



Eficacia del ketorolaco tópico para mejorar la función visual después de la fotocoagulación, en diabéticos con edema macular focal

Dulce Milagros Razo Blanco-Hernández¹
Virgilio Lima-Gómez²
Juan Asbun-Bojalil³

¹División de Investigación. Hospital Juárez de México.
²Servicio de Oftalmología, Hospital Juárez de México.
³Sección de Estudios de Posgrado, Escuela Superior de Medicina del Instituto Politécnico Nacional.

RESUMEN

Antecedentes: la fotocoagulación reduce la incidencia de pérdida visual en diabéticos con edema macular focal, aunque puede inducirla durante 6 semanas; la mejoría visual después del tratamiento es excepcional. El ketorolaco tópico puede limitar la inflamación causada por la fotocoagulación, y mejorar el desenlace visual.

Objetivo: determinar la eficacia del ketorolaco tópico en la mejoría de la función visual después de la fotocoagulación, en diabéticos con edema macular focal.

Material y métodos: estudio experimental, comparativo, prospectivo, longitudinal efectuado en diabéticos con edema macular focal, asignados al azar a dos grupos de tratamiento tópico durante 3 semanas después de la fotocoagulación (A: ketorolaco, B: placebo). En cada grupo se comparó la agudeza visual antes y después del tratamiento (t pareada) y entre grupos la proporción de ojos con mejoría visual (χ^2). La evaluación se repitió con estratificación por agudeza visual inicial (≥ 0.5 , < 0.5).

Resultados: se analizaron 105 ojos; en el grupo A (n= 46) el promedio de agudeza visual cambió de 0.50 a 0.58 ($p= 0.003$), en el B (n= 59) de 0.55 a 0.55 ($p= 0.83$); el promedio del cambio porcentual fue 22.3% en el grupo A y 3.5% en el B ($p= 0.03$). Hubo mejoría visual en 25 ojos del grupo A (54.3%) y 19 del B (32.2%, $p= 0.019$, RR 1.65); la diferencia persistió cuando la agudeza visual inicial era ≥ 0.5 (10 [40%], grupo A, 5 [14.7%], grupo B, $p= 0.02$, RR 2.72).

Conclusiones: el ketorolaco fue más eficaz que el placebo para mejorar la agudeza visual en pacientes diabéticos con edema macular focal.

Palabras clave: agudeza visual mejor corregida, edema macular, fotocoagulación, ketorolaco tópico.

Efficacy of topical ketorolac for improving visual function after photocoagulation in diabetic patients with focal macular edema

ABSTRACT

Background: Photocoagulation reduces the incidence of visual loss in diabetic patients with focal macular edema, but it can induce it for

Recibido: 7 de noviembre, 2013

Aceptado: 9 de mayo, 2014

Correspondencia:

Dr. Virgilio Lima Gómez
Servicio de Oftalmología
Hospital Juárez de México.
Av. Instituto Politécnico Nacional 5160
07760 México DF
Tel.: 57477560 ext. 7240
vlimag@eninfinitum.com

6 weeks after treatment and produces visual improvement in some cases. Topical ketorolac may reduce the inflammation caused by photocoagulation and improve visual outcome.

Purpose: To determine the efficacy of topical ketorolac for improving visual function after photocoagulation in diabetic patients with focal macular edema.

Methods: An experimental, comparative, prospective, longitudinal study in diabetic patients with focal macular edema was conducted. Eyes were randomized into two groups of topical treatment for 3 weeks after photocoagulation (*A*: ketorolac, *B*: placebo). Best corrected visual acuity before and after treatment was compared in each group (paired *t* test), and the proportion of eyes with visual improvement was compared between groups (χ^2). The evaluation was repeated after stratifying for initial visual acuity (≥ 0.5 , < 0.5).

Results: There were 105 eyes included. In *group A* ($n=46$) mean visual acuity changed from 0.50 to 0.58 ($p=0.003$), and from 0.55 to 0.55 in *group B* ($n=59$, $p=0.83$); mean percent change was 22.3% in *group A* and 3.5% in *group B* ($p=0.03$). Visual improvement was identified in 25 eyes from *group A* (54.3%) and 19 from *group B* (32.2%, $p=0.019$, RR 1.65); the difference only persisted when initial visual acuity was ≥ 0.5 (10 [40%], *group A*, 5 [14.7%], *group B*, $p=0.02$, RR 2.72).

Conclusion: Topical ketorolac was more effective than placebo to improve best corrected visual acuity in diabetic patients with focal macular edema.

Key words: Best corrected visual acuity, macular edema, photocoagulation, topical ketorolac.

ANTECEDENTES

El edema macular, clínicamente significativo, es un engrosamiento del área de mejor visión que aparece en pacientes con cualquier grado de retinopatía diabética¹ y una causa frecuente de pérdida visual. La prevalencia en pacientes diabéticos mexicanos es de 5.8%² y se asocia con el riesgo de pérdida visual moderada (duplicación del ángulo visual, pérdida de tres líneas de visión) de 32% a tres años.³

El edema macular clínicamente significativo se diagnostica mediante la evaluación estereoscópica de la mácula, para identificar las zonas

de engrosamiento;³ esta exploración se complementa con la fluorangiografía retiniana, que permite identificar los sitios de fuga capilar,⁴ y la tomografía de coherencia óptica, que cuantifica el grosor de la retina en la mácula.^{5,6}

La fotocoagulación es el tratamiento convencional para pacientes con edema macular con filtración angiográfica focal; este procedimiento interrumpe la fuga de líquido hacia el espacio extravascular y permite que el líquido extravasado se retire de la retina en un periodo de tres a seis semanas.^{7,8} El objetivo principal de la fotocoagulación es evitar la pérdida visual moderada, y se consideraba que la mejoría funcional después



del tratamiento era infrecuente;³ sin embargo, recientemente se ha reportado mejoría visual después de la fotocoagulación en 35.6⁹ y 40% de los ojos con edema macular.¹⁰

A largo plazo, el tratamiento es eficaz para reducir la incidencia de pérdida visual moderada, pero ésta es un evento adverso frecuente durante las primeras 6 semanas después del procedimiento. La fotocoagulación focal induce edema retiniano adicional de origen inflamatorio,^{11,12} lo que haría factible tratarlo farmacológicamente con medicamentos antiinflamatorios.

