el tratamiento del EMD en ojos vitrectomizados<sup>14</sup>.

Hoy en día, las indicaciones del Ozurdex son el Edema macular diabético, el edema macular secundario a obstrucción venosa retiniana u obstrucción de vena central de la retina y el edema macular uveítico (etiología no infecciosa).

Algunas de las contraindicaciones son la infección ocular o periocular activa, el glaucoma avanzado no controlado por fármacos, los ojos afaquicos, hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes, etc<sup>12</sup>.

El implante intravítreo de dexametasona (Ozurdex) es un fármaco que puede cursar con múltiples efectos adversos, siendo los más frecuentes efectos tratables y los cuales no obligan a la interrupción del tratamiento<sup>12</sup>. En más de un 10% de pacientes puede causar incremento de la presión del ojo, opacificación del cristalino (cataratas) o hemorragia en la superficie del ojo<sup>16</sup>. Además, hay otros efectos adversos que no son muy frecuentes, siendo el más grave la endoftalmitis.

Los estudios han demostrado el beneficio de las inyecciones intravítreas del factor de crecimiento endotelial anti-vascular (VEGF) para mejorar la agudeza visual y disminuir el engrosamiento de la retina en ojos con edema macular diabético (EMD)<sup>14,17</sup>. No obstante, en 32% a 66% de los ojos tratados con al menos 6 inyecciones mensuales, el edema persistió, a menudo con agudeza visual reducida<sup>17</sup>. Por tanto, existe la necesidad de tratamientos adicionales para ojos con respuesta subóptima a la terapia anti-VEGF<sup>16</sup>.

Debido a que se ha demostrado constantemente que los corticosteroides reducen el engrosamiento de la retina, podrían ser beneficiosos en ojos con EMD persistente y pérdida de la visión a pesar de la terapia anti-VEGF previa.

Por tanto, ambos fármacos parecen reducir el edema macular y mejorar la visión a corto plazo, pero pueden tener diferencias que podrían orientar la mejor forma de utilizarlos<sup>14</sup>.

Nuestro estudio se va a centrar en los pacientes con EMD que han precisado 3 o más inyecciones intravítreas con dexametasona tanto de 1º como de 2º elección (tras la administración de Anti-VEGF). Evaluaremos la eficacia de este tratamiento en términos de agudeza visual y disminución del grosor del edema en la OCT.

## **2. HIPOTESIS Y OBJETIVOS**

### **2.1. HIPÓTESIS**

La Hipótesis principal es que el implante de dexametasona intravítreo genera buena respuesta tanto anatómica como en la función visual, en los diferentes subtipos de edema macular diabético.

#### Hipótesis secundarias

1. Existe una asociación entre el número de inyecciones y los resultados anatómicos y funcionales.
2. Existe una asociación entre el número de inyecciones y las complicaciones.
3. El implante genera mejores resultados cuando se utiliza de primera intención y en el edema macular inflamatorio, tipo E3 de Panozzo.

### **2.2. OBJETIVOS**

El objetivo principal del trabajo es medir la respuesta anatómica y funcional en pacientes tratados con Dexametasona intravítrea en edema macular diabético.

#### Objetivos secundarios

1. Describir el número de inyecciones realizadas a los pacientes.
2. Analizar la incidencia de complicaciones y su tratamiento.
3. Medir la asociación entre el número de inyecciones y los resultados anatómicos y funcionales.

4. Medir la asociación entre el número de inyecciones y complicaciones: cataratas y PIO.
5. Incidencia de suspensión de tratamientos o necesidad de suplementar con otros (antiangiogénicos).
6. Medir la asociación del tratamiento previo o no con antiangiogénicos con resultados funcionales y numero inyecciones.

### **3. METODOLOGÍA**

#### **3.1 DISEÑO Y SUJETOS A ESTUDIO**

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo y unicéntrico del HU de Cruces.

La revisión corresponde a los pacientes del servicio de Oftalmología del Hospital Universitario de Cruces, desde enero de 2016 hasta enero de 2021.

La población a estudio la comprenden 44 individuos. Todos ellos pacientes del servicio de Oftalmología, que padecen edema macular diabético y están siendo tratados con implantes de dexametasona intravítreo.

Han sido descartados aquellos pacientes con edema macular de diferente causa a la Diabética.

Los pacientes a incluir se han identificado solicitando al servicio de documentación médica del Hospital Universitario Cruces un listado codificado de pacientes con tratamiento con el epígrafe implante de dexametasona intravítreo entre 2016 y 2021. La IP (Dra. Martinez Alday) ha obtenido la información de las historias y cumplimentará la base de datos clínica con tal propósito. Esta tarea la llevará a cabo durante unas 2 semanas. Tras la obtención de toda la información se destruyeron los datos de carácter personal (CIC, N° Historia). El fichero utilizado para el análisis y al que ha tenido acceso el autor del presente trabajo contiene una base de datos totalmente anonimizada.

En ningún caso el/la alumno/a ha tenido acceso a las historias clínicas ni se le han facilitado las claves de acceso a los programas corporativos.

## **3.2 VARIABLES**

### **3.2.1 Dependientes**

- Control de la enfermedad
  - Funcional (agudeza visual): mediante una escala decimal (en la que 1.0 corresponde a una persona que alcanza el 100% de agudeza visual- AV normal- y un 0.1 corresponde a una persona que alcanza el 10%)
  - Anatómica (grosor del edema): medida en  $\mu\text{m}$  por un tomógrafo de coherencia óptica u OCT.
- Complicaciones: complicaciones que han podido aparecer en el transcurso del estudio de los pacientes como: cataratas, glaucoma y endoftalmitis...
  - Necesidad de tratamiento o no en cada una de ellas. Si estas complicaciones han tenido que ser tratadas; bien sea en el caso de las cataratas con cirugía o en el caso del glaucoma, con tratamiento tópico o cirugía.

### **3.2.2 Independientes**

- Edad
- Sexo
- Tipo de DM: 1 o 2.
- Tratamiento de la DM: Insulina, Antidiabéticos orales o combinado.
- Tensión arterial: Hipertenso o no.
- Dislipemia: Si o no.
- Presión intraocular previa.
- Tratamiento previo con Antiangiogénicos: antes de iniciar las inyecciones con dexametasona.
- Tratamiento simultaneo: en cualquier momento en el transcurso de las inyecciones con dexametasona.

- Cirugía de cataratas previa al inicio del tratamiento: fáquico (no operado) o Pseudofáquico (operado).
- Fecha cirugía de cataratas: en caso de ser operados durante el estudio.
- Número de inyecciones intravítreas de dexametasona.
- Intervalo entre inyecciones (medido en meses).

