

Estudio piloto de cirugía combinada de facoemulsificación y vitrectomía calibre 25 asistida con triamcinolona y bevacizumab en pacientes con catarata y edema macular diabético difuso

Dr. Sergio Eustolio Hernández-Da Mota, Dr. Adolfo Chacón-Lara, Dr. Eustolio Hernández-Vázquez

RESUMEN

Propósito: Evaluar la seguridad y eficacia de la cirugía combinada de facoemulsificación y vitrectomía asistida con triamcinolona y aplicación de bevacizumab en pacientes con catarata y edema macular diabético difuso.

Pacientes y métodos: Tipo de diseño: prospectivo, longitudinal, no aleatorizado, ensayo clínico no controlado. Se incluyeron trece pacientes en forma consecutiva que presentaron catarata subcapsular posterior y edema macular difuso, en quienes se realizó cirugía de facoemulsificación, vitrectomía a tres puertos calibre 25 asistida con triamcinolona, endofotocoagulación y aplicación de bevacizumab intravítreo. Se llevó a cabo seguimiento de agudeza visual, fluorangiografía y tomografía óptica coherente (OCT) basal a las dos semanas, al mes, a los tres y a los seis meses.

Resultados: Se encontró una mejoría visual de al menos 2 líneas de visión al final del seguimiento en 11 de los pacientes. En cuanto al grosor central macular, el promedio fue de 358.23μ (DS 56.0μ) preoperatoriamente, mientras que al final del seguimiento fue de 216.6μ (DS 23.2μ).

Conclusión: El tratamiento quirúrgico y farmacológico combinado en el periodo de seguimiento de seis meses indica una reducción significativa en el grosor macular y la no progresión de la retinopatía diabética. Estudios comparativos serán necesarios para establecer la eficacia del procedimiento a largo plazo.

Palabras clave: Catarata, facoemulsificación, vitrectomía, triamcinolona, bevacizumab.

SUMMARY

Purpose: To evaluate the safety and efficacy of combined phacoemulsification and triamcinolone assisted vitrectomy with application of bevacizumab in patients with cataract and diffuse diabetic macular edema.

Methods: In this prospective, non-randomized, interventional case series we included 13 eyes of 13 patients with subcapsular cataract and diffuse macular edema and they underwent phacoemulsification, 25G triamcinolone assisted vitrectomy, endophotocoagulation and bevacizumab injection at the end of the procedure. We performed a follow-up with basal best corrected visual acuity, fluorescein angiography, optical coherent tomography at two weeks, one, three and six months of having performed the procedure.

Results: An improvement in best-corrected visual acuity of at least two lines was seen in 11 patients. The basal average central macular thickness was 358.23μ (SD 50μ) while at the end of follow-up it was of 216.6μ (SD 23.2μ).

Conclusion: This combined surgical and pharmacological treatment in the six-month period of follow-up resulted in an improvement of central macular thickness and non-progression of diabetic retinopathy. Larger, comparative series are mandatory to establish the real efficacy of this treatment approach.

Key words: Cataract, phacoemulsification, vitrectomy, triamcinolone, bevacizumab.

INTRODUCCIÓN

La retinopatía diabética es una complicación tardía de la diabetes mellitus, así como la formación o desarrollo temprano de catarata a la que se le ha denominado metabólica, entre otras complicaciones. La duración de la enfermedad y el in-

adecuado control de la glicemia, entre otros, son factores que condicionan o aceleran la formación de estas condiciones (1-3). Específicamente hablando del tratamiento de la retinopatía diabética, el pilar del tratamiento ha sido la aplicación de fotocoagulación panretiniana para retrasar la pérdida visual, sobre toda en la etapa proliferativa de esta en-

fermedad (4-5). Sin embargo, para el tratamiento de los pacientes con retinopatía diabética que también cursan con edema macular, el tratamiento tradicional con fotocoagulación focal o en parrilla pocas veces resulta en una mejoría de la agudeza visual, ya que simplemente retrasa o detiene en la gran mayoría de los casos la pérdida de visión (6-9), en parte por el efecto térmico de la energía láser que destruye muchos fotorreceptores viables produciendo ocasionalmente fibrosis subretiniana (10) en aras de disminuir el acúmulo de fluido del edema macular dado por una disrupción en la barrera hematorretiniana.