El ketorolaco es un antiinflamatorio no esteroide relacionado estructuralmente con la indometacina; inhibe la ciclooxigenasa y es relativamente selectivo con la ciclooxigenasa-1, por lo que bloquea la biosíntesis de prostaglandinas.¹³ En el ojo, el ketorolaco suprime la inflamación que sobreviene enseguida de extraer la catarata.¹⁴ Sesenta minutos después de su administración tópica se ha identificado que el ketorolaco alcanza concentraciones, en el humor acuoso, de 57.5 ng/mL, y en el vítreo de 2.8 ng/mL,¹⁵ y reduce significativamente las concentraciones de prostaglandina E2 en el vítreo, en comparación con ojos que reciben placebo.¹⁶

La aplicación de antiinflamatorios no esteroideos es eficaz en pacientes con edema macular cistoide secundario a cirugía de catarata o vitrectomía,^{17,18} alteración ocasionada por acumulación de líquido extracelular en la retina debido a permeabilidad vascular a partir de capilares dilatados; el ketorolaco reduce el grosor macular y puede mejorar la visión a corto plazo en estos pacientes.¹⁴

La inflamación retiniana inducida por la fotocoagulación es menor que la ocasionada por la cirugía de catarata; en pacientes con edema macular diabético el tratamiento tópico con ketorolaco fue más eficaz que el placebo para reducir el grosor retiniano después de la fotoco-

agulación focal;¹⁹ sin embargo, no se ha evaluado su eficacia como tratamiento coadyuvante para mejorar la función visual después de este procedimiento. Se diseñó un estudio para determinar la eficacia del tratamiento tópico coadyuvante con ketorolaco comparado con placebo, para mejorar la agudeza visual mejor corregida después de la fotocoagulación, en diabéticos con edema macular clínicamente significativo con filtración angiográfica focal.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio experimental, comparativo, prospectivo, longitudinal y doble ciego efectuado en pacientes diabéticos tipo 2 con edema macular clínicamente significativo atendidos en hospitales generales de la Ciudad de México y su área metropolitana. La muestra se obtuvo de pacientes tratados en un hospital general entre el 20 de marzo de 2008 y el 2 de julio de 2013. El estudio fue autorizado por las comisiones de Investigación y Ética, e Investigación del hospital donde se realizó.

Se incluyeron pacientes diabéticos tipo 2 con edema macular clínicamente significativo en uno o ambos ojos, que acudieran a tratamiento con fotocoagulación focal, con edad de 40 a 80 años, de cualquier género, sin importar el tiempo de evolución de la diabetes, con cualquier grado de retinopatía, con filtración focal en la fluorangiografía retiniana, en quienes pudiera obtenerse un mapa rápido macular de tomografía de coherencia óptica de adecuada calidad antes y tres semanas después del tratamiento, y que aceptaran participar luego de leer y firmar el consentimiento informado.

Se excluyeron los ojos con: cirugía ocular en los 4 meses previos, fotocoagulación focal previa, cualquier tratamiento antiinflamatorio sistémico o tópico ocular en los 7 días previos a la fotocoagulación, alergia a los antiinflamatorios no esteroideos, enfermedades hematológicas con

tendencia al sangrado, uso de lentes de contacto en los 2 días previos a la fotocoagulación, antecedentes de traumatismo ocular, infección ocular o disfunción del sistema de drenaje nasolagrimal en los 3 meses previos, con antecedente de cualquier inflamación intraocular en los 12 meses previos, error refractivo esférico mayor a -6 dioptrías o cilíndrico mayor a -4 dioptrías, anormalidades corneales que alteraran la valoración de la agudeza visual mejor corregida, infecciones o inflamaciones de la superficie ocular al momento de la evaluación, isquemia en el estudio fluorangiográfico, y cualquier otra maculopatía. Se eliminaron los pacientes con opacidad de medios que limitaran la adquisición de un mapa macular de adecuada calidad antes de la segunda medición, quienes abandonaron el tratamiento farmacológico o no asistieron a la segunda medición, y quienes retiraron su consentimiento informado en cualquier momento de la investigación.

La agudeza visual mejor corregida se midió bajo refracción subjetiva en escala decimal antes del tratamiento, y tres semanas después; el grado de retinopatía se definió según la clasificación de la Academia Americana de Oftalmología.³ Un especialista en retina diagnosticó el edema macular clínicamente significativo mediante biomicroscopia bajo midriasis, conforme a los criterios del *Early Treatment Diabetic Retinopathy Study* (ETDRS):¹

Engrosamiento retiniano hasta 500 μm del centro foveal.

Exudados hasta 500 μm del centro foveal en caso de engrosamiento retiniano adyacente.

Una zona o zonas de engrosamiento retiniano > 1 área de disco, localizada a no más de un diámetro de disco del centro foveal.

Luego de integrar el diagnóstico clínico se obtuvieron: una fluorangiografía retiniana y un mapa

rápido macular de 6 mm. Los mapas rápidos maculares de 6 mm se obtuvieron con flash entre las 9:00 y las 11:00 horas,²⁰ bajo midriasis ≥ 6 mm, por un mismo investigador.