### 3.3 ESTUDIO DE DOS CASOS

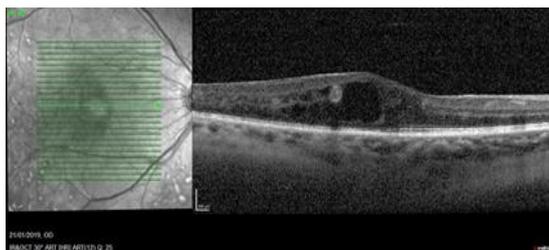
Se realizará un seguimiento individualizado, mediante imágenes de OCTs en diferentes momentos (tanto antes de las inyecciones de Ozurdex, como después) de dos casos elegidos entre los pacientes que forman parte del estudio, con el objetivo de dar a conocer la evolución de la enfermedad y representar los cambios del edema conforme los pacientes están siendo tratados con las inyecciones de dexametasona (Ozurdex).

#### 3.3.1 Primer caso

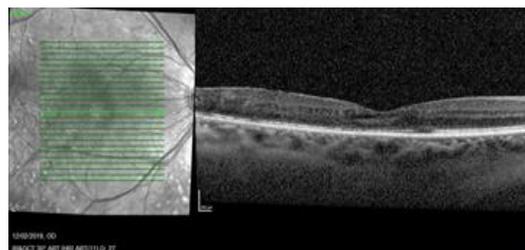
El primer caso es un paciente con DM tipo 2 con Retinopatía Diabética Proliferativa fotocoagulada. Presenta un edema macular cistoide que previamente fue tratado con Ranibizumab (Anti-VEGF), por lo que el tratamiento intravítreo de dexametasona es de segunda elección. La hemoglobina glicosilada media del paciente es de 7,4%. La agudeza visual inicial era de 0.6 y tras 6 inyecciones con Dexametasona intravítrea a lo largo de 24 meses; la agudeza visual después de la última inyección fue de 0.4. Se decidió continuar el tratamiento con antiangiogénicos otra vez.

Imagen 5. OCTs del paciente en diferentes etapas de la enfermedad.

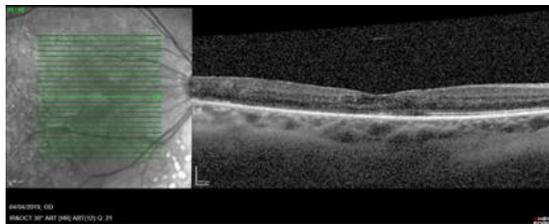
1º Primera inyección el 21/01/19.