Se han empleado también recursos quirúrgicos para el tratamiento del edema macular diabético, como la vitrectomía, ya que actualmente sabemos que en muchos de los casos de edema macular diabético se encuentra implicado el llamado síndrome de tracción vitreoretiniana que aumenta la disrupción de esta barrera hematorretiniana macular y el cúmulo de líquido en el intersticio macular retiniano. También el procedimiento remueve los factores proangiogénicos implicados en el desarrollo de edema. Sin embargo, esta técnica no está exenta de complicaciones, dentro de las que destacan hemorragias vítreas, desprendimiento de retina y, dentro de las más temidas, desarrollo de glaucoma neovascular que produce ceguera irreversible en muchos de los casos (11-14).

Recientemente se han desarrollado estrategias sobre todo en lo que respecta a la terapia farmacológica intravítrea en la que se prescinde de la energía láser para el tratamiento del edema macular diabético. Dentro de éstas destaca la terapia con esteroides intravítreos como la triamcinolona (15-17) que ha demostrado reducción en el engrosamiento macular, aunque en muchos de los casos de manera transitoria. También se ha empleado como adyuvante para la vitrectomía al impregnarlo y permitir una mayor remoción del vítreo, sobre todo de la hialoides posterior, que es la que se encuentra implicada en el síndrome de tracción vitreoretiniana y, a su vez, en el edema macular (18, 19).

Los anticuerpos contra el factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), como el pegaptanib, rhanibizumab, y recientemente el bevacizumab, también han demostrado su eficacia en el tratamiento de este problema, ya que en la ruptura de la barrera hematorretiniana se ha visto implicado el VEGF, como uno de los factores promotores de ésta (20, 21).

La cirugía de catarata merece especial mención, ya que los pacientes con diabetes mellitus sometidos a este procedimiento muestran una progresión hacia etapas más avanzadas de retinopatía diabética y muchas veces también un aumento o aparición de edema macular diabético (22-25). La conducta establecida en muchos de estos casos, en donde se presenta en forma concomitante catarata y retinopatía diabética de cualquier grado con edema macular, es la aplicación de terapia láser en la mácula o panretiniana previa a la cirugía, cuando la opacidad cristalínica permita realizarla, o inmediatamente después. Sin embargo, en muchos casos no se consigue controlar o disminuir el engrosamiento macular y los resultados visuales resultan pobres.

El propósito de este estudio es describir una técnica que combina, en un mismo tiempo, las opciones de tratamiento

sin el efecto de la energía térmica láser, así como su eficacia, durabilidad y resultados a largo plazo en una serie de trece pacientes.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se pidió consentimiento informado a cada uno de los pacientes incluidos en el estudio. Los criterios de inclusión fueron: pacientes diabéticos con retinopatía diabética no proliferativa y edema macular difuso, según los criterios establecidos por el ETDRS, catarata subcapsular posterior grado II según la clasificación LOCS (Lens opacities classification system) P1 a P3, control metabólico adecuado por al menos seis meses previos al procedimiento, mediante la medición de hemoglobina glicosilada menor a 9. Los criterios de exclusión fueron: pacientes con mal control metabólico, insuficiencia renal, hipertensión arterial descontrolada, retinopatía diabética proliferativa con o sin hemorragia vítrea, opacidad cristalínica que no fuera la clasificada según la establecida por la clasificación LOCS previamente mencionada. A todos los pacientes se les realizó toma de agudeza visual basal con cartilla de ETDRS, biomicroscopía de segmento anterior y de segmento posterior con lente de tres espejos de Goldman, toma de presión intraocular (PIO), examen de fondo de ojo, fluorangiografía y tomografía óptica coherente utilizando la estrategia "fast macular" (mapeo macular) basales, al segundo día de postoperatorio, a las 2 semanas, 1 mes, 3 y 6 meses de realizado el procedimiento completando así el seguimiento.