Se empleó el equipo Stratus de tomografía de coherencia óptica (Zeiss) para adquirir los mapas rápidos maculares con el siguiente procedimiento estandarizado: inclusión del eje antero-posterior ocular y el equivalente esférico, rastreo para ojos oscuros y optimización de la polarización y del eje z. Para verificar el centrado se aseguró que el grosor del punto central fuera menor que el del campo central, y que la zona más delgada se localizara dentro del campo central. Se verificó que no hubiera errores de medición, definidos como cualquier desviación de la línea de la tomografía de coherencia óptica respecto al límite real de la retina,²¹ o una intensidad de señal menor a 4.

Posteriormente se aplicó el tratamiento de fotocoagulación focal mediante los siguientes parámetros: diámetro del disparo 100 μm , tiempo 200 milisegundos, potencia 120 a 200 mW, la suficiente para obtener una quemadura blanco grisácea del epitelio pigmentario de la retina.

A los pacientes que firmaron el consentimiento informado se les asignó al azar mediante insaculación a uno de los dos tratamientos posteriores a la fotocoagulación, que consistieron en aplicar una gota del fármaco cada 6 horas durante 3 semanas; se llevó una bitácora de control de aplicación de dosis para verificar el apego al tratamiento. Tres semanas después de la fotocoagulación se midió la agudeza visual mejor corregida y se obtuvo un mapa rápido macular de 6 mm; durante todo el estudio se monitoreó la aparición de eventos adversos al tratamiento tópico.

La variable predictora fue el tratamiento tópico aplicado (*grupo A*: ketorolaco, y *grupo B*: placebo); la variable de desenlace fue el cambio



en la agudeza visual, definida operativamente como la diferencia entre la agudeza visual mejor corregida inicial, y la encontrada tres semanas después de la fotocoagulación. Se realizó una estratificación por grupo con base en la agudeza visual inicial ≥ 0.5 y < 0.5 .

Además, se consideraron como variables secundarias: la mejoría visual, definida como la ganancia de al menos una línea de visión con respecto a la encontrada antes del tratamiento, el grosor del punto central (en μm), definido como el grosor retiniano promedio en el punto de intersección de 6 mediciones radiales que pasan por el centro foveal medido mediante tomografía de coherencia óptica, el volumen macular (en mm^3), definido operativamente por el nomograma del equipo de tomografía de coherencia óptica, y el grosor del campo central (en μm), definido como el promedio de grosor de las 1000 micras centrales de la mácula.

Se determinó el promedio de cambio absoluto de las variables anatómicas, definido como la diferencia entre el valor postratamiento, menos el valor previo a éste. Además del cambio absoluto de cada variable, se calculó el cambio porcentual. Para esto, el valor basal se restó del encontrado tres semanas después de la fotocoagulación; la diferencia se dividió entre el valor basal, y se multiplicó por cien;²² de esta manera el aumento en el valor de la variable generó valores positivos, y la disminución valores negativos.

Se identificó el promedio e intervalos de confianza del 95% de la agudeza visual, el grosor del punto central, el volumen macular y el grosor del campo central antes de la fotocoagulación, y tres semanas después para cada uno de los grupos. Los promedios inicial y final de cada variable se compararon en cada grupo mediante la prueba t de Student pareada; la comparación del cambio de las variables entre los grupos se realizó mediante la prueba t de Student para muestras independientes.

La misma comparación se realizó para los cambios porcentuales de las variables; además, se comparó la proporción de ojos con mejoría visual, mediante χ^2 y riesgo relativo. Se identificó la correlación entre los cambios absolutos de la agudeza visual y el volumen macular en los grupos y sus estratos; se consideró significativa una $p < 0.05$. La información se almacenó y analizó con el programa SPSS, versión 20 para Windows.

RESULTADOS

Se evaluaron 105 ojos de 70 pacientes: 46 se asignaron al grupo que recibió ketorolaco, y 59 al que recibió placebo. La comparación de las características sistémicas y oculares entre grupos se expone en el Cuadro 1.

El promedio de la agudeza visual del grupo ketorolaco aumentó, no así el del que recibió placebo. Los promedios de grosor del campo central, y del grosor del punto central disminuyeron en el grupo ketorolaco, y aumentaron en el grupo placebo; el promedio de volumen macular disminuyó en ambos grupos, de forma no significativa (Cuadro 2).

Los promedios de cambio absoluto y porcentual del grosor del campo central, del grosor del punto central y del volumen macular no difirieron entre los grupos; sin embargo, los promedios del grosor del punto central y del grosor del campo central disminuyeron en el grupo ketorolaco, y aumentaron en el de placebo. Los promedios de cambio de la agudeza visual tuvieron direcciones distintas: aumento en el grupo ketorolaco, y disminución en el de placebo (Cuadro 3).

Ojos con agudeza visual ≥ 0.5 antes de la fotocoagulación

Los promedios del grosor del campo central y del punto central del grupo placebo aumentaron, y el de la agudeza visual disminuyó; las variables restantes no cambiaron significativamente (Cuadro 4).

Cuadro 1. Distribución de las características sistémicas y oculares en los grupos.