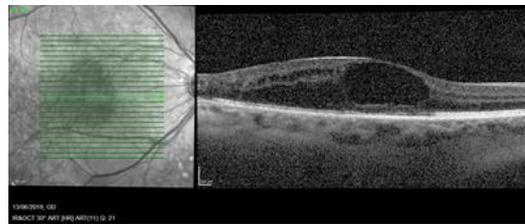
2º Control del 12/02/19



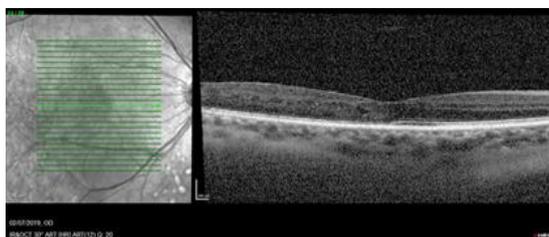
3° Control del 04/04/19



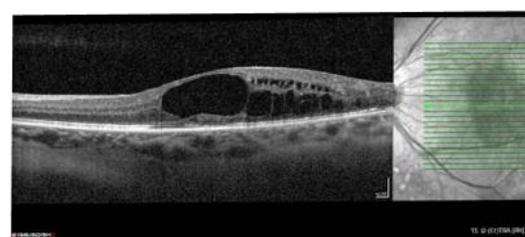
4° Inyección del 13/06/19



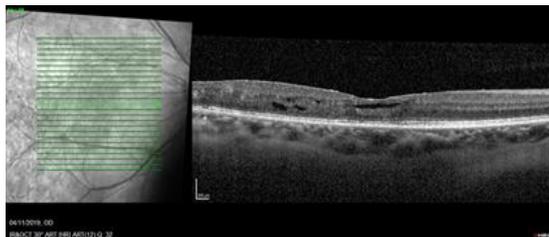
5° Control del 02/07/19



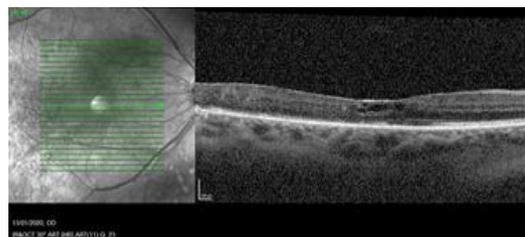
6° Inyección del 21/10/19



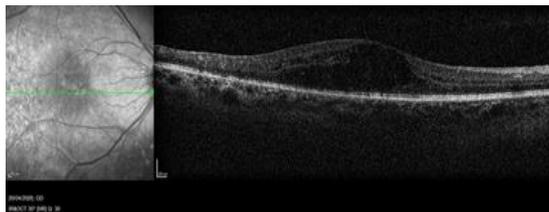
7° Control del 04/11/19



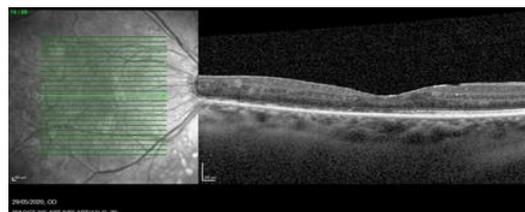
8° Control del 13/01/20



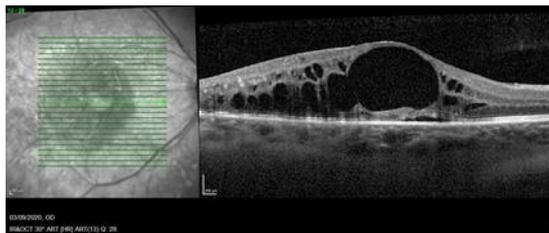
9° Inyección del 20/04/20



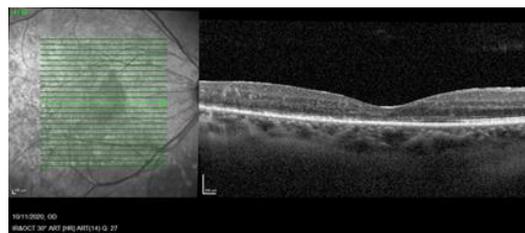
10° Control del 29/05/20

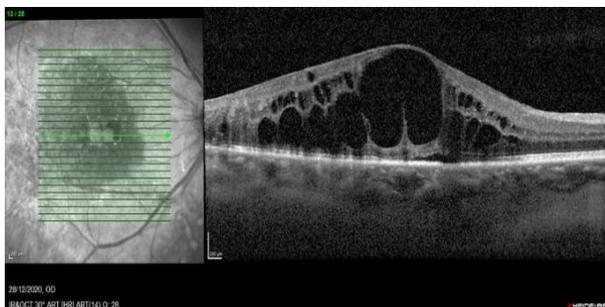


11° Inyección del 03/09/20



12° Control del 10/11/20



**13º Ultimo control del 28/12/20**

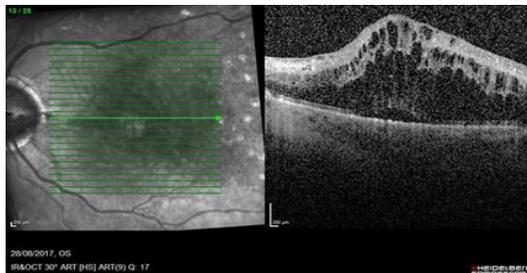
Esto es un paciente con edema macular diabético que inicia tratamiento con inyecciones intravítreas de Dexametasona. Conforme va pasando el tiempo, el periodo entre inyecciones va disminuyendo debido a la pronta reaparición del edema. Al final las inyecciones se hacían cada vez más asiduamente ya que el edema, que cada vez era mayor, no respondía al tratamiento con dexametasona; por eso tras este último control se decidió cambiar a tratamiento con antiangiogénicos.

**3.3.1 Segundo caso**

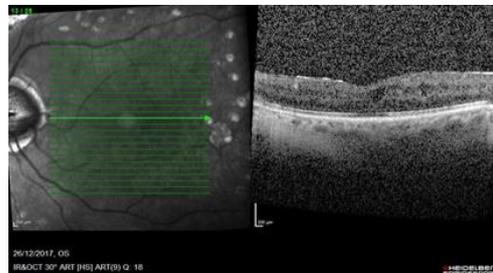
El segundo caso es un paciente con DM2 que presenta un edema macular cistoide inflamatorio. Su Hemoglobina glicosilada media durante el tratamiento fue de 8%, con un máximo de 13%. La agudeza visual inicial del paciente era de 0.5 y tras 8 inyecciones de Ozurdex en 3 años y medio, su agudeza visual después del último control fue de 0.9.

Imagen 6. OCTs del seguimiento del segundo caso.