La técnica quirúrgica consistió en realizar facoemulsificación en un primer tiempo con técnica de "stop and chop" (figura 1), colocación de lente intraocular de una pieza acrílico Acrysoft (Alcon Laboratories, Inc. Huntington West, Virginia, EUA), dejando el material viscoelástico para proceder a la realización de vitrectomía a tres puertos calibre 25, central, con el equipo Accurus (ALCON, Fort Worth, Tx), endoiluminación con luz xenón y sistema de visualización panorámica BIOM (Insight instruments, Sanford, FL) (figura 2).

Se procedió a realizar vitrectomía a 1200 cortes por minuto y 200 mmHg de aspiración, previa aplicación de triamcinolona (Kenalog) para teñir vítreo central y hialoides posterior (figura 3). Se realizó primero vitrectomía central y luego separación de la hialoides posterior, la cual fue removida mediante aspiración simple por el ocutomo, aumentando la aspiración a 350 a 400 mmHg (figura 4), o mediante forceps de membrana limitante interna una vez impregnada con triamcinolona. Posteriormente se procedió a realizar endofotocoagulación dispersa con láser de diodo fuera del área macular con un promedio de 800 marcas de aproximadamente 500 μ de diámetro, mediante empleo del dispositivo LIO por oftalmoscopia indirecta. Se retiraron los puertos de entrada y se procedió a la inyección intravítrea de 0.1 ml de Bevacizumab (AVASTIN) (figura 5), en el cuadrante temporal superior, a 3 mm del limbo esclerocorneal. Posteriormente se retiró el material viscoelástico mediante aspiración con la sonda de irrigación aspiración. En el seguimiento



Fig. 1. Facoeemulsificación con técnica de "stop and chop".



Fig. 2. Vitrectomía calibre 25.

postoperatorio se empleó una combinación de tobramicina y dexametasona en suspensión para aplicación tópica por espacio de tres semanas.

RESULTADOS

Trece ojos de trece pacientes fueron incluidos en este estudio. Las edades de los pacientes tuvieron un rango de 40 a

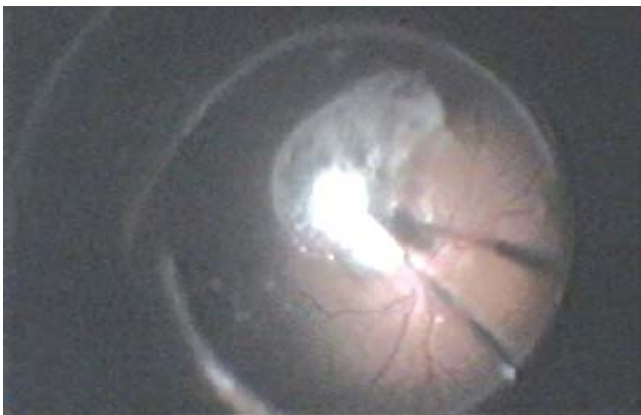


Fig. 3. Inyección intravítrea de triamcinolona.



Fig. 4. Separación de hialoides posterior mediante aspiración con ocuto.

78 años, con un promedio de 58 años. Cinco pacientes fueron del sexo masculino. Las agudezas visuales preoperatorias variaron de MM (movimiento de manos) a 20/70. Las presiones intraoculares preoperatorias tuvieron un rango de 12 a 20 mmHg. Se observó aumento de la PIO mayor de 20 mmHg en 6 pacientes al primer día de postoperatorio. En todos ellos se controló la PIO con combinación de maleato de timolol y dorzolamida. En la segunda semana de seguimiento, tres pacientes presentaron la PIO mayor 20 mmHg. A partir del mes, ninguno de los pacientes mostró cifras tensionales altas sin la medicación antiglaucomatosa previamente señalada.

La gráfica 1 muestra las agudezas visuales basales a las y a los 6 meses de realizado el procedimiento.

El promedio de grosor central foveal fue 358.23 μ con un rango de 285 a 503 μ en el segundo día de postoperatorio. Al final del seguimiento (6 meses), el promedio de grosor foveal fue de 215.6 μ con un rango de 198 a 280 μ (gráfica 2).

En ninguno de los pacientes se observó, durante el seguimiento, desprendimiento de retina, hemorragia vítrea, neovascularización de iris y/o ángulo.