	Ketorolaco (n= 46)	Placebo (n= 59)	p
Características sistémicas			
Edad	61.45 ± 7.86	57.92 ± 8.3	0.02
Tiempo de evolución	15.16 ± 7.45	15.49 ± 6.86	0.75
Glucemia en ayuno	190.78 ± 90.74	139.16 ± 42.12	0.02
Hemoglobina glucosilada	9.68 ± 2.97	8.5 ± 1.92	0.28
Colesterol total	206.29 ± 31.03	216.13 ± 70.07	0.63
Triglicéridos	231.38 ± 120.39	196.67 ± 122.64	0.45
Género femenino	45.5%	51.4%	0.79
Hipoglucemiantes orales	75.8%	62.2%	0.11
Uso de insulina	36.4%	40.5%	0.73
Hipertensión arterial sistémica	57.6%	56.8%	0.58
Hipertrigliceridemia	9.1%	18.9%	0.27
Hipercolesterolemia	15.2%	24.3%	0.37
Nefropatía	15.2%	24.3%	0.30
Características oculares			
RD No proliferativa leve	2.2%	15.3%	0.14
RD no proliferativa moderada	58.7%	52.5%	0.14
RD no proliferativa severa	4.3%	6.8%	0.14
RD proliferativa	34.8%	25.4%	0.14
Edema monofocal	71.7%	71.2%	0.56
Campo central engrosado	63%	40.7%	0.16
AV ≥ 0.5	54.3%	57.6%	0.44

RD= retinopatía diabética, AV= agudeza visual mejor corregida.

Cuadro 2. Distribución de las variables en los grupos antes y después del tratamiento.

Agudeza visual	inicial	3 semanas	p*
Ketorolaco (n= 46)	0.50 ± 0.25	0.58 ± 0.28	0.003
Placebo (n= 59)	0.55 ± 0.29	0.55 ± 0.30	0.83
GCC			
	inicial	3 semanas	
Ketorolaco (n= 46)	212.65 ± 27.56	210.07 ± 24.07	0.25
Placebo (n= 59)	210.03 ± 30.76	211.61 ± 31.64	0.53
GPC			
	Inicial	3 semanas	
Ketorolaco (n= 46)	178.74 ± 27.98	176.04 ± 26.48	0.30
Placebo (n= 59)	180.14 ± 34.31	182.07 ± 40.76	0.62
Volumen macular			
	Inicial	3 semanas	
Ketorolaco (n= 46)	7.85 ± 0.70	7.76 ± 0.65	0.05
Placebo (n= 59)	7.72 ± 0.66	7.65 ± 0.59	0.15

* t de Student para muestras relacionadas.

GPC: grosor del punto central, GCC: grosor de campo central.

**Cuadro 3.** Distribución de los cambios absolutos y porcentuales de las variables en los grupos

	Ketorolaco (n= 46)	Placebo (n= 59)	p*
Cambio absoluto de agudeza visual	0.08 ± 0.17	-0.005 ± 0.18	0.02
Cambio absoluto GPC	-2.69 ± 17.76	1.93 ± 30.27	0.36
Cambio absoluto GCC	-2.58 ± 15.36	1.57 ± 19.39	0.23
Cambio absoluto volumen	-0.09 ± 0.33	-0.06 ± 0.35	0.65
Cambio porcentual de agudeza visual	22.28 ± 40.27	3.5 ± 44.73	0.03
Cambio porcentual GPC	-1.05 ± 8.65	1.64 ± 13.96	0.25
Cambio porcentual GCC	-0.82 ± 6.58	1.08 ± 8.31	0.20
Cambio porcentual volumen	-1.11 ± 4.01	-0.70 ± 4.31	0.61

* t de Student para muestras independientes.

GPC: grosor del punto central, GCC: grosor de campo central.

Cuadro 4. Distribución de las variables en los grupos, estratificados por agudeza visual mejor corregida inicial.

	Agudeza visual mejor corregida ≥ 0.5			Agudeza visual mejor corregida < 0.5		
	Inicial	3 semanas	p*	Inicial	3 semanas	p*
Agudeza visual (equivalente decimal)						
Ketorolaco	0.69 ± 0.19	0.73 ± 0.25	0.24	0.28 ± 0.10	0.41 ± 0.19	0.001
Placebo	0.76 ± 0.18	0.70 ± 0.26	0.03	0.27 ± 0.11	0.35 ± 0.22	0.034
Grosor del campo central (µm)						
Ketorolaco	214.76 ± 24.84	213.28 ± 25.33	0.57	210.14 ± 30.93	206.24 ± 22.49	0.33
Placebo	206.09 ± 27.72	210.85 ± 28.68	0.02	215.4 ± 34.33	212.64 ± 35.87	0.6
Grosor del punto central (µm)						
Ketorolaco	181.48 ± 27.07	179.88 ± 29.58	0.61	175.48 ± 29.34	171.48 ± 22.06	0.37
Placebo	173.91 ± 29.26	180.71 ± 32.2	0.009	188.6 ± 39.22	183.92 ± 50.81	0.59
Volumen macular (mm³)						
Ketorolaco	7.79 ± 0.62	7.70 ± 0.55	0.25	7.93 ± 0.79	7.83 ± 0.77	0.08
Placebo	7.55 ± 0.58	7.58 ± 0.56	0.6	7.94 ± 0.71	7.74 ± 0.62	0.01

* t de Student para muestras relacionadas.

El promedio de la agudeza visual disminuyó en el grupo placebo, y aumentó en el de ketorolaco (Figura 1). Los promedios de cambio de las variables anatómicas representaron una disminución en el grupo ketorolaco e incremento en el de placebo; los promedios de cambio del grosor del punto central y del cambio porcentual del grosor del campo central difirieron significativamente entre grupos (Cuadro 5).

Ojos con agudeza visual < 0.5 antes de la fotocoagulación

Los promedios de las variables anatómicas disminuyeron en ambos grupos, aunque significativamente solo el volumen macular en el que recibió placebo (Cuadro 4). El promedio de la agudeza visual aumentó significativamente en ambos grupos (Figura 2).