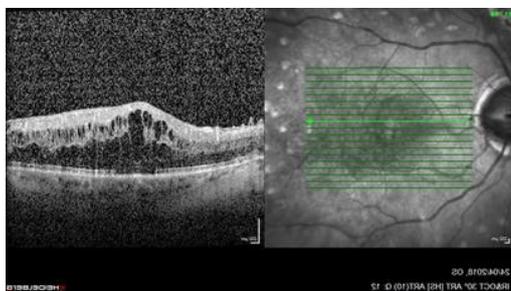
1º Inyección 28/06/17



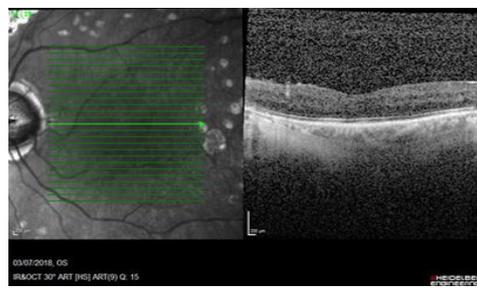
2º Control 26/12/17



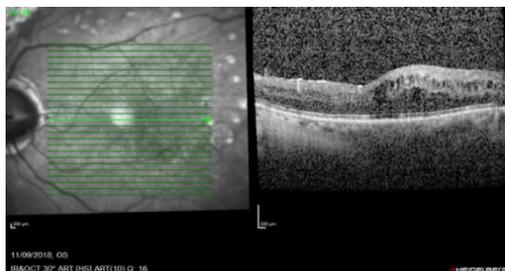
3º Inyección 24/04/18



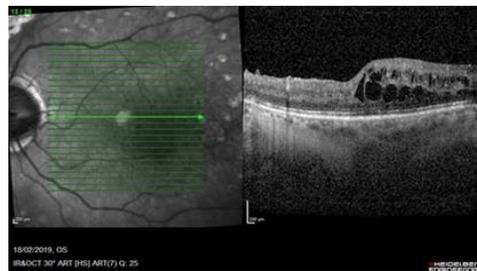
4º Control 03/07/18



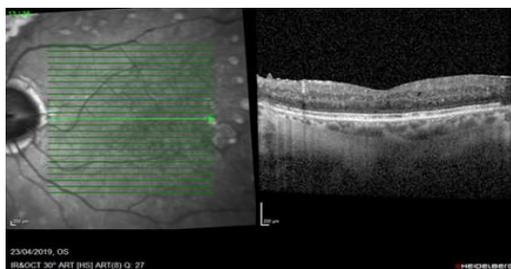
5º Control 11/09/18



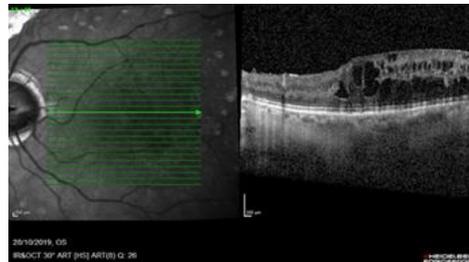
6º Inyección 18/02/19



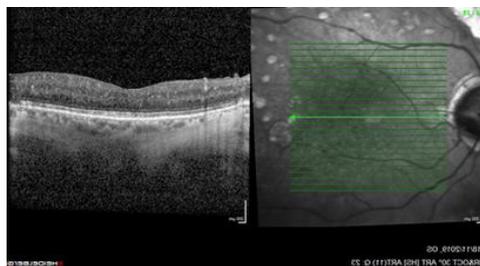
7º Control 23/04/19



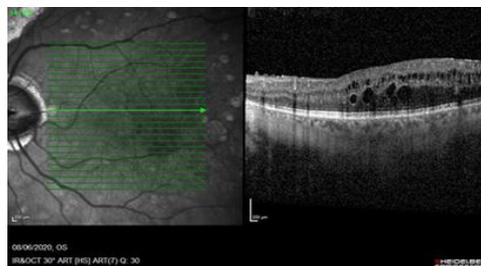
8º Inyección 28/10/19



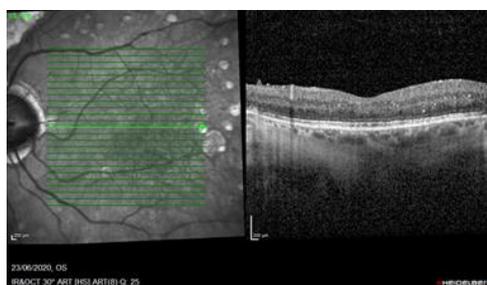
9º Control 18/12/19



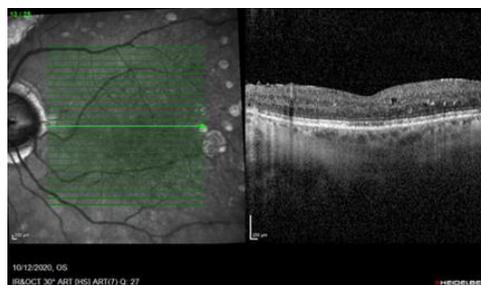
10º Inyección 08/06/20



11º Control 23/06/20



12º Ultimo control 10/12/20



En este último paciente con edema macular cistoideo inflamatorio podemos observar cómo se mantiene una evolución estable del edema con una duración media entre inyecciones de unos 4 meses, sin que haga falta hacerlas más frecuentemente por recidiva del edema o empeoramiento de la agudeza visual del paciente. Observamos que en los controles posteriores a las inyecciones el edema siempre menor al inicial. Este sería un paciente que responde bien al tratamiento.

### 3.4 ANALISIS ESTADÍSTICO

Las variables categóricas se expresan como porcentaje. Las variables continuas se expresan como media (desviación estándar) si siguen una distribución normal o mediana (rango intercuartil) en caso contrario.

Para analizar la asociación bivariada del número de inyecciones y otras características basales con los resultados anatómicos y funcionales y con las complicaciones se ha

utilizado la *chi cuadrado de Pearson* y la *t de student* o en caso de ser necesario un test no paramétrico.

Se han realizado modelos de regresión lineal para analizar el cambio de la agudeza visual (previa transformación logarítmica) al mes de cada inyección ajustando por edad, el sexo, el número de inyecciones, el tratamiento y el valor basal. Se considerará estadísticamente significativo un p-valor <0.05.

Todos los análisis se realizarán con el programa estadístico SPSS v23.

## **4. RESULTADOS**

### **4.1 CARACTERISTICAS BASALES**

Se analizan 62 ojos de 44 pacientes con una media de edad de 66,3 años (DE 10.3). En **la Tabla 1** se presentan las características basales de los pacientes. En el estudio forman parte 24 hombres y 20 mujeres, siendo todos ellos diabéticos con edema macular causado por esta enfermedad. Un 13.6% siguen tratamiento con insulina, un 40.9% con Antidiabéticos orales y un 45.5% con ambos. La gran mayoría de los pacientes son hipertensos (95.5%) y también dislipémicos (88.6%).

Entre las características basales de los ojos, la media de presión intraocular (PIO) previa es de 16mmHg siendo un valor dentro de la normalidad y la agudeza visual previa al inicio de las inyecciones con Dexametasona es de 0.36. Se objetiva edema macular en el 100% de los pacientes que van a iniciar el tratamiento.

**Tabla 1. Características basales de los pacientes**

		N	%
<b>Sexo</b>	Hombre	24	54,5%
	Mujer	20	45,5%
<b>Tto DM</b>	Insulina	6	13,6%
	ADO	18	40,9%
	Combinado	20	45,5%
<b>HTA</b>	No	2	4,5%
	Si	42	95,5%
<b>DISL</b>	No	5	11,4%
	Si	39	88,6%
<b>Edad</b>		66,3	10,3

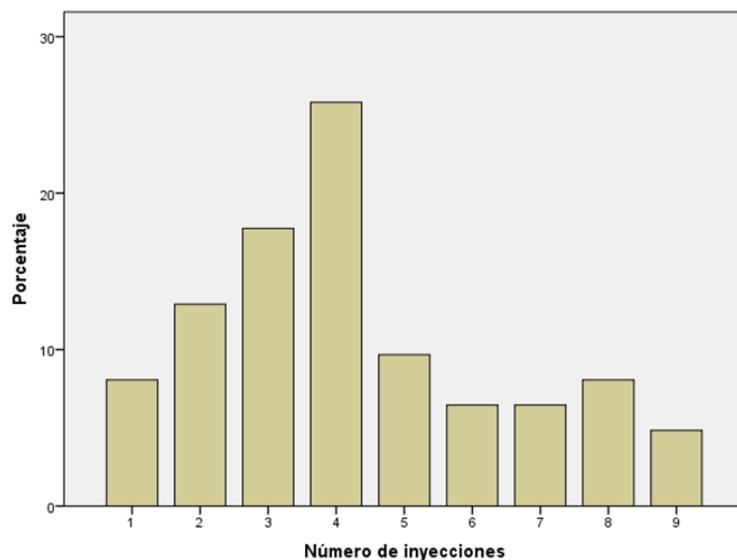
En la **Tabla 2** se describen las características de tratamientos recibidos para cada ojo. De los 62 ojos que se analizan, 37 son fágquicos y 25 Pseudofágquico (intervenidos de cataratas) al inicio del estudio. De estos 37 ojos fágquicos se les interviene de cataratas a 32 durante el periodo de estudio. Podemos observar que un 69% tenía tratamiento previo con antiangiogénicos y un 48,4% han recibido tratamiento simultaneo con antiangiogénicos.

La mediana (Rango Intercuartil) del número de inyecciones es de 4 (3-6). El 64,5% de los pacientes han recibido entre 1 y 4 inyecciones. El tiempo medio entre inyecciones ha sido de 6,42 meses.

Tabla 2. Características del tratamiento.