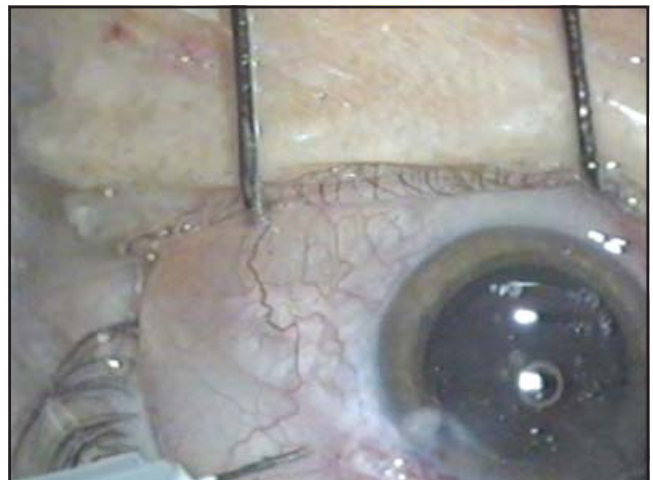
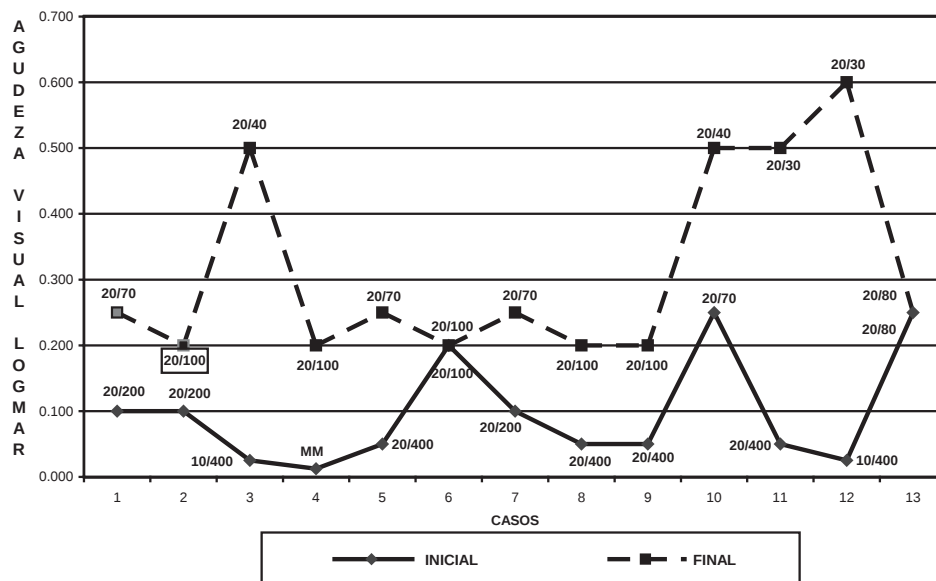


Fig. 5. Inyección de bevacizumab (AVASTIN) intravítrea.

Gráfica 1. Comparación inicial y final de la agudeza visual



DISCUSIÓN

La catarata, cuando está presente en el paciente diabético, ha representado un reto para todo oftalmólogo en lo que a recuperación visual se refiere, sobre todo cuando está presente una de las complicaciones tardías de la diabetes mellitus: la retinopatía diabética.

Un rubro especial lo presenta la presencia de cualquier grado de retinopatía aunado a edema macular diabético.