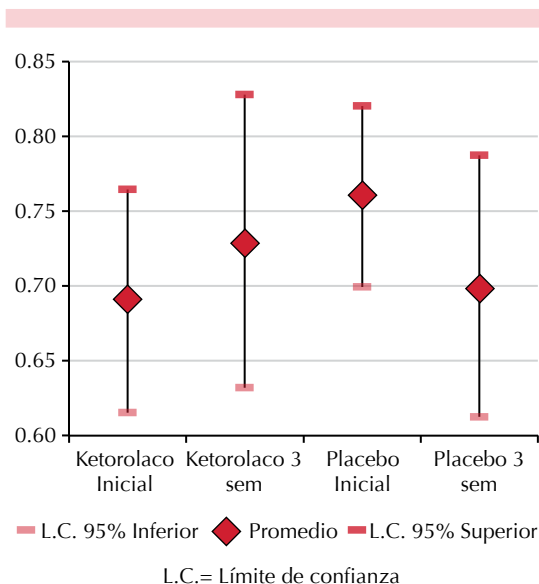


Figura 1. Promedio e intervalos de confianza del 95% de agudeza visual mejor corregida antes, y 3 semanas después del tratamiento por grupos, en ojos con agudeza visual mejor corregida inicial ≥ 0.5 . L.C.= Límite de confianza.

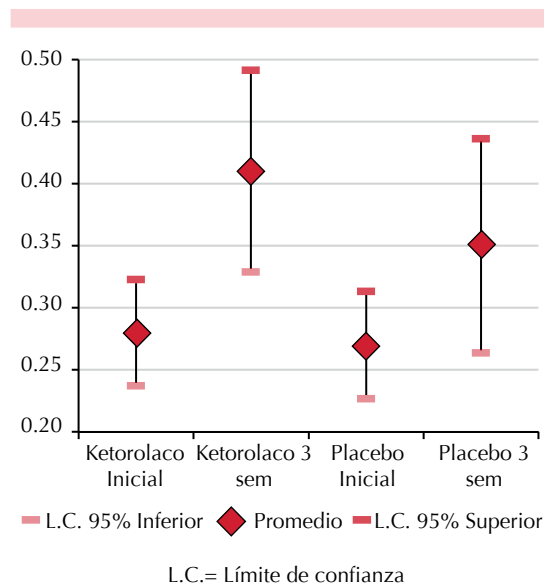


Figura 2. Promedio e intervalos de confianza del 95% de agudeza visual mejor corregida antes, y 3 semanas después del tratamiento por grupos, en ojos con agudeza visual mejor corregida inicial < 0.5 . L.C.= Límite de confianza.

Cuadro 5. Distribución de los cambios absolutos y porcentuales de las variables en los grupos, estratificados por agudeza visual mejor corregida inicial.

	Agudeza visual mejor corregida ≥ 0.5			Agudeza visual mejor corregida < 0.5		
	Ketorolaco (n= 25)	Placebo (n= 34)	p*	Ketorolaco (n= 21)	Placebo (n= 25)	p*
Agudeza visual (equivalente decimal)						
Cambio absoluto	0.04 \pm 0.19	-0.06 \pm 0.17	0.02	0.12 \pm 0.13	0.07 \pm 0.16	0.33
Cambio porcentual	7.97 \pm 34.44	- 9.75 \pm 24.73	0.02	39.32 \pm 40.80	21.53 \pm 58.37	0.24
Grosor del punto central (μm)						
Cambio absoluto	-1.6 \pm 15.58	6.79 \pm 14.28	0.03	-4.00 \pm 20.38	-4.68 \pm 43.07	0.94
Cambio porcentual	-0.79 \pm 7.24	4.03 \pm 8.15	0.02	-1.35 \pm 10.26	1.61 \pm 18.98	0.95
Grosor del campo central (μm)						
Cambio absoluto	-1.48 \pm 13.03	4.76 \pm 11.68	0.05	-3.90 \pm 17.98	-2.76 \pm 26.21	0.86
Cambio porcentual	-0.56 \pm 5.34	2.42 \pm 5.73	0.04	-1.12 \pm 7.94	-0.74 \pm 10.76	0.89
Volumen macular (mm^3)						
Cambio absoluto	-0.09 \pm 0.38	0.02 \pm 0.32	0.19	-0.10 \pm 0.26	-0.19 \pm 0.36	0.33
Cambio porcentual	-1.01 \pm 4.71	0.48 \pm 4.05	0.19	-1.23 \pm 3.09	-2.31 \pm 4.21	0.33

* t de Student para muestras independientes.
GPC: grosor del punto central, GCC: grosor del campo central.



Los promedios de cambio absoluto y porcentual de las variables anatómicas correspondieron a una reducción, y el de la agudeza visual a un aumento, sin diferencias entre grupos (Cuadro 5). La correlación entre los cambios absolutos de la agudeza visual y el volumen macular fue baja en los grupos y sus estratos (Figura 3).

Mejoraron la agudeza visual 44 ojos (41.9%): 25 en el grupo ketorolaco (54.3%), y 19 en el de placebo (32.2%, $\chi^2 p= 0.019$, RR 1.65 I.C. 1.07 a 2.54)

Entre los ojos con agudeza visual inicial ≥ 0.5 , 15 ojos tuvieron mejoría visual, 10 en el grupo ketorolaco (40%) y 5 en el de placebo (14.7%; $\chi^2 p= 0.02$, RR 2.72 I.C. 1.06 a 6.97). Entre los ojos con agudeza visual inicial < 0.5 , hubo mejoría visual en 29, 15, en el grupo ketorolaco, y 14 en el de placebo (71.4 vs 56%, $\chi^2 p= 0.2$).