		N	%
<b>Tratamiento antiangiogénicos previo</b>	No	19	30,6%
	Si	43	69,4%
<b>Tratamiento simultaneo</b>	No	32	51,6%
	Si	30	48,4%
<b>Cirugía previa de cataratas</b>	Fáquico	37	59,7%
	Pseudofáquico	25	40,3%
<b>Intervención de cataratas</b>	No	30	48,4%
	Si	32	51,6%
<b>Numero de inyecciones</b>	1	5	8,1%
	2	8	12,9%
	3	11	17,7%
	4	16	25,8%
	5	6	9,7%
	6	4	6,5%
	7	4	6,5%
	8	5	8,1%
	9	3	4,8%

Figura 1. Porcentaje de pacientes según número de inyecciones.



## 4.2 RESULTADOS DE AGUDEZA VISUAL

En la **Tabla 3** y **Figura 1**, se representan la evolución de la media de agudeza visual; desde la basal a la obtenida tras cada inyección. Partiendo de una agudeza visual media inicial de 0.36, las agudezas visuales posteriores a cada inyección varían entre 0.43 y 0.53.

Tabla 3 y Figura 1. Evolución de la media de AV post después de cada inyección.

	Media	DE
AV1 previa	0.36	0.19
AV1 post	0.53	0.24
AV2 post	0.47	0.20
AV3 post	0.44	0.23
AV4 post	0.46	0.22
AV5 post	0.53	0.27
AV6 post	0.49	0.22
AV7 post	0.48	0.22
AV8 post	0.51	0.24
AV9post	0.43	0.06

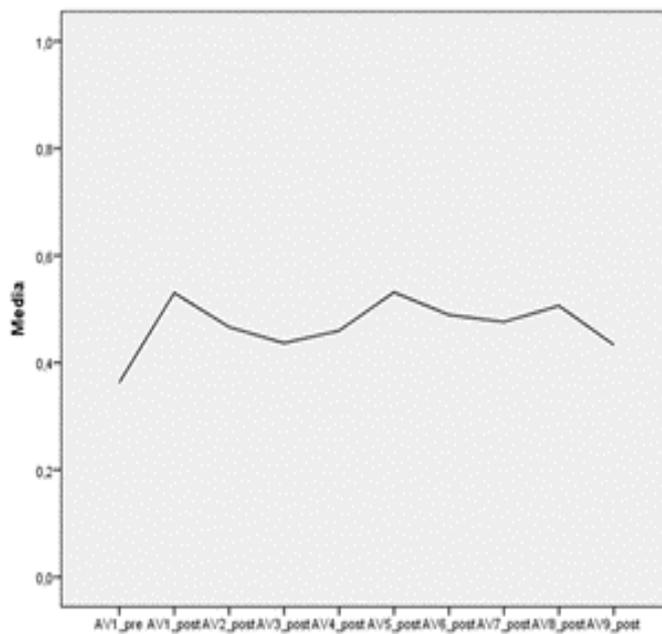
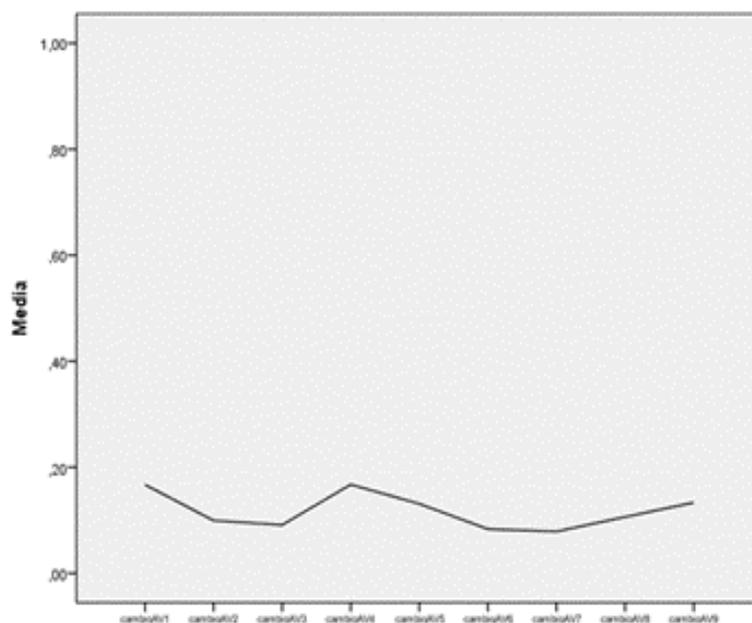


Tabla 4 y Figura 2. Evolución del cambio de Agudeza visual tras cada inyección.

	Media	DE
Cambio AV1	0,17	0,19
Cambio AV2	0,10	0,14
Cambio AV3	0,09	0,14
Cambio AV4	0,17	0,18
Cambio AV5	0,13	0,17
Cambio AV6	0,08	0,08
Cambio AV7	0,08	0,10
Cambio AV8	0,11	0,11
Cambio AV9	0,13	0,12



En la **Tabla 4** y **Figura 2** se describe la evolución del cambio medio obtenido en cada inyección. Se observa que el cambio medio entre inyecciones varía entre 0.08 y 0.19.

### 4.3 RESULTADOS DEL EDEMA

Tabla 5. Estado del edema tras cada inyección.

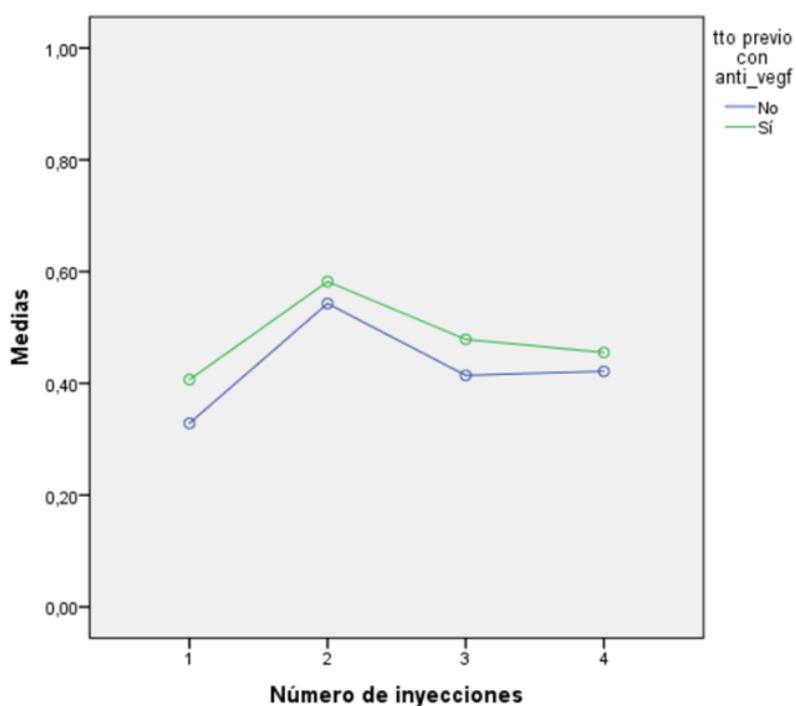
		N	%
Edema 1 previo	Si	62	100,0%
	No mejoría	6	9,8%
Edema 1 post	Mejoría	52	85,2%
	Desconocido	3	4,9%