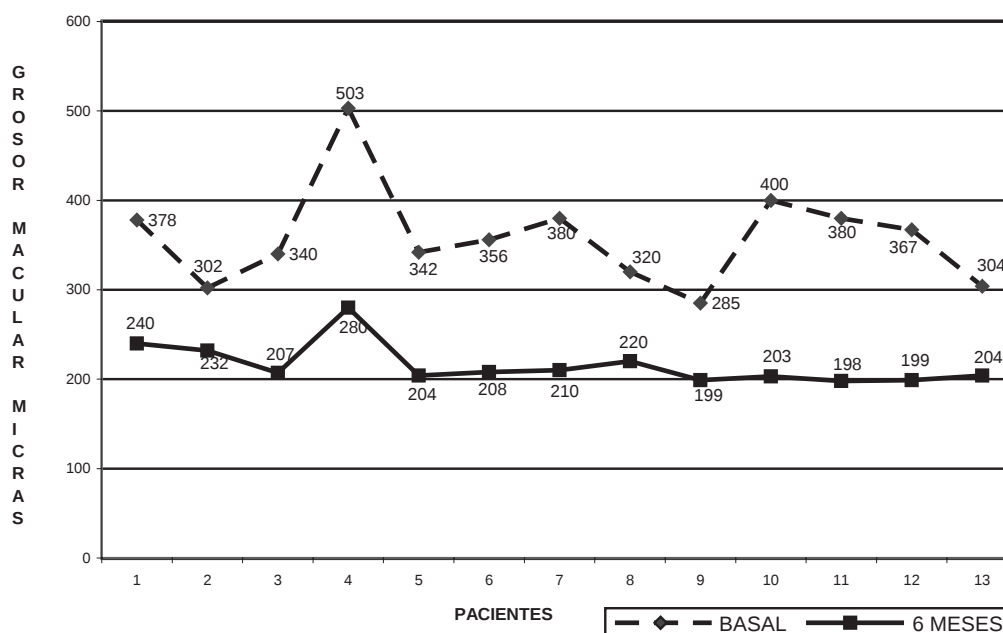
Tradicionalmente la retinopatía diabética se ha tratado con fotocoagulación con láser de argón que ha demostrado ser, según los estudios multicéntricos de los años 80, una arma poderosa para prevenir o retrasar la ceguera en estos pacientes. En el caso del edema macular diabético clínicamente

significativo, ya sea focal o difuso, también se ha demostrado que la fotocoagulación, en parrilla o focal, retrasa la pérdida visual, aunque sólo en un porcentaje mínimo puede haber una mejoría de la misma.

Diferentes estudios han demostrado que, al realizar cirugía de catarata, se aprecia un aumento en la progresión de la retinopatía diabética y también la aparición o empeoramiento del edema macular, aunque pocos estudios recientes realizados con técnicas de facoemulsificación poco invasivas no han demostrado una progresión de la retinopatía y/o edema macular más allá del curso natural de esta complicación.

En todo caso, al enfrentarnos con un paciente que curse con catarata y edema macular, los lineamientos de tratamiento están ya establecidos: realizar fotocoagulación si la opacidad del

Gráfica 2. Distribución del OCT basal y de seis meses



cristalino previa a la cirugía lo permite, o bien hacerla casi inmediatamente después de la extracción del cristalino opaco. En todo caso, en los pacientes que cursan con edema macular, sobre todo difuso, el pronóstico en cuanto a recuperación visual es más bien pobre. Esto se debe, en parte, al efecto térmico del láser que destruye fotorreceptores y, en parte, a que no se logra una reducción muchas veces del edema macular o este es más bien crónico, con la consiguiente disminución en la cantidad de fotorreceptores viables a nivel central (11).

Se han explorado otras alternativas de tratamiento adyuvante a la fotocoagulación en los pacientes que cursan concomitantemente con catarata y edema macular diabético. Una de ellas es la vitrectomía. Con el advenimiento de la tomografía óptica coherente, en muchos casos de edema macular se ha podido documentar el llamado síndrome de tracción vitreoretiniana implicado en dicho edema. Al realizar la vitrectomía, sobre todo con remoción de la hialoides posterior (que en algunos casos por no visualizarla no se logra), el edema cede y puede haber mejoría del engrosamiento macular y de la agudeza visual. Se han reportado incluso casos en donde aun no habiendo evidencia de síndrome de tracción vitreomacular, el simple hecho de realizar vitrectomía puede producir un mejoramiento en el edema y la función macular, probablemente por la remoción de factores proangiogénicos como el factor de crecimiento vascular endotelial. Dicho factor se haya implicado en la ruptura de la barrera hematorretiniana y el subsiguiente trasudado y edema en el tejido macular.

La vitrectomía como tal no está exenta de riesgos, como desprendimiento de retina, neovascularización de iris y ángulo con el consabido glaucoma neovascular que termina muchas veces con la visión del paciente. Aun cuando la introducción de los sistemas de endofotocoagulación han bajado mucho las tasas de glaucoma neovascular, éste sigue siendo una complicación latente. Lo anterior se debe, en parte, a que persisten niveles significativamente altos del VEGF una vez hecho el procedimiento (26).