DISCUSIÓN

El ETDRS (*Early Treatment Diabetic Retinopathy Study*) fue el estudio longitudinal que demostró la eficacia de la fotocoagulación para reducir la incidencia de pérdida visual moderada, en ojos con edema macular clínicamente significativo; en ese estudio la proporción de casos con pérdida visual moderada fue mayor entre los ojos tratados que entre los que no se trataron, en las seis semanas siguientes al procedimiento.²³ Este evento adverso transitorio es causado por inflamación y se ha caracterizado temporalmente en modelos animales: 24 horas después de la fotocoagulación se alcanza la máxima vasodilatación venosa, y 24 horas más tarde la arterial; además, la fotocoagulación activa las interacciones leucocito-célula endotelial, con un flujo de leucocitos circulantes que alcanza su valor máximo a las 12 horas y desaparece después de 168 horas.²⁴

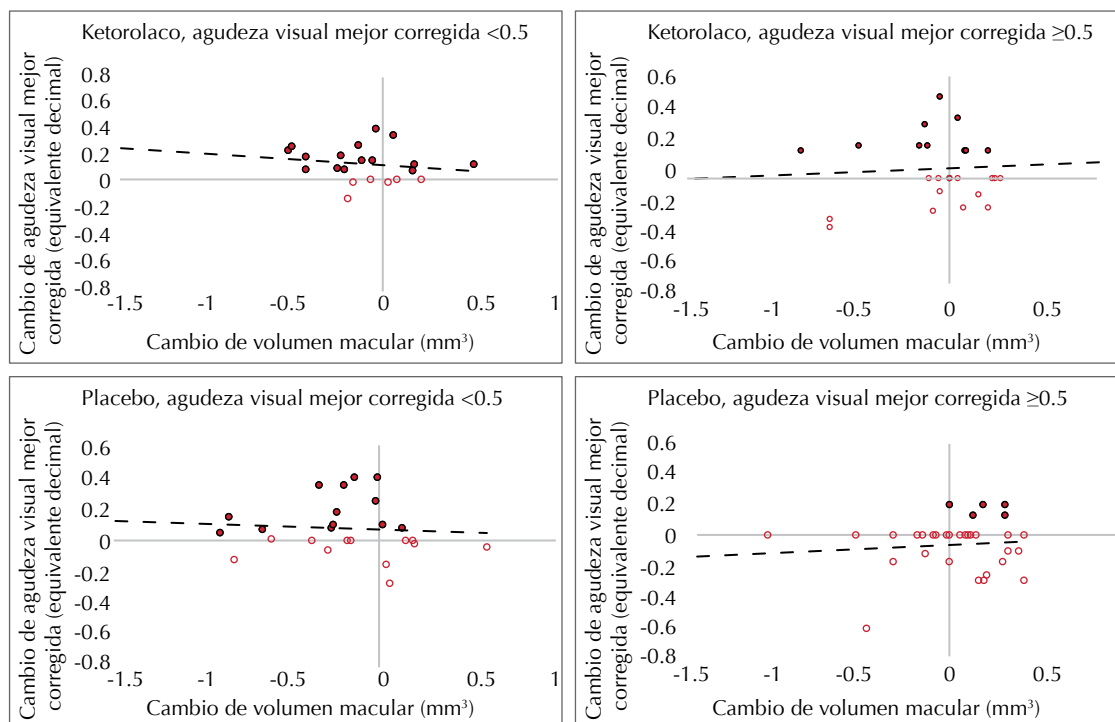


Figura 3. Correlación entre los cambios absolutos de la agudeza visual mejor corregida y el volumen macular entre los grupos y sus estratos.

El efecto anatómico de la inflamación causada por la fotocoagulación se ha medido con tomografía de coherencia óptica: el engrosamiento inducido en el sitio tratado desaparece una semana después del procedimiento,²⁵ pero en los ojos que antes del tratamiento no tenían involucrado el punto central, éste aumenta su grosor incluso durante 3 semanas.²⁶

En un estudio previo el ketorolaco fue más eficaz que placebo para reducir el grosor del punto central después de la fotocoagulación,²⁰ pero no se había evaluado su eficacia para incrementar la agudeza visual, por la alta frecuencia de respuestas que el DRCR.net (*Diabetic Retinopathy Clinical Research Network*) ha denominado paradójicas: aumento de la agudeza visual en ojos con aumento del grosor del punto central y viceversa.²⁷ Además, la característica asociada más frecuentemente con mejoría visual después de la fotocoagulación, en ojos con edema macular clínicamente significativo, es la agudeza visual < 0.5 antes del procedimiento;²⁷ una proporción alta de ojos con esta cualidad aumenta la probabilidad de que exista mejoría visual, lo que hace necesario estratificar el análisis.

En nuestro estudio 44 ojos tuvieron mejoría visual después del tratamiento (41.9%), lo que fue consistente con lo reportado por estudios recientes. Aunque este resultado pudiera corresponder a la composición de la muestra estudiada (43.8% con agudeza visual < 0.5 antes de la fotocoagulación) la proporción de ojos con mejoría visual fue mayor en el grupo ketorolaco (54.3%, I.C. 95% 44.58 a 64.02) que en el de placebo (32.2%); el efecto no se atribuyó a la distribución de la agudeza visual antes del tratamiento, que no difirió significativamente entre los grupos.

La proporción de ojos con mejoría visual en el grupo ketorolaco superó la reportada por un estudio de Omán (35.6%,⁹ límite de confianza del 95% superior 44.94%) y por un estudio en

población mexicana (38.4%, límite de confianza del 95% superior 48%).¹⁰

Los ojos con agudeza visual < 0.5 antes de la fotocoagulación tuvieron mayor incidencia de mejoría visual que los restantes, tanto en el grupo placebo (56 vs. 14.7%, $p= 0.0008$, RR 3.8, I.C. 95% 1.6 a 9.2) como en el de ketorolaco (71.4 vs. 40%, $p= 0.03$, RR 1.8, I.C. 95% 1.02 a 3.09). La diferencia no fue significativa en el grupo ketorolaco porque en los ojos con agudeza visual ≥ 0.5 antes de la fotocoagulación la incidencia de mejoría visual fue alta; en los ojos que recibieron ketorolaco el promedio del grosor del punto central no aumentó, mientras que en los del grupo placebo sí lo hizo, a expensas de un incremento significativo en los ojos con agudeza visual ≥ 0.5 antes de la fotocoagulación.