<b>Edema 2 post</b>	No mejoría	4	7,0%
	Mejoría	48	84,2%
	Desconocido	5	8,8%
<b>Edema 3 post</b>	No mejoría	2	4,1%
	Mejoría	42	85,7%
	Desconocido	5	10,2%
<b>Edema 4 post</b>	No mejoría	5	14,3%
	Mejoría	27	77,1%
	Desconocido	3	8,6%
<b>Edema 5 post</b>	No mejoría	5	22,7%
	Mejoría	17	77,3%
<b>Edema 6 post</b>	No mejoría	1	6,7%
	Mejoría	13	86,7%
	Desconocido	1	6,7%
<b>edema7 post</b>	No mejoría	2	16,7%
	Mejoría	9	75,0%
	Desconocido	1	8,3%
<b>Edema 8 post</b>	No mejoría	2	25,0%
	Mejoría	6	75,0%
<b>Edema 9 post</b>	Mejoría	3	100,0%

En la **Tabla 5** se presenta el porcentaje de pacientes con edema en el momento basal y tras cada inyección. Inicialmente el 100% tenían edema y este porcentaje disminuye entre un 15% y un 25% en las sucesivas inyecciones.

#### 4.4 COMPARACION ENTRE IMPLANTE DE DEXAMETASONA COMO 1º O COMO 2º ELECCIÓN

Figura 3. Evolución de la agudeza visual según tratamiento previo con antiangiogénicos o no.



En la **Figura 3** se representa la evolución de la agudeza visual según tratamiento previo con anti-VEGF o no entre los pacientes que han recibido 4 inyecciones. Se observa que la evolución en ambos grupos de pacientes es similar (Valor p: 0.45).

#### 4.5 FACTORES ASOCIADOS A LA AGUDEZA VISUAL FINAL

Tabla 6. Asociación de variables con agudeza visual final.

	Correlación de Pearson	Valor p
Edad	-0.21	0.17
Agudeza visual basal	0.4	<b>0.003</b>
Nº Inyecciones	0.15	0.3
PIO previa	-0.01	0.9

Tabla 7. Asociación de variables con agudeza visual final.

		Media (DE)	Valor p
<b>Sexo</b>	Hombre	0.49(0.25)	0.13
	Mujer	0.39(0.21)	
<b>Tratamiento previo antiangiogénicos</b>	No	0.44(0.21)	0.86
	Si	0.45(0.24)	
<b>Cirugía cataratas</b>	No	0.42(0.25)	0.5
	Si	0.46(0.22)	
<b>Tratamiento simultaneo antiangiogénicos</b>	No	0.43(0.25)	0.7
	Si	0.46(0.22)	

En las **Tablas 6 y 7** se presenta la asociación de algunas variables basales con la agudeza visual obtenida tras la última inyección. La única variable que presenta una asociación estadísticamente significativa con la agudeza visual final es la agudeza visual basal (coeficiente correlación: 0.4; **valor p: 0.003**). La edad y el sexo aun no siendo significativas presentan valores p menores de 0.2. Tampoco el número de inyecciones presenta una asociación significativa con la agudeza visual.

Tabla 8. Análisis multivariado.

	Coficiente estandarizado	no	Coficiente estandarizado	Valor p
	B		Beta	
<b>Nº de inyecciones</b>	0.14		0.138	0.3
<b>Edad</b>	-0.004		-0.186	0.176
<b>Sexo</b>	-0.035		-0.077	0.576
<b>Agudeza visual basal</b>	0.543		0.447	0.001

En la **Tabla 8** se presenta el análisis multivariado de las variables con valores p menores de 0.2 y también del número de inyecciones por ser la principal variable independiente a estudiar. Observamos que la única variable que presenta una asociación independiente es la agudeza visual basal (**valor p: 0.001**). El número de inyecciones no tiene ningún efecto significativo en la agudeza visual final.

#### 4.6 ANALISIS COMPLICACIONES

Las complicaciones analizadas han sido la HTO, las cataratas, la endoftalmitis y la interrupción del tratamiento. De los 62 ojos analizados, un 17,7% han presentado HTO; de estos, 7 han sido tratados con tratamiento tópico y 1 con cirugía (3 no han precisado tratamiento). La incidencia de cataratas ha sido de un 21,7%. Ningún paciente ha presentado endoftalmitis ni ha precisado interrupción del tratamiento.

No se ha observado asociación estadísticamente significativa entre el número de inyecciones y la incidencia de HTO y cataratas. Estos resultados se presentan en la **Tabla 9** y en las **Figuras 4** y **5**.

**Tabla 9. Complicaciones según número de inyecciones.**

Nº inyecciones	HTO		Cataratas	
	N (%)	Valor p	N (%)	Valor p
1	1 (20%)	0.3	0	0.45
2	1 (12.5%)		2 (25%)	
3	0		2 (18.2%)	
4	3 (18.8%)		6 (40%)	
5	2 (33.3%)		2 (33.3%)	
6	1 (25%)		1 (25%)	
7	1 (25%)		0	
8	2 (40%)		0	
9	0		0	