En años recientes ha tomado auge la terapia farmacológica intravítrea como adyuvante o monoterapia en la retinopatía diabética y el edema macular. Dentro de los que más se han descrito están la triamcinolona y los anticuerpos contra el VEGF (pegaptanib, ranibizumab, bevacizumab). Todas esas terapias farmacológicas intravítreas han mostrado resultados prometedores en el tratamiento del edema macular. Sin embargo, también tienen sus inconvenientes de todos conocidos. En el caso de la triamcinolona, su efecto está limitado a pocos meses, existe el riesgo de endoftalmitis, desprendimiento o hemorragia vítrea y glaucoma secundario a esteroides que, en algunos casos, puede no llegar a controlarse con terapia farmacológica y, por último, formación de catarata. La triamcinolona ya ha sido descrita como adyuvante en la vitrectomía al permitir la visualización del vítreo y hialoides posterior y facilitar así su remoción. En el caso de los factores antiangiogénicos, específicamente hablando del bevacizumab, ya se ha reportado que produce mejoría del edema macular y regresión de las lesiones de la retinopatía diabética, sobre todo de los neovasos. Sin embargo, la aplicación intravítrea de estos

medicamentos también debe ser en forma repetida conllevando los riesgos de desprendimiento de retina, hemorragia vítrea y endoftalmitis, empleados en forma aislada.

El propósito de nuestro estudio fue realizar un procedimiento en pacientes que cursaban con catarata y edema macular diabético combinando las alternativas que prescindieran del láser aplicado en el área macular, con el objetivo de determinar la evolución de esta cohorte de pacientes en un periodo de seguimiento de 6 meses. Pudimos encontrar una mejoría en la agudeza visual en 11 de los 13 pacientes estudiados con un decremento importante en el grosor central macular al final del seguimiento. El estudio de La Heij y cols. (12) mostró mejoría significativa de la visión, aunque el seguimiento fue menor al de nuestro estudio, empleando únicamente vitrectomía. Patel y colaboradores (14), por otro lado, no vieron diferencia alguna al comparar la terapia con láser *versus* la vitrectomía vía *pars plana*. El uso de triamcinolona ha sido tema de múltiples estudios en los que se ha visto un beneficio tangible en la reducción del grosor macular y, en algunos casos, mejoría de la agudeza visual, en especial en el tratamiento de edema macular refractario a laserterapia. Sin embargo, el efecto del medicamento sigue siendo temporal y, en muchas ocasiones, se requieren reinyecciones con los consabidos riesgos que esto implica (15-17). En otros casos se ha utilizado en la cirugía vitreoretiniana para visualizar mejor la hialoides posterior y poder removerla con mayor facilidad (18,19). Los antiangiogénicos se han utilizado recientemente para el tratamiento de las retinopatías isquémicas con aparentemente menos riesgos, aunque los tratamientos exceden muchas veces las capacidades financieras de nuestros pacientes. El bevacizumab, aunque no aprobado por la FDA para su empleo oftalmológico, es mucho más accesible, de tal suerte que los pacientes pueden con mucho sufragarlo más fácilmente (21).

El empleo de esta terapia quirúrgica-farmacológica pretende esclarecer la seguridad, el costo-beneficio, los efectos a largo plazo sobre la agudeza visual y si es una alternativa a largo plazo para nuestros pacientes con estas dos complicaciones de la diabetes mellitus: catarata y edema macular.

REFERENCIAS

1. Diabetes control and complications trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of the long term complications in insulin dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1993; 329:977-986.
2. Diabetes control and complications trial Research Group. The relationship on glycemc exposures to the risk of development and progression of retinopathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes* 1995; 44:968-993.
3. Diabetes control and complications trial Research Group. Perspectives in Diabetes: the absence of a glycemic threshold for the development of long term complications: the perspective of the diabetes Control and Complications Trial.
4. DRS report no. 8 The Diabetic Retinopathy Study Research Group. *Ophthalmology* 1981; 88:583-600.
5. Early treatment of Diabetic Retinopathy Study. Report no. 9 Early treatment of Diabetic Retinopathy Study Group. *Ophthalmology* 1991; 98:766-785.