La administración tópica de ketorolaco limitó el engrosamiento del punto central que induce la fotocoagulación, en ojos con agudeza visual inicial ≥ 0.5 , pero no ocasionó una reducción significativa del grosor foveal que explicara la mayor proporción de mejoría visual. Tampoco el volumen macular, una variable más robusta que representa a todo el polo posterior y no solo el sitio tratado, disminuyó significativamente como para atribuirle la mejoría visual: aunque en la muestra, la reducción de volumen se asoció estadísticamente con mejoría visual ($p= 0.03$, RR 1.51, I.C. 95% 1.05 a 2.17), esta asociación no se mantuvo en los grupos.

La proporción de ojos que recibieron ketorolaco en los que disminuyó el volumen macular (26/46, 56.52%) no difirió de la encontrada en los ojos que recibieron placebo (29/59, 49.1%, $p= 0.29$); la diferencia de la proporción de ojos con mejoría visual tampoco pudo explicarse por la disminución de volumen.

El efecto del ketorolaco tópico en la agudeza visual podría corresponder no sólo a la inhibición de la inflamación inducida por la fotocoagula-



ción, sino a la reducción de la inflamación tisular que acompaña al edema macular clínicamente significativo. La extravasación de líquido por daño a la barrera hemato-retiniana se inicia con una respuesta inflamatoria y liberación de mediadores inflamatorios, como: factor de necrosis tumoral alfa, factor de crecimiento transformante beta, moléculas de adhesión intracelular, interleucina 6 y prostaglandina E2.²⁸

La prostaglandina E2 incrementa la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial, lo que aumenta la permeabilidad vascular e induce leucostasis,^{28,29} con lo que los mediadores celulares de inflamación inducen disfunción retiniana adicional al mecanismo físico de separación de los fotorreceptores. La administración tópica de ketorolaco inhibe la síntesis de prostaglandina E2, y limita la expresión del factor de crecimiento vascular endotelial,³⁰ lo que reduce indirectamente el estrés oxidativo,³¹ que también podría causar disfunción de las neuronas retinianas.

La mejoría de la agudeza visual en los ojos que recibieron ketorolaco podría asociarse con mejoría de la función neural retiniana, y no sólo con la eliminación de la alteración óptica causada por el engrosamiento. La disminución del poder de resolución por edema de la retina es una causa de mala visión en el paciente con edema macular clínicamente significativo, pero se ha identificado mediante campimetría que la sensibilidad retiniana disminuye, aunque no esté engrosado el punto de máxima resolución.³²

El efecto del ketorolaco en la disfunción retiniana inducida por inflamación, en diabéticos con edema macular clínicamente significativo, requiere una evaluación específica que no fue el objetivo de este estudio. La eficacia de este fármaco para prevenir inflamación inducida por la fotocoagulación podría volverse innecesaria con el empleo de sistemas de láser micro³³ y nano pulsados,³⁴ que inducen menor reacción

inflamatoria en la retina; sin embargo, el efecto en la función visual que no depende de la reducción del grosor retiniano requiere analizarse para mejorar el desenlace funcional en estos pacientes.

CONCLUSIONES

El ketorolaco tópico, como tratamiento coadyuvante después de la fotocoagulación focal, fue más eficaz que el placebo para mejorar la agudeza visual en pacientes diabéticos con edema macular clínicamente significativo.

REFERENCIAS

1. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study research group. Photocoagulation for diabetic macular edema. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study report number 1. *Arch Ophthalmol* 1985;103:1796-1806.
2. Asociación Mexicana de Retina, Sociedad Mexicana de Oftalmología and Asociación Panamericana de Oftalmología. Resultados del Día Panamericano de detección de retinopatía diabética (3 de julio de 1999, día D). *Rev Mex Oftalmol* 2005;79:88-92.
3. American Academy of Ophthalmology. Retina Panel. Diabetic Retinopathy. Preferred practice patterns 2008:3-24.
4. Bandello F. Fluorescein angiography in laser treatment of diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2001;108:236.
5. Brown JC, Solomon SD, Bressler SB, Schachat AP, DiBernardo C, Bressler NM. Detection of diabetic foveal edema: contact lens biomicroscopy compared with optical coherence tomography. *Arch Ophthalmol* 2004;122:330-335.
6. Campbell RJ, Coupland SG, Buhmann RR, Kertes PJ. Optimal Optical Coherence Tomography-Based Measures in the Diagnosis of Clinically significant Macular Edema. Retinal Volume vs Foveal Thickness. *Arch Ophthalmol* 2007;125(5):619-623.
7. Early Treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Early Photocoagulation for Diabetic Retinopathy. ETDRS Report Number 9. *Ophthalmology* 1991;98(5):766-785.
8. Ilavská M. The effect of photocoagulation on visual acuity in diabetic patients suffering from diabetic macular edema and diabetic retinopathy. *Bratisl Lek Listy* 2009;110(7):419-422.
9. Zaidi ZA, Jacob MK. Effect of macular photocoagulation on visual acuity of Omani patients with clinically significant macular edema. *Oman J Ophthalmol* 2009;2(2):62-66.
10. Lima-Gómez V, Razo Blanco-Hernández DM. Características asociadas con mejoría visual después de la