**Figura 4. Asociación de número de inyecciones con porcentaje de Cataratas.**

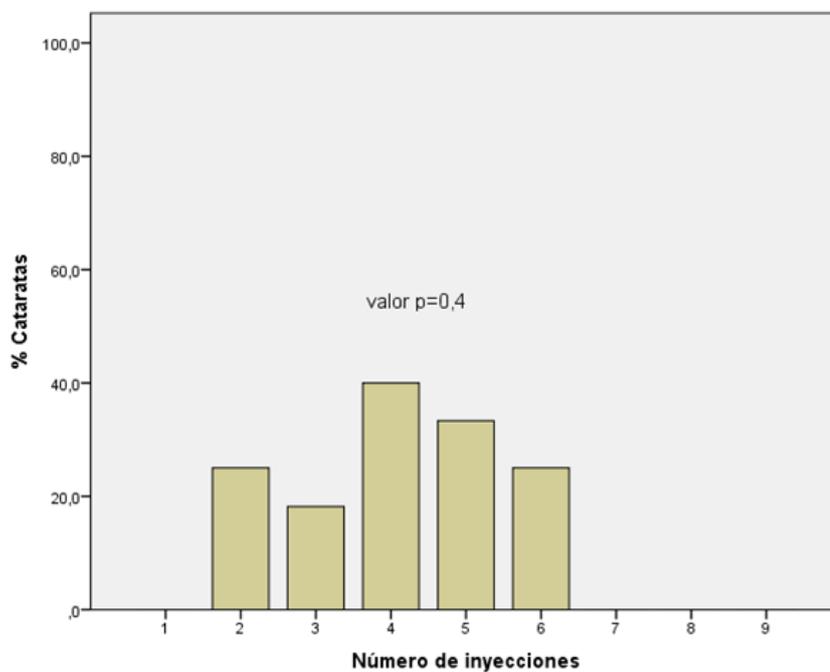
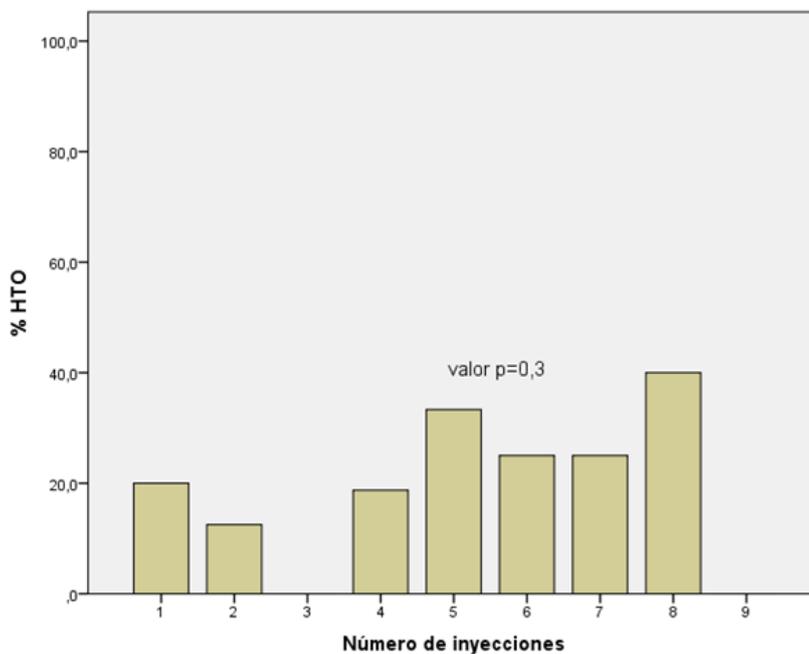


Figura 5. Asociación de número de inyecciones con porcentaje de Hipertensión Ocular.



## 5. DISCUSIÓN

Hemos observado una mejoría del edema por parte de la mayoría de los pacientes que se han sometido al tratamiento con inyecciones de Dexametasona; sin embargo, esta mejoría no se ha correspondido todas las veces con una mejoría de la agudeza visual. Se ha observado también que las inyecciones con corticoides mantienen la agudeza visual estable. Las inyecciones de dexametasona pueden ser de segunda elección tras terapia previa con antiangiogénicos o de primera elección. Hemos observado que el hecho de haber sido tratados o no previamente con antivegf no influye en la evolución de la agudeza visual.

En los diferentes estudios se ve disminución del edema macular tanto en tratados con antivegf como en tratados con dexametasona<sup>11,14,16,17</sup>. Esta mejoría del edema se observa también en una proporción elevada de nuestros pacientes.

En los estudios revisados, la mejoría de agudeza visual es similar en pacientes tratados con implante de Dexametasona y con antiangiogénicos<sup>14,16,17</sup>. En este sentido, nosotros observamos un mantenimiento de la agudeza visual a lo largo del estudio.

Por otro lado, en estos estudios sí que se ve una mejoría de agudeza visual con inyecciones intravítreas de Dexametasona respecto al tratamiento con antiangiogénicos, en aquellos pacientes con edema macular diabético refractario a antiangiogénicos<sup>10,11</sup>. En nuestro estudio hemos comprobado esto, sin ser estadísticamente significativo. Además, hemos observado que el hecho de haber sido tratados o no previamente con antivegf no influye en la mejoría de la agudeza visual. Se puede asumir que los que han sido tratados con Dexametasona como segunda elección es porque han sido refractarios al tratamiento con antiangiogénicos.

En cuanto a las complicaciones, estudios previos concluyen que la Dexametasona intravítrea causa cataratas en un 60-70% de los pacientes, teniendo estos que ser intervenidos<sup>8,13</sup>. Nosotros hemos observado una incidencia de 21% de cataratas. Hay autores que también observan una mayor incidencia de hipertensión ocular en estos pacientes<sup>16</sup>. En nuestro estudio hay un 17% de pacientes con HTO. Sin embargo, no podemos valorar el aumento en la incidencia de estos efectos adversos porque no tenemos un grupo control de comparación. En el presente estudio no se observa mayor incidencia de complicaciones a mayor número de inyecciones, pero existe la limitación del pequeño tamaño muestral analizado con pocos pacientes con más de tres inyecciones.

### **Limitaciones**

La principal limitación del estudio es la ausencia de grupo control. Simplemente hemos podido describir la evolución de los pacientes que han estado tratados con implante de Dexametasona sin comparación con otro grupo no tratado o con otro tipo de tratamiento. El pronóstico del edema puede ser variable y nosotros no podemos concluir que los resultados observados se deban al tratamiento o debido a otros factores pronósticos no medidos en el estudio.

Otras limitaciones de importante consideración son también, el carácter retrospectivo, periodo de seguimiento limitado y el insuficiente número de pacientes; esto último supone una potencia estadística insuficiente para encontrar asociación entre el número de inyecciones y complicaciones como las Cataratas o la Hipertensión Ocular.

Resumiendo los hallazgos encontrados y la revisión de estudios similares, aunque los antiangiogénicos se han indicado en gran medida como un nivel de primera elección, el implante de Dexametasona representa una opción de tratamiento importante, especialmente para DME persistente, que no responden a antiangiogénicos, ojos vitrectomizados y en pacientes en los que la terapia antiangiogénica podría estar contraindicada (p. ej., alto riesgo cardiovascular, embarazo)<sup>12,18</sup>. Además, la formulación peculiar y las propiedades farmacocinéticas, que conducen a retratamientos menos frecuentes, reducen los costos y mejoran el cumplimiento del paciente, junto con los resultados estructurales y funcionales satisfactorios, pueden permitir considerar a la inyección intravítrea de Dexametasona como un enfoque de primera línea en casos seleccionados<sup>19</sup>. De hecho, el papel del implante de Dexametasona es crucial en pacientes crónicos que a menudo tienen comorbilidades y requieren visitas frecuentes a otros profesionales sanitarios, ya que reduce la carga sanitaria tanto para los pacientes como para los cuidadores<sup>2</sup>.