6. Early treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema ETDRS report no. 1. *Arch Ophthalmol* 1985; 103:1796-1806.
7. Early treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Techniques for scatter and local photocoagulation treatment of diabetic retinopathy. ETDRS report no. 3. *Int Ophthalmol Clin* 1987; 27:254-264.
8. Early treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Photocoagulation for diabetic macular edema ETDRS report no. 4. *Int Ophthalmol Clin* 1987; 27:265-272.
9. Early treatment Diabetic Retinopathy Study Research Group. Treatment techniques and clinical guidelines for photocoagulation of diabetic macular edema. ETDRS report no. 2. *Ophthalmology* 1987; 94:761-774.
10. Han DP, Miller WF, Burton TC. Submacular fibrosis after photocoagulation for diabetic macular edema. *Am J Ophthalmol* 1992; 113:513-521.
11. Ai E. Current management of diabetic retinopathy. *West J Med* 1992; 157(1):67-70.
12. La Heij EC, Hendrikse F, Kessels AG, Derhaag PJ. Vitrectomy results in diabetic macular oedema without evident vitreomacular traction. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2001; 239(4):264-70.
13. Thomas D, Bunce C, Moorman C, Laidlaw DA. A randomized controlled feasibility trial of vitrectomy versus laser for diabetic macular edema. *Br J Ophthalmol* 2005; 89(1):81-6.
14. Patel JL, Hykin PG, Schadt M y cols. Diabetic macular edema: pilot randomized trial of pars plana vitrectomy versus macular argon photocoagulation. *Eye* 2005; 29.
15. Martidis A, Duker JS, Greenberg PB y cols. Intravitreal injection of triamcinolone for refractory diabetic macular edema. *Ophthalmology* 2002; 109:920-927.
16. Jonas JB, Kreissing I, Sofker A y cols. Intravitreal injection of triamcinolone for diffuse macular edema. *Arch Ophthalmol* 2003; 121: 57-61.
17. Massin P, Audrin F, Haouchine B y cols. Intravitreal triamcinolone acetone for diabetic diffuse macular edema. *Ophthalmology* 2004; 111: 218-225.
18. Shah GK, Rosenblatt BG, Blinder KG y cols. Triamcinolone assisted internal limiting membrane peeling. *Retina*; 25(8): 972-5.
19. Doi N, Uemura A, Nakao K, Sakamoto T. Vitreomacular adhesion and the defect in posterior cortex visualized by triamcinolone-assisted vitrectomy. *Retina* 2005; 25(6):742-5.
20. Mathews MK, Merges C, McLeod DS y cols. Vascular endothelial growth factor and vascular permeability changes in human diabetic retinopathy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1997; 38:2729-2741.
21. Ferrara N, Hillan KG, Novotny W. Bevacizumab (Avastin), a humanized anti-VEGF monoclonal antibody. *Biochem Biophys Res Commun* 2005; 333(2):289-91.
22. Gupta A, Gupta V. Diabetic maculopathy and cataract surgery. *Ophthalmol Clin North Am* 2001; 14(4):625-37.
23. Squirrell D, Bhola R, Bush J, Winder S, Talbot JF. A prospective, case controlled study of the natural history of diabetic retinopathy and maculopathy after uncomplicated phacoemulsification cataract surgery in patients with type 2 diabetes. *Br J Ophthalmol* 2002; 86(5):565-71.
24. Kreper K, Biowski R, Scherey S y cols. Cataract surgery in patients with diabetic retinopathy: visual outcome, progression of diabetic retinopathy, and incidence of diabetic macular edema. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2002; 240(9):735-740.
25. Patel JJ, Hykin PG, Cree IA. Diabetic cataract removal: postoperative progression of maculopathy—growth factor and clinical analysis. *Br J Ophthalmol* 2006; 90(6):697-701.
26. Itakura I, Kishi S, Kotajima N, Murakami N. Persistent secretion of vascular endothelial growth factor into the vitreous cavity in proliferative diabetic retinopathy after vitrectomy. *Ophthalmology* 2004; 111:1880-84.