- fotocoagulación en edema macular diabético. *Cir Cir* 2012;80(4):311-319.
11. Tsujikawa A, Kiryu J, Dong J, Yasukawa T, Suzuma I, Takagi H, et al. Quantitative Analysis of Diabetic Macular Edema After Scatter Laser Photocoagulation With the Scanning Retinal thickness Analyzer. *Retina* 1999;19(1):59-64.
 12. Shimura M, Yasuda K, Nakazawa T, Kano T, Ohta S, Tamai M. Quantifying alterations of macular thickness before and after panretinal photocoagulation in patients with severe diabetic retinopathy and good vision. *Ophthalmology* 2003;110(12):2386-2394.
 13. Walters T, Raizman M, Ernest P, Gayton J, Lehmann R. In vivo pharmacokinetics and in vitro pharmacodynamics of nepafenac, amfenac, ketorolac, and bromfenac. *J Cataract Refract Surg* 2007;33(9):1539-1545.
 14. Kim SJ, Flach AJ, Jampol LM. Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Ophthalmology. *Surv Ophthalmol* 2010;55(2):108-133.
 15. Bucci FA Jr, Waterbury LD, Amico LM. Prostaglandin E2 Inhibition and Aqueous Concentration of Ketorolac 0.4% (Acular LS) and Nepafenac 0.1% (Nevanac) in Patients Undergoing Phacoemulsification. *Am J Ophthalmol* 2007;144(1):146-147.
 16. Sandoval HP, Fernández de Castro LE, Vroman DT, Solomon KD. A review of the use of ketorolac tromethamine 0.4% in the treatment of post-surgical inflammation following cataract and refractive surgery. *Clin Ophthalmol* 2007;1(4):367-371.
 17. Schoenberger SD, Kim SJ. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs for Retinal Disease. *Int J Inflam* 2013;2013:1-8.
 18. Attar M, Schiffman R, Borbridge L, Farnes Q, Welty D. Ocular pharmacokinetics of 0.45% ketorolac tromethamine. *Clin Ophthalmol* 2010;4:1403-1408.
 19. Lima VG. Efecto de ketorolaco tópico en la reducción del grosor retiniano, en pacientes tratados con fotocoagulación por edema macular diabético. *Rev Mex Oftalmol* 2008;82(1):28-33.
 20. Polito A, Del Borrello M, Polini G, Furlan F, Isola M, Bandello F. Diurnal Variation in Clinically Significant Diabetic Macular Edema Measured By the Stratus Oct. *Retina* 2006;26(1):14-20.
 21. Sadda SR, Wu Z, Walsh AC, Richine L, Dougall J, Cortez R, et al. Errors in Retinal Thickness Measurements Obtained by Optical Coherence Tomography. *Ophthalmology* 2006;113(2):285-293.
 22. Browning DJ, Glassman AR, Aiello LP, Bressler NM, Bressler SB, Danis RP, et al. Optical Coherence Tomography Measurements and Analysis Methods in Optical Coherence Tomography Studies of Diabetic Macular Edema. *Ophthalmology* 2008;115(8):1366-1371.e1.
 23. Lewis H, Ryan SJ. Medical and surgical retina. St Louis: Mosby-Yearbook, 1994. p. 251-261.
 24. Nonaka A, Kiryu J, Tsujikawa A, Yamashiro K, Nishijima K, Kamizuru H, et al. Inflammatory Response after Scatter Laser Photocoagulation in Nonphotocoagulated Retina. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2002;43(4):1204-1209.
 25. Toth CA, Birngruber R, Boppart SA, Hee MR, Fujimoto JG, DiCarlo CD, et al. Argon laser retinal lesions evaluated in vivo by optical coherence tomography. *Am J Ophthalmol* 1997;123(2):188-198.
 26. Lima-Gómez V, Razo Blanco-Hernández DM, Asbun-Bojalil J. Efecto de la fotocoagulación focal sobre el grosor del punto central en edema macular diabético. *Cir Cir* 2011;79(5):395-401.
 27. Browning DJ, Glassman AR, Aiello LP, Beck RW, Brown DM, Fong DS, et al. Relationship between optical coherence tomography-measured central retinal thickness and visual acuity in diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2007;114(3):525-536.
 28. Ehrlich R, Harris A, Ciulla TA, Kheradiya N, Winston DM, Wirosko B. Diabetic macular oedema: physical, physiological and molecular factors contribute to this pathological process. *Acta Ophthalmol* 2010;88(3):279-291.
 29. Bertoni AG, Burke GL, Owusu JA, Carnethon MR, Vaidya D, Barr RG, et al. Inflammation and the Incidence of Type 2 Diabetes. The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Diabetes Care* 2010;33(4):804-810.
 30. Kim SJ, Toma HS, Barnett JM, Penn JS. Ketorolac inhibits choroidal neovascularization by suppression of retinal VEGF. *Exp Eye Res* 2010;91(4):537-543.
 31. El-Remessy AB, Bartoli M, Platt DH, Fulton D, Caldwell RB. Oxidative stress inactivates VEGF survival signaling in retinal endothelial cells via PI 3-kinase tyrosine nitration. *J Cell Sci* 2005;118(1):243-252.
 32. Razo-Blanco Hernández DM, Lima-Gómez V. Reducción de la sensibilidad foveal en la retina no engrosada en ojos con edema macular diabético. *Boletín Informativo CCINSHAE* 2013:57-58.
 33. Chidlow G, Shibebe O'Sam, Plunkett M, Casson RJ, Wood JPM. Glial Cell and Inflammatory Responses to Retinal Laser Treatment: Comparison of a Conventional Photocoagulator and a Novel, 3-Nanosecond Pulse Laser. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2013;54(3):2319-2332.
 34. Vujosevic S, Martini F, Convento E, Longhin E, Kotsafti O, Parrozzani R, et al. Subthreshold Laser Therapy for Diabetic Macular Edema: Metabolic and Safety Issues. *Current Medicinal Chemistry* 2013;20(26):3267-3271.