Es de destacar que los oftalmólogos deben tener en cuenta que el tipo de fármaco, el diseño particular del sistema de administración y el efecto de larga duración pueden generar algunas complicaciones mayores y menores. No obstante, el implante de Dexametasona todavía se considera un procedimiento seguro, ya que las complicaciones más comunes informadas son la progresión de cataratas y la elevación temporal de la Presión Intraocular<sup>19</sup>.

## 6. CONCLUSIONES

- Se ha observado una mejoría del edema y un mantenimiento de la agudeza visual media en una amplia mayoría de los pacientes tratados con implante de Dexametasona.
- El hecho de haber sido tratados o no previamente con antivegf no influye en la evolución de la agudeza visual.
- De los factores analizados asociados a la agudeza visual final solo la agudeza visual basal tiene un efecto significativo.
- No se observa una mayor incidencia de complicaciones a mayor número de inyecciones, pero existe la limitación del pequeño tamaño muestral analizado, con pocos pacientes que hayan tenido más de tres inyecciones.
- Todas las complicaciones observadas han sido tratadas médica o quirúrgicamente y ninguno de los pacientes ha tenido que interrumpir el tratamiento.

Por lo tanto, podemos concluir que el implante de dexametasona intravítreo es efectivo y localmente seguro para el tratamiento y manejo del edema macular diabético, refractario a fármacos antiangiogénicos en monoterapia o combinado con corticoide intravítreo. Aun así, se debería investigar nuevos fármacos, ya sea en monoterapia o combinados, que mejoren los resultados y minimicen los efectos adversos.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. E Fraser C, J D'Amico D. Diabetic retinopathy: Classification and clinical features. 14th ed. In: Up to Date. David M Nathan; 2021.
2. Muñoz de Escalona-Rojas JE, Quereda-Castañeda A, García-García O. Actualización de la retinopatía diabética para médicos de atención primaria: Hacia una mejora de la medicina telemática. *Semergen*. 2016;42(3):172–6.
3. Andonegui J, Lasanta LJ. Edema macular diabético. *An Sist Sanit Navar*. 2008;31(SUPPL. 3):35–44.
4. Romero-Aroca P. Targeting the pathophysiology of diabetic macular edema. *Diabetes Care*. 2010;33(11):2484–2485. doi: 10.2337/dc10-1580.
5. Clave P, Griñó García-Pardo C, Lugo Quintás Margarita León, Francisco Ligeró, Jose María Ruiz Moreno, Javier Montero Moreno. *Gaceta Optica* 12 junio 427. (I):12–4.
6. 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: 74-81
7. Browing DJ, McOwen MD, Bowen RM Jr, O'Marah TL. Comparison of the clinical diagnosis of diabetic macular edema with diagnosis by optical coherence tomography. *Ophthalmology* 2004; 111: 712-715.
8. Augustin AJ, Kuppermann BD, Lanzetta P, Loewenstein A, Li X-Y, Cui H, Hashad Y, Whitcup SM. Dexamethasone intravitreal implant in previously treated patients with diabetic macular edema: subgroup analysis of the MEAD study. *BMC Ophthalmol*. 2015;15.
9. Nguyen QD, Brown DM, Marcus DM, Boyer DS, Patel S, Feiner L, et al. Ranibizumab for diabetic macular edema: Results from 2 phase iii randomized trials: RISE and RIDE. *Ophthalmology*. 2012;119(4):789–801.

10. Muñoz de Escalona-Rojas JE, Quereda-Castañeda A, García-García O. Actualización de la retinopatía diabética para médicos de atención primaria: Hacia una mejora de la medicina telemática. *Semergen*. 2016;42(3):172–6.
11. Shah SU, Harless A, Bleau L, Maturi RK. Prospective randomized subject-masked study of intravitreal bevacizumab monotherapy versus dexamethasone implant monotherapy in the treatment of persistent diabetic macular edema. *Retina*. 2016;36(10):1986-1996.
12. The European Medicines Agency - EMA. Caelyx Anexo I: Ficha técnica o resumen de las características del producto 1. Agencia Eur Medicam [Internet]. 2006;1–33. Available from: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zerbaxa-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zerbaxa-epar-product-information_es.pdf)
13. Boyer DS, Yoon YH, Belfort R Jr et al (2014) Three-year, randomized, sham-controlled trial of dexamethasone intravitreal implant in patients with diabetic macular edema. *Ophthalmology* 121(10):1904–1914.
14. Gillies MC, Lim LL, Campain A et al (2014) A randomized clinical trial of intravitreal bevacizumab versus intravitreal dexamethasone for diabetic macular edema: the BEVORDEX study. *Ophthalmology* 121(12):2473–2481.
15. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB, et al. Intravitreal triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002; 109:920–7.
16. Maturi K, R., Glassman R, A., & Liu, D. (2018). Effect of Adding Dexamethasone to Continued Ranibizumab Treatment in Patients With Persistent Diabetic Macular Edema: A DRCR Network Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*. 136(1):29-38.
17. Maturi RK, Bleau L, Saunders J, Mubasher M, Stewart MW (2015) A 12-month, single-masked, randomized controlled study of eyes with persistent diabetic macular edema after multiple anti-VEGF injections to assess the efficacy of the dexamethasone-delayed delivery system as an adjunct to

bevacizumab compared with continued bevacizumab monotherapy. *Retina* 35(8):1604–1614.

18. Escobar-Barranco JJ, Pina-Marín B, Fernández-Bonet M. Dexamethasone implants in patients with naïve or refractory diffuse diabetic macular edema. *Ophthalmologica*. 2015;233:176–85.
19. He Y, Ren XJ, Hu BJ, Lam WC, Li XR. A meta-analysis of the effect of a dexamethasone intravitreal implant versus intravitreal anti-vascular endothelial growth factor treatment for diabetic macular edema. *BMC Ophthalmol*. 2018;18(1):1–11
20. Pareja Ríos, D. A., & López Gálvez, D. M. (2015). 3. Manejo de las complicaciones oculares de la diabetes. Retinopatía Diabética y Edema Macular. In *Sociedad Española de Retina y Vitreo* (Vol. 2315, Issue 16).